

CHAPITRE III : Toxicologie

Notions de base sur la toxicologie

1. Définitions
2. Toxicité aiguë
3. Toxicité Chronique
4. Etude expérimentale en toxicologie
5. Toxicocinétique et toxicodynamie
6. Traitement des intoxications

Chapitre III . Toxicologie

Toxicologie La science des poison /Toxiques

Toxique Une substance qui produit une action nocive sur l'organisme vivant



Toutes les substances ont une action délétère sur l'organisme.



Elle se manifeste par des troubles d'une ou de plusieurs fonctions vitales pouvant conduire à la destruction de celle-ci, voir au décès de l'individu.

Ce sont la quantité et la voie d'exposition qui sont responsables de la toxicité du produit

But de la toxicologie

Analyser l'origine des substances toxiques

Leur effet physiologique

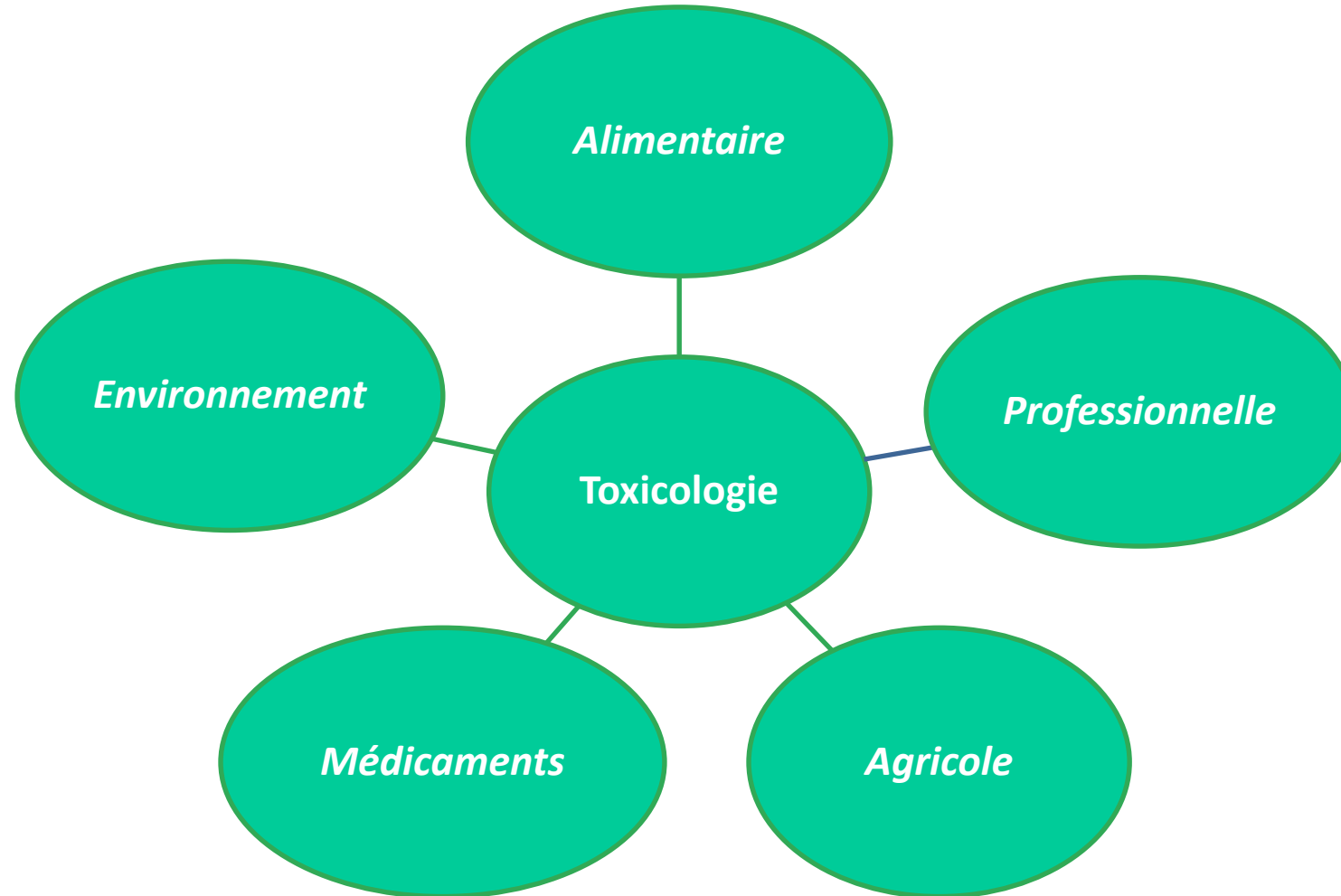
Leur mécanisme d'action

Les doses d'apparition de cette toxicité

Les moyens pour lutter contre leurs actions nocives

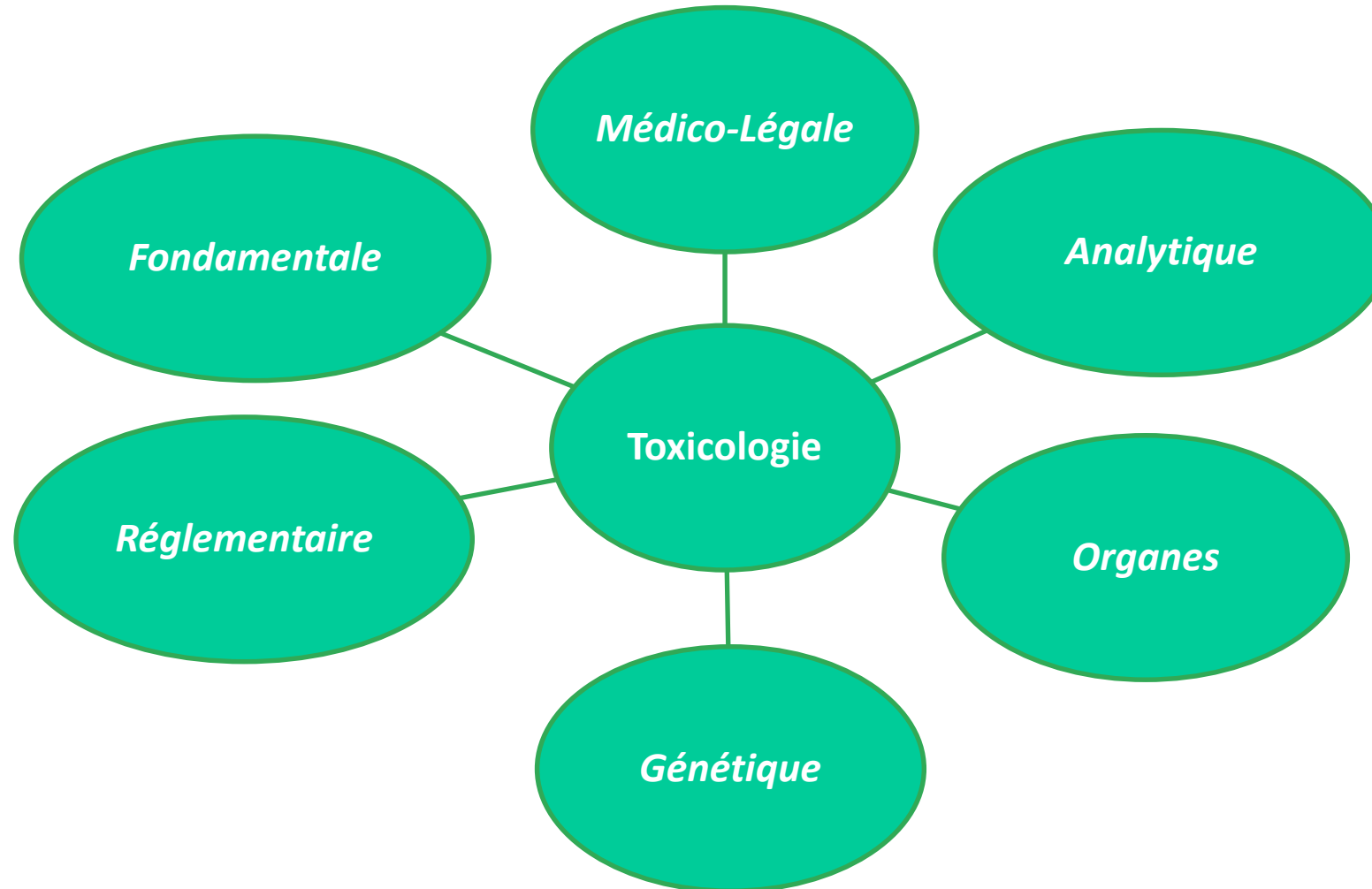
Chapitre III . Toxicologie

Domaines de la toxicologie



Chapitre III . Toxicologie

Spécialités de la toxicologie



Chapitre III . Toxicologie

Xénobiotique

Substance étrangère, extérieure à l'organisme, par opposition aux composants endogènes.
-les médicaments, les métaux, les pesticides, les alcools, les solvants, les perturbateurs endocriniens, les gaz toxiques

Toxicité

La capacité intrinsèque d'un agent chimique à avoir un effet nocif sur un organisme.

Danger

Une toxicité potentielle affectant toute personne pouvant être en contact avec une substance chimique donnée.

