

# **Cours de Toxicologie (Master 1 ; Parasitologie, Biochimie, BPV et microbiologie)**

## **Sommaire**

### **Chapitre 1 : Notions générales en toxicologie**

- 1.1. Généralités
- 1.2. Historique
- 1.3. Définitions
  - 1.3.1. Toxicologie
  - 1.3.2. Toxique
  - 1.3.3. Poison
  - 1.3.4. Xénobiotique
  - 1.3.5. Empoisonnement
  - 1.3.6. Toxémie
- 1.4. Empoisonnement et toxique
- 1.5. Classification des toxiques
  - 1.5.1. Selon la nature chimique
  - 1.5.2. Selon le mécanisme d'action toxique
  - 1.5.3. En fonction de leur usage
  - 1.5.4. En fonction de la nature du danger

### **Chapitre 2 : Les voies d'expositions à un toxique**

- 2.1. La voie digestive
  - 2.1.1. Facteurs influençant l'absorption digestive
- 2.2. La voie respiratoire (Inhalation)
  - 2.2.1. Facteurs à prendre en compte lors d'inhalation de gaz et des vapeurs
  - 2.2.2. Facteurs à prendre en compte lors d'inhalation de particules (Poussières, fumée, pollen, spores).
- 2.3. La voie cutanée (Peau)
  - 2.3.1. Facteurs influençant l'absorption cutanée
- 2.4. Diffusion des toxiques 0

### **Chapitre 3 : Cheminement d'un toxique dans l'organisme**

- 3.1. Facteurs toxicodynamiques

## 3.2. Facteurs toxicocinétiques (ADME)

### 3.2.1. L'Absorption

### 3.2.2. La Distribution (le transport)

### 3.2.3. La Biotransformation (Métabolisme)

### 3.2.4. L'excrétion

## **Chapitre 4 : L'effet toxique**

### 4.1. Définition de la toxicité

### 4.2. Définition de l'effet toxique

### 4.3. Paramètres influençant l'effet toxique

### 4.4. Effets toxiques sur certains tissus et systèmes biologiques

### 4.5. Evolution d'un effet toxique

### 4.6. Gravité de l'effet toxique

### 4.7. Les effets fonctionnels et lésionnels des effets toxiques

### 4.8. Les organes cibles

### 4.9. La réversibilité et l'irréversibilité

### 4.10. La classification des effets toxiques

### 4.11. Relation dose effet toxique

### 4.12. La dose

### 4.13. Facteurs influençant l'effet toxique

#### 4.13.1. La toxicité

#### 4.13.2. L'individu

#### 4.13.3. L'environnement

### 4.14. Les interactions toxicologiques

#### 4.14.1. Addition (additivité)

#### 4.14.2 Synergie

#### 4.14.3. Potentialisation

#### 4.14.4. Antagonisme

## **Chapitre 5 : Evaluation de la toxicité**

### 5.1. Introduction

### 5.2. Les différentes formes de toxicité

#### 5.2.1. Définition de la toxicité aiguë

- 5.2.2. Définition de la toxicité subaiguë
- 5.2.3. Définition de la toxicité chronique
- 5.3. Evaluation de la toxicité aiguë systémique
  - 5.3.1. Détermination de la dose minimale mortelle (DMM)
  - 5.3.2. Détermination de la dose létale 50(DL50) ou de la concentration létale 50(CL50)
  - 5.3.3. Limites de la DL50
  - 5.3.4. Problèmes de transposition
  - 5.3.5. Relation de transposition
- 5.4. Evaluation de la toxicité aiguë par voie locale
  - 5.4.1. Test de Draize
- 5.5. Les alternatives aux tests de toxicité sur animaux
  - 5.5.1. Les études in vitro
  - 5.5.2. Les avantages des cultures de cellules humaines pour prévoir la toxicité.
  - 5.5.3. Les alternatives aux tests d'irritabilité
- 5.6. Les études théoriques
- 5.7. Les études humaines
- 5.8. Enquête épidémiologique
- 5.9. Evaluation de la toxicité chronique
  - 5.9.1. Etude expérimentale de la toxicité chronique
  - 5.9.2. Protocoles opératoires
  - 5.9.3. Evaluation des données obtenues
- 5.10. Autres essais de toxicité par administration
  - 5.10.1. Tests de cancérogénicité classique in vivo
  - 5.10.2. Autres tests prédictifs
  - 5.10.3. Essais de mutagenèse
  - 5.10.4. Les études d'embryo-toxicité et des effets sur la reproduction
  - 5.10.5. Examens de toxicité foetale
  - 5.10.6. Autres essais d'évaluation de la toxicité par administration répétée
  - 5.10.7. Conclusion

