



INTOXICATIONS PAR LES INSECTICIDES INHIBITEURS DES CHOLINESTERASES ET PYRETHRINOIDES

Dr BRAHMI. N

Service de Réanimation -CAMU - Tunis

Journées de pathologies estivales et accidentelles -

OBSERVATION CLINIQUE

Mr A N âgé de 72 ans hypertendu connu, consulte les urgences pour détresse respiratoire survenue 30 minutes après l'ingestion volontaire d'un produit agricole liquide et transparent.

Examen physique:

- obnubilé
- Myosis serré en tête d'épingle,
- Hypersialorrhée, encombrement bronchique,
- Vomissements, diarrhée profuses, sensibilité épigastrique
- Bradypnée, SpO₂ 80% à l'AA.
- PA: 85/60 mmHg, FC:55 bpm, marbrures généralisées.



BILAN BIOLOGIQUE

- Aux **GDS artériel (AA)**

pH: 7,28, HCO₃ - 18 mmol/l, PaCO₂ 25 mmHg

PaO₂ 51 mmHg, SaO₂ 86%

- A l'ionogramme sanguin:

Na⁺ : 144 mmol/l, K⁺: 2,1 mmol/l, Cl :92 mmol/L ,

créatinémie :134 μmol/, urémie: 9,8 mmol/l,

lipasémie ↑: 246UI/L (4 X normale), lactates: 4,2 mmol/L

- NFS, bilan d'hémostase, et hépatique normaux



Q1

La présentation clinique peut correspondre à une intoxication par un :

A/ insecticide inhibiteur des cholinestérases

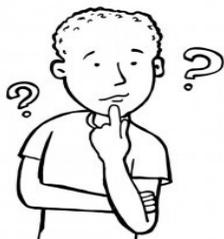
B/ carbamate inhibiteur des cholinestérase

C/ pesticide organophosphoré

D/ raticide du type chloralose

E/ coumarinique





QUEL TOXIQUE?



PRODUITS INSECTICIDES

1- Organochlorés: 1937-1970

dichlorodiphényléthane (DDT)

hexa- chloro benzène (HCB)

2- Organophosphorés: 1944

Parathion, diazinon, dichlorvos (1950)

3- Carbamates: 1930-1955

4- Pyrethrinoïdes: 1980

~2000 produits pesticides



VOUS DEMANDEZ A LA FAMILLE DE VOUS RAMENER L'EMBALLAGE VIDE DU PRODUIT



En Tunisie, statistiques du CAMU

Dichlorvos ++ (fattek)

Diazinon++

Demeton-S- methyl



ATTENTION PARTICULIERE !!!

الفتاك^س



Directions.
Place 10 granules each at several places where rat's appear, and continue it for four (4) to ten (10) days, until rats seem to be killed completely, giving additional - supply of the granules according to the need.
when rats are not heard to run about and the dead bodies and dung are not found out, rats are dead somewhere, even it not in the open air.

الفتاك^س



انتاج عام 2004

cautions :
Be vareful heavy dosage at one time of repeated dosage of "lion" br and rat-killer for long period may be fatal, in case of emergency by or al m is- use of the medicine a patient should take a table- spoonful of salt with a cup of water and repeat it several times, then call a doctor.



Q2

Le diagnostic clinique repose sur l'existence:

- A/ d'un syndrome muscarinique
- B/ d'un syndrome nicotinique
- C/ d'un syndrome anticholinergique
- D/ d'un syndrome encéphalique
- E/ d'un syndrome sérotoninergique

