

Intoxication par les insecticides organophosphorés

F. Chafiq, N. Rhalem, R. Soulaymani

1. Cas clinique :

L'unité de l'information toxicologique du Centre Anti- Poison du Maroc a été contactée par un établissement hospitalier public au sujet d'une patiente âgée de 22 ans qui avait ingéré dans un but suicidaire, un organophosphoré à base de parathion. Deux heures après l'ingestion elle a été admise aux urgences pour myosis serré, détresse respiratoire, trouble de la conscience et fasciculations musculaires au niveau des paupières, du visage et des membres supérieures.

Le médecin traitant, contacte le CAPM pour connaître la meilleure démarche pour la prise en charge de sa patiente.

L'évolution a été favorable sous traitement symptomatique, décontaminateur et antidotique.

2. Introduction :

Les organophosphorés (OP) sont largement utilisés dans notre environnement : en agriculture, dans la lutte antivectorielle, en milieu domestique comme insecticides ménagers, et en thérapeutique à concentration très faible comme antiparasitaire externe. L'utilisation des OP n'est pas sans risques. Certains OP appelés aussi agents neurotoxiques (sarin, soman, tabun) sont utilisés comme gaz de combat.

La plupart des OP sont lipophiles et souvent commercialisés dans des solvants organiques qui peuvent majorer leur toxicité neurologique et être responsables de pneumopathie d'inhalation. Les intoxications aiguës sont le fait d'ingestion volontaire ou accidentelle. Les signes d'intoxication résultent de l'intrication d'un syndrome muscarinique, nicotinique et central. Le diagnostic étant confirmé par le dosage des acétylcholinestérases. Les patients présentant des signes modérés et sévères nécessitent une prise en charge en milieu de réanimation. Le traitement est symptomatique, décontaminateur et spécifique

3. Epidémiologie :

Dans les pays en voie de développement on estime à plus de 200 000 décès annuellement, secondaires aux intoxications par OP. Au Maroc de 1992 à 2006 le Centre Anti Poison du Maroc a reçu 2319 appels concernant des cas d'intoxications par OP ce qui correspond à 10 % de l'ensemble des appels reçus par le Centre. Les pesticides ont entraîné 81 cas de décès soit une létalité de 3,5%

4. Structure chimique :

Les OP dérivent de l'acide phosphorique, thiophosphorique, phosphonique et thiophosphonique (fig 1). Les OP présentent une structure chimique commune mais diffèrent considérablement dans leurs propriétés physico-chimiques et pharmacologiques.

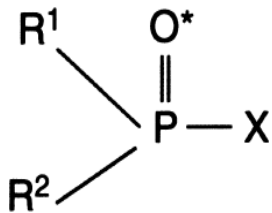


Fig 1 : structure chimique des OP

X : grande variétés de structure (halogène, thiocyanate, carboxylate, phenoxy....)

Les dérivés avec S à la place de * (diazinon, parathion, bromophos....) doivent être métabolisés en oxons pour devenir anticholinestérasique, à l'origine d'une symptomatologie plus retardée.

Les radicaux R1 et R2 sont différents selon l'organophosphoré.

R1=R2=CH₃ : dérivés diméthoxylés (démeton, -S-méthyl, diméthoate, dichlorvos, malathion)

R1=R2= - CH₂-CH₃ : dérivés diéthoxylés (chorpyrifos, diazinon, parathion)

5. Mécanisme d'action :

L'action toxique des insecticides OP est l'inhibition de l'enzyme acétylcholinestérase, enzyme qui dégrade in vivo l'acétylcholine (ACh) en choline et acide acétique avec comme conséquence l'accumulation de l'ACh au niveau des terminaisons des fibres post ganglionnaires du système parasympathique ; des ganglions du système parasympathique et orthosympathique ; de la jonction neuromusculaire ; et au niveau du système nerveux central. Cette accumulation de l'ACh dans les synapses et la plaque motrice est responsable des effets muscariniques, nicotiniques et centraux. Il existe deux types de cholinestérases dans l'organisme :

- L'acétylcholinestérase vraie ou spécifique qui a une affinité presque spécifique pour le substrat naturel, l'acétylcholine. Elle se trouve principalement au niveau des tissus nerveux et des globules rouges.
- La pseudocholinestérase ou enzyme non spécifique qui a la capacité d'hydrolyser une quantité variée d'esters y compris l'acétylcholine. La pseudocholinestérase est localisée principalement dans le plasma et le foie.

