

1. DÉFINITIONS ET CONCEPTS

Les toxicologues ont recours souvent à des essais sur différents modèles biologiques pour mesurer la toxicité des substances.

Les principaux objectifs de ces essais de toxicité sont les suivants :

1. Déceler la nature des effets produits suite à l'administration répétée de doses moyennes d'un xénobiotique afin de fournir les éléments nécessaires à la compréhension de l'action toxique
2. Examiner la possibilité que l'exposition répétée se traduise par des effets cumulatifs ou par l'accumulation du xénobiotique (ou d'un métabolite toxique)
3. Trouver les doses ou les concentrations qui produisent des effets toxiques en tenant compte du facteur temps
4. Reconnaître les effets néfastes associés aux expositions répétées au cours de longues périodes et
5. Prédire l'éventualité que les effets néfastes apparaissent chez l'humain, en se basant sur des extrapolations des données de toxicité à long terme chez l'animal

2. QUELQUES DEFINITIONS

➤ **La toxicité** d'une substance peut être définie comme sa capacité de produire des effets nocifs à un organisme vivant. Elle varie selon la dose, la fréquence, la durée d'exposition, et le temps d'apparition des signes cliniques. Toute substance destinée à être mise sur le marché que ce soit un médicament ou un produit chimique doit subir trois types d'essais de toxicité pour évaluer sa nocivité. On distingue cliniquement trois formes essentielles de toxicité : la toxicité aiguë, la toxicité à court terme ou subaiguë ou encore subchronique et la toxicité à long terme ou chronique.

➤ **Toxicité aiguë** est la toxicité induite, dans un court laps de temps (ex 24 h), par l'administration d'une dose unique (éventuellement massive) ou de plusieurs doses acquises dans ce laps de temps d'un produit ou mélange toxique (naturel ou chimique), par opposition à la toxicité chronique.

L'évaluation de la toxicité aiguë est une étude qualitative et quantitative des phénomènes toxiques résultant d'une administration unique d'un xénobiotique. Cela comprend :

- (1) des études épidémiologiques qui comparent plusieurs groupes d'individus
- (2) des études expérimentales in vivo qui utilisent des animaux
- (3) des études expérimentales in vitro effectuées sur des cultures de tissus ou des cellules
- (4) des études théoriques par modélisation
- (5) des études humaines
- (6) des études expérimentales in vivo.

Cette évaluation a pour but d'évaluer le risque potentiel d'une nouvelle substance. Les essais de TA (toxicité aiguë) diffèrent selon la voie d'administration de la substance à tester.

➤ **Les essais de Toxicité Aiguë systémique**

Ces essais ont pour but de déterminer la dose minimale mortelle (DMM) qui est la dose minimale d'une substance capable de tuer un animal par administration intraveineuse lente. **La dose létale 50** ou DL50 est un indicateur quantitatif de la toxicité d'une substance. Cet indicateur mesure la dose d'une substance qui cause la mort de 50 % d'une population animale donnée (souvent des souris ou des rats) dans des conditions d'expérimentation précises. Elle s'exprime en milligrammes de matière active par kilogramme de poids de l'animal. Plus cette valeur est petite, plus la substance est toxique. Si l'on considère que l'effet ultime se manifeste comme une réponse tout ou rien, ou une réponse quantique telle que la mort, et

Toxicologie et Sécurité Microbiologique des Aliments/ Méthodes d'études

qu'une concentration minimale ne produit pas effet, il doit y avoir une gamme de concentrations du produit chimique qui donnera un effet gradué quelque part entre les deux extrêmes. La détermination expérimentale de cette gamme de doses est la base de la relation **dose-réponse**. Les toxicologues tentent de déterminer la relation de **cause à effet** entre un composé donné et un organisme pour établir ce qui est considéré comme un niveau sûr pour les humains. Les données sur l'exposition humaine sont généralement limitées ou non disponibles, et le toxicologue doit souvent utiliser des modèles animaux.

➤ Calcul de la DL₅₀ Méthode de Trévan (1927)

Le protocole opératoire consiste en l'administration de doses croissantes du produit à examiner à tous les animaux du lot, ensuite, le pourcentage de mortalité est noté. Le pourcentage est ainsi représenté graphiquement en fonction de la dose administrée, une courbe en sigmoïde est ainsi obtenue : c'est la courbe de Trévan (figure 1).

