

Facteurs influençant la toxicité

1

I. Introduction :

- Les études de toxicité aiguë et chronique permettent d'évaluer la toxicité relative des xénobiotiques mais les conclusions qu'on en tire ont une valeur indicative et non prédictive car la réponse de l'organisme dépend de plusieurs facteurs.
- La toxicité est une propriété de la substance. Son évaluation doit prendre en considération plusieurs facteurs influençant, au premier rang desquels : La dose, et la durée et la voie d'exposition.

2

I. Introduction :

- L'effet toxique se produit en trois phases, et les facteurs modifiant la toxicité peuvent agir sur une ou plusieurs de ces phases :
- **La phase d'exposition au toxique** : influencée par des facteurs liés au toxique et à l'environnement.
- **La phase toxico-cinétique** : Facteurs liés au toxique et à l'hôte.
- **La phase toxico-dynamique** : Facteurs liés au toxique et à l'hôte.

3

3

II. Facteurs liés au toxique:

- **1. Voie d'introduction:**
 - Ex : DL50 du dichlorvos chez le rat.
 - DL 50 orale =>56 mg/kg.
 - DL 50 cutanée=>75 mg/kg.
 - CL 50 inhalation=>1,7 ppm exposition de 4 heures.
- **2. Rapidité de l'administration:** Une injection rapide est plus dangereuse qu'une injection lente.
Ex : Les anesthésiques généraux comme le penthotal doivent être injectés lentement afin d'éviter une surcharge brutale des organes.

4

4

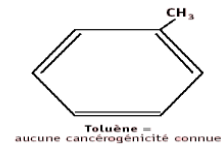
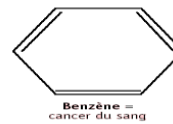
II. Facteurs liés au toxique:

- **3. Concentration :**
- Ex : Les acides corrosifs concentrés sont plus dangereux que les solutions diluées.
- **4. Caractéristiques physico-chimiques :**
- **A. Solubilité, ionisation :** Impliquées dans la résorption du toxique. Favorisée quand le produit est sous forme non ionisée, lipophile.

5

II. Facteurs liés au toxique:

- **b. Volatilité et diamètre des particules:**
- Conditionne la pénétration par voie respiratoire.
- Ex : parathion, vapeur de mercure.
- **5. Structure chimique :**
- Benzène et le Toluène :



6

II. Facteurs liés au toxique:

- **6. Véhicule :**
- **Exp**
L'alcool facilite le passage des neuroleptiques au niveau de l'estomac.
- **7. Métabolisme :**
- La détoxification est la plus fréquente.
- Toxification : méthanol => Formaldehyde.
parathion => Paraoxon.

7

II. Facteurs liés au toxique:

- **8. Affinité du toxique :**

Monoxyde de
carbone et Hb

Paraquat et
poumon

Dioxine et
cœur

8

III. Facteurs liés à l'hôte :

- 1. Différence entre espèces.
- 2. Différence au sein de la même espèce :
 - A. Variation génétique ;
 - B. Âge ;
 - C. Sexe ;
 - D. Etat nutritionnel ;
 - E. Facteurs physiopathologiques ;
 - F. Poids corporel.

9

9

III. Facteurs liés à l'hôte :

- **1. Espèce :**
 - Les différences de la réponse toxicologiques entre espèces ont fait l'objet de plusieurs recherches depuis les années 50.
 - Ces différences ont été utilisées pour développer des insecticides plus toxiques pour les espèces nuisibles.
 - Ces variations peuvent être dues à des variabilités du métabolisme.

10

10

III. Facteurs liés à l'hôte :

- **1. Espèce:**
- **Différence de détoxification :**
Ex : Le temps de sommeil induit par l'hexobarbital est différent d'une espèce à une autre :
 chien (durée d'action 315min)>rat (90')>lapin(49')>souris (12').
- **Différence de bioactivation :**
 - **Ex 1 :** Ethylène glycol est métabolisé en acide oxalique (responsable de la toxicité).
 - En fonction de la production de l'acide oxalique : il se trouve que la toxicité de l'et.glycol soit plus importante chez le chat>rat>Lapin.

11

11

III. Facteurs liés à l'hôte :

- **1. Espèce | Physiologie :**
 - La scille est un bon rodenticide car les rats ne peuvent vomir.
- **1. Espèce | Anatomie :**
 - L'hydroxyanisole butylé (BHA) est responsable de tumeur de l'estomac antérieur chez le rat, organe qui n'existe pas chez l'homme (2).

