

UNIVERSITE DE LIMOGES
FACULTE DE MEDECINE

ANNEE 1995



THESE N° 119

**INTOXICATIONS AIGUES PAR METHOMYL
(Lannate 20 L)**
Carbamate anticholinestérasique

Expérience en milieu à incidence élevée : la Réunion

**THESE
POUR LE DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN MEDECINE**

présentée et soutenue publiquement le 11 Avril 1995

par

Jean-Michel BERTHOMMIER
né le 20 Août 1964 à Argenton sur Creuse

EXAMINATEURS DE LA THESE

M. le Professeur PIVA

- Président

PAR ORDRE ALPHABETIQUE

M. le Professeur DUMONT

- Juge

M. le Professeur GAY

- Juge

M. le Professeur LACHATRE

- Juge

ex: 3

Silil!

UNIVERSITE DE LIMOGES
FACULTE DE MEDECINE

ANNEE 1995



THESE N° 49

**INTOXICATIONS AIGUES PAR METHOMYL
(Lannate 20 L)**
Carbamate anticholinestérasique

Expérience en milieu à incidence élevée : la Réunion

**THESE
POUR LE DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN MEDECINE**

présentée et soutenue publiquement le 11 Avril 1995

par

Jean-Michel BERTHOMMIER
né le 20 Août 1964 à Argenton sur Creuse

EXAMINATEURS DE LA THESE

M. le Professeur PIVA - Président

PAR ORDRE ALPHABETIQUE

M. le Professeur DUMONT - Juge
M. le Professeur GAY - Juge
M. le Professeur LACHATRE - Juge

**LISTE DU CORPS ENSEIGNANT DE LA FACULTE
DE MEDECINE DE LIMOGES**

ADENIS Jean-Paul	OPHTALMOLOGIE OPHTALMOLOGISTE DES HOPITAUX CHEF DE SERVICE
ALAIN Luc	CHIRURGIE INFANTILE CHIRURGIEN DES HOPITAUX CHEF DE SERVICE
ALDIGIER Jean-Claude	NEPHROLOGIE MEDECIN DES HOPITAUX
ARCHAMBEAUD Françoise	MEDECINE INTERNE MEDECIN DES HOPITAUX
ARNAUD Jean-Paul	CHIRURGIEN ORTHOPEDIQUE et TRAUMATOLOGIQUE CHIRURGIEN DES HOPITAUX CHEF DE SERVICE
BARTHE Dominique	HISTOLOGIE EMBRYOLOGIE CYTOGENETIQUE BIOLOGISTE DES HOPITAUX CHEF DE SERVICE
BAUDET Jean	CLINIQUE OBSTETRICALE ET GYNECOLOGIE GYNECOLOGUE ACCOUCHEUR DES HOPITAUX CHEF DE SERVICE
BENSAID Julien	CLINIQUE MEDICALE CARDIOLOGIQUE MEDECIN DES HOPITAUX CHEF DE SERVICE
BERNARD Philippe	DERMATOLOGIE MEDECIN DES HOPITAUX
BESSEDE Jean-Pierre	OTO-RHINO-LARYNGOLOGIE MEDECIN DES HOPITAUX
BONNAUD François	PNEUMOLOGIE MEDECIN DES HOPITAUX CHEF DE SERVICE DOYEN HONORAIRE

BONNETBLANC Jean-Marie	DERMATOLOGIE MEDECIN DES HOPITAUX CHEF DE SERVICE
BORDESSOULE Dominique	HEMATOLOGIE ET TRANSFUSION
BOULESTEIX Jean	PEDIATRIE MEDECIN DES HOPITAUX CHEF DE SERVICE
BOUQUIER Jean-José	PEDIATRIE MEDECIN DES HOPITAUX
BOUTROS-TONI Fernand	BIostatISTIQUES ET INFORMATIQUE MEDICALE BIOLOGISTE DES HOPITAUX DOCTEUR ES SCIENCES NATURELLES DOCTEUR EN BIOLOGIE HUMAINE : MATHEMATIQUE ET STATISTIQUES LAUREAT DE L'ACADEMIE NATIONALE DE MEDECINE
BRETON Jean-Christian	BIOCHIMIE BIOLOGISTE DES HOPITAUX CHEF DE SERVICE
CAIX Michel	ANATOMIE CHIRURGIEN DES HOPITAUX
CATANZANO Gilbert	ANATOMIE PATHOLOGIE BIOLOGISTE DES HOPITAUX CHEF DE SERVICE
CHASSAIN Albert	PHYSIOLOGIE BIOLOGISTE DES HOPITAUX
CHISTIDES Constantin	CHIRURGIE THORACIQUE ET CARDIO -VASCULAIRE CHIRURGIEN DES HOPITAUX
COLOMBEAU Pierre	UROLOGIE CHIRURGIEN DES HOPITAUX CHEF DE SERVICE
CUBERTAFOND Pierre	CLINIQUE DE CHIRURGIE DIGESTIVE CHIRURGIEN DES HOPITAUX CHEF DE SERVICE
DARDE Marie-Laure	PARASITOLOGIE PRATICIEN HOSPITALIER CHEF DE SERVICE

DE LUMLEY WOODYEAR Lionel	PEDIATRE MEDECIN DES HOPITAUX CHEF DE SERVICE
DENIS François	BACTERIOLOGIE VIROLOGIE BIOLOGISTE DES HOPITAUX CHEF DE SERVICE
DESCOTTES Bernard	ANATOMIE CHIRURGIEN DES HOPITAUX CHEF DE SERVICE
DUDOGNON Pierre	REEDUCATION FONCTIONNELLE MEDECIN DES HOPITAUX
DUMAS Jean-Philippe	UROLOGIE CHIRURGIEN DES HOPITAUX
DUMAS Michel	NEUROLOGIE MEDECIN DES HOPITAUX CHEF DE SERVICE
DUMONT Daniel	MEDECINE DU TRAVAIL MEDECIN DES HOPITAUX
DUPUY Jean-Paul	RADIOLOGIE ET IMAGERIE MEDICALE ELECTRORADIOLOGISTE DES HOPITAUX CHEF DE SERVICE
FEISS Pierre	ANESTHESIOLOGIE ET REANIMATION CHIRURGICALE ANESTHESIOLOGISTE DES HOPITAUX CHEF DE SERVICE
GAINANT Alain	CHIRURGIE DIGESTIVE PRATICIEN HOSPITALIER
GAROUX Roger	PEDOPSYCHIATRIE PSYCHIATRE DES HOPITAUX CHEF DE SERVICE
GASTINNE Hervé	REANIMATION MEDICALE MEDECIN DES HOPITAUX
GAY Roger	REANIMATION MEDICALE MEDECIN DES HOPITAUX CHEF DE SERVICE

GERMOUTY Jean	PNEUMOLOGIE MEDECIN DES HOPITAUX
HUGON Jacques	HYSTOLOGIE EMBRYOLOGIE CYTOGENETIQUE
LABROUSSE Claude	REEDUCATION FONCTIONNELLE MEDECIN DES HOPITAUX CHEF DE SERVICE
LABROUSSE François	ANATOMIE PATHOLOGIE PRATICIEN HOSPITALIER
LASKAR Marc	CHIRURGIE THORACIQUE ET CARDIO- VASCULAIRE CHIRURGIEN DES HOPITAUX CHEF DE SERVICE
LAUBIE Bernard	ENDOCRINOLOGIE ET MALADIES METABOLIQUES MEDECIN DES HOPITAUX CHEF DE SERVICE
LEGER Jean-Marie	PSYCHIATRIE D'ADULTES PSYCHIATRE DES HOPITAUX CHEF DE SERVICE
LEROUX-ROBERT Claude	NEPHROLOGIE MEDECIN DES HOPITAUX CHEF DES HOPITAUX CHEF DE SERVICE
LIOZON Frédéric	CLINIQUE MEDICALE A MEDECIN DES HOPITAUX
MENIER Robert	PHYSIOLOGIE BIOLOGISTE DES HOPITAUX CHEF DE SERVICE
MERLE Louis	PHARMACOLOGIE CLINIQUE MEDECIN DES HOPITAUX
MOREAU Jean-Jacques	NEUROCHIRURGIE NEUROCHIRURGIEN DES HOPITAUX CHEF DE SERVICE
MOULIES Domonique	CHIRURGIE INFANTILE CHIRURGIEN DES HOPITAUX

OUTREQUIN Gérard	ANATOMIE BIOLOGISTE DES HOPITAUX CHEF DE SERVICE	
PECOUT Claude	CHIRURGIE ORTHOPEDIQUE ET TRAUMATOLOGIQUE CHIRURGIEN DES HOPITAUX CHEF DE SERVICE	
PERDRISOT Rémy	BIOPHYSIQUE ET TRAITEMENT DE L'IMAGE BIOLOGISTE DES HOPITAUX	
PILLEGAND Bernard	HEPATOLOGIE-GASTRO-ENTEROLOGIE MEDECIN DES HOPITAUX CHEF DE SERVICE	
PIVA Claude	MEDECINE LEGALE MEDECIN DES HOPITAUX CHEF DE SERVICE DOYEN DE LA FACULTE DE MEDECINE	
PRALORAN Vincent	HEMATOLOGIE ET TRANSFUSION MEDECIN DES HOPITAUX CHEF DE SERVICE LABORATOIRE D'HEMATOLOGIE	
RAVON Robert	NEUROCHIRURGIE NEUROCHIRURGIEN DES HOPITAUX CHEF DE SERVICE	
RIGAUD Michel	BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLECULAIRE BIOLOGISTE DES HOPITAUX	
ROUSSEAU Jacques	RADIOLOGIE ET IMAGERIE MEDICALE ELECTRORADIOLOGISTE DES HOPITAUX	CHEF
	DE SERVICE	
SAUREREAU Denis	HEPATO-GASTRO-ENTEROLOGIE PRATICIEN HOSPITALIER	
SAUVAGE Jean-Pierre	OTO-RHINO-LARYNGOLOGIE OTO-RHYNO-LARYNGOLOGISTE DES HOPITAUX CHEF DE SERVICE	
TABASTE Jean-Louis	GYNECOLOGIE OBSTETRIQUE GYNECOLOGUE ACCOUCHEUR DES HOPITAUX CHEF DE SERVICE	

TREVES Richard	THERAPEUTIQUE MEDECIN DES HOPITAUX CHEF DE SERVICE
VALLAT Jean-Michel	NEUROLOGIE MEDECIN DES HOPITAUX
VALLEIX Denis	ANATOMIE CHIRURGIEN DES HOPITAUX
VANDROUX Jean-Claude	BIOPHYSIQUE ET TRAITEMENT DE L'IMAGE BIOLOGISTE DES HOPITAUX CHEF DE SERVICE
WEINBRECK Pierre	MALADIES INFECTIEUSES MEDECIN DES HOPITAUX
MOULIN Jean-Louis	PROFESSEUR ASSOCIE à mi-temps

A mes proches

A

Monsieur le Docteur José Luis Campinos,

Chef du service de Réanimation polyvalente,
Centre hospitalier de Saint-Pierre de la Réunion

Monsieur le Docteur Jean-Charles Corbin,

Praticien Hospitalier de Réanimation polyvalente,
Centre hospitalier de Saint-Pierre de la Réunion

Monsieur le Docteur Eric Jarlet,

Médecin Assistant de Réanimation polyvalente
Centre hospitalier de Saint-Pierre de la Réunion

Mes remerciements les plus sincères pour avoir supervisé

ce travail.

A

Monsieur le Docteur Jean-Philippe Cros,

Chef de Service du Département de l'Information Médicale
Centre hospitalier de Saint-Pierre de la Réunion

Mes remerciements pour sa contribution et ses précieux
conseils apportés dans le maniement de l'outil informatique

PLAN

I. INTRODUCTION

- A. QUELQUES MOTS D'HISTORIQUE SUR LES CARBAMATES ANTICHOLINESTERASIQUES
- B. LE PRODUIT
- C. PRESENTATION DE LA REUNION
- D. LES TENANTS DE CETTE THESE

II. DONNEES ACTUELLES SUR LES INTOXICATIONS PAR CARBAMATES ANTICHOLINESTERASIQUES

- A. TOXICOCINETIQUE
- B. TOXICODYNAMIE
- C. ASPECTS THERAPEUTIQUES

III. ETUDE CLINIQUE

- A. MATERIEL ET METHODES
- B. RESULTATS
- C. LES BIAIS

IV. DISCUSSION

V. CONCLUSION

VI. BIBLIOGRAPHIE

VII. REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

VIII. ANNEXE

**INTOXICATIONS AIGUES PAR METHOMYL
(LANNATE 20 L)**

AVANT-PROPOS

Le **LANNATE 20 L** (nom moléculaire **méthomyl**) est un insecticide appartenant à la famille des carbamates anticholinestérasiques.

Leur mécanisme d'action les rapprochent de celui des organophosphorés, mais ils agissent par inhibition toujours réversible des cholinestérases.

Les carbamates sont réputés classiquement moins dangereux que les organophosphorés de par ce caractère réversible.

Les intoxications par pesticides anticholinestérasiques carbamates ou organophosphorés sont réputées rares et le plus souvent d'origine accidentelle.

Pour exemple aux USA, entre 1966 et 1977, on a rapporté 193 cas d'intoxications par carbaryl, lequel est le carbamate le plus couramment utilisé dans le monde.

A la Réunion, ce produit est utilisé de façon professionnelle en zone agricole. Cependant, il tend à poser des problèmes d'allure croissante de par ses usages déviants, à savoir suicide, empoisonnement divers, ce qui a motivé ce travail.

A partir d'une étude rétrospective (début 1991 -début 1995) portant sur **56** cas de patients hospitalisés pour la plupart en Réanimation, nous préciserons la gravité, la fréquence de ce type d'intoxication et nous discuterons des modalités thérapeutiques.

I. INTRODUCTION

A. *QUELQUES MOTS D'HISTORIQUE SUR LES CARBAMATES ANTICHOLINESTERASIQUES*

L'utilisation des carbamates en thérapeutique est ancienne, l'ésérine est préconisée dès la fin du XIX^{ème} siècle dans le traitement du glaucome.

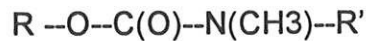
La plupart de ce que l'on sait de l'action des carbamates insecticides est due à l'étude de celle-ci et de ses analogues synthétiques.

La Physostigmine (ésérine) est un alcaloïde extrait du grain de calabar (germe de *Physostigma venenosum*). Cet alcaloïde fut obtenu dans sa forme pure en 1864 par Jobst et Hesse. En 1877, Laquer utilisa en premier cette drogue dans le traitement du glaucome. La propriété d'induire myosis et autres symptômes fut alors attribuée au noyau uréthane.

Cette observation motiva la synthèse de nombreuses molécules, ayant pour base un noyau uréthane diversement substitué, la plus connue d'entre elles étant la néostigmine, synthétisée en 1931 par Aeschliman et Reinert et initialement utilisée pour ses propriétés accélératrices du transit. Ce n'est que plus tard que l'on découvrit son intérêt dans le traitement de la myasthénie.

En usage médical, les carbamates sont utilisés dans le traitement de la myasthénie, du glaucome, des intoxications par produits anticholinergiques, de certains troubles rythmiques supra ventriculaires. Enfin ce sont des tranquillisants.

Ils sont également largement utilisés comme pesticides (herbicides, fongicides et insecticides). Les carbamates estérifiés (dits hétérocycliques) utilisés comme insecticides (ce qui est le cas du LANNATE 20 L) ont cette formule commune :



où R est un alcool, un oxime, ou un phénol

R' un hydrogène ou un groupement méthyl.

Ce sont des composés méthylés ou diméthylés de l'acide carbamique.

Ces composés agissent en inhibant de façon réversible les cholinestérases de façon générale, tant chez les insectes que chez les mammifères.

L'usage des carbamates comme insecticides intervint dans les années 1950, le premier de ces produits, le 5,5 diméthyl-dihydroresorcinol-diméthyl carbamate, exposant à l'époque, des qualités prometteuses. Dès lors, nombres de dérivés furent synthétisés et testés parmi lesquels le naphtyl carbamate possédant un haut degré de toxicité sélective contre les insectes, ainsi qu'une puissante action anticholinestérasique

Le carbaryl est un des produits le plus largement utilisé comme insecticide à large spectre. Ce succès remarquable s'explique par une faible toxicité tant aigue que chronique sur les mammifères , et, par sa haute dégradabilité (pour mémoire, la demi-vie du DDT-- organochloré--dans l'eau est de 10 ans).

On assiste ainsi depuis les années 1960, à l'abandon progressif de produits à rémanences* élevées (organochlorés) au profit d'autres substances (organo phosphorés puis carbamates) à toxicités aigues souvent supérieures mais à rémanences plus faibles.

* durée pendant laquelle les effets d'un traitement restent perceptibles

B. LE PRODUIT

Date d'introduction et homologation

Le LANNATE 20 L, fut mis sur le marché français en 1976 par une firme américaine du nom de DUPONT de NEMOURS (en 1966 aux USA).

Il convient de noter que le dossier toxicologique est propriété de la firme et n'est détenu que par elle, ou, avec clause de confidentialité, par le secrétariat de la Commission des toxiques (CNRA 78026 Versailles cedex), commission qui étudie les dossiers toxicologiques des pesticides présentés à l'homologation, préalablement à toute étude du dossier biologique.

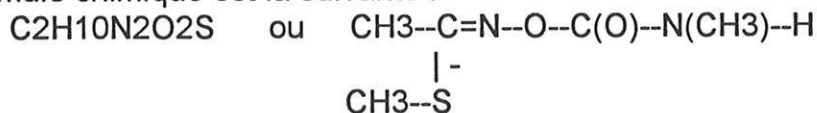
Ce produit est actuellement en cours de ré-homologation, pour cause d'harmonisation de législations européennes.

Enfin, cette molécule fera partie du domaine publique à partir de 1996.

Présentation du produit [6]

Le LANNATE 20 L est le nom commercial du METHOMYL (ou métomile ou mésomile) ou N méthyl carbamate (méthylthio-1 éthylidène amine).

Sa formule chimique est la suivante :



Le METHOMYL est aussi le premier métabolite intermédiaire du THIODICARB (procarbamate).

Propriétés physiques et chimiques

Le produit se présente sous la forme d'un solide cristallin blanc avec une légère odeur sulfureuse.

Son poids moléculaire est de 162,23Kd

Son point de fusion est de 78-79°C.

La solubilité du méthomyl à 25 °C est de 3% dans le toluène, de 5,8% dans l'eau, de 42% dans l'éthanol, de 73% dans l'acétone et de 100% dans le méthanol.

Ce produit est, à l'état solide, stable en solution aqueuse à pH 7.

Présentation commerciale

Sa présentation commerciale est réputée pour n'avoir que peu d'odeur.

On retrouve ce produit à la vente sous forme de concentré soluble, dosé à 200g/litre.

Ce produit fut initialement disponible sur le marché en formulation sèche, mais, suite à de nombreuses intoxications par inhalation en 1972-1973, il fut reconditionné et remis à la vente, sous la forme qu'on lui connaît actuellement.

Utilisation et précaution d'emploi [9]

Il s'agit donc d'un insecticide endothérapique (contamination des plantes dont les insectes se nourrissent). Il est utilisé dans le traitement des parties aériennes, et doté de propriétés systémiques en agissant par contact et ingestion sur de nombreux insectes (tordeuses, carpopaps, mineuses, pyrales, thrips, pucerons, mouches, noctuelles) dont il inhibe les cholinestérasés.

En outre, il possède une réaction ovicide sur la ponte de lépidoptères, ainsi qu'une réaction nématocide et acaricide .

Pour ce qui est de ses conditions d'emploi, il est interdit 7 jours avant la récolte des cultures légumière, fruitière et de la vigne (harmonisation européenne). Il est interdit sur les végétaux pendant la floraison, car dangereux pour les abeilles.