Risque

La probabilité d'apparition d'un effet nocif spécifique. Il est souvent exprimé en pourcentage de cas dans une population donnée pour une durée déterminée.

Intoxication

Maladie provoquée par l'introduction ou l'accumulation d'une substance toxique dans l'organisme.

Au cours d'une intoxication et quelque soit le *mode de pénétration* et quelque soit *la nature du toxique* (solide ou liquide), deux manifestations conjointes se produisent :

- Un effet du toxique sur l'organisme .
- Une action de l'organisme sur le toxique.

Origines d'intoxication

Intoxication volontaire (suicide ou crime) : médicaments, monoxyde de carbone « gaz d'échappement de voitures », pesticides produits domestiques, cyanure, etc.

Intoxication involontaire (accidentelle) : la plupart des cas chez les enfants, mais aussi pour l'adulte par faute de confusion : médicaments, champignons toxiques, produits domestiques, etc.

Catégories de toxicité

La toxicité se différencie selon *la nature du produit toxique* (toxicité directe ou indirecte) et selon *les effets toxiques* (aiguë / long terme)

Toxicité directe et indirecte

Toxicité directe

Le toxique produit ses effets néfastes sans aucune biotransformation.
Sa structure chimique est responsable de la toxicité

Ex. acides et bases forts (déboucheurs), oxydants (ingestion d'eau de javel), agents alkylants (anticancéreux), monoxyde de carbone

Toxicité indirecte

Le toxique n'est pas toxique tel quel mais nécessite une biotransformation pour révéler sa toxicité.