## **Chapitre 6 : Les intoxications des ruminants**

- 6.1. Définition

## 6.2. Classification des intoxications

6.2.1. Les pesticides

6.2.2. Les polluants

6.2.3. Les médicaments

6.2.4. Les plantes

6.2.5. Les animaux toxiques

6.2.6. Les aliments

6.2.7. Les agents physiques

6.2.8. Les autres causes

6.3. Importance des intoxications

6.4. Les intoxications des ruminants

6.4.1. Les pesticides

6.4.2. Les polluants

6.4.3. Les plantes

6.4.4. Les aliments altérés

6.5. Les symptômes

6.6. Les analyses

6.7. Les traitements

6.8. La prévention

## **Chapitre 7 : Les intoxications chez les animaux de compagnie**

7.1. Les insecticides

7.1.1. Circonstances de contamination

7.1.2. Principaux symptômes des intoxications aiguës

7.1.3. Traitement

7.1.4. Prévention

7.2. Rodenticides

7.2.1. Mode d'action

7.2.2. Symptômes

7.2.3. Conduite à tenir

7.3. Antigels

7.3.1. Symptômes

7.3.2. Conduite à tenir

7.4. Détergents domestiques

7.4.1. Symptômes

7.4.2. Conduite à tenir

7.5. Aliments

7.5.1. L'oignon et ail

7.5.2. La pomme de terre

7.5.3. Le raisin et les raisins secs

7.6. Médicaments

7.7. Plantes

## **Chapitre 8 : Conduite à tenir devant une intoxication**

8.1. Généralités

8.2. Traitement symptomatique

8.3. Traitement symptomatique à court terme ou d'urgence :

8.3.1. La suppression des convulsions

8.3.2. L'assistance respiratoire

8.3.3. L'assistance cardio-vasculaire

8.3.5. La lutte contre la douleur

8.4. Traitement symptomatique à moyen terme

8.5. Traitement éliminatoire

8.5.1. Limitation de la résorption du toxique lors de contamination cutanée

8.5.2. Limitation de la résorption du toxique lors de contamination respiratoire

8.5.3. Limitation de la résorption du toxique lors de contamination oculaire

8.5.4. Limitation de la résorption du toxique lors de contamination orale

8.5.5. Neutraliser le toxique dans le tube digestif

8.6. Accélération de l'élimination du toxique résorbé

8.6.1. Élimination rénale du toxique

8.7. Traitement spécifique = les antidotes

8.7.1. Définition

8.7.2. Mode d'action des antidotes

8.8. Deuxième étape: Examen clinique et nécrosique

- 8.8.1. Le temps de latence
- 8.8.2. Durée d'évolution
- 8.8.3. Signes cliniques et lésions dominantes
- 8.9. Enquête épidémiologique
- 8.10. Prélèvements
  - 8.10.1. Prélèvement sur animal vivant
  - 8.10.2. Prélèvements sur animal mort

### **Liste des abréviations**

As : Arsenic

ADN : Acide désoxyribonucléique

C : Corrosif

Cars : Cancérogène

CETH : Concentration équivalente en toxicité

CO: Oxyde de Carbone

CO<sub>2</sub>: Gaz carbonique DJA : Dose journalière admissible DL50 : Dose létale de 50% de l'effectif CL50 : Concentration létale de 50% de l'effectif DMM : Dose minimale mortelle DST : Dose sans effet