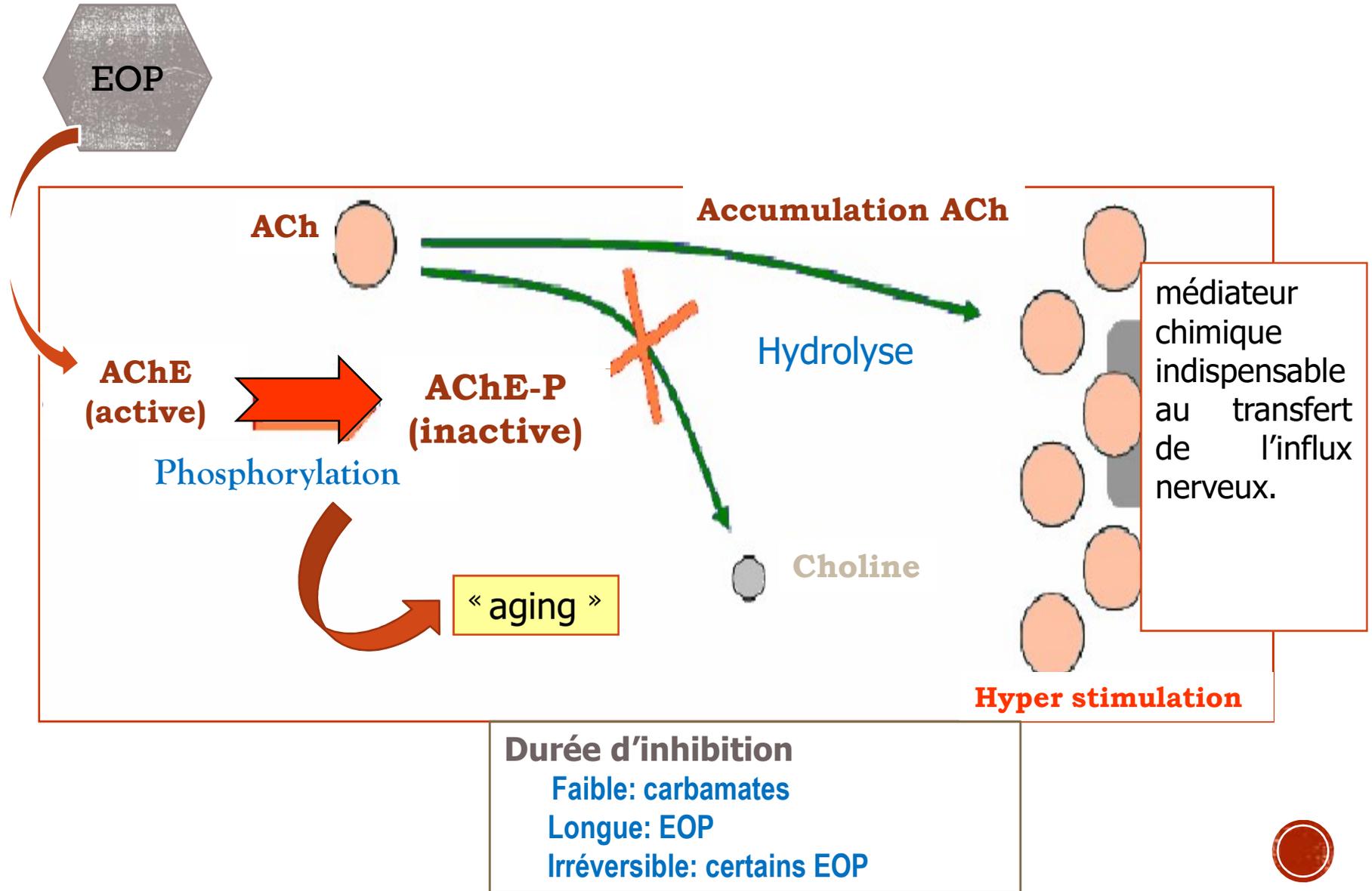




MECANISME D'ACTION



MECANISMES D'ACTION



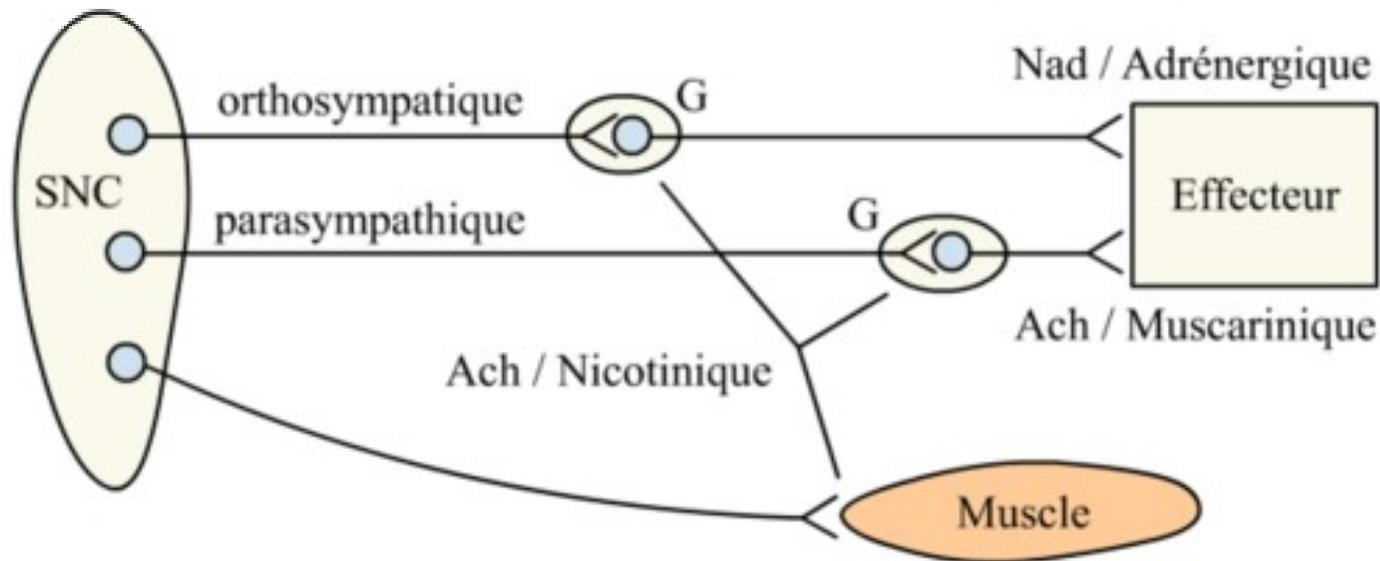
RÔLE DE L'ACETHYLCHOLINE

1-1- organes effecteurs postsynaptiques parasymphatiques = récepteurs muscariniques

1-2- ganglions sympathiques (Σ) et parasymphatiques ($P\Sigma$) = récepteurs nicotiniques

1-3- fibres post-ganglionnaires présynaptiques sympathiques = récepteurs muscariniques

Modulation de la libération des catécholamines (effet présynaptique inhibiteur).



1-4- Au niveau de la plaque motrice du muscle strié squelettique : agent dépolarisant du muscle strié squelettique; cet effet est antagonisé par les curares.

SIGNES CLINIQUES NOTION DE SYNDROME

Tableau 1 Manifestations cliniques observés lors d'une atteinte systémique aux insecticides OPs et carbamates

Manifestations muscariniques (atteinte du système autonome parasympathique)	
Pupilles	Myosis
Pulmonaire	Bronchoconstriction, bronchorrhée, dyspnée, cyanose, œdème pulmonaire
Gastro-intestinale	Anorexie, vomissements, diarrhée, crampes, ténésme
Glandes sudoripares	Diaphorèse
Glandes salivaires	Hypersalivation
Glandes lacrymales	Larmolement
Cardio-vasculaires	Bradycardie, hypotension
Corps ciliaires	Vision trouble
Manifestations nicotiques	
Muscles striés (atteinte du système somatique)	Fasciculations musculaires, crampes, faiblesse et paralysie musculaires, aréflexie
Ganglions sympathiques (atteinte du système autonome sympathique)	Hypertension, tachycardie, mydriase, pâleur
Manifestations du système nerveux central	
Agitation, trémulations, confusion, somnolence, coma, convulsions, dépression des centres respiratoire et cardiovasculaire	