En cas d'exposition, les OP forment par phosphorylation un complexe avec les cholinestérases, ce qui conduit dans un premier temps à l'inactivation fonctionnelle et réversible de l'enzyme, dans un deuxième temps, après désalkylation, la liaison devient covalente et irréversible : c'est le vieillissement de l'enzyme. Le retour d'une activité fonctionnelle n'est obtenu que par la synthèse de nouvelles enzymes.

La gravité de l'intoxication dépend non seulement du degré de l'inhibition de l'acétylcholinestérase, mais aussi de la vitesse avec laquelle l'enzyme est inhibée. La vitesse de réactivation spontanée de l'ACh phosphorylée dépend de la structure chimique de OP.

6. Toxicocinétique :

La pénétration dans l'organisme est possible par toutes les voies : digestive, respiratoire, conjonctivale et cutanée. L'absorption par voie orale est rapide et importante portant sur 70 à 100 % de la dose ingérée. La pénétration percutanée est relativement faible, 1 à 6% de la quantité d'OP déposée. La voie respiratoire n'est pas quantifiée.

Les OP se distribuent dans tous les tissus ; traversent facilement la barrière hémato-encéphalique, et se concentrent dans le foie, rein, et tissus adipeux. Les composés les plus liposolubles (diazinon, fenitrothion, parathion) font l'objet de stockage dans les graisses et sont responsables de symptômes retardés et des évolutions prolongées (phénomène de relargage).

Le métabolisme oxydatif hépatique est fréquemment une condition nécessaire à l'activation métabolique : transformation du parathion, malathion, diazinon en « oxons » toxiques avec risque d'évolutions prolongée et de rechutes. 80 à 90% de la quantité résorbée sont éliminés dans les urines, dans les 48 heures sous forme métabolisée (alkyl phosphates, dérivés hydroxylés...).

7. Toxicité :

La toxicité des OP varie selon plusieurs facteurs:

- la nature du produit : les caractéristiques de toxicité et leur usage sont décrits dans le tableau 1.
- la voie de pénétration dans l'organisme.
- la dose ingérée.
- la formulation.

A cet égard l'OMS classe les pesticides en 4 catégories (tableau 1) selon le degré de leur toxicité:

Tableau 1: Classification des pesticides selon le degré de leur toxicité.

Classe	Toxicité	Exemples OP
Ia	Extrêmement toxique	coumaphos, ethoprophos, fenemiphos, mevimphos, parathion
Ib	Hautement toxique	azinphos-ethyl, dichlorvos, triazophos, Omethoate
II	Modérément toxique	chlorpyriphos, fenthion, fenitrothion
III	Légèrement toxique	acéphale, malathion, primiphos-methyl

8. Les voies d'intoxications :

Les OP peuvent pénétrer dans l'organisme et provoquer des symptômes d'intoxication selon trois modalités:

- 1- Par ingestion (voie orale): c'est le mode le plus fréquemment utilisé pour des tentatives de suicide.
 - 2- Par contact cutané (voie transdermique): la voie la plus fréquente, elle est surtout accidentelle.
 - 3- Par inhalation: cette voie d'intoxication est fréquente lors des pulvérisations.
- Ces deux dernières voies se rencontrent fréquemment en milieu professionnel.

