

COURS DE TOXICOLOGIE

Dr.Merabti Ibrahim

**Master 1 (Parasitologie, Biochimie, Microbiologie et physiologie
et valorisation des plantes**

Chapitre 1 : Notions générales en toxicologie

1.1. Généralités

1.2. Historique

1.3. Définitions

1.3.1. Toxicologie

1.3.2. Poison

1.3.3. Toxique

1.3.4. Xénobiotique

1.3.5. Empoisonnement

1.3.6. Toxémie

1.4. Empoisonnement et toxique

1.5. Classification des toxiques

1.5.1. Selon la nature chimique

1.5.2. Selon le mécanisme d'action toxique

1.5.3. En fonction de leur usage

1.5.4. En fonction de la nature du danger

Chapitre 1 : Notions générales en toxicologie

La **toxicologie** est depuis longtemps reconnue comme étant la **science des poisons**. Elle étudie **les effets nocifs des substances et des molécules** sur **les organismes vivants**. Elle fait appel à une multitude de connaissances scientifiques:

- ✓ Biologiques
- ✓ Pharmacodynamiques
- ✓ Chimiques analytiques et physiques

Flèches destinées à la chasse ou à la guerre



ARTEMIS

Suicide, Lutte contre les ennemis (organique (Anx et Vgx et non organiques

Amaryllis, Acocanthera S.

Medicine légale

Chinois et auto-immunité contre les poisons pour les Rois

pharma
Co-dynamique des molécules)

Repetto (1997) : plante toxique (*Papaver somniferum*) depuis 5500 ans



Le père de la toxicologie **Paracelse** (1493-1541): développement de la toxicologie scientifique on lui reconnaît sa célèbre phrase « **Tout est poison, rien n'est poison, c'est la dose qui fait le poison** ».

Orfila (1787 – 1853) médecin personnel de Louis XVIII, père de la toxicologie moderne, défend la nécessité de l'analyse chimique pour prouver la **relation cause à effet**

Toxique : Produit d'origine animale végétale ou minérale qui conduit à l'intoxication, le dysfonctionnement d'un organe et parfois à la destruction d'un organisme vivant.

Poison: Toute substance qui est susceptible, après introduction dans l'organisme et selon la dose, le mode de pénétration, l'état du sujet, de perturber certaines fonctions vitales, de léser gravement des structures organiques ou d'entraîner la mort.

Xénobiotique: Toute substance étrangère au consommateur qui peut causer des troubles plus ou moins importants. Ce sont par exemple des polluants, des contaminants et des résidus de produits agrochimiques et vétérinaires.

Toxémie : Troubles dus à la production des toxines, c'est à dire des substances toxiques produites par des bactéries ou des parasites et véhiculées par le sang

Classification des toxiques

➔ **Nature chimique**: Les toxiques **gazeux** CO, Les toxiques **minéraux** plomb, Les toxiques **organiques** : Alcools et alcaloïdes, phénols

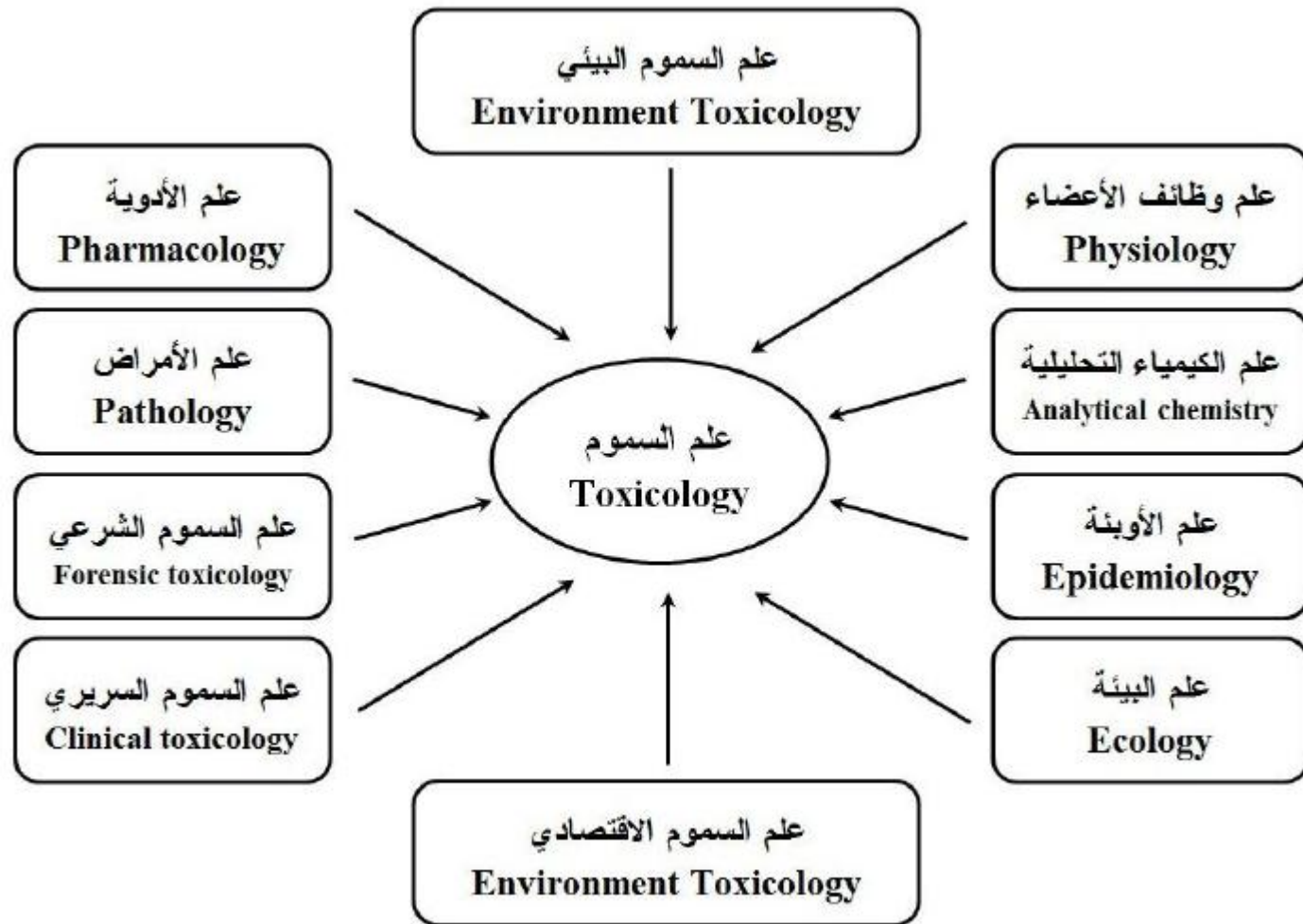
➔ **Mécanisme d'action toxique (mal connu)** : **anti-cholinestérasiques** , provoquant des **biosynthèses anormales**, autres: (pouvoir irritant, action **allergisante**, atteinte **hépatique**, **rénale**, **sanguine**, etc...)

➔ **En fonction de leur usage**: les **insecticides**, les **herbicides**, les **fongicides** et les **raticides**.

➔ **En fonction de la nature du danger**: propriétés **physiques** et **chimiques**, **nature et intensité** des effets toxiques, conditions **d'exposition**

Quelques accidents historiques en Toxicologie

Date	Localité	Cause
1929-1931	USA	2009 personnes (-O-tricresol phosphate)
1953	Japan	+ 1200 Méthyl de plomb (poissons)
1956	Irak	Blé traité par Toluensulphonilide
1960	Pays bas	Plus de 50000 (Beure végétal)
1961	Allmagne	10000 femme enceinte (Calment pendant la grossesse)



PICTOGRAMMES : Classifications Des Toxines En Fonctions De Leurs Danger











	E	Explosif (Produit qui risque d'exploser par le choc, la friction, le feu...)		T+	Très toxique
	O	Comburant (Produit qui favorise l'inflammation des produits carburants)		T	Toxique
	F+	Extrêmement inflammable		Xn	Nocif
	F	Facilement inflammable		X	Irritant
	N	Dangereux pour l'environnement		C	Corrosif (acides, bases...)

Figure 1 : Pictogrammes et indication de danger

PRINCIPAUX TYPES D'INTOXICATIONS

9

1- Intoxications accidentelles :


Consommation de végétaux toxiques, liquide toxique (Eau de javel, acide chlorhydrique), Mono-oxyde de carbone

2 -Intoxications médicamenteuses


3 Intoxications professionnelles: L'industrie et en agriculture (toxicité aiguë ou chronique) , qui résultent de l'absorption répétée (plomb ,arsenic, mercure)

4-Intoxications alimentaires (contamination d'aliments toxiques)

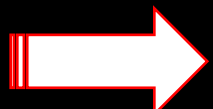
5-Intoxications d'origine microbienne (ex : les maladies à transmission hydrique :MTH)



-Intoxications aigüe (short term): 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.



Forme d'intoxication	Fréquence d'administration	Durée d'exposition
Aiguë	Unique	< 24 heures
Subaiguë	Répétée	≤ 1 mois
Subchronique	Répétée	de 1 à 3 mois
Chronique	Répétée	> 3 mois



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

Elle apparaît par **cumul du toxique** dans l'organisme appelée « toxicité cumulative »

Exemple :L'inhalation d'amiante = Fibrose pulmonaire après un délai de nombreuses années sans exposition

