

université
PARIS-SACLAY

Introduction à la toxicologie humaine

armelle.biola-vidamment@universite-paris-saclay.fr



Plan

- **Définitions**
- **Notions de dose et d'exposition**
- **Méthodes d'évaluation de la toxicité**
- **Différentes étapes conduisant à une toxicité**
 - Le toxique va du site d'exposition vers sa cible
 - Le toxique final réagit avec la cible
 - La toxicité se développe
 - Les réponses cellulaires et moléculaires.
 - Les réponses adaptatives au stress cellulaire.
 - Les AOP
- **La toxicité des nanoparticules de silice amorphe**

La toxicologie

La toxicologie est une science **multidisciplinaire**.

Elle englobe une multitude de connaissances scientifiques et s'intéresse à **plusieurs secteurs** de l'activité humaine (chimie, agriculture, alimentation, médicaments) et à **différents environnements** (professionnel, domestique).



LES 26 ALLERGÈNES
présents dans les parfums et conservateurs

- Alpha-Isométhyl Ionone
- Amyl Cinnamal
- Amylcinnamyl Alcohol
- Anise Alcohol
- Benzyl Alcohol
- Benzyl Benzoate
- Benzyl Cinnamate
- Benzyl Salicylate
- Butylphenyl Methylpropional
- Cinnamal
- Cinnamyl Alcohol
- Citral
- Citronellol

- Coumarin
- Eugenol
- Evernia Furfuracea Extract
- Evernia Prunastri Extract
- Farnesol
- Geraniol
- Hexyl Cinnamal
- Hydroxycitronellal
- Hydroxyisohexyl 3-Cyclohexene Carboxaldehyde
- Isoeugenol
- Limonene
- Linalool
- Methyl 2-Octynoate



url.quechoisir.org/cosmetique

QUE CHOISIR

PRODUITS COSMÉTIQUES

Les substances indésirables



Substances à éviter	
<p style="text-align: center;"><i>Les substances à risque sont encore plus préoccupantes dans les produits non rincés.</i></p> <p style="text-align: center;"><i>Elles sont à éviter scrupuleusement pour les tout-petits (moins de 3 ans).</i></p> <p>Les perturbateurs endocriniens sont à bannir chez les tout-petits, les adolescents et les femmes enceintes.</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Cyclopentasiloxane, Cyclotétrasiloxane, Cyclométhicone <i>Perturbateurs endocriniens</i> • Ethylhexyl Methoxycinnamate <i>Perturbateur endocrinien</i> • Methylchloroisothiazolinone, Methylisothiazolinone <i>Allergènes</i> • Phenoxyethanol <i>Toxique pour le foie. Cette substance ne semble pas présenter de danger pour les adultes.</i> • P-phenylenediamine (et substances dont le nom contient Allergènes) • Propylparaben, Potassium Propylparaben ou Sodium Propylparaben <i>Perturbateurs endocriniens</i> • Sodium Lauryl Sulfate <i>Irritant. Le sodium lauryl sulfate est moins irritant.</i> • Triclosan <i>Perturbateur endocrinien</i>
<ul style="list-style-type: none"> • Ammonium Lauryl Sulfate <i>Irritant</i> • Benzophénone-1, Benzophénone-3 <i>Perturbateurs endocriniens, allergènes</i> • BHA <i>Perturbateur endocrinien</i> • BHT <i>Perturbateur endocrinien</i> • Butylparaben, Potassium Butylparaben ou Sodium Butylparaben <i>Perturbateurs endocriniens</i> 	<ul style="list-style-type: none"> • Cyclopentasiloxane, Cyclotétrasiloxane, Cyclométhicone <i>Perturbateurs endocriniens</i> • Ethylhexyl Methoxycinnamate <i>Perturbateur endocrinien</i> • Methylchloroisothiazolinone, Methylisothiazolinone <i>Allergènes</i> • Phenoxyethanol <i>Toxique pour le foie. Cette substance ne semble pas présenter de danger pour les adultes.</i> • P-phenylenediamine (et substances dont le nom contient Allergènes) • Propylparaben, Potassium Propylparaben ou Sodium Propylparaben <i>Perturbateurs endocriniens</i> • Sodium Lauryl Sulfate <i>Irritant. Le sodium lauryl sulfate est moins irritant.</i> • Triclosan <i>Perturbateur endocrinien</i>



Un peu d'histoire



Le terme **Toxicologie** vient du grec «**Toxicon**» (poison) et «**logos**» (parole, discours et par extension raison) et a été créé au XVII^e siècle. Le suffixe « -logie » désigne les disciplines du savoir (sciences).

Depuis l'antiquité : science des poisons
(effets toxiques de l'arsenic, de l'opium, de la ciguë).



XVI^{ème} siècle : traité sur les maladies des mineurs décrivant les risques professionnels liés à l'extraction des minerais et au travail des métaux, et abordant leur traitement et les stratégies de prévention.

Paracelse

« *dosis sola facit venenum* »

**« Tout est poison, rien
n'est poison, ce qui fait
le poison c'est la
dose. »**

Paracelse

Alchimiste, astrologue et médecin suisse

Theophrast Bombast von Hohenheim



1493-1541

Définitions



Un toxique est une substance capable de perturber le fonctionnement normal d'un organisme vivant.

Xénobiotique : Toute substance (chimique, biologique ou physique) étrangère à l'organisme.

Un xénobiotique qui a pénétré dans l'organisme peut agir sur celui-ci ; les résultats de cette action sont appelés **les effets (toxicodynamie)**.

Inversement, l'organisme peut agir sur ce produit ; c'est ce qu'on appelle **les biotransformations (toxicocinétique)**.

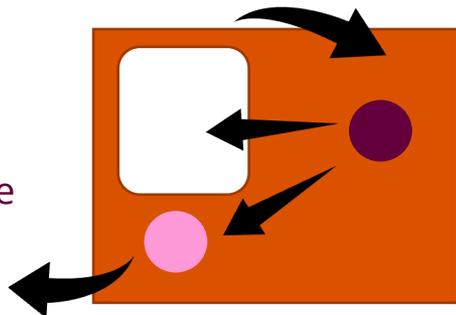
Toxicocinétique

Absorption

Distribution

Métabolisme

Élimination



Toxicodynamie

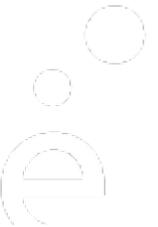


Effets

Définitions



On dit qu'une substance est toxique lorsque, après pénétration dans l'organisme à une certaine **dose** (**unique** ou **répétée**), elle provoque, **immédiatement** ou **avec un délai**, de façon **temporaire** ou **durable**, des troubles d'une ou plusieurs fonctions de l'organisme.



Les effets toxiques

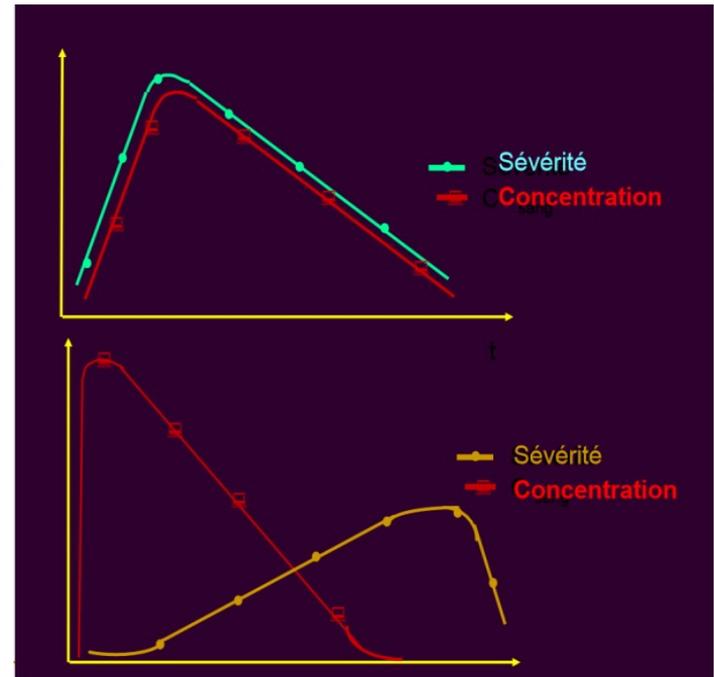


Les effets fonctionnels et lésionnels

Les effets **fonctionnels** sont l'atteinte transitoire d'une fonction de l'organisme ou d'un organe (ex : une modification de la fréquence respiratoire lors de l'exposition à un asphyxiant simple) **sans créer de lésions** et ils sont **généralement réversibles**.

Les **effets lésionnels** causent une lésion à un ou à plusieurs tissus ou organes (ex : fibrose pulmonaire causée par l'exposition chronique à la silice cristalline, lésions hépatiques causées par le paracétamol). Ils peuvent être **retardés** et sont souvent **irréversibles**.

I-
Toxique
fonctionnel



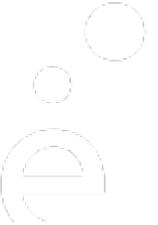
Définitions



3 notions indissociables dans l'évaluation de la sécurité :

DANGER **EXPOSITION** **RISQUE**

Attention ! DANGER \neq RISQUE



DANGER propriété inhérente de la substance, **indépendante de la dose ou de la concentration** (donc de l'exposition).

RISQUE probabilité d'être exposé au danger. Il est directement relié à l'exposition (notion d'effet/dose).

