

## Risques des différents pesticides

Source : «Reconnaissance et gestion des intoxications par des pesticides», Bureau des programmes de surveillance des pesticides de l'agence de protection environnementale.

Pour mieux comprendre les risques relatifs des différents pesticides, il est nécessaire de disposer d'informations chiffrées concernant la population à risque (nombre de personnes exposées). Le principal objectif de ces tableaux est toutefois de donner aux médecins une idée plus précise des types de cas qu'ils pourraient rencontrer dans leur pratique.

Bien que les suicides constituent environ 3% des appels enregistrés par les Centres Antipoison, ils représentent à peu près 10% des cas rencontrés dans les centres de soins de santé. Les principaux types de produits impliqués dans les cas de suicide incluent des produits anticoagulants contre les rongeurs (20% de toutes les tentatives de suicide), des désinfectants à l'huile de pin (14%), des organophosphatés (11%), des pyréthrin/pyréthroïdes (6%), des produits d'extermination de rongeurs indéterminés (5%), des insecticides au carbamate (4%), et des désinfectants au phénol (3%).

### MALADIES PROFESSIONNELLES PROBABLEMENT DUES EN CALIFORNIE A DES PESTICIDES, 1991-1995

Classement des pesticides	Systémique	Topique*	Total
1 Hypochlorite de sodium	167	858	1025
2 Ammonium quaternaire	9	348	357
3 Chlore	112	124	236
4 Glutaraldehyde	38	118	156
5 Chlorpyrifos	113	39	152
6 Sulfure	48	69	117
7 Glyphosate	9	94	103
8 Propargite	3	96	99
9 Métamère de sodium**	64	33	97
10 Acide cyanurique	14	76	90
Autres produits	1149	1089	2238
Total pesticides/désinfectants	1726	2944	4670

\* Les topiques incluent les effets cutanés, visuels et respiratoires.

\*\* En 1991, un groupe de personnes fut empoisonné par du métamère de sodium suite à un déraillement de train.

Source: Louise Mehler, M.S., programme de surveillance des maladies dues en Californie aux pesticides, Agence pour la Protection Environnementale.

Les Centres Antipoison sont les mieux placés pour enregistrer les expositions aux pesticides qui ont eu lieu à domicile. Les risques en milieu professionnel sont moins bien connus. Le programme de surveillance des maladies dues en Californie aux pesticides est en général considéré comme le meilleur du pays. Le tableau ci-dessus reprend le nombre de cas liés à une profession, qui ont été enregistrés en Californie de 1991 à 1995 et ont engendré une maladie dont la cause probable ou certaine est un pesticide. Les combinaisons de pesticides dont le pesticide primaire et cause de la maladie n'a pas pu être identifié n'ont pas été reprises dans le

tableau. Chez les personnes affectées par des pesticides dans le cadre de leurs activités professionnelles, les lésions de la peau et des yeux sont plus fréquentes que les intoxications systémiques. Les intoxications systémiques sont généralement plus graves.

### **Principes généraux de gestion des intoxications aiguës dues aux pesticides.**

**Note sur la spécificité des pesticides:** pour certains pesticides il faut tenir compte de considérations spéciales. En cas d'intoxication due à des insecticides **organophosphorés** et des **carbamates**, l'ingestion d'atropine doit impérativement être précédée d'une oxygénation adéquate des tissus atteints. Il est tout aussi important de savoir qu'en cas d'intoxication par du paraquat et du diquat, l'oxygène est contre-indiqué dans la première phase de l'intoxication à cause de son effet toxique progressif sur les tissus des poumons.

### **Insecticides organophosphorés**

Depuis le retrait des insecticides organochlorés, les insecticides organophosphorés sont actuellement les plus répandus. On en a jusqu'à présent répertorié plus de 40, qui présentent tous un risque d'intoxication plus ou moins élevé. Les organophosphorés sont utilisés dans l'agriculture, à la maison, au jardin, et dans les pratiques vétérinaires. Comme tous ont apparemment en commun un mécanisme d'inhibition de la cholinestérase et peuvent provoquer des symptômes similaires, l'exposition au même organophosphoré par de multiples voies, ou à plusieurs organophosphorés par de multiples voies peut provoquer une grave intoxication additive. Il est toutefois important de savoir que ces agents présentent un large éventail de toxicités et qu'il existe une grande variété d'absorptions cutanées, qui nécessitent une identification et une gestion spécifiques.

### **Toxicologie**

Les organophosphorés empoisonnent essentiellement les insectes et les mammifères par la phosphorylation de l'enzyme acétylcholinestérase (AChE) dans les jonctions neuromusculaires. Il en résulte une perte d'AChE qui surstimule l'organe effecteur par l'excès d'acétylcholine (l'Ach est la substance neurotransmettrice) dans les jonctions neuromusculaires. L'enzyme joue un rôle critique dans le système nerveux central (SNC) ainsi que dans le contrôle normal de la transmission de l'impulsion nerveuse des fibres nerveuses aux cellules des muscles lisses et squelettiques, aux cellules glandulaires et aux ganglions végétatifs. Les symptômes et les signes de l'intoxication ne se manifestent que lorsque la phosphorylation a neutralisé une proportion critique de la masse de l'enzyme tissulaire. A dose suffisante, la perte de la fonction de l'enzyme permet l'accumulation d'Ach périphérique et centrale dans les synapses cholinergiques du neurotransmetteur (effets muscariniques), les synapses neuromusculaires squelettiques et les ganglions végétatifs (effets nicotiniques). Dans les synapses nerveuses cholinergiques des cellules musculaires et glandulaires molles, la forte concentration d'ACh provoque respectivement la contraction et la sécrétion musculaire. Dans les synapses musculaires squelettiques, l'ACh excessif peut être un excitant (provoquant la convulsion musculaire), mais peut aussi affaiblir ou paralyser la cellule en dépolarisant sa plaque motrice.