SIGNES CLINIQUES DE GRAVITE

◎ DETRESSE RESPRATOIRE

- Apnée d'origine centrale : (études expérimentales)

Atteinte centrale n'apparait pas (études humaines)

- décès précoces

- VM

- Hypoventilation périphérique: (Paralysie du diaphragme)

Blocage de la jonction neuromusculaire:

- Atteinte directe de l'échangeur pulmonaire(muscarinique)

- hypersécrétion bronchique,

- bronchoconstriction



SIGNES CLINIQUES DE GRAVITE

⊙ DETRESSE RESPRATOIRE

⊙ COMA

⊙ Défaillance hémodynamique

- Hypovolémie

- Vasoplégie: ↘ RVS

- Atteinte de la pompe cardiaque

➔ Anomalies de la contractilité en rapport avec un dysfonctionnement de la pompe Na⁺/K⁺



Q3

Concernant les examens complémentaires à visée toxicologique:

- A/** Ils sont toujours nécessaires avant de démarrer le traitement
- B/** La recherche de toxiques dans les urines est obligatoire au diagnostic
- C/** Le dosage de l'activité cholinestérasique sérique est l'examen de routine
- D/** Le dosage de l'activité cholinestérasique globulaire est plus spécifique que le dosage de l'activité cholinestérasique sérique
- E/** Certains examens sont des indicateurs de gravité



CONFIRMATION DIAGNOSTIQUE

⊙ DOSAGE DE L'ACTIVITE CHOLINESTERASIQUE

- **Plasmatique** (pseudocholinestérase): butyrylcholinestérase

Technique rapide

Non spécifique

Exposition

- **Globulaire:**

Plus spécifique

Bon marqueur de sévérité

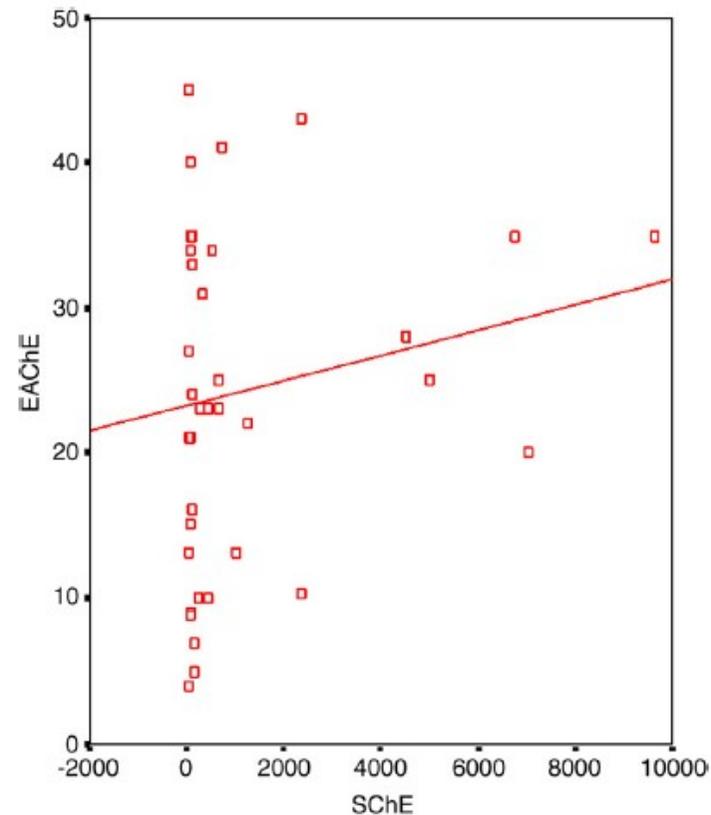


Fig. 1 Relationship between EAcHE and SChE.

Hedhili A. Biochimica Clinica 1991; 15: 805-8

Worek F. Toxicology 2005; 214: 182-89

BRAHMI N. Am J Emerg Med 2006 ; 24: 822-27



CONFIRMATION DIAGNOSTIQUE

Tableau 2 Relation entre le degré d'intoxication aux OPs et les signes et symptômes observés chez des patients

Activité AChEs*	Degré d'intoxication	Signes et symptômes
21 % - 50 %	Léger	Fatigue, paresthésie, myosis, céphalée, diaphorèse, nausée, vomissements, diarrhée, douleurs abdominales, sibilance (weezing).
11 % - 20 %	Modéré	Faiblesse, ataxie, altérations du niveau de conscience, troubles d'élocution, fasciculations musculaires, fièvre, hypersécrétion bronchique, hypertension.
0 % - 10 %	Sévère	Paralyse, perte de réflexe pupillaire, cyanose, œdème pulmonaire, hypotension, coma.

* Le degré d'activité est 100 % moins le % d'AChE inhibé.

Chen et al: 1999 Carlock et al 1999 Kaloyanova 1991 Coye 1986
Koelle 1994 Brahmi N et al 2006



Q4

Quelle est votre CAT immédiate?

- A/** Prise en charge ambulatoire
- B/** Intubation avec ventilation mécanique avec admission en réanimation
- C/** Pratique d'un lavage gastrique
- D/** Administration de charbon activé
- E/** Administration parentérale d'un traitement antidotique



TRAITEMENT ?

SYMPTOMATIQUE

EVACUATEUR

ANTICHOLINERGIQUE

ANTIDOTE ?



