

Relation dose effet

1. La dose

La **dose** est la quantité d'une substance ayant pénétrée l'organisme. Des doses croissantes résultent généralement en une augmentation de l'intensité et de la diversité des effets toxiques. C'est ce qu'on appelle la relation **dose-effet** (relation entre l'exposition et l'intensité d'un effet).

2. La valeur NOEL ou dose sans effet (DSE)

Correspond à la dose à laquelle aucun effet (nocif) n'est observé, ou encore la plus forte dose n'entraînant aucun effet toxique. Pour définir cette valeur correctement il faudrait faire un grand nombre d'expériences avec des teneurs proches de la limite.

3. La valeur LOEL

Correspond à la dose efficace la plus faible sur une courbe dose-réponse, ou à la plus faible dose provoquant un effet (c'est une valeur plus élevée que la NOEL).

4. Dose maximale tolérable

C'est la dose la plus forte pour laquelle aucune mortalité n'est observée dans le cadre d'études expérimentales destinées à déterminer la **DL50**. Des symptômes d'intoxication sont observés le plus souvent. Elle s'exprime en mg de produit par kg de poids vif.

5. Dose Journalière Admissible (DJA)

Quantité d'une substance que peut ingérer un homme, par jour, au cours de sa vie, sans aucun risque appréciable pour sa santé. Elle est exprimée en mg de produit par kg de poids corporel. Les DJA sont utilisées pour des substances qui ont une raison de se trouver dans les aliments, telles que des additifs, des résidus de pesticides et des médicaments vétérinaires.

La DJA est calculée à partir d'une dose sans effet observé (DSE) et d'un facteur de sécurité ou facteur d'Incertitude (FS ou FI), $DJA = DSE / FS \text{ ou } FI$

- La DSE choisie pour le calcul est issue des études menées sur plusieurs espèces animales (toxicité à court terme, à long terme, effet cancérogène, effet sur la

reproduction), on fixe la DSE qui correspond à la quantité de l'additif qui n'a aucun effet toxique chez l'animal le plus sensible.

- Le Facteur de sécurité tient compte de la variabilité intra et inter-espèce et de la nature des effets de la substance. Ce coefficient de sécurité varie de 100 à 1000, selon la classification de la substance active.
- A partir de la DSE, on prend une marge de sécurité de 100 et l'on obtient la DJA ($DJA = DSE/100$), qui correspond donc à la quantité d'un additif que l'on peut consommer tous les jours de sa vie sans risques pour la santé. Elle est calculée en mg par kg de poids corporel par jour.

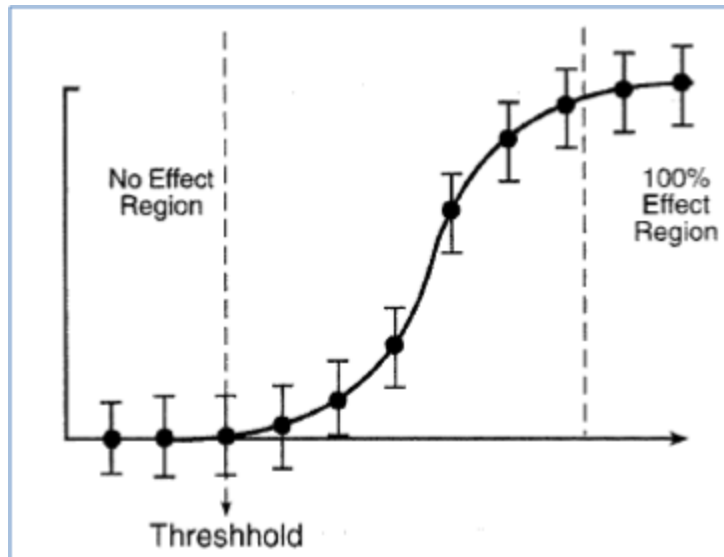
Les DJA sont fixées soit par la Commission de l'union européenne, soit par des instances internationales (FAO/OMS).

