

## Chap I - Etude de la Toxicologie Conventiennelles.

- 1 -

On expose des Ax de laboratoire à des doses (supposées toxiques) pendant des durées d'exposition variables pour révéler la gamme des effets toxiques  $\Rightarrow$  Ces données constituent la base fondamentale de l'évaluation toxicologique.

Les essais toxicologiques, qui se basent généralement sur la durée d'exposition, sont généralement divisés en 3 catégories:

\* Des essais de toxicité aiguë  
avec une seule administration du produit, ou plusieurs administrations sur 1 période de 24h

- I -

\* Des essais de toxicité à court terme  
dite "Sub-aiguë ou Subchronique"  
Des Administrations répétées journalières ou 5x par semaine pendant une période d' $\approx$  10% de la vie de l'Ax / 3 mois  
{ chez le rat, 1 à 2 ans chez le chien }

- II -

\* Des essais à long terme  
l'administration du produit pendant la vie entière ou bien 1% (+) de celle-ci  
(18 mois  $\rightarrow$  souris, 24 mois  $\rightarrow$  rat, 7 à 10 ans  $\rightarrow$  chien, singe)

- II -

I: la (H) part de ces études sont programmées pour déterminer la Dose létale 50 / DL50. La toxicité se définit com " l'estimateur statistique d'une dose unique de produit supposée tuer 50% des Ax".  
C'est aussi l'opportunité de déterminer l'effet toxique spécifique au produit, l'organe cible, ....

\* Sélection de l'espèce animale. Généralement le rat et la souris qui seront utilisés en raison économiques, aux facilités d'obtention et de leur manipulation (beaucoup de connaissance)

Une espèce autre qu'un rongeur est gloy fois nécessaire, particulièrement ds le cas où les valeurs pour le rat et souris sont très  $\neq$ s, ou bien si le schéma métabolique est  $\neq$ s de celui de l'homme.

do. Détermination de la DL50 bien en compte du Sexe et l'âge, en raison de leurs  $\neq$ tes de sensibilité.

\* Voie d'administration: En générale est celle de l'exposition humaine.

- par voie orale (chez l'homme) dite par gavage (chez l'animal) est la (+) fréquente.
- l'administration cutanée et respiratoire aussi utilisée (toxicologue professionnel).
- do. voie parentérale  $\rightarrow$  toxicité des médicaments.

\* Examens: Pour déterminer la DL50 après administration du toxique, l'heure de la mort et le nbr de morts doivent être notés. Important aussi de noter les signes de toxicité. La période de ~~toxicité~~ observato doit être suffisamment longue pour que les effets retardés - y compris la mort - ne passe pas inaperçus. Elle est généralement de 7 à 14 jours, mais peut être H) longue.

• Des examens Macroscopiques doivent être faits sur tous les Ax { Morts  
Survivants  
Surtout ceux qui présentent des signes de morbidité à la fin des essais.

• L'Autopsie: Pour fournir des informations utiles sur les organes cibles.

• Examens Histopathologiques: Sur l'organe sélectionné peut compléter les informations.

des valeurs des "DL50" sont utilisées pour classer des subst - a -  
Chimiq selon leur toxicité.

<u>Catégorie</u>	<u>"DL50"</u>
. Ultra-toxique	. 5mg / Kg du poids corporel.
. Extrêmement toxique	. 5 à 50 mg / Kg
. Très toxique	. 50 à 500 mg / Kg
. Moyennement toxique	. 0,5 à 5 g / Kg
. Légèrement toxique	. 5 à 15 g / Kg
. Non toxique	. > 15 g / Kg / très peu de chance pour avoir cette dose,

la "DL50" sert aussi à évaluer le danger en cas de surdosage :

II et III : Utilisé car l'air peut être exposé pendant de longues périodes à des doses très faibles qui ne provoquent pas de toxicité aiguë, mais vont être accumulés, on les voit apparaître des toxicités à long terme.

• la voie d'administration est celle d'exposition chez l'air, donc plupart des produits est la voie orale (incorporés dans la nourriture ou l'eau potable si il réagit avec un des constituants de la nourriture)

• Si le produit est réactif, volatil ou d'un goût désagréable  
⇒ administré par gavage ou dans 1 capsule de gélatine

• les autres voies (inhalation, cutanées, ...) ⇒ produits industriels à usage agricole, certains médicaments, ...

l'objectif de ces études → Détermination de la Dose sans effet toxique observé (D.S.E.)  
→ Nature d'effet toxique

Les tests doivent être réalisés - à des lots témoin ou on donne  
aux Ax les véhicules de la Substance (Équipement)

### \* Examens :

Le  $\Delta$  du poids corporel est un indice simple, mais sensible, d'effet toxique.  
La consommation alimentaire est un indicateur utile,

Pour réaliser les examens, il faut prendre (Utiliser) des Ax en bonne santé

⇒ Si on prend des Ax qui habituellement ne consomment pas bien

⇒ potentialisation de l'effet toxique.

\* Des Examens Généraux sont nécessaires, l'Aspect, le Comportement et les anomalies visibles (Si il dort trop ou pas, Si il est toxique, ...)

\* Aussi des examens hématologiques sont indispensables : FNS, Taux d'Hb, Vs réalisés sur des Ax vivants atteints de toxicité ; Sur les morts → autopsie.

⇒ étude des foyers tissulaires atteints.

Le risque d'intoxication par les produits chimiques ne dépend pas uniquement de la toxicité propre des molécules, de nombreux facteurs interviennent, notamment le degré d'exposition.

Do le cas où l'exposition de l'homme à la molécule ne peut pas être évitée toujours, il est indispensable de procéder à l'évaluation toxicologique de la molécule à fin de déterminer le degré d'exposition correspondant à l'absence du risque on le "DSE" (Dose Sans Effet toxique observé), [NOEL : No Observed Effect Level]

De cette dose on passe à l'extrapolation d'une autre dose dite "DJA" (Dose journalière Admissible) [ADI : Aceptable Daily Intake].  
\* Si on consomme cette dose chaque jour à long terme on n'a rien.

## \* Détermination :

DSÉ : + plusieurs doses sont testées sur #s lots d'Ax.

la DSÉ sera la dose max qui n'induisent aucun signe de toxicité chez l'espèce la plus sensible.

certains effets sont considérés physiologiques ou adaptatifs, ne doit pas être pris en considération l'effet toxique de la dose.

Ex : Hépatomégalie (↑ de la taille du foie) ⇒ due au stimulate des fct oxydase

↓ du poids corporel → due à 1 baisse de la consommation alimentaire (goût désagréable de l'aliment).

\* DJA : considèrent que l'Ax est l'espèce la plus sensible.

→ on utilise un facteur de sécurité de "100" Coef.

$$DJA = \frac{DSÉ}{100}$$

Des Facteurs de 10 allant jusqu'à 2000 ont été utilisés par l'OMS.

La valeur de ce facteur est déterminée selon la toxicité.

⇒ Une valeur  $\uparrow$  est utilisée si le cas ou les connaissances toxicologiques sont insuffisants (Ex le  $\downarrow$  n<sup>o</sup> d'Ax en expérience).