TRAITEMENT SYMPTOMATIQUE

- Oxygénothérapie ++++
- Intubation-ventilation mécanique si besoin (détresse respiratoire et/ou neurologique)

90/376 (24%): Eddleston M; QJM 2006; 99:513-22

58% dans les 2 heures suivant l'admission

32% > 24 heures (réapparition du syndrome cholinergique)

- Expansion volémique
- Drogue vasoactives: si état de choc



Management of acute organophosphorus pesticide poisoning

Michael Eddleston, Nick A Buckley, Peter Eyer, Andrew H Dawson



Figure 1: Management of a patient with severe organophosphorus poisoning in a Sri Lankan district hospital

DECONTAMINATION DIGESTIVE ?



1- Lavage gastrique?

- Précocement (après stabilisation) en raison de l'absorption rapide des OP
Lavage unique, abondant jusqu'à éclaircissement ++++
- Intérêt d'un lavage gastrique répété controversé
Peu d'études randomisées, problème de méthodologie

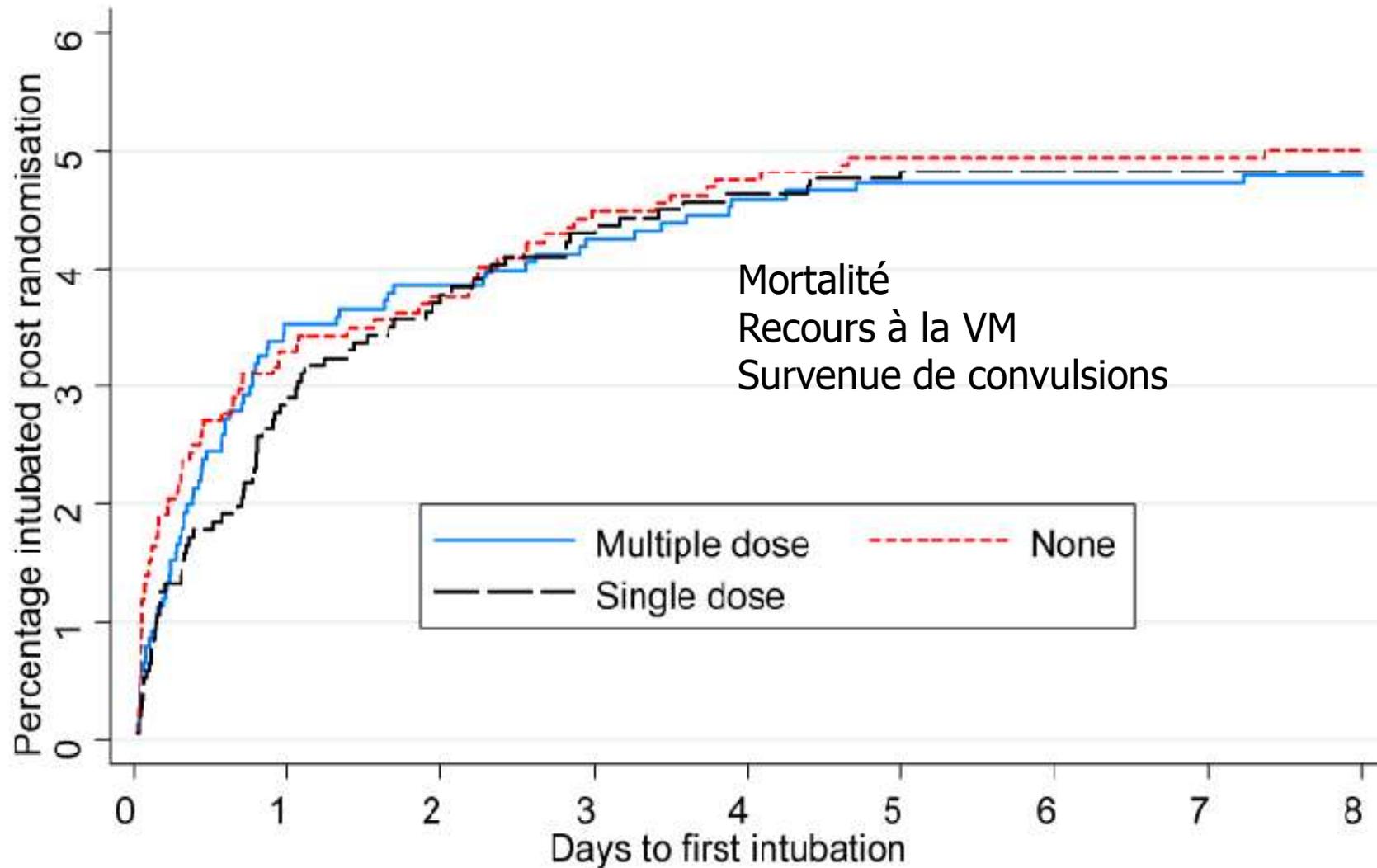


CHARBON ACTIVE ?



A randomised controlled trial of multiple dose activated charcoal in acute self-poisoning

Michael Eddleston^{1,2,3}, Edmund Juszczak⁴, Nick A Buckley^{3,5}, Lalith Senarathna^{2,3}, Fahim Mohammed^{2,3}, Wasantha Dissanayake⁶, Ariyasena Hittarage⁶, Shifa Azher⁷, K Jeganathan⁶, Shaluka Jayamanne⁷, M H Rezvi Sheriff^{2,3}, and David A Warrell [on behalf of for the Ox-Col Poisoning Study collaborators]¹



Q5

Quelle (s) autre(s) thérapeutique (s) spécifique faut' il instaurer?

