

## 1. Généralités

### 1.1. Historique

La toxicologie provient du terme grec « toxikon » qui signifie « arc ». L'utilisation de flèches empoisonnées représente probablement une des premières applications intentionnelle d'une substance toxique. Bien que les effets de certains poisons aient été connus par des Grecs et des Romains et que leur emploi à des fins criminelles.

Hippocrate (460-380 AC) fut allusion à quelques maladies qui auraient pu résulter de l'activité professionnelle.

Pline l'ancien (23-79 AC) est celui qui avait décrit la première utilisation du masque protecteur devant la bouche.

Gallien (II<sup>ème</sup> siècle) fait aussi référence aux risques associés à diverses professions.

Au XVI<sup>ème</sup> siècle, Agricola décrit les maladies des mineurs.

Paracelse (1493-1541), parlait de l'atteinte pulmonaire et décrivait aussi l'empoisonnement au mercure dans les activités minières.

On doit la première description des risques associés à différentes professions à Bernardini Ramazini (1633-1714) dans son livre (maladies des travailleurs) et qui est considéré par la suite comme le fondateur de la médecine du travail.

L'étude scientifique des substances toxiques ne débuta cependant XXI<sup>ème</sup> siècle. En 1814, Orfila publia le premier traité des poisons. Mais, ce n'est qu'au cours de ces dernières décennies, grâce aux développements de la biochimie et de la physiologie que la toxicologie est vraiment fondée.

### 1.2. Définitions

☠ **La toxicologie** est définie comme la science qui s'occupe des poisons ;

☠ **Poison ou toxique** est une substance qui produit une action nocive sur l'organisme vivant.

Cette action se manifeste par des troubles d'une ou plusieurs fonctions vitales pouvant conduire à la destruction de celle-ci, voir la mort de l'individu ;

☠ **Toxine**, ce terme est réservé pour les substances nocives produites par des organismes vivant (tels que les organismes marins toxiques, les agents pathogènes infectieux, des araignées venimeuses...etc.). Les produits chimiques de synthèse, y compris la plupart des médicaments modernes ainsi que de nombreux produits chimiques industriels ne sont pas couverts par ce terme ;

☠ **Xénobiotique** est dérivé du mot grec Xenos, qui désigne quelque chose d'inconnue ou étranger. Un xénobiotique est donc un produit chimique qui entre dans le corps à partir d'une

source étrangère ou externe. De telles substances contrastent avec endobiotiques produits chimiques qui se forment dans le corps au cours de processus physiologiques normaux (par exemple, les androgènes, les glucocorticoïdes, les neurotransmetteurs, les eicosanoïdes et des produits de déchets métaboliques tels que la bilirubine).

### 1.3. Domaines de la toxicologie

- ☠ Toxicologie médico-légale (expertises judiciaires) ;
- ☠ Hygiène alimentaire (additifs, contaminants ...) ;
- ☠ Hygiène sociale : étude des toxicomanies et lutte contre la drogue ;
- ☠ Toxicologie professionnelle (industrie, agriculture ...) ;
- ☠ Ecotoxicologie : pollution de l'air, des eaux, et du sol et leurs répercussions sur l'homme et les équilibres biologiques.

### 1.4. Origines d'intoxication

- ☠ **Intoxication volontaire (suicide ou crime) :** médicaments, monoxyde de carbone « gaz d'échappement de voitures », pesticides produits domestiques, engrais, cyanure, etc. ;
- ☠ **Intoxication involontaire (accidentelle) :** la plupart des cas chez les enfants, mais aussi pour l'adulte par faute de confusion : médicaments, chopinons toxiques, produits domestiques, Hg, Pb et etc.

## 2. Différents types de toxicité

### 2.1. Selon la nature de produit (toxique)

#### 2.1.1. Toxicité directe

Le toxique produit ses effets néfastes sans aucune biotransformation, sa nature chimique est responsable de sa toxicité. Exemple :

- ☠ Acides forts et bases fortes ;
- ☠ Les oxydants (ingestion d'eau de javel) ;
- ☠ Le monoxyde de carbone (CO) et etc.