En usage professionnel (il n'existe pas de commercialisation domestique) ce produit est utilisé à la dose de 200 à 300 gr/1000 litres en pulvérisation aérienne sur cultures maraîchères et fruitières. Localement, il n'existe pas de notion de toxicité par effet vapeur.

Ce produit est réputé pour avoir une toxicité de choc élevée par ingestion ; La DL.50 chez le rat est comprise entre 12 et 48 mg/Kg [6], le faisant inclure parmi les produits de sa classe, ayant les plus basses DL.50 ; Pour mémoire, la DL.50 chez le rat, pour le CARBARYL est de 233-850 mg/Kg, celle de l'ALDICARB est de 0,46-1,23 mg/Kg. Sa DJA, selon FAO/OMS 86, est de 0-0,01 mg/Kg de poids.

Comme tous les carbamates, il possède une rémanence faible (dégradation rapide dans les végétaux, très peu de résidus, de toutes façons, à effet toxicologique faible).

Il est donc sûr d'emploi pour le consommateur tout comme pour l'utilisateur (sauf évidemment, en cas d'ingestion).

Certes, la voie d'absorption potentiellement la plus importante chez l'homme est dermique et notamment pour le méthomyl dans des conditions thermiques élevées associées à une hygrométrie forte, ce qui est le cas de la l'île de la Réunion. Néanmoins, cette voie d'absorption rend compte d'un très improbable moyen de contamination accidentelle chez l'utilisateur, eût égard à la dose et surtout au temps d'exposition cutanée nécessaire à l'obtention d'une activité anticholinestérasique.

Ainsi chez la souris, la demi-vie de pénétration dermique du produit est de 13,3 minutes; Chez le rat, la quantité nécessaire pour faire chuter de 50%, à la 24^{ième} heure, la valeur de l'acétylcholinestérase est de 4 mg/cm² [6]. S'il était possible d'extrapoler ces valeurs chez l'homme, on obtiendrait un chiffre approximatif de 80 g de produit actif, soit près de la moitié du flacon, appliquée de façon délibérée pendant donc , au moins, plus de 13 minutes.

C. PRESENTATION DE LA REUNION

SITUATION GEOGRAPHIQUE

La Réunion se situe dans le Sud-Ouest de l'Océan Indien, entre l'Equateur et le Tropique du Capricorne, sur le 21ème parallèle. Distante de 10 000 Km de Paris, de 880 Km de Tanarive (Madagascar) et de 210 Km de Port-Louis (Maurice), elle forme avec les îles Rodrigues et Maurice l'archipel des Mascareignes.

De par sa latitude et de par sa superficie modeste (2512 Km²), l'île de la Réunion bénéficie d'un climat tropical à tendance océanique.

POPULATION

La population réunionnaise est caractérisée par la diversité des ethnies, suite aux différents mouvements de population effectués au cours de son histoire.

Elle comprend :

- les Métis (34%) : journaliers agricoles ou petits propriétaires terriens.

- les Créoles Blancs (23%) : en grande majorité des petits propriétaires terriens, agriculteurs pour la plupart. Ils représentent la famille traditionnelle paysanne, à l'image de la campagne française.

- les Malabars (20%) : originaires du Sud de l'Inde, certains ouvriers agricoles ou manoeuvres, d'autres, propriétaires de bien, cadres, fonctionnaires ou exerçant des professions libérales.

- les Cafres (7%) : originaires des côtes Orientales de l'Afrique et de Madagascar (descendants d'esclaves), pour la plupart journaliers agricoles ou manoeuvres.

- les Z'arabes (3%) : originaires de l'Inde, d'obédience musulmane, commerçants.

- les Chinois (2%) : originaires des provinces de Canton et de Guandong, détenant le quasi monopôle de l'alimentation.

- origines diverses (11%) : parmi lesquels les "Z'oreilles" (métropolitains), les Comoriens, Malgaches, et Mauriciens.

ECONOMIE ET SANTE

AGRICULTURE

Depuis 1946, la départementalisation a profondément transformé l'infrastructure économique et la structure sociale du pays.

Le secteur primaire qui employait près de la moitié de la population active dans les années soixantes, n'en comptait plus que 9% en 1982.

Ne disposant d'aucune ressource minérale, la Réunion a toujours eu une vocation agricole fondée sur la production de cultures riches, destinées à l'exportation (café, canne à sucre, vanille, essence de géranium et de vétiver ...).

Aujourd'hui, la culture de canne à sucre, largement subventionnée, reste la principale ressource de la Réunion. Le cours soutenu par le Marché Commun Européen est trois fois supérieur au cours mondial. Avec une production de plus de 200 000 tonnes, ce sucre représente près de 80% des exportations.

Elle occupe les zones littorales jusqu'à 700 mètres d'altitude, essentiellement dans l'Est entre St-Denis et Ste-Rose, et au Sud entre St-Joseph et St-Louis.

Le rythme de pousse de la canne est annuel. La sucrière s'étale de juillet à décembre, animant toute l'île, et mobilisant chaque année une importante main- d'oeuvre saisonnière.

La mélasse, résidu de la séparation des cristaux de sucre, sert à la fabrication du rhum par distillerie : 65 à 85 000 hectolitres de rhum sont produits chaque année, plus du tiers est consommé sur place.

Les autres cultures sont celles du maïs, manioc et cultures maraîchères, dont la production reste très insuffisante puisque 80% des besoins doivent être couverts par l'importation.

Concernant l'élevage, la production locale ne couvre que 45% de la consommation.

Quant à la pêche, elle ne couvre qu'une partie minimale de la consommation locale.

Nous citerons pour terminer les handicaps et les quelques points positifs de ce secteur en crise. Pour les handicaps, crise de certaines productions (géranium, vétyver, tabac, canne), faibles superficies et morcellement important des parcelles, surendettement important, productions faibles, surface agricole utile environ égale à 25 % (métropole 50%) et recul des surfaces consacrées aux cultures industrielles. Quelques points positifs avec essor des cultures maraîchères, des élevages laitiers et de volailles.

ASPECTS SOCIO-ECONOMIQUES PARTICULIERS

L'absence d'industrie, la dépendance vis à vis de la métropole et la démographie galopante ont contribué à infliger à la Réunion le plus fort taux de chômage de la Communauté Economique Européenne (25% de la population active en 1991).

En 1987, l'île comptait 210 000 actifs, dont 137 000 pourvus d'un emploi (65%) et 73 000 chômeurs (35%). Le nombre d'emplois créés par an depuis 1982 est de 3200 environ dont 1000 emplois précaires, alors que 6000 nouveaux actifs arrivent annuellement sur le marché du travail.

L'Aide Sociale représente une source de revenus non négligeable, sous la forme des allocations familiales et du RMI. En décembre 1990, 10% de la population réunionnaise percevait le RMI, soit 16 fois plus qu'en France.

SANTE

Depuis la départementalisation, la lutte contre les maladies tropicales a permis l'éradication de la lèpre et celle du paludisme autochtone (seul persiste le paludisme importé), et le recul spectaculaire des polyparasitoses intestinales.

La densité médicale s'est accrue, elle est de 156 pour 100 000 habitants en 1990, mais elle reste encore inférieure à celle de la métropole (272 pour 100 000 habitants) [22].

Parallèlement, les infrastructures sanitaires et les systèmes de protection se sont considérablement développés. L'Aide Médicale Gratuite est, par habitant, 18 fois plus élevée qu'en métropole.

Le taux brut de mortalité a considérablement diminué, passant de 30 pour mille (1948) à 5,3 pour mille (1990).

L'espérance de vie, plus faible qu'en métropole (73,6 versus 76,6) s'explique par une importante surmortalité masculine liée à la prépondérance de certaines pathologies:

- les maladies de l'appareil circulatoire, en relation avec une alimentation réunionnaise déséquilibrée (hyperlipidique et riche en apport sodé), représentent, comme en métropole, la première cause de décès. Mais elles apparaissent beaucoup plus tôt (dès 25-34 ans), et tuent 3 fois plus.

- la mortalité liée à l'alcoolisme (4,2% en 1988) est 7 fois supérieure à celle de la métropole. A partir de 35 ans, l'alcoolisme tue 10 fois plus d'homme et 3 fois plus de femmes. Les malades meurent de carences diverses, de troubles métaboliques aigus, d'infections. Citons deux particularités locales avec la relative fréquence du SHO'SHIN Béri-Béri, et des pneumopathies à Klebsielles.

Actuellement, la consommation d'alcool, largement favorisée par le désœuvrement, est de 10 litres / habitant / an, celle des adultes de plus de 20 ans est de 19 litres. Il faut noter que par culture et religion, les Malabars et les Z'arabes (23% de la population) n'en consomment presque pas.

- les morts violentes représentent 6,3% des décès contre 4,7% dans l'hexagone.

L'alcool et le sabre à canne sont souvent associés dans les faits divers (rixes, homicides).

- les accidents de la circulation restent très fréquents.

- la mortalité liée au suicide est notable : à structure d'âge comparable, il y a 15% de suicides masculins en plus à la Réunion. Les décès par suicides représentent 3% de la totalité des décès, soit 1% de plus qu'en métropole.

Ainsi, dans ce domaine, la spécificité locale pourrait se résumer en trois points : une surmortalité masculine, des jeunes davantage concernés, et un recours massif aux produits agricoles [8].

En analysant les statistiques fournies par la DDASS (1990-1992), et en étudiant les décès selon les moyens employés, on constate que 31,5% sont dus à des produits agricoles (hommes et femmes confondus) ; Ce chiffre atteint 35,4% chez les hommes, toute classe d'âge confondue, avec une prépondérance pour la classe des 25-34 ans.

Par ailleurs, la ruralité induit :

- premièrement, une incidence élevée 4 à 5 fois supérieure à certaines communes urbaines; par exemple, les communes rurales de Petite-Ile et de la Plaine des Palmistes sont les plus touchées (57 et 48 pour 100 000 habitants), tandis que les communes urbaines de St Denis et du Port sont davantage protégées (14 et 8 pour 100 000 habitants).

- deuxièmement, un recours systématique aux produits agricoles ; par exemple, à Petite-Ile et à la Plaine des Palmistes, 100% des suicides ont été réalisés au moyen de produits agricoles, alors qu'à St Denis, la part des moyens agricoles ne représente que 7% des suicides.

D. LES TENANTS DE CETTE THESE

Le CHG de St Pierre est le seul centre hospitalier du sud de l'île disposant d'un service de Réanimation. Il se trouve au coeur de cette zone agricole, et par la même, est directement impliqué dans la prise en charge de ces tentatives d'autolyse par produits agricoles et donc methomyl

L'idée de réaliser cette thèse est née de l'impression, peut-être subjective au départ, qu'un nombre important voire croissant d'intoxications par ce produit survenait.

Rapidement, il devint évident que le methomyl bénéficiait d'une « popularité » étonnante parmi la population, et que, tout un chacun en âge de raison, connaissait ce produit ainsi que les usages déviants qui pouvaient en être faits. Ainsi, outre les tentatives d'autolyse nous pouvons citer : empoisonnements divers, animaux (domestiques, braconnage), réserves d'eau douce ainsi qu'homicides volontaires.

Par ailleurs force fût de constater qu'en matière de vente la réglementation était quelque peu malmenée avec violation courante des articles R.5155, R.5162, R.5163 du code de la Santé Publique.(cf annexe 1).

Au moment où cette thèse fut écrite, il était devenu nécessaire de produire son identité afin d'obtenir ce produit, ce qui n'était pas le cas trois mois auparavant.

Néanmoins si des obstacles étaient faits à la vente de ce produit, ou à fortiori si la vente en était interdite, il est à craindre que les utilisateurs réguliers ou occasionnels se retournent vers des produits plus anciens type organophosphorés ou organochlorés (le Lindane est toujours commercialisé). La toxicité d'individuelle deviendra alors collective. En effet le délai de carence avec un organophosphoré varie de 15 jours à 30 jours [9].

Aussi l'usage des pesticides relève d'une quadruple réalité [24], **historique** d'abord puisque Homère 10 siècles avant notre ère connaissait les vertus fongicides du soufre, **économique** ensuite puisque la formidable poussée démographique mondiale (6 à 7 milliards d'individus en l'an 2000) corrélée à l'impossibilité relative d'accroître les surfaces cultivables rend nécessaire l'amélioration des rendements.

Deux exemples illustreront la réalité **sanitaire**, le premier est celui du DDT qui permit de libérer du paludisme près d'un milliard d'humains, le second est plus prosaïque mais permet de comparer les rendements à l'hectare du Japon (60 Q/ha) et du Pakistan (15 Q/ha) pour ce qui est de la culture du riz. Si ces pertes pouvaient être évitées, chacun des deux milliards d'individus souffrant de malnutrition recevrait 1,4 Kg de riz par jour.

La dernière réalité comme nous le disions plus avant est d'ordre **toxicologique** avec retentissement sur l'environnement et risque individuel.

Pour exemple, on admet que les quantités de DDT et de PCB déversées dans la nature sont respectivement de 3 et 2 millions de tonnes, on sait que la demi-vie du DDT dans l'eau est de 10 ans, de la dieldrine est de 20 ans et que dans les sols cette durée est de l'ordre de 40 ans. Malgré l'interdiction des pesticides organochlorés en 1970, il est fort probable que l'on en retrouve encore pendant quelques temps dans notre alimentation. Ainsi en 1983, les taux d'imprégnation de DDT étaient loin d'être négligeables puisque l'on retrouvait 2 ppm (particules par million) dans les graisses d'un Européen moyen et 13.5 ppm dans celles d'un Américain moyen.

Pour ce qui est des risques individuels, selon l'OMS, on admet environ 500 000 empoisonnements accidentels par an dans le monde entier avec un taux de mortalité de 1% (dans les pays disposant de centres antipoisons).

En fait, ces intoxication aigues sont facilement appréhendables, quantifiables par opposition aux effets à long terme où les trois vrais problèmes posés au fond sont aspects **mutagènes, tératogènes, et cancérrogènes.**

II. DONNEES ACTUELLES SUR LES INTOXICATIONS PAR CARBAMATES ANTICHOLINESTERASIQUES

A. TOXICOCINETIQUE

1. ABSORPTION

- L'absorption des carbamates est notablement influencée par l'excipient et la voie d'exposition, l'importance de ces facteurs variant parmi la totalité de ces produits.
- Les carbamates sont facilement absorbés durant leur passage dans le tractus gastro-intestinal.
- Les conditions environnementales influencent de façon notable le taux d'absorption cutanée, et par la même, la toxicité observée. Ainsi, hautes températures et humidité rendront compte d'effets plus précoces, plus sévères et plus prolongés qu'en utilisation standard. Le moyen d'exposition, potentiellement le plus important pour l'homme, étant la peau, il est aisé d'en tirer les conclusions qui s'imposent.
- Par ailleurs, le point de vapeur de certains de ces composés les rendent particulièrement sensibles à la température lorsqu'ils sont pulvérisés sur certaines surfaces, ajoutant ainsi, pour l'épandeur, l'effet vapeur à l'effet aérosol habituel.
- Shah et coll [1] ont évalué la vitesse de pénétration dermique du méthomyl marqué par C14 chez la souris ; ainsi la demi-vie de pénétration dermique est de 13,3 min, le marqueur est détecté dans le sang, les tissus, et les excréta entre 5 et 15 min après application.

2. DISTRIBUTION

-
- Une fois absorbés, les carbamates sont rapidement et préférentiellement distribués aux tissus et aux organes, impliqués dans le métabolisme xénobiotique où les concentrations tendent à être les plus élevées.
- Il est à noter que, les carbamates passant très peu la barrière hémato-encéphalique, les effets sur le système nerveux central seront moindres que ceux observés avec les organophosphorés.

3. METABOLISME

- Métabolisme et élimination sont relativement rapides, personne n'ayant pu mettre en évidence une bioaccumulation de carbamates.
- Ainsi, bien que ces composés présentent de larges similitudes dans leur métabolisme, aucun ne peut prétendre être indentique à l'autre ; De plus, on constate qu'il existe des différences d'espèce au sein de cette famille.
- De façon générale, chaque tissu possède une certaine capacité à métaboliser les xénobiotiques, mais le foie est l'organe principal. La plupart des enzymes sont situées dans la fraction liposoluble des membranes du réticulum endoplasmique mais mitochondries, lysosomes, cytosol (pour la plupart des enzymes de phase II) peuvent aussi être impliquées.
- Les biotransformations ont été divisées en deux phases distinctes. La phase I transforme habituellement le xénobiotique en un métabolite plus polaire par l'addition

ou le démasquage d'un groupe fonctionnel, à l'origine d'une fonctionnalisation de la molécule. Si les dérivés de phase I sont assez polaires, ils peuvent déjà être excrétés. Cependant, dans la plupart des cas, les produits de phase I subissent d'autres réactions biosynthétiques, appelées réactions de phase II où des substrats endogènes tels que l'acide glucuronique ou un acide aminé se combinent avec ceux-ci pour former un conjugué fortement polaire. Un trait commun des réactions de phase II est la nécessité d'un intermédiaire activé (cofacteur ou médicament).

- Les produits métaboliques sont habituellements inactifs ou moins actifs que la molécule originelle. Mais il existe des exemples où la transformation aboutit à des produits dont l'activité ou la toxicité est accrue (en incluant mutagénicité, tératogénicité carcinogénicité), ceci porte le nom d'activation métabolique.
- Globalement pour ce qui est des carbamates, les réactions de phase I seront à type d'oxydation ou d'hydrolyse, les réactions de phase II seront à type de glucuro ou sulfoconjugaison, aboutissant à la formation d'un composé hydrosoluble à même d'être excrété par voie rénale.

a) REACTIONS DE PHASE I (oxydation /hydrolyse)

- Les réactions oxydatives sont sous la dépendance du système des mono-oxygénases à cytochrome P450 ou microsomale flavinique, autre type d'oxydase distincte des premières (bien qu'il n'existe pas de distinction claire entre les oxydations dépendant de ces deux systèmes).

- Le système des mono-oxygénases à cytochrome P450 est le produit d'une famille multigénique qui a une importance centrale dans les biotransformations oxydatives de nombreux substrats endogènes (stéroïdes, prostaglandines) et des xénobiotiques.
- Chaque organisme possède de nombreux cytochromes P450 différents dont plusieurs sont sélectivement inductibles par divers composés étrangers.
- Les composants enzymatiques clés de ce système sont la flavoprotéine NADPH-cytochrome P450-oxydo-réductase et le cytochrome P 450
- Les cytochromes P450 sont localisés dans la membrane du réticulum endoplasmique du foie (aussi appelé microsomes hépatiques ou vésicules formées par les membranes du R E lors de la rupture de cellules hépatiques). Quelques cytochromes P450 s'expriment également dans le rein, la peau, le poumon, et le système nerveux central.
- Le cytochrome P450 est un accepteur terminal d'électron et le site de liaison du substrat avec le système microsomal oxydatif.
- Récemment, grâce au génie génétique, il a été mis en évidence que chaque enzyme P450 dérive d'un gène différent et sur cette base une classification en famille et sous famille a été proposée.
- Ces systèmes enzymatiques peuvent subir l'action d'inducteurs tels benz(a)pyrène, coumarines, hormones stéroïdiennes, phénobarbital, ou d'inhibiteurs tels macrolides, quinidine, neuroleptiques.
- Les réactions d'hydrolyse sont, elles, médiées par le système des carboxylestérases.
- La spécificité des estérases dépend de la nature du groupement R plus que de l'atome adjacent. Pour mémoire, les estérases ont été classées en trois catégories selon leur interaction avec les organophosphorés.

