

WSBIM1205

INTRODUCTION À LA TOXICOLOGIE

L. Boland, N. Delzenne, L. Elens, V. Haufroid, P. Hoet, F. Huaux,
J. Müller, I. Smyej, F. Tencalla, V. Verougstraete, A. Wérion

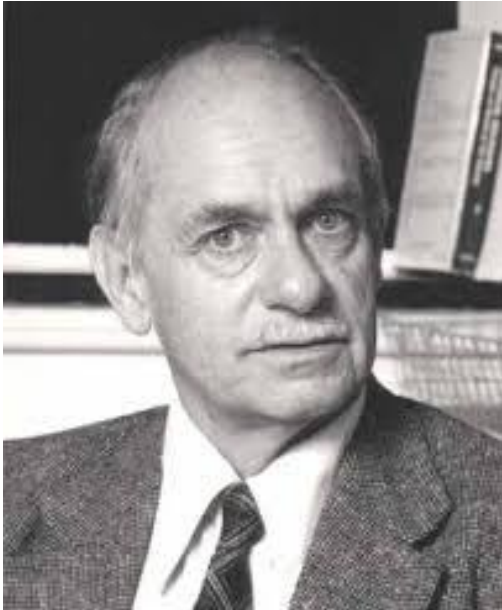
Prof P. Hoet

“You too can be a toxicologist in two easy lessons, each of ten years.”

Procedures for the Appraisal of the Toxicity of Chemicals in Foods.

Co-founder of the Society of Toxicology

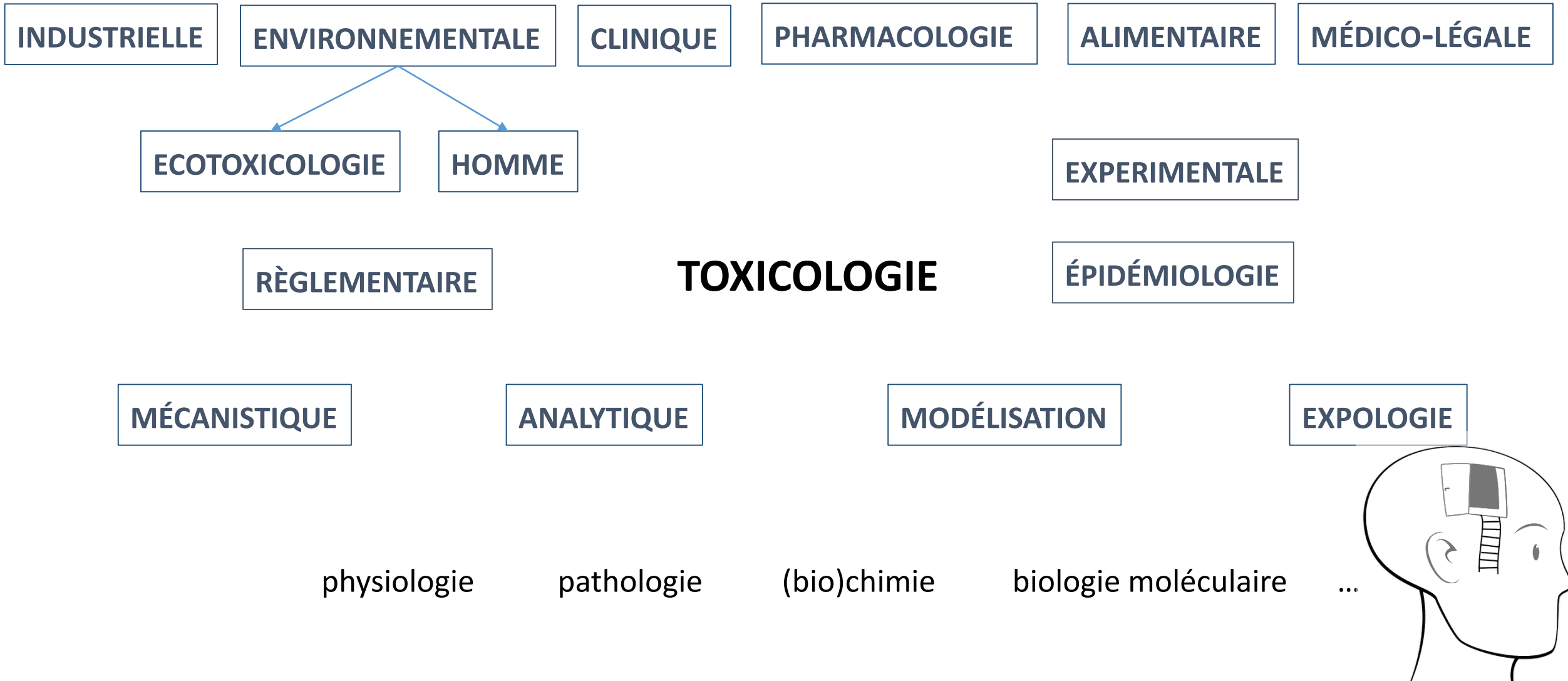
Prof Arnold Lehman - FDA



“Two lessons of 5 years each sufficient/necessary to become a toxicologist (...) for those with a serious background in biology, chemistry, pharmacy, human or veterinary medicine, sanitary engineering, ...”

Prof Norman Aldridge - UK (1919-1996)

MULTIDISCIPLINAIRE - INTERDISCIPLINAIRE



TOXICO-LOGIE

ΤΟΞΙΚΟΝ : poison pour pointe de flèche

ΛΟΓΟΣ : science

la raison, le discours rationnel



science des poisons

➡ étudie la nature, les effets et la détection des effets néfastes liés à l'exposition des organismes (hommes, animaux, végétaux) aux agents toxiques

AGENT TOXIQUE ?

- CHIMIQUE →
- PHYSIQUE: radiations, bruit
- BIOLOGIQUE:
 - toxines: subst. chimiques naturel produites par des organismes vivants,
 - bactéries : endotoxines, exotoxines
 - champignons : mycotoxines
 - plantes : phytotoxines
 - venins

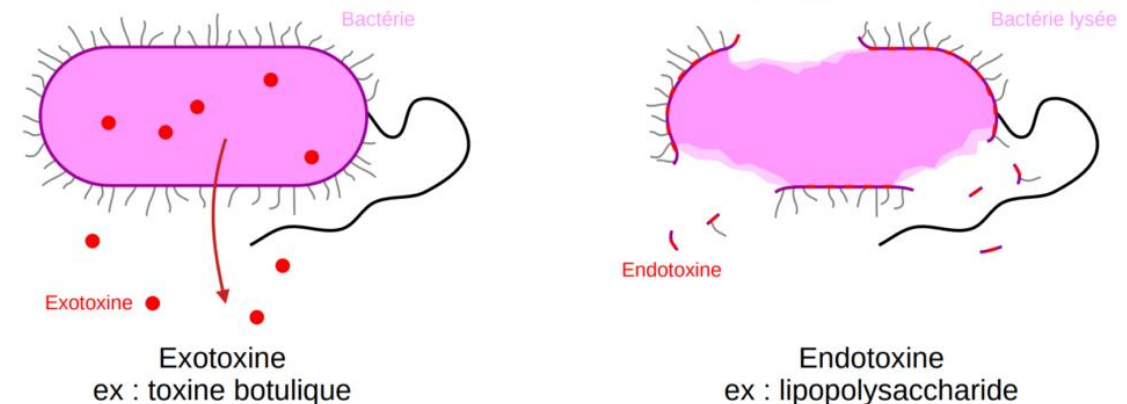
AGENT CHIMIQUE

- ensemble d'éléments chimiques liés les uns aux autres,
- de manière naturelle ou synthétique,
- disposant de caractéristiques spécifiques,
- se présentant sous différentes formes (solide, liquide, gazeux).