Définitions

Danger Un danger est une source potentielle de préjudice	contre	Risque Un risque est la probabilité que survienne un danger qui entraîne un préjudice
REQUIN		
 <p data-bbox="498 935 840 999">La présence d'un requin en mer constitue un danger</p>		 <p data-bbox="1062 935 1439 999">Le fait de nager auprès d'un requin constitue un risque</p>

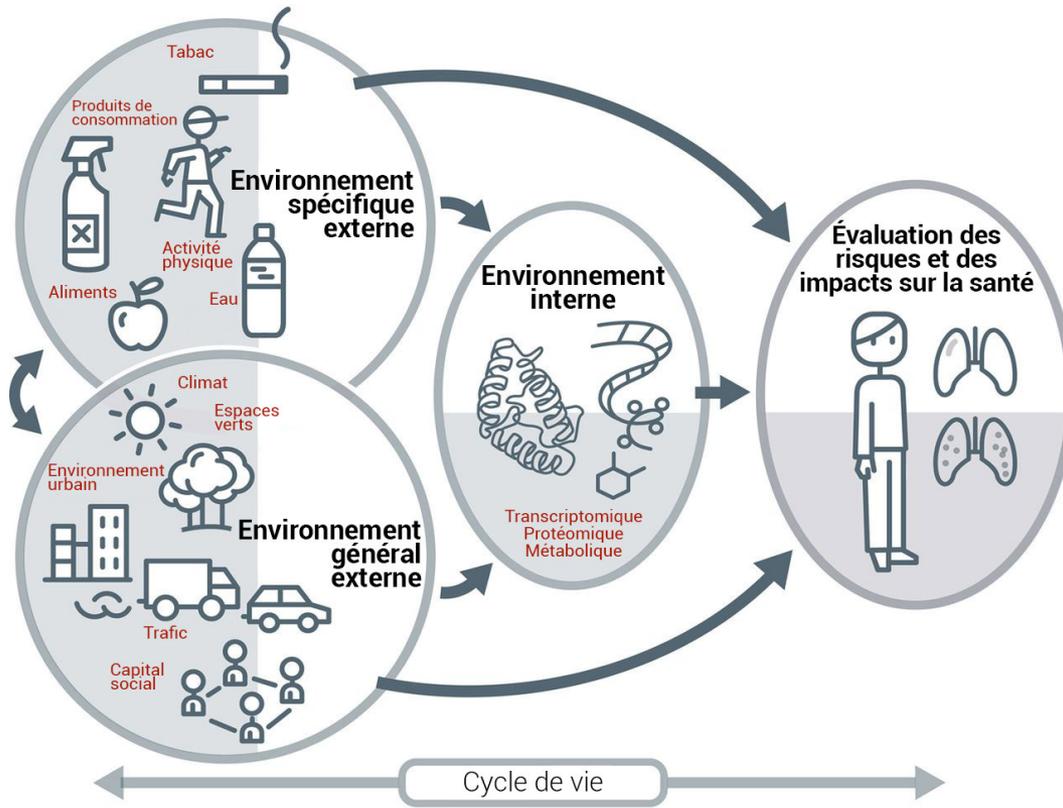
Source : EFSA

Principe de l'évaluation :
estimer un **risque** en fonction d'un **danger** caractérisé

$$\mathbf{RISQUE = DANGER \times EXPOSITION}$$

Définitions

L'EXPOSITION



Concept d'exposome :
intégration de l'ensemble des expositions nocives environnementales, comportementales et professionnelles auquel est soumis un individu tout au long de son existence.

Source: ISGlobal (Barcelona Institute for Global Health)

Notion d'exposition



**L'EAU : substance inoffensive
Danger toujours nul, quel risque ?**

**1 à 3 L / jour = quantité nécessaire à
l'organisme**

Danger = 0% Risque = 0%

**0 L / jour => risque important pour le
pronostic vital**

Danger = 0% Risque = 100%

**12 L / jour => risque important pour
l'organisme**

Danger = 0% Risque = 100%

Notion d'exposition



CYANURE : substance MORTELLE (danger = 100%)
mais dans quelles conditions y-a-t-il un réel risque ?

Dans une bouteille fermée, étiquetée et rangée dans armoire fermée à clé :

Danger = 100% Risque = 0%



Dans une bouteille fermée, étiquetée mais accessible

Danger = 100% Risque = 10%



Dans une bouteille non étiquetée dans la cuisine

Danger = 100% Risque = 50%



Dans le thé



Danger = 100%

Risque = 100%

Comment évaluer les effets toxiques ?

L'évaluation de la toxicité s'appuie sur des études **qualitatives** ou **quantitatives**.

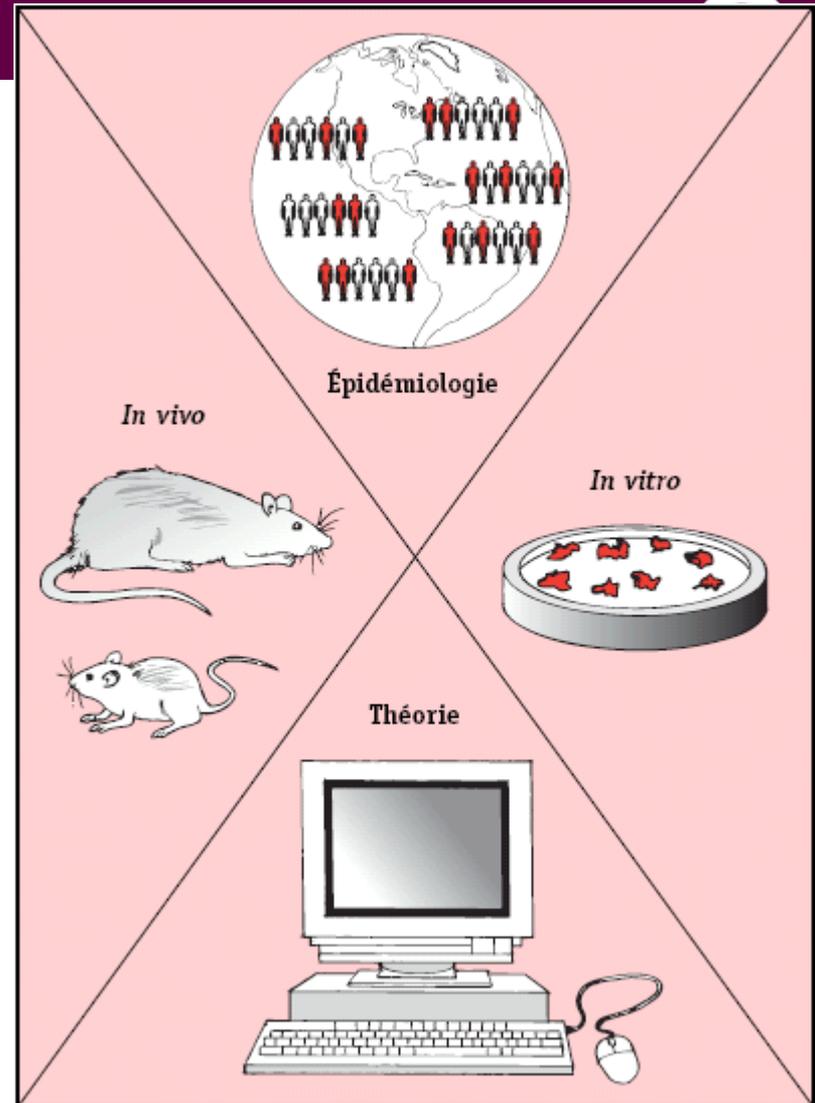
On peut les classer les études dans quatre catégories :

- les études **épidémiologiques**, qui comparent plusieurs groupes d'individus;

- les études expérimentales ***in vivo***, qui utilisent des animaux (ex : lapin, rat, souris, chien, singe);

- les études ***in vitro***, effectuées sur des cultures de tissus ou des cellules;

- et les études théoriques par modélisation (ex. : structure-activité).



Etudes réglementaires de toxicologie *in vivo*



Toxicité lors de l'administration réitérée du produit

- Définir les **organes cibles**
- Déterminer si les effets sont **réversibles**
- Définir la **dose sans effet**
- Déterminer la **marge de sécurité**

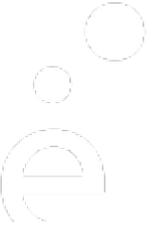
Toxicité sur les fonctions de reproduction

- Fertilité et capacité de reproduction
- Embryotoxicité et tératogenèse
- Péri- et post-natalité

Evaluation des potentiels mutagène et cancérogène

Autres toxicités

- Tolérance locale
- Immunotoxicité



Examens effectués au cours d'une étude de toxicologie réglementaire *in vivo*



Examens cliniques

Poids des animaux, consommation nourriture

Examen ophtalmologique

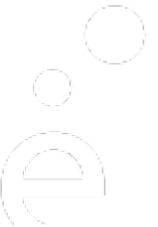
Electrocardiogramme (ECG)

Examens biologiques

- Biochimie (sang, urines)
- Hématologie

Poids des organes

Anatomo-pathologie (46 prélèvements d'organes ou de parties d'organes)



« Tout est poison, rien
n'est poison, ce qui fait
le poison c'est la
dose. »



1493-1541

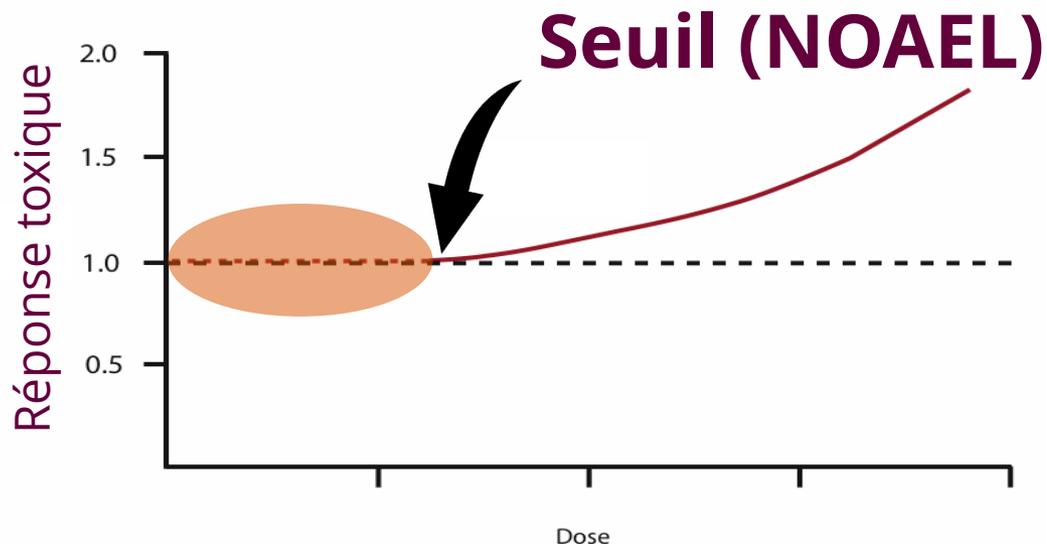
Notion de dose : relation effet-dose

Les effets toxiques à seuil de dose



Ils concernent les substances qui provoquent, **au-delà d'une certaine dose**, des dommages dont la gravité est **proportionnelle** à la dose absorbée.

