

Cours 2

Préparation des doses

le risque toxicologique

Définition de la toxicité*

☞ La toxicité d'une substance peut-être définie comme sa « capacité à produire des effets néfastes sur un organisme vivant »

- 1. Définition :

Toxique = Xénobiotique

Substance étrangère à la vie (de l'homme) ; toxique pour l'organisme, provoquant des troubles plus ou moins graves, passagers ou durables, de façon immédiate ou différée.

☞ La toxicité de l'aliment peut-être :

-Naturelle ou Intrinsèque (qui vient de l'intérieur) :
l'aliment contient une substance toxique naturellement présente ou apparue au cours d'un traitement technologique (fermentation, fumage..)

- Extrinsèque (qui vient de l'extérieur) , elle est le résultat d'une contamination par un produit introduit dans l'aliment au cours de sa production ou de sa fabrication de manière intentionnelle (additif..) ou accidentelle (lavage, matériaux).

- La toxicité d'une substance dépend de :
 - sa nature
 - la quantité ingérée = dose
 - la durée ou fréquence de consommation
 - la sensibilité de l'individu

Origine de la toxicité

Nitrate dans les légumes

Les nitrates répandus dans les sols ne polluent pas seulement l'eau, ils restent aussi dans les légumes

Sept personnes intoxiquées après un repas de **champignons**. Une fillette de 4 ans succombe

**Toxicité
extrinsèque**

**Pollution
agricole**

**Toxicité
intrinsèque
(naturelle)**



PRINCIPAUX TYPES D'INTOXICATIONS

1- Intoxications accidentelles :

consommation de végétaux toxiques, absorption de liquide toxique (lessive de soude , eau de javel, acide chlorhydrique), ingestion de poudre toxique, intoxication par le mono-oxyde de carbone

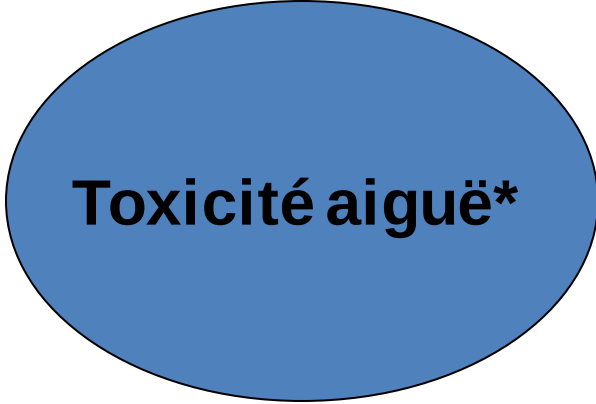
2 -Intoxications médicamenteuses

3 Intoxications professionnelles: des intoxications professionnelles peuvent se produire en raison de l'utilisation de toxiques dans divers domaines , en particulier dans l'industrie et en agriculture (toxicité aiguë ou chronique), qui résultent de l'absorption répétée (inhalation , contact dermique, ingestion) de substances nocives (plomb ,arsenic, mercure ,solvants, pesticides)

4-Intoxications alimentaires (contamination d'aliments toxiques)

5-Intoxications d'origine microbienne (ex : les maladies à transmission hydrique :MTH)

Les trois types de toxicité :



Toxicité aiguë*

Les signes apparaissent **rapidement après l'ingestion de la substance**, de façon plus ou moins intense selon la dose ingérée

Elle résulte de l'administration d'une dose unique ou de fractions de doses réparties sur 24 h. Elle entraîne la mort ou une anomalie particulière comme les troubles nerveux, une altération de la formule sanguine.