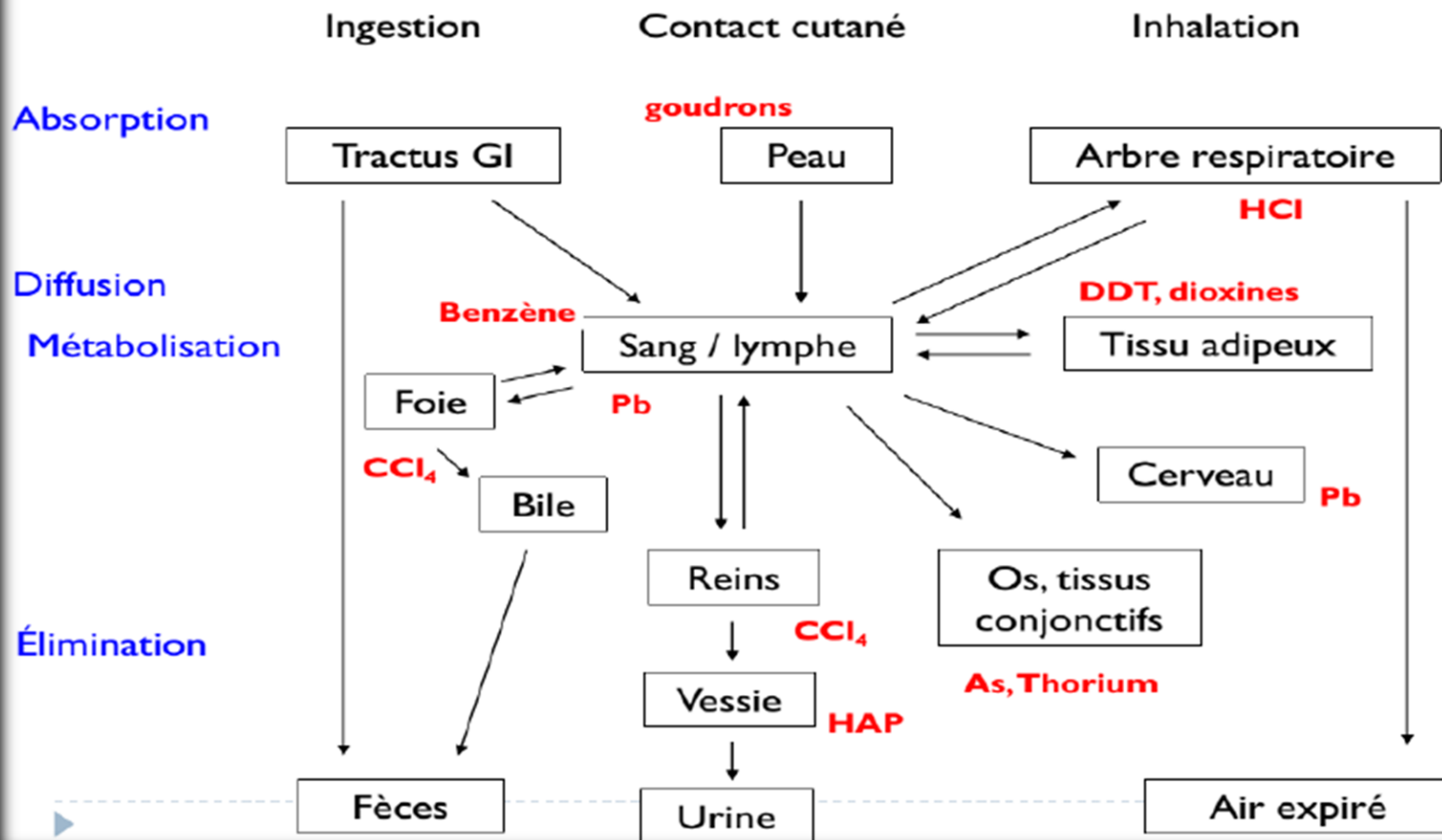
Le meilleur test de validité d'effet est l'établissement d'une **relation** quantitative entre **un effet et la dose** administrée la dose est exprimée en **poids** pour une absorption digestive, en concentration par **g/surface** pour une application cutanée, en **concentration /litre d'air** (ou m³) en cas d'inhalation

Effet local et effet systémique

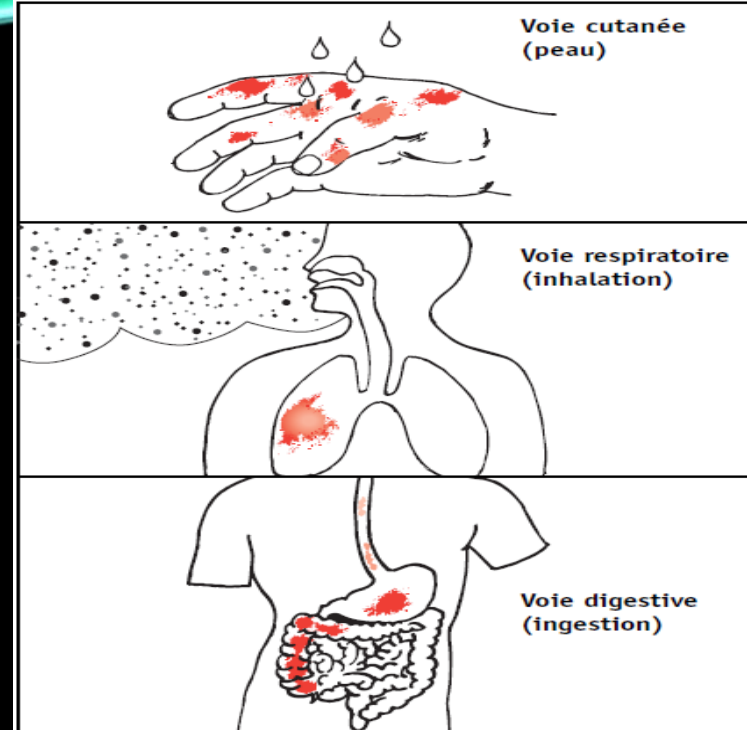
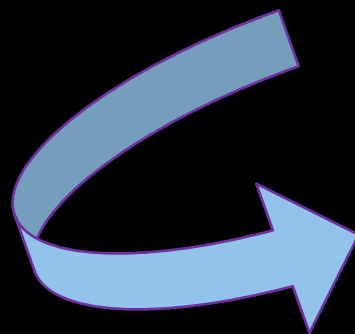
L'effet local correspond à une action **immédiate** du produit au niveau de **la zone de contact** : tube digestif, peau, appareil respiratoire.

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

Devenir de toxine dans l'organisme.



Chapitre 2 : Les voies d'expositions à un toxique



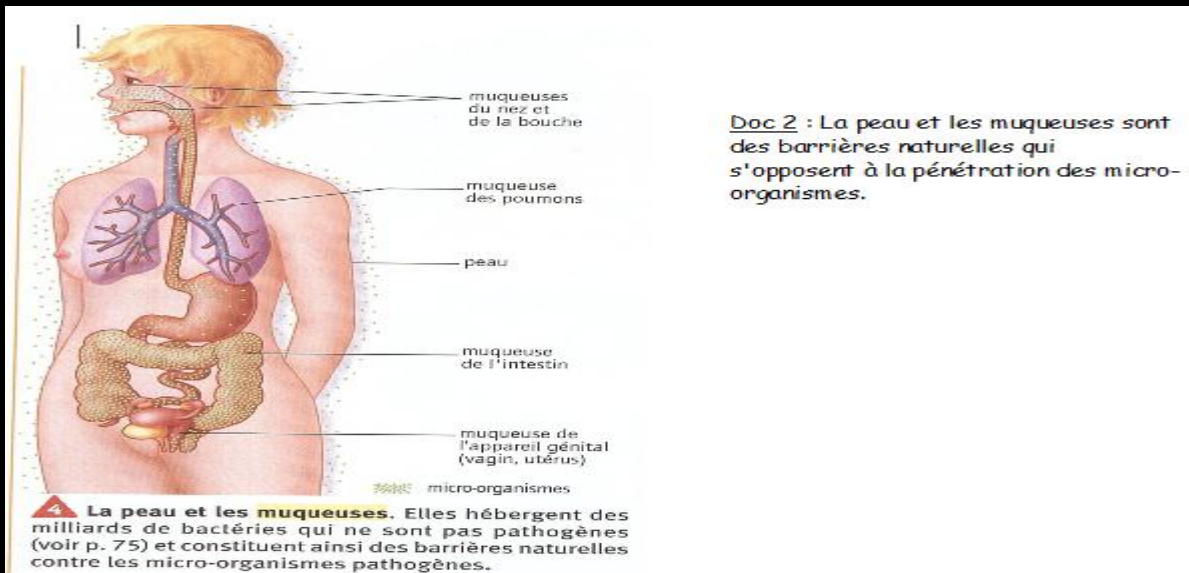
ACTIVITÉS OU MÉTIERS	PRODUITS	
	CATÉGORIES	INGRÉDIENTS
Imprimerie	Solvants	Acétone, toluène, xylène
Fabrication et utilisation de peintures	Pigments	Chromate de plomb, jaune de zinc, noir de carbone
	Polymères, résines	Isocyanurate de triglycidyle (TGIC), polymère d'épichlorohydrine et de bisphénol A
	Solvants	Acétate d'éthyle, alcool butylique, solvant stoddard, toluène, xylène
Service des incendies	Matériaux de construction	Amiante, fibre de verre, laine de verre
	Produits de combustion	Dioxyde de carbone, monoxyde de carbone, oxydes d'azote
	Produits de décomposition	Acétaldéhyde, cyanure d'hydrogène, formaldéhyde, fumée
Soins de santé	Désinfectants	Formaldéhyde, glutaraldéhyde, chlorure de benzalkonium, peroxyde d'hydrogène
	Anesthésiques volatiles	Isoflurane, protoxyde d'azote
	Médicaments pour inhalothérapie	Dipropionate de béclométhazone, sulfate de salbutamol
Soudure	Fumées	Oxydes de fer, oxydes de zinc, oxydes de manganèse
	Gaz	Monoxyde de carbone, oxydes d'azote, ozone, phosgène, phosphine

Les voies de pénétrations des toxines

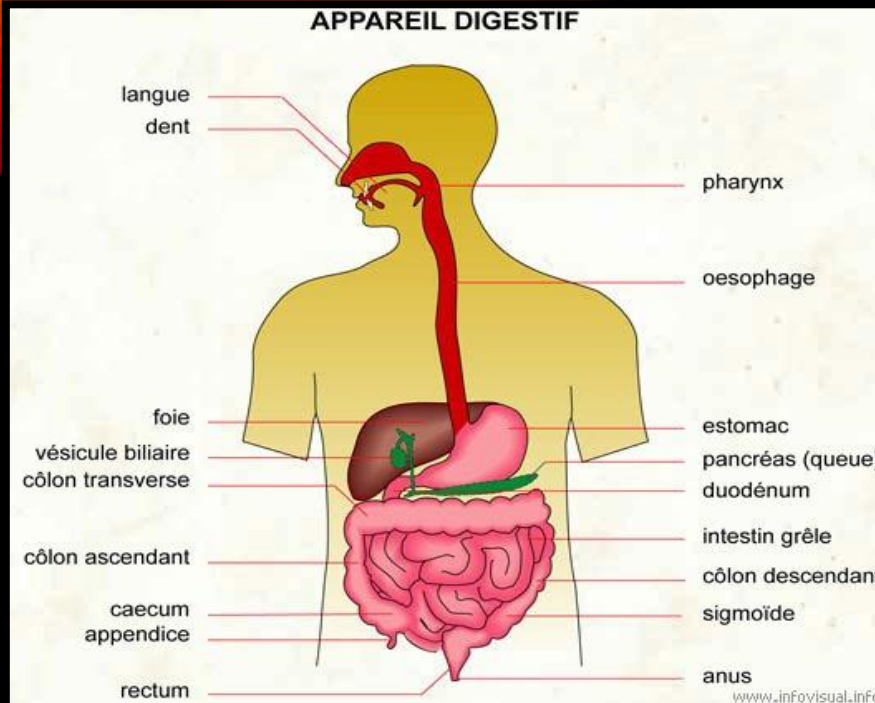
La voie respiratoire pour les substances gazeuses, les particules en suspension ou les aérosols, qui contaminent l'environnement.

La voie digestive, pour toute substance ingérée

La voie percutanée pour les substances capables de traverser la peau



1. La voie digestive



Les toxiques peuvent être ingérés : (une ingestion accidentelle, absorption de nourriture ou de boissons contaminées, ou par ingestion de particules éliminées par le tractus respiratoire

C'est la voie la plus fréquente

- **La bouche** : Elle permet la résorption de cyanures, de la nicotine au niveau des muqueuses.
- **L'estomac** : Il est perméable aux molécules **liposolubles**, chez les ruminants, l'absorption des composés gazeux (NH) qui se forme dans le rumen, est intense et rapide.
- **L'intestin** : C'est le lieu préférentiel de résorption, particulièrement au niveau du duodénum, et chez le cheval au niveau du gros intestin.

1. La voie digestive

Les Facteurs influençant l'absorption digestive:

La quantité de nourriture présente dans le tractus gastro-intestinal (**effet de dilution**).