Dans le SNC, les fortes concentrations d'ACh engendrent des troubles sensoriels et comportementaux, de l'incoordination, une diminution des fonctions motrices et une perturbation du système respiratoire. La combinaison de l'augmentation des sécrétions pulmonaires et du dysfonctionnement respiratoire est la cause habituelle des décès par intoxication aux organophosphorés. Le rétablissement dépend finalement de la production d'une nouvelle enzyme dans tous les tissus critiques.

## COMMERCIAL PRODUCTS

acephate	VC-13 Nemacide	hosalone	phosmet
Orthene	dichlorvos	Zolone	Imidan
azinphos-methyl <sup>+</sup>	DDVP	IBP	Prolate
Gusathion	Vapona	Kitazin	phosphamidon <sup>+</sup>
Guthion	dicrotophos <sup>+</sup>	iodofenphos	Dimecron
bensulide	Bidrin	Nuvanol-N	phostebupirim
Betasan	dimefos <sup>+</sup>	isazofos	Aztec
Lescosan	Hanane	Brace	phoxim
bomyl <sup>+</sup>	Pestox XIV	Miral	Baythion
Swat	dimethoate	Triumph	pirimiphos-ethyl
bromophos	Cygon	isofenphos <sup>+</sup>	Primicid
Nexion	DeFend	Amaze	pirimiphos-methyl
bromophos-ethyl	dioxathion <sup>+</sup>	Oftanol	Actellic
Nexagan	Delnav	isoxathion	profenofos
cadusafos	disulfoton <sup>+</sup>	E-48	Curacron
Apache	Disyston	Karphos	propetamphos
Ebufos	ditalimfos	leptophos	Safrotin
Rugby	edifenphos	Phosvel	propyl thiopyro-
carbophenothion <sup>+</sup>	endothion <sup>+</sup>	malathion	phosphate <sup>+</sup>
Trithion	EPBP	Cythion	Aspon
chlorethoxyfos	S-Seven	mephosfolan <sup>+</sup>	prothoate
Fortress	EPN <sup>+</sup>	Cyrolane	Fac
chlorfenvinphos	ethion	merphos	pyrazophos
Apachlor	Ethanox	Easy off-D	Afugan
Birlane	ethoprop	Folex	Curamil
chlormephos <sup>+</sup>	Mocap	methamidophos <sup>+</sup>	pyridaphenthion
Dotan	ethyl parathion <sup>+</sup>	Monitor	Ofunack
chlorphoxim	E605	methidathion <sup>+</sup>	quinalphos
Baythion-C	Parathion	Supracide	Bayrusil
chlorpyrifos	thiophos	Ultracide	ronnel
Brodan	etrimfos	methyl parathion <sup>+</sup>	Fenchlorphos
Dursban	Ekamet	E 601	Kortan
Lorsban	famphur <sup>+</sup>	Penncap-M	schradan <sup>+</sup>
chlorthiophos <sup>+</sup>	Bash	methyl trithion	OMPA
Celathion	Bo-Ana	mevinphos <sup>+</sup>	sulfotep <sup>+</sup>
coumaphos <sup>+</sup>	Famfos	Duraphos	Bladafum
Asuntol	fenamiphos <sup>+</sup>	Phosdrin	Dithione
Co-Ral	Nemacur	mipafox <sup>+</sup>	ThioTEPP
crotoxyphos	fenitrothion	Isopestox	sulprofos
Ciodrin	Accothion	Pestox XV	Bolstar
Cypona	Agrothion	monocrotophos <sup>+</sup>	Helothion
crufomate	Sumithion	Azodrin	temephos
Ruelene	fenophosphon <sup>+</sup>	naled	Abate
cyanofenphos <sup>+</sup>	Agritox	Dibrom	Abathion
Surecide	trichloronate	oxydemeton-methyl	terbufos
cyanophos	fensulfothion <sup>+</sup>	Metasystox-R	Contraven
Cyanox	Dasanit	oxydeprofos	Counter
cythioate	fenthion	Metasystox-S	tetrachlorvinphos
Cyflor	Baytex	phencapton	Gardona
Proban	Entex	G 28029	Rabon
DEF	Tiguvon	phenthoate	tetraethyl pyrophos-
De-Green	fonofos <sup>+</sup>	dimephenthoate	phate <sup>+</sup>
E-Z-Off D	Dyfonate	Phenthoate	TEPP
demeton <sup>+</sup>	N-2790	phorate <sup>+</sup>	triazophos
systox	formothion	Rampart	Hostathion
demeton-S-methyl	Anthio	Thimet	trichlorfon
Duratox	fosthietan <sup>+</sup>	phosalone	Dipterex
Metasystoxl	Nem-A-Tak	Azofene	Dylox
dialifor <sup>+</sup>	heptenophos	Zolone	Neguvon
Torak	Hostaquick	phosfolan <sup>+</sup>	Proxol
diazinon	hiometon	Cylan	
dichlorofenthion	Ekatin	Cyolane	

+ Indicates high toxicity. Highly toxic organophosphates have listed oral LD<sub>50</sub> values (rat) less than or equal to 50 mg/kg body weight. Most other organophosphates included in this table are considered moderately toxic, with LD<sub>50</sub> values in excess of 50 mg/kg and less than 500 mg/kg.