Tableau périodique des éléments chimiques

Annotations pour l'élément Magnésium (Mg) :

- nombre de protons (Z) : 12
- nombre de neutrons (N) : 12
- nombre de masse (A) : 24
- masse molaire (g.mol⁻¹) : 24,3



<https://souslemicroscope.com/toxine/>

- Approx 100 000 man-made chemicals ?
- Toward a Global Understanding of Chemical Pollution: A First Comprehensive Analysis of National and Regional Chemical Inventories - Wang et al., 2020
 - 22 chemical inventories from 19 countries
 - Data harmonization and verification of the inventories. CASRN
 - > **350 000** chemicals & mixtures of chemicals have been registered for production & use
- CAS registry: numéro attribué à chaque substance chimique unique décrite dans la littérature scientifique de 1957 à nos jours:

04.2021, le CAS a annoncé avoir enregistré sa 250 millionième substance chimique unique.

"the ubiquitous contamination of every single person tested, even non-occupationally exposed people, and the best way to stop this ongoing chemical contamination is to ban, to prevent the manufacture & use of chemicals that are found in elevated concentrations in biological fluids such as blood & breast milk."



WWF detox campaign



**Evidence of presence
is not evidence of harm**



The dose makes the poison

What is there that is not poison?

**All things are poisons and nothing is without poison.
Solely the dose determines that a thing is not a poison.**

Ph Aureolus Theophrastus Bombastus von Hohenheim-Paracelsus (1493-1541)

Identified the specific chemical components of plants and animals that are responsible for their toxic properties.

Showed that varying the amount of the poison affects the severity of the effects.



The Greater the Dose, The Greater the Effect

VITAMINE A

TROP PEU

TROP

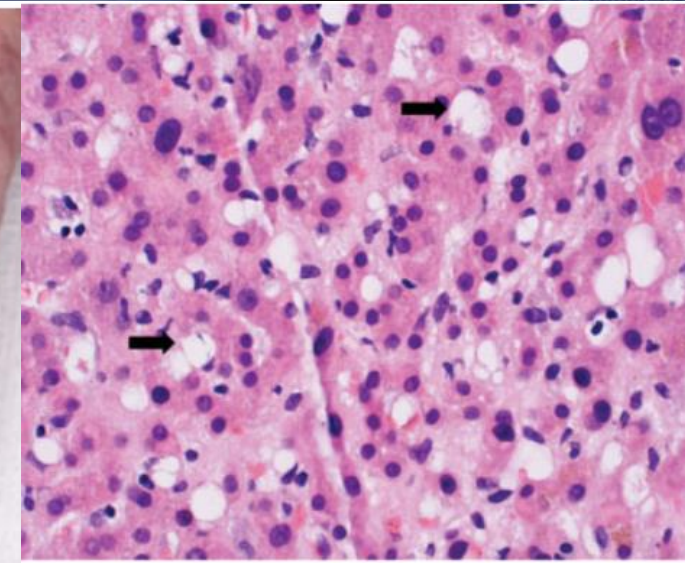


kératomalacie

<https://www.fao.org>



Cheruvattath, et al., 2006



Dénomination
Paracétamol 1 000 mg

Voie orale

Douleurs et/ou fièvre

SURDOSAGE = DANGER

Un surdosage en paracétamol peut endommager le foie de manière irréversible

8 comprimés



Adulte et enfant plus 50 kg

Dénomination
Paracétamol 1 000 mg

Voie orale

Mode d'administration : avaler avec une boisson.

Indications : douleurs et/ou fièvre (maux de tête, états grippaux, douleurs dentaires, courbatures, règles douloureuses...)

Réservé à l'adulte et à l'enfant de plus de 50 kg (soit à partir d'environ 15 ans) :

Prendre 1 seul comprimé à la fois

Respecter un délai de 6 heures entre 2 prises

Ne pas dépasser 3 grammes (soit 3 comprimés) par jour sans avis médical

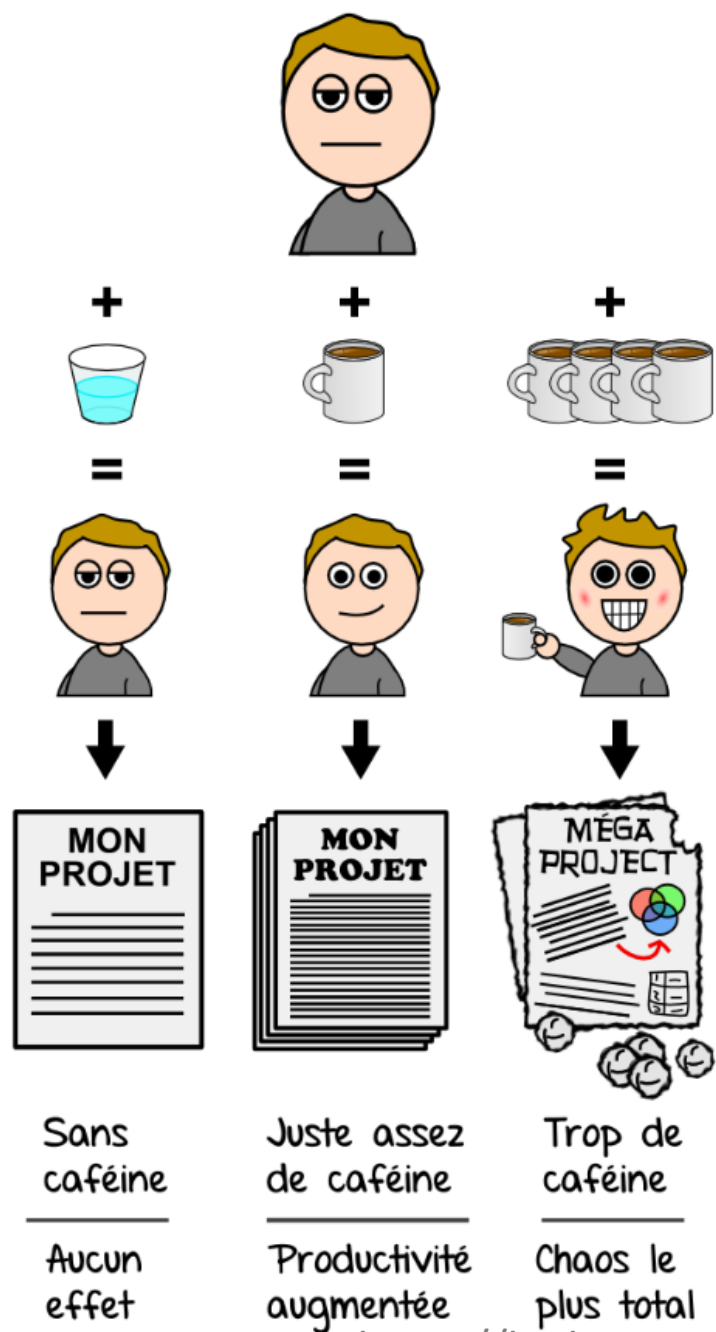
Ne pas prendre un autre médicament contenant du paracétamol

3-4 g/24h

≥ 150 mg/kg (≈ 8 g chez l'adulte) en 24 heures.

ansm

Agence nationale de sécurité du médicament
et des produits de santé



<https://lepharmachien.com/>

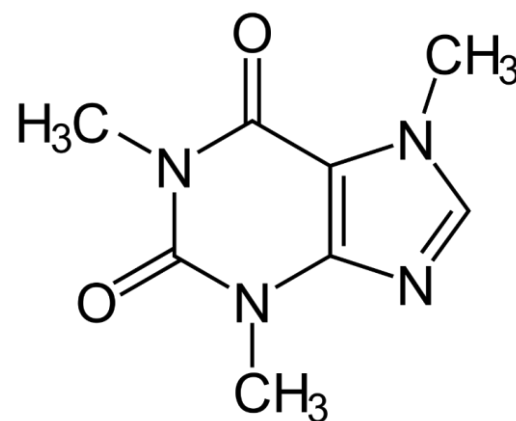
How many shots of espresso is toxic?

X78



Caffeine: Fatal caffeine overdoses in adults are relatively rare and require the ingestion of a large quantity, typically in excess of 5000 milligrams. A single shot of espresso only has 64 milligrams of caffeine, meaning that a toxic dose would typically be more than 78 shots of espresso.