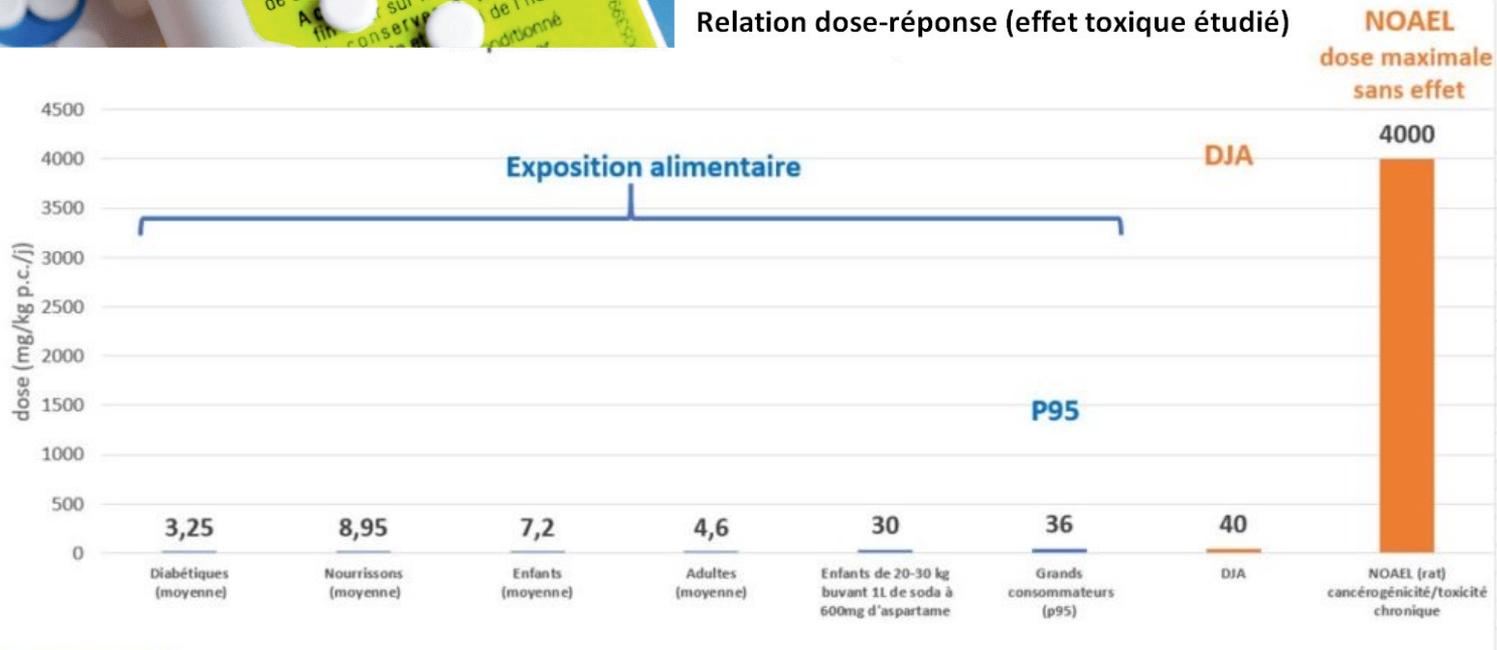
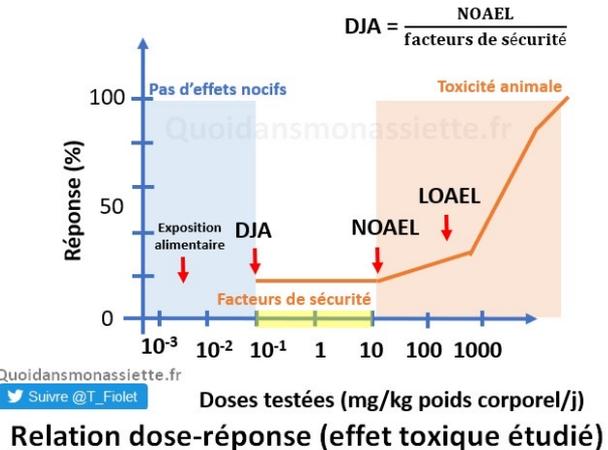
Selon cette approche classique, les effets toxiques ne surviennent que si cette dose est atteinte et dépasse les capacités de **détoxification**, de **réparation** ou de **compensation** de l'organisme (réponse adaptative).



Les études toxicologiques permettent d'identifier une **dose maximale sans effet toxique observable** (ou NOAEL en anglais pour **no-observed adverse effect level**).

Notion de dose : relation effet-dose

Utilisation des seuils en évaluation de risque



Notion de dose : relation effet-dose

Utilisation des seuils en évaluation de risque



Marge de sécurité = $\frac{\text{Exposition de l'animal à la dose seuil (NOAEL)}}{\text{Exposition de l'Homme À la dose thérapeutique}}$ = $\frac{1000}{10}$ = **100**

➤ **L'animal est 100 fois plus exposé que l'Homme**
Faible risque de toxicité chez l'Homme

Notion de dose : relation effet-dose

Utilisation des seuils en évaluation de risque



Marge de sécurité = $\frac{\text{Exposition de l'animal à la dose seuil (NOAEL)}}{\text{Exposition de l'Homme}}$ = $\frac{10}{1000}$ = **0,01**

> L'Homme est 100 fois plus exposé que l'animal
Fort risque de toxicité chez l'Homme

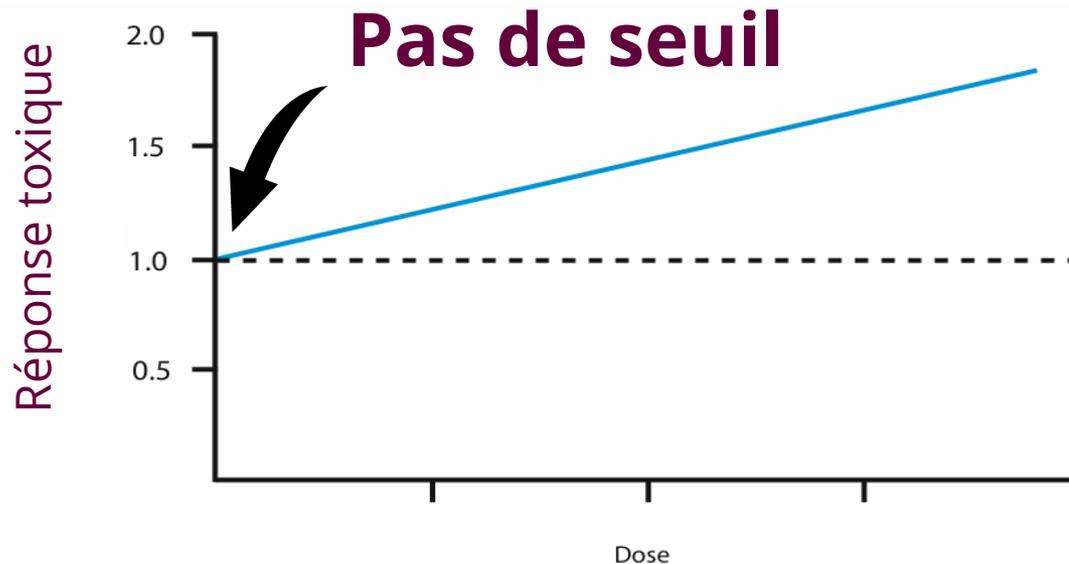
Notion de dose : relation effet-dose

Les effets toxiques sans seuil de dose



Ces xénobiotiques sont, pour l'essentiel, des substances **génétoxiques**.

Pour ces substances, on considère en principe que l'initiation de la cancérogenèse est déclenchée par des mutations dans le matériel génétique **même à très faible dose**.

