

12.

Chapitre XII

RELATION DOSE-EFFET

A. BENSAXHRIA

12.1. Introduction

La notion dose-effet est basique dans le cadre de l'estimation du degré d'une exposition 'sans-danger' pour une substance chimique. Cette notion est indispensable pour expliquer les variations de l'effet d'une substance chimique que ce soit son intensité ou le pourcentage des individus qui répondent à un degré particulier de cet effet. Par exemple, le nombre d'animaux morts augmente avec l'augmentation de la dose de strychnine administrée, ou bien le nombre de personnes guéries qui augmente avec l'augmentation de la posologie des agents thérapeutiques administrés. La sévérité de la réponse observée sur chaque animal augmente avec l'augmentation de dose une fois le seuil de toxicité est dépassé.

12.2. Notion de la dose

Selon Paracelse : « Dosis Sola Facit Venenum », toute substance peut causer une toxicité (même les substances nécessaires à l'organisme), ce n'est qu'une question de dose.

La dose est le rapport entre le poids de la substance absorbée et le poids de l'organisme qui l'absorbe. Elle est exprimée en mg/Kg.

12.3. Relation dose-effet

Toutes les substances chimiques sont toxiques, il existe une corrélation entre la dose et l'effet engendré par cette substance, plus la dose est élevée plus l'effet est nocif.

Une augmentation de la dose entraîne une augmentation de l'intensité et de la diversité des effets toxiques, mais aussi le pourcentage d'individus affectés dans un lot exposé à cette dose. C'est la relation dose-effet ou exposition-effet.

12. Relation dose-effet

La relation entre la dose d'une substance introduite dans un organisme et la réponse qu'elle détermine se matérialise par une courbe en S :

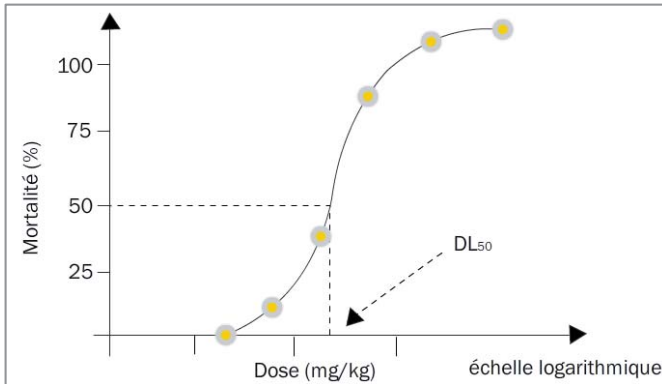


Figure 12.1 Relation dose-effet, Courbe de Trévan

L'effet toxique dépend de la quantité de la substance administrée et du seuil d'apparition de ces effets. Au-delà de la dose seuil, les effets toxiques apparaissent lorsqu'une quantité de la substance en question est administrée.

La notion de seuil de toxicité est importante pour fixer des normes d'exposition d'intérêt préventif. La valeur seuil étant la quantité minimale sous laquelle il ne se produit pas d'effet.

Les éléments de base des tests toxicologiques pour l'évaluation de la relation Dose – réponse

- Sélection d'un organisme pour l'essai.
- Choix d'une réponse pour la mesure (et une méthode pour mesurer cette réponse).
- Une période d'exposition
- Durée du test (durée d'observation)
- Séries de doses à tester

Les organismes choisis pour le test peuvent être un matériel cellulaire isolé ou bien des souches bactériennes isolées des tissus végétaux ou animaux. La réponse peut varier d'un léger changement physiologique de l'organisme et peut aller jusqu'à la mort de ce dernier. Les périodes d'exposition peuvent varier de quelques heures jusqu'à plusieurs années.

Les tests toxicologiques sont toutefois indispensables, car la réponse n'est pas subjective et peut être à chaque fois déterminée. Les tests toxicologiques sont concluants même lorsque la période d'exposition est relativement courte. Les tests toxicologiques pratiqués sur les organismes choisis prévoient les mêmes effets probables attendus chez l'homme. Certains

12. Relation dose-effet

tests toxicologiques sont désignés spécifiquement à mesure qu'ils apportent des résultats corrélant parfaitement avec la réponse attendue chez l'homme. Par exemple, la mesure du potentiel mutagène pour évaluer le pouvoir cancérigène de certaines substances chimiques.

Les cinq éléments de base des tests toxicologiques influencent clairement la relation dose – réponse. Par exemple, la toxicité d'organe et la sévérité de la réponse observée chez une souris varient avec le changement de la concentration du chloroforme auquel elle est exposée, elles varient aussi en changeant l'espèce (souris – rat) :

Tableau 12. 1. Toxicité du chloroforme, étude d'inhalation.