Exemples :

- dose excessive d'alcool : ivresse
- neurotoxine de champignon : vomissement et diarrhée puis mort

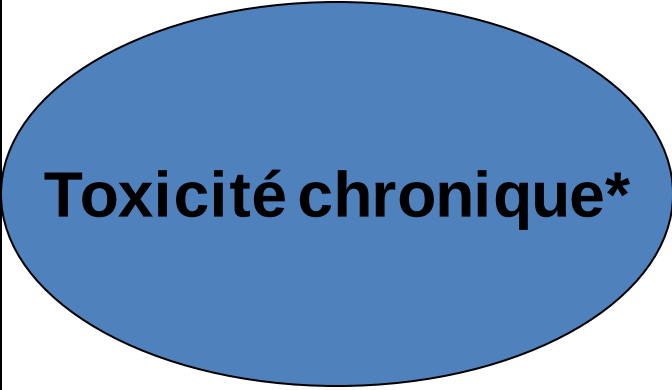
**Toxicité subaiguë*
ou Toxicité à court terme**

Les signes apparaissent **après une courte durée de consommation** (mois, années)

Elle est due à l'ingestion de doses répétées du produit toxique **Elle résulte de l'administration d'une substance pendant une période allant de 14 jours à 3 mois (expositions répétées pendant un temps limité).**

Exemples :

-doses répétées de tabac : bronchite, sinusite, essoufflement



Toxicité chronique*

Résulte de l'absorption répétée, pendant un temps suffisamment long (+ 90 jours – 18 mois) de faibles doses de toxique.

▪ Il s'agit d'une toxicité qui apparaît par cumul du toxique dans l'organisme appelée « toxicité cumulative »

Exemples :

- plomb : saturnisme atteinte du système nerveux ;
- alcool : cirrhose du foie ;
- dioxine : effet cancérigène, trouble de la reproduction ;
- polyphénols : effet tératogène (déformation du fœtus)...

Le meilleur test de validité d'effet est l'établissement d'une relation quantitative entre un effet et la dose administrée

la dose est exprimée en poids pour une absorption digestive ,

en concentration par g/surface pour une application cutanée,

en concentration /litre d'air (ou m³) en cas d'inhalation

Effet local et effet systémique

L'effet local correspond à une action immédiate du produit au niveau de la zone de contact : tube digestif, peau, appareil respiratoire.

L'effet systémique résulte de l'action du toxique après absorption et distribution dans différentes parties de l'organisme humain

Les phases du processus d'intoxication

-La phase d'exposition : mise en contact avec le toxique suivie de sa résorption

-La phase toxico cinétique : elle commence après la résorption et aboutit à la présence du toxique dans le milieu intérieur . La nature et l'intensité des effets d'un xénobiotique sur un organisme sont en relation avec la concentration du produit actif au niveau des organes cibles. Celle- ci dépend de la dose introduite et de facteurs tels que l'absorption ,la distribution ,le métabolisme et l'excrétion (ADME).

La fraction de substance qui passe de la phase d'exposition à la phase toxico cinétique détermine sa disponibilité chimique

- La phase toxico dynamique (interaction avec le tissu cible)

La fraction de substance qui passe de la phase toxico cinétique à la phase toxico dynamique détermine la disponibilité biologique ou bio disponibilité. C'est à l'issue de la phase toxico dynamique que l'on peut observer les effets toxiques d'une substance.