Le toxique est dit *protoxique*

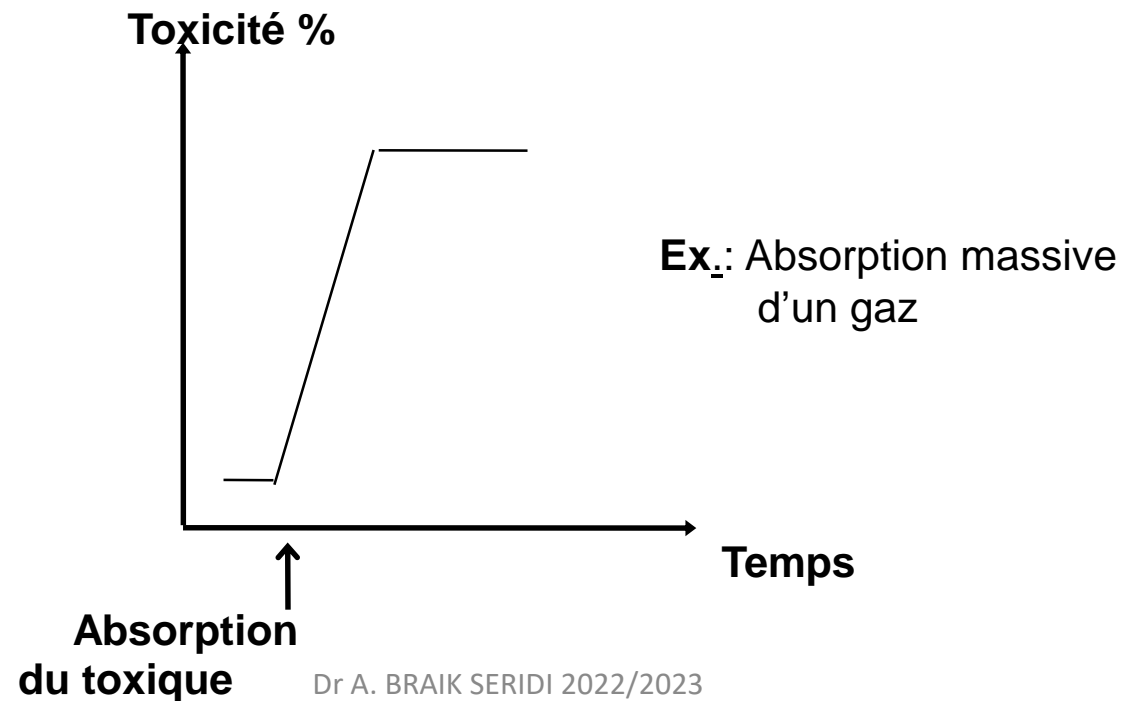
Ex. le paracétamol

Chapitre III . Toxicologie

Toxicité aigue

Définition

Résulte de l'absorption d'une forte quantité du toxique en une seule fois. L'étude porte sur une période allant de 24h à 14 jours. Les signes cliniques se manifestent très rapidement après l'ingestion ou l'exposition → effet toxique immédiat



Toxicité aigue

Détermination

La **DL₅₀** ou la dose létale 50 est la dose de substance causant la mort de 50 % d'une population animale donnée dans des conditions d'expérimentation précises.

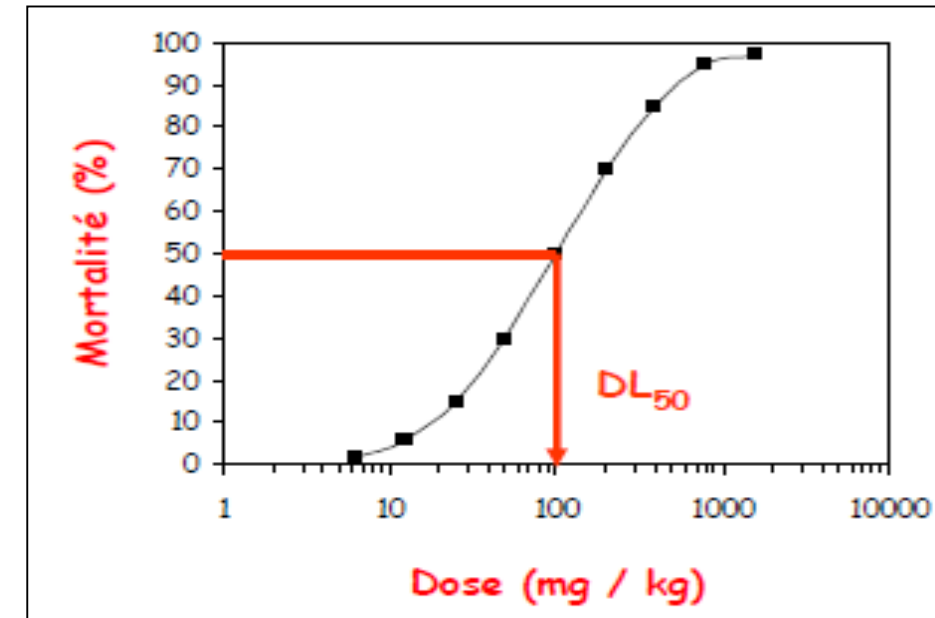
- Elle s'exprime en mg de xénobiotique testé par kg de poids corporel animal.
- Plus la DL₅₀ est élevée, plus la toxicité aiguë est faible.
- La valeur de la DL₅₀ peut être différente pour un toxique donné, selon la voie d'exposition (ex. : orale, cutanée, inhalation).

Chapitre III . Toxicologie

Toxicité aiguë

But

- Connaitre les effets de l'intoxication massive chez l'homme
- Identifier la nature des effets toxiques (dommage aux organes, état d'irritation)
- Déterminer la DL50 pour orienter les essais ultérieurs (situer la marge de tolérance du xénobiotique chez l'animal).



Chapitre III . Toxicologie

Toxicité aigue

Pour comparer la puissance ou l'intensité toxique de différents xénobiotiques, le même effet doit être mesuré → Effet létalité / mortalité

Pour comparer les valeurs de DL_{50} → utiliser des échelles de toxicité.

Echelle de Hodge et Sterner (1 → 6 extrêmement/ hautement/ modérément/ légèrement/ presque pas / relativement toxique)

Echelle de Gosselin, Smith et Hodge (6 → 1 Super/ extrêmement/ très / modérément/ légèrement/ presque pas toxique)

- Différence**
- au niveau de l'indice de toxicité de chaque classe
 - au niveau des termes utilisés pour décrire chaque classe

N.B.: Mentionner l'échelle à laquelle vous faites référence lorsque vous classez un produit

Toxicité aigue

Autres termes relatifs à la toxicité aigue

CL₅₀ est la concentration du produit chimique dans l'air qui tue 50 % des animaux d'essai dans un temps donné (généralement quatre heures).