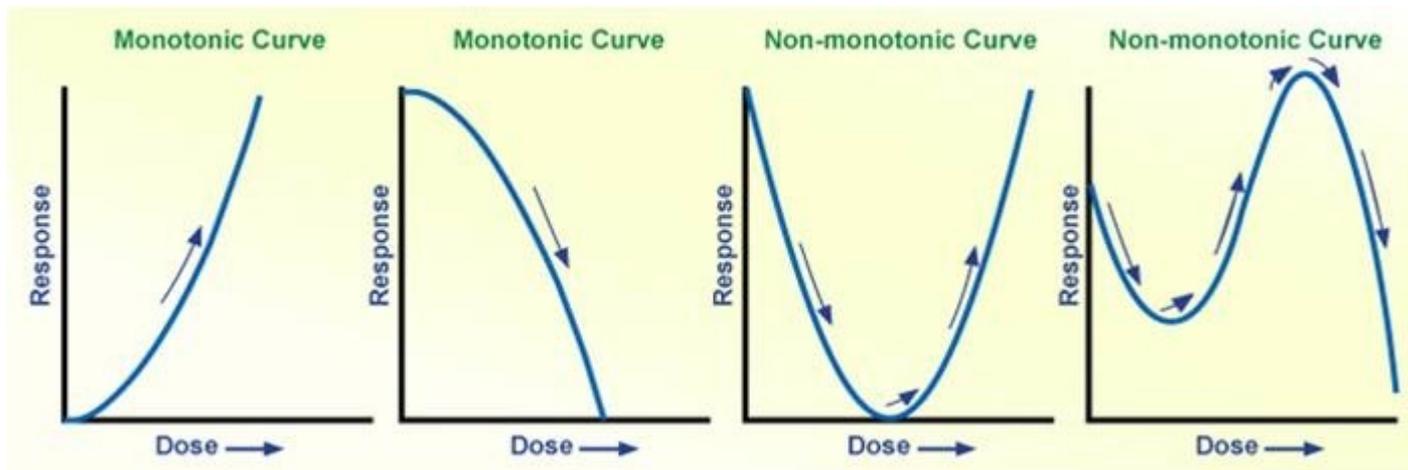


➤ **Pas de seuil : pas de marge de sécurité**

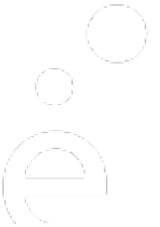
Notion de dose : relation effet-dose



Mais... l'exposition à de très faibles doses de certaines substances peut produire des effets plus importants qu'à des doses plus élevées... Les relations entre la dose et l'effet sont alors **irrégulières** : on parle alors de "*courbes dose-réponse non-monotones*". Ex : perturbateurs endocriniens.



Source : US EPA



Différentes étapes conduisant à une toxicité

1 Le toxique va du site d'exposition vers sa cible (toxicocinétique)

Voies d'exposition, ADME

2 Le toxique final réagit avec la cible (toxicodynamie)

Les récepteurs membranaires et intracellulaires.

3 La toxicité se développe

Les réponses cellulaires et moléculaires

Les réponses adaptatives au stress cellulaire

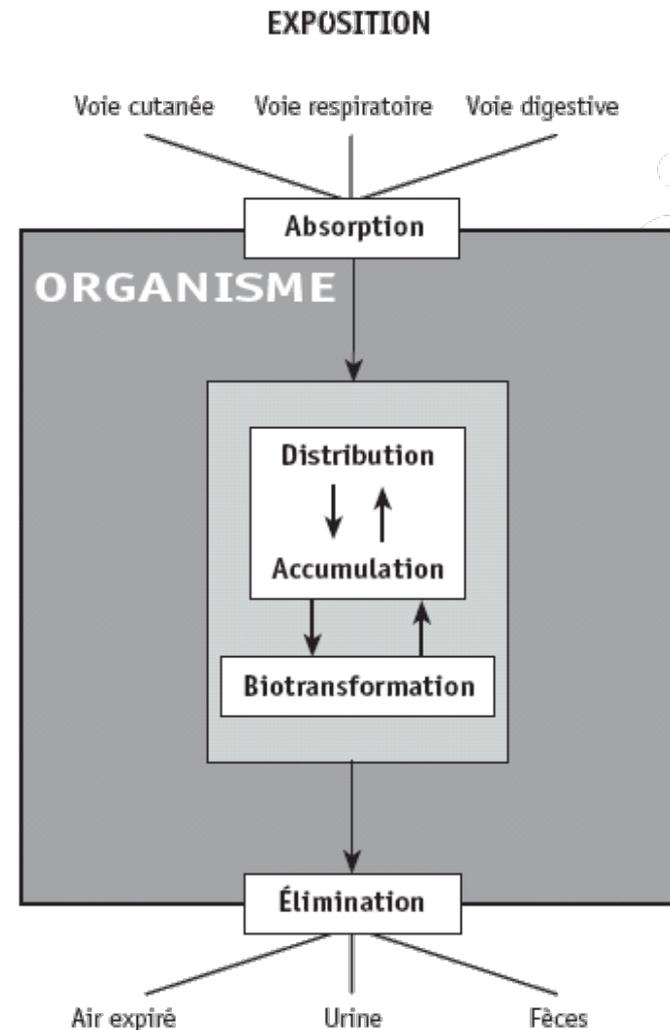
Les morts cellulaires

Les AOP « Adverse Outcome Pathways »

1 Le toxique va du site d'exposition vers sa cible

La **toxicocinétique** inclut les phénomènes d'absorption, de distribution tissulaire, de métabolisme et d'excrétion des xénobiotiques.

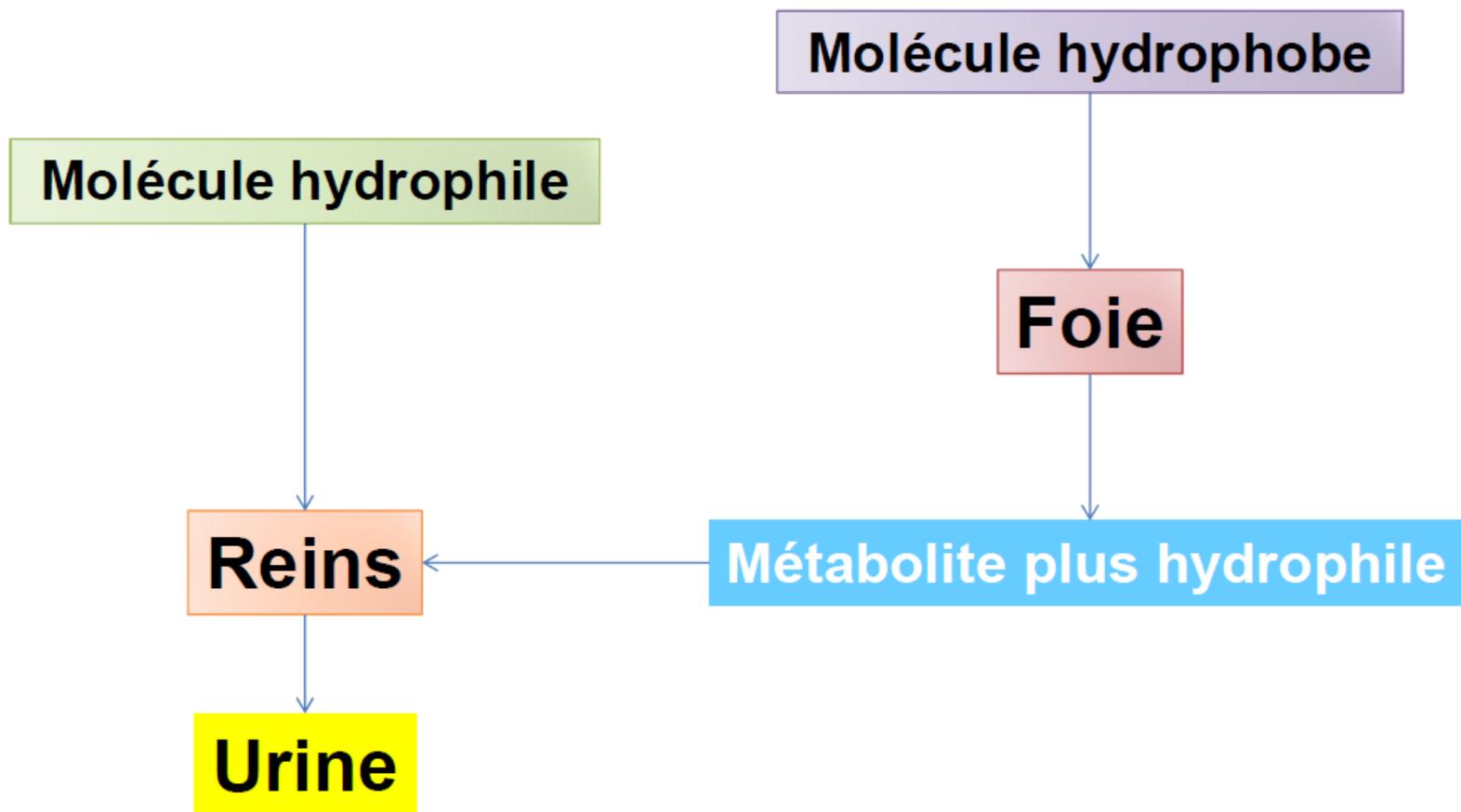
Elle permet de déterminer la **quantité de substance toxique susceptible d'atteindre sa cible** et de préciser **sous quelle forme** (composé initial ou métabolites).



