

# Chap I - Etude de la Toxicologie Conventiionnelles.

On expose des Ax de laboratoire à des doses (supposées toxiques) pendant des durées d'exposition variables pour révéler la gamme des effets toxiques. 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'≈ 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 la vie (18 mois → souris, 24 mois → la + à 10 ans → chien, singe). - II -

I: la (H) part de ces études sont programmées pour déterminer la Dose létale 50 / DL50 du toxique, définie comme "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 qloz fois nécessaire, particulièrement ds le cas où les valeurs pour le rat et souris sont très #ts, ou bien si le schéma métabolique est #ts de celui de l'rl

• do. Détermination de la DL50 tien en compte du Sexe et l'âge, en raison de leurs #tes de sensibilité.

\* Voie d'administrato: En Générale est celle de l'exposito humaine.  
• par voie orale (chez l'rl) dite par gavage (chez Ax) est la (+) fréquente.  
• d'administrato cutanée et respiratoires aussi utilisée (toxicologue professionnel)  
• do. voie parentérale → toxicité des médicaments.

\* Examens: Pour déterminer la DL50 après administrato 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 (+) longue.

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

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

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

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

<u>Catégorie</u>	<u>"DL50"</u>
. Ultra-toxic	. 5mg / Kg du poids corporel.
. Extrêmement toxic	. 5 à 50 mg / Kg
. Très toxic	. 50 à 500 mg / Kg
. Moyennement toxic	. 0.5 à 5 g / Kg
. légèrement toxic.	. 5 à 15 g / Kg
. Non toxic	. > 15 g / Kg / très peut de chance pour avoir cette dose.

. les "DL50" servent aussi à évaluer le danger en cas de surdosage :

II et III : Utilisé car l'xl peut être exposé pd de longues périodes  
à des doses très faibles qui ne provoquent pas de toxicité aigue.  
mais vont être accumulés on lesant apparaître des toxicité à  
long terme.

. la voie d'administrato est celle d'exposito chez l'xl,  
do plupart des produit est la voie orale (incorporato de 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 ds 1 capsule de Gelatine

. les autres voies (inhalato, cutanées, ...) => produits industriels à usage  
agricole, certains médicaments, ...

. l'objectif de ces études -> Déterminato de Site d'actio

-> Nature d'effet toxic  
-> Démontre la Dose sans effet et l'effet toxic observé.  
I.D.S.E)

Les tests doivent être réalisés - à des lots témoin ou on donneo. aux Ax les véhicules de la substance (Eclaircit)

### \* Examens :

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

Pour réaliser ces 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 tonique, ...)

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 risq. 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 ou l'exposés de l'xl à la molécules ne peut pas être évité toujours, il est indispensable de procéder à l'évaluation toxicologique de la molécule à fin de déterminer le degré d'exposés correspondant à l'absence du risq on la "DSE" (Dose Sans Effet toxique observé) [NOEL : No Observed Effect Level]

De cette Dose on passe à l'extrapolato d'une autre dose dite "DJA" (Dose journalière Admissible) [ADI : Acceptable Daily Intake].  
\* Si on consomme cette dose chaque jours à long terme on risq rien

\* Détermination :

DSE : +ieurs doses sont testées sur #s lots d'Ax.

la DSE 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 Stimulato des Jct oxydase

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

\* DJA : considérant que l'xl est l'espèce la plus sensible.

→ on utilise un facteur de Sécurité de "100" Coef.  $DJA = \frac{DSE}{100}$

Des Facteurs de 10 allant jusqu'à 2000 ont été utilisés par l'O175.

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  $\downarrow$  nbr d'Ax en expérience).