

L'historique de la toxicologie

- Les empoisonnements et la médecine légale
- La recherche et le dosage des toxiques
- La surveillance des travailleurs en milieu professionnel
- Les intoxications aiguës et la réanimation
- Les problèmes d'environnement et l'écotoxicologie
- Les aspects réglementaires

Les différentes branches de la toxicologie

Toxicologie médicale :

Urgences, Réanimation, Médecine du Travail, Médecine légale, Addictions...

Toxicologie expérimentale :

Médicaments, produits industriels

In vivo, in vitro

Ecotoxicologie

Toxicologie analytique

Épidémiologie

Toxicologie réglementaire

Définitions

Substance (opposée aux articles) :
dont les composés naturels
possibilité d'additifs

Préparation : mélange de substances

Toxique : risque de décès

Nocif : risque d'effets pathologiques

Corrosif : nécrose cellulaire

Irritant : réaction inflammatoire

Pénétration des toxiques

Pulmonaire : particules de diamètre inférieur à 5 microns.

Rétention pulmonaire : toxicité locale.

Passage trans-alvéolaire: toxicité systémique

Digestive : absorption d'autant plus grande que le produit est hydro ou liposoluble.

Cutanée : si produit liposoluble, peu volatile, peu visqueux.

Irritation

Peau : risque de cicatrices

Œil : risque de cécité

Voies respiratoires : asthme

A prévoir si :

- acide
- basique
- oxydant
- électrophile

Allergie

Peau : eczéma de contact.

Essentiellement le fait de petites molécules réactives.

Poumon : asthme.

Essentiellement le fait de grosses molécules.

Toxicité

Fonctionnelle :

les effets disparaissent lorsque le produit s'élimine.

Lésionnelle :

les effets ne disparaissent pas après l'élimination du produit.

Toxicité aiguë, sub-aiguë et chronique

L'adjectif fait référence à la durée d'exposition à l'agent chimique et non à la maladie.

Ex : une encéphalopathie due au plomb.

Le risque est souvent déterminé par le produit :

Dose x durée d'exposition

Toxicité « CMT » : cancérogène
mutagène
tératogène

Cancer : capacité **acquise** par une cellule de se développer de façon incontrôlée