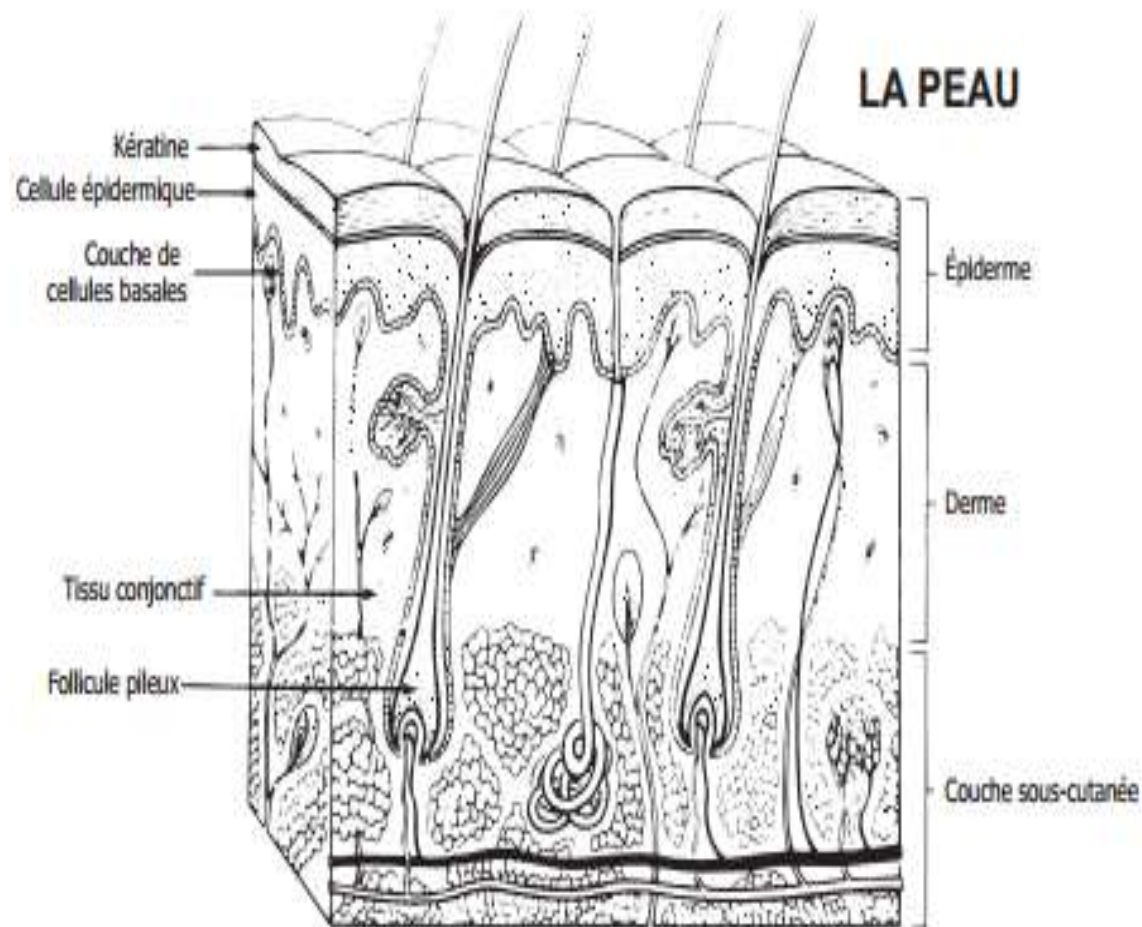
Absorption : différentes voies de pénétration sont possibles

La voie cutanée :

La voie cutanée soit par absorption (voie percutanée) soit lésion (voie transcutanée).

-Voie oculaire :

elle concerne surtout les projections dans l'œil ou la survenue d'un phénomène irritatif dû à l'action d'un toxique au niveau de la muqueuse oculaire