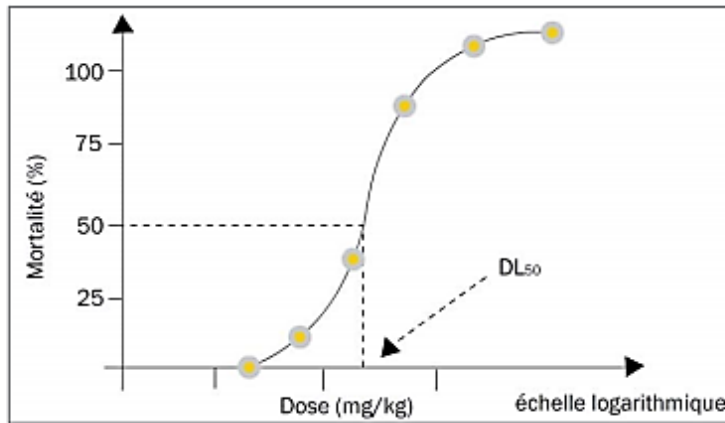


Figure 1: courbe de Trévan pour le calcul de la DL₅₀

➤ **Toxicité chronique** regroupe l'ensemble des effets délétères qui touchent un organisme vivant suite à une exposition ou à une administration répétée d'un toxique à des doses multiples non létales. Ces doses, individuellement, sont insuffisantes pour provoquer un effet immédiat. L'exposition doit être répétée sur une longue période pour causer des effets néfastes. Les effets délétères sont dus, soit :

- **accumulation des doses (figure 2)**

Le toxique s'accumule dans l'organisme de manière à ce que la quantité éliminée soit inférieure à la quantité absorbée. La concentration du toxique dans l'organisme augmente progressivement jusqu'à l'obtention d'une quantité suffisante pour engendrer des manifestations cliniques. Exemple de toxiques cumulatifs : Les métaux : Pb, Cd, les non-métaux : Arsenic, Fluore, l'insecticide organochloré (DDT)

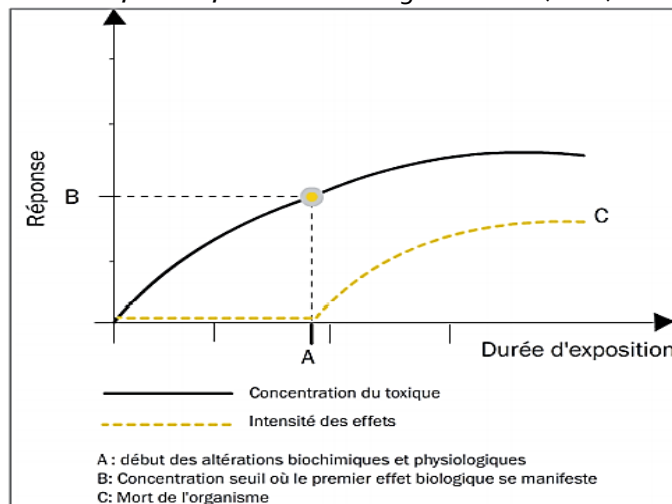


Figure 2: Toxicité chronique due à une accumulation de doses

- **accumulation des effets.** Le toxique ne se dépose pas et ne s'accumule pas dans l'organisme, cependant, les effets de l'exposition répétée à ce toxique s'additionnent de façon irréversible et indépendante de la dose.(figure 3)

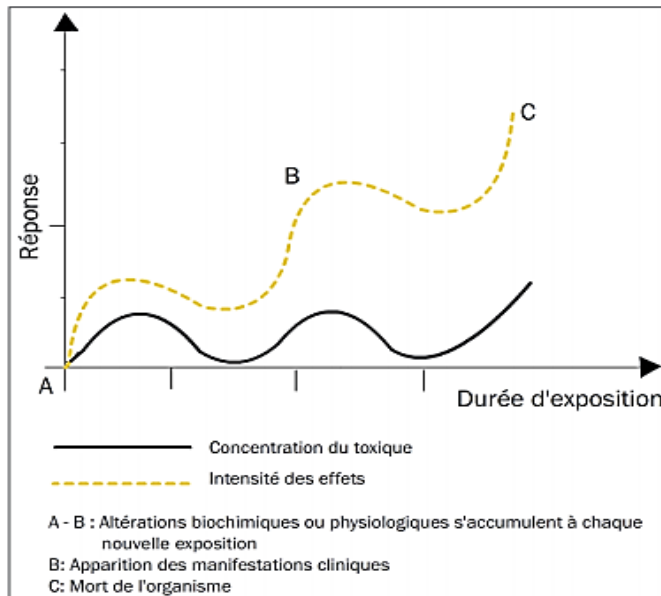


Figure 3: Toxicité chronique due à une sommation d'effets toxiques

L'évaluation de la toxicité, de même que la **classification de la toxicité**, peuvent être utilisées dans un but réglementaire. Il s'agit d'une classification arbitraire des doses ou des niveaux d'exposition («très toxique», «extrêmement toxique», «modérément toxique», etc.) à l'origine d'effets toxiques qui permet de répertorier les produits exerçant une toxicité aiguë. La classification de la toxicité permet de regrouper les produits chimiques dans des catégories générales selon leur effet toxique essentiel, par exemple les allergènes, les neurotoxiques, les cancérigènes, etc. Elle peut avoir une valeur administrative d'avertissement et d'information.