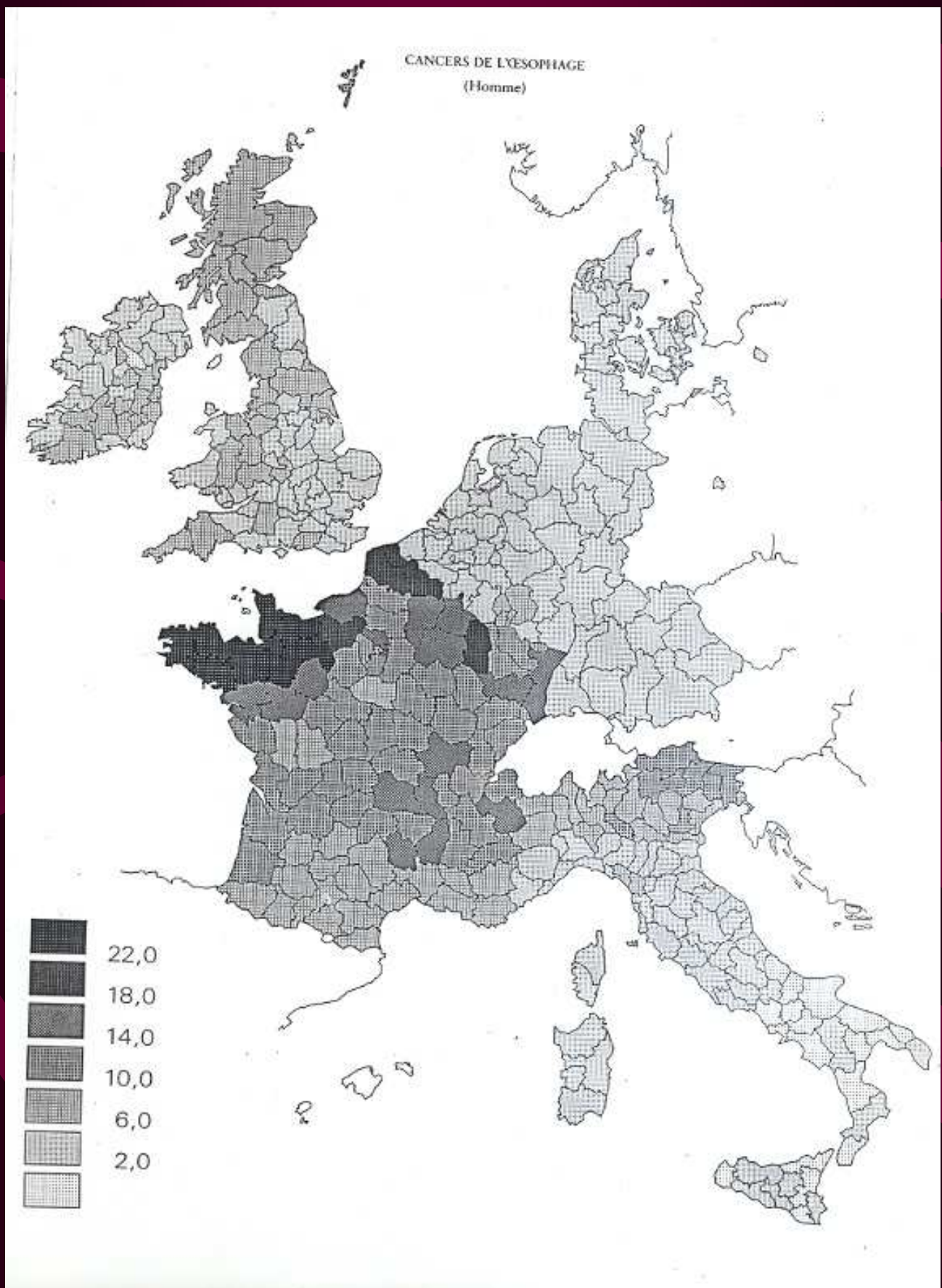
La croissance des cellules est commandée par les gènes.

Le cancer est (en autre chose) une maladie des gènes.

Trois agents qui provoquent des cancers en modifiant le fonctionnement des gènes :

- Radiations ionisantes,
- Virus,
- Produits chimiques.

sont présent dans notre environnement



Comment évaluer le risque chimique ?

Danger : caractéristique propre à la substance.

Risque : caractéristique propre aux personnes exposées à la substance.

Risque = danger x exposition.

Les origines de la Toxicologie : La Médecine légale

La détection des crimes

Autopsies si mort inopinée
sujet jeune
circonstances douteuses

Ces situations sont souvent le fait des
intoxications.

Dans ce cas, l'autopsie est « blanche »

Circonstances des empoisonnements

Le crime « traditionnel » est rare et le fait de personnalités très particulières. (Problème de la dénonciation par les victimes).

Plus souvent :

- Homicides compassionnels
- « Farces » et punitions
- Magie et envoûtement
- Terrorisme
- Gestes impulsifs : bombes lacrymogènes.

- Bombes d'autodéfense : 644
- Produits d'entretien : 79
- Produits phytosanitaires : 102 dont strychnine, chloralose, antivenimeuses K...
- Métaux : 70 dont Arsenic, thallium, mercure, plomb
- Produits industriels : 98 dont : cyanures, phosphore de zinc, hydrogène arsénié, azoture de Na, corrosifs, solvants, chlore...
- Drogues : 107 dont opiacés, alcool, hachisch...
- Plantes : 6 dont Ciguë, datura, laurier rose, psilocybes

Liste, non exhaustive, des produits(hors médicaments)utilisés dans les intoxications criminelles recensées par le Centre anti-poisons de Paris entre 1975 et 1999, soit 3 468 cas sur un total de 1 196 827 appels téléphoniques