Dans le cas d'études environnementales, elles peuvent aussi désigner la concentration d'un produit chimique dans l'eau

DL₀₁ dose létale pour 1 % de la population des animaux d'essai

DL₁₀₀ dose létale pour 100 % de la population des animaux d'essai

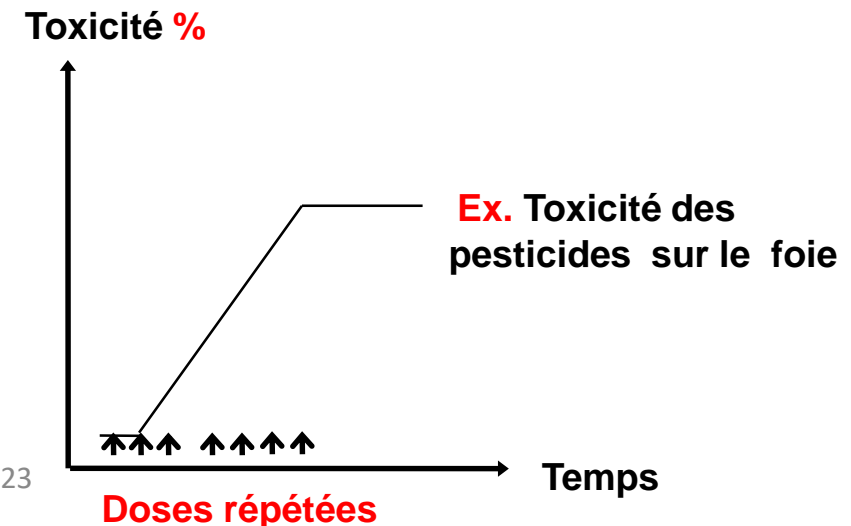
DL_{min} la dose la plus faible causant la létalité

Chapitre III . Toxicologie

Toxicité à long terme / Chronique

Définition

- L'étude porte sur un temps suffisamment long (supérieur à 10% de l'espérance de vie de l'espèce animale). De faibles quantités de toxiques sont administrées à l'animal de manière répétée, quotidienne ou périodique.
- La toxicité apparait par cumul du toxique dans l'organisme, c'est une « toxicité cumulative »
- Elle sert à déterminer l'effet cancérogène, mutagène, tératogène du produit.



Chapitre III . Toxicologie

Toxicité à long terme / Chronique

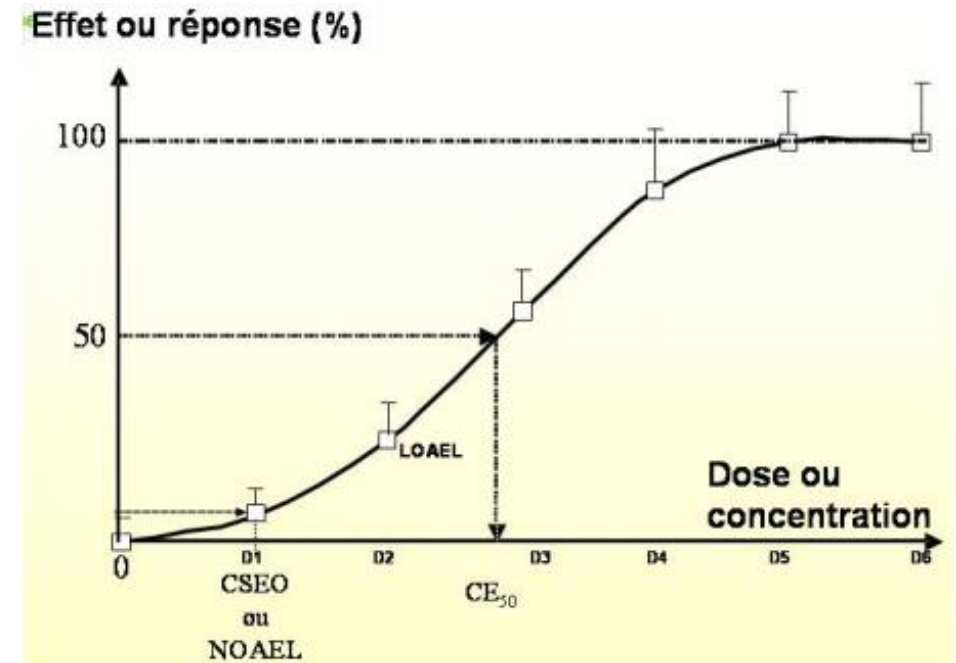
Détermination

La **DMEO** (dose minimale à effet observable) ou **LOAEL** (*Lowest adverse effect level*) correspond à la plus faible dose de substance pour laquelle un effet nocif se produit.

La **DSEO** (dose sans effet observable) ou **NOAEL** (*No observable adverse effect level*) correspond à la dose la plus élevée d'une substance n'ayant pas un effet nocif.

But

- Identifier la nature des effets toxiques cumulatifs et retardés après exposition répétée à un xénobiotique (organes cibles, signes cliniques)
- Déterminer la réversibilité ou l'irréversibilité de l'effet pour les doses avec effet toxiques.
- Estimer la NOAEL et la LOAEL



Toxicité à long terme / Chronique

Utilité des doses déterminées chez les animaux

$$VTR = \frac{\text{Dose critique}}{UF}$$

Calcul des Valeurs toxicologiques de référence ou VTR

Une VTR est un indice toxicologique qui permet de qualifier ou de quantifier un risque pour la santé humaine

Appliquer au NOAEL ou au LOAEL un certain nombre de *facteurs d'incertitude*. Le résultat est un niveau d'exposition jugé de sécurité acceptable

Exposition de l'homme < VTR → on n'observe pas un effet sanitaire indésirable

Exposition de l'homme > VTR → on ne peut pas quantifier un risque, on précise s'il est

→ Risque faible exposition est peu éloignée de la VTR

→ Risque important exposition est très supérieure à la VTR

Toxicité à long terme / Chronique

Facteurs d'incertitude

$$VTR = \frac{Dose\ critique}{UF}$$

Les UF reflètent à la fois l'incertitude scientifique existante sur la transposition d'une espèce et d'un individu à l'autre comme sur la transposition d'une situation d'exposition à une autre ou sur la disponibilité des connaissances au moment de la construction de la VTR.