1

Le toxique va du site d'exposition vers sa cible

Devenir du toxique dans l'organisme



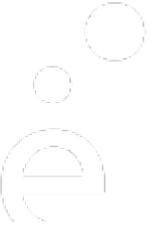
Différentes étapes conduisant à une toxicité



1 Le toxique va du site d'exposition vers sa cible (toxicocinétique)
Voies d'exposition, ADME

2 Le toxique final réagit avec la cible (toxicodynamie)
Les récepteurs membranaires et intracellulaires.

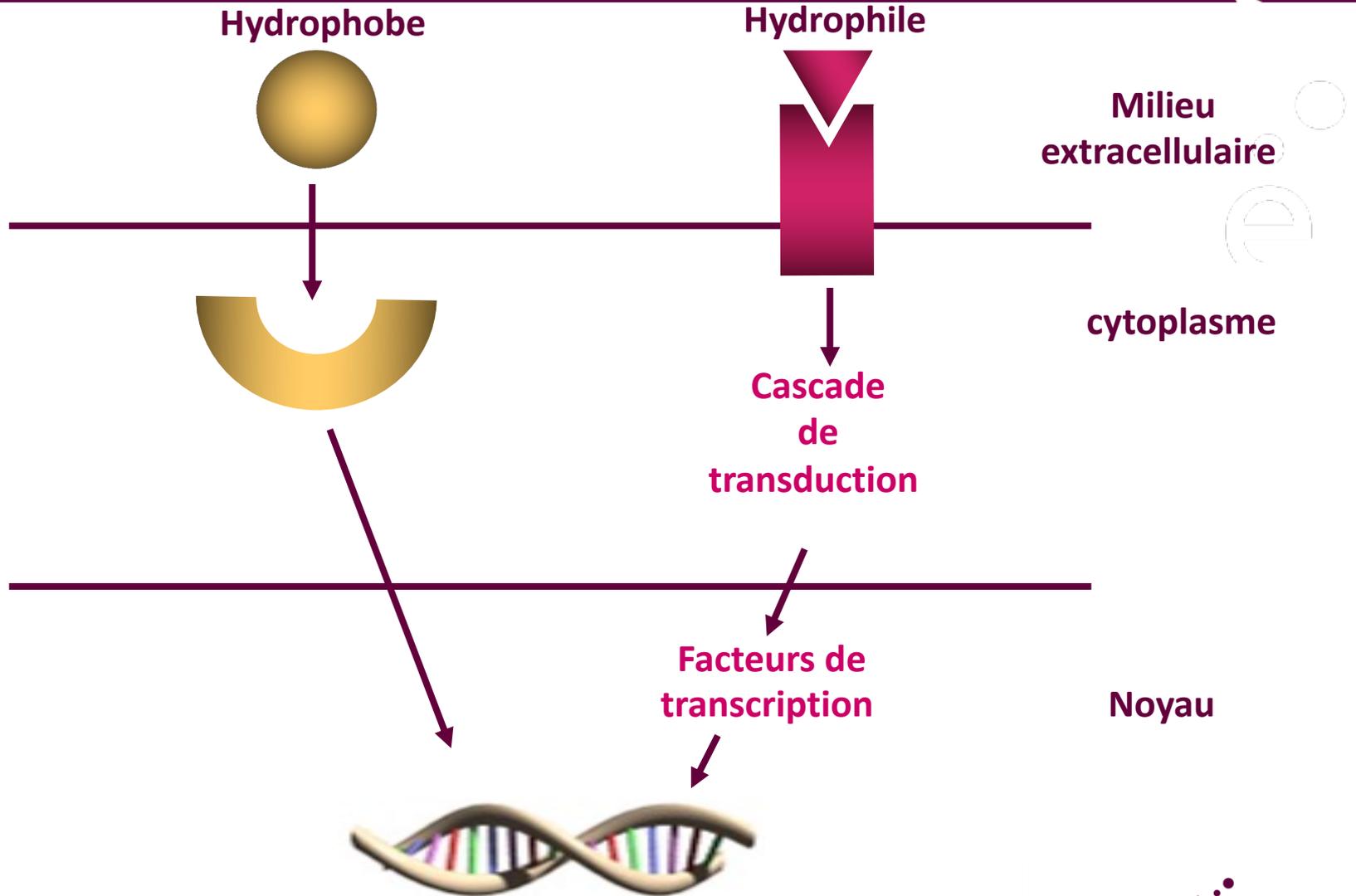
3 La toxicité se développe
Les réponses cellulaires et moléculaires
Les réponses adaptatives au stress cellulaire
Les morts cellulaires
Les AOP « Adverse Outcome Pathways »



2

Le toxique final réagit avec la cible

Récepteurs et signalisation en toxicologie



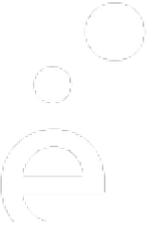
Différentes étapes conduisant à une toxicité



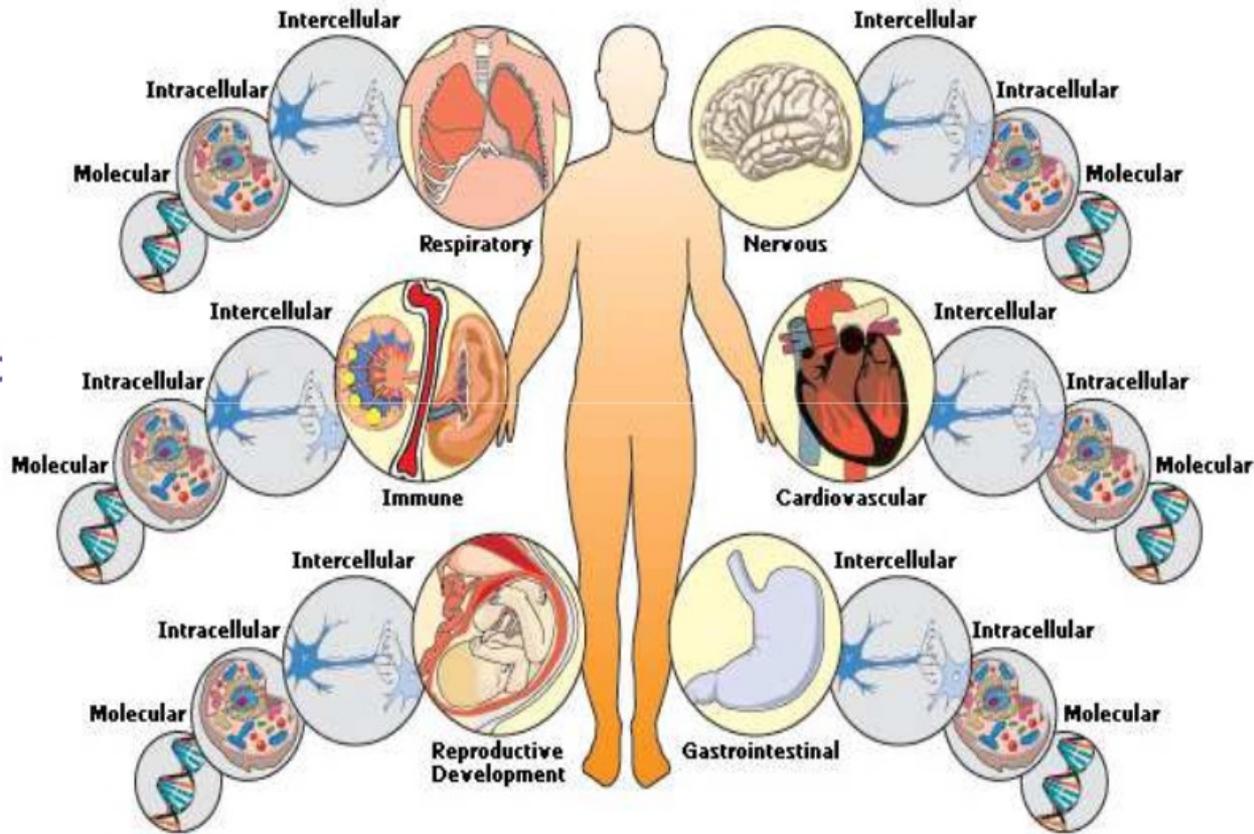
1 Le toxique va du site d'exposition vers sa cible (toxicocinétique)
Notion d'exposition, ADME, AUC

2 Le toxique final réagit avec la cible (toxicodynamie)
Les récepteurs membranaires et intracellulaires. Exemple du AhR.

3 La toxicité se développe
Les réponses cellulaires et moléculaires
Les réponses adaptatives au stress cellulaire. Exemple du stress génotoxique
Les morts cellulaires
Les AOP « Adverse Outcome Pathways »



3 La toxicité se développe



La **toxicodynamie** examine l'interaction du xénobiotique avec sa cible et l'effet toxique que cela produit.

3 La toxicité se développe

Les réponses adaptatives au stress cellulaire

L'exposition aux xénobiotiques provoque une réponse cellulaire adaptative que l'on peut désigner sous le terme de "**stress d'exposition aux xénobiotiques**".

Cette réponse fait partie d'un ensemble de **réactions adaptatives** cellulaires, ou stress cellulaires, permettant la **survie** de la cellule dans un environnement comportant soit des carences soit des risques chimiques, physiques ou biologiques.

On distingue ainsi **les stress oxydant, hypoxique, conformationnel, mécanique, inflammatoire, génotoxique**, etc.