## Les organophosphorés

Les organophosphorés sont absorbés efficacement par inhalation, ingestion, ou pénétration cutanée. L'absorption relative diffère considérablement selon la voie par laquelle elle se fait. Par exemple, la dose de 3 à 8 mg/kg de LD50 de parathion déjà très toxique absorbée par voie orale par les rats équivaut pratiquement à une pénétration cutanée de 8 mg/kg de LD50. La toxicité du **phosalone** est par contre nettement moins grande par pénétration cutanée que l'ingestion par voie orale de LD50 pour rat de respectivement 1500 mg/kg et 120 mg/kg. Les agents hautement toxiques ont en règle générale une toxicité dermique beaucoup plus élevée que les agents modérément toxiques.

### Classifications chimiques:

L'intoxication dépend dans une certaine mesure du taux d'absorption du pesticide. Le mal provient essentiellement de l'hydrolyse dans le foie, les niveaux d'hydrolyse différant fortement selon les composants. Certains organophosphorés à action destructrice relativement lente peuvent par exemple être accumulés temporairement dans la graisse du corps. D'autres organophosphorés comme le diazinon et le méthylparathion ont une solubilité lipidique significative, qui permet le stockage dans la graisse avec une nocivité retardée due à une libération ultérieure. La toxicité retardée peut également apparaître de façon atypique avec d'autres organophosphorés tels que le dichlorofenthion et le méthyl déméton. Beaucoup d'organophosphorés subissent instantanément une conversion des thions (P=S) en oxons (P=O). Dans la nature, la conversion s'effectue sous l'influence de l'oxygène et de la lumière, dans le corps humain essentiellement par l'action des microsomes hépatiques. Les oxons sont nettement plus nocifs que les thions, mais sont détruits plus rapidement. Les thions ainsi que les oxons sont finalement hydrolysés en esters produisant des phosphates alcoyles et des groupes évanescents relativement peu toxiques. Ils sont excrétés ou poursuivent leur transformation dans le corps avant d'être excrétés.

La distinction entre les différentes classifications chimiques devient importante lorsque le médecin interprète des tests de laboratoires de référence et que le laboratoire a par exemple analysé le composant apparenté (c'est-à-dire le chlorpyrifos sous sa forme de thiophosphate) au lieu de la forme métabolisée (le chlorpyrifos sera complètement métabolisé en oxon après son premier passage par le foie).

Un ou deux jours après que l'organophosphoré initial s'est transformé en AChE, certaines enzymes acétylcholines phosphorées peuvent être déphosphorées (réactivées) par l'antidote pralidoxime. La liaison enzyme phosphorée est par la suite renforcée par la perte d'un groupe d'alcoyles de l'aduit phosphoré, processus dit de «vieillessement». La réactivation par le pralidoxime n'est donc plus possible après quelques jours, bien que son administration ait dans certains cas encore eu des résultats positifs plusieurs jours après l'exposition au pesticide.

### NIOPR:

Certains organophosphorés ont provoqué dans des cas rares un type de neurotoxicité différent qui consiste en une détérioration des fibres afférentes des nerfs périphériques et centraux et qui est associée à une inhibition de "l'estérase cible de la neuropathie" (ECN). Ce syndrome retardé, qui a été appelé neuropathie à induction retardée d'organophosphorés (NIOPR), se caractérise essentiellement par l'affaiblissement ou la paralysie et la paresthésie des extrémités corporelles. La NIOPR affecte avant tout les jambes et peut durer des semaines voire des années. Ces cas rares ont été découverts peu après une exposition intense et souvent massive, mais dans certains d'entre eux, les symptômes ont perduré pendant des mois et même des années. Parmi les nombreux organophosphorés utilisés comme pesticide, quelques-uns seulement sont à l'origine de la neuropathie retardée chez l'être humain. Les directives EPA exigent que cette caractéristique neurotoxique des pesticides potentiels dont les composants

contiennent des organophosphorés et des carbamates soit testée sur des espèces animales qui y sont sensibles.

Trois études épidémiologiques avec un groupe exposé et un groupe de référence suggèrent en outre que l'intoxication aiguë par n'importe quel organophosphoré peut, pour une partie des patients, entraîner à long terme des séquelles neuropsychiatriques. Dans certains cas, les découvertes révèlent de manière significative de mauvais scores à toute une série de tests neuro-comportementaux, y compris au niveau de la mémoire, de la concentration et de l'humeur, ainsi qu'une neuropathie périphérique typique des composants. Ces découvertes sont subtiles et ne peuvent parfois apparaître qu'au cours des tests neuropsychologiques plutôt que lors d'examens neurologiques. Le suivi de séries de cas a occasionnellement révélé des plaintes individuelles de maux de tête persistants, de vision floue, de faiblesse musculaire, de dépression, de troubles de la mémoire et de la concentration, d'irritabilité, et/ou de développement d'une intolérance à certaines odeurs chimiques.