La valeur haute de 10 pour chaque UF est utilisée par défaut, lorsque aucune connaissance ne permet de la réduire. L'application d'une valeur plus faible doit être argumentée par des éléments scientifiques pertinents.

Chapitre III . Toxicologie

Etude expérimentale en toxicologie

Types d'étude

ETUDE IN VIVO

→ Sur l'animal entier (souris, rat, hamster, lapin, oiseau, poisson, lombric...)

ETUDE EX VIVO

→ Sur organe isolé (foie, muscle, cœur, intestin...)

ETUDE IN VITRO

- Sur Cellules en culture
- Sur Organites et constituants cellulaires (mitochondrie, lysosomes, microsomes)
- Sur macromolécules et molécules (ADN, enzymes, pores membranaires...)

ETUDE IN SILICO

- Propriétés physico-chimiques
- Relations structure – activité

Etude expérimentale en toxicologie

Evaluation toxicologique

L'apparition des effets toxiques d'une substance (médicament, additif) est évaluée par :

- L'examen du comportement
- L'examen de la croissance.
- L'examen de la formule sanguine.
- Des épreuves fonctionnelles, particulièrement celles qui se rapportent aux organes excréteurs (rein et foie et poumon)
- Des examens histologiques de différents organes (foie, rein,).
- Des examens spécialisés (respiration mitochondriale, tests de génotoxicité,...)

Chapitre III . Toxicologie

La pénétration d'un toxique depuis l'environnement jusqu'aux sites où il va exercer son effet toxique dans l'organisme peut être divisé en trois phases:

1. La phase d'exposition : tous les processus se produisant entre les divers toxiques ou les facteurs environnementaux ayant une influence sur eux.

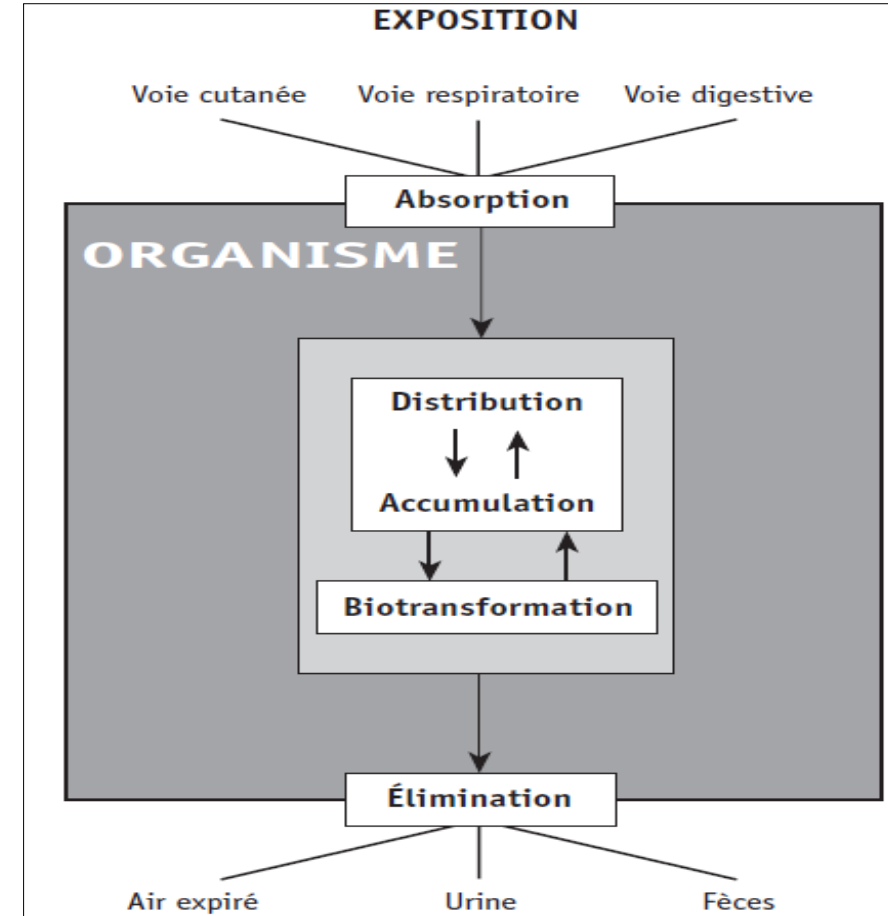
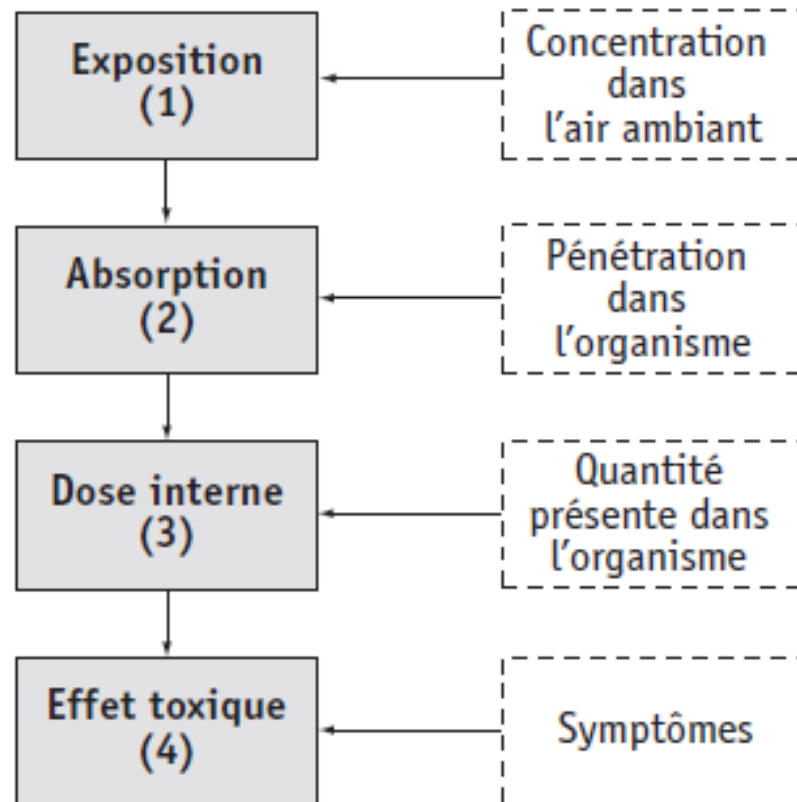
Des transformations chimiques peuvent se produire, de même qu'une dégradation, une biodégradation (les micro-organismes) ou une destruction des toxiques.