Info via U.S. National Library of Medicine National Institutes of Health



Dose mortelle >5-10 g ?

dose unique ingérée (approximative) à partir de laquelle la moitié des rats meurent (DL50) :

	mg/kg p.c.
• Ascorbic acid	12 000
• Glyphosate	10 500
• Ethanol	7 000
• Cd sulfide	7 000
• NaCl	3 500
• Vitamin A	2 000
• Aspirine	200 - 1850
• Cannabidiol CBD	1 000
• DDT	120
• As ₂ O ₃	10
• Cyanure de Na	5
• Sarin	0,550
• 2,3,7,8 – TCDD	0,01 – 0,3
• Toxine botulique (A)	0,000 001 (1 ng/kg)

HIGH Lethal Dose = LOW Toxicity Rating

↑ Low toxicity chemicals

- l'absorption d'une substance en grande quantité d'une substance peu toxique peut produire un effet bénin

- tandis que l'absorption en faible quantité d'une autre substance peut s'avérer très toxique et provoquer des lésions graves

↓ High toxicity chemicals

LOW Lethal Dose = HIGH Toxicity Rating



Comparer deux substances sur la seule base de leur toxicité aiguë n'est pas suffisant

TOXICITÉ AIGÜE

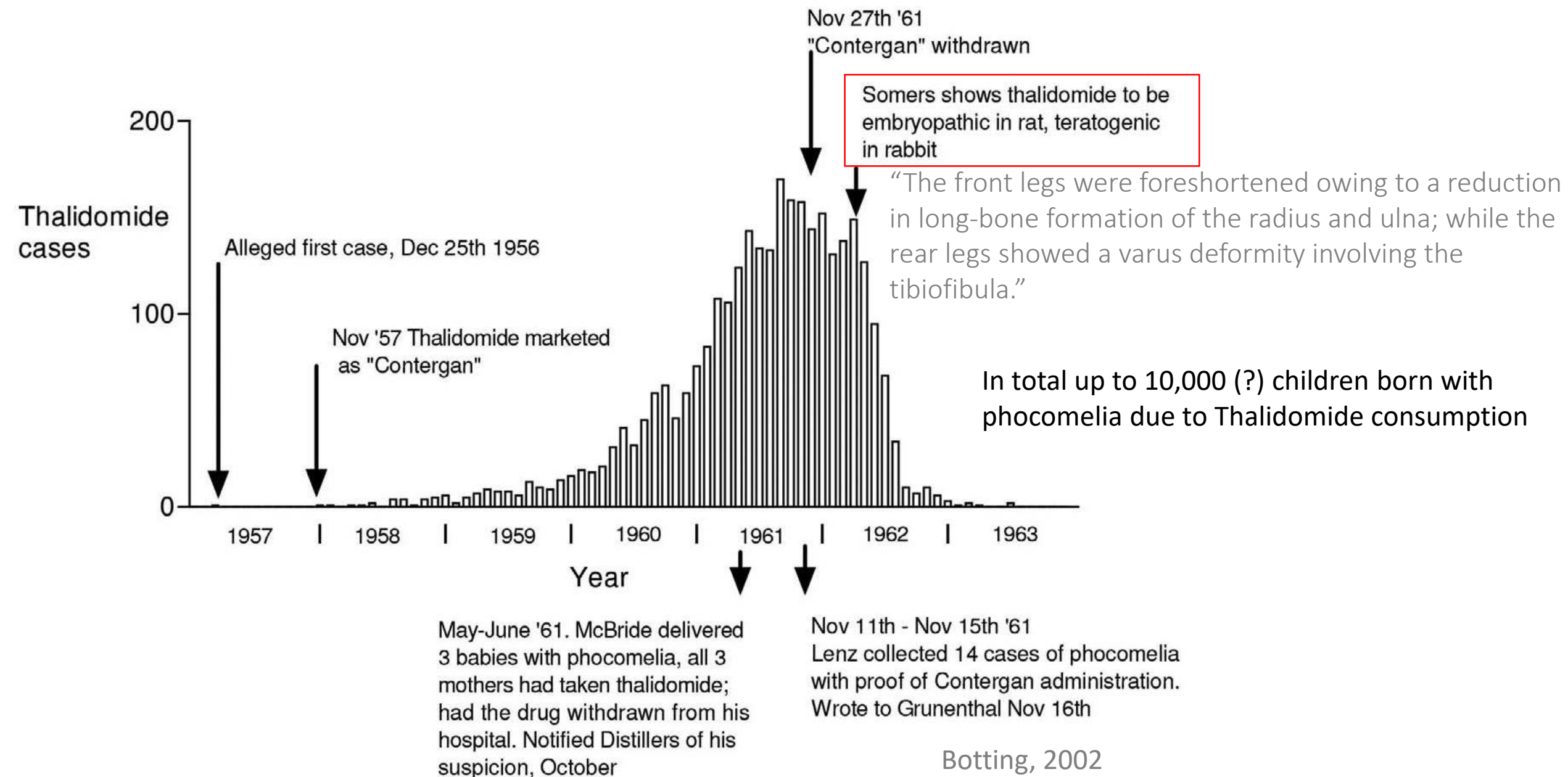


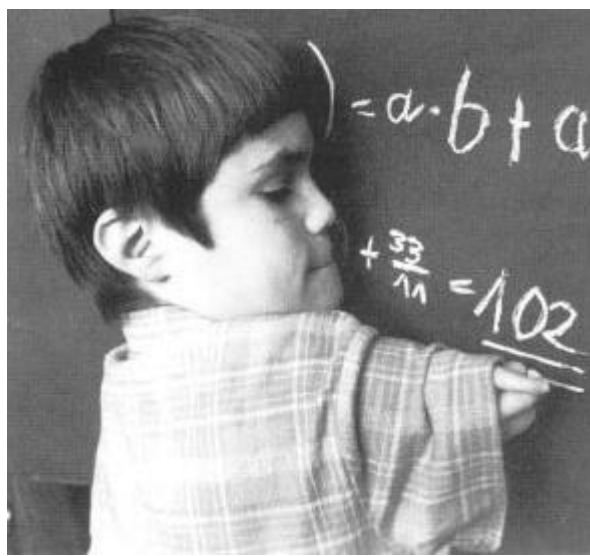
TOXICITÉ CHRONIQUE



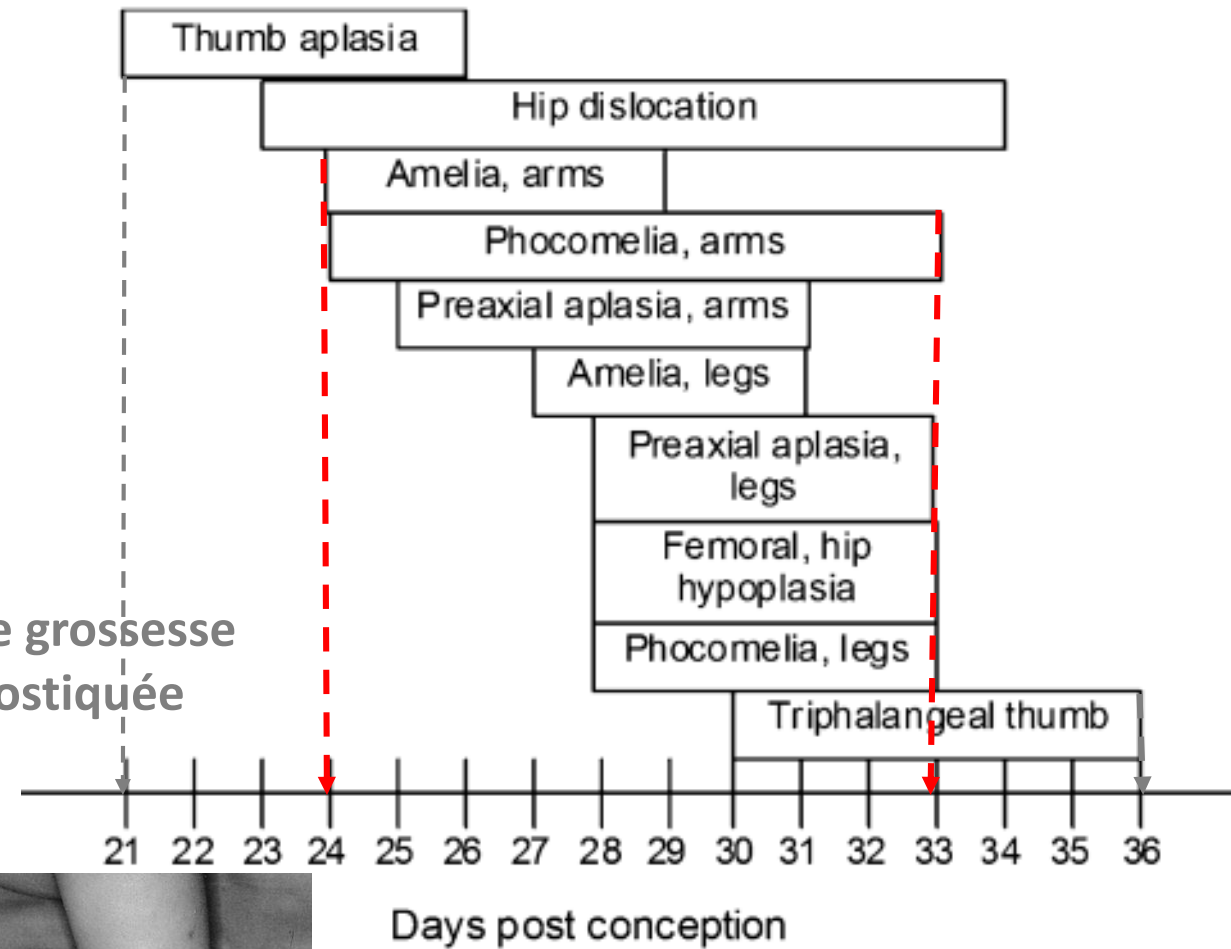
THALIDOMIDE, les leçons

- synthétisé in 1953
- marketed as “completely safe”
tests toxicité (souris, rats, cobayes, lapins), tests cliniques : très faible toxicité H (TS 14g)
- anticonvulsivant
- 1956 → sédatif, hypnotique, nausées & vomissements femmes enceintes
- 1959: premier cas (Weidenbach, gynécologue)
 - bb né sans bras, sans jambes (phocomélie)
- 1961: publication Lenz (Ge) and McBride (Au) faisant le lien entre Contergan et malformations:
 - amelia, phocomelia: 17 cas
- 477 cases reported in 1961
- 1962: Somers demonstrates the embryotoxicity in animals