### **Syndrome modéré:**

En dehors des épisodes d'intoxication aiguë et de NIOPR, les chercheurs ont également décrit un syndrome modéré. Ce syndrome apparaît après la résolution de la crise cholinergique aiguë, généralement de 24 à 96 heures après l'exposition. Il se caractérise par une parésie respiratoire et une faiblesse musculaire aiguës, principalement au niveau du visage, du cou et des muscles proches des extrémités. Il s'accompagne souvent d'une paralysie des nerfs crâniens et de réflexes perturbés des tendons. A l'instar de la NIOPR, ce syndrome ne présente lui non plus pas de symptomatologie muscarinique et semble provenir d'un dysfonctionnement pré- et post-synaptique conjugué de la transmission neuromusculaire. Les symptômes ne réagissant pas bien à l'atropine et aux oximes, on peut uniquement prescrire un traitement de soutien. Les composants impliqués dans ce syndrome sont le plus souvent le méthylparathion, le fenthion et le diméthoate, auxquels il faut ajouter un cas avec d'éthylparathion.

D'autres caractéristiques spécifiques des organophosphorés individuels peuvent les rendre plus dangereux que ne le suggèrent les données de toxicité basiques. Les produits dérivés peuvent développer des malathions à la vie longue qui perturbent fortement le travail de destruction des malathions par les enzymes hépatiques et augmentent la toxicité. Certains organophosphorés sont exceptionnellement enclins à s'introduire dans la graisse, prolongeant ainsi de plusieurs jours le besoin d'antidote, le pesticide stocké étant remis en circulation. Des études sur des animaux ont démontré la potentialité d'effets nocifs en cas d'absorption simultanée de deux ou plus organophosphorés, parce que les enzymes qui sont indispensables à la dégradation de l'un sont inhibées par l'autre. Des études sur des animaux ont également indiqué un effet protecteur du phénobarbital, qui provoque la dégradation hépatique du pesticide. La dégradation de certains composants en phosphates triméthyliques peut engendrer une maladie restrictive des poumons.

### **Signes et symptômes des organophosphorés**

Les symptômes de l'intoxication aiguë due à une intoxication aux organophosphorés apparaissent pendant ou après l'exposition, après quelques minutes ou après des heures, selon le type de contact. L'exposition par inhalation entraîne l'apparition la plus rapide des symptômes toxiques. Viennent ensuite dans l'ordre la voie gastro-intestinale et la voie cutanée. Tous les signes et symptômes sont par nature cholinergiques et touchent les récepteurs muscariniques et nicotiniens, ainsi que ceux du système nerveux central. Les symptômes critiques à gérer sont d'ordre respiratoire. Les contractions fasciculaires et la faiblesse musculaire imposent souvent un soutien respiratoire. La respiration peut s'arrêter soudainement. La bronchorrhée et la bronchospasme peuvent elles aussi souvent entraver une oxygénation adéquate du patient.

Elles peuvent entraîner une oppression pectorale, une respiration bruyante, une toux grasse et un œdème du poumon. Un degré d'intoxication léthal se manifeste par une perte de conscience, de l'incontinence, des convulsions et une respiration perturbée. La principale cause de décès est la défaillance respiratoire, généralement accompagnée d'une composante cardiovasculaire secondaire. Le signe cardiovasculaire classique est la bradycardie qui peut engendrer une congestion des sinus. D'autres signes possibles sont la tachycardie et l'hypertension par stimulation nicotinique (ganglions sympathiques). La myocardiopathie toxique a également été signalée comme caractéristique de certaines graves intoxications aux organophosphorés.

Les premiers symptômes les plus communément signalés concernent les maux de tête, les nausées, les vertiges, l'hypersécrétion et, en bas de l'échelle, la transpiration, la salivation, le larmolement et la rhinorrhée. Les convulsions, la faiblesse et les tremblements musculaires, les troubles de la coordination, les vomissements, les crampes intestinales et la diarrhée sont autant de signaux qui indiquent l'aggravation de l'état d'intoxication. Le myosis est souvent une indication utile et le patient peut se plaindre d'une vision trouble et/ou voilée. L'anxiété et l'agitation sont importantes, et l'on rapporte également quelques cas de mouvements choréiques. Les symptômes psychiatriques signalés ont trait à la dépression, les pertes de mémoire et la confusion. La psychose toxique, qui se manifeste par la confusion ou un comportement bizarre, a été erronément diagnostiquée comme intoxication éthylique.

Les enfants présenteront souvent une image de la maladie légèrement différente de celle des adultes. Certains signes cholinergiques typiques tels que la bradycardie, la fasciculation musculaire, le larmolement et la transpiration sont moins courants. Les crises d'épilepsie (22%-25%) et les changements de l'état psychique ainsi que la léthargie et le coma (54%-96%) sont fréquents. Chez les adultes les crises d'épilepsie ne représentent que 2-3%. D'autres signes courants chez les enfants sont une légère faiblesse musculaire, un myosis et une salivation excessive. Dans l'une des études, 80% des cas ont été transférés avec un faux diagnostic préliminaire. Dans une seconde étude, 88% des parents ont initialement nié toute forme d'exposition.