La **relation dose-effet** est la relation entre la dose et l'effet à l'échelle de l'individu. L'augmentation de la dose peut accroître l'intensité ou la sévérité d'un effet. Une courbe dose-effet peut être tracée pour l'ensemble de l'organisme, la cellule ou la molécule cible. Certains effets toxiques, comme la mort ou le développement d'un cancer, n'ont pas un caractère progressif : ils représentent des effets «tout ou rien».

La **relation dose-réponse** désigne la relation entre la dose et le pourcentage d'individus présentant un effet spécifique. Lorsque la dose augmente, un plus grand nombre d'individus sont affectés dans la population exposée.

Une **dose seuil** est le niveau de dose en dessous duquel aucun effet observable ne survient. La valeur **NOEL (NOAEL) (No Observed (Adverse) Effect Level)** correspond à la dose à laquelle aucun effet (nocif) n'est observé, ou encore la plus forte dose n'entraînant aucun effet toxique. Pour établir une valeur NOEL, il faut disposer de nombreuses doses dans une population importante mais aussi d'autres informations pour s'assurer que l'absence de réponse n'est pas simplement le résultat d'un phénomène statistique. La valeur **LOEL (Low Observed Effect Level)** correspond à la dose efficace la plus faible sur une courbe dose-réponse, ou à la plus faible dose provoquant un effet.

3. TOXICOLOGIE ALIMENTAIRE

La toxicologie alimentaire est destinée à évaluer le risque toxicologique d'un aliment. Elle permet tout d'abord de déterminer dans quelle mesure un aliment est ou non dangereux pour la santé. Ce danger peut être de nature physique, chimique ou biologique (virus, parasites, pesticides, substances chimiques néfastes, etc.). De plus, la toxicologie alimentaire s'intéresse aux risques qu'il existe de développer un problème suite à l'ingestion d'un aliment donné.

L'évaluation du risque en toxicologie alimentaire présente des caractéristiques qui lui sont propres. La sécurité du consommateur doit pouvoir être assurée à partir de données issues exclusivement d'études réalisées sur l'animal (sauf pour les édulcorants) pour une consommation journalière pendant une vie entière. L'identification du danger se fait souvent de façon rétrospective, à la suite d'intoxication massive.

L'étape de caractérisation du danger aboutit à la fixation d'une **dose journalière admissible (DJA)**. Dans le cas des contaminants alimentaires comme les mycotoxines, la situation peut être très critique dans la mesure où on ne dispose pas toujours d'études toxicologiques de qualité et suffisantes pour identifier une dose sans effet. La **dose journalière tolérable (DJT)** est alors proposée sur des bases toxicologiques souvent peu solides. L'évaluation de l'exposition du consommateur se doit d'être réalisée de la façon la plus précise possible, pour être comparée à la DJT/DJA.

L'approche diffère selon la nature de l'effet indésirable induit par la substance considérée. On parle de composé à effet déterministe lorsque qu'il est possible de définir un seuil en deçà duquel aucun effet biologique n'est observé. Dans ce cas, il est possible de définir une dose journalière admissible ou tolérable. En revanche, pour certains composés, on considère qu'il n'est pas possible, a priori, de définir une dose sans effet. L'effet est alors dit probabiliste ou stochastique, c'est le cas des cancérigènes génotoxiques, pour lesquels les gestionnaires des risques vont définir les niveaux de risque acceptables ou tolérables.

➤ Dose journalière admissible (DJA)

La DJA exprimée en milligramme par kilogramme de poids corporel est l'estimation de la dose présente dans les aliments ou l'eau de boisson, exprimée en fonction du poids corporel, qui peut être ingérée tous les jours pendant toute la vie, sans risque appréciable pour la santé du consommateur, compte tenu de tous les facteurs connus au moment de l'évaluation.

Généralement, cette DJA est obtenue à partir d'études à long terme chez l'animal, au cours desquelles on détermine la NOAEL. Cette valeur se verra ensuite affectée d'un facteur de sécurité, tenant compte à la fois des variabilités inter et intra espèces et de la qualité des expérimentations, pour aboutir à la DJA applicable à l'homme. Ce facteur de sécurité est généralement de 100. Il est important de souligner que la DJA ne représente pas un seuil de toxicité mais un niveau d'exposition jugé sans risque pour le consommateur pendant toute la durée de sa vie.

➤ Dose journalière admissible temporaire

On peut fixer une DJA temporaire en attendant que des données complémentaires soient fournies dans un délai déterminé. Cette mesure suppose que les données toxicologiques sont déjà suffisantes pour assurer la sécurité d'emploi de l'additif pendant la période d'application de la DJA temporaire.