DTT: Dichlorodiphényltrichloroéthane

E : Explosif

ECG: électrocardiogramme

HCH: Hexachlorocyclohexane

F+: Extrêmement inflammable

F:Facilement inflammable

Fe:Fer

Hg:Mercure

Kg: Kilogramme

Mg :Milligramme

Min : Minute

M<sup>3</sup> : Mètre cube

Mut: Mutagène

N: Dangereux pour l'environnement

O: Comburant

OMS : Organisation mondiale de santé

Pb : Plomb

pH : Potentiel hydrogène

Ppm : Partie par million

Repr: Toxique pour la reproduction

R10: Inflammable

R42/R43: Sensibilisation

SNC: Système nerveux central

T: Toxique

T+: Très toxique

Xi : Irritant

Xn: Nocif

$\mu$  : Micromètre

## Chapitre 1 : Notions générales en toxicologie

### 1.1. Généralités

La toxicologie est depuis longtemps reconnue comme étant la science des poisons. Elle étudie les effets nocifs des substances chimiques sur les organismes vivants. Elle fait appel à une multitude de connaissances scientifiques :

- Biologiques : Pour mettre en évidence les désordres et les modifications de chimisme de l'organisme.
- Pharmacodynamiques : pour expliquer les processus intimes des modes d'action des différents toxiques.
- Chimiques analytiques et physiques : pour la mise en évidence des toxiques.

### 1.2. Historique

La toxicologie est une science aussi austère que passionnante ; En effet la connaissance des poisons est très ancienne car il semble que les premiers toxiques utilisés aient servi à empoisonner des flèches destinées à la chasse ou à la guerre. Le terme de toxique dérive d'ailleurs du mot grec « toxon, » qui signifie arc et « logos » discours. Autrefois l'administration des remèdes était donnée par voie buccale et le mot « Poto » veut dire boire va être transformé en potion ou remède et plus tard sera changé en poison. La toxicologie a eu des débuts, dans la plus haute antiquité. En effet les poisons organiques, puis les poisons minéraux, ont été connus et employés par les Egyptiens, les Grecs, les Romains et les Barbares. L'emploi de ces poisons à des fins criminelles se poursuivra au cours du moyen âge et de la renaissance, ce n'est qu'au début du XVIIIème siècle et notamment au XIXème siècle que la toxicologie devient réellement une discipline scientifique. Le père de la toxicologie Paracelse (1493-1541) médecin et philosophe a largement contribué au développement de la toxicologie scientifique on lui reconnaît sa célèbre phrase « Tout est poison, rien n'est poison, c'est la dose qui fait le poison ».

Orfila (1787 – 1853) médecin personnel de Louis XVIII, père de la toxicologie moderne, défend la nécessité de l'analyse chimique pour prouver la relation cause à effet. Il rédigea en 1814 le traité des poisons tirés des règnes minéral, végétal et animal. Il mit au point des techniques pour détecter la présence de toxique et de poisons et révolutionne ainsi le monde de l'expertise légale. Claude Bernard (1813-1878) médecin et physiologiste était un grand promoteur de l'utilisation expérimentale des substances toxiques qu'il exprima dans son aphorisme « Le poison est le scalpel du physiologiste ». Grâce à ses travaux Claude Bernard a créé le concept de toxicité d'organe et de mécanisme de toxicité cellulaire. A partir du 19e siècle, la toxicologie est devenue une science sérieuse avec des bases scientifiques.

### **1.3. Définitions**

1.3.1. Toxicologie C'est ensemble des connaissances concernant les poisons, leurs effets sur l'organisme, les moyens de les déceler et les procédés thérapeutiques destinés à les combattre.

**1.3.2. Toxique :** Produit d'origine animale végétale ou minérale qui conduit à l'intoxication, le dysfonctionnement d'un organe et parfois à la destruction d'un organisme vivant.

#### **1.3.3. Poison**

Toute substance qui est susceptible, après introduction dans l'organisme et selon la dose, le mode de pénétration, l'état du sujet, de perturber certaines fonctions vitales, de léser gravement des structures organiques ou d'entraîner la mort.

#### **1.3.4. Xénobiotique**

Toute substance étrangère au consommateur qui peut causer des troubles plus ou moins importants. Ce sont par exemple des polluants, des contaminants et des résidus de produits agrochimiques et vétérinaires.