sensibilité max débute alors que grossesse généralement pas encore diagnostiquée

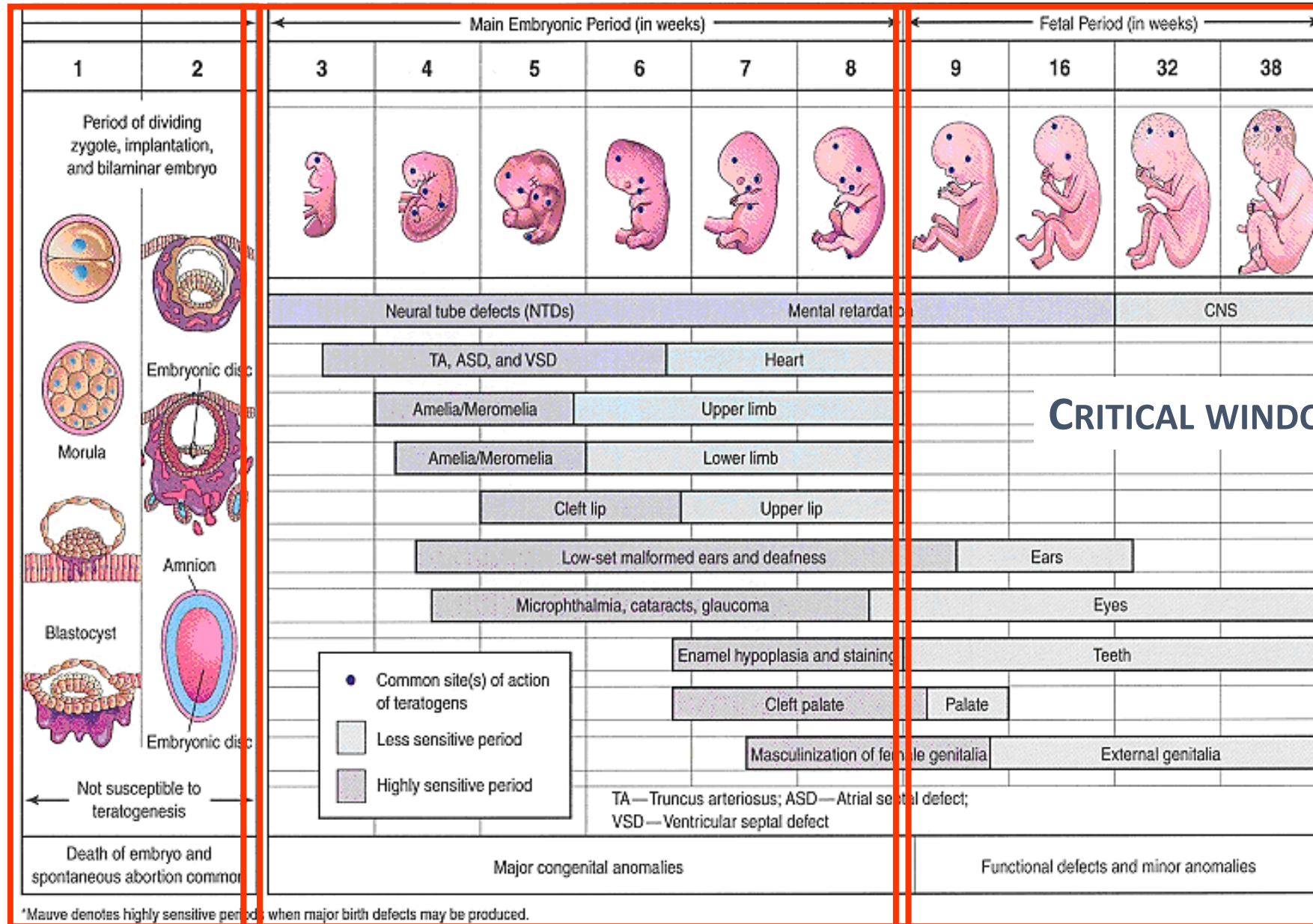


**Timing makes the poison :
critical exposure periods**

A

CRITICAL PERIODS IN HUMAN DEVELOPMENT*

C



CRITICAL WINDOWS OF EXPOSURE

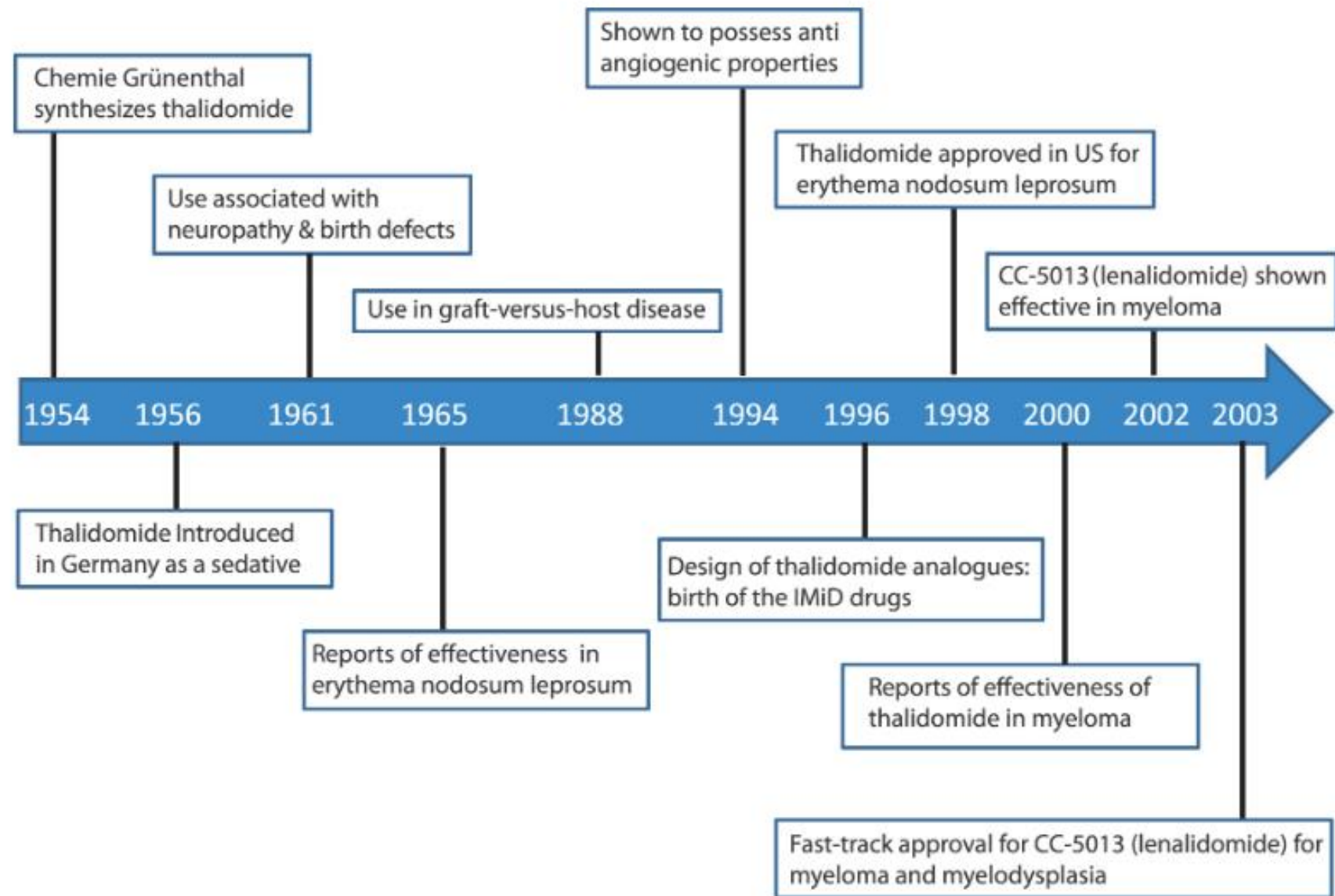
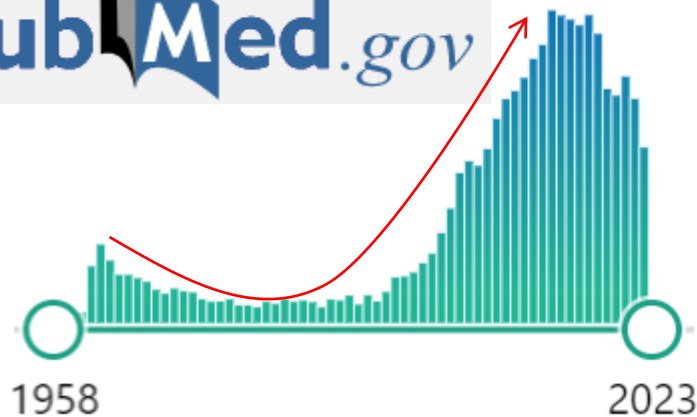
- Teratogenic effects reported in H before they could be demonstrated in animal species
- Was found not to be a potent teratogen in animal species
 - limb defects as seen in man : only observed in rabbits & monkeys
 - first teratogenic effect : shown in the rabbit at 150 mg/kg
 - malformations : seen in the rat (2 strains) at doses from 35 mg/kg on
 - only one strain in mice showed malformations
 - no malformations in the hamster
- USA: Richardson-Merrill hoped ultimately to have thalidomide approved as an over-the counter drug and planned to recommend it as treatment