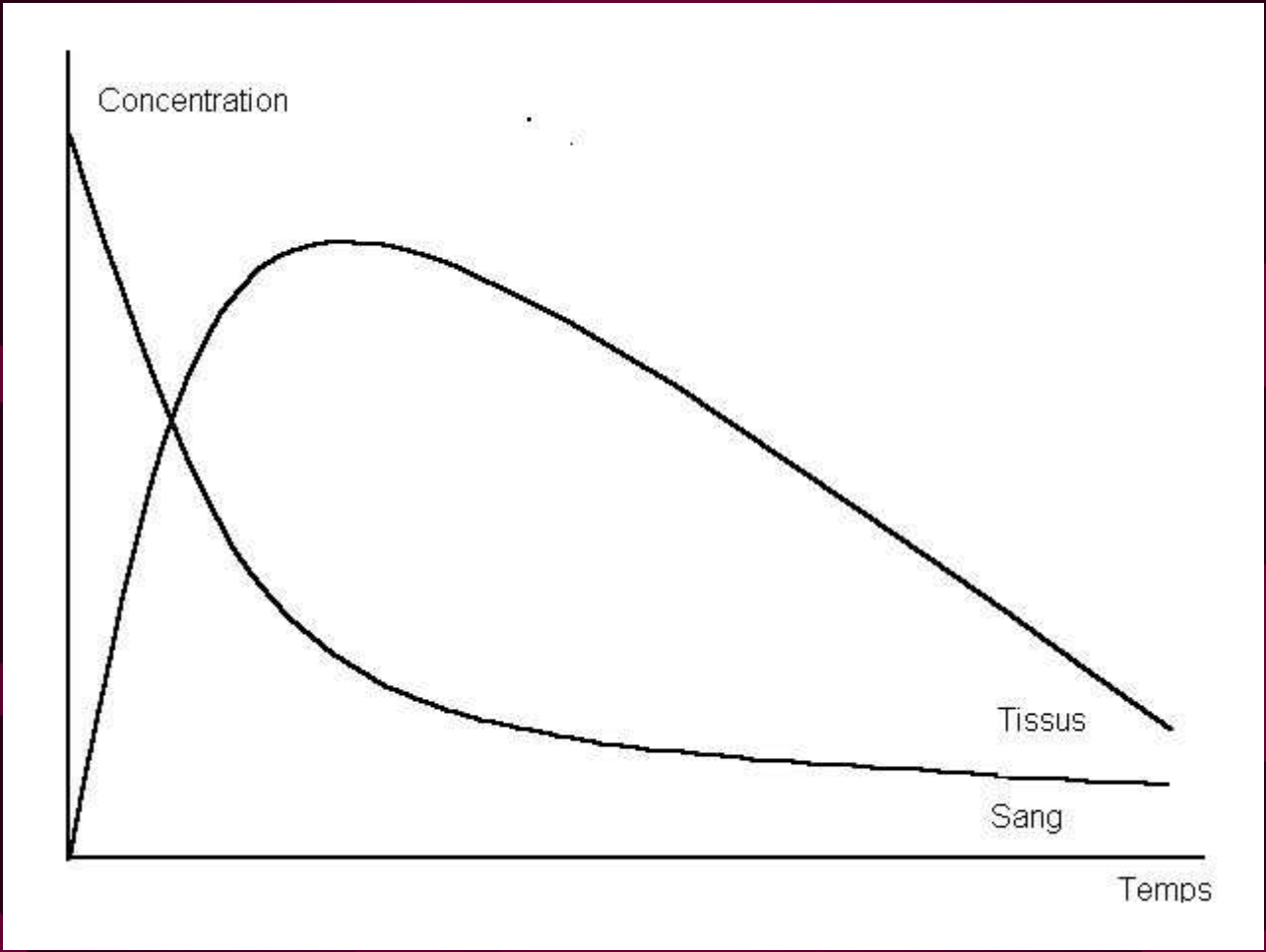
Analyse Toxicologique

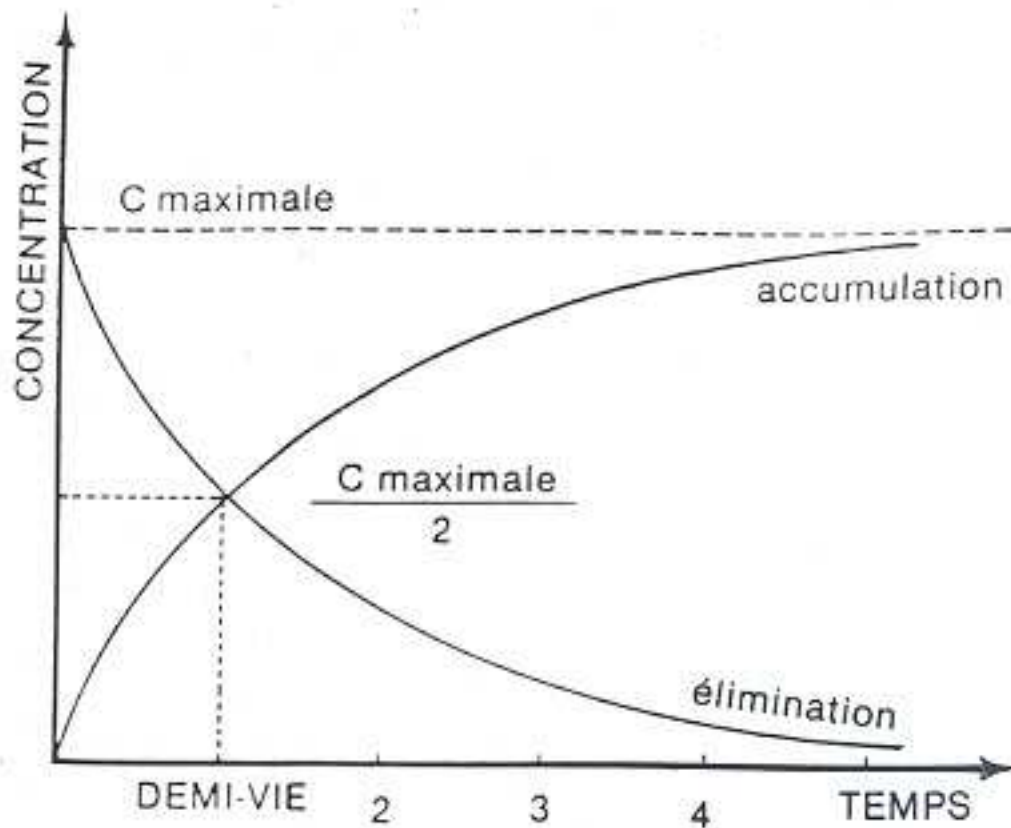
Qualitative et quantitative

Orientée ou non

La présence d'un produit n'est pas synonyme d'intoxication.

Tenir compte de la cinétique du produit.





tion est complémentaire de celle de la fig. 2. La demi-vie est la même. Au bout d'un temps de l'ordre de 4 à 5 demi-vies, le produit ne s'accumule plus (du moins en théorie).