9. Symptomatologie :

La symptomatologie de l'intoxication organophosphorée comporte trois syndromes dont l'apparition est étalée dans le temps, ce qui explique leur dénomination : syndromes précoce, intermédiaire et tardif.

9.1. Syndrome précoce:

Il associe trois syndromes : muscarinique, nicotinique et central auxquels il faut ajouter celui lié au solvant en cas d'ingestion.

Le syndrome muscarinique: comporte un myosis serré cause de troubles visuels et une rhinorrhée, une hypersialorrhée, une bronchorrhée, un œdème pulmonaire, une augmentation du péristaltisme avec défécation et mictions involontaires, une bradycardie voir trouble de conduction et de rythme, une hypotension et une dyspnée asthmatiforme par bronchospasme. Des douleurs abdominales et un météorisme abdominal doivent faire rechercher une pancréatite.

Le Syndrome Nicotinique (par dépolarisation persistante du muscle strié) associe asthénie intense, faiblesse musculaire, parésie, paralysie respiratoire et fasciculations musculaires. La stimulation sympathique est à l'origine d'une hypertension artérielle, tachycardie,

hyperleucocytose, hyperglycémie, hypokaliémie, hypophosphorémie et acidose métabolique de type lactique. Cette dernière doit faire redouter la survenue d'un état de choc.

Le syndrome central va entraîner un état confusionnel, une ataxie, puis un coma convulsif et enfin la paralysie des centres respiratoires. L'action centrale sur les centres vasomoteurs et cardiorégulateurs vient compliquer le tableau hémodynamique.

Les solvants des insecticides organophosphorés sont des produits pétroliers qui peuvent majorer la toxicité neurologique et être responsable de pneumopathie d'inhalation, cause supplémentaire d'hypoxie. Les troubles de la conscience sont plus marqués chez la population pédiatrique que les classiques signes muscariniques retrouvés chez l'adulte

Le décès est essentiellement le fait de l'insuffisance respiratoire (paralysie respiratoire, bronchospasme, hypersécrétion bronchique) et de l'état de choc d'origine multifactorielle (vasoplégie, hypovolémie). Des phénomènes cardio-vasculaires potentiellement létaux ont été plus rarement rapportés, notamment des torsades de pointe dans un contexte de QT long et un choc cardiogénique.

9.2. Syndrome intermédiaire :

Il est inconstant et survient 48 à 96 heures après la crise cholinergique aigue, il se caractérise par des déficits des muscles proximaux des membres, des muscles fléchisseurs du cou, des muscles fléchisseurs de la nuque, des paires crâniennes et des muscles respiratoires avec difficultés de sevrage de ventilation assistée. Ce syndrome coïncide avec l'inhibition prolongée de l'acétylcholinésterase. Les données cliniques et électromyographiques sont expliquées par une dysfonction combinée pré et post synaptique de la transmission neuromusculaire.

Les symptômes ne répondent pas à l'atropine ou au pralidoxime. La guérison est obtenue en deux à trois semaines. Donc après une intoxication par OP une surveillance de 4 jours après la régression de la crise cholinergique est nécessaire.

9.3. Syndrome tardif

La polyneuropathie retardée indépendante du syndrome intermédiaire est observée 2 à 3 semaines après une exposition aigue. Elle se manifeste par des paresthésies, une parésie d'abord distale, puis d'évolution centripète. L'EMG montre une atteinte distale avec signes de dénervation. La résolution est très lente. La polynévrite résulte de l'inhibition de la neurotoxic-esterase induite spécifiquement par certains organophosphorés, les plus fréquemment en cause sont le methamidophos, le trichlorphon et le leptophos.

10. Diagnostic :

Le diagnostic est étayé par le **dosage de l'activité des cholinestérases plasmatiques** qui est abaissée. Il existe une relation entre la sévérité des symptômes et l'importance de la baisse de l'activité, c'est ainsi qu'on définit 3 formes :

- **Formes mineures** où l'activité cholinestérasique est à 20-50% de la normale.
- **Formes modérées** : elle est entre 10 et 20%.
- **Formes sévères** : elle est inférieure à 10% de la normale.