#### **1.3.5. Empoisonnement**

Troubles occasionnés par les poisons lorsque ceux-ci sont administrés dans un but de nuire (acte de malveillance).

#### **1.3.6. Toxémie**

Troubles dus à la production des toxines, c'est à dire des substances toxiques produites par des bactéries ou des parasites et véhiculées par le sang.

### **1.4. Empoisonnement et toxique**

Le terme empoisonnement désigne les troubles occasionnés par les poisons lorsque ceux-ci sont administrés dans un but de nuire (acte de malveillance).

### **1.5. Classification des toxiques**

Parmi les nombreuses classifications proposées, les plus importantes sont celles qui se basent sur : la nature chimique du composé, le mécanisme d'action toxique, l'usage ou enfin la nature du danger.

#### **1.5.1. Selon la nature chimique**

On distingue :

- Les toxiques gazeux : Oxyde de carbone, ammoniac, anhydride sulfureux.

- Les toxiques minéraux : Métalloïdes (arsenic, phosphore), métaux (mercure, plomb, cadmium).
- Les toxiques organiques : Alcools, phénols, composés hétérocycliques, alcaloïdes, hétérosides.

### 1.5.2. Selon le mécanisme d'action toxique

Le mécanisme d'action de tous les toxiques n'est malheureusement pas connu. Les mécanismes d'action suivants sont intéressants à considérer.

- Toxiques caustiques

Les acides et les bases concentrés, les phénols, les halogènes, certains sels de métaux lourds dénaturent les protéines et causent des dommages irréversibles à toutes les cellules avec lesquelles ils sont en contact.

Ils entraînent des brûlures chimiques, très voisines des brûlures thermiques. La peau et les muqueuses sont les tissus les plus exposés. Les dérivés minéraux de l'arsenic, surtout les dérivés trivalents (arsénites) exercent une action caustique nécrotique sur les muqueuses digestives, entraînant des lésions d'ulcération et de nécrose au niveau l'estomac et de l'intestin. Le plomb après ingestion unique de quantités élevées, entraîne une action caustique sur le tube digestif. A doses plus faibles et répétées, il entraîne une atteinte des tubes proximaux rénaux. Le paraquat (herbicide) est extrêmement irritant pour les muqueuses buccale, pharyngée et digestive. Chez le lièvre, des doses nettement plus inférieures aux doses létales provoquent des nécroses et des ulcérations étendues et profondes de la langue, lésions fortement préjudiciables pour les animaux.

- Toxiques thioloprives

Ces toxiques (As, Pb, Hg) se fixent sur les groupements thiols - SH des acides aminés soufrés ou des enzymes, inhibant ainsi leurs activités. Cette inhibition enzymatique peut être levée par administration de composés riches en groupements - SH (dimercaprol, D pénicillamine) pour lesquels ces métaux présentent une plus grande affinité (chélateurs). Le complexe ainsi formé est hydrosoluble et donc facilement éliminable par le rein.

- Toxiques méthémoglobinisants

Nitrates et nitrites, chlorates, paracétamol chez le chat. Ils oxydent le fer ferreux ( $Fe^{++}$ ) de l'hémoglobine en fer ferrique ( $Fe^{+++}$ ), inapte au transport de l'oxygène, entraînent la mort par anoxie cellulaire.

- Toxiques convulsivants

C'est le cas de la strychnine, du métaldéhyde, de la crimidine.

- Toxiques anti-cholinestérasiques

Les insecticides organophosphorés et les carbamates ont une grande affinité pour les cholinestérasés et entrent en compétition avec l'acétylcholine qui est leur substrat naturel. Les organophosphorés sont hydrolysés : mais une partie de leur molécule reste fixée sur les cholinestérasés qui sont ainsi progressivement inhibés. L'acétylcholine n'est plus détruite immédiatement après la libération dans le système nerveux s'accumule dans l'organisme provoquant des manifestations toxiques.

- Toxiques provoquant des biosynthèses anormales

Le plomb agit sur la biosynthèse de l'hème, à partir du succinyl coenzyme A. Le plomb perturbe la biosynthèse des porphyrines en s'opposant à la condensation de deux molécules d'acide delta amino-lévulinique pour former le porphobilinogène, puis en ralentissant la transformation des coproporphyrines en protoporphyrines et des protoporphyrines en hème.