### **Confirmation de l'intoxication**

Si l'intoxication est probable, **traitez le patient immédiatement sans attendre la confirmation du laboratoire.**

Des prises de sang doivent être faites pour mesurer le taux de pseudocholinestérase du plasma et d'AChE des globules rouges. Les anomalies dans la pseudocholinestérase du plasma et/ou dans les activités de l'enzyme acétylcholinestérase des globules rouges forment généralement des indicateurs biochimiques disponibles d'une absorption excessive d'organophosphatés. Certains organophosphatés peuvent inhiber sélectivement soit la pseudocholinestérase du plasma, soit l'acétylcholinestérase des globules rouges. Une quantité minimum d'organophosphatés doit être absorbée pour perturber les activités cholinestérase du sang, mais les activités des enzymes, et surtout la pseudocholinestérase du plasma, peuvent diminuer à cause d'une dose nettement moins importante que celle qui est nécessaire pour provoquer une intoxication symptomatique. La perturbation de l'enzyme se manifeste normalement dans les quelques minutes ou heures qui suivent l'absorption significative d'organophosphatés. La perturbation de l'enzyme du plasma dure généralement plusieurs jours ou même quelques semaines. L'activité de l'enzyme des GR peut se maintenir pendant plusieurs jours au-dessus de sa limite minimale et reste en général perturbée plus longtemps, parfois de 1 à 3 mois, jusqu'à ce que de nouvelles enzymes viennent remplacer celles qui ont été désactivées par les organophosphatés. Le tableau ci-dessous indique les limites inférieures approximatives d'un plasma normal et des activités de cholinestérase des GR du sang humain mesurées selon différentes méthodes. **Des niveaux inférieurs indiquent normalement une absorption excessive de produits inhibants la cholinestérase.**

LIMITES INFERIEURES APPROXIMATIVES DU PLASMA ET DES ACTIVITES DE CHOLINESTERASE DES GLOBULES ROUGES CHEZ LES HUMAINS\*

Méthodes	Plasma	GR	Sang	Unités entières
pH (Michel)	0.45	0.55		$\Delta$ pH/mL/hr
pH Stat (Nabb-Whitfield)	2.3	8.0		$\mu$ M/mL/min
BMC Reagent Set (Ellman-Boehringer)	1,875		3,000	mU/mL/min
Dupont ACA	<8			Unités par mL
Garry-Routh (Micro)			Homme 7.8 m Femme 5.8	$\mu$ M-SH/3mL/min
Technicon	2.0	8.0		$\mu$ M/mL/min.

\*Comme les techniques de mesurage varient selon les laboratoires, des estimations plus précises des valeurs minimales normales sont généralement fournies par des laboratoires individuels.

Les activités du plasma et de la cholinestérase des GR sont parfois perturbées en l'absence d'inhibition chimique. Environ 3% des individus ont par détermination génétique un niveau de pseudocholinestérase du plasma bas. Ces personnes sont particulièrement vulnérables à l'action de produits à la succinylcholine (qui paralysent les muscles et sont souvent administrés à des patients chirurgicaux), mais pas à des organophosphatés. Les patients souffrant d'hépatite, de cirrhose, de malnutrition, d'alcoolisme chronique et de dermatomyosite affichent une activité réduite de la cholinestérase du plasma. Un certain nombre de substances nocives, comme plus précisément la cocaïne, le sulfocarbone, la chlorure de benzalkonium, les composants organiques de mercure organique et la solanine peuvent réduire l'activité pseudocholinestérase du plasma. Le début d'une grossesse, les pilules contraceptives et le métoclopramide peuvent aussi causer quelques perturbations. L'acétylcholinestérase des GR est moins probablement affectée par des facteurs différents des organophosphatés que l'enzyme du plasma. Elle est toutefois réduite dans certains cas très rares qui endommagent la membrane de la globule rouge comme c'est le cas pour l'anémie hémolytique.

Les organophosphatés qui sont hydrolysés dans le corps en phosphates d'alcoyl et en phénols peuvent souvent être décelés dans l'urine au cours de l'absorption de pesticides et jusqu'à environ 48 heures après celle-ci. Les analyses sont parfois utiles pour l'identification et la quantification des pesticides auxquels les ouvriers ont été exposés. Les analyses des phosphates d'alcoyl et des phénols dans l'urine peuvent prouver l'absorption d'organophosphatés à des doses plus réduites que celles qui sont nécessaires pour perturber les activités de cholinestérase et nettement plus faibles que celles qui génèrent des symptômes

et des signes. Leur présence peut simplement résulter d'une présence d'organophosphatés dans la chaîne alimentaire.

La détection dans le sang d'organophosphatés intactes n'est d'habitude pas possible, si ce n'est durant ou tout de suite après l'absorption d'une dose substantielle. Les organophosphatés sont en général hydrolysés dans le sang après quelques minutes ou heures, sauf si la quantité absorbée est importante ou que les enzymes hépatiques hydrolisantes sont inhibées.