Il existe cependant certaines situations où on note une baisse des cholinestérases plasmatiques : grossesse, anémie et l'insuffisance hépatocellulaire.

Le dosage des cholinestérases globulaires n'est réalisé que dans des laboratoires spécialisés. Le dosage sanguin des insecticides OP est possible dans certains laboratoires spécialisés, mais ne se fait pas en routine.

11. Traitement :

La prise en charge associe le traitement symptomatique des défaillances vitales parallèlement à la décontamination et au traitement spécifique (atropine, pralidoxime)

11.1. Traitement symptomatique :

- Oxygénation.
- Aspiration bronchique répétée.
- Intubation, ventilation en cas de détresse respiratoire.
- Remplissage vasculaire, utilisation d'amines vasoactives, correction des troubles hydroélectrolytiques.
- Diazépam si convulsions.

11.2. Décontamination :

En cas d'ingestion, le **lavage gastrique** dont l'efficacité n'a pas été démontré, ne doit être pratiqué au mieux que dans l'heure suivant l'ingestion. La présence d'un solvant associé nécessite de protéger les voies aériennes supérieures. Une intubation endo-trachéale est nécessaire en cas de troubles de conscience. Dans les formes sévères, le lavage gastrique ne doit être pratiqué qu'après stabilisation du patient.

L'efficacité du **charbon activé** dans les intoxications par insecticides OP n'a pas été démontrée.

Après exposition cutanée, la décontamination cutanée comprend le déshabillage et le lavage immédiat avec de l'eau savonneuse. La protection du personnel soignant est indispensable (port de gants)

En cas d'atteinte oculaire : lavage abondant à l'eau tiède pendant 10 à 15 minutes.

11.3. Traitement spécifique :

L'atropine agit par compétition avec l'acétylcholine au niveau du récepteur muscarinique. Le pralidoxime est un réactivateur des cholinestérases.

Atropine

Elle antagonise les effets de l'acétylcholine au niveau des récepteurs muscariniques, en particulier le bronchospasme et l'hypersécrétion bronchique, mais n'a pas d'effet sur les cholinestérases ni sur les signes nicotiniques. En pratique et après oxygénation afin d'éviter la survenue de fibrillation ventriculaire sur cœur anoxique, on prescrit:

2 mg chez l'adulte et **0,02 à 0,05 mg/kg** chez l'enfant en intraveineux **toutes les 10 min** jusqu'au tarissement de la bronchorrhée, levée du bronchospasme, accélération du rythme cardiaque, la régression du myosis est plus tardive. La mydriase n'est pas le but recherché et doit être même considéré comme un signe de surdosage.

L'atropinisation est à maintenir au moins 24 H, et repose sur des bolus répétés ou une **perfusion de 0,02 à 0,08mg/kg/heure**, en titrant la réponse pour éviter le surdosage (delirium, hyperthermie, iléus paralytique). L'arrêt de l'atropine doit être progressif. Lors d'intoxication sévère, des doses importantes d'atropine peuvent être nécessaires (plusieurs centaines de mg) pour reverser le bronchospasme, l'hypersécrétion bronchique, et la bradycardie.

Si un état cholinergique existe, la tachycardie, traduisant la prépondérance de la composante nicotinique au niveau cardiaque n'est pas une non indication de l'atropine : en levant le bronchospasme et en tarissant la bronchorrhée, l'atropine améliore l'oxygénothérapie.

Methylsulfate de pralidoxime : Contrathion®

Indication : utilisé dans les intoxications modérées et sévères par les organophosphorés
Après la restauration d'une ventilation efficace et après atropinisation. (Arbre décisionnel)

Dosage : Flacon poudre à 200 mg de pralidoxime, ampoule de solvant 10 ml, boîte de 10 ampoules.