Chaque stress comporte deux composantes essentielles:

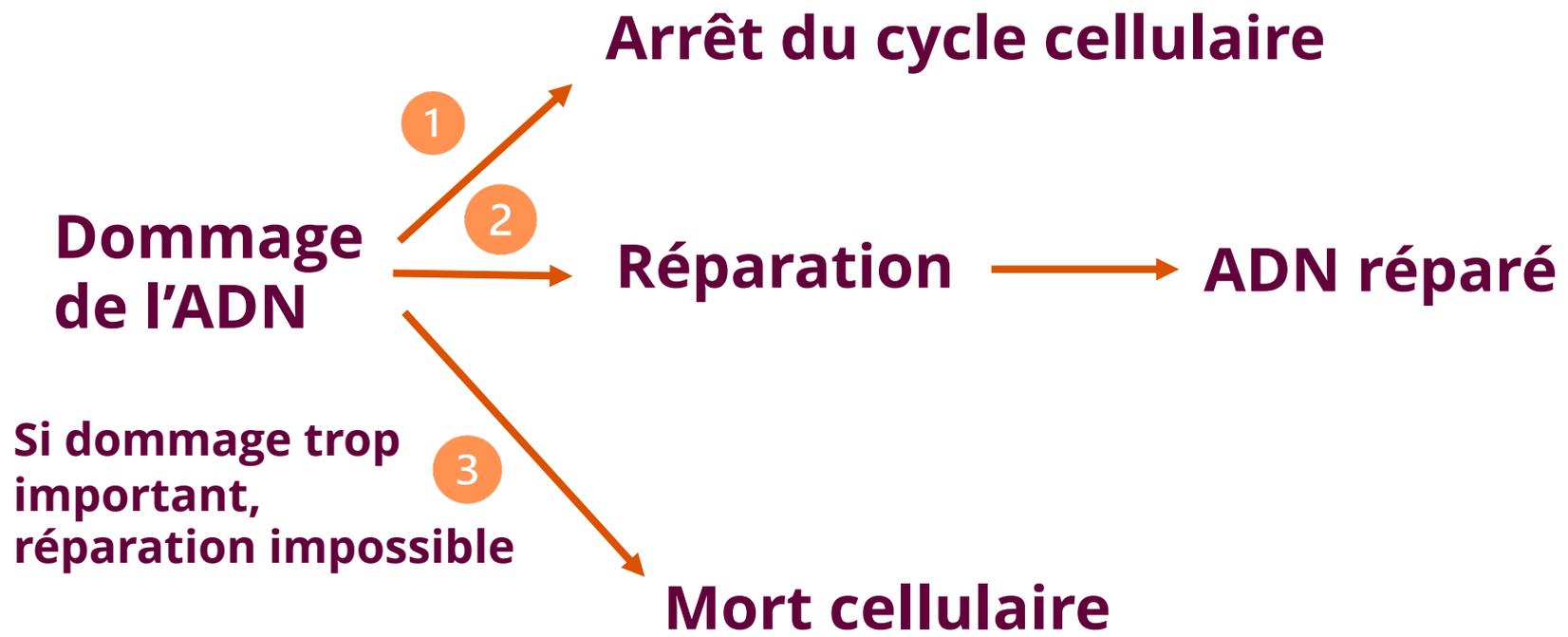
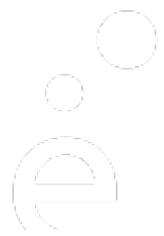
- la première permet la **détection** de l'état de carence ou de l'agression,
- la deuxième permet la **mise en œuvre effective de l'adaptation**.

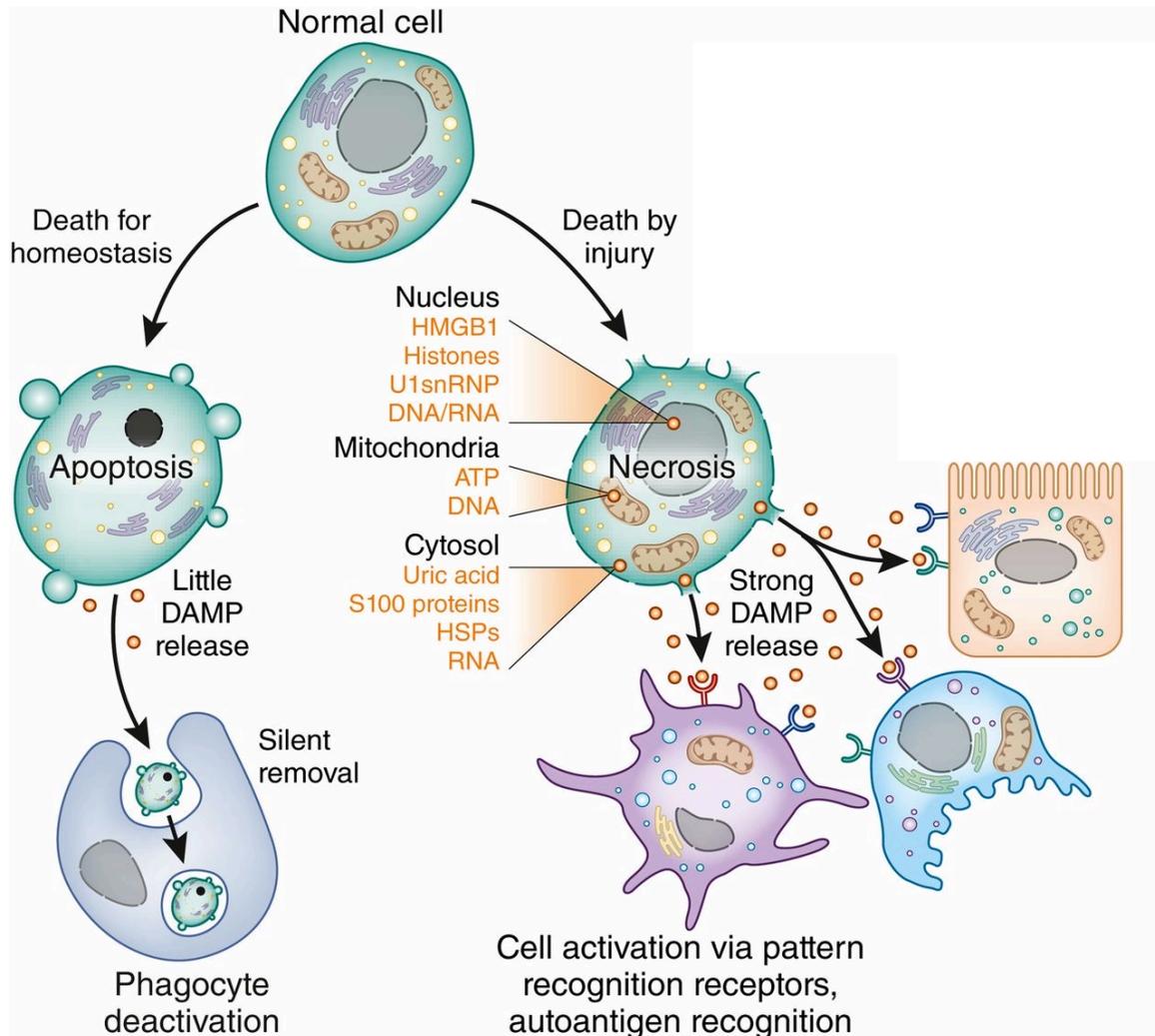
3

La toxicité se développe

Les réponses adaptatives au stress cellulaire

Exemple : les réponses cellulaires au stress génotoxique

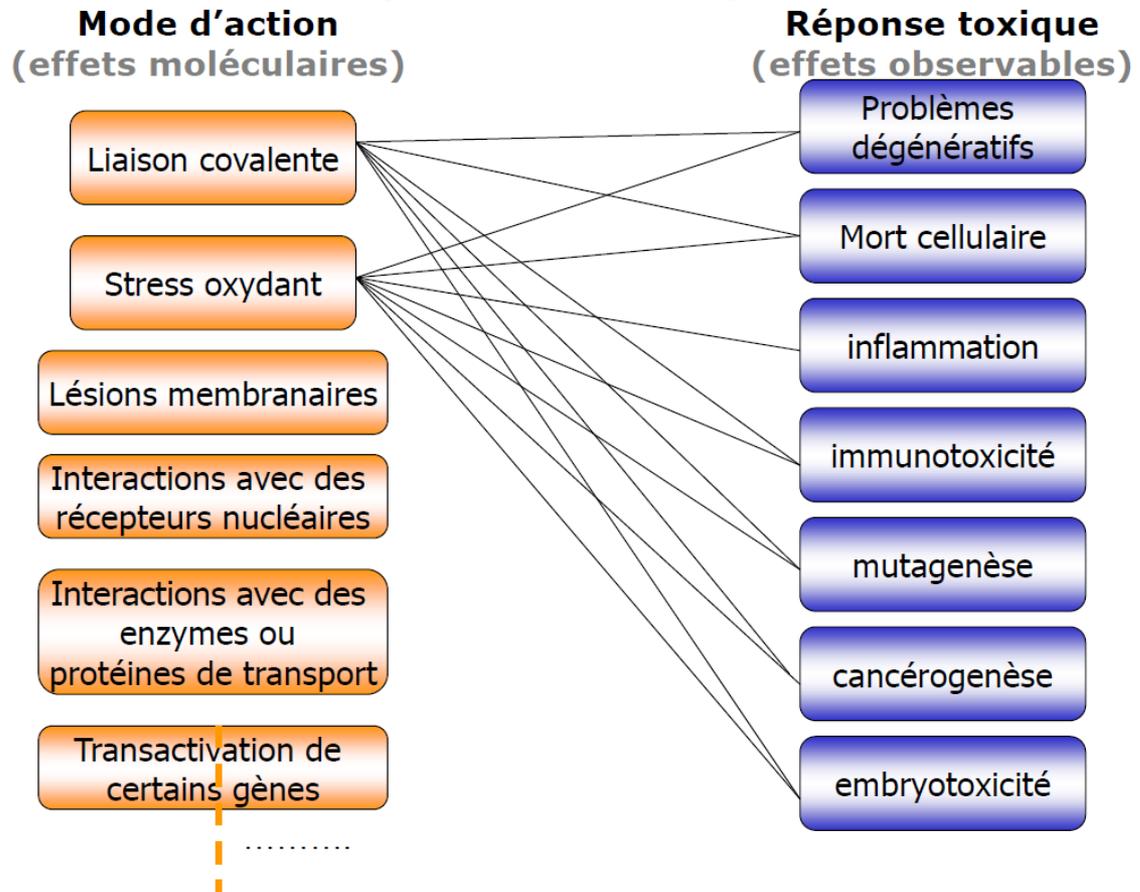




- Les cellules dans lesquelles les réponses adaptatives au stress ont échoué sont endommagées au-delà de toute récupération et **doivent être éliminées** parce que (1) elles ont probablement perdu leur fonction, et/ou (2) elles peuvent constituer une menace pour l'organisme entier.
- Les cellules stressées et mourantes émettent un large éventail de **signaux qui alertent les autres cellules du danger** (diverses cytokines et ce que l'on appelle les "modèles moléculaires associés aux dommages" ou DAMP).