Espèce	Toxicité	Durée d'exposition	Exposition/Dose (ppm)
Sourie	Pas d'effet-foie	6 h/jour pendant 7 jours	3
Sourie	Atteinte légère du foie	6 h/jour pendant 7 jours	10
Sourie	Atteinte sévère du foie	6 h/jour pendant 7 jours	100
Sourie	Pas d'effet-Poumon	6 h/jour pendant 7 jours	100
Sourie	Atteinte légère du poumon	6 h/jour pendant 7 jours	300
Sourie	Pas d'effet-respiration	6 h/jour pendant 7 jours	300
Rat	Pas d'effet-respiration	6 h/jour pendant 7 jours	3
Rat	Atteinte nasale	6 h/jour pendant 7 jours	10
Rat	Pas d'effet-Poumon	6 h/jour pendant 7 jours	10
Rat	Atteinte légère du poumon	6 h/jour pendant 7 jours	30
Rat	Pas d'effet-foie	6 h/jour pendant 7 jours	100
Rat	Atteinte légère du foie	6 h/jour pendant 7 jours	300

Source : adapté de ATSDR (1996), profile toxicologique du chloroforme

Les données toxicologiques sont collectées à partir de 6 sources :

- Études épidémiologiques du milieu professionnel (hommes).
- Études des expositions cliniques (hommes).
- Études épidémiologiques des expositions environnementales.
- Intoxications accidentelles aiguës.
- Tests de toxicité animale.
- Systèmes d'essai alternatifs (animaux).

Les graphes réponse-fréquence et le cumulatif de réponse

La réponse à un produit chimique varie non seulement avec l'espèce, mais aussi au sein de la même espèce, on a constaté que des variations peuvent avoir lieu lorsque plusieurs groupes de cette espèce avaient été soumis à la même expérience. Cette variation suit une distribution gaussienne normale.

12. Relation dose-effet

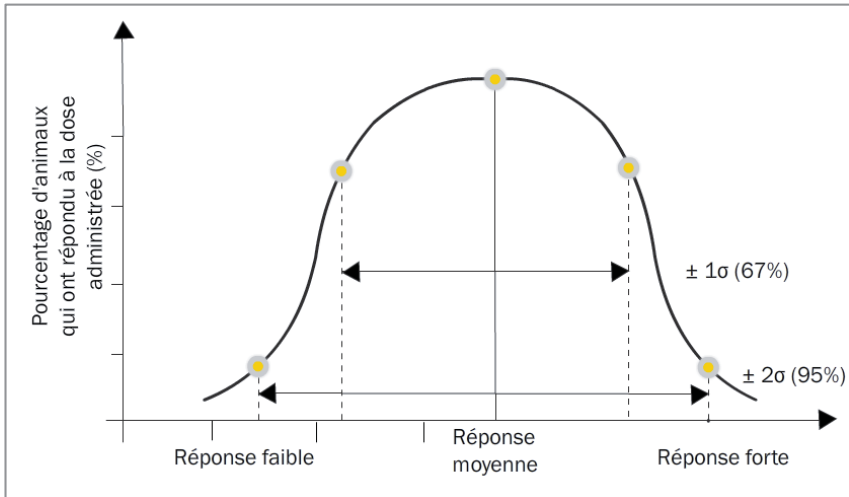


Figure 12.2. Courbe de variation dose-fréquence suite à une dose de toxique administrée un lot d'animaux

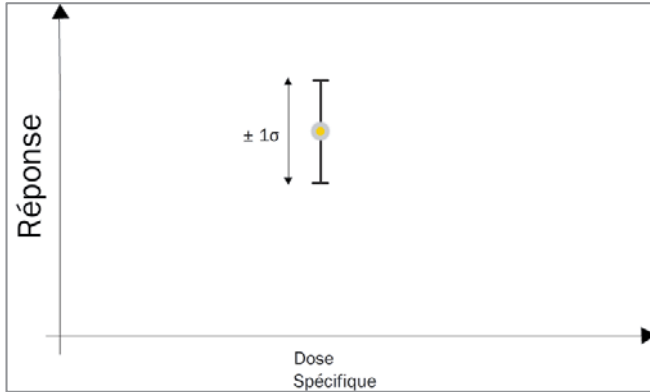


Figure 12.3. Réponse moyenne à une dose spécifique avec écart type

Idéalement, une courbe réponse-fréquence n'a pas d'intérêt pour illustrer le rapport dose-réponse, en l'occurrence, des courbes cumulatives dose-réponse plus précises sont obtenues par addition des données de plusieurs courbes réponse-fréquence (dosages différents) (Figure 12.4).