Propriétés

Les organophosphorés inactivent, par phosphorylation, les enzymes régulateurs de transmission nerveuse qui normalement détruisent l'acétylcholine au fur et à mesure de sa formation. Le Contrathion® permet de réactiver les cholinestérasas.

Intérêt pour le traitement:

Il est indiqué en présence d'intoxication modérée et sévère.

Il a une action synergique avec l'atropine, il corrige les effets nicotiniqes et muscariniques quand il est administré dans les 24 à 48 heures. Même après plusieurs jours d'évolution, son indication ne doit pas être réfuté surtout avec certains OP comme le parathion.

Protocole d'utilisation et de surveillance :

Le contrathion® doit être administré à des doses suffisantes. L'insuffisance de la posologie du pralidoxime (dose et durée d'administration) est un piège à éviter et peut être la cause de l'inefficacité du traitement antidotique et la survenue d'un syndrome intermédiaire.

- Chez l'adulte :

Selon les recommandations de l'OMS :

Dose de charge de **30 mg/kg** en perfusion intraveineuse lente suivie d'une perfusion continue de **8 à 10 mg/kg/heure**.

L'administration de pralidoxime est poursuivie tant que l'atropine est nécessaire, c-à-d jusqu'à l'obtention d'une amélioration clinique.

L'administration se fera **sur 30 minutes** en perfusion après dilution de la solution dans une solution de glucose ou de chlorure de sodium isotonique (100 cc). L'amélioration est effective en 10 à 40 minutes, objectivée par l'arrêt des convulsions et des fasciculations, l'amélioration de l'état de conscience et de la réponse musculaire.

- Chez l'enfant :

Une dose de charge de **25-50 mg/kg** en perfusion intraveineuse dans une solution de glucose 5 % ou de chlorure de sodium isotonique 0,9 %, suivie d'une perfusion continue de **10 à 20 mg/kg/h**.

Durée de perfusion

Dans les intoxications par les OP lipophiles (par exemple fenthion) la perfusion de pralidoxime peut nécessiter plusieurs jours.

Maximum dose de pralidoxime.

La dose maximale recommandée est de 12 g/24heures.

Mise en garde et précaution d'emploi

L'intoxication par les insecticides carbamates anticholinestérasiques ne relève pas de traitement par la pralidoxime.

L'efficacité de la pralidoxime varie selon les diverses classes d'insecticides organophosphorés. Par exemple :

- Dans les intoxications par les OP qui entraînent la formation d'Acétylcholinestérase diméthylphosphorylée tels que déméton-S-méthyl, dichlorvos, diméthoate, malathion, la réactivation de l'enzyme est spontanée et relativement rapide. L'état du patient s'améliore même en l'absence de traitement par les oximes.

- En revanche les intoxications par les OP qui entraînent la formation d'Acétylcholinestérase diéthylphosphorylées tels que le Dichlorfenthion, Azinphos-ethyl, Bromophos-ethyl, Chlorpyrifos, Coumaphos, Diazinon, parathion, Phosalone, une récupération rapide n'est envisageable en l'absence d'administration de pralidoxime

Les doses doivent être réduites chez les patients ayant une fonction rénale altérée.

Effets indésirables :

Sont rares aux doses proposées.

- Douleurs au point d'injection.
- élévation transitoire des CPK, SGOT, SGPT.
- Troubles de la vision : diplopie, vision floue, élévation transitoire de pression intraoculaire.
- Malaise, vertige, céphalées, tachycardie, hyperventilation, asthénie.
- Des blocages neuromusculaires avec des doses très élevées ont été rapportés. Le contrathion® est contre indiqué dans la myasthénie traitée par anticholinestérasique car peut précipiter une crise de myasthénie.

Résumé de la CAT devant une intoxication par les OP selon la sévérité (arbre décisionnel)

Patient asymptomatique avec activité cholinestérasique supérieure à 50 % : observation au moins six heures pour détecter l'apparition de signes d'intoxication.