- L'hydrolyse des esters peut avoir lieu dans le plasma (acétylcholinestérase non spécifique ou pseudo cholinestérase) ou dans le foie (estérases spécifiques).
- Il faut savoir que l'hydrolyse d'un carbamate aboutira, de façon invariable, à la perte de son activité anticholinestérasique, tandis que les produits d'oxydation, formés par les enzymes microsomiales, peuvent conserver une telle activité - activité qui peut ne pas être forcément moindre que celle du composé initial - et ainsi contribuer à la toxicité d'ensemble (produit + métabolite).
- Ainsi en 1968, Oonnithan & Casida, prouvèrent que le métabolite hydroxylé en C4 du propoxur était 3 fois plus puissant que la molécule initiale. Néanmoins il faut savoir qu'aucun dérivé hydroxylé en C4 n'a pu être mis en évidence in vivo. (le propoxur étant hydroxylé en C5.) [2].
- .Pour ce qui est du méthomyl, chez le rat à la dose de 2 mg/kg, il inhibe les carboxylestérases hépatiques sur une base de 58% (avec du o-nitrophényl butyrate comme substrat).
- In vitro, il n'inhibe pas les monoamines oxidases cérébrales du rat et n'est pas oxydé par une préparation de microsomes hépatiques de porc contenant des monooxygénases FAD dépendantes.

b) REACTIONS DE PHASE II (conjugaison)

- il a été mis en évidence que les métabolites, obtenus par hydrolyse et oxydation des carbamates anticholinestérasiques, étaient excrétés sous forme de glucuronides et de sulfates.

(1) La réaction de conjugaison avec l'acide glucuronique

- La réaction de conjugaison des dérivés hydroxylés ou oxydés, est catalysée par les glucuronyl-transférases microsomiales.
- Cette réaction est notamment détectable dans le foie, les reins et les intestins.
- Comme les cytochromes P450, ces enzymes peuvent subir un phénomène d'induction (par les hydrocarbures polycycliques), sauf par le phénobarbital.

(2) La sulfo-conjugaison

- La réaction de sulfo-conjugaison est catalysée par les sulfo-transférases cytosoliques.
- Le phénobarbital peut jouer un rôle d'induction et augmenter aussi l'excrétion urinaire.
- La répartition entre ces 2 voies de conjugaison, dépend non seulement de la concentration du carbamate, mais aussi du substrat et de l'espèce animale.
- Présent aux différentes étapes du métabolisme, le foie joue donc un rôle important.
- En ce qui concerne le méthomyl,[3] chez le rat il est rapidement métabolisé en méthomyl-méthylol, oxime, sulfoxyde et sulfoxyde-oxime. Ces corps intermédiaires seront transformés en dioxyde de carbone, en acétonitrile et autres composants polaires excrétés par voie urinaire
- Leurs taux respectifs dépendent de la configuration de la molécule qui peut exister sous deux formes ; ainsi le méthomyl dans sa forme lévogyre sera plus stable, c'est celle ci qui sera le plus volontiers utilisée comme insecticide. Elle sera métabolisée en dioxyde de carbone et acétonitrile dans un ratio de 2/1. La forme dextrogyre sera, elle, préférentiellement métabolisée en acétonitrile. La conversion

d'acétonitrile en CO₂ via acétamide (potentiellement carcinogène) n'est pas un processus métabolique significatif chez le mammifère.

4. ELIMINATION

- Après absorption digestive chez le rat de méthomyl marqué par C¹⁴, on constate l'élimination pulmonaire de dioxyde de carbone et d'acétonitrile ainsi que l'élimination urinaire d'autres composants partiellement identifiés, et ceci, dans un ratio de 1/2/1.
- Harvey et ses collaborateurs, en 1973, ont isolé au niveau urinaire : méthomyl,
- S-méthyl-N-hydroxythioacétimide, ainsi que sulfoxyde et sulfone de méthomyl [3].
- Noda ,en 1984, rapporte [4] à propos d'une intoxication chez l'homme avec ingestion de 2,25g de methomyl, que 6 heures après, le produit était présent dans le sang à un taux de 1,61ppm et de 10,91ppm dans les urines. A la 22^{ème} heure, le methomyl n'était plus détectable.
- A l'heure actuelle, de nombreux éléments de toxicocinétique des carbamates anticholinestérasiques ne sont pas encore connus. Certains carbamates ont été mieux étudiés que d'autres ; On a pu mettre ainsi en évidence des différences liées aux voies d'administration, au choix de la molécule, de son substrat et de la dose administrée.
- Les carbamates ont en commun leur rapidité de métabolisation et d'élimination.
- Le rôle du foie est essentiel par l'intermédiaire des différents systèmes enzymatiques mis en jeu. Il peut subir l'action d'activateurs ou d'inhibiteurs enzymatiques.

- La notion de métabolites eux-mêmes toxiques et du caractère saturable des voies d'élimination est essentielle dans le risque toxique de chaque produit.

B. TOXICODYNAMIE

1. TOXICITÉ AIGUE : EFFETS ANTICHOLINESTERASIQUES

a) ORGANES CIBLES : LA SYNAPSE ACÉTYLCHOLINERGIQUE

(1) GÉNÉRALITÉS

- L'acétylcholine est une amine synthétisée par l'acétyl-transférase à partir d'acétyl-CoA et de choline.
- Son catabolisme par hydrolyse sous l'action d'une acétylcholinestérase est rapide.
- Chimiquement, l'acétylcholine est une molécule présentant une extrémité hydrophobe dotée d'un ammonium quaternaire et de trois CH₃, et une extrémité hydrophile portant deux sites qui peuvent se lier au récepteur par des liaisons hydrogènes.
- On a pu exploiter cette conformation stérique en imaginant que ce caractère amphiphile orientait la «clef» acétylcholine par rapport au récepteur.
-
- Le temps d'inactivation de l'acétylcholine est de l'ordre de quelques microsecondes au niveau de la plaque motrice et de quelques secondes au niveau de la jonction nerf vague - muscle cardiaque.
- L'inactivation de l'acétylcholine est contrôlée par hydrolyse et par diffusion.
- L'activité acétylcholinestérase est observée essentiellement sur le versant nerveux.
- On utilise d'ailleurs une coloration de cette enzyme pour repérer les filets nerveux cholinergiques.

- Pour restaurer la sensibilité d'un récepteur et faire cesser la stimulation, l'acétylcholine doit continuellement être éliminée au niveau de ce récepteur.
- Ainsi, en inhibant divers types de cholinestérases, l'ésérine, les organophosphorés ou les carbamates, permettent à l'acétylcholine de s'accumuler aux jonctions cholinergiques ceci expliquant leurs effets pharmaco ou toxicologiques.

(2) ORGANISATION FONCTIONNELLE

- C'est en 1914 que Dale a distingué deux actions pour l'acétylcholine : l'une est une action «parasympathicomimétique» muscarinique, ainsi dénommée parce qu'elle mime les effets de la muscarine, substance tirée de l'amanite tue-mouches ou *amanita muscaria* (un champignon psychodysléptique très commun), l'autre est une action stimulante au niveau du ganglion végétatif, partagée avec la nicotine et dénommée pour cette raison action nicotinique.
- Les récepteurs cholinergiques peuvent ainsi être classés en deux catégories, sur la base de leur sensibilité à différentes drogues qui sont la muscarine, la nicotine, l'atropine et les curares, mais nous distinguerons quatre entités utiles à la compréhension d'une intoxication par carbamates.
- **<>. Les synapses post-ganglionnaires du système parasympathique .**
- Le système parasympathique naît dans les noyaux du tronc cérébral et dans la moelle sacrée. Son action de courte durée se fait dans des régions limitées. Elle n'est pas diffuse comme celle du système sympathique.
- <> le neurone post-ganglionnaire en rapport avec les noyaux oculomoteurs communs innerve le muscle ciliaire et le sphincter pupillaire.

- <> les neurones post-ganglionnaires (de deux types selon qu'ils aient fait synapse dans le ganglion sphéno-palatinal ou sous maxillaire) en rapport avec le noyau salivaire supérieur se distribuent respectivement pour les premiers aux glandes lacrymales et à la muqueuse nasale pour les seconds aux glandes sous maxillaires et sublinguales
- <> le neurone post-ganglionnaire en rapport avec le noyau salivaire inférieur se distribue à la glande parotide.
- <> le neurone post-ganglionnaire en rapport avec le noyau dorsal du X innervent les muscles lisses et les glandes du tube digestif (pharynx, oesophage, tractus gastro-intestinal jusqu'à la moitié du côlon) ainsi que divers viscères (cœur, pancréas, foie, vessie, urètre, rein).
- <> le neurone post-ganglionnaire en rapport avec le parasympathique sacré innervent la moitié inférieure du côlon, vessie et autres organes pelviens.
- La stimulation de la synapse neuroeffectrice du parasympathique où sont transmis les influx de ce système à ces divers effecteurs sera à l'origine des effets dits **muscariniques** expliquant la symptomatologie respiratoire, cardiaque, digestive, urinaire, et oculaire constatée.
- On notera alors chez des patients conscients ou non une dyspnée, une bronchorrhée, un œdème pulmonaire avec selon leurs degrés d'intensité des signes de détresse respiratoire. Ces patients présenteront de façon associée, hypersialorrhée, nausée, vomissements, diarrhée, incontinence urinaire et fécale. Les pupilles seront en myosis serré. Bradycardie et hypotension seront présentes en proportion variables.

- **↔. Les synapses neuromusculaires squelettiques**
- La plaque motrice est la région du myocyte où, sur une longueur de quelques micromètres, s'affrontent une terminaison axonique et une région différenciée de la membrane plasmique d'une cellule musculaire postsynaptique équipée de récepteurs canaux nicotiques à l'acétylcholine. L'axone du nerf moteur dépourvu de sa gaine de myéline mais recouvert par une cellule gliale, la cellule de Schwann, pénètre dans la gouttière neuronale du myocyte. L'axone contient des neurofilaments et des neurotubules, des mitochondries et de très nombreuses vésicules synaptiques contenant le neurotransmetteur : l'acétylcholine.
- La région postsynaptique est caractérisée par une déformation de la membrane plasmique du myocyte (ou du sarcolemme) qui se creuse, forme la gouttière neurale et présente de très nombreux plis jonctionnels constituant l'appareil sous-neural où l'enzyme acétylcholinestérase est particulièrement abondante.
- La surface de la plaque motrice est un chimio-détecteur équipé de récepteurs à l'acétylcholine qui constituent un canal Na^+/K^+ ligand-dépendant, le ligand étant ici l'acétylcholine. Les récepteurs-canaux sont rassemblés au niveau des crêtes des plis jonctionnels, mais également sur les flancs des plis, à l'entrée, donc en correspondance avec les zones actives de la membrane axonique.
- Les molécules d'acétylcholine libérées diffusent dans l'espace et se fixent aux récepteurs de la membrane postsynaptique qui se dépolarise en créant une variation du potentiel, dénommée potentiel de plaque motrice. A partir d'un certain seuil, cette dépolarisation se propage au sarcolemme et induit une contraction musculaire tandis que la cholinestérase stockée dans l'appareil sous-neural

hydrolyse rapidement l'acétylcholine en acide acétique et en choline, permettant une repolarisation de la plaque.

- Pour ce qui est des intoxications nous intéressant la symptomatologie classiquement dénommée **nicotinique** est en rapport avec la « dose » d'acétylcholine, en faible quantité on assistera à la stimulation du récepteur alors que de fortes doses induirait un blocage. Selon le cas de figure on notera alors fasciculations, contractures, ou faiblesse et paralysie musculaire.
- Ces anomalies intéressant également le muscle diaphragmatique, elles contribuent à la détresse respiratoire éventuelle.
- **<>. Les synapses préganglionnaires du système nerveux orthosympathique et parasymphatique.**
- Les synapses sont d'importance moindre dans ce type d'intoxication (les neuro-effecteurs de la médullo-surrénale sont à inclure dans cette catégorie).
- Ces synapses sont donc stimulés par la nicotine, mais sont insensibles à la muscarine, l'atropine ou les curares, sauf à haute concentration.
- Le système sympathique innerve la plupart des muscles lisses de l'oeil, du coeur, des glandes salivaires et de la vessie.
- Il naît dans le tractus intermediolatéralis du huitième segment cervical au deuxième segment lombaire. Chaque segment contient environ 5000 neurones, lesquels se terminent le plus souvent dans un ganglion paravertébral ou prévertébral. La distribution périphérique se fait vers les dermatomes, les vaisseaux; les glandes

sudorales, les muscles pilomoteurs, le coeur; viscères et glandes digestives via les plexus cardiaque, hypogastrique, splanchnique, ou mésentérique.

- Dans le cadre des intoxications nous intéressant, la stimulation de ces récepteurs induira des effets classiquement associés aux effets nicotiques (à savoir, tachycardie, mydriase pâleur. ainsi qu'hyperglycémie).
- Parasympathique et sympathique opèrent souvent de façon antagoniste (pupilles, coeur). Toutefois, l'effet des drogues sur les ganglions autonomes est difficile à prévoir, tout dépendant de l'état d'activation préalable de tel ou tel système. Ceci explique probablement la présentation initiale de certains patients (tachycardie et hypertension).
- **<>. Les synapses cholinergiques du système nerveux central .**
- Il existe de nombreux noyaux cholinergiques dans le système axial (le nucléus basalis de Meynert en particulier), des fibres ascendantes pour le diencephale et l'ensemble du cortex se résolvant par des terminaisons non synaptiques. Le blocage de ce système muscarinique par l'atropine ou la scopolamine à doses élevées induit un délire hallucinatoire ; à doses plus faibles, il perturbe la mémorisation, spécialement celle des événements récents. L'acétylcholine, enfin, semble être impliquée dans la modulation des affects positifs et négatifs, et dans le contrôle du sommeil paradoxal.
- Les perturbations du fonctionnement des synapses cholinergiques notamment des centres respiratoires, cardiomoteurs et vasorégulateurs sont à l'origine des effets centraux. On note troubles du comportement, coma, convulsions, dépression respiratoire et vasoplégie.

(3) CLASSIFICATION DES RECEPTEURS
CHOLINERGIQUES.

- Ils sont séparés en deux groupes traditionnels : les récepteurs nicotiniques, localisés dans tous les ganglions sympathiques et parasympathiques et dans la jonction neuromusculaire ; les récepteurs muscariniques, localisés dans tous les organes cibles du système parasympathique mais également dans certains neurones sympathiques adrénérgiques. Le système nerveux central contient également des récepteurs muscariniques impliqués dans des activités cognitives, les fonctions extrapyramidales, la régulation tensionnelle et respiratoire.

(a) *LES RECEPTEURS MUSCARINIQUES POST
GANGLIONNAIRES DU SYSTÈME
PARASYMPATHIQUE*

- Ils transmettent la cholinergie périphérique. Leur activité muscarinique est inhibée par les parasympatholytiques dont le chef de file est l'atropine : l'alcaloïde de la belladone, en effet, paralyse le sphincter pupillaire et dilate les pupilles, cette propriété «troublante» était connue et utilisée comme artifice de séduction par les belles Italiennes de la Renaissance (Bella donna !).
- Ces récepteurs, stimulés par la muscarine, ne sont pas affectés par la nicotine et les curares.
- L'étude pharmacologique et le binding permettent de distinguer trois types de récepteurs muscariniques, m_1 , m_2 , m_3 , tous trois bloqués par l'atropine.
- Leurs affinités sont différentes pour la molécule anti-ulcéreuse pirenzépine (un antagoniste sélectif de m_1) et pour d'autres substances, ce qui permet une classification.

- La classification des récepteurs muscariniques est compliquée du fait que l'on part d'une classification pharmacologique (récepteurs M_1 , M_2 , M_3 caractérisés par des antagonistes sélectifs), ou chimique (récepteurs m_1 , m_2 , m_3) dont les séquences en acides aminés et les poids moléculaires présentent des variations.
- Un récepteur muscarinique (probablement de type m_1) a été isolé chimiquement et synthétisé par ingénierie génétique ; Ce récepteur de 70 kd comporte 460 acides aminés. L'hydrophobie de certains acides aminés permet de décrire 7 segments intramembranaires d'ancrage et des boucles hydrophiles les réunissant entre eux.
- Il est important de noter que les récepteurs muscariniques de l'acétylcholine font partie, avec les récepteurs adrénergiques et la rhodopsine des bâtonnets rétinien, d'une même famille de récepteurs à 7 segments transmembranaires.
- Tous ces récepteurs sont couplés aux enzymes effecteurs par des protéines G.
- La variation chimique du récepteur peut être considérée comme une simple adaptation à la variation chimique de la sous-unité *alpha* de la protéine G, nécessairement variable, qui peut coiffer différents mécanismes cellulaires.
- L'action transmembranaire du message cholinergique s'effectue par différents mécanismes. Cette diversité explique qu'en fonction de l'organisation transmembranaire de la cellule considérée, l'excitation cholinergique puisse déterminer une hyperpolarisation ou une dépolarisation, par exemple la stimulation du fonctionnement musculaire lisse intestinal ou le ralentissement cardiaque.
- Le rôle d'aiguillage de la sous-unité *bêta* de la protéine G apparaît décisif, les variations chimiques du récepteur proprement dit pouvant être considérées comme les adaptations nécessaires à l'ajustement récepteur-protéine G.

- C'est par les aiguillages dia et transmembranaires réalisés par les protéines G que l'on peut comprendre qu'un même neurotransmetteur puisse entraîner un ralentissement (voire un arrêt) passager du coeur, une vasodilatation par relaxation des myocytes lisses de certains vaisseaux, ou un spasme bronchique par contraction des myocytes lisses des bronches.
- On décrit actuellement 3 types de récepteurs muscariniques M1, M2 et M3, de configurations moléculaires différentes. Leur localisation est présynaptique (M2 et M3) et postsynaptique (M1, M2, M3).
- Toutes les réponses intracellulaires à la stimulation des récepteurs muscariniques sont liées à l'activation d'une protéine G, de structure variable selon le récepteur, et à différents messagers intracellulaires qui peuvent être l'AMPc, la phospholipase A2 ou la phospholipase C.
- Selon l'organe effecteur, l'activation entraîne une augmentation ou une diminution de la conductance potassique, calcique et/ou sodique. Ainsi, l'activation d'un récepteur M1 est responsable d'une dépolarisation post-synaptique, celle du récepteur M2 d'une inhibition cardiaque, celle du récepteur M3 de la contraction de la fibre musculaire lisse, de la sécrétion glandulaire, et d'une inhibition présynaptique.