Le temps de rétention dans chaque partie du tractus gastro-intestinal

L'état nutritif : un régime déficient en calcium, augmente l'absorption intestinale du plomb.

La surface d'absorption et la capacité d'absorption de l'épithélium.

Le pH local, qui régit l'absorption des toxiques ionisés; dans le pH de l'estomac, les composés acides non ionisés seront **plus facilement absorbés**.

Les sécrétions gastriques et intestinales transforment les toxiques en produits plus ou moins solubles

L'action de la microflore du tractus gastro-intestinal (60 espèces de bactéries)

Le **péristaltisme** (mouvement musculaire au niveau des intestins)

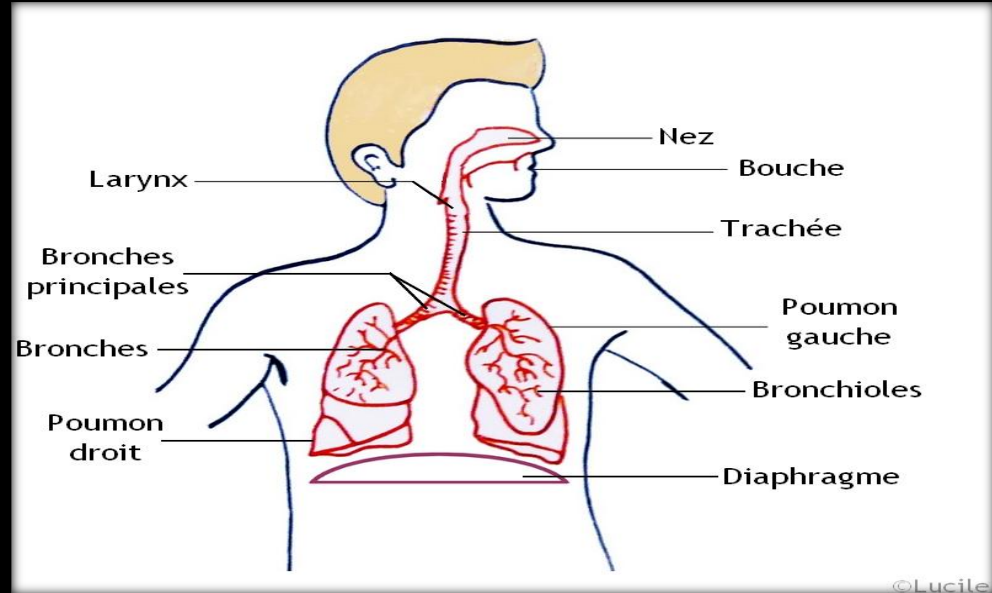
2. La voie respiratoire (Inhalation)

Les **poumons** sont les organes où se font les **échanges gazeux** entre l'air, les alvéoles et le sang. le siège de la respiration qui permet l'absorption et l'élimination des gaz

Cette voie permet la résorption:

➔ • Soit de toxiques gazeux ou volatils tels HCN, CO, CO₂

➔ • Soit de toxiques présents dans l'air à l'état **d'aérosols** ou de fins brouillards (**pesticides organophosphorés**)



©Lucile

Dès que la taille des particules augmente (diamètre supérieur à 10 μ) le produit atteint plus difficilement les alvéoles pulmonaires et sa résorption diminue.

L'inhalation répétée de silice ou d'amiante (fait apparaître des lésions de fibrose broncho-pulmonaire et même des tumeurs des séreuses (mésothéliome)).



L'**amiante**: un matériau isolant et résistant interdiction en 1997

La **silice** ou dioxyde de silicium (SiO_2) désigne une famille de minéraux comprenant plusieurs variétés de formes (polymorphes) dont : le quartz, ; la cristobalite, .

Facteurs à prendre en compte lors d'inhalation de gaz et des vapeurs

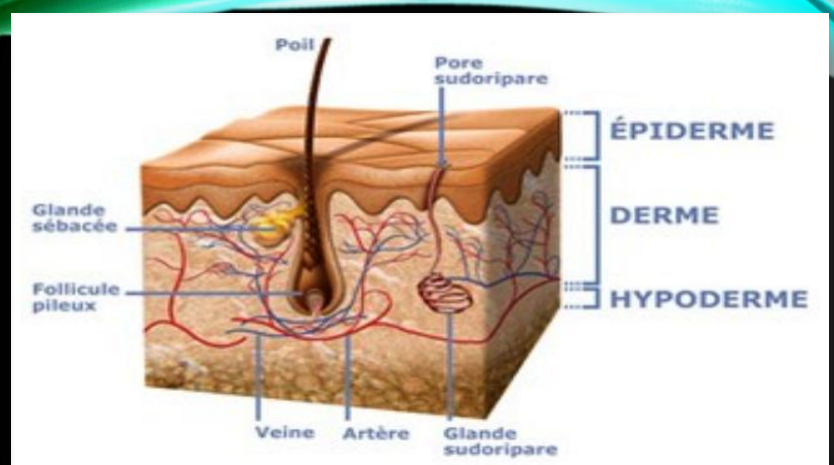
- ✓ La concentration du toxique
- ✓ La durée d'exposition
- ✓ Sa solubilité dans l'eau et les tissus
- ✓ Le débit sanguin

Facteurs à prendre en compte lors d'inhalation de particules (Poussières, fumée, pollen, spores)

- Les caractéristiques physiques (diamètre forme)
- Anatomie de l'arbre respiratoire

3. La voie cutanée (Peau)

La peau est une **barrière imperméable** qui couvre et protège toute la surface du corps, mais celle-ci peut être **traversée** par plusieurs **toxiques** à la suite d'un contact avec un **liquide** (*particules lipophiles*), un **solide** ou des **vapeurs**.



Facteurs influençant l'absorption cutanée

1. Facteurs physico chimiques : (pureté, grosseur, solubilité de la molécule absorbée)

2. les différences de perméabilité inter espèces : leur perméabilité aux substances lipophiles est variable selon les espèces.

3. Facteurs individuels : le degré d'hydratation de la peau, Le pH de la peau, La densité des glandes sébacées, L'intégrité surtout, de la couche superficielle de l'épiderme (stratum cornéum). Certaines substances traversent la peau même saine.

4. Facteurs anatomiques (endroit du corps mis en contact avec le toxique).

Diffusion des toxiques

les **toxiques** atteignent le sang, la lymphe ou les autres fluides corporels. Le sang représente le véhicule principal assurant le transport des toxiques et de leurs métabolites.

Les toxiques transportés surtout par le sang sont retrouvées :

- **Dans les hématies**: les composés apolaires (les anesthésiques généraux, le pb, CO).
- **Dans le plasma** : soit **libres** (substances polaires) , soit liées aux protéines (molécules apolaires, albumines et lipoprotéines).

La plus forte concentration du toxique est généralement retrouvée dans les organes internes fortement irrigués; de même, l'état d'équilibre entre ces organes et le sang est atteint plus rapidement.

chez **un ovin** mort rapidement après l'ingestion d'une dose en toxique d'**HCH**, on retrouve (**20ppm** dans le cerveau et dans le foie + que dans **la graisse de réserve** (<10 ppm).

La captation des toxiques par les tissus moins perfusés est **plus lente**, mais la rétention y est plus forte et la durée de séjour plus longue (**accumulation**) en raison de la faible perfusion..

C'est ainsi que des **moutons** qui reçoivent de petites doses de **lindane** tous les jours peuvent en **accumuler** plus de **100 ppm** dans la graisse de réserve, alors que la teneur dans le foie et le cerveau reste inférieure à **10 ppm**. Un amaigrissement rapide de ces animaux libère une forte quantité de lindane et les symptômes de l'intoxication aiguë peuvent apparaître

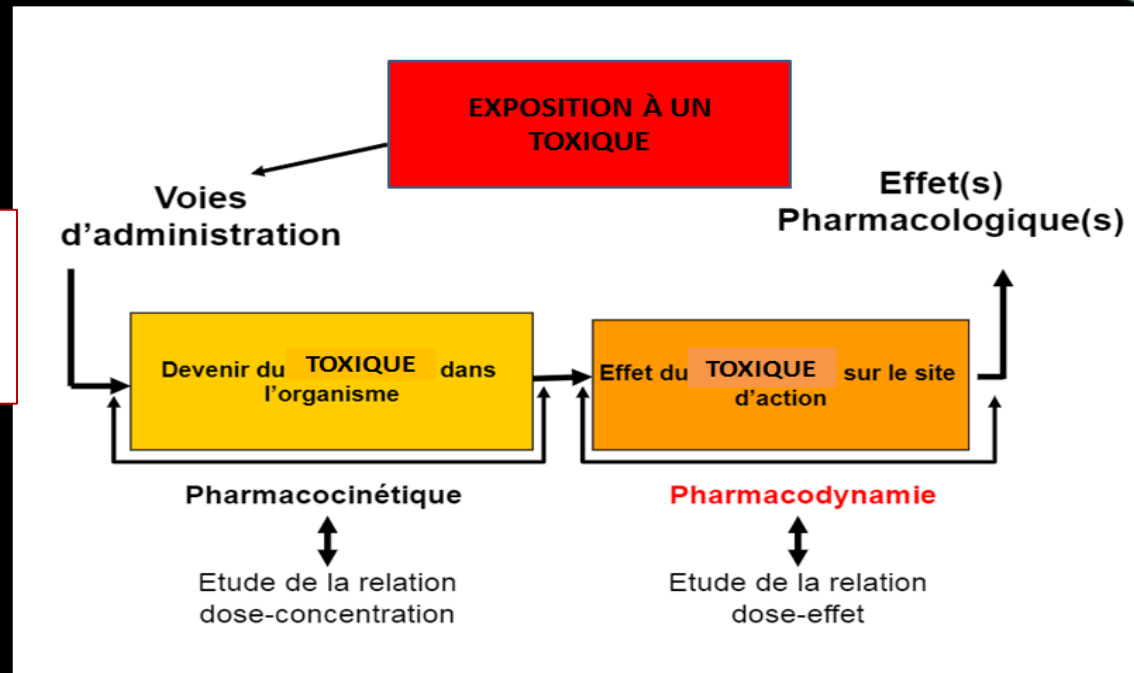
Le **lindane** est un insecticide organochloré commercialisé depuis 1938. Il a été utilisé en **agriculture** et dans les produits **pharmaceutiques** pour le traitement de la gale et **l'élimination des poux**.