#### 2.1.2. Toxicité indirecte

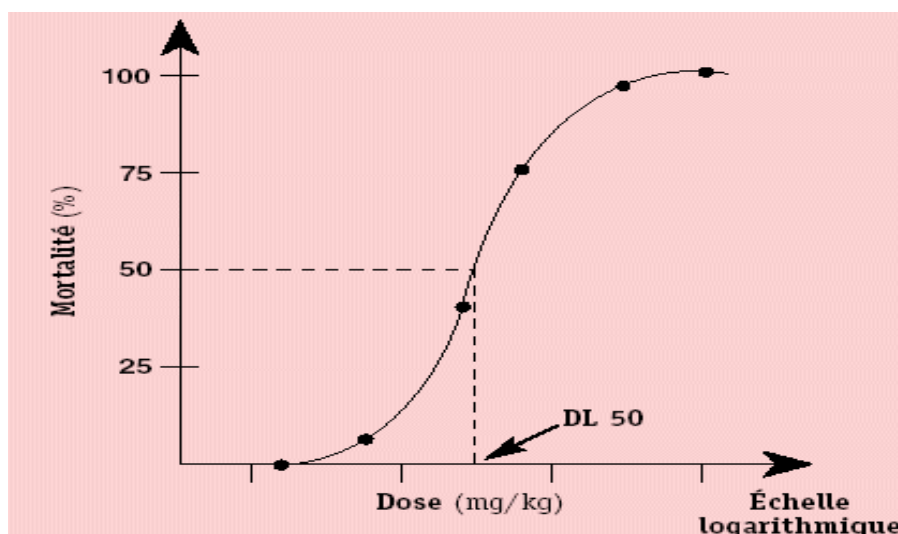
Le toxique n'est pas toxique tel quel, mais nécessite une biotransformation pour révéler sa toxicité, une réaction métabolique (hydrolyse, oxydation, etc.). Exemple : le paracétamol.

### 2.2. Selon les effets toxiques

#### 2.2.1. Toxicité aiguë

Dans ce cas les signes de l'intoxication se manifestent rapidement après l'ingestion, ne dépassant pas 24 heures. Dans ce cas, il est primordial de déterminer la DL<sub>50</sub>.

La DL<sub>50</sub> ou la dose létale 50 est la dose de substance causant 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 testée par kilo d'animal.



Exemple de courbe de détermination de la DL<sub>50</sub>

### 2.2.2. Toxicité subaiguë (à moyen termes)

Le toxique est administré plusieurs fois pendant une période plus longue n'excédant pas trois mois. On cherche à déterminer les organes et les fonctions touchées par ce toxique.

### 2.2.3. Toxicité chronique (long termes)

Porte sur un temps suffisamment long plus de trois mois, il s'agit d'une toxicité qui apparait par cumul de toxique dans l'organisme et que l'on appelle (toxicité cumulative). Elle peut causer des effets cancérogènes, mutagènes, tératogènes (toxicité génétique).

## 2.3. Toxicité chimique et métabolique

### 2.3.1. Toxicité chimique

La molécule exprime sa toxicité en réagissant chimiquement avec l'organisme. Exemple : CO, cyanure (KCN) qui se lie à l'ion ferrique d'une enzyme mitochondriale bloquant la respiration cellulaire.

### 2.3.2. Toxicité métabolique

Toxicité développé par les produits du métabolisme. Exemple : Paracétamol et Aspirine.

## 2.4. Toxicité génétique (Génotoxicité)

Les effets provoqués par le toxique touchent le génome humain (mutagenèse), les capacités de multiplication des cellules (cancérogenèse) ou le développement de l'embryon (tératogenèse).

- ☠ **Mutagenèse** : modifications permanentes et transmissibles dans le génome. Exemple : irradiation ; radiation ; méthotrexate ; diéthylpyrocarbonate et bromure d'éthidium (en biologie moléculaire) ; benzopyrène (cigarette) ; dichlorométhane et trichloréthylène (solvants)...
- ☠ **Cancérogénèse** : apparition ou de l'accélération de développements des cellules malignes. Exemple : amiante, tabac, Formaldéhyde (formol), benzène...
- ☠ **Tératogénèse** : apparition de malformations congénitales au cours de développements de l'embryon après l'exposition ou l'ingestion de la substance pendant la gestation. Les trois premiers mois sont les plus à risque. Exemple : thalidomide, anti-vitamine K, antithyroïdiens, les hypoglycémians, méthotrexate, Cyclophosphamide...

### 3. Principaux types d'intoxication

#### 3.1. Intoxication médicamenteuse

Tous les composés sont toxiques à des doses élevées et qu'ils ne le sont à des doses très faibles, en utilisant l'axiome de Paracelse. Ce que nous considérons ici n'est pas la toxicité et les événements indésirables à des doses qui sont pertinentes pour les patients utilisant un médicament, mais les surdoses accidentelles ou volontaire de médicaments.

Tout est poison et rien n'est sans poison ; la dose seule fait que quelque chose n'est pas un poison, a dit Paracelse, il y a plus de 500 ans. Dans certains cas, comme une tentative de suicide le surdosage d'un médicament est intentionnel. Cependant, beaucoup plus de cas de surdosage se produisent accidentellement, soit par confusion individuelle, ou à la fois dans l'hôpital et en ambulatoire.