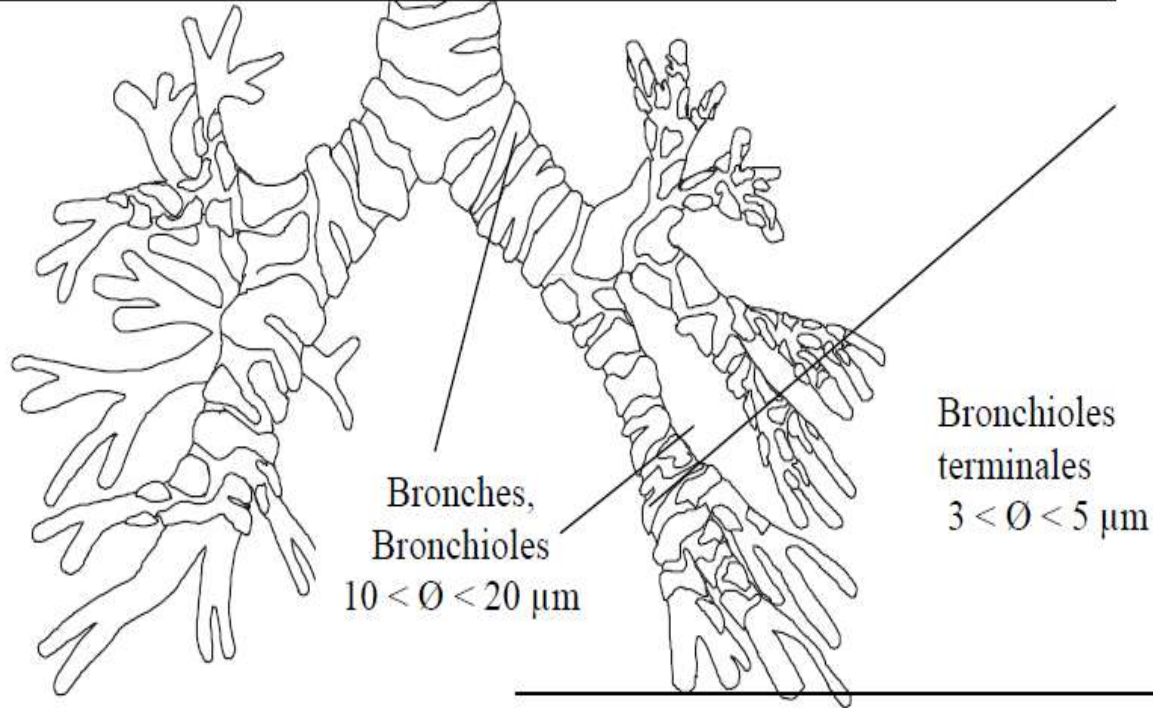


Voie pulmonaire :- La voie pulmonaire par inhalation de substances gazeuses ou de particules volatiles.

Les poumons ont une surface alvéolaire importante, qu'ils sont dotés d'un débit sanguin élevée et que les échanges entre l'air alvéolaire et le sang sont intenses. Cette voie est impliquée pour l'entrée des toxiques .

Fosses nasales, pharynx, larynx : $\varnothing > 30 \mu\text{m}$

Trachée : $20 < \varnothing < 30 \mu\text{m}$



Canal alvéolaire, alvéoles pulmonaires : $\varnothing < 3 \mu\text{m}$

Niveau de pénétration des particules dans les différents étages de l'arbre respiratoire