Chapitre 3 : Cheminement d'un toxique dans l'organisme

Nombreuses transformations métaboliques (foie, Reins et intestin)

Dérivés plus hydrosolubles et donc plus facilement excrétés



La substance chimique

Soit se fixer de manière réversible ou irréversible sur les molécules cibles

parfois être éliminée sous forme inchangée dans l'urine ou dans l'air expiré

Chapitre 3 : Cheminement d'un toxique dans l'organisme

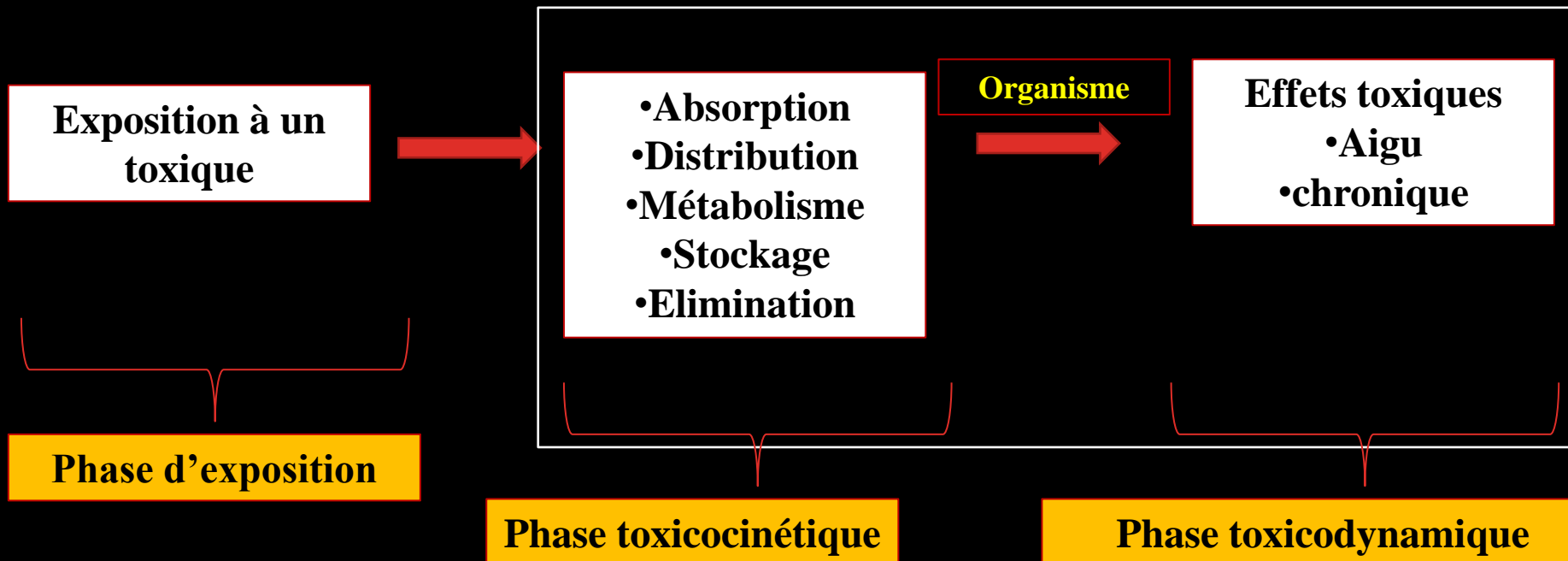
Après sa **pénétration** de la substance

Bénéfique

Toxique

L'organisme agit sur cette substance « métabolisme »

Le processus par lequel un toxique entraîne des effets biologiques observables est divisé en 3 phases



Cours 3: Le cheminement du toxique dans l'organisme (partie 1)

Phase d'exposition

Mise en contact avec le toxique suivi de sa résorption

Phase toxicocinétique

S'intéresse à l'influence de l'organisme sur le toxique; elle comprend les processus impliqués

Toxique

La résorption à la répartition dans tous les liquides extracellulaires (sang, lymphe)

Conversion métabolique (métabolisme)

Stockage

L'excrétion

Biologie / Cours 3: Le cheminement du toxique dans l'organisme (partie 1)

La conversion métabolique est assurée essentiellement par le foie (doté d'un potentiel enzymatique capable de métaboliser un grand nombre de toxique)

La phase toxicocinétique comprend les étapes suivantes:

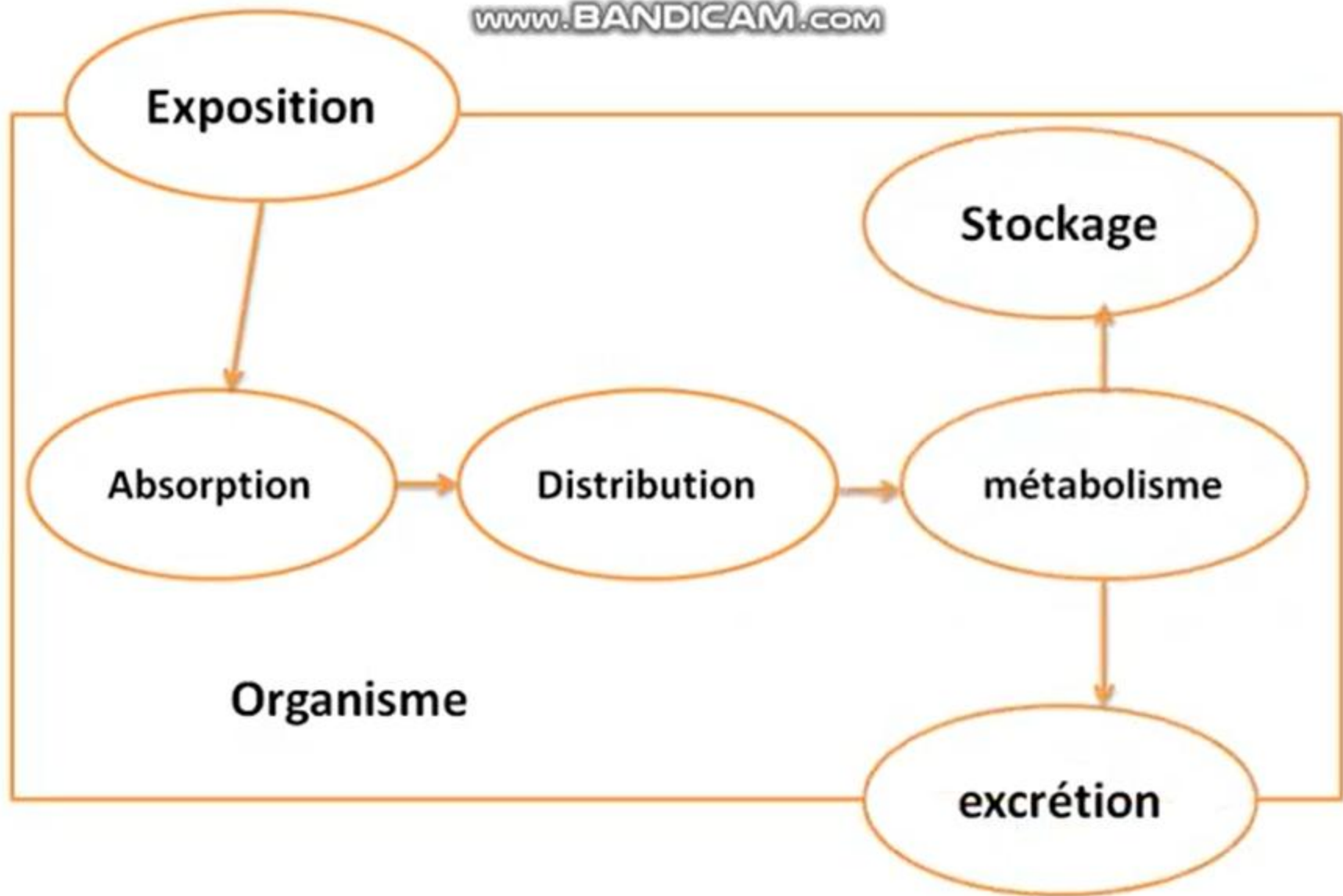
Absorption

Distribution

métabolisme

Stockage

Excrétion



Pénétration du
toxique dans
l'organisme

Absorption

Tant qu'il à pas rejoint
la circulation
sanguine

Etape
importante

Toxique ne peut
pas causer
d'effets
systémiques

À des endroits
éloignés du
point de
contact initial

L'absorption est influencée par plusieurs facteurs

Nature du
taxique

Solubilité

Perméabilité
dans les tissus
biologiques au
pont de
contact

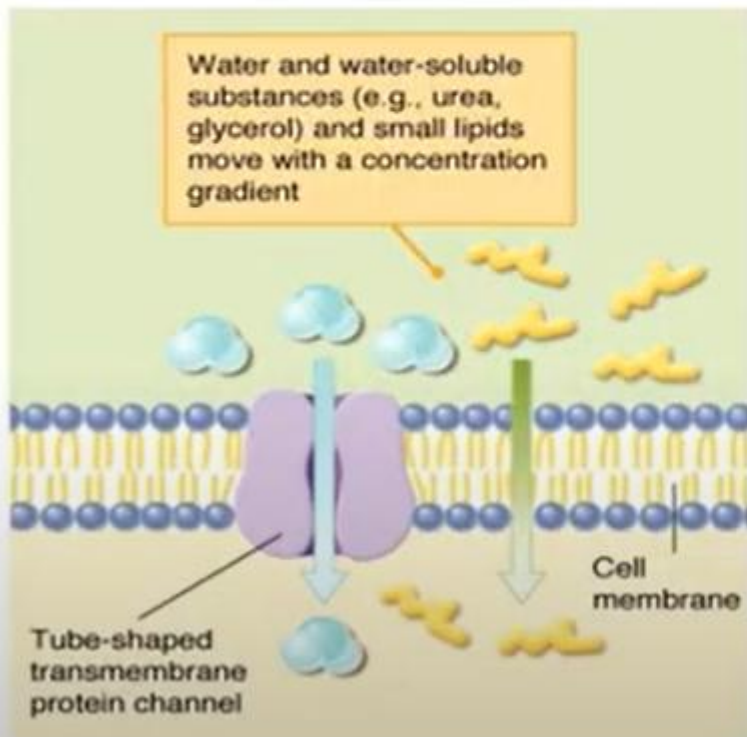
Durée et la
fréquence
D'exposition

Le passage des toxique à travers les membranes cellulaire est fait par quatre phénomènes

Diffusion passive

PASSIVE DIFFUSION

Water and water-soluble substances (e.g., urea, glycerol) and small lipids move with a concentration gradient

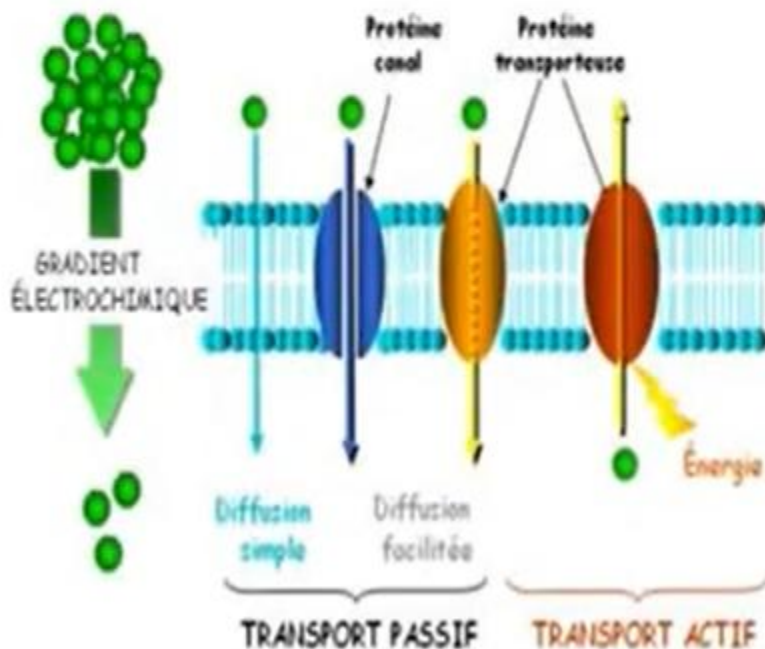


Diffusion
passive

Le passage des toxique à travers les membranes
cellulaire est fait par quatre phénomènes