(b) *LES RECEPTEURS NICOTINIQUES CANALAIRES
ET LA PLAQUE MOTRICE*

- Ces récepteurs sont stimulés par la nicotine et bloqués par les curares, mais ils sont insensibles à l'atropine.
- Le récepteur chez l'homme forme un complexe moléculaire de 250 kd composé de 4 sous-unités glycoprotéiniques, dénommés α , β , γ , δ (selon α_2 , β_1 , γ_1 , δ).
- En microscopie électronique, le récepteur apparaît comme une molécule cylindrique plus haute que large, de 14 nm par 8 nm, et dont chaque extrémité émerge de la membrane cellulaire (5 nm de surplomb par rapport à l'extérieur de la membrane cellulaire de 6 nm d'épaisseur).
- Au niveau de chacune des sous-unités α , la molécule porte un site récepteur pour l'acétylcholine. La sub-unité alpha est présente en double exemplaire et contient le site de liaison des molécules agonistes - acétylcholine- et des molécules antagonistes, d-tubocurarine, par exemple. L'activation du récepteur nécessite l'occupation simultanée des deux sub-unités alpha par deux molécules d'agonistes ; par contre, l'occupation de l'un des deux sites de liaison par une molécule antagoniste suffit à altérer profondément la réponse du système récepteur-canal ionique.
- L'ensemble moléculaire du récepteur présente en son centre un canal ionique non sélectif qui, lors de son activation, permet le transit d'ions sodium, d'ions potassium et très accessoirement de calcium. L'activation des récepteurs par l'acétylcholine va augmenter la fréquence d'ouverture des canaux ioniques ; un quantum d'acétylcholine pouvant provoquer l'ouverture de plus d'un millier de canaux ioniques. Les antagonistes ou curares dits compétitifs ne modifient pas la durée d'ouverture des canaux ioniques mais diminuent leur fréquence d'ouverture. Il est

intéressant de distinguer des agents stabilisants comme la D-tubocurarine qui entrent en compétition avec l'acétylcholine au niveau de ces récepteurs, et des agents dépolarisants comme le dexaméthonium ou la succinyl-choline qui, en se fixant sur le récepteur, bloquent le canal en conformation ouverte

- L'ensemble moléculaire peut être donc considéré comme une structure **allostérique**, la molécule d'acétylcholine jouant le rôle de ligand agoniste. La fixation d'acétylcholine au niveau des 2 sites récepteurs (un sur chaque sous-unité α) permet l'ouverture du canal anionique. Le nombre de récepteurs ouverts diminue avec le temps, même si expérimentalement on maintient constante la concentration de l'agoniste, autrement dit si on réalise une désensibilisation. Il est possible que cela corresponde simplement, dans les conditions physiologiques, à une utilisation alternée des récepteurs de la plaque motrice. La « sécurité » serait ainsi assurée par la redondance des récepteurs, en fait 10 fois plus nombreux qu'il n'est nécessaire pour la transmission d'un potentiel d'action.
- La terminaison nerveuse présynaptique transforme un train de potentiel d'action codé en fréquence en une série de pics de concentration (codage analogique) intrasynaptiques d'acétylcholine, pics aussitôt effacés. Il est à noter que l'énerivation entraîne une variation de la distribution des canaux ioniques..
- La dépolarisation de la terminaison par un potentiel d'action ouvre des canaux calciques voltage-dépendants. Ces canaux sont très proches (ou identiques) des canaux calciques de type L qui, en raison de leur affinité pour la dihydropyridine sont souvent appelés DHP récepteurs. Ces canaux, à haute densité au voisinage des zones actives sont capables de faire entrer du calcium qui, compte-tenu de la faible diffusion de cet ion, aboutit en quelques centaines de microsecondes, à des concentrations locales de $100\mu\text{M}$. La plupart des vésicules contiennent environ

10000 molécules d'acétylcholine (un quantum). On a pu les considérer comme des organelles de stockage, l'acétylcholine étant libérée pendant un temps très court par une ouverture (on parle de vésicule-porte, de vesigate). Il existe diverses molécules motrices calciphiles du cytosquelette (comme la p38-synaptophysine), ou des molécules sensibles à la phosphorylation calcium-calmoduline dépendante (comme la synapse I).

- La théorie des potentiels de plaque motrice miniatures (Katz et Fat, 1950), basée sur la libération séquentielle de quanta d'acétylcholine, permet d'expliquer le potentiel de plaque motrice. A un quanta répond à chaque fois un nombre constant de récepteurs canaux. Ainsi l'arrivée d'un potentiel d'action présynaptique augmente la concentration en acétylcholine dans la fente. L'acétylcholine en se fixant sur les récepteurs post-synaptiques ligand-dépendants, augmente le nombre de canaux ouverts donc le nombre de potentiels miniatures qui dès lors s'additionnent.
- La conséquence de ce phénomène est- l'apparition d'un potentiel de plaque motrice (qui joue le rôle de potentiel post-synaptique), qui dépasse le seuil à partir duquel s'ouvrent les canaux sodiques voltage-dépendants de la fibre musculaire. Les potentiels d'action qui en résultent se propagent le long de la membrane musculaire des invaginations du système T.
- L'acétylcholine synaptique est détruite par hydrolyse. Pour que la cellule musculaire soit parfaitement asservie aux ordres nerveux, l'acétylcholine libérée doit impérativement être rapidement inactivée : le muscle secrète une enzyme l'acétylcholinestérase (« cholinestérase ») qui s'ancre à la membrane basale. Chaque molécule d'enzyme est capable d'hydrolyser 10 molécules d'acétylcholine

par millisecondes. Ainsi l'acétylcholine libérée n'est active que pendant un temps très bref et la chronologie des événements présynaptiques (train plus ou moins rapide de potentiels d'action) présente un reflet fidèle en postsynaptique (même train de potentiels d'action). La fixation d'acétylcholine sur les récepteurs canaux nicotiques aboutit à la genèse d'un prépotentiel qui sert de potentiel générateur pour des canaux sodiques voltage-dépendants.-

(c) *LES RECEPTEURS CHOLINERGIQUES DU SYSTÈME NERVEUX CENTRAL.*

- Ces récepteurs peuvent être de type nicotinique ou muscarinique (mais leur activation ne peut être qualifiée de nicotinique ou muscarinique).

(a) *La neurotransmission cholinergique nicotinique*

- Le système nerveux central est équipé de récepteurs à l'acétylcholine de type nicotinique, proches de ceux des myocytes, mais particuliers aux neurones (ils sont dits de type neuronal). Ces récepteurs cholinergiques neuronaux nicotiques sont différents des récepteurs cholinergiques des myocytes parce qu'ils sont fortement modulés par des systèmes à deuxième messager, plus particulièrement par l'intermédiaire du système de la protéine kinase C. L'agoniste du récepteur est la nicotine, et l'antagoniste la kappa-bungaro-toxine (« bungarotoxine neuronale »).
- Le récepteur neuronal nicotinique est un pentamère de masse moléculaire 290 kd, constitué de quatre sous-unités distinctes (α , β , γ , δ), chacune comportant 4 hélices transmembranaires associées en un pentamère de stoechiométrie $\alpha_2 - \beta - \gamma - \delta$.
- Les récepteurs nicotiques de l'acétylcholine existent sous trois conformations : dans la conformation de repos, le canal est fermé.

- dans la conformation active, le canal est ouvert (les récepteurs présentent alors une faible affinité pour l'acétylcholine, le passage de l'état fermé à l'état ouvert nécessitant de fortes concentrations d'acétylcholine).
- enfin dans la conformation désensibilisée, le canal est durablement fermé, la sous-unité γ jouant un rôle critique dans cette transition conformationnelle.

(b) La neuromodulation cholinergique muscarinique

- L'acétylcholine, dont on a vu le rôle dans la neurotransmission ponctuelle rapide, exerce également un rôle modulateur.
- Elle agit par l'intermédiaire d'un récepteur muscarinique à 7 hélices intramembranaires et d'une protéine G sur l'adénylate cyclase (inhibée), la phospho-inositidase (activée) et un canal potassium à la fois ligand-dépendant et voltage-dépendant.
- Il existe plusieurs isoformes de ce récepteur muscarinique (souvent numérotés de 1 à 5) dont la distribution tissulaire et le type de couplage varie : protéine G et stimulation de la phospholipase C pour M1, M4 et M5, protéine Gi et inhibition de l'adénylate cyclase pour M2 et M3, tandis que M1 et M4, en sus ouvre un canal potassique calcium-dépendant et inhibent un canal potassique voltage-dépendant.

b) LES MÉCANISMES D'ACTION TOXIQUE

- Les carbamates sont des inhibiteurs directs et rapidement réversibles des cholinestérases par carbamylation du site estérasique de ces enzymes.
- Ce caractère réversible, par opposition aux organophosphorés, rend compte d'intoxications réputées classiquement moins dangereuses qu'avec ces derniers.
- La publication de cas d'évolution mortelle démontre néanmoins que le pronostic vital immédiat peut être mis en jeu, faute d'une réanimation adaptée.

- L'action toxicologique (et insecticide) est liée à l'inhibition des cholinestérases. L'inhibition porte aussi bien sur les cholinestérases vraies ou Acétylcholinestérases (dans la nouvelle terminologie : acétylcholine-acétylhydrolase) du système nerveux central, des muscles, des globules rouges que sur les pseudo-cholinestérases ou Butyryl-cholinestérases (dans la nouvelle terminologie : acylcholine-acylhydrolase) du système nerveux central et du plasma.
- Ces cholinestérases ont pour fonction d'hydrolyser rapidement l'acétylcholine fixée sur le récepteur en choline et acide acétique, dans le but de faire cesser la stimulation et de restaurer la sensibilité du récepteur (une molécule d'acétylcholinestérase contient 6 sites de liaison pour l'acétylcholine, chaque site actif peut hydrolyser en moyenne 5.10^5 molécules d'acétylcholine par minute).
- Ainsi, l'accumulation d'acétylcholine non hydrolysée au niveau des récepteurs muscariniques post-ganglionnaires, des récepteurs nicotiques de la synapse neuro-musculaire, des ganglions du système nerveux végétatif, et des synapses cholinergiques centrales expliquera la symptomatologie clinique lors d'une intoxication par carbamates anticholinestérasiques.

(1) Signes cliniques

- Chez tous les mammifères, les signes d'une intoxication sont identiques pour tous les carbamates anticholinestérasiques. Le début et la sévérité des symptômes sont dose-dépendants. Les premiers signes interviennent généralement entre 15 et 30 minutes, ou moins après une administration orale. Comme nous l'avons vu, ces signes peuvent être, par convention, subdivisés en effets muscariniques, nicotiques et centraux.

- -Les effets muscariniques associant, sueurs, hypersialorrhée, larmoiement, myosis, crampes intestinales, vomissements, diarrhée, incontinence urinaire et fécale, bronchorrhée et bronchoconstriction, bradycardie, hypotension, apparaissent en premier et caractérisent une intoxication bénigne à modérée.
- Dans les cas d'intoxication modérée à sévère, les effets nicotiniques peuvent apparaître en premier ou se surajouter aux effets précédemment cités. Ces effets nicotiniques associeront au niveau du muscle squelettique, contractions, fasciculations, faiblesse voire paralysie (ces anomalies intéressant aussi le muscle diaphragmatique). Toujours dans ce cadre, hyperglycémie, pâleur, tachycardie, mydriase peuvent être observées : activation ganglion sympathique, médullosurrénale.
- Ainsi, sur la pupille et le système cardio-vasculaire, les effets muscariniques et nicotiniques sont contradictoires, selon l'état d'activation du système sympathique ou parasympathique.
- Néanmoins la présentation typique retrouvera un patient en myosis serré, une bradycardie sinusale succédant à une tachycardie sinusale fugace (pour mémoire, BAV, anomalies du segment ST, arythmie ventriculaire sont possibles).
- Les cas les plus sévères d'empoisonnement retrouveront la triade muscarinique-nicotinique et centrale. Ces effets sur le SNC associent troubles du comportement, ataxie, dépression respiratoire, hypotension, convulsion et coma .
- De façon générale, la mort ou les signes de récupération interviennent entre 1 heure et quelques heures par rapport à l'exposition. La cause habituelle du décès est la détresse respiratoire due à plusieurs causes qui sont : la bronchoconstriction, l'oedème pulmonaire (du à l'hypersécrétion et à la

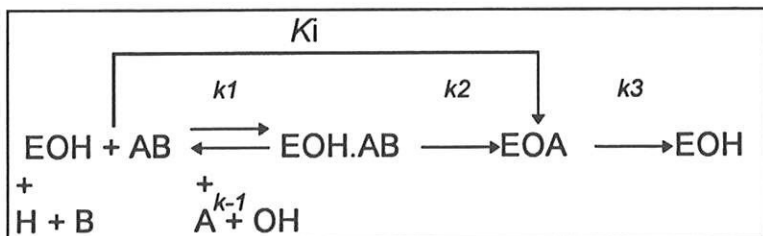
bronchorrhée), la paralysie des muscles respiratoires (dont le diaphragme), et enfin la paralysie des centres respiratoires.

- Le décès est ainsi habituellement imputé à l'asphyxie mais une défaillance du système cardio-vasculaire ne peut être exclue (néanmoins tout ce qui a été décrit à ce propos dans la littérature, l'a été avec les organo-phosphorés, où il est dit que l'action centrale sur les centres vasomoteurs et cardiorégulateurs vient compliquer le tableau hémodynamique). Aussi, hypoxie et trouble du rythme ne peuvent qu'accroître la faillite circulatoire.
- Par ailleurs il semble utile de rappeler ici les effets de l'acétylcholine sur l'endothélium vasculaire, via la libération de monoxyde d'azote (NO), (effets et mécanismes identiques aux vasodilatateurs nitrés). et de s'interroger à propos de la défaillance initiale (centrale ou périphérique) tant les causes d'un choc apparaissent variées, interdépendantes et autoentretenu.
-
- Pratiquement, en présence de symptômes caractéristiques, d'une histoire évocatrice, le recours à la mesure de l'activité pseudocholinestérasique, certes pas toujours disponible partout rapidement ou en routine, mais de pratique plus courante que la mesure globulaire, doit conduire au diagnostic.

(2) Mécanisme d'action toxique

- Les carbamates anticholinestérasiques agissent en induisant une carbamylation d'un site ester de l'acétylcholinestérase. Ils se fixent sur un site analogue à celui de l'acétylcholine, porté par une sérine, et sont hydrolysés sur un mode tout aussi analogue à celui du substrat naturel de ces cholinestérasés --par ces mêmes cholinestérasés--.
-

- Selon CORBETT et ses collaborateurs le processus enzymatique peut être représenté de la façon suivante :



- ou EOH représente l'acétylcholine
- AB le carbamate

- EOA l'enzyme carbamylée
- B un alcool, un oxime ou un phénol
- A le carbamate hétérocyclique dénaturé
- la première partie de l'équation, la formation réversible d'un complexe E OH--AB se fait de façon quasi instantanée.
- Cette affinité E OH--AB peut être caractérisée par une constante de dissociation K_a
- $K_a = K - 1 / K + 1$, plus K_a est petit, plus grande est l'affinité.
- la seconde partie de l'équation (formation de E OA) caractérise la carbamylation d'un site spécifique. Il s'agit d'un site ester porté par une sérine (sur l'enzyme), ce même site pouvant être phosphorylé ou acétylé. Ils'agit d'une liaison covalente.
- la dernière partie de l'équation est une réaction d'hydrolyse où l'on assiste à la décarbamylation de l'acétylcholinestérase.
- Cette hydrolyse est 10^5 à 10^6 fois plus rapide pour un composé méthylé que pour un composé diméthylé. Toutefois cette large différence ne sera répercutée que par un facteur deux ou trois sur leur K_i (réactivité avec l'enzyme). Cette décarbamylation a pour effet de restituer la molécule AchEs dans sa forme initiale
- En résumé, la carbamylation est réversible du point de l'enzyme, mais non de celui du carbamate lequel dans ce processus perdra toute activité anticholinestérasique

par clivage et hydrolyse. La phosphorylation du même site de cette enzyme peut, elle, être irréversible selon le degré de lipophilie de l'organophosphoré (élevé chez les alkyl-thiophosphates).

(3) Quelques points importants

◆ Valeur du dosage des pseudocholinestérases (PsChE) plasmatiques.

- -- Pour préciser au mieux le mécanisme d'action toxique des carbamates, nous situerons celui-ci par rapport à l'autre grande famille de produits anticholinestérasiques : les organo-phosphorés.
- Les carbamates ne passant pas facilement la barrière hémato-encéphalique, la composante « SNC » de l'empoisonnement cholinergique sera habituellement moins marquée qu'avec les organo-phosphorés .
- Deuxièmement, à la différence des organo-phosphorés où l'inhibition des cholinestérases se fait de façon plus prolongée voire irréversible (la réapparition d'une activité cholinestérasique dépendant alors de la synthèse de nouvelles enzymes ou de l'utilisation d'oximes), une réactivation spontanée de l'activité cholinestérasique interviendra dans les intoxications par les carbamates dans la mesure où le complexe, carbamate-cholinestérase formé, est instable (les carbamates ne possédant pas de groupement phosphate).
- C'est pourquoi dans le cadre d'intoxications subaiguës, l'aspect transitoire de l'inhibition rend illusoire le monitoring de surexpositions d'origine professionnelles par dosages des pseudocholinestérases, (à l'inverse des organophosphorés où une chute de 40% du taux de base est un signe d'alarme).

- -La plupart des carbamates méthylés ou diméthylés, in vitro inhiberont plus rapidement une acétylcholinestérase qu'une pseudocholinestérase et parallèlement une réactivation spontanée interviendra plus rapidement avec une acétylcholinestérase carbamylée plutôt qu'une pseudocholinestérase. Ainsi dans l'absolu, il est possible de se trouver en présence de symptômes cholinergiques avec une activité pseudocholinestérasique normale mais surtout in vivo les pseudocholinestérases plasmatiques peuvent être abaissées plus durablement que les cholinestérases globulaires (assimilables par analogie aux cholinestérases synaptiques) et ce, en l'absence relative de symptomatologie clinique.
- Il n'existe donc pas de parallèle absolu entre dosage des pseudocholinestérases et symptomatologie.
- -L'activité cholinestérasique peut être spontanément abaissée dans les cas de figure suivants. Tout d'abord, il existe des variations physiologiques liées à l'âge (décroissance progressive constante avec un maximum d'activité vers 3-4 ans environ 30% supérieure à celle d'un adulte jeune), le sexe (plus élevée chez l'homme), la grossesse (70 à 80 % du niveau préalable dès le premier trimestre jusqu'à 2 à 4 jours après la délivrance) et d'autres paramètres tels : taux de lipides ou de lipoprotéines plasmatiques.
- La maladie intervient avec insuffisance hépatique (de 25 à 50 % du niveau préalable chez 50 à 75 % des patients dans ce cas), les pseudocholinestérases étant synthétisées au niveau du foie. Ceci permet d'avoir une approche de la demi-vie biologique de celles-ci qui est de l'ordre de 12 jours (en phase d'insuffisance aiguë, leurs taux étant normaux). Chez les insuffisants rénaux, on peut n'observer que 30 à 35 % du niveau basal avec une remontée des taux sous dialyse. Les patients porteurs d'une pathologie tumorale peuvent n'avoir qu'une activité de 25%

de la normale. Les grands brûlés peuvent chuter jusqu'à 20 % de la normale, cette anomalie pouvant persister plusieurs mois .

- L'aspect iatrogénique intervient lui aussi par deux mécanismes qui relèvent d'une inhibition plasmatique ou d'une réduction de synthèse hépatique. Nous pouvons citer, outre évidemment l'edrophonium et la neostigmine, les drogues cytotoxiques, les IMAO, la quinidine, l'ecothiopate (en collyre) et surtout le bambuterol, un carbamate bisméthylé qui est une prodrogue inactive de la terbutaline, devant être hydrolysée par les PsChE (en fait il existe une autorégulation de l'hydrolyse du bambuterol par l'inhibition cholinestérasique). La dépression maximale (41-97%) sera vue 2 à 3 heures après administration orale de 30 mg de ce produit.
- Il existe enfin des différences génotypiques ayant des incidences sur le niveau d'activité et surtout des incidences qualitatives (intérêt en anesthésie lors de l'utilisation de curares dépolarisants).

Ainsi, pour conclure avec les PsChE, il est classique de dire que la valeur de leur dosage est discutée, en fait nous dirons qu'elle n'est que de peu d'intérêt dans le suivi thérapeutique mais qu'il apparaît évident qu'elle possède un intérêt diagnostique indicatif.

◆ Cinétique de synthèse des cholinestérases

- Dans l'optique d'une liaison irréversible organophosphoré-cholinestérases, on constate que 10% des pseudo-cholinestérases seront régénérées par le foie en 24 heures ; le retour à la normale pour les cholinestérases globulaires ne se faisant qu'en 90 à 120 jours et l'acétylcholinestérase se régénérant au rythme de 1% par jour. Ce facteur cinétique peut être intéressant à considérer dans le cadre d'une

intoxication quantitativement grave par carbamates car il rend improbable la reconstitution rapide, par synthèse de novo, d'un pool cholinestérasique.