Voie digestive

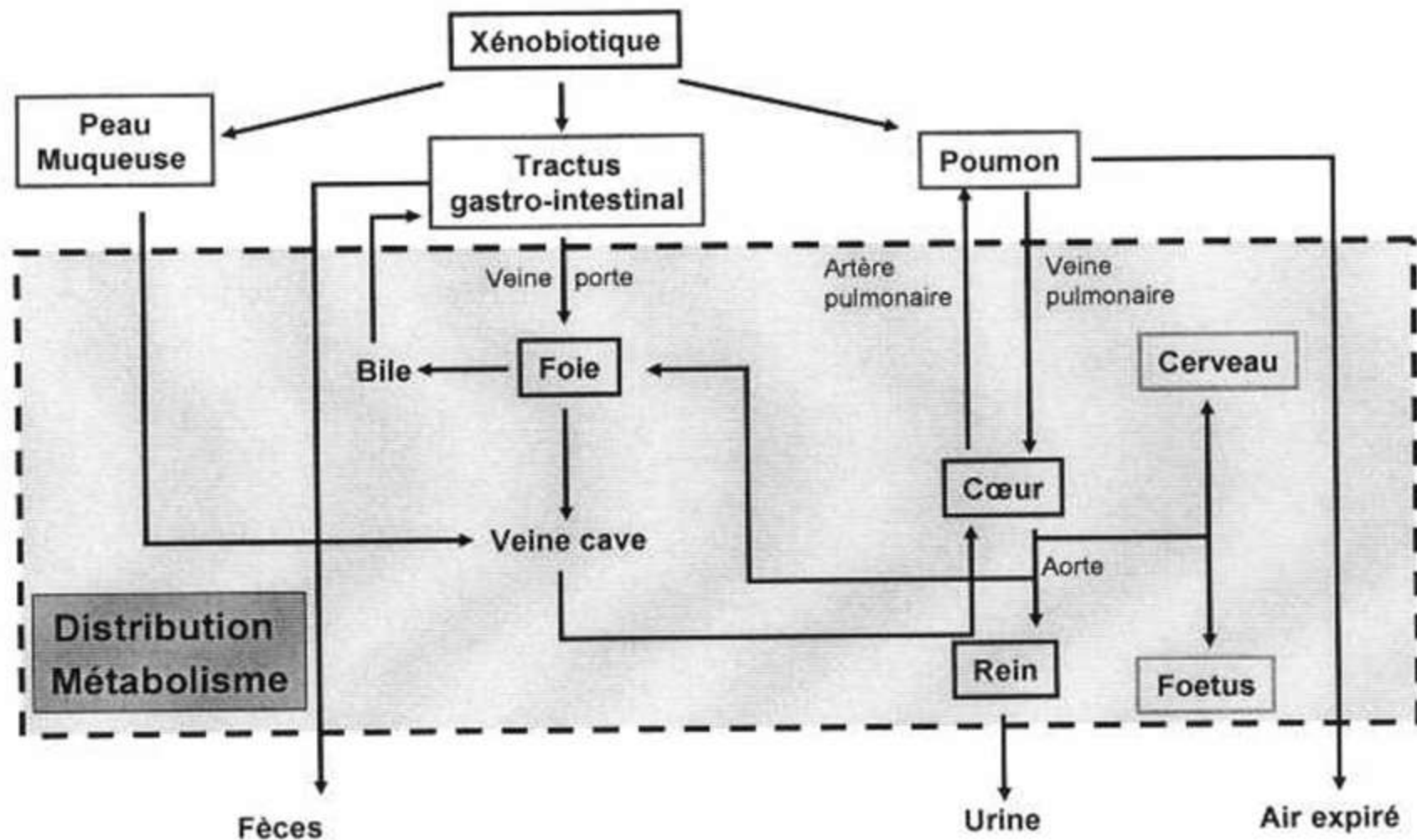
Les toxiques pénètrent dans le tube digestif avec l'eau, les aliments . En dehors de produits particulièrement caustiques, les effets ne se produisent qu'après absorption.

Le toxique passe par le foie qui est alors le principal organe d'inactivation et de transformation mais aussi le principal organe cible.

Une particularité de l'absorption digestive est le métabolisme de premier passage : la substance toxique , absorbé au niveau du tube digestif, passe par le foie, atteint le coeur et après passage pulmonaire se distribue dans l'ensemble de l'organisme.

Au niveau de la muqueuse intestinale et du foie, la substance toxique rencontre des enzymes susceptibles de le transformer en un ou plusieurs métabolites parfois actifs mais le plus souvent inactifs. C'est le métabolisme de premier passage (First past metabolism)