##### 3.1.1. Types des intoxications médicamenteuses

- ☠ **Toxicité médicamenteuse aiguë** : elle se manifeste rapidement, voire immédiatement, après une prise unique ou à courte terme après plusieurs prises rapprochées.

**Exemple** : surdosage médicamenteux par erreur de posologie ou tentative de suicide.

- ☠ **Toxicité médicamenteuse chronique** : elle se manifeste à retardement après une administration répétée et prolongée d'un médicament.

**Exemple** : irritation ou ulcération digestif après administration répétée des anti-inflammatoires.

##### 3.1.2. Symptomatologie

Souvent peu de symptômes spécifiques, une attention particulière est donc à accorder aux fonctions vitales.

**Il faut suspecter une intoxication médicamenteuse chez tous patients présentant :**

- ☠ Des troubles de l'état de consciences d'origine indéterminés ;
- ☠ Des troubles du comportement ou un problème psychiatrique persistant, d'étiologie inconnue (personnes âgées) ;
- ☠ Une arythmie cardiaque ou un insuffisance musculaire à moins de 40 ans ;
- ☠ Une acidose métabolique d'origine indéterminée ;
- ☠ De multiples symptômes suggérant plusieurs pathologies.

### 3.1.3. Prise en charge d'une intoxication médicamenteuse

Les traitements en toxicologie médicamenteuse se sont basés historiquement sur :

- ☠ La décontamination digestive : vomissements provoqués, lavage gastrique, irrigation par polyéthylène glycol, charbon activé, résine échangeuse d'ions ;
- ☠ Les antagonistes et antidotes ;
- ☠ L'épuration extra-rénale et etc.

#### 3.1.3.1. Vomissements provoqués, émétisants

On ne le fait plus depuis longtemps, que ce soit les doigts au fond de la gorge ou le sirop d'Ipeca. Même dans une situation dramatique on ne peut pas conseiller aux témoins de le faire sur un intoxiqué, le risque d'inhalation bronchique lors des vomissements étant beaucoup trop important.

#### 3.1.3.2. Lavage gastrique :

**Indications** : Dans la première heure suivant l'ingestion du poison, ou si le délai à la phase hospitalière est inférieur à 2 heures.

**Contre-indication** : Sujet inconscient non intubé, convulsions, arythmies cardiaques, substances corrosives, caustiques, produits pétroliers, ou moussants ainsi que les solvants.

#### 3.1.3.3. Charbon actif :

Commercialisé sous le nom Carbomix®, il a un pouvoir d'adsorption faible de l'ordre de 10/1 (10 g de charbon pour 1 g de médicament).

**Contre-indication** : Vomissements, obstruction, perforation, hémorragie, intoxication par substances corrosives, caustiques ainsi que par hydrocarbures aliphatiques. Complications : Vomissements, aspiration (intubation).

#### 3.1.3.4. Polystyrène sulfonate de sodium, Kayexalate®

Le charbon activé n'est pas actif sur le lithium. Des travaux expérimentaux ont montré que le PSS réduisait la biodisponibilité du lithium.

#### 3.1.3.5. Irrigation digestive

Sorbitol, sulfate de magnésium.

Polyéthylène glycol ou PEG de gastroentérologie 1500 à 2000 ml/h chez l'adulte : intoxication au lithium, fer, arsenic, métaux et toxiques non adsorbables par le charbon.

### 3.1.4. Exemple d'intoxication médicamenteuse (le paracétamol)

Le paracétamol est métabolisé par le foie. A des doses thérapeutiques, il subit une glucuro et une sulfoconjugaison. Une faible fraction est oxydée en N-Acétyl-p-benzo-quinone imine (NAPQI), cette fraction est réduite par le glutathion (figure ci-dessous).

En cas d'intoxication, le glutathion réduit est dépassé et une forte proportion de paracétamol se trouve transformée en NAPQI qui se lie aux protéines hépatiques par les groupes S-H, aboutissant à une nécrose hépatique centrolobulaire. Celle-ci apparaît quand la réserve en glutathion devient inférieure à 20-30% de la normale.

Le paracétamol est éliminé en faible quantité par le rein où il subit le même métabolisme qu'au niveau du foie ce qui explique sa néphrotoxicité.