Transport
actif

LES 4 TYPES DE TRANSPORTS MEMBRANAIRES



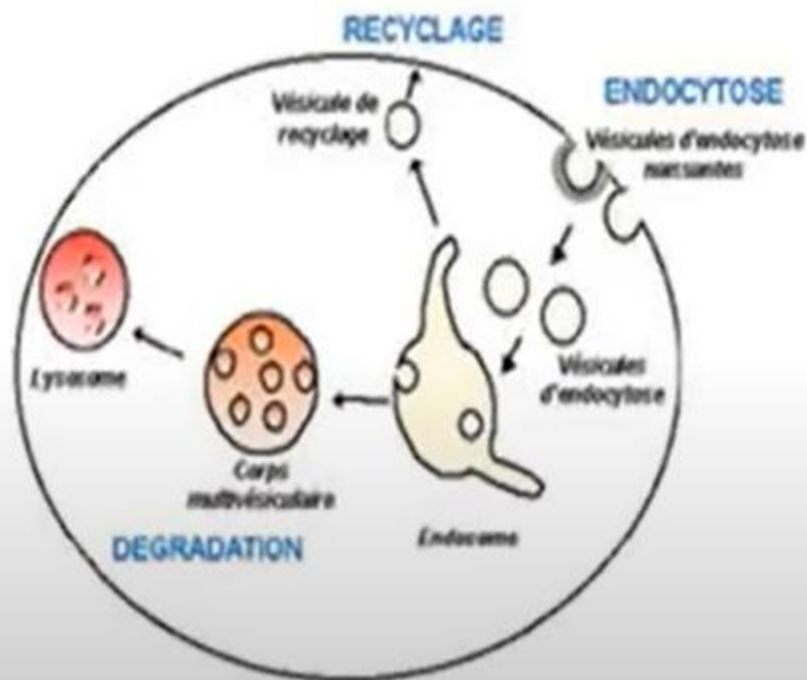
Biologie / Cours 3: Le cheminement du toxique dans l'organisme (partie 1)

Le passage des toxiques à travers les membranes cellulaires est fait par quatre phénomènes

Diffusion passive

Transport actif

Endocytose



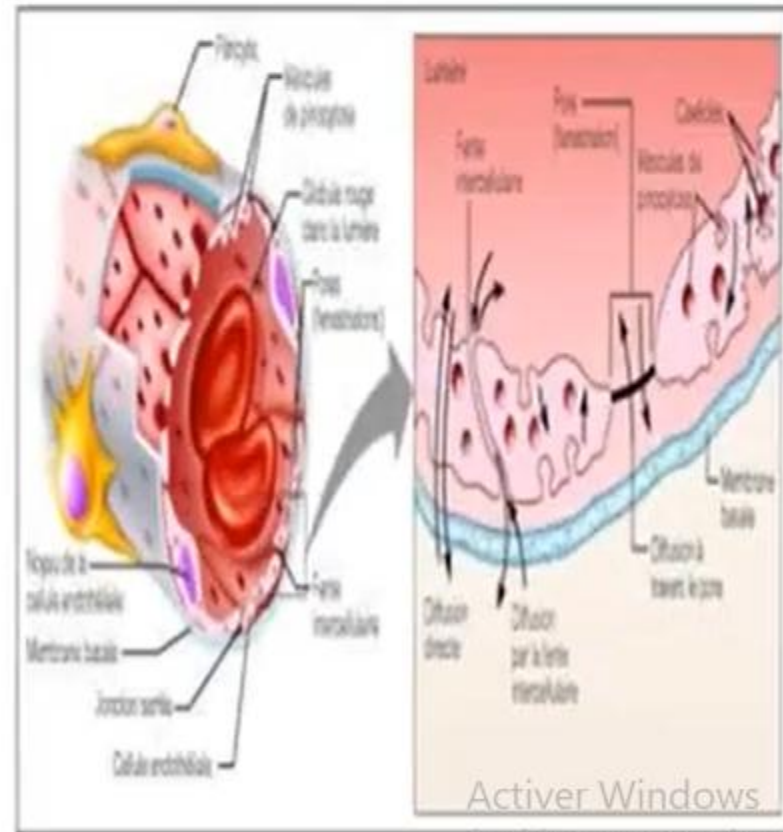
Le passage des toxique à travers les membranes cellulaire est fait par quatre phénomènes

Diffusion passive

Transport actif

Endocytose

Filtration à travers les pores cellulaires



Distribution

Après atteint la circulation sanguine

Peuvent se fixer dans certains tissus

Le toxique est transporté dans l'organisme

Le sang, en plus de l'oxygène et les nutriments fonctionnels, il transporte les toxiques

Métabolisme

Toxique est considéré comme corps étrangers par l'organisme

Il est éliminé par des processus biochimique

Enzymes catalysent ces réactions se trouvent dans le foie, poumons, reins, etc.

Le foie est un organe ou le passage est obligatoire après résorption intestinale

Les réactions de transformation métabolique

biotransformation

Produits de ces réactions

Métabolites

Moins toxique et plus polaire que la substance initiale et facilement éliminable

Plus toxique que la substance initiale

Détoxification

Bioactivation

Biotransformation implique deux types de réaction

Réactions de dégradation; phase I

Réaction de synthèse; phase II

Oxydation

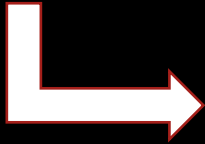
Réduction

Hydrolyse

Conjugaison

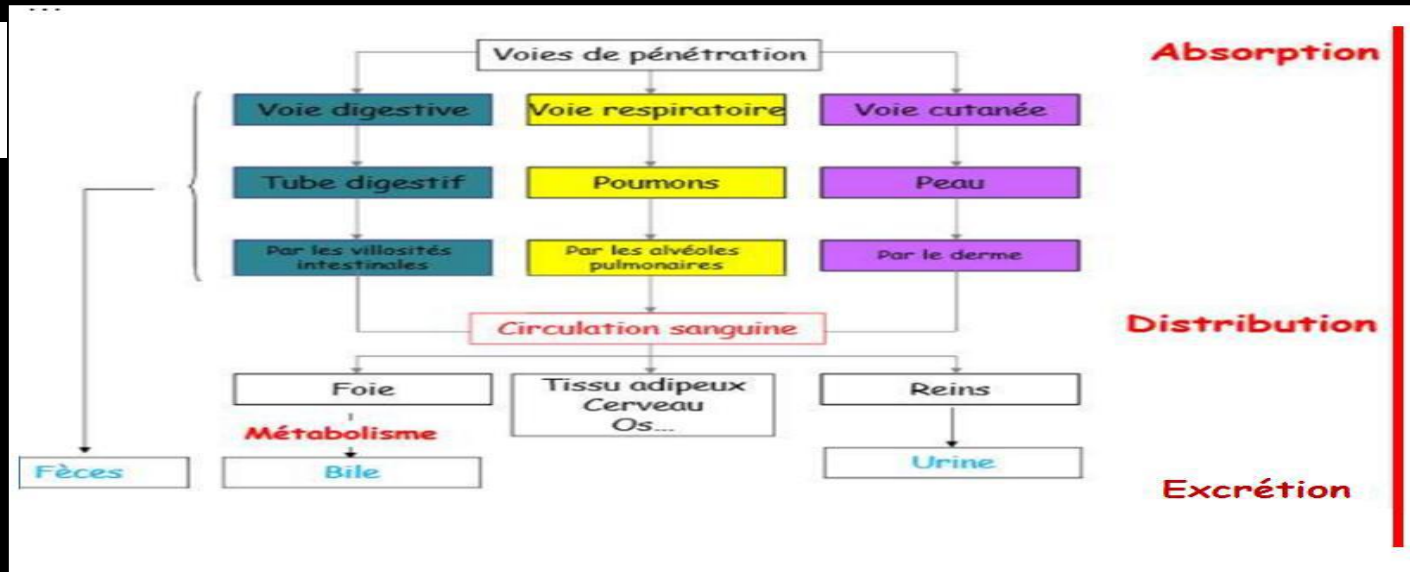
- En interférant avec la fixation du **toxique** sur ses **sites d'action** ou avec ses répercussions (affinité des récepteurs, processus de réparation).
- En modifiant la réceptivité des molécules aux substances étrangères lors des affections acquises.
- Une compétition entre substances étrangères pour le même site d'action, peut aussi modifier la réponse toxique.
- La nature et l'importance des réactions d'homéostasie et de réparation peuvent aussi conditionner la réponse immédiate ou tardive.

Facteurs toxicodynamiques :



Facteurs toxicocinétiques : elle correspond à une suite plus ou moins complexe de phénomènes **biophysiques** et **physiologiques** : la **résorption** (absorption), la **distribution**, le **métabolisme** et **l'élimination** représentés


Figure : Schéma général du devenir d'un toxique dans l'organisme




1. L'Absorption:

C'est le processus de **pénétration** du toxique dans l'organisme, il s'agit d'une étape importante car tant qu'il n'a pas pénétré dans la circulation sanguine, il ne peut causer d'action systémique.

2. La Distribution (le transport): La distribution tissulaire est le processus selon lequel une substance absorbée (ou ses métabolites) se répartissent dans les différents organes et tissus grâce au sang



Organochlorés (DDT) se concentrent dans les tissus adipeux et cause différemment des effets toxiques

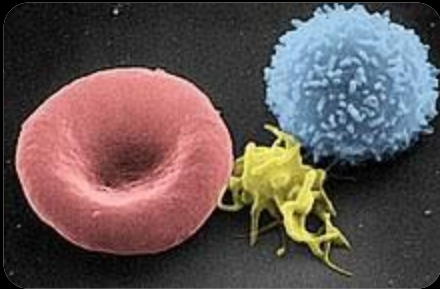


Une importance capitale dans la distribution intracellulaire des toxiques: l'eau, les lipides et les protéines

Les toxiques hydrophiles: sont distribués plus rapidement dans les fluides et les cellules riches en eau,

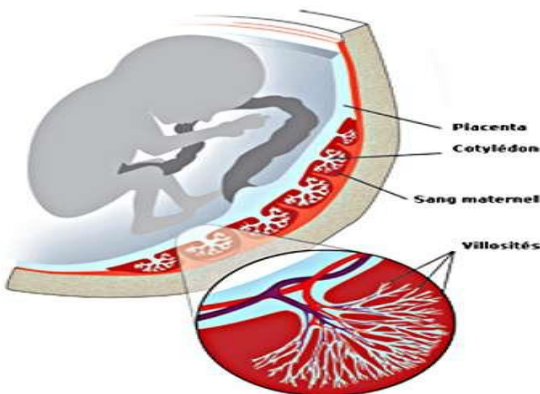
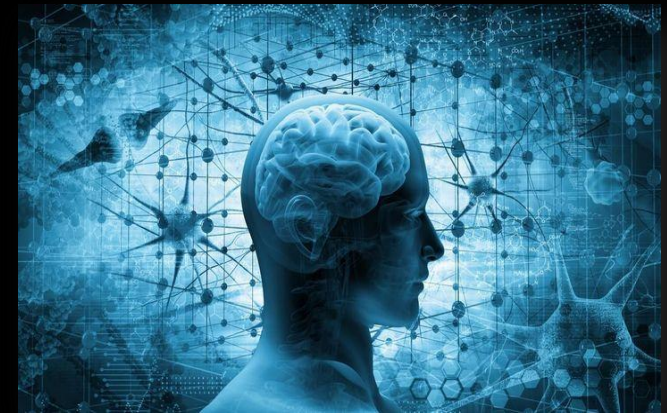
Les toxiques lipophiles est plus rapide vers les cellules à contenu lipidique élevé (tissus gras).