6. La courbe dose effet

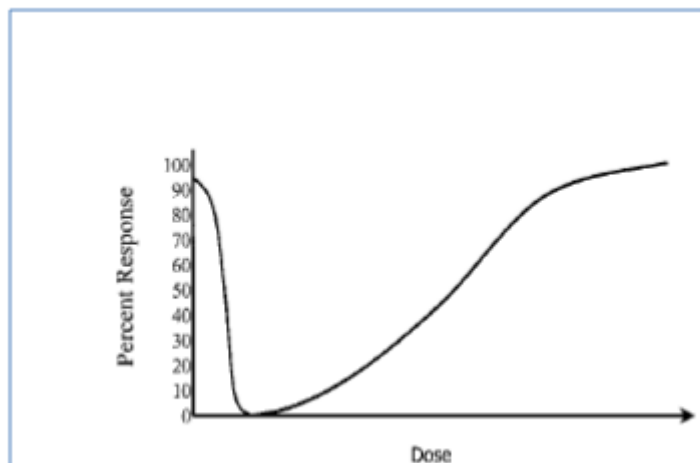
La courbe entre la dose d'une substance introduite dans un organisme et l'effet qu'elle détermine se matérialise habituellement par une courbe en S (la portion centrale de la courbe réponse entre 16 et 84 est suffisamment droite pour estimer la DI50) .en générale plus la dose augmente plus la réponse augmente.

On observe généralement une zone de doses faibles où aucune réponse ne peut être détectée; avec l'augmentation de la dose, la réponse suit une courbe ascendante pour atteindre généralement un plateau à 100% de réponses. La pente de la courbe varie d'un produit chimique à l'autre et selon le type d'effet

Dans la figure ci-dessous, la courbe cumulative effet-dose est représentée par une ligne pointillée correspondant à la dose la plus élevée qui ne produit aucun effet chez les animaux testés. Toutes les doses inférieures ou égales à cette dose n'ont pas de réponse toxique, elles sont désignées sous le nom de « NOEL » (de no observable effect levels) ou DSE. Leur identification est très utile car elles représentent les doses inoffensives du produit chimique. Au-delà, la réponse augmente avec l'augmentation de la dose jusqu'à une réponse de 100%. (Tous les sujets répondent). Au-delà de cette dose maximale, la courbe devient plate, toutes les doses supérieures à la dose maximale ont toujours une réponse de 100%. Le concept de la zone à 100% de réponse constitue cependant une opportunité dans le plan pharmacologique, à doses thérapeutiques, les médecins ciblent cette zone pour une thérapie plus efficace. Pour un toxicologue l'idée est inversée, son travail consiste à déterminer la zone sans effet (ou à 0% de réponse).



Les courbes dose-effet : peuvent prendre d'autres formes , par exemple chez certains produits chimiques ayant un effet bénéfique à faibles doses et des effets toxiques à fortes doses (médicaments : cardiotoniques), la courbe réponse-dose prend l' allure suivante : le médicament à faible dose est bénéfique, plus sa dose augmente plus l'efficacité diminue ce qui explique la première partie de la courbe, alors que la deuxième partie de la courbe (augmentation de pourcentage de réponse) explique la toxicité de ce médicament, autrement dit qu'à forte dose le médicament devient toxique.



La transformation linéaire de la courbe sigmoïde est possible grâce à la transformation PROBIT, cette procédure est particulièrement utile pour estimer les extrémités de la courbe (DL5 -DL95).

7. Les effets additifs

Sont le résultat d'une exposition combinée à plusieurs produits chimiques, où les toxicités particulières sont simplement additionnées les unes aux autres ($1+1 = 2$). Lorsque les produits chimiques agissent selon le même mécanisme, on peut présumer qu'ils auront un effet additif, mais il n'en va pas toujours de même dans la réalité. Ainsi, il peut arriver que l'interaction entre des produits chimiques aboutisse à une inhibition (*antagonisme*), l'effet observé étant plus faible que celui attendu par addition des effets des produits chimiques individuels ($1+1 < 2$). Inversement, la combinaison de produits chimiques peut produire un effet plus prononcé que celui attendu par simple addition (réponse augmentée chez les individus ou augmentation de la fréquence des réponses parmi une population) (*synergie*) ($1+1 > 2$).