for myriad problems including alcoholism, anorexia, asthma, cancer, poor schoolwork, premature ejaculation, psychasthenia, and tuberculosis.

Not FDA approved, because of concerns about peripheral neuropathy not terato.

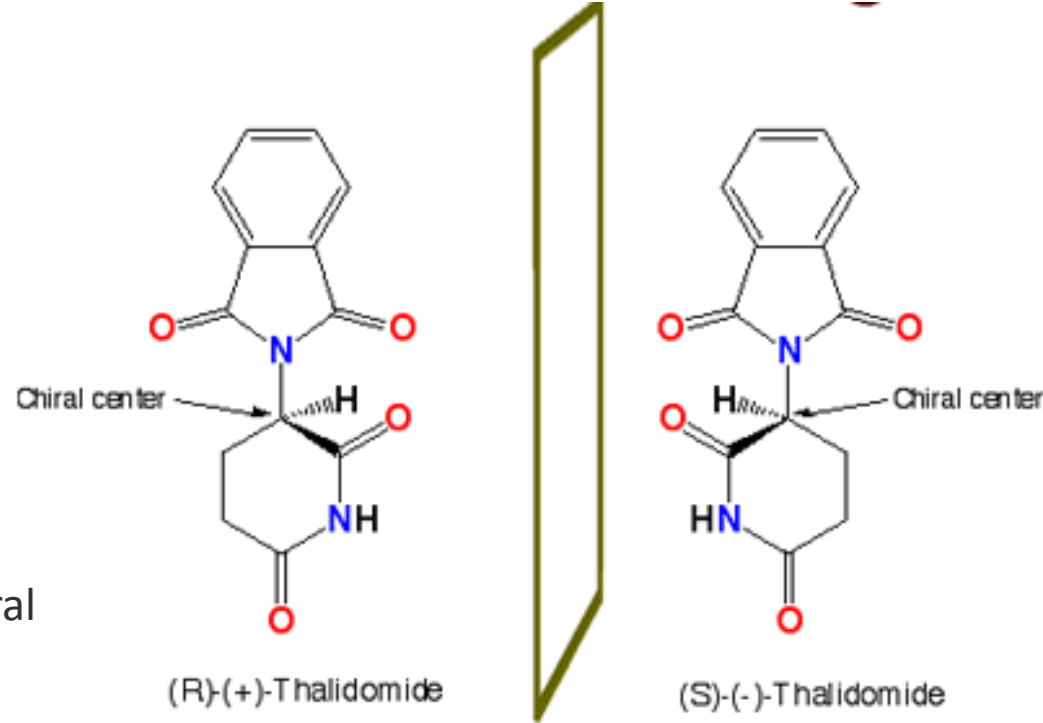
No developmental tragedy in US



Frances Oldham Kelsey, MD, PhD, receives the President's Award for Distinguished Federal Civil Service from President John F. Kennedy in 1962.



The rise, fall and subsequent triumph of thalidomide:
 lessons learned in drug development.
 Rehman et al., 2011



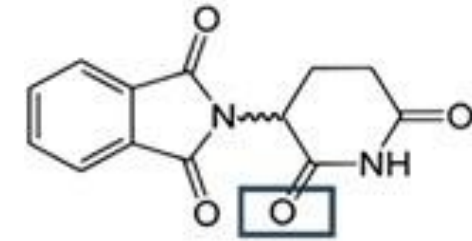
The enantiomers undergo rapid chiral interconversion under physiological conditions.

Metabolism to active metabolites appears to be responsible for the drug's activity.

R-thalidomide
Sedative effect

S-thalidomide
Teratogen - >30 mechanisms

anti-inflammatoire
immunomodulateur
inhibition angiogenesis,
....