2. La phase toxicocinétique : englobe l'absorption des toxiques dans l'organisme et tous les processus ultérieurs: (transport, distribution et accumulation dans les tissus et les organes, biotransformation en métabolites et élimination des toxiques en dehors de l'organisme.

3. La phase toxicodynamique : correspond à l'interaction des toxiques avec des sites spécifiques d'action (à la surface ou à l'intérieur des cellules) responsables de l'effet toxique ultérieur.

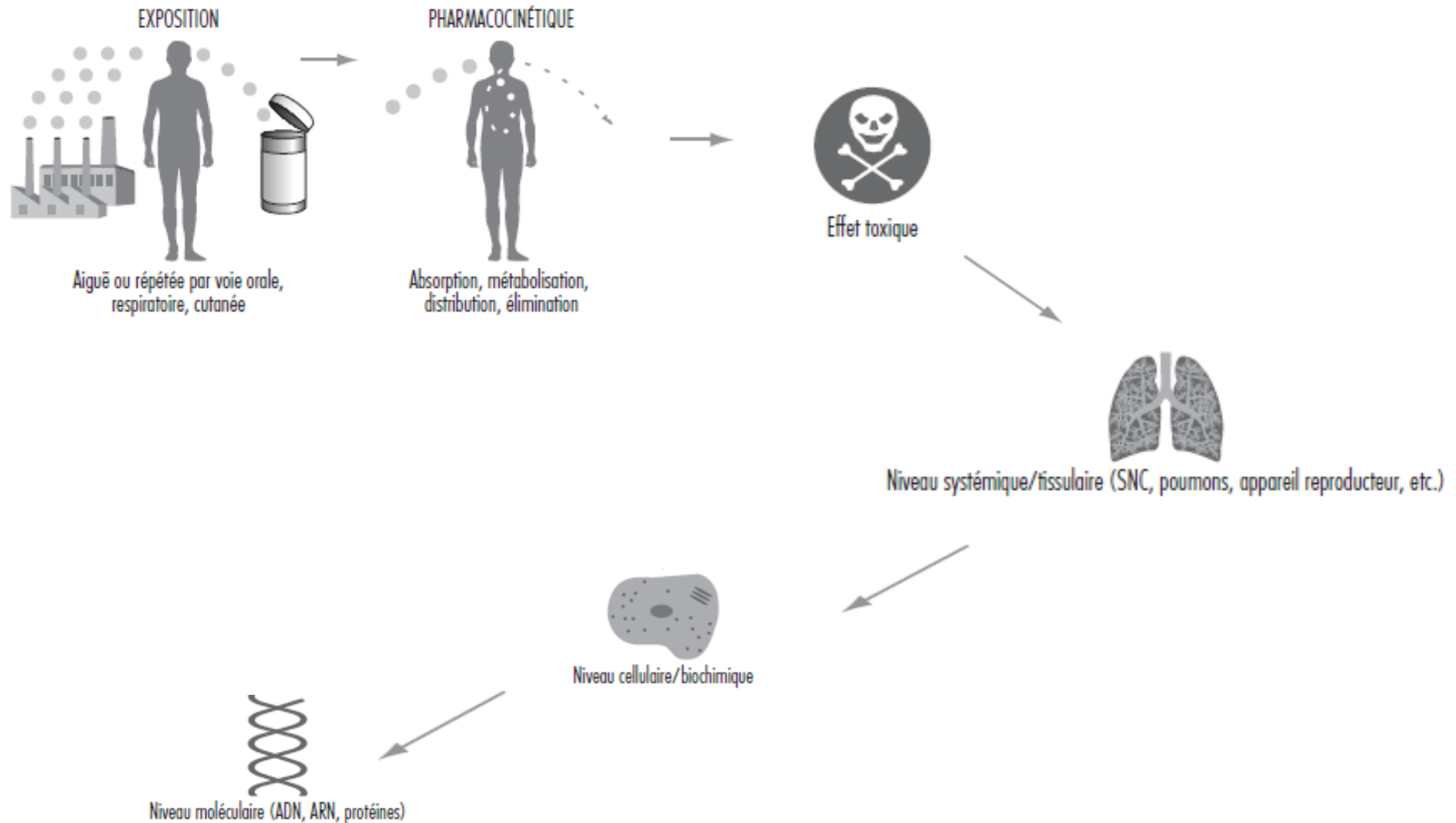
Chapitre III . Toxicologie

Toxicocinétique



Chapitre III . Toxicologie

Niveaux de l'atteinte toxique



Mécanismes moléculaires des attaques toxiques

Cibles moléculaires

- Enzymes
- Protéines fonctionnelles (molécule de transport, récepteurs)
- Lipides membranaires
- Acides nucléiques