Formes mineures : traitement symptomatique, décontamination, atropine, mise en observation au moins 12 heures.

Formes modérées et sévères : la prise en charge se fait en milieu de soins intensifs où seront mis en œuvre des mesures de réanimation symptomatiques, atropinisation et pralidoxime. Dans la forme sévère le lavage gastrique ne sera pratiqué qu' une fois le patient est stabilisé.

Conseils préconisés par le CAPM :

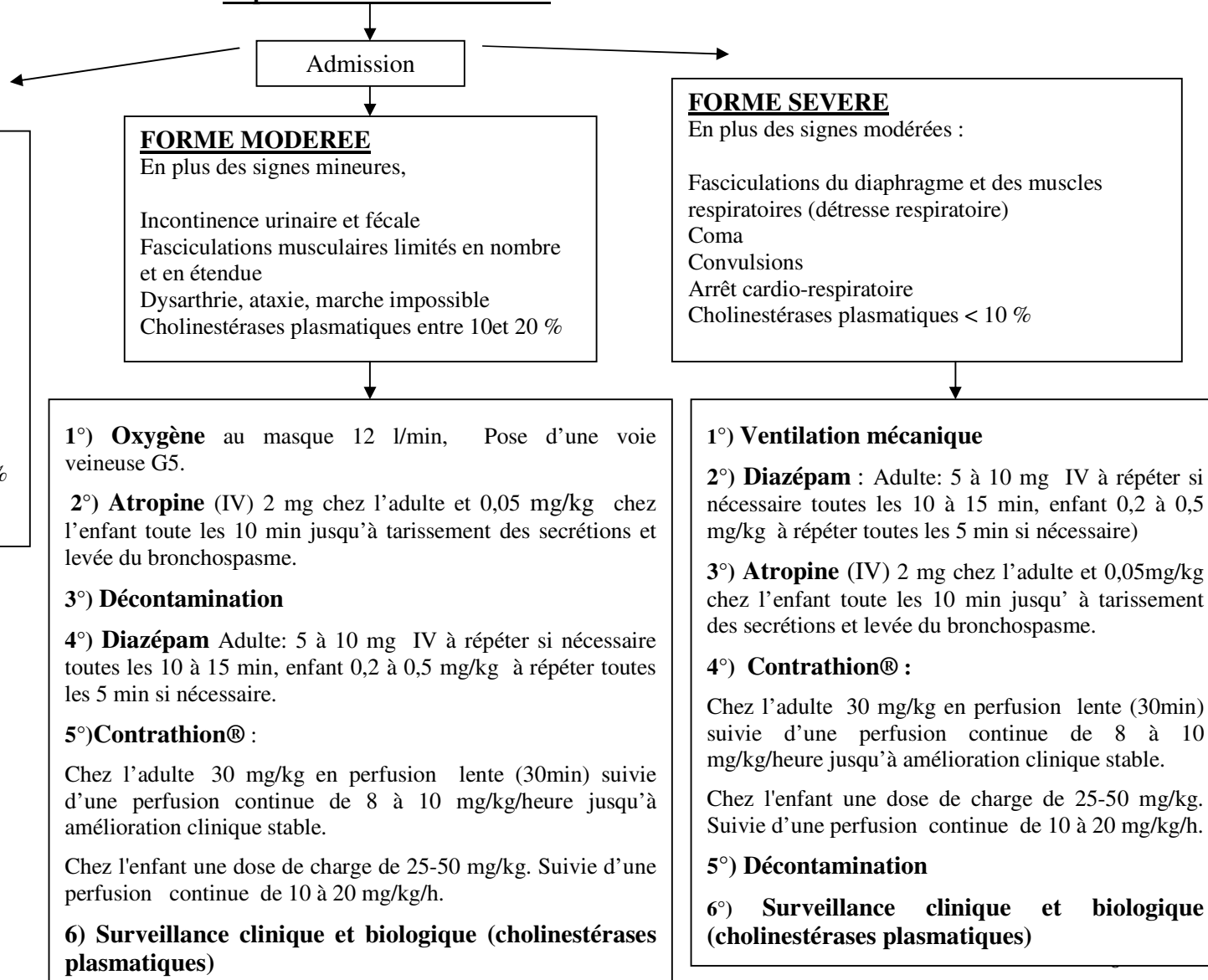
- Hospitalisation en unité de soins intensifs pour mise en œuvre de réanimation symptomatique.
- Atropinisation.
- Le lavage gastrique ne doit être pratiqué qu'après stabilisation du patient sous protection des voies aériennes supérieures.
- Venir s'approvisionner en Contrathion® disponible au CAPM avec protocole thérapeutique.