- Autres manifestations toxiques

Les autres manifestations de la toxicité révélées par des études expérimentales (pouvoir irritant, action allergisante, atteinte hépatique, rénale, sanguine, etc...) doivent également être prises en considération pour l'évaluation du risque toxique pour les animaux.

### **1.5.3. En fonction de leur usage**

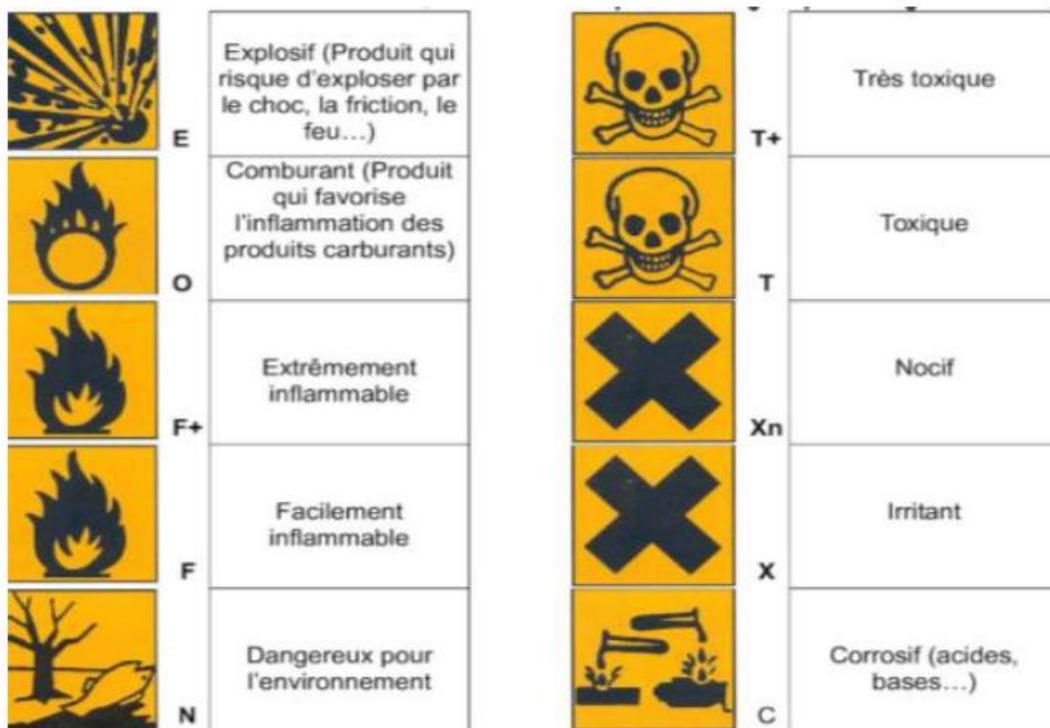
On distingue les intoxications provoquées par les insecticides, les herbicides, les fongicides et les raticides (rodenticides).

### **1.5.4. En fonction de la nature du danger**

En fonction de divers critères (propriétés physiques et chimiques, nature et intensité des effets toxiques, conditions d'exposition), les substances et préparations dangereuses sont classées en 15 catégories de danger désignées par des abréviations et des symboles (Pictogrammes) représentées dans le tableau1 et sur la figure1.

**Tableau 1 : Catégories de danger**

Nature du danger	Abréviation
Explosif	E
Comburant	O
Extrêmement inflammable	F+
Facilement inflammable	F
Inflammable	R10
Très toxique	T+
Toxique	T
Nocif	Xn
Corrosif	C
Irritant	Xi
Sensibilisant	R42 et/ou R43
Cancérogène	Carc. Cat. (1, 2 ou 3)
Mutagène	Muta. Cat. (1, 2 ou 3)
Toxique pour la reproduction	Repr. Cat. (1, 2 ou 3)
Dangereux pour l'environnement	N et/ou R52, R53, R59



**Figure 1 : Pictogrammes et indication de danger**