

Quelle quantité de nicotine tue un être humain ? La dose létale généralement admise remonte à des expériences personnelles douteuses menées au XIXe siècle.

Bernd Mayer

Reçu : 26 août 2013 / Accepté : 5 septembre 2013 / Publié en ligne : 4 octobre 2013 © Le(s) auteur(s) 2013. Cet article est publié en accès libre sur Springerlink.com.

La toxicité de la nicotine pour l'homme est devenue de plus en plus importante au cours des deux dernières années en raison de la commercialisation de nouveaux produits contenant de la nicotine, tels que le tabac sans fumée et les liquides pour les systèmes électroniques - d'administration de nicotine (cigarettes électroniques) qui sont en vente libre dans la plupart des pays. Les manuels, bases de données et fiches de sécurité standard indiquent systématiquement que la dose létale pour les adultes est de 60 mg ou moins (30-60 mg), ce qui conduit à des avertissements de sécurité indiquant que l'ingestion de cinq cigarettes ou de 10 ml d'une solution diluée contenant de la nicotine pourrait tuer un adulte. La dose de 60 mg correspondrait à une DL50 orale d'environ 0,8 mg/kg, une dose nettement inférieure aux valeurs déterminées pour les animaux de laboratoire, qui vont de 3,3 (souris) à plus de 50 mg/kg (rats) (Hayes 1982).

Bien qu'une DL50 de 0,8 mg/kg implique que la toxicité de la nicotine soit similaire ou même supérieure à celle du cyanure, les intoxications fatales à la nicotine sont relativement rares, et il existe d'innombrables rapports de sujets qui ont survécu à la consommation de nicotine en quantités bien supérieures à 60 mg (Larson et al. 1961). L'exemple le plus drastique est probablement la survie à une tentative de suicide avec 4 g de nicotine pure (Schmidt 1931). Bien qu'il s'agisse certainement d'un cas exceptionnel, dans lequel la quantité de nicotine biodisponible a été nettement réduite par les vomissements, l'ingestion de tabac ou de gommes à la nicotine à des doses allant jusqu'à 6 mg/kg de nicotine a été signalée comme évoquant des symptômes d'intoxication sans causer la mort (Malizia et al. 1983 ; Smolinske et al. 1988). Ces rapports et de nombreux autres rapports de littérature sur des intoxications non mortelles à la nicotine sont difficilement compatibles avec une dose létale de 60 mg ou moins.

Plusieurs études détaillées sont disponibles sur des intoxications mortelles à la nicotine causées soit par une intention suicidaire soit par des accidents, ces derniers résultant principalement d'une mauvaise utilisation de solutions contenant de la nicotine commercialisées comme pesticides (Esser et Kühn 1933 ; Larson et al. 1961 ; Maehly et Bonnichsen 1963 ; Tiess et Nagel 1966 ; Hayes 1982 ; Corkery et al. 2010 ; Solarino et al. 2010). Les données post-mortem examinées par Maehly et Bonnichsen (1963) et plus récemment par Corkery et al. (2010) et Solarino et al. (2010) ont révélé des concentrations sanguines minimales de nicotine de 2 mg/L, mais le déclin rapide de la nicotine sanguine après la mort (Sanchez et al. 1996) peut avoir conduit à une sous-estimation de la concentration létale réelle dans les autopsies différées.

Malgré ces incertitudes et la pharmacocinétique complexe de la nicotine (Hukkanen et al. 2005), une estimation approximative de la quantité de nicotine ingérée à partir d'analyses post-mortem des taux sanguins semble réalisable. Fumer une cigarette entraîne l'absorption d'environ 2 mg de nicotine et donne lieu à des concentrations plasmatiques artérielles moyennes d'environ 0,03 mg/L (30 ng/ml) (Gourlay et Benowitz 1997). Sur la base d'une biodisponibilité orale de 20 % de la nicotine (Hukkanen et al. 2005) et en supposant une cinétique linéaire, une dose orale de 60 mg donnerait lieu à une concentration plasmatique d'environ 0,18 mg/L. Les rapports de la littérature sur les intoxications mortelles à la nicotine suggèrent que la limite inférieure des concentrations sanguines mortelles de nicotine est d'environ 2 mg/L, ce qui correspond à 4 mg/L de plasma, une concentration environ 20 fois supérieure à celle provoquée par l'absorption de 60 mg de nicotine. Ainsi, une estimation prudente suggère que la limite inférieure causant des résultats fatals est de 0,5-1 g de nicotine ingérée, correspondant à une DL50 orale de 6,5-13 mg/kg. Cette dose correspond bien à la toxicité de la nicotine chez les chiens, qui présentent des réponses à la nicotine similaires à celles des humains (Matsushima et al. 1995).