◆ **Actions des dérivés des carbamates**

- Les procarbamates exposent une toxicité atténuée chez les mammifères tout en conservant une toxicité insecticide identique à celle de leur composé parental.
- Fukuto et ses collaborateurs ont montré que, devant la substitution de l'atome d'hydrogène sur l'atome d'azote d'un carbamate méthylé estérifié, on assistera à la conversion ralentie du dérivé vers ce même carbamate et à la possibilité de voies métaboliques alternatives chez le mammifère, sans caractères toxiques.[5]
- Pour exemple, la DL 50 chez le rat du thiodicarb (procarbamate du méthomyl) est de 39 à 136 mg/kg (elle est de 12 à 48 mg/kg pour le méthomyl).
- Pour ce qui est des conjugués formés par les plantes, voie d'intoxication potentielle chez l'homme par ingestion de cultures traitées, ils induiront une toxicité faible en rapport avec les métabolites du produit initial, puisque le métabolisme des carbamates dans la règne végétal est rapide. Les métabolites terminaux tendent à être des composés amino ou gluco ou phosphato conjugués possédant une activité anticholinestérasique atténuée, et en tant que composés hydrosolubles, ils sont à même d'être rapidement absorbés puis métabolisés pour libérer soit des composés libres (avec leur activité propre) ou conjugués, rapidement excrétés par voie urinaire et fécale. Néanmoins la toxicologie de ces métabolites chez les mammifères n'est que partiellement connue.
- Les nitrosocarbamates se révèlent être de puissants produits mutagènes et carcinogènes. La nitrosation spontanée de carbamates pesticides en usage agricole ou dans l'estomac humain sous certaines conditions, a été rapportée comme un risque potentiel pour la santé humaine. Néanmoins, même si celle-ci a été démontrée *in vivo* chez l'homme après ingestion, des taux relativement élevés

de nitrites, d'un précurseur à même d'être nitrosé et de carbamates étaient requis, de tels taux étant relativement rares dans des conditions normales. [6].

◆ Usages mixtes carbamates-organophosphorés

- Leur seul intérêt réside en usage militaire dans une approche prophylactique, et uniquement prophylactique, d'intoxication par organophosphorés (gazs de combats).
- Ceci s'explique par le fait qu'une cholinestérase carbamylée sera réfractaire à toute phosphorylation ou phosphonylation, et qu'une décarbamylation spontanée restituera l'enzyme dans sa forme fonctionnelle .
- Ainsi en prétraitement chez le porc, la physostigmine, à la dose maximale admissible sans perturbations cliniques, associée à de l'atropine, peut réduire la DL50 du soman par un facteur 8. [7].
- Deshpande et ses collaborateurs [8] ont fait des études similaires chez le rat où un prétraitement par physostigmine, 30 minutes avant injection de sarin, réduisait la mortalité à 28%. En coadministration avec de l'atropine la mortalité tombait à 4%.
- Certains ont émis l'hypothèse que les carbamates pouvaient préserver de la survenue de neuropathies périphériques retards, classiques avec les organophosphorés, toujours par le même mécanisme : carbamylation d'une estérase spécifique dite neuropathy target esterase ou NTE.

c) *RELATION DOSE-EFFETS*

- Il semble difficile d'établir une telle relation applicable à tous les carbamates existants, et ce, de façon précise.
- Le degré d'inhibition à un état d'équilibre dépendra des vitesses d'inhibition et de réactivation spontanée, le complexe carbamylé étant instable.
- Néanmoins, cette relation peut être approchée par le biais du ratio : dosage induisant les premiers symptômes / dosage léthal, et ce, par comparaison avec les organophosphorés (OP).
- Pour ces derniers, ce ratio est constant ; pour les carbamates, il est dépendant de la vitesse d'administration, ceci s'expliquant comme nous l'avons déjà vu par la réapparition spontanée plus ou moins rapide d'une activité cholinestérasique.
- Ainsi en 1966, Vandekar & Fajdetic [9] ont montré que le ratio pouvait atteindre 50 (exprimé en quotient), selon la vitesse d'administration de divers carbamates injectés dans les jugulaires de rats. La même expérience réalisée avec du paraoxon (OP), montre que le décès intervient avec une dose à peine 2 fois plus élevée que celle induisant les premiers symptômes, et ce, indépendamment du rythme d'injection.
- Ainsi, par rapport aux OP, le fossé entre la dose induisant les premiers symptômes et la dose létale est large, tout ceci n'étant que relatif. En pratique clinique, la tentation sera grande d'associer vitesse d'administration et importance quantitative de l'intoxication.

2. AUTRE TOXICITE : EFFETS NON ANTICHOLINESTERASIQUES

mutagénicité

Un recul expérimental conséquent indique de toute évidence que les méthyls ou diméthyls carbamates en tant que classe ne sont pas mutagènes (OMS 1986) Neanmoins une faible mutagénicité a été rapportée pour quelques carbamates à des doses tout particulièrement toxiques, (par exemple le carbaryl comme poison du fuseau). En fait ces résultats seraient plus en rapport avec une méthodologie insuffisante (protocoles différents de ceux couramment acceptés aujourd'hui) voire une interprétation erronée des résultats. Quoiqu'il en soit ces résultats n'ont pu être reproduits lors d'études ultérieures.

carcinogénicité

Aucun effet de ce type n'a été décrit avec les carbamates sauf les nitrosocarbamates

immunotoxicité

Relativement peu de carbamates ont été étudiés sous cet angle, il n'existe pas à l'heure actuelle de données claires prouvant l'immunotoxicité de ces produits.

tératogénicité

De nombreuses études corroborent le fait qu'en usage commun ces produits sont dépourvus d'effets de ce type .La tératogénicité est couramment admise pour des doses fortes mais toxiques pour la mère.

effets comportementaux

On note généralement une réduction de l'activité bien corrélée à la chute des cholinestérases sériques ou encéphaliques.en administration injectable aigue (activité spontanée, test d'évitement, rapidité de réponse). A l'inverse, des expositions chroniques alimentaires induisent une augmentation de l'activité spontanée (par exemple bendiocarb chez le rat -OMS 1983-). Ces modifications sont réversibles avec l'arrêt de l'intoxication.

Chez des volontaires humains le carbaryl pris oralement à la dose de 0,12 mg/kg journalièrement pendant 6 semaines n'a induit aucune modification EEG.

Pour conclure, une application thérapeutique de la stimulation des récepteurs M1 est proposée dans le traitement de la maladie d'Alzheimer par un anticholinestérasique, la tétrahydroaminoacridine.

neuropathies périphériques retard

Classiquement décrites avec les organophosphorés, elles sont en rapport avec l'inhibition d'une estérase particulière (neuropathy target esterase = NTE) retrouvée dans les cellules nerveuses des nerfs périphériques et du système nerveux central

Notons que cette description n'est qu'un concept énoncé par Johnson en 1969.

Cette NTE est également présente dans le myocarde et les lymphocytes circulants ce qui permet d'en doser l'activité estérasique et ainsi de prédire l'éventuel développement d'une polyneuropathie. Celle ci se caractérise par une atteinte distale symétrique et sensitivomotrice conduisant à une paralysie flasque associée à une atrophie des membres inférieurs.

En fait quelques très rares cas ont été décrits avec les carbamates notamment le carbaryl avec potentialisation par cimétidine (ralentissement du métabolisme et accumulation de carbaryl) [10].

Rappelons plutôt le rôle protecteur des carbamates évoqué en usage prophylactique, par carbamylation réversible de la NTE. Ceci n'ayant des implications qu'uniquement militaires dans le cadre d'utilisation de gazs de combat (notamment le *soman* pour lequel les oximes se révèlent inefficaces).

syndrome intermédiaire (intermediate syndrome - IMS)

Ce syndrome principalement décrit avec des organophosphorés hautement lipophiles apparaît intéressant à détailler ici de par son mécanisme physiopathogénique

Il a été décrit par Senanayake et Karalliede [11] à propos de 10 cas.

Il consiste chez un patient habituellement conscient en une faiblesse voire une paralysie des muscles proximaux des membres, des fléchisseurs du cou, de la musculature faciale et surtout de la musculature respiratoire, d'où risque vital. Il est clairement distinct de la phase cholinergique aiguë (24-96 heures) et apparaît bien avant la polyneuropathie éventuelle.

Les études neurophysiologiques suggèrent une dysfonction post-synaptique à mettre en rapport avec une lésion myopathique liée à l'accumulation d'acétylcholine au niveau de la plaque motrice.

Cette accumulation est responsable d'une dépolarisation persistante résultant d'une modification des perméabilités de membranes. Ces effets trophiques médiés par l'acétylcholine (dissolution de la bande Z, rupture du réticulum sarcoplasmique) sont à mettre sur le compte d'une perturbation des flux calciques (plutôt que sodiques ou potassiques) Ces flux calciques doivent être distingués du courant calcique associé au couplage excitation-contraction.

Quoiqu'il en soit, même si la réalité clinique de ce syndrome n'apparaît pas contestable, la réalité physiopathogénique elle n'est pas nouvelle.

La sévérité de la myopathie apparaissait dépendre de la durée et du degré critique de l'inhibition cholinestérasique, à l'origine d'événements médiés par le **neurone** incluant une augmentation de la libération du neurotransmetteur et une activité nerveuse antidromique (en direction inverse du sens habituel).

place des inhibiteurs calciques dans le cadre d'un empoisonnement aigu par anticholinestérasiques

D'autres auteurs, probablement de façon indépendante des précédents, même si leur champs d'activité se recoupent se sont donc intéressés à ces produits (entre autres diltiazem nifédipine ainsi que phénytoïne) dans ce contexte, chez l'animal.

Nous citerons parmi ceux-ci Dretchen [12] Henderson & Raines dont les conclusions étaient les suivantes: l'action protectrice des inhibiteurs calciques apparait indépendante et additive à celles de l'atropine et des oximes dans le cadre d'intoxication par organophosphorés et peut être par carbamates. Cette activité n'impliquant pas une quelconque action anticholinergique, anticonvulsivante ou de régénération enzymatique. Pour parvenir à ces résultats il était nécessaire de conclure au préalable (ce qu'indique une revue de la recherche) que les inhibiteurs des cholinestérases exerçaient des effets sur la structure terminale nerveuse n'apparaissant pas en rapport avec leurs propriétés inhibitrices. Ces événements présynaptiques apparaissent déclenchés par des courants calciques et s'expriment sous forme d'augmentation de la libération du neurotransmetteur due à des décharges à hautes fréquences. Celles ci sont soit synchrones et induisent alors sur l'élément postsynaptique une réponse amplifiée ou, asynchrones et l'on constate alors la présence de fasciculations. Actuellement synapse neuromusculaire et ganglionnaire ont été les seules étudiées, néanmoins il est probable que le système nerveux central présente quelques similitudes.

Les inhibiteurs calciques apparaissent capable de supprimer des potentiels dit SBR (stimulus bound repetitive) ainsi qu'une activité dite PTR (post tetanic repetitive activity). Schematiquement en période post tétanique un seul stimuli sur la fibre nerveuse induira une rafale répétitive de potentiels d'action (transmissible au muscle) Ce mécanisme pourrait impliquer une éventuelle différence de potentiel intraneuronale (terminaison nerveuse - axone contigu) permettant une conduction nerveuse anti- et orthodromique.

Ces inhibiteurs calciques paraissent agir de façon relativement sélective puisqu'ils ne modifient pas de façon significative les flux calciques en rapport avec une libération normale de neurotransmetteur.

C. ASPECTS THERAPEUTIQUES

- Nous distinguerons traitement symptomatique et antidote avec quelques données sur l'utilisation éventuelle des oximes.

1. Traitement symptomatique

- décontamination : celle-ci peut être cutanée par déshabillage, douche, savonnage en cas d'accident de pulvérisation (tout en veillant à ne pas contaminer l'intervenant). Elle sera aussi digestive en cas d'ingestion, par la réalisation d'un lavage gastrique suivi de l'administration de charbon activé et d'un purgatif type mannitol (l'utilité de ces deux derniers points n'a jamais été prouvée de façon objective).
- Toutefois, la gravité initiale étant telle, qu'intubation oro-trachéale et ventilation assistée pourront primer dans la prise en charge initiale de ces patients.
- Quoiqu'il en soit, ce lavage gastrique devra être réalisé sous couvert d'un état de conscience satisfaisant, dans le cas contraire, un tube endotrachéal sera nécessaire.
- Les vomitifs type sirop d'Ipéca doivent être évités chez les sujets conscients en raison d'une dégradation secondaire éventuelle de l'état de conscience.
- -oxygénothérapie voire assistance respiratoire toujours de façon préalable à l'administration d'atropine (risques de troubles rythmiques ventriculaires graves sur un myocarde hypoxique).
- -sédation éventuelle si ventilation

- -administration possible d'anticonvulsivants type diazepam ou autre produit hydrosoluble. L'intérêt de la phénytoïne sera évoqué plus avant.

2. Traitement antidote

a) *Utilisation de l'atropine (sulfate d'atropine)*

- Celle ci est l'anticholinergique de choix : de tous les antagonistes compétitifs connus de l'acétylcholine au niveau des récepteurs muscariniques, elle est celle qui possède l'affinité la plus grande pour les trois types de récepteurs ainsi que la puissance la plus forte.
- Par ailleurs, outre cette action prédominante au niveau des récepteurs muscariniques, l'atropine aura un effet très faible au niveau des récepteurs nicotiques, et, à très forte dose, n'induirait qu'un blocage partiel du ganglion végétatif et toujours aucun effet au niveau de la plaque motrice.
- Le bromure de glycopyrronium ne peut être employé de part le risque d'intoxication bromée au vu de la quantité de produit potentiellement utile.
- La N méthylatropine ne passe que très peu la barrière hémato encéphalique.
- Aucune donnée n'est retrouvée dans la littérature à propos de la scopolamine dans ce contexte.

(1) propriétés chimiques

- Alcaloïde des solanacées (*atropa belladonna, datura stramonium, duboisa myoporoides*)
l'atropine est un ester d'une base organique complexe : la tropine avec l'acide tropique.
- L'atropine naturelle est un mélange, à parts égales, de formes lévogyres (L) et dextrogyres (D) de hyoscynamine, les deux isomères pouvant se lier aux récepteurs

muscariniques. Néanmoins la forme D ne possédant pas d'activité anticholinergique, l'atropine naturelle est deux fois moins puissante que l'isomère L pur.

(2) pharmacocinétique

- La pharmacocinétique n'est bien connue que depuis quelques années. Actuellement l'atropine et ses métabolites peuvent être dosés avec une grande précision par chromatographie liquide à haute pression, chromatographie en phase gazeuse ou spectrométrie de masse, avec une grande reproductibilité, ce pour des concentrations supérieures à 0,1 ng/ml.

◆ ***voies d'administration :**

- -voie orale : l'absorption se fait principalement dans le duodénum et le jéjunum. La C_{max} est atteinte en une heure environ. La biodisponibilité est faible : pour induire le même degré de tachycardie, la dose per os doit être deux fois plus élevée qu'IM. Il existe une corrélation positive mais faible entre concentration plasmatique et effets sur la fréquence cardiaque.
- -voie intramusculaire : La C_{max} est atteinte entre 15 et 30 minutes avec une grande variabilité dans les valeurs de T_{max} de part une résorption irrégulière chez l'adulte. Ceci ne semble pas être le cas chez l'enfant où la C_{max} est atteinte en 30 minutes. Toutefois chez l'un comme chez l'autre, absence de corrélation entre concentration plasmatique et effets pharmacodynamiques.
- -voie intraveineuse : la distribution est rapide (demi-vie de distribution d'environ 1 minute) avec une concentration plasmatique décroissante en 8 à 10 minutes, le taux d'atropine à ce moment ne représentant plus que 5% de la dose administrée.

- -voie rectale : uniquement étudiée chez l'enfant et à dose identique, le pic de concentration atteint en 30 min est 3,2 fois inférieur à celui observé par voie IM. Chez les enfants dont le poids est inférieur à 15 Kg, ce pic est encore plus bas, par effet de premier passage hépatique plus important ou par volume de distribution plus grand.
- -voie oropharyngée, de peu d'intérêt en clinique, sauf en cas d'arrêt cardiaque avec abord veineux difficile. (résorption moins bonne que par voie IM ou SC).
- -voie endotrachéale : tolérable là aussi en cas d'abord veineux difficile ; en cas d'inhalation, les concentrations sont identiques à celles retrouvées après injection IM de la même dose (2 mg). Néanmoins cette voie est saturable, le processus d'adsorption étant limité (l'augmentation des doses n'entraînant pas d'augmentation proportionnelle des concentrations sanguines).

◆ ****paramètres pharmacocinétiques :**

- A la dose de 0,02 mg/kg : le temps de demi-vie de distribution est de $1,7 \pm 0,1$ min,
- le temps de demi-vie d'élimination est de $3,0 \pm 0,9$ heures, la clairance plasmatique totale est de $6,8 \pm 2,9$ (ml/min/kg).
- Chez la femme enceinte, le passage transplacentaire de l'atropine est très rapide avec équilibre entre concentrations maternelle et foetale.
- Le passage de la barrière hémato encéphalique est lent, incomplet et sans atteinte de l'état d'équilibre.
- Quelques facteurs, comme l'âge, peuvent intervenir sur la pharmacocinétique; ainsi chez l'enfant de moins de 2ans et chez le sujet de plus de 65ans la demi-vie d'élimination est allongée par augmentation du volume de distribution chez l'enfant et par diminution de la clairance chez le sujet âgé. L'âge ne modifiant pas la fixation protéique. L'hypothyroïdie entraîne une élévation des pics sériques, une augmentation

de la biodisponibilité par voie IM et une réduction de 40% de la clairance totale avec allongement de la demi-vie d'élimination. Par contre, hypovolémie (diminution du volume de distribution) ainsi qu'**hypotension** n'entraînent aucunes modifications des paramètres pharmacocinétiques. Enfin la pharmacocinétique n'est pas influencée par le sexe.

◆ *****métabolisme et excrétion :**

- L'atropine est en partie métabolisée dans le foie par le système des monooxygénases microsomales. La clairance hépatique est de 476 +/- 136 ml/min, avec un taux d'extraction hépatique de 0,32, ce qui fait classer l'atropine parmi les médicaments partiellement dépendants du débit sanguin hépatique. La dégradation fait intervenir une déméthylation de l'acide tropique, on a pu isoler dans les urines : atropine, noratropine, tropine, un dérivé oxydé de la tropine, et acide tropique. Ainsi après injection IV, l'excrétion rénale sous forme inchangée représente 57% de la dose injectée (29% sous forme de tropine).
- La clairance rénale est de 656 +/- 118 ml/min (proche du flux plasmatique rénal qui est de 712 +/- 38 ml/min), ceci suggérant un mécanisme de sécrétion tubulaire.
- L'atropine possédant une liaison ester pourrait parfaitement être hydrolysée par le système des estérases mais la sélectivité pour le substrat étant variable selon les espèces, l'atropine sera rapidement détoxiquée par hydrolyse chez le lapin mais non chez l'homme;
- Pour conclure, insuffisance rénale plus qu'insuffisance hépatique, peuvent avoir une incidence sur la pharmacocinétique de l'atropine.