## Traitement

*Mesures de précaution : Les personnes qui viennent en aide à la victime doivent éviter le contact direct avec les vêtements fortement contaminés et les vomissures. Portez des gants de caoutchouc lors du nettoyage de la peau et des cheveux. Les gants en vinyl ne protègent pas!*

### 1. Protection des voies respiratoires.

Veillez à ce qu'il y ait une voie respiratoire dégagée. Pratiquez une intubation sur le patient et aspirez les sécrétions si nécessaire avec un appareil de type aspiration tubulaire large. Administrez de l'oxygène par une ventilation des poumons mécaniquement assistée si la respiration est perturbée. **Améliorez le plus possible l'oxygénation des tissus avant d'utiliser l'atropine, pour minimaliser le risque de fibrillation ventriculaire.** En cas d'intoxication grave, il peut être nécessaire d'assister la ventilation des poumons de manière mécanique pendant plusieurs jours.

### 2. Sulfate d'atropine.

Administrez le sulfate d'atropine par voie intraveineuse ou par voie intramusculaire si l'injection intraveineuse n'est pas possible. Rappelez-vous que l'atropine peut être administrée par un tuyau endotrachéal si l'accès IV initial est difficile à atteindre. La dose à administrer dépend de la gravité de l'intoxication. De très faible elle peut aller jusqu'à 300 mg par jour. Une perfusion continue peut s'avérer nécessaire. Voir dosage à la page suivante.

L'objectif de la thérapie à l'atropine est de contrer les conséquences de fortes concentrations d'acétylcholine dans les récepteurs porteurs de muscarine. L'atropine ne réactive pas la cholinestérase ou n'accélère pas la destruction des organophosphatés. Une recrudescence de l'intoxication peut avoir lieu si les concentrations d'organophosphatés dans les tissus restent élevées au moment où les effets de l'atropine diminuent. L'atropine est efficace contre les manifestations de la muscarine, mais est inefficace contre les actions nicotiques, plus spécifiquement la faiblesse et les tremblements musculaires et l'oppression respiratoire.

Malgré ces restrictions, l'atropine est souvent un agent guérisseur vital en cas d'intoxication par des organophosphatés. La réaction favorable à une dose d'essai d'atropine (1 mg pour les adultes, 0,01 mg/kg pour les enfants de moins de 12 ans) peut contribuer à différencier une intoxication par des agents anticholinestérase d'un autre malaise. L'absence de réaction, sans preuve d'atropinisation (résistance à l'atropine) est typique pour les intoxications aiguës. Il est possible d'utiliser en complément un spray d'atropine afin de réduire les difficultés respiratoires, de diminuer les sécrétions bronchiques et d'augmenter l'oxygénation.



### **Dosage de l'atropine:**

Les schémas de dosage ci-dessous ont été appliqués lors d'intoxications modérément graves (hypersécrétion et autres manifestations sans perturbation du système nerveux central):

Adultes et enfants de plus de 12 ans : 2.0-4.0 mg, toutes les 15 minutes jusqu'à ce que les sécrétions pulmonaires soient sous contrôle. Celles-ci peuvent être accompagnées d'autres signes d'atropinisation, y compris les bouffées de chaleur, la bouche sèche, les pupilles dilatées et la tachycardie (140 pulsations par minute).

Attention : en cas d'ingestion de concentrés liquides de pesticides organophosphatés, l'aspiration d'hydrocarbonates peut venir compliquer l'intoxication. L'œdème du poumon et une mauvaise oxygénation ne répondront en pareil cas pas à l'atropine et doivent être traités comme des cas de syndrome respiratoire aigu.

Enfants de moins de 12 ans : 0.05-0.1 mg/kg de poids, toutes les 15 minutes jusqu'à ce que l'atropinisation soit terminée. La dose minimum pour les enfants est de 0,1 mg. Continuez l'atropinisation avec des doses répétées basées sur la récurrence des symptômes pendant 2 à 12 heures ou plus longtemps, selon le degré d'intoxication.

Poursuivez l'atropinisation avec les doses répétées indiquées par l'état clinique. Le frottement pleural indique presque toujours une atropinisation insuffisante. Le rétablissement du poumon peut ne pas aller de pair avec les autres signes d'atropinisation. La persistance ou la réapparition de signes cholinergiques indiquent un besoin d'atropine supplémentaire. Quand les symptômes restent stables pendant 6 heures, le dosage peut être diminué.

Les individus fortement intoxiqués peuvent faire preuve d'une remarquable tolérance à l'atropine ; dans leur cas, les doses mentionnés ci-dessus doivent parfois être au moins doublées. La dose d'atropine peut être augmentée et l'intervalle du dosage réduit selon que l'exige le contrôle des symptômes. Les perfusions intraveineuses continues d'atropine peuvent être nécessaires quand la demande d'atropine est massive. Le but qu'on souhaite atteindre est l'inversion des symptômes et des signes muscariniques avec une amélioration de l'état des poumons et de l'oxygénation, sans une limitation arbitraire de la dose. Utilisez dans la mesure du possible des produits d'atropine sans agent de conservation.

Note: les personnes peu ou pas intoxiquées par des organophosphatés peuvent présenter des signes d'intoxication à l'atropine quand on leur administre des doses trop fortes. La fièvre, le tremblement musculaire et le délire sont les principaux signes d'une intoxication à l'atropine. S'ils apparaissent au moment où le patient est complètement atropinisé, il faut arrêter, ne fût-ce que temporairement, l'administration d'atropine et réévaluer la gravité de l'intoxication.