Devenir et voies de pénétration des toxiques dans l'organisme



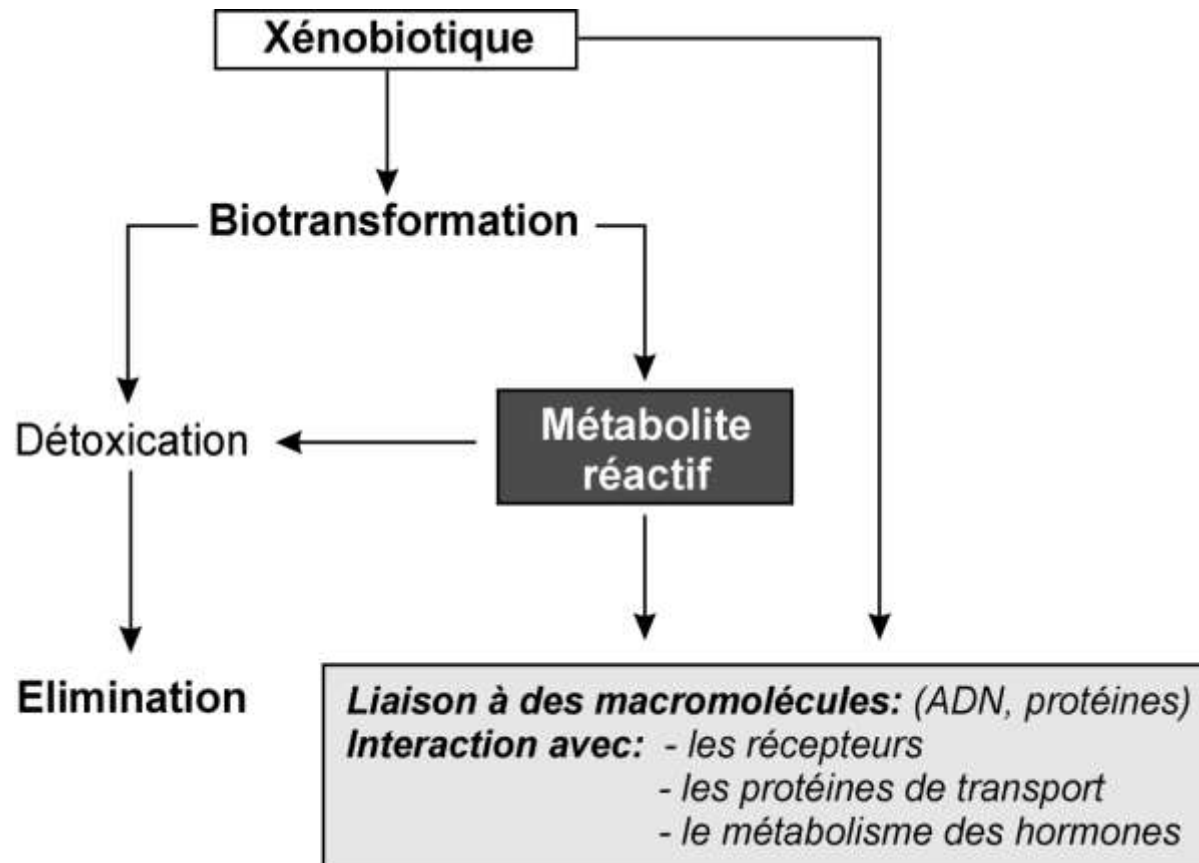
Risques résultants de l'ingestion de toxiques

Normalement, les produits toxiques sont évacués de l'organisme par **les urines et les selles**, après transformation ou non par le **foie** en un dérivé facile à évacuer du corps.

2 exceptions :

- Toxicité après biotransformation* = biotoxification:

une substance peut être inoffensive lorsqu'elle est absorbée par l'organisme. Elle passe dans le sang et est captée par le foie. Le foie transforme la substance en un dérivé toxique pour l'organisme par un processus d'activation toxique.



Exemple :

Nitrate → Nitrite → Nitrosamine
action flore intestinale

- Les nitrates sont inoffensifs
- Les nitrites peuvent oxyder l'hémoglobine qui devient incapable de fixer le dioxygène. Ceci provoque une détresse respiratoire notamment chez les nourrissons
- Les nitrosamines ont un effet fortement cancérigène

- Toxicité par accumulation* :

Certaines substances toxiques liposolubles sont évacuées très lentement de l'organisme (plusieurs mois, années) car le foie les transforme difficilement en dérivés évacuables par l'organisme. Ils s'accumulent dans les graisses. Une consommation régulière de doses entraîne le stockage d'une quantité importante de produits toxiques dans le corps (avec apparition de la toxicité).

Exemples :

- Certains plastifiants (PCB : polychlorobiphényle) accumulation dans tissu adipeux,
- Le plomb accumulation au niveau du système nerveux,
- Les dérivés chlorés de la dioxine s'accumulent dans lait de vache et contaminent les consommateurs

Xénobiotiques

Toxique direct

Toxique indirect:
protoxique

Métabolisation

Interactions avec les macromolécules
cellulaires
(protéines, lipides, acides nucléiques)

Vieillessement
cellulaire

Réponse du
système
Immunitaire

Effets spécifiques sur
les tissus
(foie, reins, poumons, ...)