(3) pharmacodynamie

◆ ***effet centraux**

- on observe classiquement aux doses cliniques une excitation, celle ci semble en rapport avec les effets périphériques de l'atropine (sécheresse de la bouche, difficultés d'accomodation...) ; en fait son action centrale intrinsèque relève d'une sédation modérée (10 fois inférieure à celle de la scopolamine, autre anticholinergique passant plus facilement la barrière hémato-encéphalique).
- Pour l'une comme pour l'autre, il faut utiliser des doses très élevées pour observer état confusionnel, hallucinations ou coma. L'atropine possède un effet amnésiant 8 à 9 fois inférieur à celui de la scopolamine.
- L'action stimulante au niveau des centres respiratoires bulbaires ne se manifestera qu'avec des doses très importantes d'atropine (les effets de la scopolamine étant moins nets et surtout variables selon la sensibilité du sujet : soit dépression, soit stimulation respiratoire).
- Action antiémétisante (dépression du centre bulbaire du vomissement).

◆ ****effets cardiovasculaires :**

- - -fréquence cardiaque : effets biphasiques avec bradycardie suivie d'une tachycardie. La bradycardie survient pour des doses faibles (0,3 mg). Elle est liée à une stimulation du centre vagal et/ou à un mécanisme périphérique. Quelque soit le mécanisme évoqué, la réponse biphasique se situe au niveau du noeud sinoauriculaire et quelle que soit la dose, l'atropine entraîne toujours une accélération de la conduction au niveau du noeud auriculoventriculaire. A partir de 0,5mg, on observe une accélération de la fréquence cardiaque proportionnelle à la dose administrée (avec un maximum de 3 mg IV). Paradoxalement, on peut observer 15 à 50 min après

administration IV, une bradycardie secondaire. Pour mémoire, la scopolamine est moins tachycardisante en intensité et en durée que l'atropine ; le glycopyrrolate est lui considéré comme deux fois plus puissant mais uniquement chez le sujet anesthésié.

- - -débit cardiaque : après administration IV, élévation du débit cardiaque avec volume d'éjection inchangé ou diminué, résistances périphériques et PVC abaissées.
- - -rythme cardiaque : arythmies (dissociation auriculoventriculaire, BAV, rythme nodal, ESV) toujours possibles 60 à 90 secondes après administration IV (juste avant la survenue de la tachycardie), témoignant du passage de l'effet agoniste à l'effet antagoniste au niveau du nerf vague. Les faibles doses (0,2 à 0,4 mg) sont les plus incriminées dans la genèse de ces arythmies. Néanmoins, les plus fortes pourraient contribuer à l'exacerbation du système adrénergique avec potentialisation des effets bathmotropes positifs des catécholamines, a fortiori en cas d'hypoxie.

◆ *****effets respiratoires :**

- - -bronchodilatation : celle-ci porte essentiellement sur les bronches de gros calibre induisant une augmentation de 30% de l'espace mort anatomique, avec chez le sujet éveillé, une augmentation de la ventilation minute pour maintenir la capnie constante. Chez le sujet anesthésié, amélioration du VEMS, de la capacité vitale et du débit expiratoire.
- - -réduction des sécrétions trachéo-bronchiques : grande variabilité interindividuelle avec un effet asséchant limité par le volume des sécrétions. Action principale au niveau des cellules muqueuses. Pas de modifications de la viscosité de ces sécrétions.

◆ ****effets digestifs :

- - -effet antisialagogue : intensité proportionnelle à la dose administrée, 1mg IV induisant le blocage de 75% des sécrétions salivaires. Durée d'action d'environ 3 heures.
- - -sécrétions digestives : réduction peu marquée du volume de sécrétion gastrique et de sa concentration en ions H⁺. Effets négligeables sur les autres sécrétions digestives.
- - -réduction de la vidange gastrique avec diminution du tonus du bas oesophage exposant au risque théorique de régurgitation.
- - -action dépressive puissante sur le tonus et la motilité de l'intestin grêle et du colon.

◆ *****effets urinaires

- rétention urinaire possible (dépression tonus et contractilité des fibres musculaires lisses).

◆ *****effets oculaires

- effet mydriatique aussi bien après administration locale que parentérale, avec paralysie de l'accommodation, photophobie et augmentation de la pression intra-oculaire, ce dernier point limitant en théorie l'emploi du produit chez le glaucomateux. En fait cette restriction n'est valable qu'en application locale, l'administration par voie systémique étant possible avec un risque limité, l'administration locale de pilocarpine à 20% pouvant de toute façon contrebalancer ces effets modestes. Diminution de l'incidence du reflexe oculo cardiaque.

- *****augmentation de la température centrale par blocage de la sudation, une dysrégulation centrale n'étant pas exclue.

(4) modalités d'atropinisation optimale

- Celle-ci ne doit avoir lieu que sous couvert d'une oxygénation suffisante, les doses préconisées dans la littérature étant celles entraînant des signes de parasympholyse. Ainsi le plus simple semble d'administrer de 0,5 à 2 mg de sulfate d'atropine toutes les 15 à 20 minutes jusqu'à obtention d'une atropinisation complète.
- Le meilleur critère d'évaluation de cette atropinisation semble être l'assèchement des sécrétions bronchiques et muqueuses, les autres critères classiquement évoqués à savoir tachycardie et mydriase pouvant être des indicateurs peu fiables car potentiellement en rapport avec une stimulation nicotinique ganglionnaire. Néanmoins, la constatation d'une dilatation pupillaire succédant à un myosis immédiatement après injection d'atropine est un facteur à prendre en compte même si le caractère réponse pupillaire n'apparaît que partiel ou temporaire. Enfin, l'existence d'une tachycardie ne contre indique pas l'utilisation de l'atropine .
- Rougeur et sécheresse de la peau peuvent être utiles à considérer.
- Une fois l'atropinisation complète obtenue, des bolus répétés ou une administration continue à la seringue électrique seront nécessaires pour maintenir une efficacité thérapeutique. La seconde attitude semble la plus logique à la fois par économie de temps et par réduction des fluctuations des taux plasmatiques d'atropine. Toutefois il convient de ne pas oublier la nécessité d'un recours possible à l'injection par bolus en cas de besoins cliniques et ce parce que la demi-vie de l'atropine est courte.
- Les critères d'arrêt relèvent uniquement de considérations cliniques.

- Les effets secondaires, outre le classique délire atropinique traduisant une suratropinisation, sont plus rarement observés : ainsi troubles rythmiques ventriculaires sur un myocarde hypoxique, quelques développements de psychoses ou de rigidités spastiques à l'arrêt du traitement.
- Il semble plus important de parler de l'iléus paralytique induit, pouvant favoriser un éventuel relargage du produit.
- Le délire atropinique avec désorientation, hallucinations, agitation motrice, résistance à une éventuelle ventilation nécessite une réduction des doses.
- En fait, l'éventualité d'un surdosage en atropine dans ce contexte n'a jamais constitué un souci majeur. La clonidine, qui possède par ailleurs une action protectrice contre les effets centraux du soman (OP), a été utilisée en usage concomittant avec des benzodiazépines dans le cadre de surdosages en atropine.

b) Place des oximes.

- Introduits par Wilson et Ginsburg en 1955, les antidotes régénérateurs des cholinestérases, largement utilisés dans le cadre d'intoxication aux organophosphorés, du type pralidoxime (PAM), chlorure de pralidoxime (2PAM), mésylate de pralidoxime (P2S), sont ici réputés moins efficaces ou inefficaces voire parfois agonistes partiels, et ainsi sont susceptibles d'aggraver une intoxication par carbamates.
- Quelques oximes sont susceptibles d'avoir une légère action antidotale sur le carbofuran et le dioxicarb chez la souris Il en est de même pour le 2PAM, le P2S et le toxogonin sur l'aldicarb . Quoiqu'il en soit, dans ces deux cas de figures, l'atropine se révèle être l'antidote le plus efficace.

- De plus, même si le 2PAM est inefficace sur le carbofuran, le methicarb, le mexacarbate, le thiodicarb, il a été prouvé qu'il ne pouvait exacerber les signes cliniques d'empoisonnement, voire même perturber les effets atropiniques.
- Par contre, de multiples études, [14 15] ont prouvé que l'utilisation d'oximes, dans le cadre d'intoxications par le carbaryl, pouvait être dangereuse, les activités toxicologiques des carbamates et de l'oxime se révélant synergiques. Ceci est le seul exemple de synergie décrit en toxicologie des carbamates, exemple qui par ailleurs nécessiterait quelques investigations supplémentaires.
- Nous citerons les résultats d'une étude soviétique (Kokshareva en 1982) où le diethyoxime (toujours non identifié) à la dose de 20 mg/Kg était aussi efficace que l'atropine dans le traitement d'intoxications par divers carbamates insecticides. La DL50 était réduite dans une proportion de 3 à 9 pour le carbofuran, le dioxicarb, l'ethiofucarb et le pirimicarb.
- Le diethyoxime permettait de recouvrir une activité cholinestérasique à la fois centrale et périphérique (y compris au niveau de la plaque motrice) ; De plus, en coadministration avec de l'atropine, on notait des effets additifs.
- Pour conclure, KURTZ [13] recommande que le PAM ne soit pas utilisé, sauf dans les cas où l'atropine a été prouvée comme inefficace ou dans le cadre d'intoxications mixtes organophosphorés carbamates.

III. ETUDE CLINIQUE

A. MATERIEL ET METHODES

1. PHASE PRELIMINAIRE

a) *Etude de la problématique*

Les intoxications par methomyl à la Réunion constituent un problème de santé publique. Un nombre d'allure croissant est constaté. Il s'agit le plus souvent d'intoxications dans un but autolytique. La mortalité préhospitalière est importante.

Ces intoxications, de par leur dangérosité, leur efficacité semblent connues de tous, des évènements récents ayant été largement médiatisés.

Les suicides représentent 3,4% des décès à la Réunion en 1992 contre 2,2% en Métropole. Ramené au nombre d'habitants, le nombre des décès (pour 100000 habitants par an) est respectueusement de 19,1 à la Réunion et de 20,9 en Métropole. Si la mortalité est voisine, l'incidence des tentatives de suicide est plus élevée à la Réunion (335 TA pour 100000 habitants par an) qu'en Métropole (210 TA pour 100000 habitants par an). A la différence de la Métropole où le suicide abouti est surtout le fait du sujet âgé, les suicidés à la Réunion sont beaucoup plus jeunes. Dans plus de 30% des cas il s'agit de produits agricoles. Cependant les statistiques sont imprécises sur la part imputable aux insecticides anticholinestérasiques.

Au vu des données de la littérature, la gravité des intoxications par carbamates anticholinestérasiques apparait peut être sous estimée parce que méconnue;

Au contraire les organophosphorés ont fait l'objet d'études plus approfondies, d'où il ressort que le risque toxique est plus élevé avec ces derniers. Ceci s'explique par un caractère prolongé voire irréversible du mécanisme toxique.

De par leur expérience clinique, les auteurs de ce travail ont évoqués certains éléments spécifiques qui ont uniquement valeur d'orientation :

- existence d'une mortalité préhospitalière non négligeable avec prédominance d'un tableau d'insuffisance respiratoire aigüe d'installation rapide.

- cette gravité précoce justifiant une mise en route rapide de moyens d'interventions et de réanimation préhospitaliers avec des délais courts.

- en dehors de ces tableaux d'emblée gravissimes, la normalisation des paramètres cliniques et paracliniques est souvent constatée en quelques jours sous traitement symptomatique. Ceci semble superposable aux données toxicologiques.

- d'autres tableaux ont une évolution plus prolongée, voire retardée, faisant évoquer certaines similitudes avec les organophosphorés.

b) Définition des objectifs

A partir de l'étude de la problématique, les auteurs ont défini certains objectifs qui ont guidé la réalisation de cette étude clinique :

- préciser le risque toxique (éléments cliniques et paracliniques) de l'ingestion de methomyl et ce dès la prise en charge préhospitalière dans la phase aigüe ou grave.

- apprécier la gravité selon l'importance du tableau initial, l'évolution, les complications liées ou non liées à la maladie.

- prendre en compte le facteur temps, délai de prise en charge, délai et durée de traitement, durée d'évolution.

- préciser les options thérapeutiques, type de traitement, posologie, délai et durée d'administration.

- à partir de ces différentes données, chercher à mettre en évidence des indices de gravité par l'existence de corrélations.

- apprécier le problème de santé publique à la Réunion en cherchant à définir des groupes à risques selon l'âge, le sexe, l'activité socioprofessionnelle, l'origine géographique.

c) Choix du type d'enquête

Afin de répondre à ces objectifs, une enquête épidémiologique a été réalisée.

Le principe d'une enquête rétrospective a été retenu.

De part ces objectifs, cette enquête sera descriptive et analytique.

2. PROTOCOLE D'ECHANTILLONAGE

a) Définition de la population.

C'est la population de référence parmi laquelle est faite cette enquête. C'est parmi elle que sera dénombré le nombre de cas ou d'unités, à savoir d'intoxications par ingestion de methomyl.

Sa définition et son dénombrement exact permettront le calcul des taux de mortalité et de morbidité.

Cette population est définie par des critères chronologiques et géographiques :

- chronologique : du 1^{er} janvier 1991 au 15 mars 1995

- géographique : se superposant à une zone d'attraction médicale qui comprend le CHG de St Pierre avec un SMUR, un SAU (service d'Accueil et d'Urgence pleinement opérationnel depuis l'ouverture en décembre 1993 d'un service Porte) et un service de Réanimation Polyvalente.

b) Définition des unités

(1) Les critères d'inclusion

Tous les patients répondant aux caractéristiques chronologiques et géographiques de la population choisie, quelque soit le sexe, l'âge, l'ethnie ou la religion.

En l'absence de confirmation par dosage toxique du methomyl ou de ses dérivés, des critères d'authentification ont été retenus :

- intoxication avouées par le patient avec symptomatologie compatible.
- intoxication évoquée par un médecin sur place au vu des données matérielles avec symptomatologie évocatrice.
- dans le cadre d'homicide résultat d'enquête judiciaire.

(2) Les critères d'exclusion

En ce qui concerne cette enquête rétrospective, aucune clause éthique n'a été retenue. Le principal critère d'exclusion a été l'absence d'authentification possible.

c) Définition des sources d'information

Les différents registres hospitaliers (S.M.U.R, Admission aux urgences).

En ce qui concerne les patients décédés en dehors de la prise en charge pré-hospitalière, il n'a pas été possible d'exploiter le registre des décès de la D.D.A.S.S., celui-ci étant imprécis dans les déclarations de décès pour insecticides.

Ceci constitue un biais dans l'évaluation de la mortalité, dans le sens d'une sous-estimation.

3. RECUEIL DES DONNEES

a) Les sources

Différents types de dossiers médicaux ont été analysés selon les différentes structures ou services intervenants : S.M.U.R., Réanimation polyvalente, services de Médecine.

b) La grille de saisie

Les auteurs ont retenu environ 70 paramètres afin de préciser différents items qui sont :

- *état civil* : identité, sexe, âge

commune et zone d'habitation

profession

- *antécédents*

- *description de l'intoxication* : . methomyl : -la quantité ingérée

-le délai entre l'ingestion et la prise

en charge, si celui-ci est précisable.

. autres toxiques associés : quantité et

qualité.

- *prise en charge initiale* : - mode et délai (médicalisé ou non)

-examen clinique regroupé en syndromes : syndrome muscarinique, syndrome nicotinique et atteinte du S.N.C..

-examens biologiques initiaux :

pseudocholinestérases, kaliémie, calcémie, phosphorémie, gaz du sang artériels, taux de globules blancs, glycémie, autres modifications.

- *traitement* : -type : atropine, lavage gastrique, absorbant, purge, amines vasopressives, remplissage, intubation, ventilation assistée, sédation-curarisation.

-posologie

-délai

-durée

- *évolution clinique* : -durée d'hospitalisation (limitée à la période de risque vital, lié directement à l'intoxication ou aux complications)

-décès et délai, ou survie avec ou sans séquelles

-complications liées ou non à l'intoxication

- *évolution biologique* : évolution des cholinestérases

c) *Validation et gestion des résultats*

L'exhaustivité des recueils a été contrôlée et l'identification vérifiée.

L'ensemble de la saisie a été informatisée et gérée par le logiciel EXCEL5.

B. RESULTATS

Selon les critères d'inclusion précédemment définis, 56 intoxications par absorption de methomyl ont été retenues.

1. REPARTITION DES INTOXICATIONS SELON LE SEXE ET L'AGE (figure 1, 2 et 3)

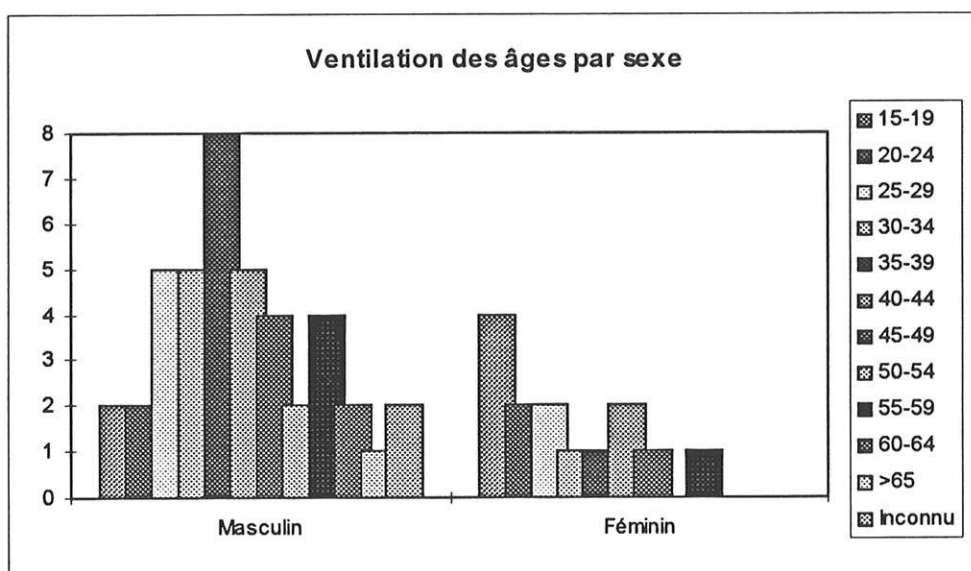


Fig 1

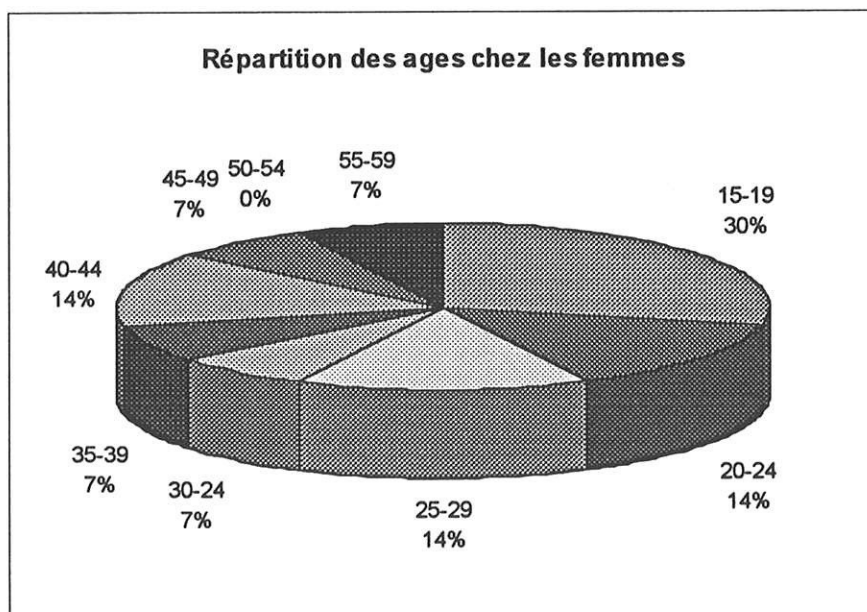


Fig 2

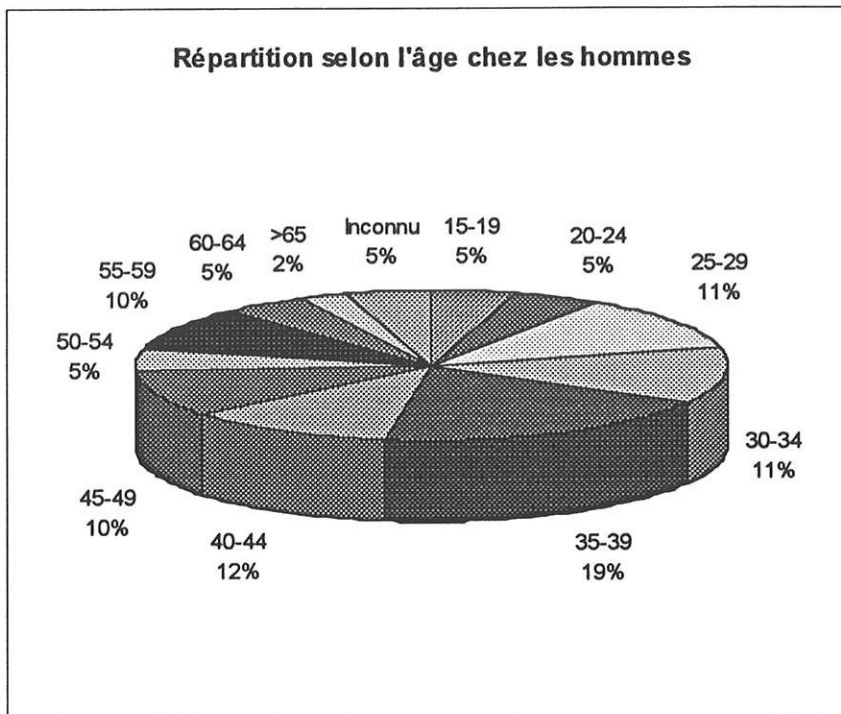


Fig 3

Les femmes représentent 25% (14) des intoxications, se répartissant de façon homogène entre 15 et 59 ans.