### **3. Le glycopyrolate**

Le glycopyrolate, qui a fait l'objet d'études comme alternative pour l'atropine, donne des résultats similaires en perfusion continue. Des ampoules de 7,5 mg de glycopyrolate ont été ajoutées à 200 ml de solution de sel et cette perfusion a été titrée jusqu'à l'obtention des effets désirés des membranes muqueuses sèches et un rythme cardiaque supérieur à 60 pulsations/min. Au cours de cette étude, l'atropine a été utilisée comme bol pour stimuler un rythme cardiaque inférieur à 60 pulsations/min. Un autre avantage évident de cette alternative est le nombre réduit d'infections respiratoires. Ceci peut constituer une alternative en cas d'infection respiratoire due à des sécrétions excessives et difficilement contrôlables, et lorsqu'on est en présence d'un niveau de connaissance altéré où la distinction entre la toxicité d'atropine et les retombées de l'intoxication par des organophosphatés n'est pas claire.

### **4. Le pralidoxime**

Avant d'administrer du pralidoxime, effectuez une prise de sang (à l'héparine) pour analyser la cholinestérase (vu que le pralidoxime a tendance à inverser la diminution de cholinestérase).

Administrez le pralidoxime (Protopam, 2-PAM), un réactivateur de cholinestérase, en cas d'intoxication grave par des pesticides organophosphatés qui provoquent des problèmes respiratoires, une faiblesse et/ou un tremblement musculaires importants. (Voir le tableau des dosages). Administré sans tarder (habituellement moins de 48 heures après l'intoxication), il allège les effets nicotiniques aussi bien que muscariniques de l'intoxication. Le pralidoxime réactive la cholinestérase et ralentit le processus de «vieillessement» des cholinestérases phosphorylées en leur donnant une forme non réactivable.

Note: le pralidoxime a une valeur limitée et peut même être risqué en cas d'intoxication par des composants de carbamates inhibiteurs de cholinestérase.

Dosage de Pralidoxime:

Adultes et enfants de plus de 12 ans: 1.0-2.0 g par perfusion intraveineuse à un taux ne dépassant pas 0,2 g par minute. Il est fortement recommandé d'administrer le pralidoxime lentement. Le traitement sera peut-être terminé après une administration de la dose totale de 100 ml étalée sur 30 minutes ou plus.

Enfants de moins de 12 ans: 20-50 mg/kg (selon le degré d'intoxication) mélangés à 100 ml de solution saline normale et administrés par perfusion intraveineuse étalée sur 30 minutes.

Le dosage de pralidoxime peut être répété à 1 ou 2 heures d'intervalle, et ensuite si nécessaire toutes les 10 à 12 heures. En cas d'intoxication très grave, les doses peuvent être doublées. Des doses répétées de pralidoxime sont généralement nécessaires. Dans les cas qui impliquent une absorption prolongée d'organophosphatés (ou une ingestion massive), ou le transfert prolongé d'organophosphatés lipophiles de la graisse dans le sang, il peut être nécessaire de poursuivre l'administration de pralidoxime pendant plusieurs jours après l'intervalle des 48 heures qui succèdent à l'exposition et qui est d'habitude considéré comme la durée maximale de nocivité. Le pralidoxime peut aussi être administré sous forme de perfusion continue d'environ 500 mg/heure. Cette dose est basée sur des études de cas d'intoxication animale et sur des rapports de patients adultes.

La tension artérielle doit être contrôlée au cours du traitement à cause de l'apparition occasionnelle de crises d'hypertension. Le traitement doit être ralenti ou stoppé si la tension artérielle augmente dangereusement.. Soyez prêt à assister mécaniquement la ventilation des poumons si la respiration se dégrade pendant ou à l'issue du traitement au pralidoxime. Si l'injection intraveineuse n'est pas possible, le pralidoxime peut être administré par une injection intramusculaire profonde.

### **5. Décontamination de la peau.**

Chez les patients dont la peau, les vêtements, les cheveux et/ou les yeux ont été contaminés par des organophosphatés, la décontamination doit être effectuée avec n'importe quel antidote ou forme de réanimation qui permet de sauver la vie. Rincez abondamment les yeux avec de l'eau propre. Si aucun symptôme ne se manifeste chez un patient qui reste conscient et physiquement stable, une douche instantanée et un shampoing peuvent faire l'affaire, à condition que le patient soit soigneusement surveillé pour s'assurer que l'intoxication n'apparaisse pas soudainement. S'il y a le moindre signe de faiblesse, d'ataxie ou d'autre trouble neurologique, les vêtements doivent être retirés et la victime doit prendre couchée un bain-shampoing complet en ne lésinant ni sur l'eau, ni sur le savon. Les secouristes doivent porter des gants de caoutchouc parce que le vinyle ne protège pas contre l'absorption cutanée. L'utilisation de savon vert chirurgical est l'idéal, mais on peut tout aussi bien se servir de savon ordinaire. Nettoyez le produit chimique qui se trouve dans les plis de la peau et sous les ongles.

Les vêtements contaminés doivent être instantanément éloignés, emballés et nettoyés avant d'être réutilisés. Les chaussures en cuir contaminées doivent être détruites. Notez que le pesticide peut contaminer les surfaces intérieures des gants, des bottes, et des casques.