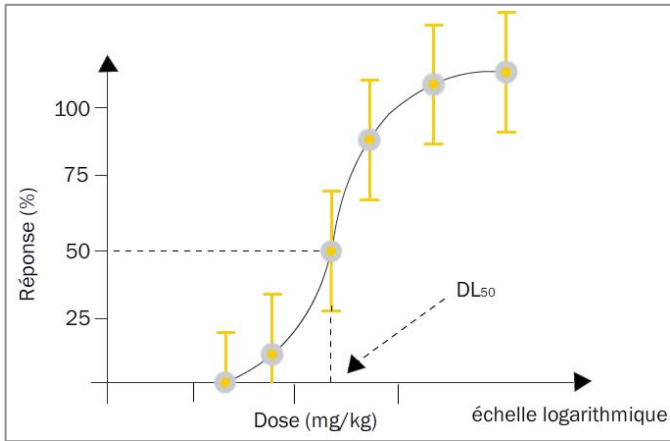


Figure 12.4. Courbe $\text{Log}(\text{Dose})$ - Réponse avec les réponses moyennes et les écarts types

Graphiquement, les résultats obtenus pour chaque dose sont représentés par un point (réponse moyenne) avec des barres d'écart de part et d'autre correspondant à une valeur de plus au moins 1 écart-type.

12.4. Intérêt des données dose-effet

Lorsque la réponse choisie pour étudier la relation dose-effet est « la létalité », on fait souvent appel aux doses létales (DL). Lorsque la réponse choisie est un effet nocif sérieux autre que la mortalité, on fait appel aux doses toxiques (DT). La DL_{50} est la dose létale qui provoque la mortalité de 50% des sujets soumis au même test.

Les données dose-effet permettent de classer les toxiques par ordre croissant de toxicité. Cette comparaison peut être particulièrement informative, dans la mesure où l'on peut déterminer la dose toxique d'une substance en la comparant avec celle d'une substance dont on connaît déjà sa dose toxique. Elles permettent aussi de définir la marge de sécurité qui est égale à DT_{50}/DS_{50} ou bien DT_{01}/DS_{100} .

La dose toxique d'une substance est donnée en mg/kg, en la multipliant par le poids de l'individu, on obtient une approximation de la dose toxique pour un homme.

Aux doses toxiques, les humains sont considérés généralement comme plus sensibles que les espèces soumises au test.

12.5. Limites des données réponse-dose

Certaines limites doivent être cependant prises en considération :

Les valeurs seules des courbes dose-réponse ne suffisent pas pour fournir des informations sur la toxicité d'une substance. Bien que le toxique A dans la Figure 12.ci-dessous soit plus toxique que le toxique B à dose élevée, ce n'est plus le cas à dose faible. Le toxique B a un seuil de toxicité plus bas et provoque des effets adverses à des doses plus faibles par rapport au toxique A.

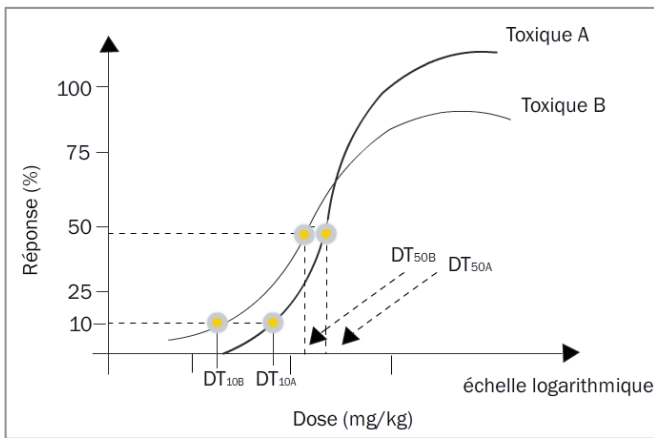


Figure 12.5. Courbes dose-réponse de deux toxiques A, B avec les logarithmes des doses toxiques 10 et 50

L'aspect de la courbe dose-réponse est important. En cherchant les valeurs des DL_{50} pour chacun des toxiques A et B, on pourrait déduire par défaut que le toxique A est toujours plus toxique que le toxique B. Les courbes ci-dessus démontrent que cela n'est plus valable à doses faibles.

Une fois l'exposition à des doses élevées dépassant le seuil de toxicité, il y aura une augmentation de la réponse à un rythme plus important que celui de l'augmentation des doses, par conséquent, un nombre plus important de personnes est atteint. En d'autres termes, une fois que le niveau toxique est atteint, la marge d'erreur pour le toxique A diminue plus rapidement que celle pour le toxique B, à mesure que chaque augmentation de toxicité par augmentation de l'exposition accroît le pourcentage d'individus atteints.