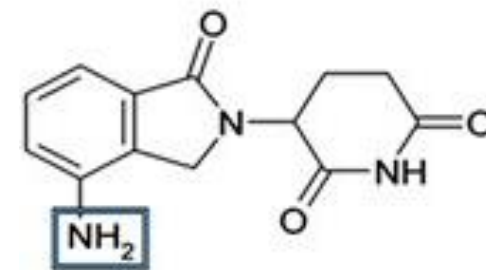
Thalidomide

- FDA, 1998 : erythema nodosum leprosum (Hansen's disease)
- FDA, 2006 - EMA, 2008: myelome multiple

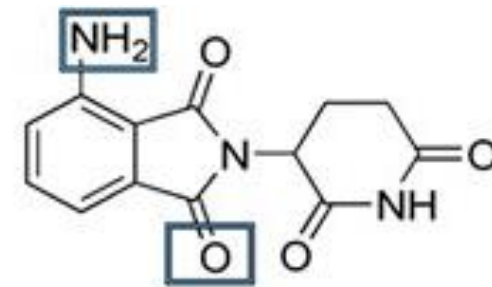
USA: STEPS (System for Thalidomide Education and Prescribing Safety): registration (physician, patient, mandatory contraception) → Thalidomide REMS® (Risk Evaluation and Mitigation Strategy)

approved by the FDA to make sure that pregnant women do not take thalidomide and that women do not become pregnant while taking thalidomide

- syndromes myélodysplasiques
- lymphome folliculaire
- aphtoses sévères
- formes cutanées du lupus érythémateux
- érythèmes noueux lépreux
- maladie de Crohn active



Lenalidomide



Pomalidomide



Lessons from the thalidomide tragedy

- ~~Impermeable placenta (sanctum sanctorum):~~
- Systematic testing for reprotox (developmental)
- Species sensitivity
- Windows of exposure
- Don't throw the baby with the bath water
- Mechanisms +++



Arsenic inorganique



The 'poisoner'

The king of poisons... The poison of kings
sans goût, sans odeur



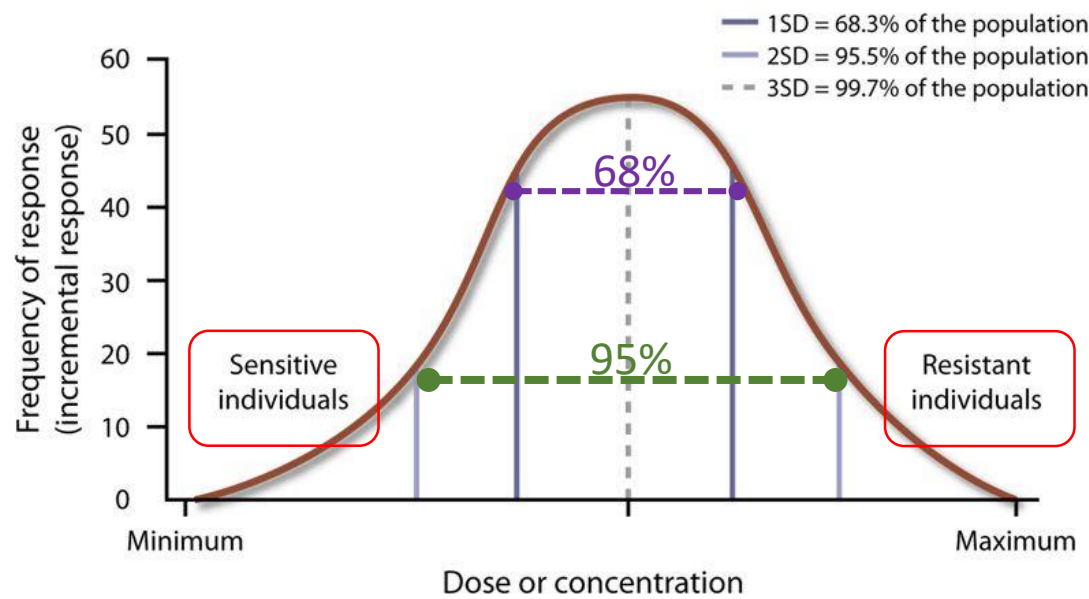
A long-standing history

The 'healer'

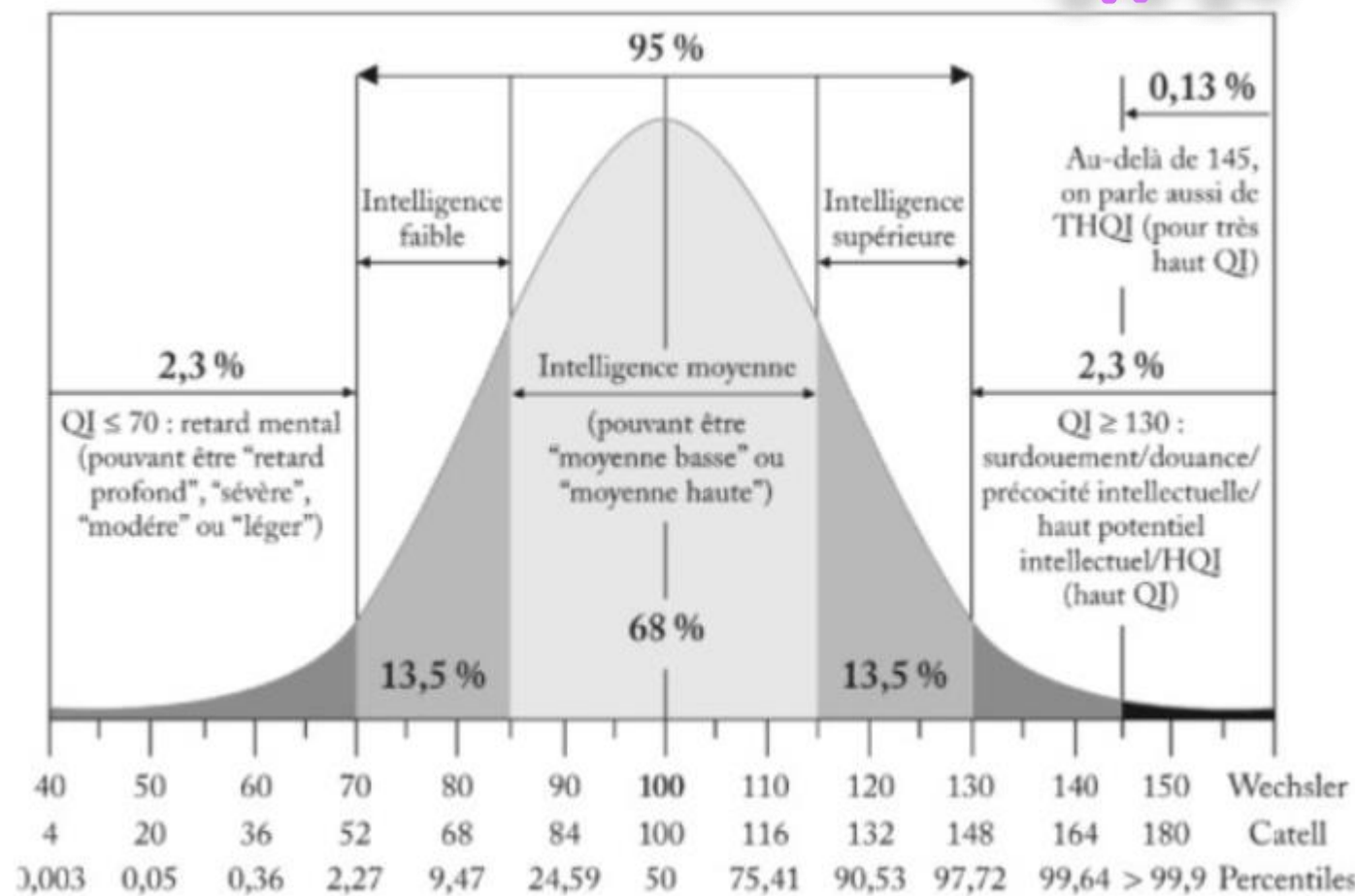


- Hippocrate: ulcers & abscesses
(As sulphide: realgar, orpiment)
- Fowler 1786 'liquor mineralis' (1% arsenite K): 'malaria, remittent fevers, periodical headaches' 'sleeping sickness' (trypanosomiasis) ... 1980's: asthma, eczema psoriasis, anaemia, HTA, gastric ulcers, rheumatism, Tbc, ... skin & breast K
- 1900s: 'Great pox' syphilis (Salvarsan)
- today: - **certain subtypes of leukaemia**
 - trypanosomiasis (Melarsopol)
 - indian Ayurvedic herbal medicines
 - horses