Conséquences

Des perturbations du déroulement de réactions vitales :

- Inhibition de la biosynthèse des protéines ,
- Inhibition de la synthèse des acides nucléiques,
- Inhibition du métabolisme de l'énergie,
- Inhibition de l'homéostasie (équilibre électrolytique)

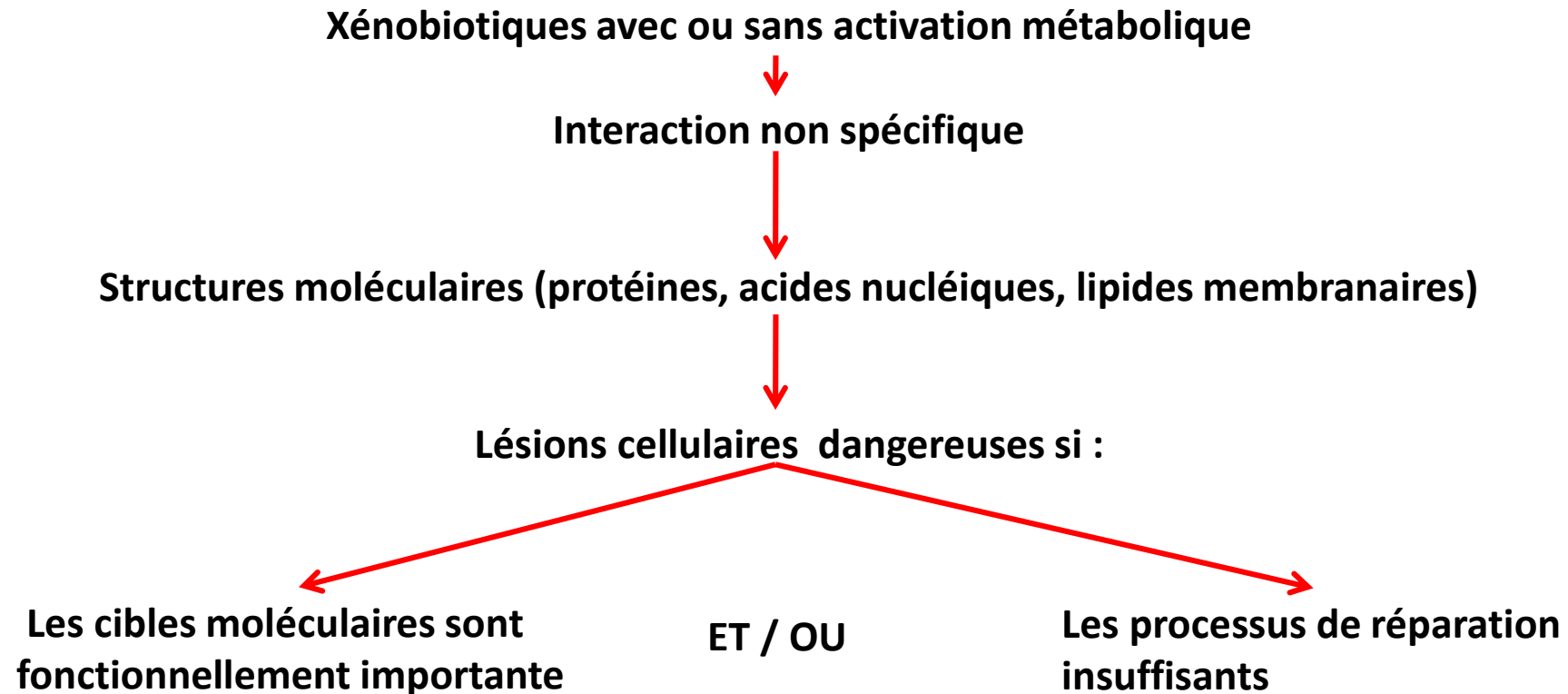
Effets toxiques au niveau moléculaire

- Antagonisme ou agonisme (récepteurs ou enzymes)
- Liaisons covalentes de toxiques ou de leurs métabolites à des molécules cellulaires clés.
- Lésions membranaires cellulaires par oxydation des lipides causée par les RL ((stress oxydant) → rupture de l'intégrité de la membrane cellulaire.
- Mutation → effet cancérogène potentiel

Chapitre III . Toxicologie

Principes de toxicodynamie

Les cibles moléculaires de toxicité des xénobiotiques sont plus ou moins spécifiques