Les hommes représentent 75% (42) des intoxications, dont 75% se répartissent entre 25 et 59 ans.

De plus, quelque soit le sexe, il n'est pas constaté de fréquence plus élevée dans une certaine classe d'âge.

2. REPARTITION SELON LES CIRCONSTANCES

- Dans un cas (2%) il s'agissait d'un empoisonnement (homicide volontaire).
- Dans 41 cas (73%) l'intoxication était volontaire dans un but autolytique.
- Dans les 14 autres cas, la raison n'a pu être précisée (pour 12 patients décédés).

3. REPARTITION SELON LE LIEU GEOGRAPHIQUE

a) Selon la commune (fig 4)

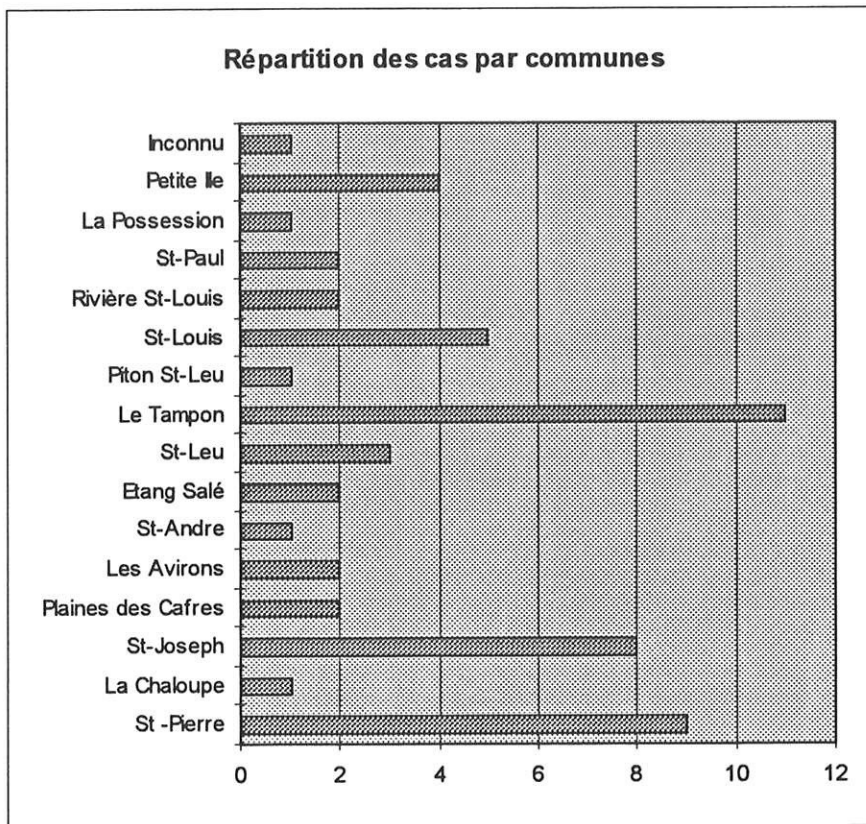


Fig 4

Les communes de St-Pierre, Le Tampon, St-Joseph regroupent à elles trois le domicile de près de 50% des patients.

Pour les communes dont les seuls centres de référence médicale est le centre hospitalier de cette étude, il est possible à partir du recensement de population de 1990 d'estimer l'incidence cumulée sur la période considérée du 01/1991 au 03/1995 (Fig 5) :

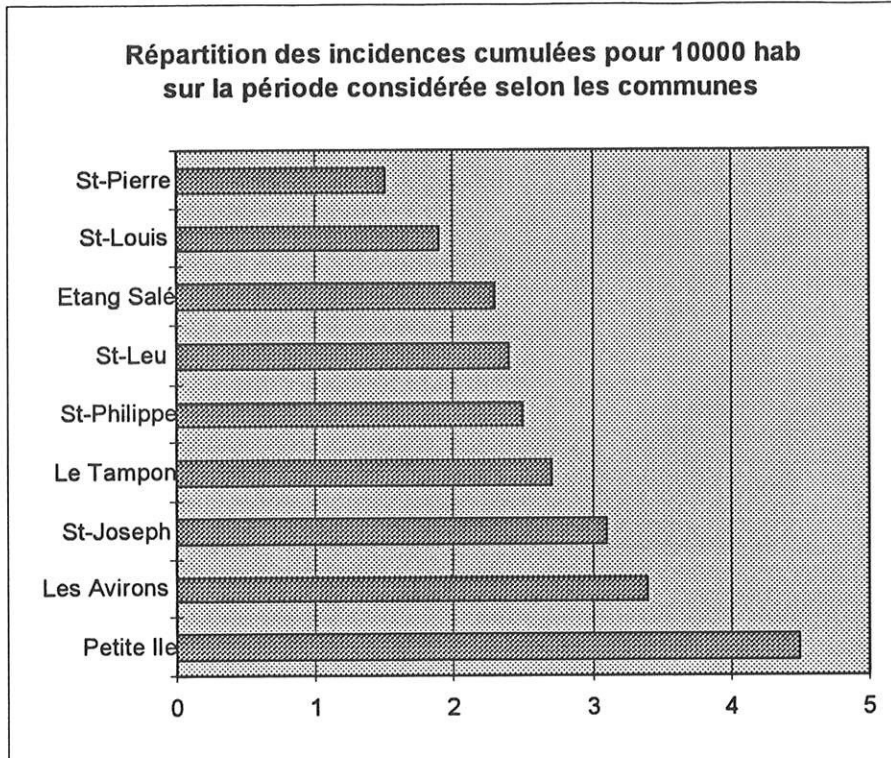


Fig 5

De la même façon les *probabilités de décès* pendant la période considérée :

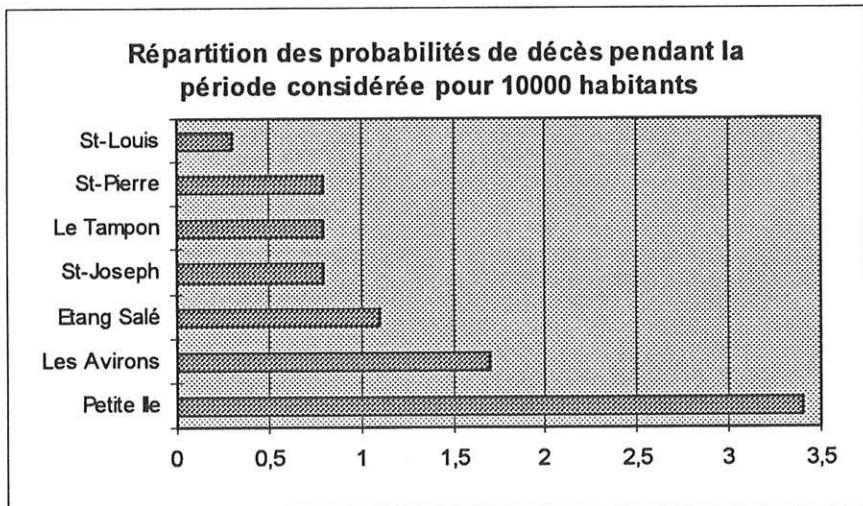


Fig 6

b) Selon le type de zone : agricole ou urbaine

Pour 55 patients, il a été possible de préciser le type urbain ou agricole de la zone d'habitation. 43 patients (76.7%) habitaient en zone agricole, sans différence de répartition, selon le sexe (Fig 7) :

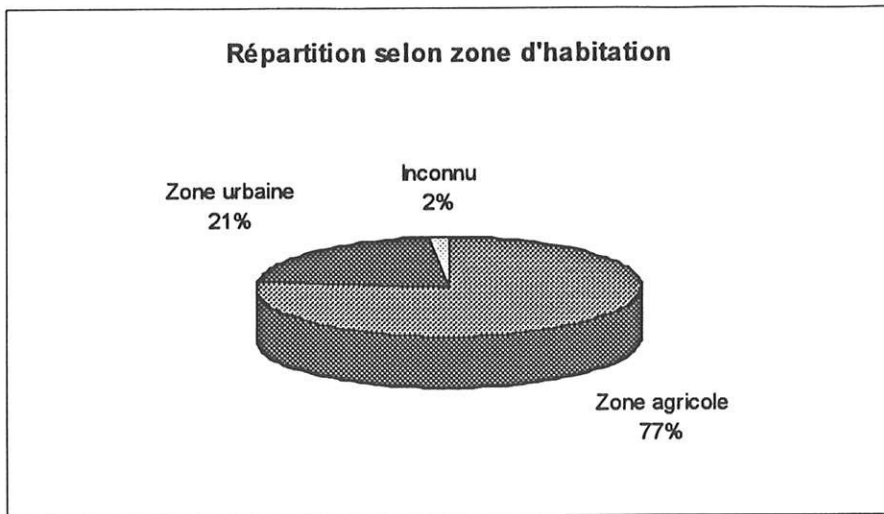
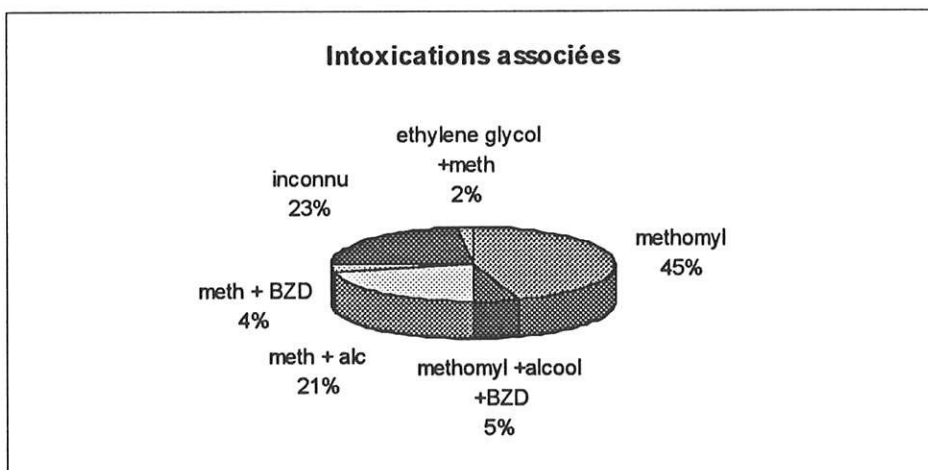


Fig 7

4. REPARTITION SELON LE TYPE D'INTOXICATION

a) *Intoxications associées*

Leurs présences ou non ont pu être précisées pour 43 patients, seuls 18 d'entre eux présentaient une intoxication associée, dont 15 avec une éthanolémie entre 0.8 et 2.8 gr/litre.

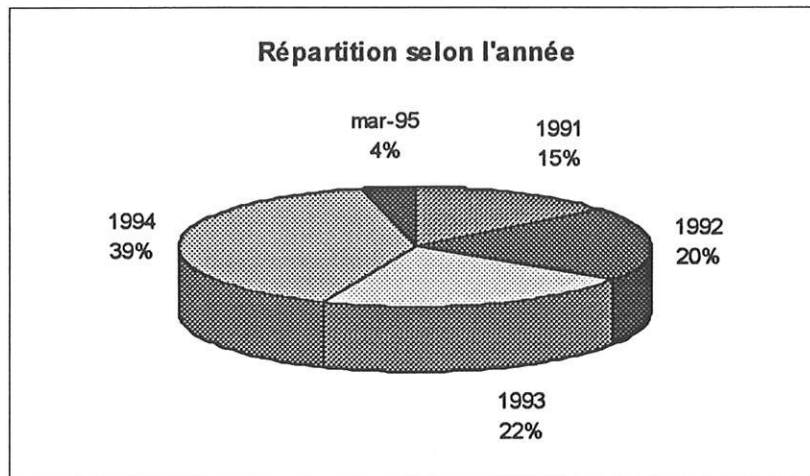


b) *Selon la quantité ingérée*

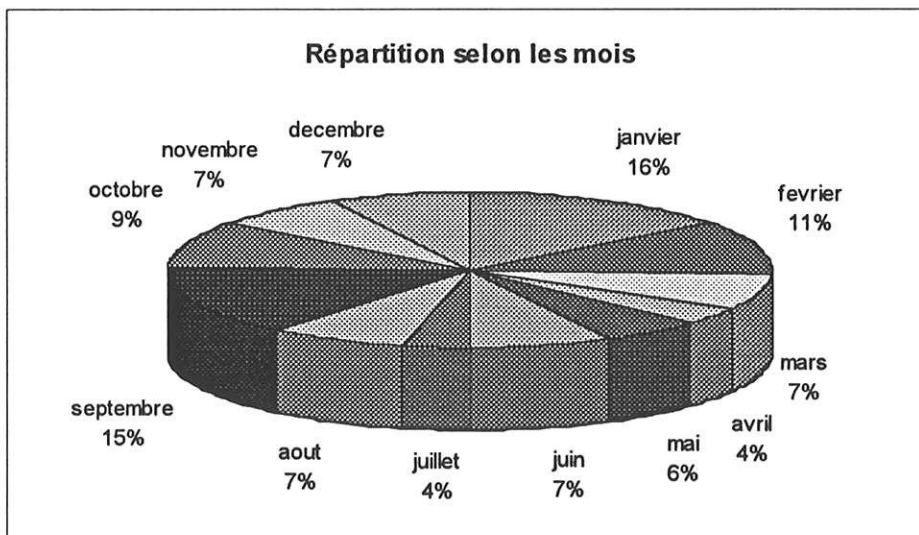
Celle-ci n'a pu être précisée que dans 18 cas et uniquement décrite dans 2/3 des cas comme supérieure à un « demi-verre »

5. REPARTITION SELON LES MOIS ET LES ANNEES

Les relevés confirment les impressions : sur les 4 années, le nombre d'intoxication est d'allure croissant. Nous relèverons 8 intoxications en 1991, 11 en 1992, 12 en 1993, 22 en 1994 et 2 au début 1995.



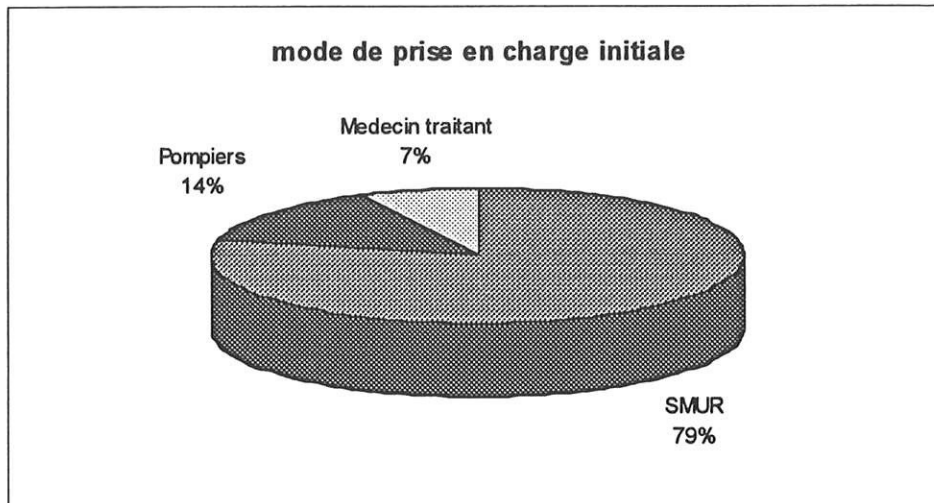
Pour les mois nous relèverons deux pics saisonniers : janvier février (27%) et septembre octobre(24%).



6. REPARTITION SELON LE TYPE DE PRISE EN CHARGE

80% des patients ont bénéficié d'une prise en charge par une unité de SMUR dans des délais le plus souvent difficiles à préciser. Lorsqu'ils étaient connus ceux-ci étaient le plus

souvent d'environ 1 heure avec des extrêmes allant de 15 à 180 minutes. 20% des patients n'ayant pas bénéficié de ce type de prise en charge n'ont pas présenté statistiquement plus de décès secondaires que les autres patients. peut être en raison du caractère peu marqué du tableau initial.



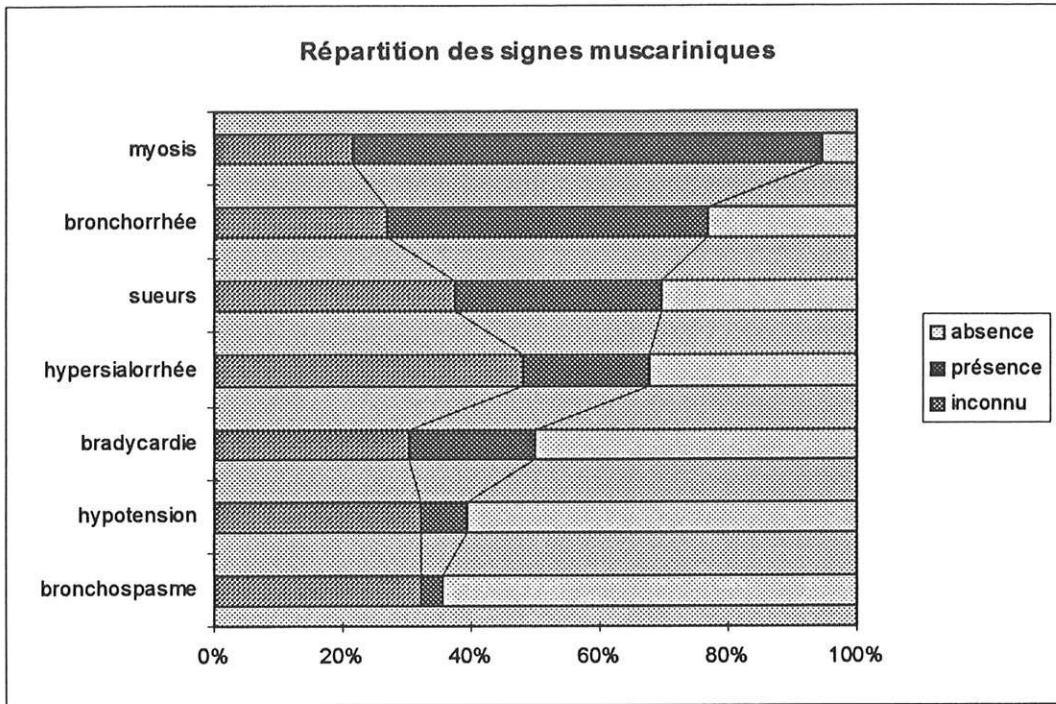
Par ailleurs 27% des patients pris en charge par une unité SMUR n'ont pu être réanimés. Il existe ainsi un sous groupe (parmi les décès) de 12 patients constituant les décès initiaux, sur place, sans acheminement du patient vers l'hôpital.