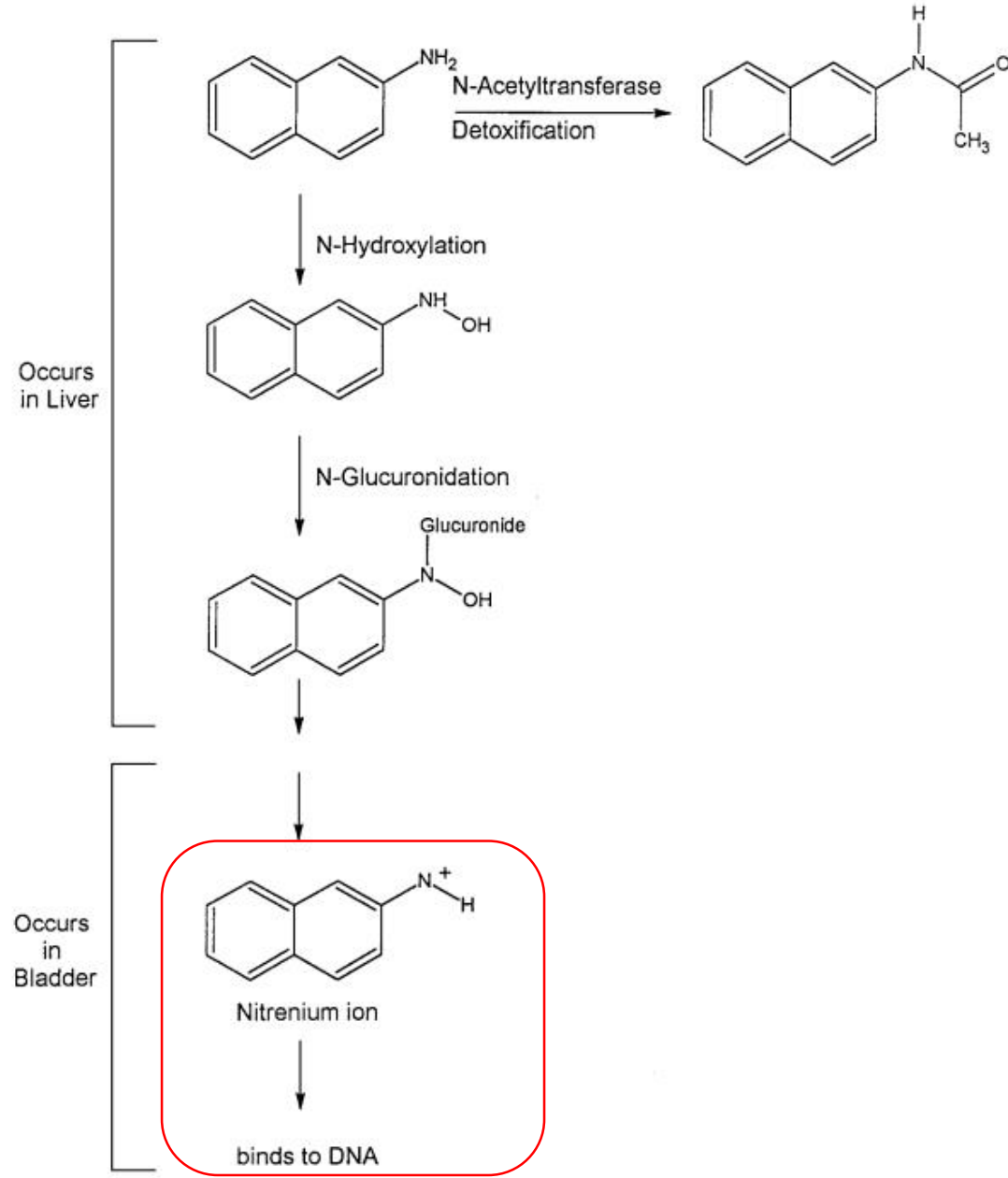




**Susceptibility makes
the poison**

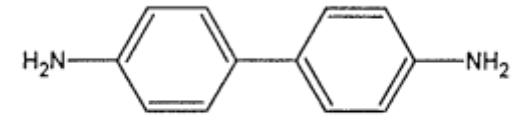


Courbe de Gauss, en cloche : distribution dite normale de l'intelligence
Reynaud, 2016

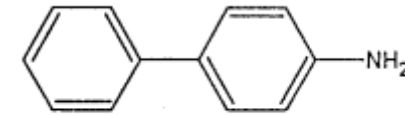


Polymorphisme génétique

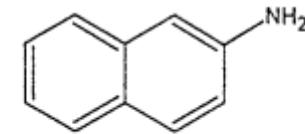
Relation métabolisme - toxicité amines aromatiques acétyleur lent : risque accru K vessie ... (?)



Benzidine



4-Aminobiphenyl



2-Naphthylamine

Co-exposition

consommation quotidienne ethanol: 120 g & 250 g

- 5 travailleurs exposés pdt 2h
- sans protection à vapeurs CCl_4
- **DT, 36 ans:**
qlq h après : N, V, D, céphalées, fièvre
diagnostic: syndrome grippal sévère
jr 8: anurie, insuffisance rénale, atteinte hépatique
→ hospitalisation

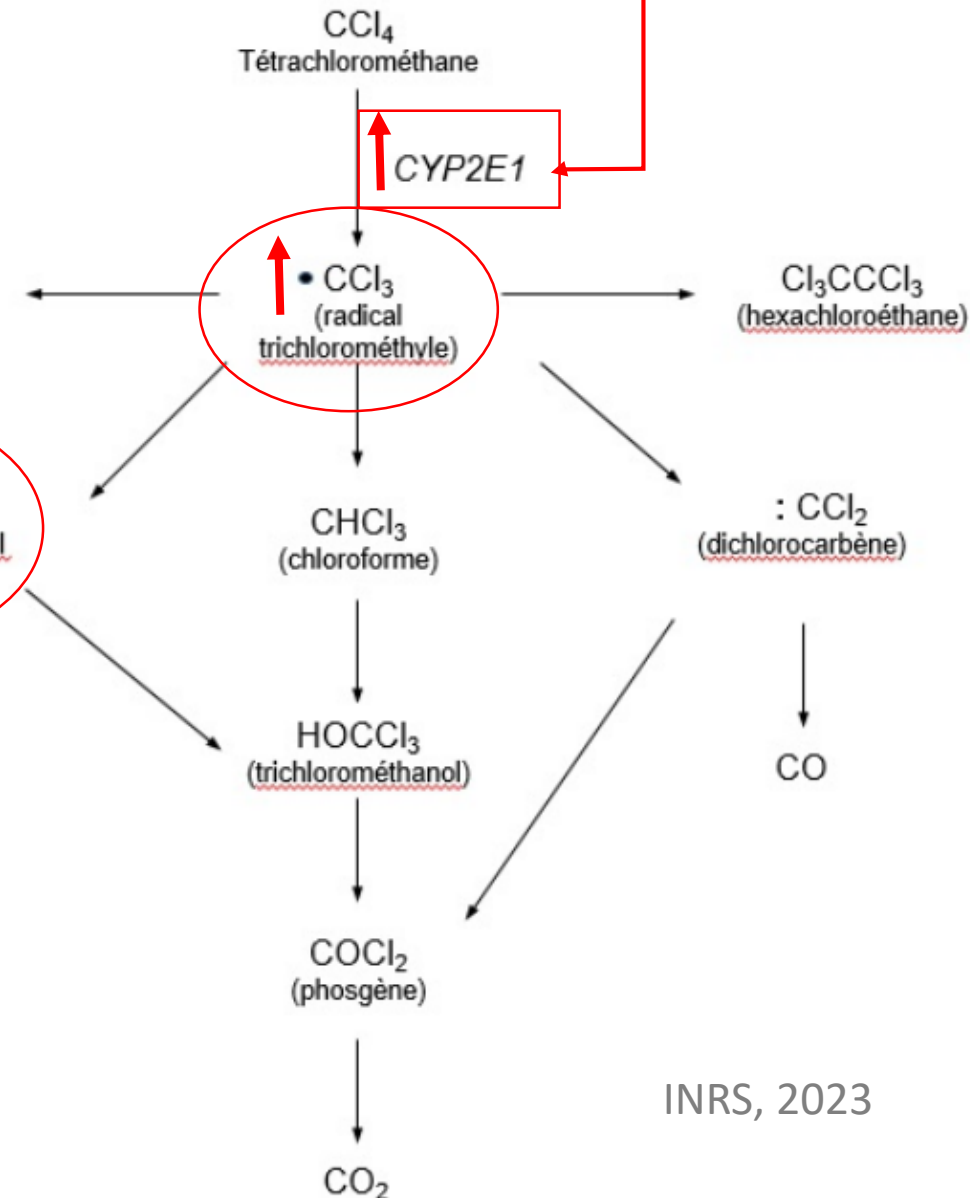
- autres travailleurs: RAS

- 2 travailleurs exposés pdt 6h
- sans protection à vapeurs CCl_4
- **CE, 31 ans:**
qlq h après : N, V, céphalées, fièvre
Jr 3: oligurie, ictère, atteinte foie et reins
→ hospitalisation