B. Mayer (✉)
Department of Pharmacology and Toxicology, Karl-Franzens
University Graz, Univ.-Platz 2, 8010 Graz, Austria
e-mail: mayer@uni-graz.at

Le décalage entre la dose létale généralement admise et les cas documentés d'intoxication à la nicotine soulève la question de la source authentique de la dose de 60 mg. Les recherches dans la littérature et sur Internet ont fourni des références circulaires et souvent trompeuses à des bases de données ou à des manuels, qui soit se contentent d'indiquer la dose sans référence, soit renvoient à un autre manuel et ainsi de suite. Pour donner un exemple, on trouve la déclaration suivante sur la page web des Centers for Disease Control and Prevention (<http://www.cdc.gov/niosh/idlh/54115.html>) : " *La dose fatale pour l'homme a été estimée à environ 50-60 mg (Lazutka et al. 1969).* "Cependant, Lazutka et al. décrivent la détermination des valeurs de DL50 pour les souris et les rats et ne mentionnent même pas la toxicité humaine (Lazutka et al. 1969). Le deuxième article cité sur ce site Web (Lehman 1949) a en fait été publié en 1949, et aucun ne fournit de données à l'appui (Lehmann 1949). L'examen de la littérature allemande publiée avant la Seconde Guerre mondiale a finalement révélé des références à un manuel publié en 1906 par Rudolf Kobert (1854-1918), pharmacologue renommé et pionnier de la toxicologie en Allemagne. Dans le chapitre sur la nicotine de son *Lehrbuch der Intoxikationen*, Kobert fait la déclaration suivante (Kobert 1906) :

Traduction anglaise (par B.M.)

La dose létale de la nicotine pure est également difficile à déterminer, car elle se décompose assez facilement et, d'autre part, contient le plus souvent plus ou moins d'eau ; cependant, conformément aux symptômes graves évoqués chez plusieurs expérimentateurs par 0,002-0,004 g, elle ne sera certainement pas supérieure à 0,06 g.

Il ne fait aucun doute que ce court paragraphe, pas particulièrement convaincant, représente l'origine véritable de la dose mortelle de nicotine à laquelle nous nous référons encore plus de 100 ans plus tard. Quel type de symptômes graves les expérimentateurs ont-ils développé qui ont conduit Kobert à sa conclusion capitale ? Dans son livre, il renvoie le lecteur aux auto-expériences réalisées par Dworzack et Heinrich, que le pharmacologue autrichien Carl Damian von Schroff (1802-1887) a décrites en détail dans un manuel de pharmacologie (Schroff 1856). Kobert présente une copie du rapport de Schroff dans un style condensé et modernisé (Kobert 1906) :

Traduction anglaise (par B.M.)

Les symptômes ont été déterminés exactement dans des auto-expériences par Reil et plus tard par Dworzack et Heinrich (sous la direction de D. Schroff). Après 1 à 4 mg de nicotine, ces auteurs ont ressenti une sensation de brûlure dans la bouche, un grattement de la gorge, une augmentation de l'excrétion de salive, suivie d'une sensation de chaleur émanant de

l'estomac, qui s'étendait sur la poitrine et de la tête aux orteils et au bout des doigts. Ensuite, les sujets sont devenus agités, ont souffert de maux de tête, de vertiges, d'engourdissements, de troubles de la vision et de l'audition, de sensibilité à la lumière, d'anxiété, de sécheresse de la gorge, de froideur des membres, d'éruptions, de flatulences, de nausées, de vomissements et de ténésme rectal. La respiration était accélérée et laborieuse, le pouls augmentait au début, et augmentait directement avec la dose croissante ; mais plus tard, il augmentait et diminuait de façon erratique. Après 45 minutes, les expérimentateurs ont perdu connaissance. L'un d'eux a souffert de crises cloniques pendant 2 heures, en particulier des muscles respiratoires, ainsi que de tremblements des membres et de frissons sur tout le corps. Après la récupération initiale, des sentiments d'épuisement, de somnolence et de morosité sont restés pendant 3 jours.

Certains de ces effets ressemblent aux symptômes typiques d'un surdosage de nicotine, mais 1 à 4 mg de nicotine par voie orale n'évoqueront certainement pas les effets indésirables graves décrits, tels que les crises cloniques et la perte de conscience. Curieusement, Kobert mentionne le pharmacologue Wilhelm Reil mais ignore le compte rendu de Reil sur les symptômes très légers provoqués par l'auto-ingestion de jusqu'à environ 7,5 mg de nicotine (15 gouttes d'une solution d'une goutte de nicotine dans 100 gouttes d'alcool) (Reil 1857). En effet, des études plus récentes ont montré que l'administration intraveineuse de jusqu'à 5 mg de nicotine, correspondant à 25 mg par voie orale, c'est-à-dire 50 % de la dose létale présumée, n'entraînait que des effets indésirables mineurs, comme la toux et la nausée (Henningfield et al. 1983 ; Gourlay et Benowitz 1997). Ainsi, Kobert a estimé la dose létale de nicotine sur la base d'auto-expériences très douteuses réalisées au milieu du XIXe siècle, tout en ignorant les données contradictoires. Son excellente réputation en tant qu'éminent spécialiste de la toxicologie a apparemment conduit à l'acceptation et à la citation sans critique de la dose de 60 mg par ses confrères contemporains et les chercheurs qui se sont succédé.