Toxicité
génétique

inflammation

mutations

Effets Immunotoxiques
(allergie, immunodépression)

Organotoxicité
(hépatite, néphrite...)

Cancer
(sarcomes,
lymphomes)

Effets
tératogènes
(malformations)

Principes de l'évaluation toxicologique

Pour déterminer les paramètres toxicologiques d'un produit : On applique le produit sur des **cultures de cellules** ou des **animaux** et on observe les effets aigus, subaigus, chroniques. Les résultats sont extrapolés à l'homme. Ils sont complétés par les **études épidémiologiques** sur les populations humaines, enquêtes qui mettent en relation **les troubles observés dans une population et la présence d'une substance potentiellement toxique.**

Ex : l'amiante et certains cancers des poumons

-Des tests étudient les types de réponses à l'ingestion de substances toxiques :

- Effet morphologique, fonctionnel ou biochimique

Les effets mutagènes

Les effets tératogènes

les effets cancérigènes

1- Effet morphologique, fonctionnel ou biochimique

L'effet morphologique conduit à une modification tissulaire comme par exemple une *nécrose* ou une *néoplasie*. Il est généralement irréversible. L'effet fonctionnel correspond à un changement des fonctions d'un organe. Il est en général réversible comme par exemple la stéatose hépatique (apparition de vésicules lipidiques dans le foie : macrosécrétion) ou l'hépatite.

-des altérations biochimiques peuvent également se produire sans être accompagnées de changements morphologiques apparents (ex. : l'inhibition des cholinestérases causée par les insecticides organophosphorés).

2-Mutagenèse

Le phénomène de mutagenèse résulte d'interactions entre des agents *mutagènes* et le matériel génétique des organismes.

L'action se traduit par des *mutations* génétiques et/ou des modifications chromosomiques, les *gènes* se situant en un point précis d'un chromosome. Les mutations au niveau du gène correspondent à des modifications au niveau des molécules d'*ADN*. Le gène peut être morcelé ou recombiné au niveau des segments d'*ADN*.

Il y a une corrélation importante entre effets *mutagènes* et *cancérogènes* pour une même molécule

Exemple : L'action mutagène du méthylmercure est due à une fixation sur l'*ADN*, au fait du caractère électrophile du groupement CH_3Hg^+ qui se comporte comme un agent alkylant vis-à-vis des groupements azotés des bases nucléiques notamment de la thymine. Cette fixation aboutit à dénaturation de l'*ADN* qui explique des ruptures chromosomiques et les effets génétiques du méthylmercure

3-CANCEROGENESE

L'ADN des chromosomes du noyau cellulaire est la cible privilégiée des agents cancérogènes (produits chimiques, radiations ionisantes).

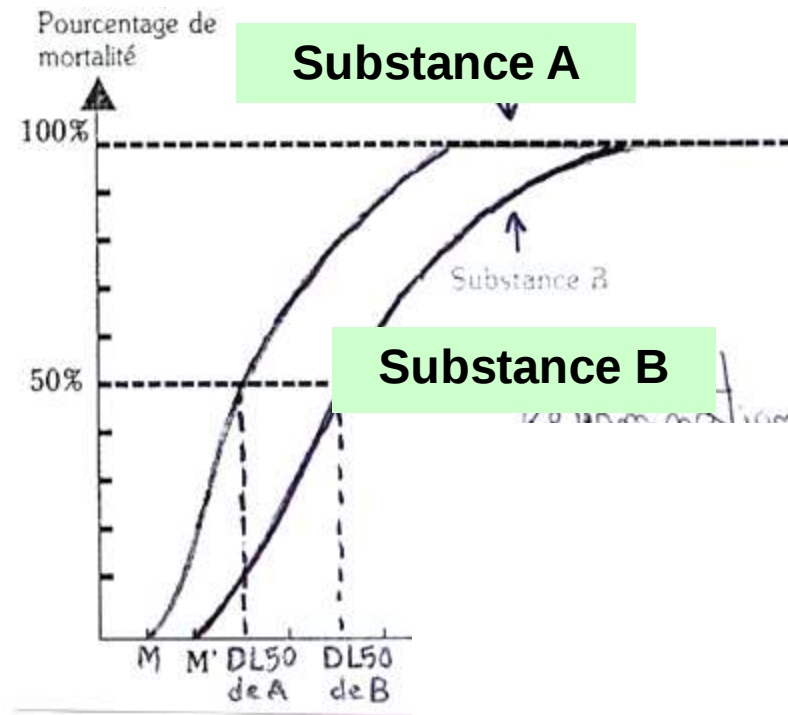
Processus pathologique entraînant l'apparition de cellules malignes, envahissant progressivement les tissus et capables de migrer en provoquant l'apparition de foyers secondaires (métastases).