- autre travailleur: RAS Manno et al., 1994, 1996

Réactions avec molécules
Stress oxydant
Dommages cellulaires / mort

OOCCl_3
(radical trichlorométhyl
peroxy)



La toxicité d'une substance dépend donc

- de la substance
- de la dose (liée au poids de la personne)
- du pattern d'exposition: fréquence, durée, moment, ...
- du mode d'exposition: inhalation, ingestion, contact cutané



DANGER



EXPOSITION

mais également

- de l'individu: sexe, âge, condition (grossesse, malade, tabagisme, alcool, médicaments, etc.)
- etc.



INDIVIDU



The Greater the Dose, The Greater the Effect



The Smaller the Size, The Greater the Effect

Gilbert, 2005

DANGER

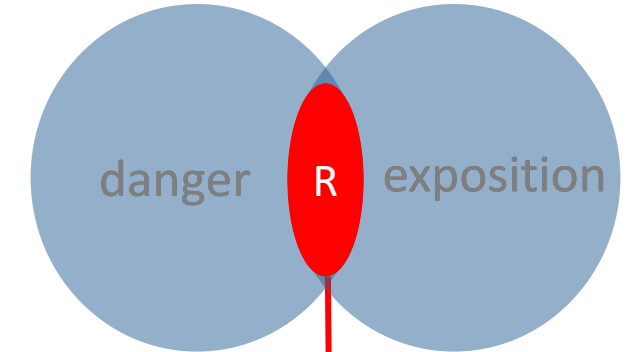
"HAZARD"

- **potentiel** de causer un effet néfaste
capacité d'une substance de produire un effet néfaste, un dommage sur l'organisme
→ **pas de maîtrise possible** (suppression)

RISQUE

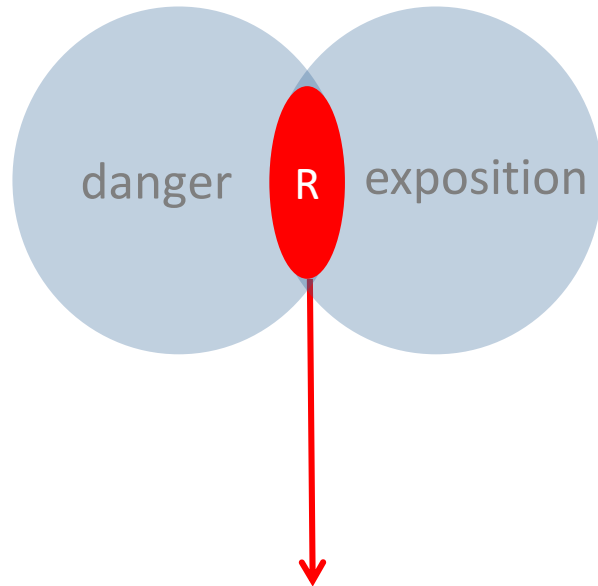
"RISK"

- **probabilité** de survenue de l'effet néfaste
probabilité avec laquelle surviendra effet délétère en fct conditions d'exposition (dose, protection, etc.)
→ **maîtrise possible** (prévention)



RISQUE = DANGER * EXPOSITION

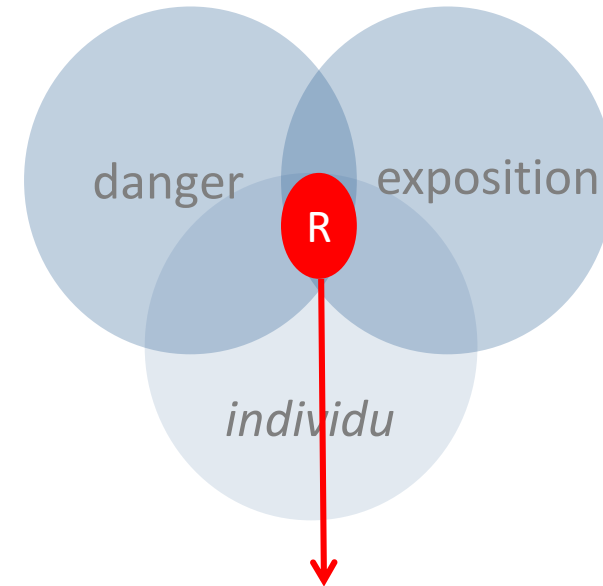
Paracelse !



$$\text{RISQUE} = \text{DANGER} * \text{EXPOSITION}$$

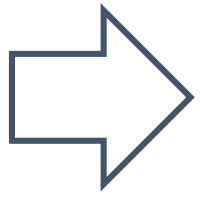
The dose
makes the poison

Paracelse revisited ?



$$\text{RISQUE} = \text{DANGER} * \text{EXPOSITION} * \textit{INDIVIDU}$$

The dose &
the host
make the poison



toxicology

- NOT to identify chemicals that should be banned

but

- To produce scientific data for the safe use of chemicals
- To identify scenarios (host, dose) where safe use is not possible

Vendredi 09 février 8 h 30 – 10 h 30	P. Hoet - Introduction
Vendredi 16 février 8 h 30 – 10 h 30	P. Hoet – Toxicologie environnementale
Vendredi 23 février 8 h 30 – 10 h 30	V. <u>Verougstraete</u> – Toxicologie réglementaire
Vendredi 01 mars 8 h 30 – 10 h 30	L. <u>Elens</u> – Intoxications domestiques : la maison dangereuse
Vendredi 08 mars 8 h 30 – 10 h 30	I. <u>Smvej</u> – Développement préclinique du médicament
Vendredi 15 mars 8 h 30 – 10 h 30	A. <u>Wérion</u> - Toxicologie Clinique
Vendredi 22 mars 8 h 30 – 10 h 30	V. <u>Haufroid</u> – Toxicologie industrielle & monitoring biologique
Vendredi 29 mars 8 h 30 – 10 h 30	L. <u>Boland</u> – Toxicologie analytique
Vendredi 19 avril 8 h 30 – 10 h 30	N. <u>Delzenne</u> – Toxicologie de la nutrition
Vendredi 26 avril 8 h 30 – 10 h 30	J. Muller – <u>Nanotoxicologie</u>
Vendredi 03 mai 8 h 30 – 10 h 30	F. <u>Huaux</u> – Toxicologie in vitro
Vendredi 10 mai 8 h 30 – 10 h 30	F. <u>Huaux</u> – Méthodes alternatives en toxicologie
Vendredi 17 mai 8 h 30 – 10 h 30	F. <u>Tencalla</u> – <u>Ecotoxicologie</u>

Examen : QCM

bonne réponse (une seule) : +1

mauvaise réponse : 0

pas de réponse : 0

En ce qui concerne l'intoxication par le paracétamol, quelle est l'affirmation correcte ?

- ☐ Il n'y a pas de risque spécifique lié à l'anorexie
- ☐ L'alcool en aigu, pas en chronique, protège en cas d'intoxication aiguë par paracétamol
- ☐ La dose maximale journalière à ne pas dépasser est de 6 g
- ☐ La femme enceinte est plus à risque

Qu'est-ce que le NOAEL?

- ☐ La dose non toxique dans une étude toxicologique
- ☐ L'identification de marqueurs pré-cliniques
- ☐ La dose toxique dans une étude toxicologique
- ☐ Aucune de ces propositions