L'écart entre la dose de 60 mg et les cas publiés d'intoxication à la nicotine a été noté précédemment (Matsushima et al. 1995 ; Metzler et al. 2005), mais néanmoins, cette valeur est toujours acceptée sans examen et prise comme base pour les réglementations mondiales de sécurité du tabac et d'autres produits contenant de la nicotine. La nicotine est un composé toxique qui doit être manipulé avec précaution, mais les fréquentes mises en garde contre les décès potentiels causés par l'ingestion de petites quantités de produits du tabac ou de solutions diluées contenant de la nicotine sont injustifiées et doivent être révisées à la lumière des données accablantes indiquant qu'il faut plus de 0,5 g de nicotine orale pour tuer un adulte.

Acknowledgments I thank Christa Kern from my department for invaluable assistance in literature search and Dr. Ellen Zechner (Department of Molecular Biosciences, Karl-Franzens University Graz, Austria) for her help with the translation of the antiquated German text. Support from the Austrian Science Fund (P24005 and P24946) is gratefully acknowledged.

Open Access This article is distributed under the terms of the Creative Commons Attribution License which permits any use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original author(s) and the source are credited.

References

- Corkery JM, Button J, Vento AE, Schifano F (2010) Two UK suicides using nicotine extracted from tobacco employing instructions available on the Internet. *Forensic Sci Int* 199:e9–e13
- Esser A, Kühn A (1933) Nikotin-vergiftungen, akute. *Arch Toxicol* 4:C29–C36
- Gourlay SG, Benowitz NL (1997) Arteriovenous differences in plasma concentration of nicotine and catecholamines and related cardiovascular effects after smoking, nicotine nasal spray, and intravenous nicotine. *Clin Pharmacol Ther* 62:453–463
- Hayes WJ (1982) *Pesticides studied in man*. Lippincott Williams & Wilkins, Baltimore, pp 86–91
- Henningfield JE, Miyasato K, Jasinski DR (1983) Cigarette smokers self-administer intravenous nicotine. *Pharmacol Biochem Behav* 19:887–890
- Hukkanen J, Jacob P III, Benowitz NL (2005) Metabolism and disposition kinetics of nicotine. *Pharmacol Rev* 57:79–115
- Kobert R (1906) *Lehrbuch der Intoxikationen II. Band Spezieller Teil*. Verlag von Ferdinand Enke, Stuttgart, pp 1064–1065
- Larson PS, Haag HB, Silvette H (1961) *Tobacco. Experimental and clinical studies: a comprehensive account of the world literature*. The Williams & Wilkins Company, Baltimore, pp 464–471
- Lazutka FA, Vasilyauskene AD, Gefen SG (1969) Toxicological assessment of the insecticide nicotine sulfate. *Hyg Sanit* 34:30–33
- Lehmann AJ (1949) Pharmacological considerations of insecticides. *Assoc Food Drug Off US* 13:65–70
- Maehly AC, Bonnicksen R (1963) 46 tödliche Vergiftungsfälle mit Nicotin in Schweden 1956–1963. *Dtsch Z Gerichtl Med* 54:367–375
- Malizia E, Andreucci G, Alfani F, Smeriglio M, Nicholai P (1983) Acute intoxication with nicotine alkaloids and cannabinoids in children from ingestion of cigarettes. *Hum Toxicol* 2:315–316
- Matsushima D, Prevo ME, Gorsline J (1995) Absorption and adverse effects following topical and oral administration of three trans-dermal nicotine products to dogs. *J Pharm Sci* 84:365–369
- Metzler W, Wronski R, Bewig B (2005) Die tödliche Zigaretten-Ingestion bei Erwachsenen. Gibt es sie wirklich? [The lethal ingestion of cigarettes in adults: Does it really exist?]. *Dtsch Med Wochenschr* 130:1491–1493
- Reil W (1857) *Materia medica der reinen chemischen Pflanzenstoffe*. Verlag von August Hirschwald, Berlin, p 234
- Sanchez P, Ducassé JL, Lapeyre-Mestre M et al (1996) Nicotine poisoning as a cause of cardiac arrest? *Clin Toxicol* 34:475–476
- Schmidt M (1931) Nikotin-vergiftung (Selbstmordversuch). *Arch Toxicol* 2:15–16
- Schroff CD (1856) *Pharmacologie*. Wilhelm Braumüller, Wien, pp 523–525
- Smolinske SC, Spoerke DG, Spiller SK, Wruk KM, Kulig K, Rumack BH (1988) Cigarette and nicotine chewing gum toxicity in children. *Hum Toxicol* 7:27–31
- Solarino B, Rosenbaum F, Rießelmann B, Buschmann CT, Tsokos M (2010) Death due to ingestion of nicotine-containing solution: case report and review of the literature. *Forensic Sci Int* 195:e19–e22
- Tiess D, Nagel KH (1966) Akute tödliche Vergiftung mit “Nikotin 95/98%”. Beitrag zur Analytik des Gifts am frischen, gelagerten und formalinfixierten Organmaterial. *Arch Toxicol [Archiv für Toxikologie]* 22:68–79