A/ Administration d'atropine

B/ Administration de pralidoxime seule

C/ Administration d'atropine et de pralidoxime quelque soit la gravité

D/ Administration d'atropine et de pralidoxime quelque soit le produit

E/ Administration d'atropine et de pralidoxime s'il s'agit d'un produit diethyl

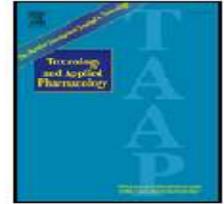




Contents lists available at [ScienceDirect](#)

Toxicology and Applied Pharmacology

journal homepage: www.elsevier.com/locate/ytaap



Review

Therapy against organophosphate poisoning: The importance of anticholinergic drugs with antiglutamatergic properties

Ben Avi Weissman*, Lily Raveh

Department of Pharmacology, Israel Institute for Biological Research, Ness Ziona 74100, Israel

ATROPINE +++

ATROPINE



- Agent anticholinergique de choix
Atténuation des signes muscariniques
- Agit en compétition avec l'Ach au niveau des récepteurs muscariniques et des récepteurs cholinergiques centraux
- Pas d'effet sur les AChE de la jonction neuromusculaire



A QUELLE DOSE ?

○ **Adulte**

- **Intoxication peu sévère et/ou modérée:**

- **2 mg IV(0,03 mg/kg)**, toutes les 5 à 10 min, jusqu'à atropinisation

(Assèchement des sécrétions bronchiques)

Ensuite: **toutes les 1 à 4 heures**,

- **Intoxication grave**

Atropine en perfusion continue **de 0,02-0,08 mg/kg/h** pendant quelques heures à plusieurs jours

Remarque: Si Accès intraveineux impossible:

Recours à la voie IM, sous cutanée, intraosseuse (enfant ++), ou endotrachéale



EFFETS SECONDAIRES

- ⊙ Agitation
- ⊙ Globe vésical
- ⊙ Mydriase, flou visuel
- ⊙ Tachycardie: (n'est pas une contre-indication absolue)

➡ Diminuer les doses ou arrêter momentanément puis renouveler à des doses moindres



OXIMES ????



SULFATE DE PRALIDOXIME CONTRATHION®

- Synthétisé aux USA (1950)
- Antidote spécifique du Parathion
- Action: Récepteurs nicotiniques
- Dose Recommandé par l'OMS:

Pralidoxime en bolus de 30 mg/kg puis 8mg/kg/h



ROLE DU SULFATE DE PRALIDOXIME

- La vitesse de réactivation de l'enzyme phosphorylée varie suivant la structure de l'ester OP inhibiteur. Elle dépend du groupement basique de l'OP.
- Elle est nulle pour le paraoxon qui entraîne une inhibition irréversible.
- Elle est beaucoup plus rapide pour le méthyl paraoxon.
- Le sulfate de pralidoxime n'agit pas sur les OP di-méthylés (2 xCH₃)
- Certains OP qui exercent une neurotoxicité lors d'expositions prolongées, agiraient en inhibant la Neurotoxicity Target Esterase (NTE) qui est retrouvée dans les cellules nerveuses des nerfs périphériques et du SNC.