3 La toxicité se développe

Effets cellulaires et moléculaires



La toxicité se développe

Effets cellulaires et moléculaires

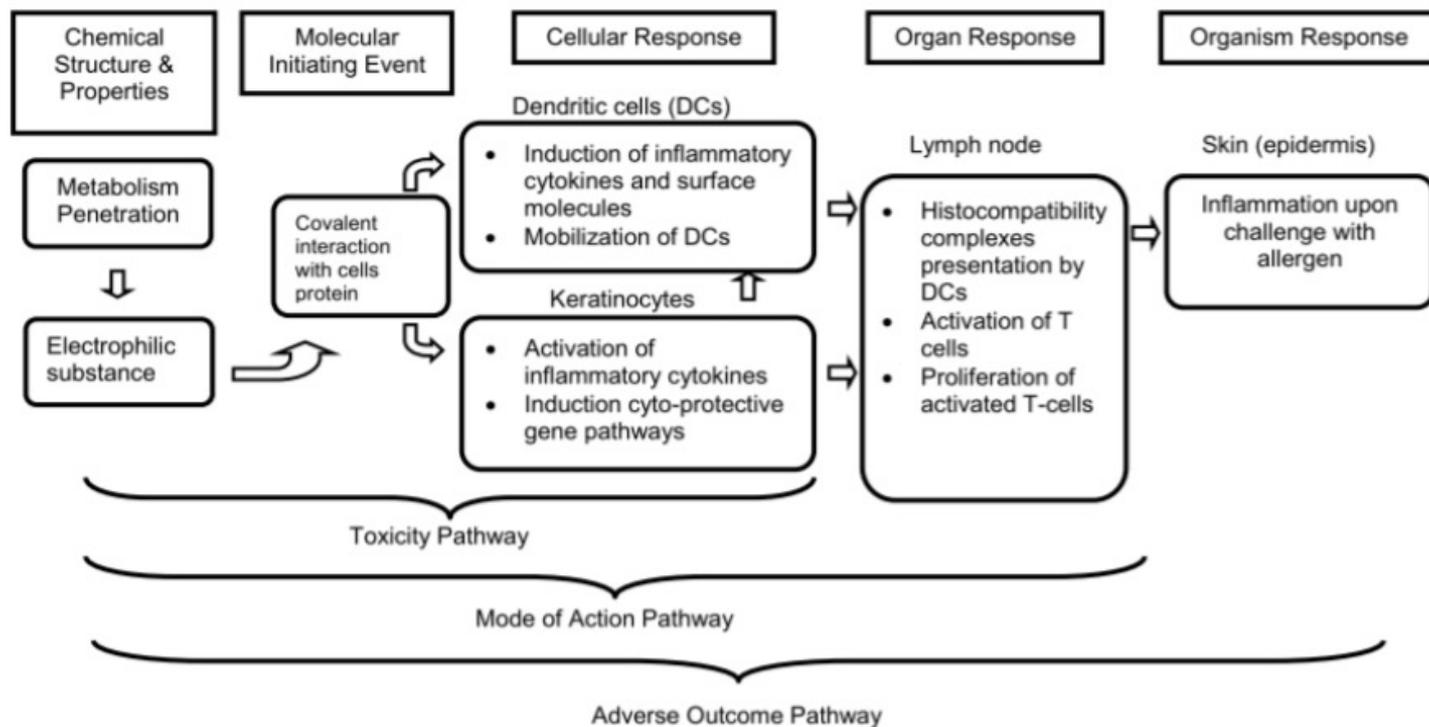
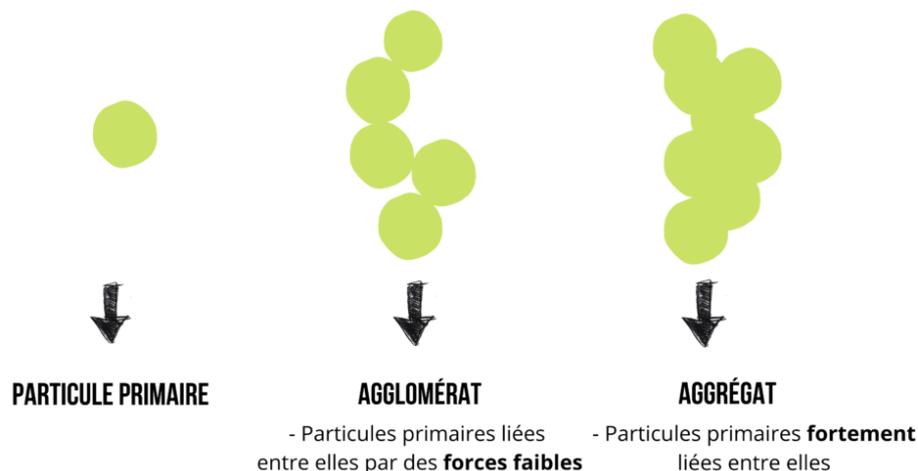


Figure 5 : AOP pour les substances sensibilisantes par voie cutanée (INERIS, 2012 ; OCDE, 2012)

La toxicité des nanoparticules



Une nanoparticule est selon la norme ISO TS/27687 « un nano-objet dont les trois dimensions sont à l'échelle nanométrique, c'est-à-dire une particule dont le diamètre nominal est inférieur à 100 nm environ ».



Source : VeilleNanos

La toxicité des nanoparticules

Les nanoparticules de silice amorphe synthétique



Plus de **155 000 tonnes** importées ou produites en France en 2015.

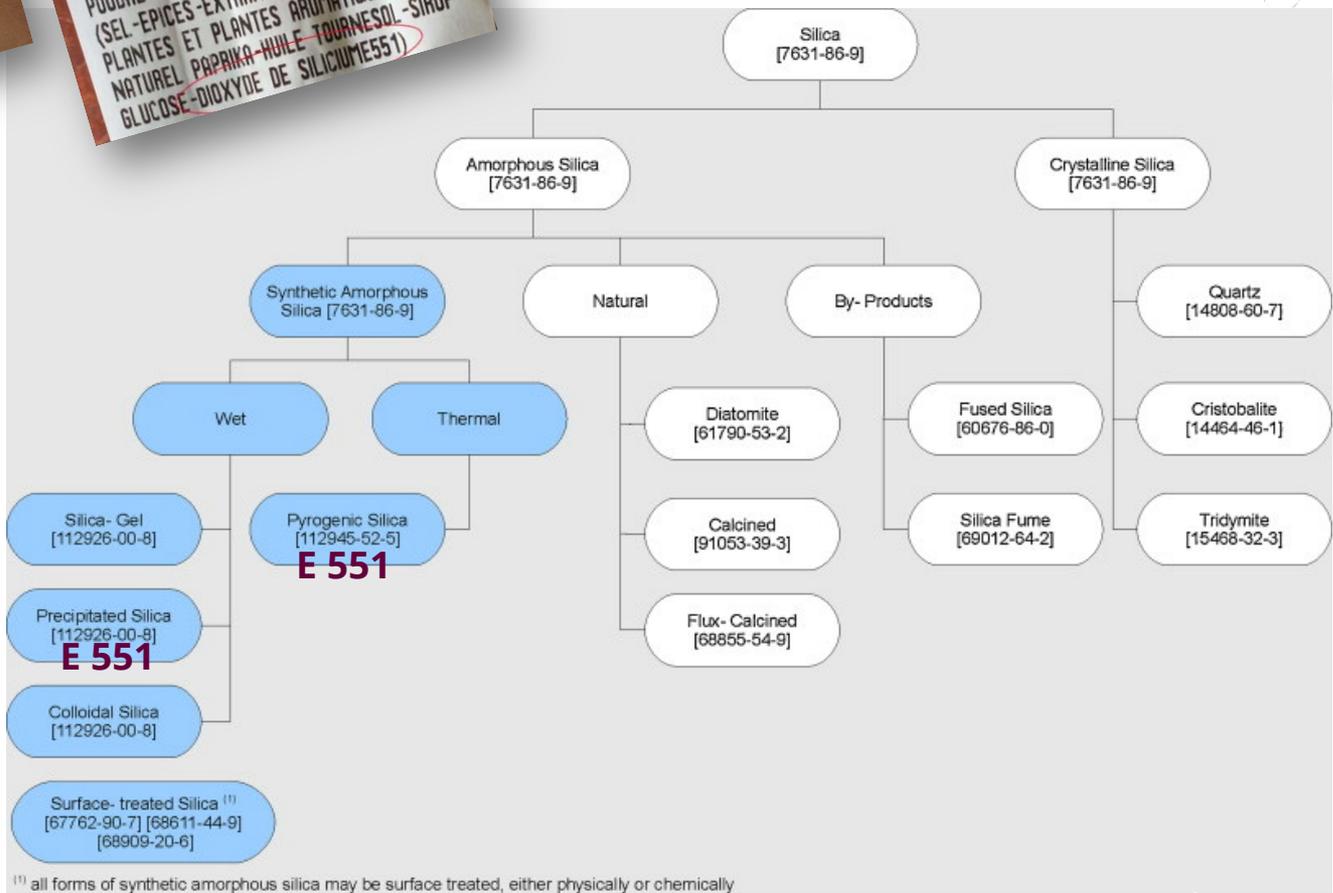
Nanomatériau présentant **le plus fort potentiel d'exposition**, à la fois pour les travailleurs et pour la population générale.