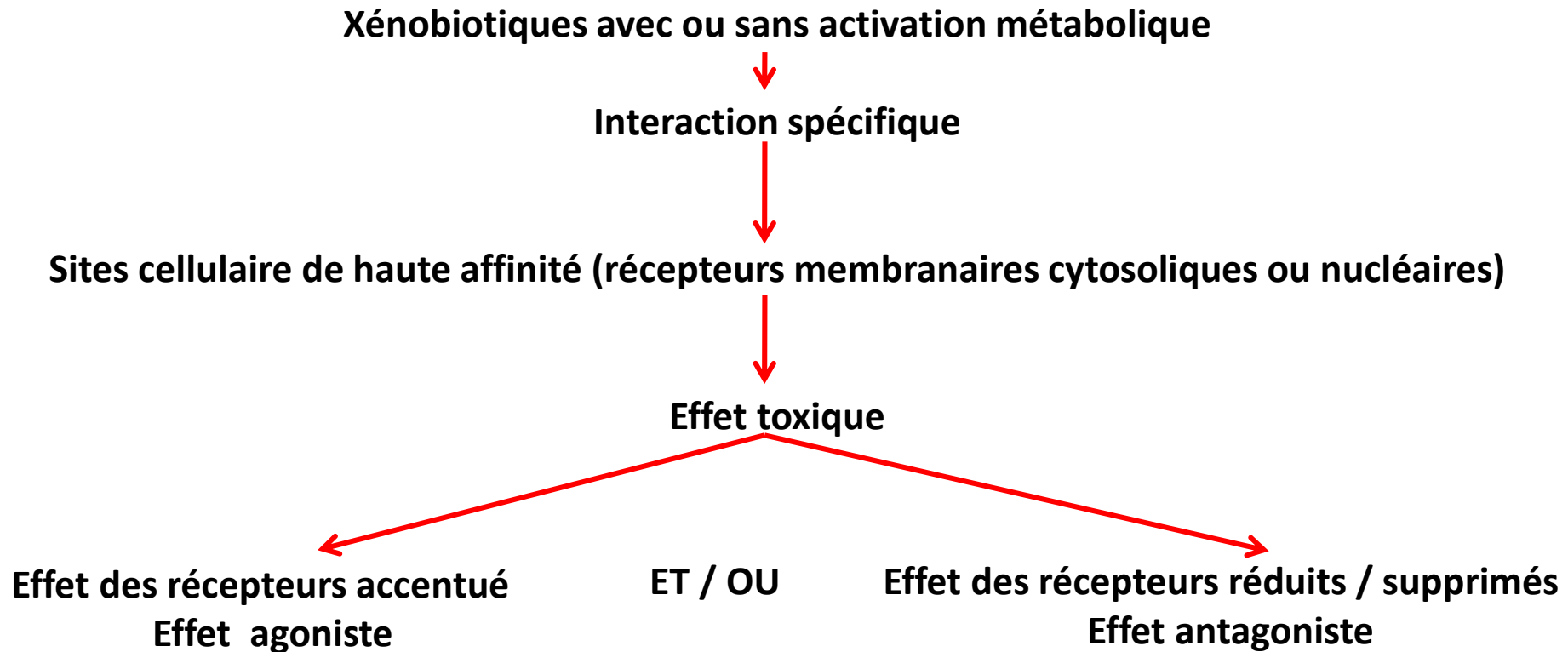


Exemple: Toxicité des métaux lourds, les radicaux libres

Chapitre III . Toxicologie

Principes de toxicodynamie

Les cibles moléculaires de toxicité des xénobiotiques sont plus ou moins spécifiques



Exemple: récepteurs cholinergiques nicotinique / agoniste: insecticides organophosphorés
antagoniste: curare → effet toxiques: troubles fonctionnels musculaires

Chapitre III . Toxicologie

Lors d'une intoxication, le médecin doit intervenir le plus rapidement possible en :

- Vérifiant les fonctions vitales de l'organisme
- Neutralisant la toxicité à l'aide d'un traitement spécifique, utilisation d'antidotes
- Diminuant l'absorption du toxique → traitement évacuateur
- Facilitant l'élimination du toxique → traitement épurateur

Traitement évacuateur

Absorption orale: selon le délai écoulé depuis l'ingestion, la nature du patient (âge), de son état de conscience et la nature du toxique on peut effectuer:

Un vomissement / un lavage gastrique: si le toxique est acide ou basique, fort ou irritant le lavage ne peut pas être effectué.

Ex. intoxication au paracétamol dans les 6 heures suivant l'ingestion

Adsorption sur le charbon actif: neutralisation des toxiques et élimination fécale facilitée

Ex. benzodiazépines, paracétamol, salicylés, digitaliques et substances qui suivent un cycle entéro-hépatique (théophilline, phénobarbital).

NB. Le charbon actif n'est pas utilisé pour les substance non adsorbables (acides bases, alcools, métaux lourds)

Absorption pulmonaire: la victime est soustraite de l'atmosphère toxique.

Absorption cutanée: lavage abondant à l'eau à 15°C pendant au moins 15 min.

Traitement épurateur

Épuration rénale: selon le délai écoulé depuis l'ingestion, la nature du patient (âge), de son état de conscience et la nature du toxique on peut effectuer:

Augmentation de la diurèse: en utilisant les diurétiques

Piégeage du toxique dans les urines par modification du pH

Ex. alcalinisation des urines par le bicarbonate de sodium en perfusion pour piéger l'aspirine ou les barbituriques.

Épuration extrarénale: par hémodialyse dans les cas d'intoxication par des molécules dialysables (éthylène glycol, méthanol)

Traitement symptomatique

Maintenir les fonction vitales de l'organisme

Fonction respiratoire: libérer les voies aériennes, ventilation assistée (oxygène, intubation et respiration artificielle). **Ex.** intoxication aux morphiniques.

Fonction cardiovasculaire: monitoring cardiaque, maintien de l'équilibre hémodynamique, acidobasique.

Fonctionnement neurologique: lutte contre les convulsions.

Antibiothérapie générale et digestive: pour éviter un choc septique.

Antidotes

Définition: des substances visant à empêcher l'action du toxique lorsque l'état clinique du patient est stabilisé. Ils viennent en plus d'un traitement symptomatique.

Mécanismes d'action des antidotes

Modification de la toxicocinétique du poison

→ Formation de complexes insolubles empêche l'absorption systémique et facilite l'élimination par les selles. **Ex.** sels de calcium, charbon actif

→ Neutralisation des toxiques dans le sang, diffusion limitée, élimination rénale facilitée. **Ex.** les chélateurs de métaux (EDTA), les anticorps digitaliques.

→ Action sur le métabolisme.

Ex. empêcher la transformation du protoxique en toxique (4-méthyl-pyrazole pour les éthylène glycols, méthanol).

Antidotes

Définition: des substances visant à empêcher l'action du toxique lorsque l'état clinique du patient est stabilisé. Ils viennent en plus d'un traitement symptomatique.

Mécanismes d'action des antidotes

Modification de toxicodynamie

→ Antagonisme spécifique. **Ex.** Naloxone pour l'intoxication aux opiacés. L'oxygène hyperbare pour l'intoxication au monoxyde de carbone

→ Neutralisation de la molécule: **Ex.** le sulfate de protamine, en se complexant aux héparines, neutralise l'effet anticoagulant des complexes héparine-antithrombine III.