L'organisme possède des **barrières** empêchant la **pénétration** de certains groupes de toxiques



la **barrière Histo-hématologique** dans les parois des capillaires, perméable

• la **barrière hémato-encéphalique** (barrière cérébro-spinale), qui restreint la pénétration de molécules de poids moléculaire élevé et celle de toxiques **hydrophiles** dans le cerveau et le **système nerveux central**



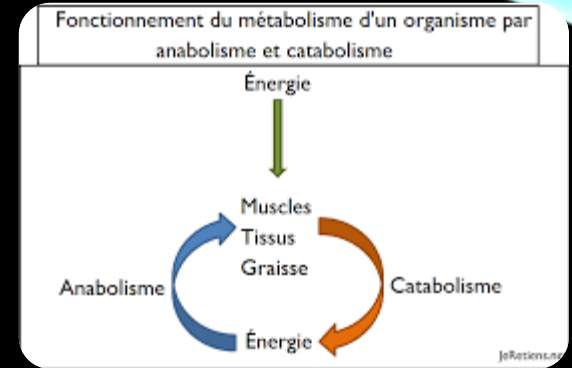
la **barrière placentaire**: qui a un effet comparable sur la pénétration des toxiques du sang maternel vers le fœtus (**perturbateurs endocriniens**)

3. La Biotransformation (Métabolisme)

Biotransformation: L'ensemble des réactions de la transformation métabolique est appelée → Métabolites

Foie, reins, muscle, intestin, poumons

Dans le **sang**, le **toxique** entre en contact avec les **cellules** et le **modifie**



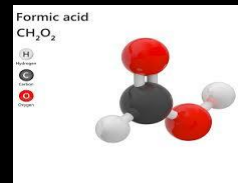
Les toxiques

→
Métabolisme

Composés plus polaires: plus hydrosolubles plus facilement éliminables et moins toxiques



Oxydation de **méthanol** en **acide formique** qui est toxique pour le **nerf optique**



Ethylène glycol en **acide oxalique** qui provoque des **lésions rénales**

Les toxiques peuvent être divisés en **quatre** groupes principaux selon leur **affinité** et leur **mode prédominant de rétention et d'accumulation**:

1. Les toxiques solubles dans les **fluides** corporels

2. Les toxiques **lipophiles** montrent une forte affinité pour les organes et tissus (**gras, adipeux**) riches en lipides.

3. Les toxiques formant des particules **colloïdes** sont captés par les cellules spécialisées du système réticulo-endothélial

4. Des toxiques qui ont une forte affinité pour les **tissus osseux et conjonctifs** (éléments **ostéotrophiques**, «chercheurs d'os» aluminium, cadmium, calcium, plomb, radium),

4. L'excrétion:

Ce processus consiste à rejeter le produit inchangé ou ses métabolites à l'extérieur de l'organisme par différentes voies :

La voie rénale : Le sang transporte de nombreux produits vers les reins, dont plusieurs déchets provenant du métabolisme. Les reins filtrent le sang, remplissant ainsi une fonction essentielle au maintien de l'équilibre des éléments sanguins, et assurent l'élimination de nombreux produits.

La voie gastro-intestinale : Elle permet l'élimination des molécules non **résorbées** dans le tube **digestif** ainsi que celles qui sont excrétées par la salive (alcaloïdes, amphétamines, mercure), le suc gastrique (nicotine) et La bile.

La voie pulmonaire Elle permet l'élimination des toxiques **gazeux** ou **volatils** tels les hydrocarbures volatils (halogène), les cyanures, les oxydes du carbone.

La voie mammaire : Elle permet l'élimination de substances liposolubles, tels que les insecticides organophosphorés et les carbamates, les pyréthrénoïdes, ou les métaux lourds.

L'élimination par les œufs : A surtout été étudiée pour les insecticides organochlorés. Des **poules** recevant une alimentation contenant **100 ppm** de **DDT**, pondent des œufs qui en contiennent 11 à 17 ppm dans l'albumine et 230 à 460 ppm dans le jaune.

“

NEVER STOP
LEARNING,
BECAUSE LIFE
NEVER STOPS
TEACHING

”

Effet toxique

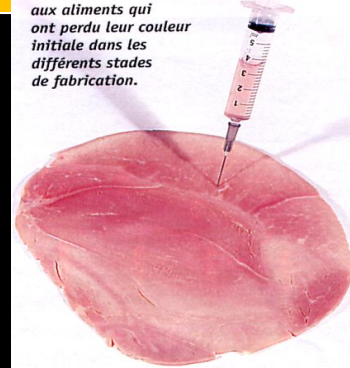
C'est la **perturbation** et le **disfonctionnement** de l'équilibre des processus d'adaptations de l'organisme face à de nombreuses situations d'agression (**biologique, chimique, physique**).

Paramètres influençant l'effet toxique

- ✓ La dose
- ✓ La voie d'absorption
- ✓ Le type et à la gravité des lésions
- ✓ Le temps nécessaire à l'apparition d'une lésion
- ✓ La voie de pénétration

L'effet toxique est le résultat d'un processus souvent complexe et il peut entraîner divers effets chez un organisme vivant

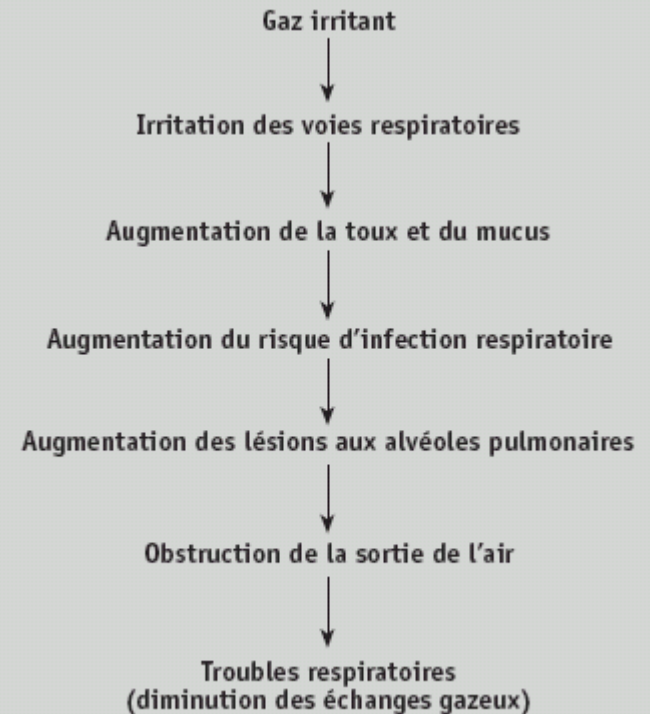
Les colorants servent à redonner une certaine esthétique aux aliments qui ont perdu leur couleur initiale dans les différents stades de fabrication.



Système et organe	Effet ou signe clinique
Oeil	Irritation, corrosion
Peau	Irritation, corrosion, dermatose
Système digestif	Irritation, corrosion
Système cardiovasculaire	Rythme cardiaque anormal
Système nerveux central	Dépression (nausée, vomissement, étourdissement)
Système nerveux périphérique	Neuropathie (perte de sensation, trouble de la coordination)
Système respiratoire	Irritation, corrosion, essoufflement
Système sanguin	Carboxyhémoglobinémie
Système urinaire	Urine très foncée, sang dans les urines

Tableau : Effets toxiques sur certains tissus et systèmes biologiques

Figure . Effets d'un gaz irritant sur le système respiratoire



Toxicologie. Chapitre 4 : L'effet toxique

Absorption d'un toxique
par l'organisme

perturber son
fonctionnement

Homéostasie et de
réparation

Mécanismes de
détoxication

Le système de défense ne peut
alors contrer les effets toxiques et
des manifestations, réversibles ou
non

Gravité d'un effet toxique

Degré de gravite	Effet	Exemple
Benin	Modifications biochimiques	Inhibition des cholinestases causés par l'exposition au malathion
Modéré	Augmentation du volume et du poids d'un organe	Hyperplasie du foie causée par l'exposition au chlorure de vinyle
Grave	Atteinte morphologique d'un organe	Neuropathie avec trouble de la motricité résultant de l'exposition à l'hexane
Fatal	Décès	Arrêt respiratoire causé par une intoxication grave aux cyanures

Les effets fonctionnels et lésionnels des effets toxiques

✓ Les effets causés par un toxique peuvent se traduire en modifications fonctionnelles ou lésionnels (morphologie)

✓ Une modification de la fréquence respiratoire au cours de l'exposition à un asphyxiant simple (généralement réversible)

✓ Les seconds causent une lésion à un ou plusieurs tissus ou organes (fibrose pulmonaire - **Silice cristalline**-), sans que le sujet présente des signes cliniques et sont souvent irréversibles

✓ Altérations biochimiques sans être accompagnées de changements morphologiques apparents (**l'inhibition des cholinestérases** (Insecticides Organophosphorés))

Toxicité selon l'effet

Absorption d'une substance peut s'avérer

Très toxique absorbé en faible quantité

Peu toxique absorbé en grande quantité

Lésions graves

Effets bénins

Effet toxique est lié à la toxicité

Voie

Temps d'apparition de ces effets

Dose

Temps

d'exposition

Type et la gravité des effets

Systemiques

Locaux

On distingue trois formes de toxicité

Court terme

Moyen terme

Long terme

Toxicité

Toxicité

Toxicité

**Toxicité
selon la
réactivité**

**Toxique
indirect**

nécessitent une
métabolisation
enzymatique préalable
dans l'organisme pour
qu'un effet toxique se
manifeste.

métabolisation des
toxiques dans le foie
donne des

intermédiaires

Interactio
n aux
protéines

Nécrose +
ou -
réparable

Interactio
n à l'ADN

Apparition
mutations
suivi d'un
processus
tumoral

métabolisation à lieu dans d'autres organes, reins,
poumons, placenta cerveau, etc.

Toxique direct

doué d'une grande
réactivité

Agit directement sur
l'organisme sans aucune
transformation

Agents alkylants
(formaldéhyde)

attaquent les protéines et
ADN, transforment ces
constituants Cellulaires
en dérivés substitués

ils peuvent plus assurer
leurs fonctions (agents
corrosif et irritants)

Effets

Réversibles

Irréversibles

Organisme est exposé à de faibles doses pendant une courte durée et qui disparaissent après la suppression de l'exposition à la substance toxique

Effets

Réversibles

Irréversibles

Organisme est exposé à une dose élevée et/ou à une longue période et ces effets persistent ou même progressent lorsque l'exposition à la substance toxique est cessée.

Effets

Réversibles

Irréversibles

Effets

Morphologique
s

Biochimique
s

Fonctionnels

une altération
ou une
perturbation
d'un ou
plusieurs

poumons,
reins,...