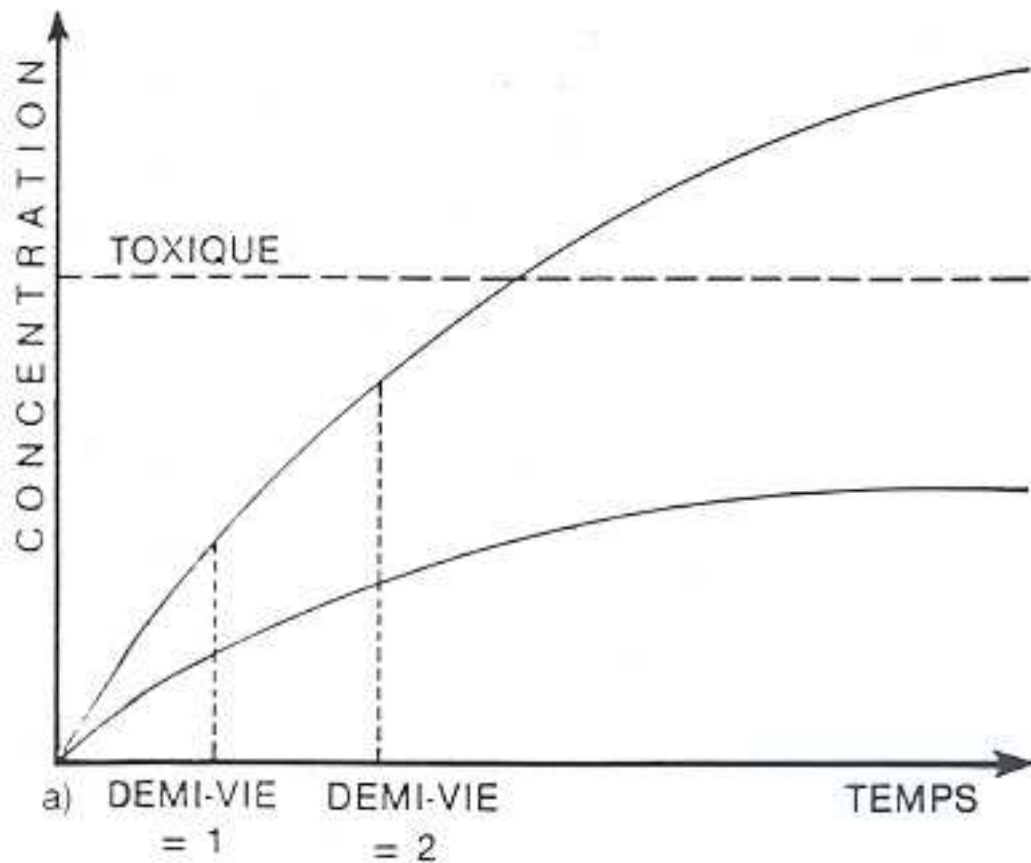


Fig. 4. — Si la demi-vie d'un produit augmente (insuffisance rénale ou hépatique par exemple), l'accumulation est plus importante, en outre elle se poursuit plus longtemps avec possibilité d'intoxications tardives. A l'inverse si la demi-vie diminue (induction enzymatique par exemple), la concentra-

Toxicologie clinique

Toxicovigilance

Imputabilité

Intrinsèque : - Chronologie
- Clinique
- Récidive des troubles

Extrinsèque : données de la littérature et des bases de données

Rôle de la toxicovigilance : collecter et rassembler des observations éparses.

Épidémiologie

- **Descriptive**
- **Analytique** : observe-t-on une plus grande fréquence d'une maladie dans un groupe exposé à un toxique ?

Nb cas / Nb exposés > fréquence chez les non exposés

Types d'études

Transversales

Longitudinales

Prospectives

Rétrospectives

Cas-témoins

Cohortes

Comment faire la preuve d'un cancer chez l'homme ?

Problème difficile pour des raisons de taille des populations.

Ex : soit un cancer d'incidence 70×10^{-5} /an

(c.a.d. fréquent. = 35 000 cas/an pour 50 millions d'habitants).

Soit une entreprise employant 10 000 travailleurs :

7 cas par an

Soit un « site » de 1000 travailleurs où l'incidence est x 3 au lieu de 0,7 cas/an

2,1 cas par an

Il faudra 5 ans pour que cette différence apparaisse significative

Essai animaux

Espèce. Souche.

Poids. Age. Sexe.

Conditions de vie : éclairage (12 heures),
température (rongeurs 22° C, lapins
cobayes 20° C), humidité (30 – 70 %)

Alimentation : type, valeur nutritionnelle.

Impuretés contenues dans le régime
(induction enzymatique).