L'évolution a été favorable sous traitement symptomatique, décontaminateur et antidotique.

Conduite à tenir devant une intoxication par organophosphoré

Arbre décisionnel

Exposition à un insecticide OP



REFERENCES :

- 1) Vale JA. Intoxications par les insecticides organophosphorés et par carbamates. In Jaeger A., Vale JA. Intoxications aiguës. Paris : Elsevier, 1999 :381-392
- 2) Saviuc P., Hanna J. Intoxications par les insecticides, In Danel V, Barriot P, . Intoxications aiguës en réanimation. 2^e édition, Arnette, 1999: 217-230.
- 3) Carlton FB. The organophosphates and other insecticides. *In*: Haddad LM., Winnchester JF. Clinical management of poisoning and drug overdose. Nd ed.Philadelphia :WB Saunders Company, 863-844.
- 4) Eddleston M., Roberts D., Buckley N. Management of severe organophosphorus pesticide poisoning. *Critical Care* 2002; 6:259.
- 5) Johnson MK., Jacobsen D., Meredith T.J., Eyer P., Heath A.J.W., Ligtenstein DA., Marrs TC., Szinicz L., Vale JA., Haines JA.: Evaluation of antidotes for poisoning by organophosphorus pesticides. *Emerg Med (Fremantle)* 2000, 12:22-37.
- 6) Clark RF. Insecticides: Organic Phosphorus. Couponds and carbamates. In: Goldfrank's Toxicologic. Emergencies, 7th Ed, East Norwalk, Connecticut: Appelton &lange, 2002:1346-1360
- 7) Karalliedde L., Senanayake N. Organophosphorus insecticide poisoning. *Br J. Anaesth* 1989; 63:736-750.
- 8) De Silva H.J., Wijewickrema R., Senanayake N. Does pralidoxime affect outcome of management in acute organophosphorus poisoning. *Lancet* 1992; 339: 1136–8.
- 9) Benslama A., Moutawakil S., Charra B., Menebi L. Le syndrome intermédiaire des intoxications aiguës par les insecticides organophosphorés. *Annales françaises d'anesthésie et de Réanimation*. Elsevier. 23(2004) 353-356
- 9) Tatsuji Namba. Cholinesterase Inhibition by Organophosphorus Compounds and its Clinical Effects. *Bull.Org ; mond.santé*.1971,44, 289-307
- 10) Lifshitz M., Shahak E., Sofer S. Carbamate and organophosphate poisoning in young children. *Pediatr. Emerg. Care* 1999; 15:102–3.
- 11) Eddleston M., Phillips MR. Self poisoning with pesticides. *BMJ*. 2004; 328: 42–4.
- 12) Eddleston M., Buckley NA., Checketts H. et al. Speed of initial atropinisation in significant organophosphorus pesticide poisoning a systematic comparison of recommended regimens. *J Toxicol Clin Toxicol* 2004; 42: 865–75
- 13) Sungur M., Guven M. Intensive care management of organophosphate insecticide poisoning. *Crit Care* 2001; 5: 211–15.