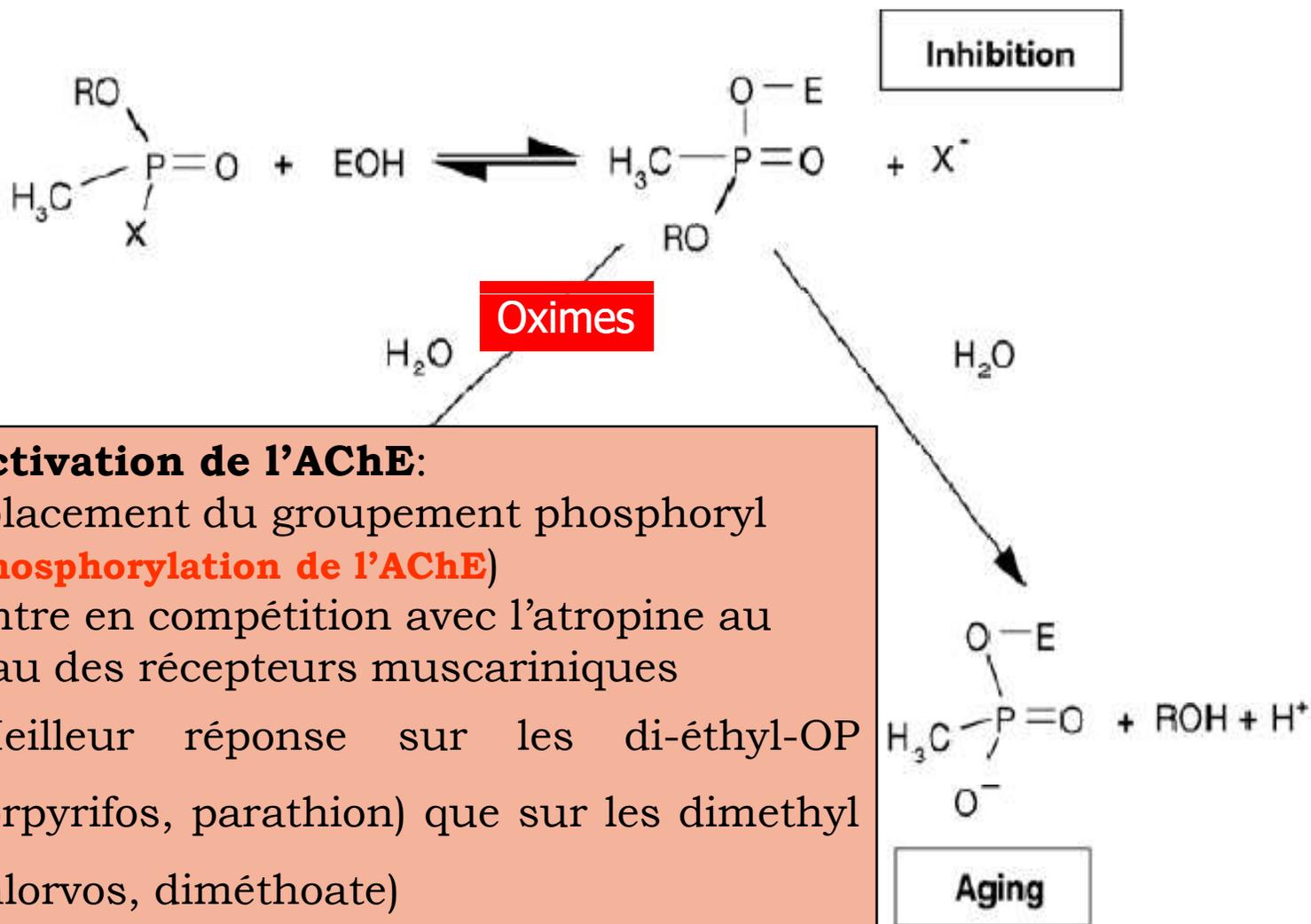


Diagnostic aspects of organophosphate poisoning

Franz Worek*, Marianne Koller, Horst Thiermann, Ladislaus Szinicz

Bundeswehr Institute of Pharmacology and Toxicology, Neuherbergstrasse 11, 80937 Munich, Germany

Available online 26 July 2005



Réactivation de l'AChE:

- Déplacement du groupement phosphoryl (**déphosphorylation de l'AChE**)
- Rentre en compétition avec l'atropine au niveau des récepteurs muscariniques
- Meilleure réponse sur les di-éthyl-OP (chlorpyrifos, parathion) que sur les diméthyl (dichlorvos, diméthoate)

Q6

Au bout de 03 jours d'évolution, le patient présente un syndrome de détresse respiratoire gravissime (hypoxémie sévère Rapport $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 < 150$ mmHg)

Obligation de renforcer la sédation et d'introduire les curares

Au bilan biologique: aggravation de la lipasémie (246 → 1200 UI/L), de l'urée (15 mmol/L) et de la fonction hépatique (SGOT/SGPT: 230/185 UI/L).

Vous évoquez le diagnostic de pancréatite aiguë. Quels autres investigations envisagez vous?

A/ Echographie abdominale

B/ TDM abdominale

C/ IRM biliaire



Acute Pancreatitis Subsequent to Voluntary Methomyl and Dichlorvos Intoxication

*Nozha Brahmi, MD, Youssef Blel, MD, Nadia Kouraichi, MD, Nour Abidi, MD,
Hafedh Thabet, MD, and Mouldi Amamou, MD*

Pancreas • Volume 31, Number 4, November 2005

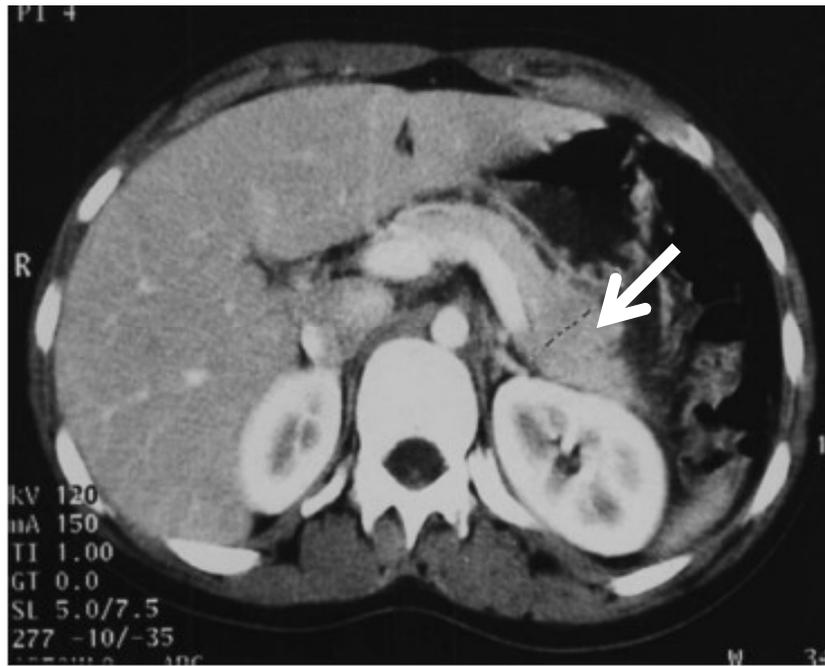
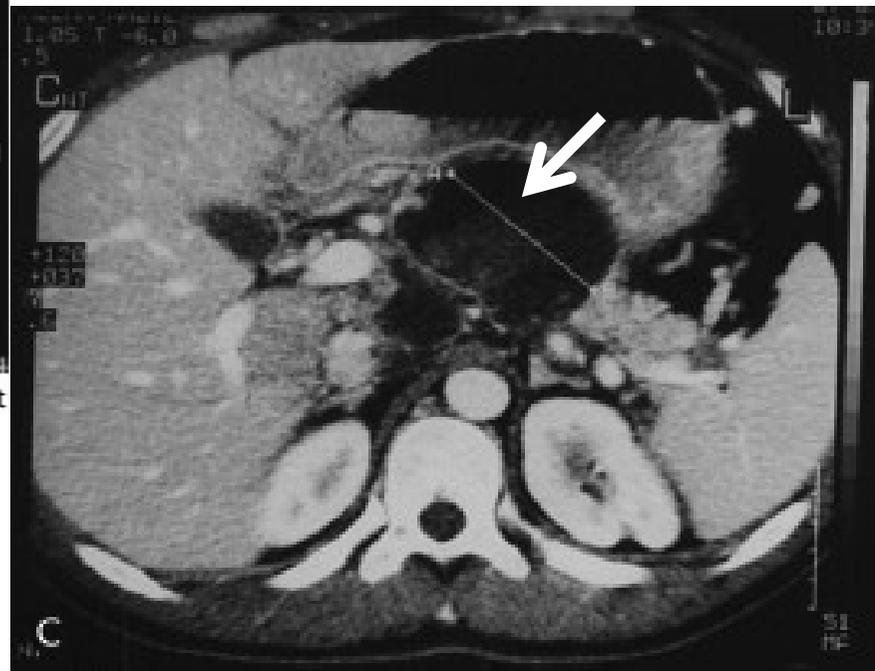


FIGURE 2. Computed tomography showing pancreatitis at stage C.