Condition de l'essai : heure, environnement
groupe(s) témoin(s).

Toxicité locale. Peau (irritation et sensibilisation). Oeil (irritation).

Toxicité

- . Aiguë
- . Sub-aiguë
- . Chronique

Toxicité de la reproduction

Cancérogenèse

Génotoxicité

Dose létale 50

Dose calculée capable de tuer
50 % des animaux expérience.

Éventuellement remplacée par
un « essai de limite »
ou par d'autres méthodes alternatives

Fixe grossièrement la toxicité

< 25 mg/kg

très toxique

> 2 g/kg

sans effets

Toxicité sub-aiguë

28 jours à 90 jours

Rongeur et chien

La dose la plus élevée doit entraîner des effets toxiques sans mortalité

La dose la plus faible ne doit pas provoquer d'effets toxiques, quoique étant supérieure à l'exposition humaine.

Interprétation des résultats

Un effet toxique franc doit faire déconseiller l'usage de la substance chez l'homme. Toutefois, tenir compte des doses et de leur extrapolation ainsi que du bénéfice attendu de la substance.

L'absence d'effets ne garantit pas la sécurité chez l'homme :

- Problème des effets rares,
- Mauvaise prédiction des réactions allergiques
- Variations métaboliques possibles notamment entre rongeurs et humains.

Cancérogène expérimentale

Si possible :

2 espèces animales (en général des rongeurs)

2 sexes

Durée ≥ 2 ans, généralement vie entière

Pas de cumul avec l'étude de la toxicité chronique

≥ 3 doses + 2 témoins (positif et négatif)

50 animaux par groupe.

Voie inhalatoire la plus judicieuse en pathologie professionnelle (mais aussi la plus coûteuse).

Coût très élevé

Durée longue : 3 à 4 ans, au minimum.

Extrapolation à l'homme des études expérimentales de cancérogenèse

Combien d'études ? Combien d'espèces ?

Quelle validité de l'étude ? Date ? Bonnes pratiques de laboratoire ?

Est-elle extrapolable à l'homme ?

Voie d'administration ? Effet local ou à distance ?

Métabolisme différent chez l'homme ?

Type de cancer. Ex : carcinomes hépatiques de la souris. Prise en compte des tumeurs bénignes ?

Extrapolation de la dose : seuil ?

Nature de la substance : génotoxique ou non ?

Tests « courts » de Génotoxicité

B. AMES constate que 80 % des carcinogènes sont capables d'entraîner des mutations chez les bactéries (mais l'inverse est-il vrai ?).

Par contre, la majorité des produits non cancérigènes n'est pas mutagène.

Depuis plus de 150 tests courts (1 heure à 2 mois) et peu coûteux ont été proposés, mettant principalement en évidence :

- Une modification du DNA
- Des mutations
- Des modifications chromosomiques

Toxicologie de la reproduction

Étude de la fertilité

Étude de la reproduction

Effets tératogènes

Effets embryo et fœtotoxiques

Toxicité périnatale

Essais in vitro

Voie d'avenir

- Permet de diversifier les études
- Évite le recours aux animaux de laboratoire

mais

Pourra-t-on se passer totalement
d'essais d'animaux ?

Evaluation du risque

Détermination du No Adverse Effect Level (NOAEL).

Facteur de sécurité pour tenir compte
de la variabilité inter espèce x 10
de la variabilité intra espèce x 10
des risques particuliers x 10

Établissement de la Dose de Référence (DR) ou de la Dose Journalière Admissible (DJA)

Évaluation de la quantité absorbée

Établissement d'une marge de sécurité :
DJA/Quantité absorbée

Cas des substances cancérogènes

Pas de seuil de risque.