12

12

III. Facteurs liés à l'hôte :

- 2. Différence au sein de la même espèce :

A. Variation génétique :

- La déficience en G6PD, et une diminution de la stabilité du glutathion réduit, entraînent des anémies hémolytiques chez les individus traités par la pyriméthamine, antipyrine.

13

13

III. Facteurs liés à l'hôte :

- B. Age :

- Pour la grande majorité des toxiques les jeunes sont de 1.5 à 10 fois plus sensibles (Goldenthal, 1971).

14

14

III. Facteurs liés à l'hôte :

- B. Âge (2):

- Sujet âgé :

La plupart des dépresseurs du SNC, certains ATB, les glycosides cardiotoniques, agents hypotenseurs sont plus toxiques chez le sujet âgé.

- Causes :

Diminution de la clairance rénale, de l'activité enzymatique hépatique

15

15

III. Facteurs liés à l'hôte :

- C. Sexe :

- Différences toxicocinétiques entre homme/femme:

16

16

III. Facteurs liés à l'hôte :

- **D. Etat nutritionnel :**
- La toxicité est plus marquée à jeun que lorsque l'estomac est en état de répletion (1).
- Ex : l'absorption de l'alcool est favorisée par le jeûne.
- Les carences en fer et en calcium favorisent l'absorption du Cd.

17

17

III. Facteurs liés à l'hôte :

- **E. Facteurs pathologiques :**
- **Les pathologies hépatiques** (cirrhose, hépatite, necrose) diminuent la biotransformation.
- **Rénales** : diminution de la fonction rénale : atteinte de la fonction métabolique et excrétoire.

18

18

III. Facteurs liés à l'hôte :

- **E. Facteurs pathologiques :**
- **Pathologies cardiaques** : affecte le flux sanguin hépatique, et rénale.
- **Pathologie respiratoires** : les asthmatiques sont plus sensibles aux polluants atmosphériques.

19

19

III. Facteurs liés à l'hôte :

- **F. Poids corporel :**
- Le métabolisme et l'élimination dépendent du rapport "surface corporelle/poids".
- Plus ce rapport est grand, plus ces deux phénomènes sont importants.
- Un petit animal supporte des doses élevées qu'un grand animal.

La DL50 mg/kg est inversement proportionnelle au poids corporel.

20

20

IV. Facteur environnementaux :

- **1. Température :**
- Elle est liée aux réactions biochimiques responsables de la toxicité et de la biotransformation de la molécule.
- La vasodilatation provoquée par l'augmentation de la température favorise le passage des toxiques par voie cutanée.

21

21

IV. Facteur environnementaux :

- **2. Lumière :**
- Impliquée dans les réactions photoallergiques.
- Ex : La peau exposée à l'éthylène diamine peut devenir plus sensible à la lumière.

22

22

IV. Facteur environnementaux :

- **3. Rythme nyctéméral :**
- Les effets sont liés au cycle lumineux, chez les rats et les souris, car l'activité de la CYT P450 est plus forte au début de la phase nocturne (2).
- **4. Facteurs sociaux :**
- Les conditions d'élevage des animaux et d'autres facteurs sociaux peuvent modifier la toxicité :
- Manipulation, conditionnement (isoprotérénol), type de cage...

23

23

IV. Facteur environnementaux :

- **5. Facteurs sociaux :**
- Une altération de l'état psychique altère la fonction immunitaire, ainsi que les mécanismes hépatiques de détoxification (3).
- La situation socio-familiale exerce une influence sur l'impact du tabagisme chez l'enfant (enfant nés de parents fumeurs).

24

24

Bibliographie :

- 1. Alain viala et Alain Botta. Tixicologie, 2^e édition.
- 2. Toxicologie générale.
- 3. Traité de toxicologie générale, ; du niveau moléculaire à l'échelle planétaire/ Michel Bounias.
- 4. Chin-Hsiao Tseng, A review on environmental factors regulating arsenic methylation in humans. *Toxicology and Applied pharmacology* 235 (2009) 338–350.
- 5. L.D. Karalliedde et al. Variables influencing the toxic response to organophosphates in humans. *Food and Chemical Toxicology* 41 (2003) 1–13.

25