4- TERATOGENESE:

Ce sont des substances qui agissent principalement sur l'embryon à des stades bien précis de son développement et qui induisent une ou des anomalies, se manifestant par des malformations.

Apparition de malformations congénitales au cours du développement de l'embryon (ou embryogenèse) après exposition de la femme enceinte à des facteurs d'altération exogènes.

Détermination de la DL 50 de 2 substances A et B



Quelle est la substance la plus toxique ?

toxicité B moins élevée que A car pour une dose unique plus faible A provoque la mort de 50% des cobayes

DL50

Dose Létale 50 = dose qui provoque la mort de 50% des animaux testés

Détermination de la "Toxicité aiguë"

- ▶ La substance à tester est administrée en une seule fois sur une ou plusieurs espèces animales. Les doses sont testées en concentration croissante.
- ▶ On note les symptômes d'intoxication, les organes atteints et la mortalité.
- ▶ Cette étude permet d'écarter les substances ayant une toxicité trop élevée et d'évaluer les risques liés à une exposition excessive accidentelle.



**Détermination
de la dose létale
50 ou DL 50 qui
provoque la mort de
50 % des
animaux testés**

Détermination de la toxicité à doses répétées

Toxicité à court terme ou "subaiguë"

- ▶ On administre à l'animal des doses répétées de la substance pendant une période de l'ordre de 10 % de la durée normale de vie soit 90 jours chez le rat.
- ▶ Cette étude permet d'établir des relations entre la dose administrée et les effets chroniques observés.
- ▶ On observe les effets sur la croissance, le comportement et la mortalité.



**Elle permet
de déterminer
la Dose
la plus Elevée
sans Effet.**

Toxicité à long terme ou "chronique"

- ▶ On administre à l'animal des doses répétées de la substance sur une longue période de sa vie, voire sur plusieurs générations.
- ▶ Cette étude permet d'établir des relations entre la dose administrée et les effets chroniques observés.
- ▶ On observe le comportement des animaux, la croissance, la constitution des portées, la manifestation d'effets tératogènes, la mortalité et la longévité.



**Elle permet
de déterminer
la Dose
la plus Elevée
sans Effet.**

- Détermination de la dose sans effet (DSE)

La DSE (dose sans effet) = quantité maximale de substance toxique qui peut être ingérée par un animal quotidiennement, pendant toute sa vie, sans provoquer de troubles physiologiques (en mg/Kg de poids corporel).

- Etablissement des doses journalières admissibles (= DJA)

Elle est calculée à partir de la DSE

$$\text{DJA humaine} = \text{DSE} / 100 \text{ (en mg/Kg de poids corporel)}$$

- Un facteur x 10 = facteur spécifique : on suppose que l'espèce humaine est 10 fois plus sensible que l'espèce animale testée la plus sensible.
- Un facteur x 10 = facteur de sécurité individuel : dans un groupe humain, tous les individus n'ont pas la même sensibilité; certains peuvent être 10 fois plus sensibles que la moyenne (enfants, femmes enceintes, personnes âgés,...)

Schéma du calcul de la DJA :