Effets

Réversibles

Irréversibles

Fonctionnels

Effets

**Biochimique
s**

**Morphologique
s**

altération
morphologie
tissulaire visible au
microscope optique
ou électronique,
certains de ces effets
sont irréversibles.

les tumeurs
malignes (cancers)

Effets

Réversibles

Irréversibles

Effets

**Morphologique
s**

Fonctionnels

**Biochimique
s**

**provoquent
aucun
changement
physiologique
apparent.**

**inhibition
d'enzymes**

**La
classification
des effets
toxiques**

La durée : aiguë, chronique

le type d'action : locale, systémique

le mécanisme d'action : stimulant, inhibiteur

la voie de pénétration : respiratoire, cutanée, digestive

le tissu ou l'organe affecté : sang (hématotoxique), foie (hépatotoxique), rein (néphrotoxique), le système nerveux (neurotoxique)

la nature de l'effet : irritant, sensibilisant, asphyxiant, cancérogène

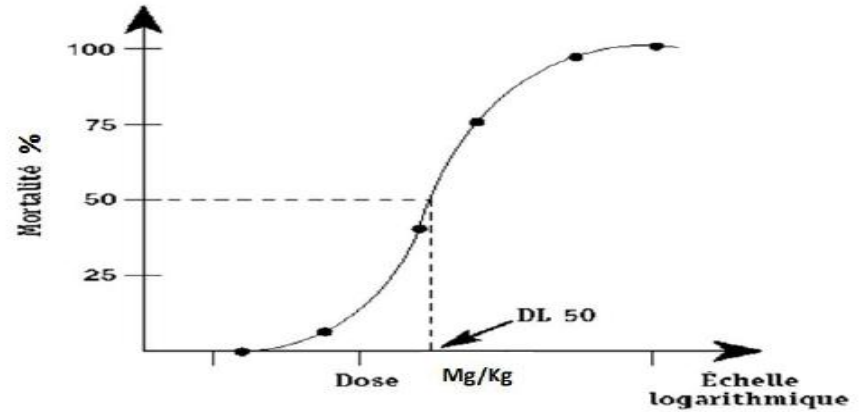
l'utilisation : pesticides, savons, solvants

la famille chimique : hydrocarbures aromatiques, alcools.

Relation dose effet toxique

La courbe est correspond à la relation De la réponse de l'organisme avec la dose et la duréé

La dose: La dose est la quantité d'une substance à laquelle un organisme est exposé (mg/l; ppm, ppb)



Facteurs influençant l'effet toxique



L'environnement

La toxicité

L'individu (age, sexe, état nutritionnel..)

Addition (augmentation ou accumulation) pas d'intéraction

Synergie (association)

Potentialisation (effort)

Antagonisme (La réponse est inférieure à la somme des réponses des substances prises individuellement)

Les interactions toxicologiques



CHAPITRE 5: EVALUATION DE LA TOXICITÉ

L'étude de la toxicité concerne des domaines très variés. En effet, des médicaments aux armes chimiques en passant par les végétaux, les animaux, les produits industriels et bien d'autres.

Tableau 1 : Les différentes formes de toxicité

Forme	Fréquence	Durée
Aigue	Unique	< 24 Heures
Subaiguë	Répétée	1 à 3 Mois
Subchronique	Répétée	De 1 à 3 mois
Chronique	Répétée	> 3 mois

Détermination de la dose minimale mortelle (DMM)

C'est la dose minimale de substance capable de tuer un animal par administration intraveineuse lente, la mort est appréciée par arrêt cardiaque.

Détermination DL50 ou CL50

est un indicateur quantitatif mesure la dose de substance causant la mort de **50 %** d'une population animale donnée dans des conditions d'expérimentation précises. Elle s'exprime en milligrammes de matière active par kilogramme de poids de l'animal.

DL50 permet de classer les produits chimiques d'après leur toxicité selon l'échelle de **Hodge et Sterner**

Classe de toxicité	Terme utilisé	Paramètre toxicologique (DL ₅₀)
1	Extrêmement toxique	$DL_{50} \leq 1 \text{ mg/Kg}$
2	Hautement toxique	$1 \text{ mg/Kg} \leq DL_{50} \leq 50 \text{ mg/Kg}$
3	Modérément toxique	$50 \text{ mg/Kg} \leq DL_{50} \leq 500 \text{ mg/Kg}$
4	Légèrement toxique	$500 \text{ mg/Kg} \leq DL_{50} \leq 5000 \text{ mg/Kg}$
5	Presque toxique	$5000 \text{ mg/Kg} \leq DL_{50} \leq 15000 \text{ mg/Kg}$
6	Relativement inoffensif	$DL_{50} \geq 15000 \text{ mg/Kg}$

Problèmes de
transposition

le système ADME entre l'homme et l'animal

Test de Draize : test d'irritation; application sur la **peau** d'un **lapin** ou après introduction dans le **sac conjonctival de son œil** des réactions caractéristiques sont recherchées : rougeur, urticaire, et formation de vésicules, nécrose, conjonctivite, production de larmes.

5 groupes selon le pouvoir irritant

- Fortement irritant
- Faiblement irritant
- Extrêmement irritant
- Modérément irritant

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 trois types de réponses à l'ingestion de substances toxiques :

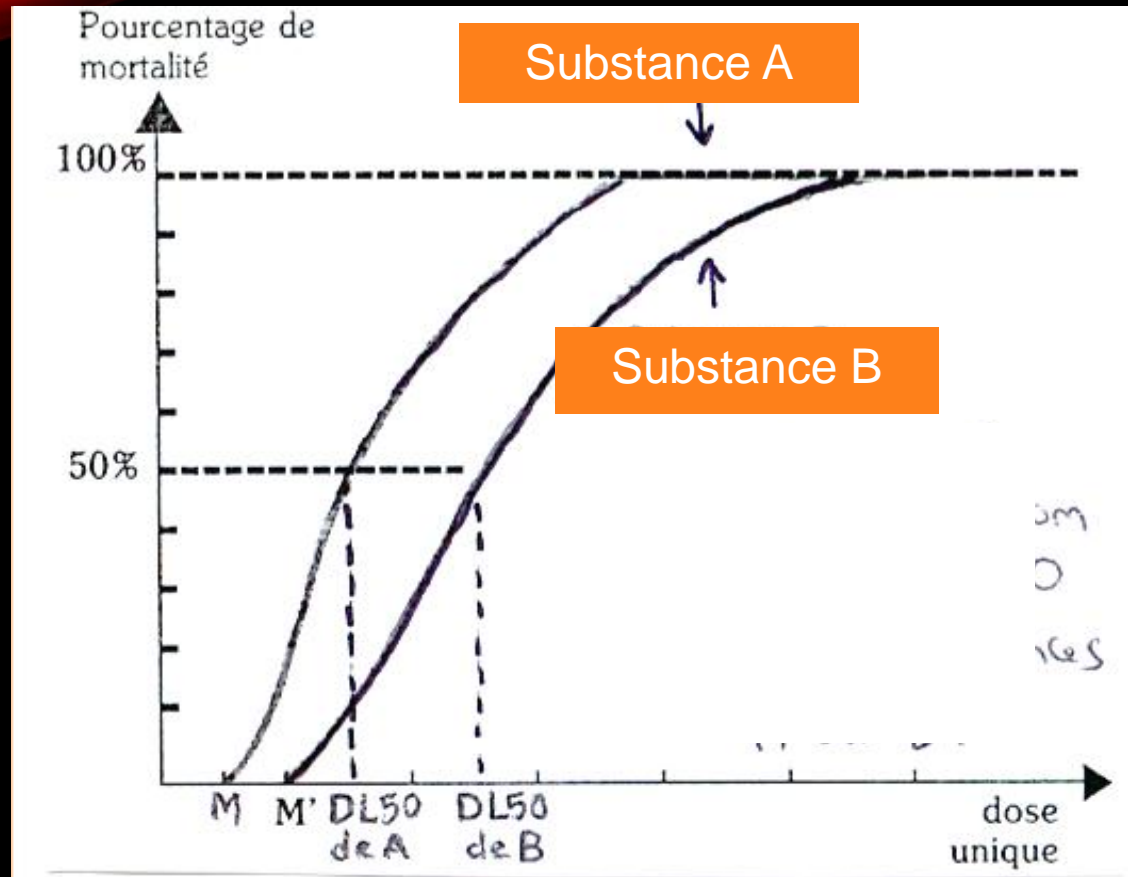
⇒ les effets cancérigènes*

⇒ Les effets tératogènes* (toute substance pouvant provoquer un développement anormal de l'embryon et conduisant par là même à des malformations *)

⇒ Les effets mutagènes* (Agent susceptible de provoquer des mutations de l'ADN)



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



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.



DSE*

Dose la plus élevée Sans Effet sur la santé

DJA*

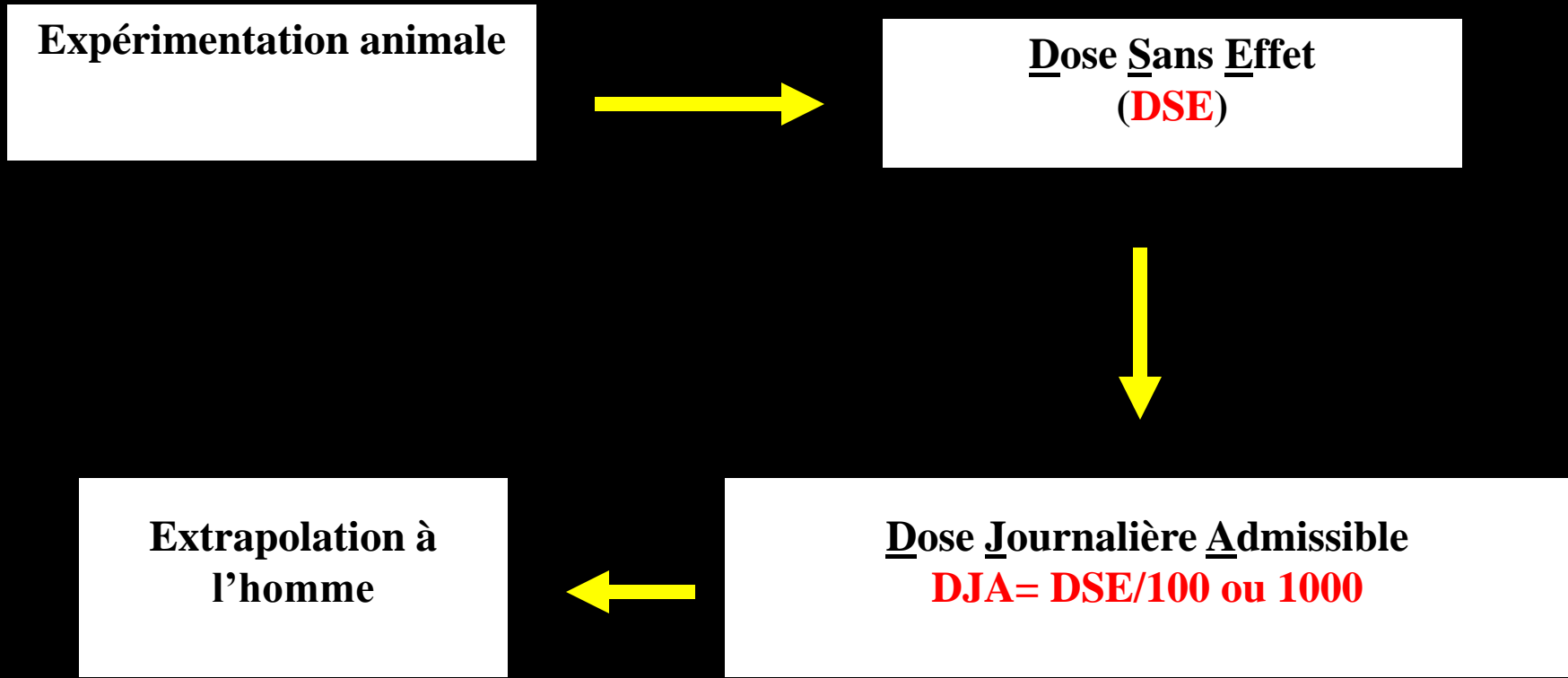
Dose Journalière Admissible : Quantité de produit qui peut être consommé quotidiennement, même pendant toute une vie, sans entraîner de risque pour la santé.