EVOLUTION

L'évolution a été fatale et le patient décède au 5^{ème} jour dans un tableau d'hypoxémie réfractaire secondaire au SDRA

Revue de la littérature:

⊙ Extrême orient et Afrique du sud: Mortalité **10 – 20 %**

↗ **50 %** si altération hémodynamique/ ventilation mécanique





INTOXICATIONS AUX CARBAMATES



LES CARBAMATES

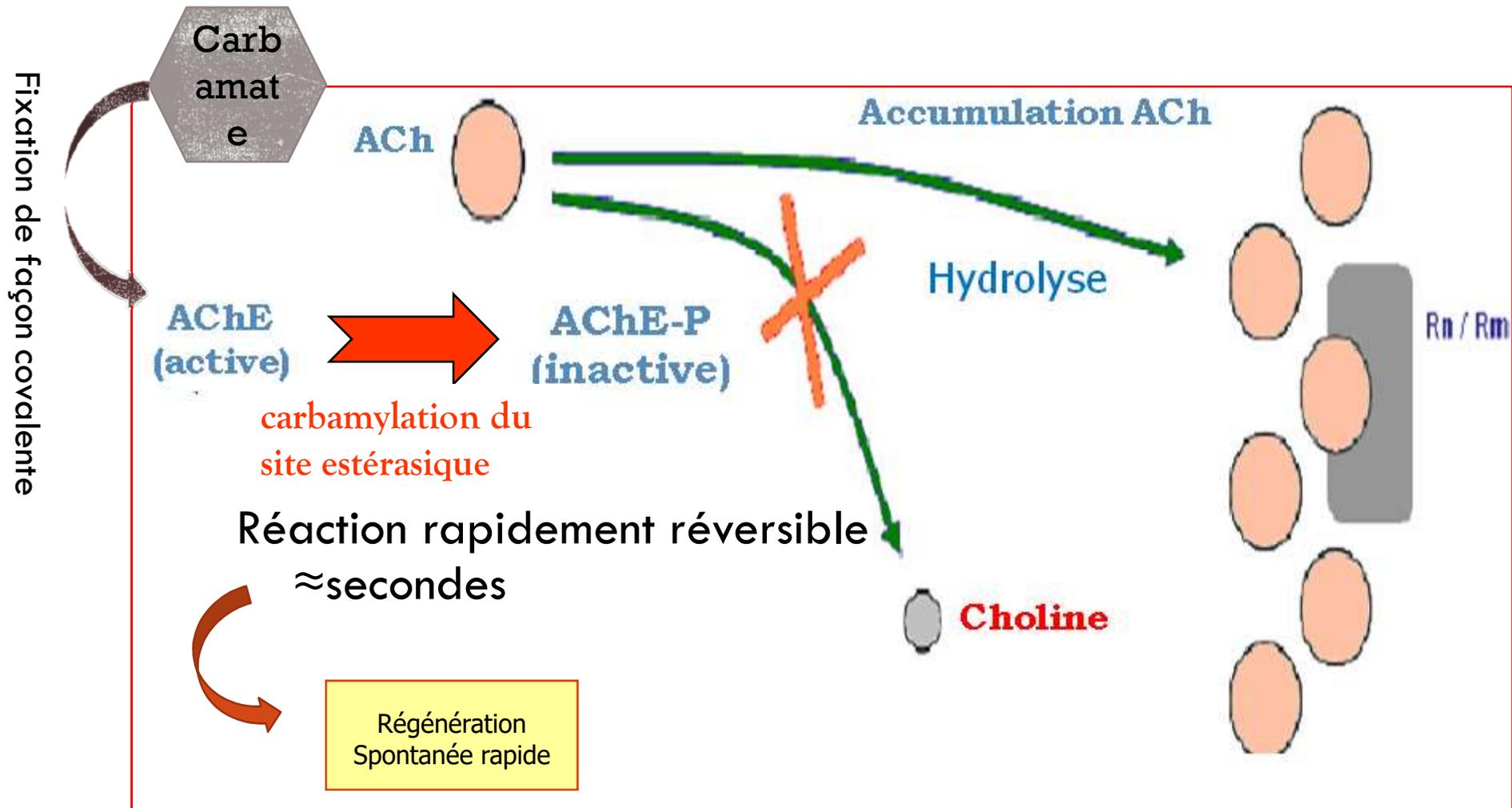
- Les carbamates anticholinestérasiques agissent par une inhibition rapide des cholinestérases des insectes.
- Ils exercent une neurotoxicité qui explique à la fois leur efficacité comme insecticides, mais aussi leurs effets toxiques chez l'homme.
- Principaux produits commercialisés:
Méthomyl (Lannate^R) et le carbofuran



LES CARBAMATES INHIBITEURS DES CHOLINESTERASES



MECANISMES D'ACTION



LES CARBAMATES INHIBITEURS DES CHOLINESTERASES

Symptomatologie intoxication aiguë

- Semblable à celle décrite avec EOP
- Mais brève durée (24-48 h)
- Diagnostic: ChE sans intérêt

TRAITEMENT

- Symptomatique
- ATROPINE ++++
- Oximes inutiles





INTOXICATIONS AUX PYRÉTHRINOÏDES



LES PYRITHRINOIDES

Pyréthrinoïdes de 1ère génération

- tétraméthrine, phénothrine...