#### 3.1.4.1. Intoxication Aigue

Elle peut se présenter en 3 stades :

☠ **Stade précoce qui va de 0 à 24 h** : peut se marquer par des nausées, vomissements, anorexie, sueurs et parfois somnolence. Une acidose métabolique peut se voir en cas d'intoxication sévère. Cependant tous ces signes peuvent manquer en cas d'intoxication légère ;

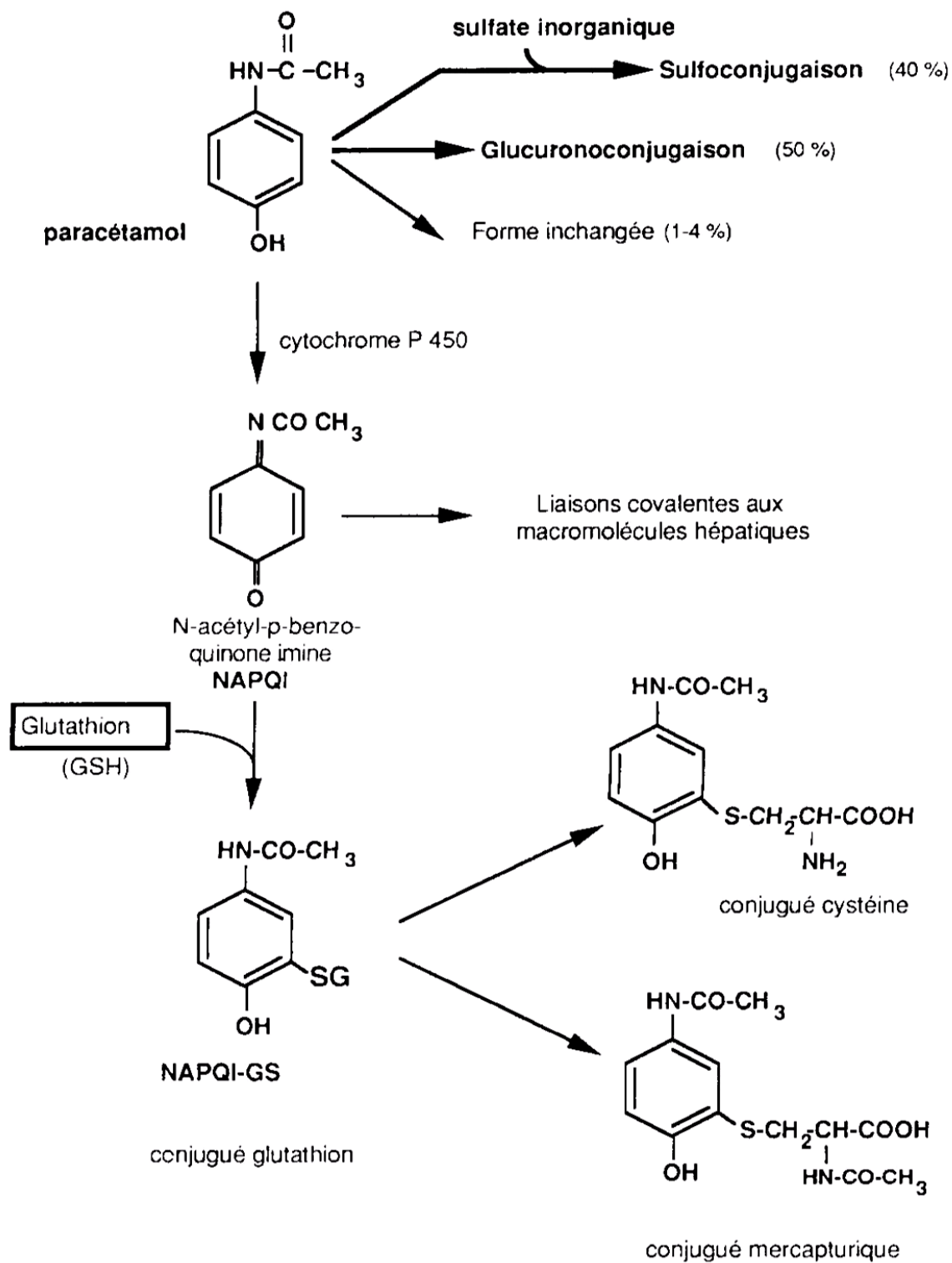
☠ **Entre 24 et 36 heures post ingestion** : le patient peut être asymptomatique, mais les transaminases commencent à augmenter. Plus l'élévation est précoce, plus il y a risque d'hépatotoxicité.

☠ **Au stade tardif (3 à 4 jours post ingestion)** : on note une douleur de l'hypochondre droit signant l'atteinte hépatique qui peut s'accompagner d'une encéphalopathie hépatique avec possibilité d'atteinte rénale, pancréatique, myocardique et perturbation de la glycémie (hypo ou hyperglycémie), surtout en cas d'intoxication sévère.

Au cours de l'encéphalopathie hépatique, le malade est ictérique, désorienté et présente un « flapping-tremor » puis un coma profond.

#### 3.1.4.2. Intoxication Chronique

L'ingestion de 3g/j de paracétamol pendant un an peut entraîner une atteinte hépatique pouvant se compliquer de cirrhose.



### Métabolisme du paracétamol