➤ Niveau de risque acceptable

Pour les substances considérées comme n'ayant pas de seuil d'effet, la démarche utilisée est basée sur une modélisation mathématique dont le but est d'extrapoler les résultats obtenus expérimentalement à doses élevées vers des doses faibles. On considère, dans cette approche, que toute exposition, même la plus minime, se traduit par un excès de risque. Un modèle mathématique permet de calculer la dose d'exposition qui correspond à un niveau de risque préalablement défini comme acceptable (généralement situé entre 10^{-4} et 10^{-6}). L'acceptabilité d'un risque est définie par les gestionnaires du risque sur le fondement des résultats d'évaluations de risques et en prenant en compte d'autres critères tels qu'économiques, législatifs, culturels, et autres. (figure 4)

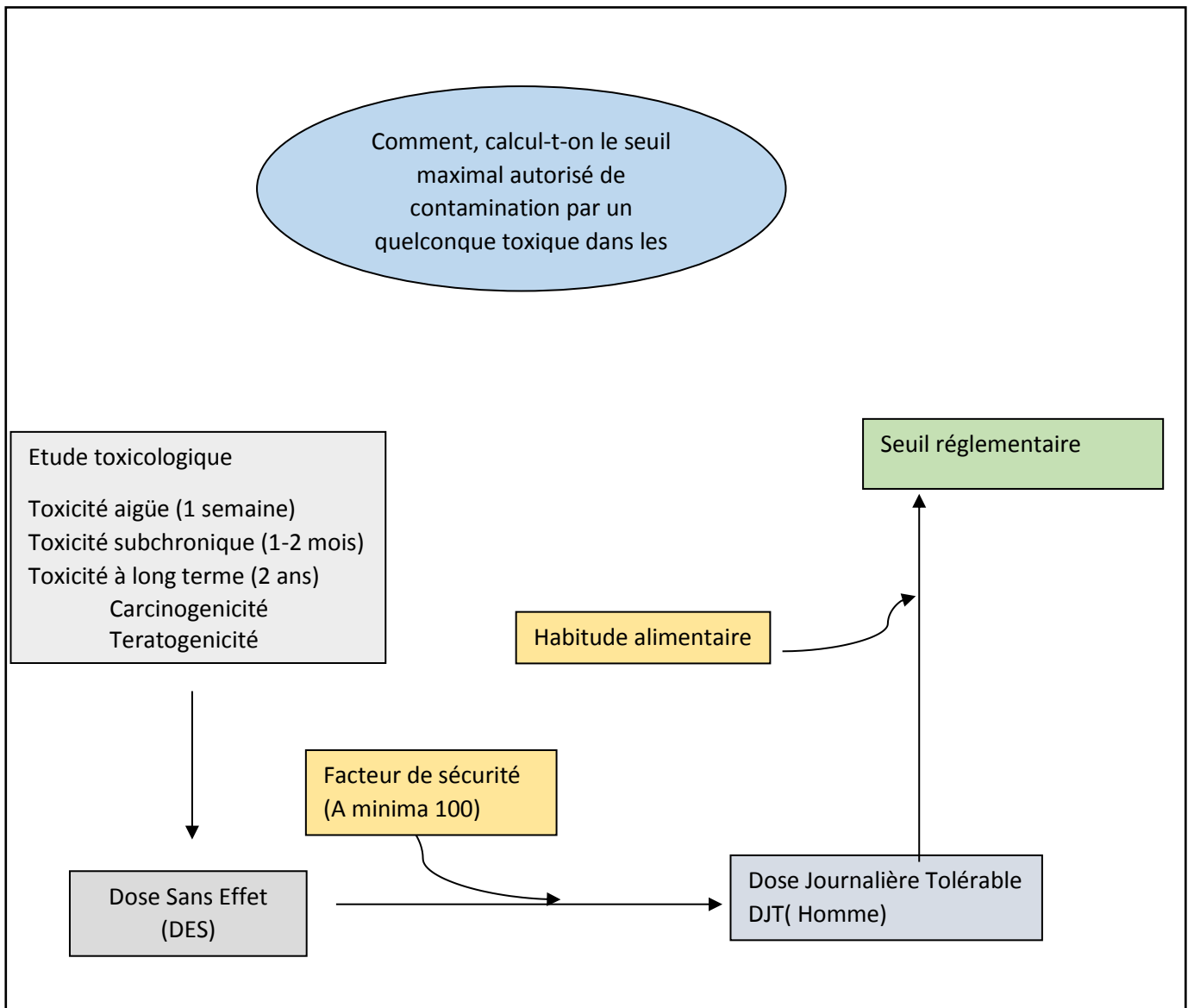


Figure 4 : cadre logique pour l'élaboration des seuils réglementaire en toxicologie alimentaire