Estimation de la dose capable
d'augmenter la fréquence d'une
maladie (ex : benzène et leucémie)
de 10^{-5} à 10^{-6} cas/an si la personne
est exposée durant toute sa vie

En médecine du travail

Détermination de

Valeurs limites d'exposition :
concentration à ne pas dépasser pendant
une période brève (1/4 h)

Valeur moyenne d'exposition :
concentration à ne pas dépasser pendant
une période de temps (pondérée) de 8
heures

Indicateurs biologiques d'exposition.
Concentration sanguine ou urinaire à ne pas
dépasser chez des travailleurs exposés.

Commercialisation de substances dangereuses

Listes positives : médicaments, pesticides, additifs alimentaires.

Listes négatives : produits industriels.

Produits Industriels Dépôt de la formule à l'INRS
Dossier toxicologique pour les substances

Cosmétiques Dépôt de la formule CAPs (préparations)
Ministère de la santé (substance)

Produits Alimentaires Réglementation très complexe en fonction du Produit

Additifs Alimentaires Liste positive dressée par le Service de la Répression des Fraudes
Dossier toxicologique.
Composition indiquée sur l'emballage.

Pesticides Autorisation de vente après examen par Commission de Toxicité et Commission d'homologation.
Composition indiquée sur l'emballage.

Médicaments Autorisation de mise sur le marché (AMM) Composition indiquée sur l'emballage.

Nécessité de déclarer toute substance
et toute préparation dangereuse à
une «autorité compétente »

Nécessité d'un dossier toxicologique
pour toute substance commercialisée

Nécessité de fournir à l'utilisateur
une fiche de données de sécurité
comportant entre autres des
informations toxicologiques.

Étiquetage des substances dangereuses

Le classement des substances dangereuses

Origine : faciliter le commerce entre état membres

Directive « mère » : 67/548/CE

Concerne le rapprochement des dispositions législatives, réglementaires et administratives relatives à la Classification, l'Emballage et l'Étiquetage des Substances Dangereuses.

Les annexes concernent

I – Liste des Substances Dangereuses.

II – Symboles et indications de danger.

III – Phrases de Risque (R).

IV : Phrases de Sécurité (S).

V – Méthodes d'études : toxicité et Écotoxicité

VI – Guide de la Classification et de l'Étiquetage.

Etc..

Directive Préparations

Établit des règles pour étiqueter les préparations contenant des substances dangereuses en fonction de leur concentration

Ex: préparation classée cancérogène si elle contient plus de 0,1% d'une substance elle-même cancérogène

Responsabilité du Chef d'entreprise

Maladie professionnelle et accidents
du travail

Le cas de la faute inexcusable.

La mise en danger de la vie
d'autrui ?

Mise en cause si non respect de la
législation sur les substances toxiques
notamment :

- défaut d'étiquetage
- négligence dans la procédure
d'alerte.

Outre les victimes, possibilités pour les
associations de consommateurs, les
maires... de se porter partie civile.

Accidents chimiques et responsabilités

Difficultés dans l'établissement
des responsabilités notamment
pénales.

Importance de l'information.

Qui doit effectuer l'expertise ?

LES BASES DE DONNEES. QUELQUES SITES INTERNET

- Santé.fr (Portail des Agences Sanitaires) <http://www.sante.fr/>
- Toxibase <http://www.toxibase.org/>
- AFSSA (Agence Française de Sécurité Sanitaire des Aliments) <http://www.afssa.fr/>
- AFSSAPS (Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé) <http://afssaps.sante.fr/>
- AFSSE (Agence Française de Sécurité Sanitaire Environnementale) <http://afsse.fr>
- INERIS (Institut National de l'Environnement Industriel et des Risques) <http://www.ineris.fr>
- INVS (Institut de Veille Sanitaire) <http://www.invs.sante.fr/>
- ToxNet Accès aux Bases de Données (CCRIS, ChemIDplus, DART/ETIC, EMIC, GENE-TOX, HSDB, IRIS, NCI-3D, TOXLINE, TRI et d'autres ressources) <http://toxnet.nlm.nih.gov>
- INRS (Institut National de Recherche et de Sécurité) <http://www.inrs.fr/>
- Centres Antipoison <http://www.centres-antipoison.net>