Les travailleurs sont principalement exposés par voie respiratoire lors des phases de production et d'usage (BTP).



La toxicité des nanoparticules

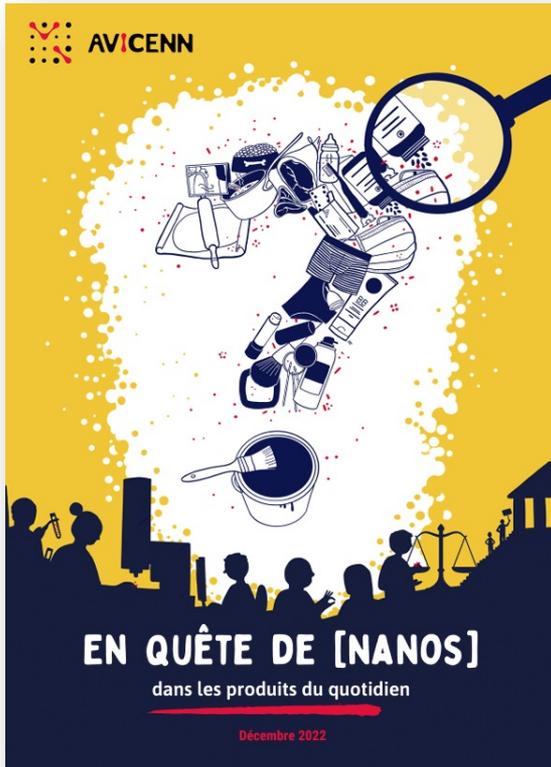
Les nanoparticules de silice amorphe synthétique



Frujtier-Pölloth, 2012

La toxicité des nanoparticules

Les nanoparticules de silice amorphe synthétique



ZOOM - La fin du E551... vraiment ?

Les regards ont longtemps été tournés vers l'additif E171, ce pigment blanc composé de dioxyde de titane, en partie nano, qui a fini par être interdit en France en 2020 puis en Europe en 2022³.

Mais ce n'est pas le seul additif sous forme nanoparticulaire : très courant il y a encore quelques années, le **E551** est un **anti-agglomérant** composé de nanoparticules de **silice**, à **100% sous les 100 nm**.

Et pourtant... en arpentant les grandes surfaces lors de notre repérage de produits à tester, nous avons constaté que **le E551 est désormais également quasiment introuvable sur les étiquettes** des produits alimentaires vendus en supermarché !

Pour en avoir le coeur net, nous avons décidé de tester **5 produits ne mentionnant PAS de silice dans leur composition** :



➤ Les résultats montrent que **tous contiennent des nanoparticules de silice**.

NB : Seules les vitamines C Solgar mentionnent du "dioxyde de silicium" dans la composition du produit, mais sans la mention [nano].



La toxicité des nanoparticules

Les nanoparticules de silice amorphe synthétique



La législation prévoit des exemptions d'étiquetage pour certains additifs alimentaires.

C'est le cas de **la silice** en particulier, qui peut être présente comme...



➤ **additif "de transfert"**¹ : sa présence dans une denrée alimentaire s'explique par son utilisation dans un ou plusieurs ingrédients ou additifs ayant servi à la fabrication de cette denrée.



Selon Aoste, les nanoparticules de silice dans leur jambon s'expliqueraient ainsi par leur présence initiale, et autorisée, dans le nitrate de potassium (E252) ajouté au jambon.³

➤ **"auxiliaire technologique"**² : lorsqu'elle est utilisée pour favoriser l'écoulement des poudres lors de leurs conditionnement par exemple, à condition de représenter moins d'1% du poids du produit.



Aucune marque n'a fait référence à ce cas de figure, mais nos tests montrent que la silice est en effet inférieure à 1% du poids du produit pour les 5 produits sans mention de silice sur l'emballage.

... sans obligation d'en informer les consommateurs.



Sans mention de la silice dans la liste des ingrédients, c'est aussi la mention [nano]⁴ qui passe à la trappe...



La toxicité des nanoparticules

Les nanoparticules de silice amorphe synthétique



Les allergies touchent **plus d'une personne sur quatre en Europe** et concerneront une personne sur deux dans les pays industrialisés en 2050, selon l'Organisation mondiale de la santé.

Normalement **inoffensif et toléré par notre système immunitaire**, l'allergène va entraîner une réponse inadaptée appelée réaction d'hypersensibilité chez les personnes allergiques.

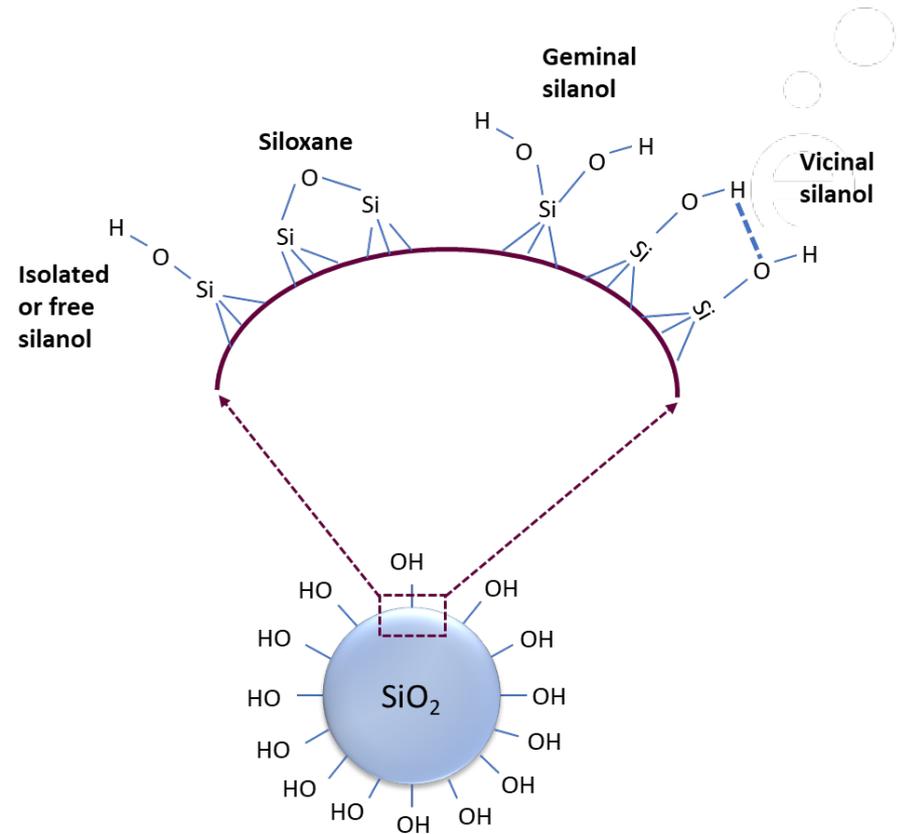
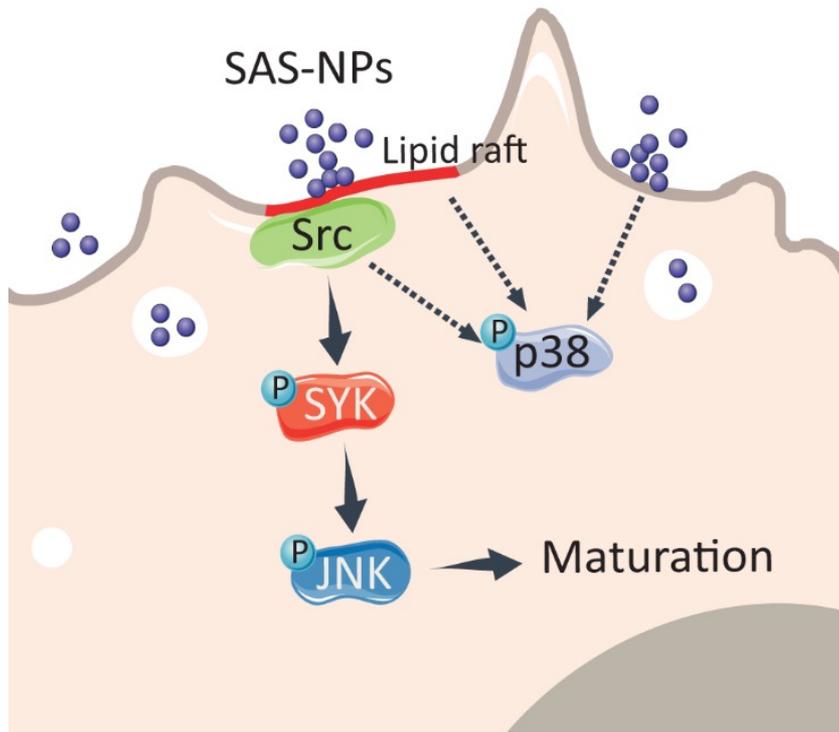
Le mécanisme de l'allergie se déroule en **deux temps**.

- Au 1^{er} contact, l'organisme se sensibilise à l'allergène.
- C'est à partir du 2^e contact que les symptômes apparaissent (rhinite, conjonctivite, eczéma, urticaire...).

Notre hypothèse : les nanomatériaux pourraient favoriser la réponse immunitaire contre les allergènes (signal de danger immunologique).

La toxicité des nanoparticules

Les nanoparticules de silice amorphe synthétique



Feray, Guillet et al, Toxicological Sciences 2021
Guillet *et al*, Particle and Fibre Toxicology 2023