## **6. Décontamination gastro-intestinale.**

Si l'organophosphaté a été ingéré en quantité probablement suffisante pour causer une intoxication, il faudra envisager une décontamination gastro-intestinale. Si le patient a déjà vomi, ce qui est très probable en cas d'exposition grave, il est contre-indiqué de faire d'autres efforts de décontamination GI. En cas d'ingestion significative, la diarrhée et/ou les vomissements sont tellement constants qu'une absorption de carbone et une purge ne sont pas indiquées.

## **7. Observation.**

Placez le patient en observation pendant au moins 72 heures pour vous assurer que les symptômes (sueur, troubles de la vision, vomissement, diarrhée, douleurs pectorales et ventrales et parfois œdème du poumon) ne réapparaissent pas par manque d'atropines. En cas d'intoxication très aiguë par ingestion d'organophosphatés, et plus précisément de composants lipophiles et à hydrolyse lente, le métabolisme des substances nocives peut prendre de 5 à 14 jours. Dans certains cas, l'élimination lente peut s'accompagner d'une profonde inhibition de la cholinestérase qui exige l'apport d'atropines pendant plusieurs jours ou même semaines. Etant donné que la dose est réduite, la base des poumons doit être fréquemment contrôlée. Si l'on entend des frottements pleuraux ou s'il y a réapparition de myosis, de bradycardie, de sueur, ou d'un autre signe cholinergique, l'apport en atropines doit être immédiatement rétabli.

## **8. La furosémide**

La furosémide peut être envisagée en cas de persistance de l'œdème du poumon même après un traitement complet aux atropines. On ne doit pas y faire appel aussi longtemps qu'on n'a pas exploité au maximum les bienfaits de l'atropine. Consultez la notice pour le dosage et l'action.

## **9. Ventilation du poumon.**

Contrôlez soigneusement la ventilation du poumon, surtout en cas d'intoxication due à une absorption importante d'organophosphatés même après le rétablissement de la symptomatologie muscarinique afin de devancer tout dysfonctionnement respiratoire. Dans certains cas, les problèmes respiratoires ne sont apparus que plusieurs jours après l'ingestion d'organophosphatés et ont perduré pendant des jours voire des semaines.

## **10. Inhalation d'hydrocarbures**

L'inhalation d'hydrocarbures peut compliquer les intoxications qui impliquent une ingestion de concentrés liquides de pesticides organophosphatés. L'œdème du poumon et la mauvaise oxygénation ne vont dans pareil cas pas réagir à l'atropine et doivent être traités comme des syndromes de difficultés respiratoires aiguës.

## **11. Contrôle cardiopulmonaire.**

Chez les patients gravement intoxiqués, il faut contrôler l'état du cœur à l'aide d'ECG continus. Certains organophosphatés ont une nocivité cardiaque significative.

## **12. Contrôle des crises d'épilepsie**

Dans de rares cas d'intoxication grave aux organophosphatés et malgré la thérapie à l'atropine et au pralidoxime, la victime peut être frappée de convulsions. Assurez-vous que leur cause n'est pas étrangère à l'intoxication par les pesticides: traumatisme crânien, anoxie cérébrale, ou intoxications mixtes. Les benzodiazépines (diazepam ou lorazepam) sont les meilleurs agents thérapeutiques initiaux.

### 13. Contre-indications.

Les médicaments suivants présentent des contre-indications dans presque tous les cas d'intoxication aux organophosphatés: morphine, succinylcholine, théophylline, phénothiazines et réserpine. Les amines adrénérgiques ne doivent être prescrites qu'en cas d'indication spécifique, comme pour une hypotension prononcée.

### 14. Exposition répétée.

Les personnes qui ont été cliniquement intoxiqués par des pesticides organophosphatés ne doivent pas être exposées à nouveau à des produits chimiques qui contiennent des inhibiteurs de cholinestérase avant que les symptômes et les signes de l'intoxication n'aient complètement disparu et que la cholinestérase du sang ait retrouvé au moins 80% de son niveau d'avant l'intoxication. Si la cholinestérase du sang n'a pas été mesurée par le passé, les activités de l'enzyme sanguin doivent avoir retrouvé au moins le niveau minimum normal avant que le patient ne réintègre une atmosphère polluée par des pesticides.

### 15. Pas de prophylaxie à l'atropine ou au pralidoxime.

N'imposez pas de traitement prophylactique à l'atropine ou au pralidoxime aux ouvriers qui sont exposés à des pesticides organophosphatés. Le dosage prophylactique à l'atropine ou au pralidoxime pourrait masquer des symptômes précoces d'intoxication aux organophosphatés et exposer l'ouvrier à une intoxication plus longue et plus grave. L'atropine peut accroître les risques liés au travail agricole : pertes de chaleur malsaines dues à une sudation réduite et risque de manipulation dangereuse de matériel mécanique à cause d'une vue trouble provoquée par la mydriasis, qui est un des effets produits par l'atropine.

### 16 Structure chimique générale

"R" est normalement soit de l'éthyle, soit du méthyle. Les insecticides à liaison de sulfure double sont des organothiophosphatés qui sont convertis dans le foie. Le phosphonate contient de l'alkyl (R -) à la place d'un groupe d'alkoxy (RO -). "X" désigne "le groupe éliminé" et est le principal métabolite pour une identification spécifique.