DL50*

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



Schéma du calcul de la DJA :



Les alternatives aux tests de toxicité sur animaux

Les études in vitro: détermination de la DL50 sur des cellules

Les avantages des cultures de cellules humaines


éviter les différences des espèces

prélevées à partir d'un tissu (peau, foie)

Mécanisme de substance qui endommage les cellules

éviter de faire souffrir et de tuer des animaux

Etude expérimentale de la toxicité chronique

- 
- ✓ Préciser la nature de la toxicité,
 - ✓ les mécanismes d'action des substances chimiques,
 - ✓ les organes cibles,
 - ✓ la réversibilité, la persistance,
 - ✓ l'apparition retardée des effets.
 - ✓ Déterminer la dose sans effets observés (**DSE**).

Protocoles opératoires

- Ils durent de 2 à 3 mois (toxicité subaiguë et subchronique) jusqu'à une année (toxicité chronique).
- Sur des animaux présentant des paramètres pharmacocinétiques proches de ceux de l'homme (chien, rat).
- La voie d'administration est celle qui est prévue en clinique pour les médicaments ou la voie possible de pénétration dans l'organisme pour les autres substances chimiques
- Les doses utilisées: une dose **forte** (toxique), une dose **faible** (effet pharmacodynamique) et une dose **intermédiaire**, et un témoin.
- Surveillance des animaux: **consommation alimentaire**, **poids**, **hématologie**, **biochimie**, analyse des **urines**..

Evaluation des données
obtenues

une dose sans effet (**DSE**)

une dose journalière admissible (**DJA**)

Facteur de sécurité 100 recommandé
par l'OMS

Autres essais de toxicité
par administration

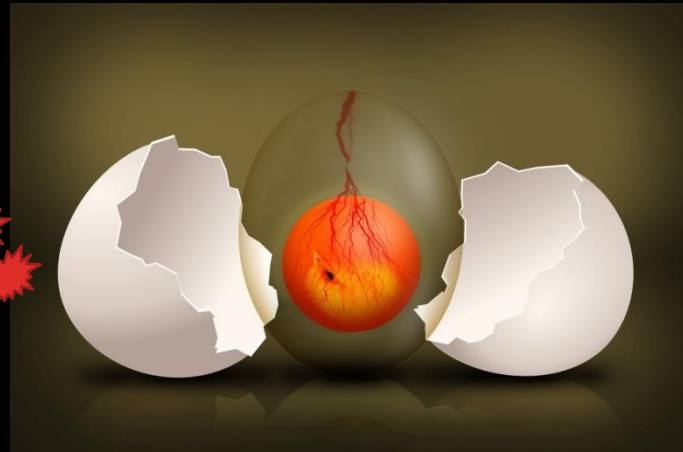
Tests de cancérogénicité classique
in vivo

- ✓ Etude de la **cancérogénicité** transplacentaire
- ✓ Etude des aberrations chromosomiques
- ✓ Etude de l'activité mutagène (**Chromosomique, Génomique**)
- ✓ Etude de la vitesse de synthèse de l'ADN in vitro après injection d'un corps chimique

Les études d'embryo-toxicité et des effets sur la reproduction

Les études des fonctions de reproduction avec étude de la fertilité du mâle et de la femelle permettent de calculer différents index :

- Index de fertilité: % des accouplements résultant en grossesse
- Index de gestation: % de grossesses aboutissant à la mise bas
- Index de viabilité: % de Nouveau nés qui survivent au moins 4 jours
- Index de lactation: % d'animaux en vie au moment du sevrage (désintoxication 21 jours)



les
organophosphorés
(phosphore)

1. Les insecticides

Les organochlorés
(chlore)

Lorsque l'arossage de la pelouse pour débarrasser les insectes nuisibles

L'animal peut absorber les produits toxiques par ingestion, par la peau, par léchage de pelage.

Attendre 48 h pour les petits animaux et 24 h pour les autres pour accéder

Symptomes

Des troubles digestifs (vomissement, salivation) et nerveux (ataxie (**manque de coordination musculaire**, tremblement) pouvant évoquer des étiologies variées.

Traitement

Pour Organophosphorés et non pour les chlorophosphorés est de faire vomir l'animal.

2. Rodenticides

Base
d'anticoagulants

Diminution de la
vitamine K
(manque de facteur
de coagulation)

Une perturbation de la coagulation ne sera perceptible que lorsque la concentration d'un des facteurs aura diminué de 70% (mesurable après 5 à 24h)

Attendre 48 h pour les petits animaux et 24 h pour les autres pour accéder

Symptomes

il peut y avoir des vomissements spontanés, Léthargie (sommeil), Dyspnée (essoufflement) et Difficulté à se mouvoir (hémarthrose).

Traitement

Prévoir une analyse de sang **PT Quick**: un test permettant d'évaluer, dans certaines conditions précises, la vitesse à laquelle le sang va coaguler

3. Antigél

l'éthylène glycol,
Le liquide
préstone

Anx attirés par son
odeur, Gout sucré

un chat n'a besoin que de **16 ml** pour sérieusement s'intoxiquer, alors que
le chien n'a besoin que d'ingérer **5ml /kg**.

Symptomes

Vomissements, abattement, ataxie (**une maladie neuromusculaire qui consiste en un manque de coordination fine des mouvements volontaires**)

Traitement

Dès la 1ère heure, faire vomir l'animal, lavage gastrique, pour corriger l'acidité sanguine, réchauffer l'animal en cas d'hypothermie

4. Détergents domestiques

propriétés irritantes
et moussantes.

Animaux attirés par les
produits parfumés

Des produits domestiques sont **corrosifs**, ils créent d'importantes **brûlures** chimiques aux **tissus et aux organes**.

Symptomes

De nausées, de vomissements, de diarrhée, et même parfois tomber dans le **Coma**

Traitement

Rinçage des yeux avec l'eau physiologique, pas de toxicité sur la peau saine, Administrer le charbon activé, prescrire des antidouleurs et les traitements de support appropriés.

5. Aliments

L'oignon, l'ail

les raisins, le chocolat,
le thé et le café.

L'oignon, l'ail : Di-, tri- ou poly-sulfures d'alkyle (Odeur), transforme ces composés organosulfurés en un mélange de composés **soufrés** entraînant une **hémolyse oxydative** (**destruction des globules rouges**)

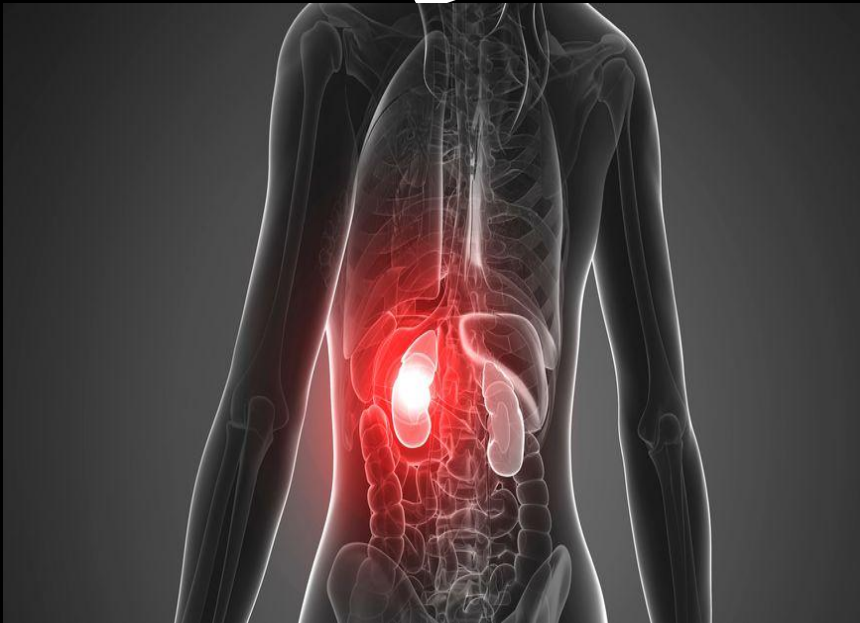


5g /Kg d'oignon chez le **chat** et 15 à 40g/Kg chez le **chien** : **modifications hémato**logiques. **Traitement avec** charbon végétal activé avec du sorbitol

La **pomme de terre** (*Solanum tuberosum*), toxicité est due aux **alcaloïdes** contenus dans leurs organes, la **solanine**, traitement est éliminatoire et symptomatique : charbon activé, antiémétiques, réhydratation de l'animal



Le raisin et les raisins secs:
symptômatologie observée lors d'intoxication chez le chien n'a pu être identifiée. La présence en quantité potentiellement importante de **néphrotoxines**, de **tanins**, de **pesticides**, de **métaux lourds** pouvant entraîner un choc **hypovolémique** et/ou une **ischémie rénale (arrêt ou insuffisance de la circulation du sang)**, sont des causes potentielles de **l'insuffisance rénale**



6. Médicaments

• Notamment l'aspirine et les anti-inflammatoires non stéroïdiens. Ainsi des doses aussi faibles que 50mg par kg, représente un très grand risque pour la santé de l'animal.

Symptômes : vomissements et nausée, douleurs abdominales, léthargie, ataxie.



Il faut tenir compte des signes cliniques et des **tests sanguins** pour poser son diagnostic. **L'autopsie d'un animal** ayant ingéré ces substances révélera un **système gastro-intestinal** congestionné et hémorragique, des **lésions rénales** et des **ulcères**.



7. Plantes toxiques

Plantes d'intérieur sont toxiques pour les animaux, (feuilles, tiges, racines et fleurs), la quantité ingérée, le temps écoulé depuis l'ingestion, la taille de l'animal.

L'Aloès



problèmes de reins lorsqu'il est avalé des vomissements et des diarrhées.

Le Dieffenbachia



Douleur immédiate dans la bouche, il peut aussi y avoir un œdème (gonflement) de la gorge

Poinsettia



Causer une grave irritation de l'oropharynx, des diarrhées et des vomissements.

Le Lys



Il arrête la production d'urine dans les 48 heures suivant l'ingestion.

"La vie
ce n'est pas d'attendre
que l'orage passe
c'est d'apprendre
comment
danser sous la pluie"



- Sénèque -