Pyréthrinoïdes de 2ème génération

- A partir de 1973 : □ deltaméthrine, cyperméthrine, fenvalérate,...
- Produits de synthèse
- Photostables



TOXICOCINETIQUE

Absorption

- Produit pur : faible
- Mais ↗ +++ par adjuvants,
altérations revêtements superficiels

Distribution

- Foie, reins, organes richement vascularisés
- Graisses (produit inchangé)
- Passage hémoméningé ++



TOXICOCINETIQUE

Métabolisme

- Surtout hépatique
- Métabolites inactifs

Elimination

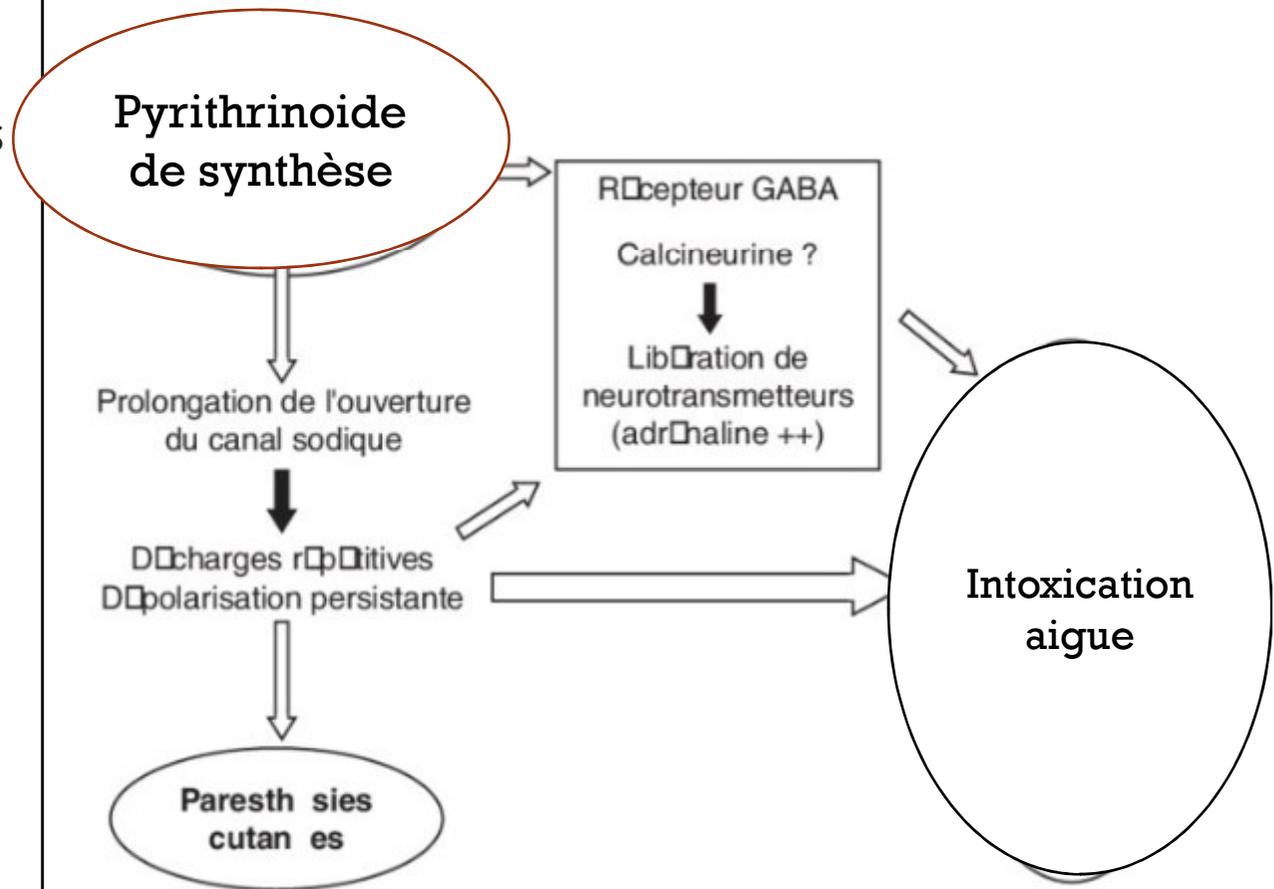
- Rénale
- Rapide et complète
- Passage dans le lait (produit inchangé)



MECANISME D'ACTION

Inhibition fermeture canaux sodiques rapides

- Aptitude à empêcher la fermeture des canaux sodiques au niveau des axones des neurones,
- Inhibition de la repolarisation des cellules nerveuses et la génération d'un potentiel d'**action** :
- les neurones devenant inactifs, l'animal est paralysé.



TOXICITE AIGUE

Toxicité systémique

- Faible pour les animaux à sang chaud
- Paresthésies à type de fourmillements

En cas d'intoxication massive :

- Troubles de conscience
- Hypersalivation
- Fasciculations, Myoclonies, Mouvements choréo-athétosiques
- Convulsions
- Bradycardie , Hypotension
- ↘ conduction auriculo-ventriculaire



TOXICITE AIGUE

Solvants associés

↗ irritation

↘ SNC

- Pneumopathie d'inhalation
- Association dangereuse avec anticholinestérasiques

Traitement symptomatique



TOXICITE CHRONIQUE

Paresthésies

- Irritation
- Allergies (avec dérivés naturels)
- Chez l'animal :
 - Axonopathie
 - Atteinte hépatique
 - Atteinte rénale

Induction enzymatique (perméthrine)



CONCLUSION

- Hétérogénéité clinique (>100 toxiques différents)
- Syndrome cholinergique
- Diagnostic clinique \pm biologique
- Traitement: Réanimation + Atropine
- Manque de données pour décontamination et les oximes.
- **Mortalité élevée**



16
MERCI



REDACTION DU CERTIFICAT DE DECES