La toxicité aiguë produite au cours des tests et utilisée pour gain du temps et économie des dépenses peut ne pas refléter la chronicité de la toxicité dans le cadre de la relation dose-réponse. Le type de réponse adverse produite par une substance toxique peut différer de

12. Relation dose-effet

manière significative à mesure que la durée d'exposition augmente. Par exemple ; le toluène possède une toxicité aiguë et plus forte par rapport au benzène sur le SNC (dépression) ; cependant, le benzène peut devenir plus toxique, si l'exposition est prolongée, car il devient cancérigène à l'opposé du toluène.

Il y a aussi un manque d'information concernant le choix des espèces animales compatibles aux tests. On pose cependant souvent la question lors de l'étude d'une substance chimique sur le degré de sensibilité de l'espèce animale utilisée par rapport à l'homme. Le Tableau 12.2 ci-dessous montre la variation de la DL₅₀ du chloroforme chez les animaux selon l'espèce. L'évaluation de la dose létale chez l'homme est basée sur les résultats obtenus sur des animaux. Les résultats peuvent être exagérés (Tableau 12. 2) et par conséquent non valides.

Malheureusement, l'inconvénient majeur de cette approximation consiste dans les différences anatomiques, physiologiques, et biochimiques. Ces différences peuvent altérer l'exactitude de l'extrapolation des données animales sur l'homme et cela en augmentant l'incertitude. Quelques animaux de laboratoire possèdent certains caractères anatomiques dont les humains en sont dépourvus comme la glande de Zymbal ; quand une substance chimique produit une toxicité ou un cancer sur ces structures, les résultats chez l'homme restent inconnus. Voici un autre exemple qui illustre la même problématique au sein de la même espèce : les rats mâles produisent une protéine connue sous le nom de α -2 microglobuline, il a été démontré que cette protéine interagit avec les métabolites de certains toxiques de sorte que les dommages cellulaires provoqués se reproduisent dans les reins. On pense alors que cette réaction est responsable des tumeurs rénales observées chez les rats mâles après une exposition chronique aux substances chimiques actives. Les tumeurs rénales provoquées chez les rats mâles ne sont pas observées chez l'autre sexe et même chez les souris femelles.

Tableau 12. 2. Données de la DL₅₀ par voie orale du Chloroforme

Espèce	DL ₅₀ (mg/kg/jour)
Lapin (Dutch Belted)	100 ^a
Sourie (CD1)	250
Homme	602
Rat (Sprague Dawley)	908
Sourie (Swiss)	1100
Sourie (ICR-Swiss)	1400 ^b
Rat (Wistar)	2180

Source : adapté de ATDSR (1996) *profil toxicologique du chloroforme*
^a Basé sur 13 jours de dosage
^b Souries femelles

Il y a un certain nombre de critères à l'origine de ces variations :

- Les taux métaboliques de base.
- Anatomie et structure.
- Physiologie cellulaire et biochimie.
- Distribution et pharmacocinétique des substances chimiques chez l'animal.
- Métabolisme, bioactivation, désintoxication.
- Finalement, la réponse cellulaire, tissulaire, organique à une substance chimique à l'action aux niveaux moléculaire, tissulaire, et organique.

La problématique de la réponse spécifique liée à l'espèce crée un petit paradoxe dans les études toxicologiques. L'utilisation des animaux afin d'étudier les effets toxiques de plusieurs substances chimiques par exemple exige une connaissance préalable de l'espèce utilisée, car celle-ci doit être similaire à l'espèce humaine. En outre, l'expérimentation animale nécessite une connaissance antérieure des effets de ces substances sur l'homme (le but) et sur les espèces animales utilisées. Lorsque l'on effectue une extrapolation des effets adverses d'une substance à partir des données expérimentales obtenues lors des essais sur des animaux, on doit tenir toujours au bon choix de l'espèce pour le test pour éviter les incohérences des effets par rapport à l'espèce humaine.

Bibliographie

- Ernest Hodgson (20 September 2011). *A Textbook of Modern Toxicology*. John Wiley & Sons. ISBN 978-1-118-21129-8.
- Thomas A Gossel (30 June 1994). *Principles Of Clinical Toxicology*, Third Edition. CRC Press. ISBN 978-0-7817-0125-9.
- Chris Kent (13 November 1998). *Basics of Toxicology*. John Wiley & Sons. pp. 65–68. ISBN 978-0-471-29982-0.
- Gunnar F. Nordberg; Bruce A. Fowler; Monica Nordberg (7 August 2014). *Handbook on the Toxicology of Metals*. Academic Press. pp. 197–198. ISBN 978-0-12-397339-9.