7. REPARTITION SELON LA PRESENTATION CLINIQUE INITIALE

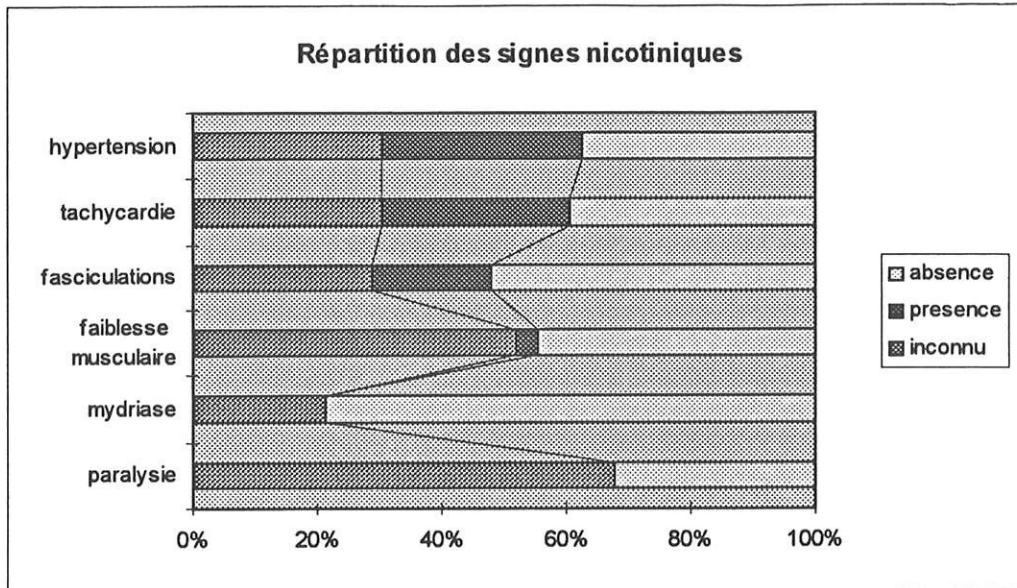
L'ensemble des tableaux regroupe dans des proportions diverses une forme muscarinique, nicotinique et centrale, associées ou non, et ce sans qu'il soit possible de dégager franchement des sous groupes en rapport avec la présentation exclusive d'une forme.

<> Ainsi 11 patients sur 44 (25%) présenteront la triade classique, myosis bronchorrhée bradycardie, 63% présenteront une bronchorrhée, 95% un myosis.

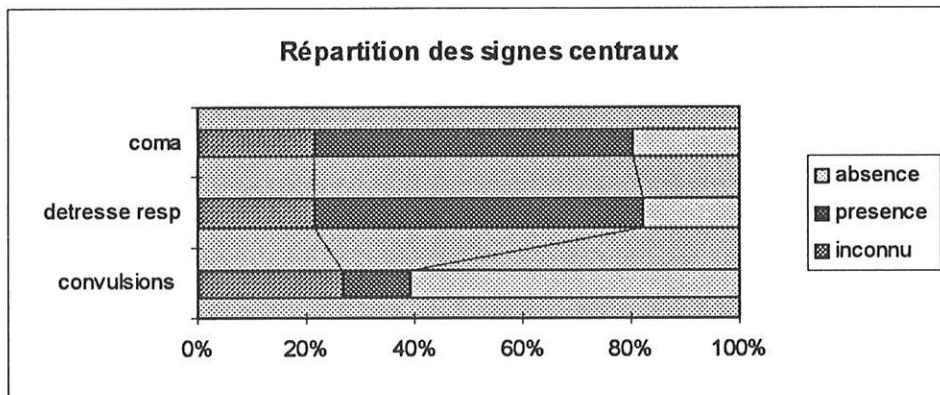
Seul 9% présenteront une hypotension. Ces données n'incluent pas ce qui a pu être constaté chez les 12 patients décédés initialement, ce qui n'est pas le cas des tableaux où ces cas constituent l'essentiel du recrutement « inconnu »



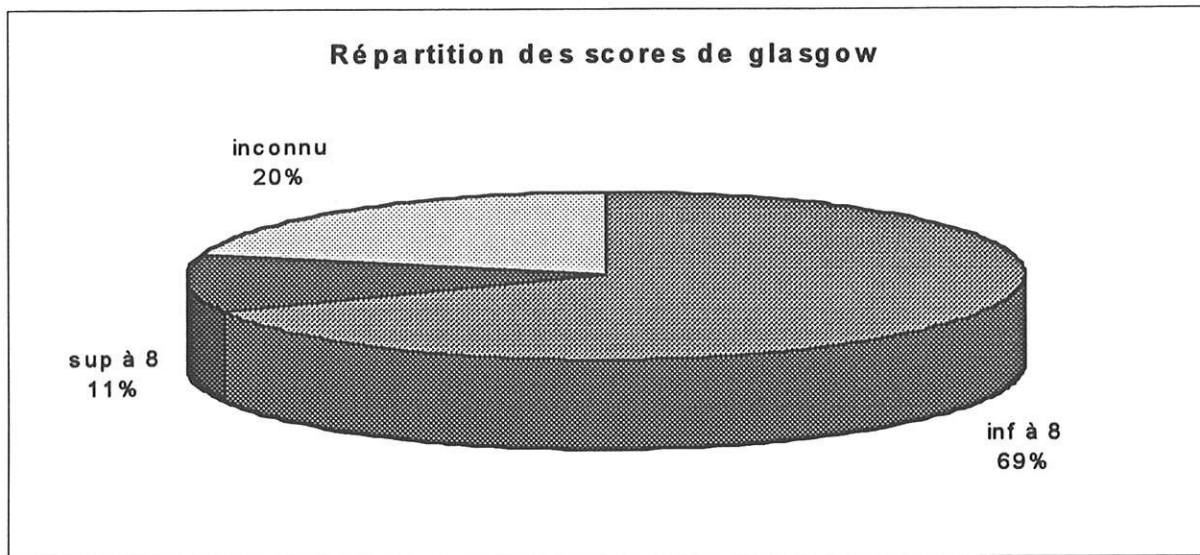
<> Les signes nicotiniques se regrouperont de la façon suivante : 12 patients sur 44 soit 27% présenteront un profil nicotinique « ganglionnaire » (tachycardie hypertension). Notons que ces patients font statistiquement moins de complications que les autres. ($p=0.03$); par ailleurs 25% des patients (sans forcément être les mêmes que les précédents) présenteront des fasciculations.



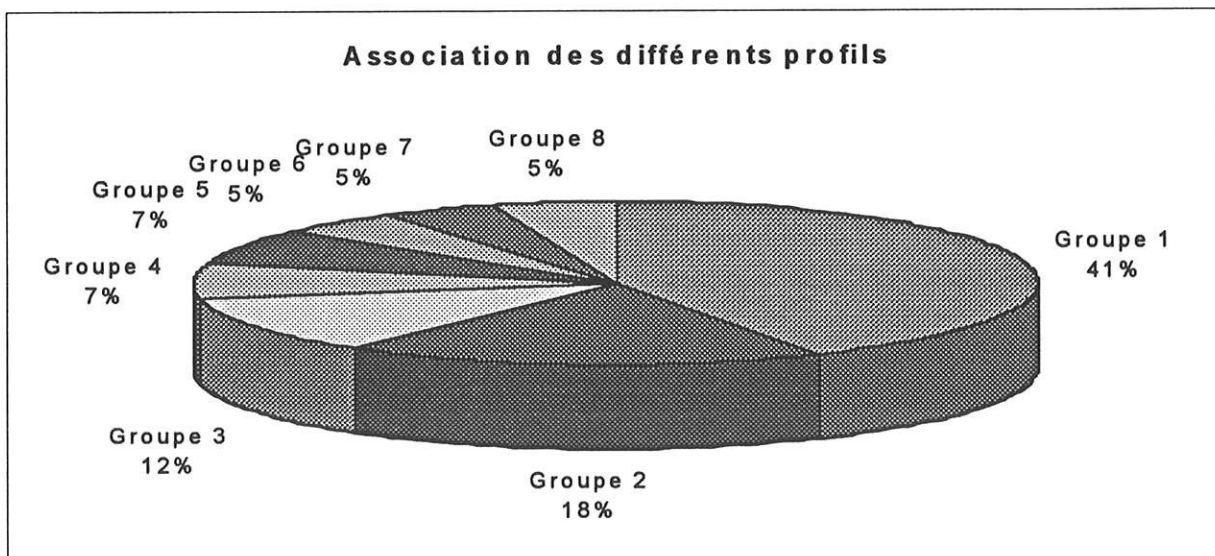
<> De la même façon, pour ce qui est des signes centraux 75% des patients non décédés initialement présenteront un coma d'emblée, 77% des signes de détresse respiratoire initiale. On note seulement 15% de crises comitiales.



Par ailleurs près de 70% présentaient des score de Glasgow inférieur à 8 d'où nécessité de protection des voies respiratoires supérieures (exclusion faite des décès initiaux).



Nous allons maintenant tenter de cerner la présentation clinique initiale effective de ces patients, en voyant dans quelles proportions ces différentes formes peuvent s'associer



Le premier groupe (41%) représente le groupe associant signes centraux et muscariniques. Le deuxième les signes centraux isolés. Le troisième l'association de signes muscariniques, centraux avec tachycardie et hypertension. Le quatrième les signes muscariniques isolés. Le cinquième signes centraux avec tachycardie et hypertension. Le sixième tachycardie et hypertension isolées. Le septième signes muscariniques avec tachycardie et hypertension. Le huitième absence de signes.

Notons qu'un seul patient sur 11 présentait des fasciculation isolées. Les autres se répartissant préférentiellement chez les patients présentant de signes centraux

Notons qu'il n'existe statistiquement pas plus de décès ou de complications selon la présentation clinique initiale (muscarinique nicotinique); rappelons que les patients présentant tachycardie et hypertension initiales exposeront moins de complications ($p = 0.03$)

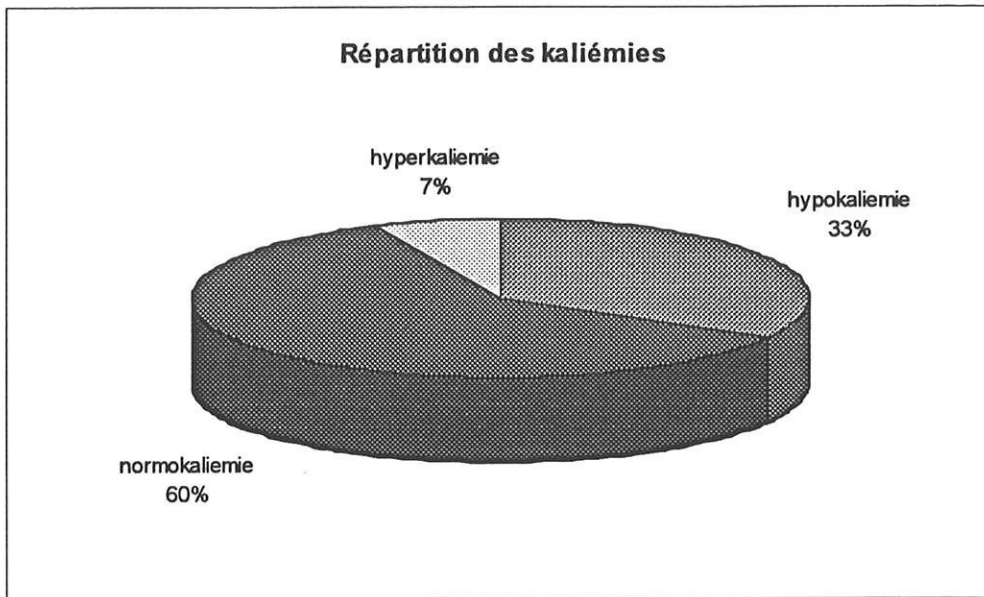
8. REPARTITION SELON LES PERTURBATIONS BIOLOGIQUES INITIALES.

Ces perturbations sont relevées sur des bilans sanguins prélevés pour la plupart en préhospitalier lors d'une prise en charge SMUR.

Nous avons pris en compte la kaliémie, la calcémie, la phosphorémie, la réserve alcaline, la glycémie, le taux de leucocytes et nous avons procédé à un regroupement d'autres signes biologiques non présents chez tous les malades, incluant le taux d'amylasémie, une cytolyse éventuelle, l'existence d'une hémococoncentration ainsi que d'une rhabdomyolyse

Nous avons ensuite cherché à savoir si les sous groupes constitués présentaient statistiquement plus de décès secondaires ou de complications.

a) *La kaliémie*

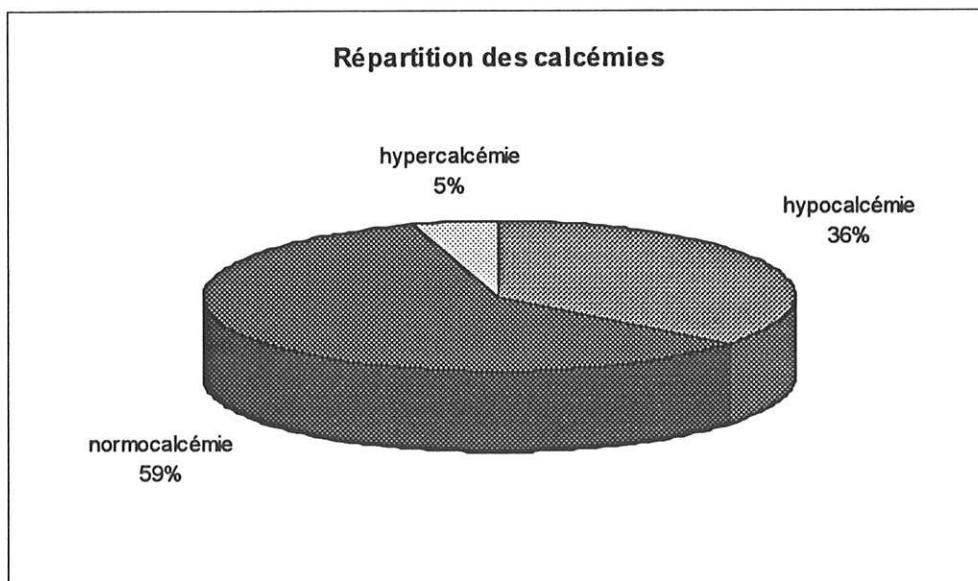


La présence de signes ECG n'a pas été notée

Ces kaliémies sont prélevées avant réalisation d'un lavage gastrique

Il n'existe pas statistiquement de différence chez les patients décédés ou présentant des complications secondaires pour l'hypokaliémie.

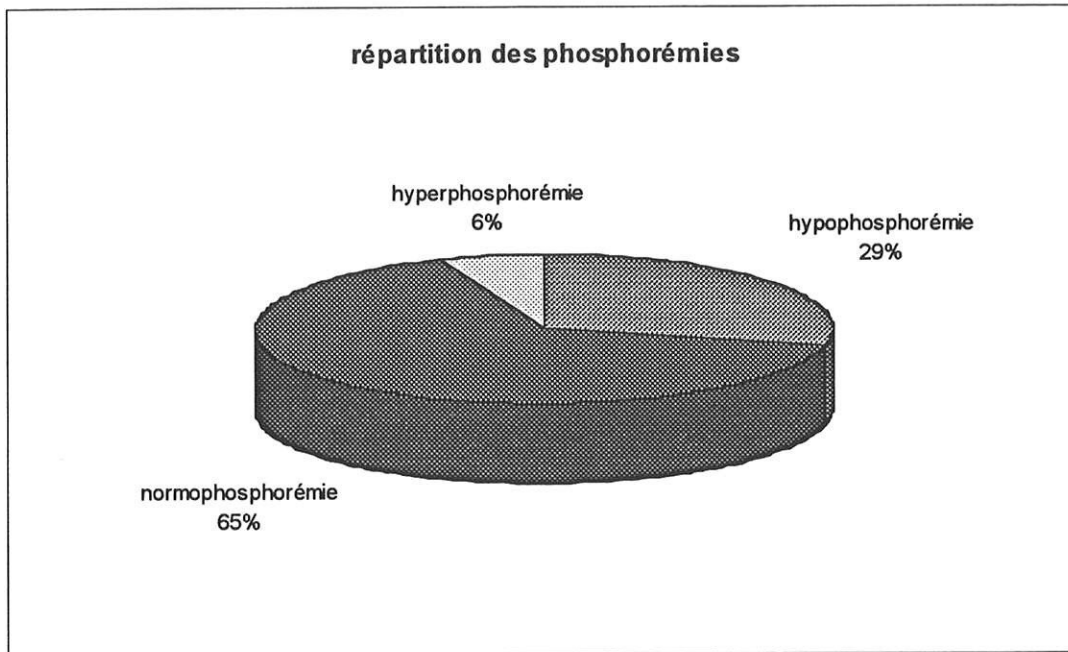
b) *La calcémie*



Les signes cliniques en rapport avec l'hypocalcémie n'ont pas été relevés. Seuls 40% des patients avec une hypocalcémie présentaient une hyperprotidémie.

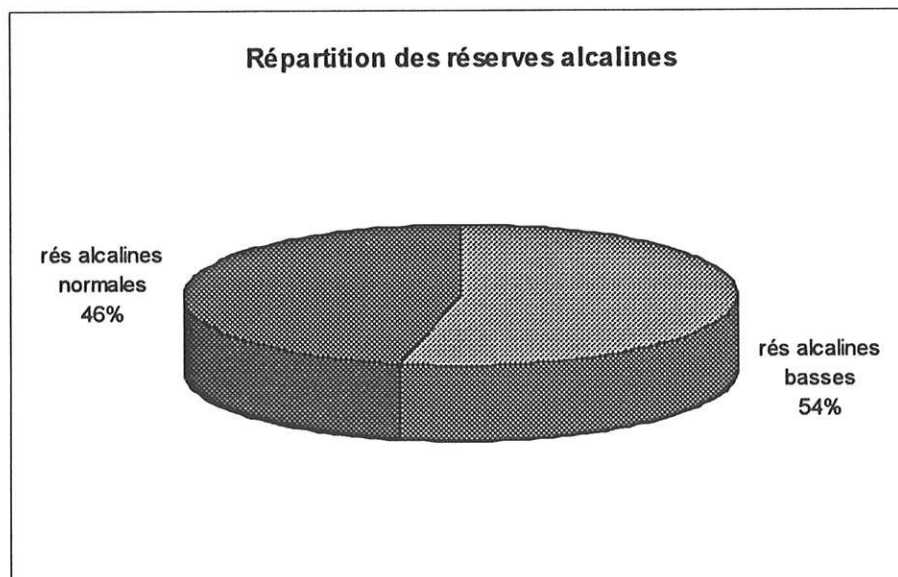
Il n'existe pas de rapport entre la présence de fasciculations et l'hypocalcémie.

c) La phosphorémie



Les signes cliniques en rapport avec l'hypophosphorémie n'ont pas été relevés.

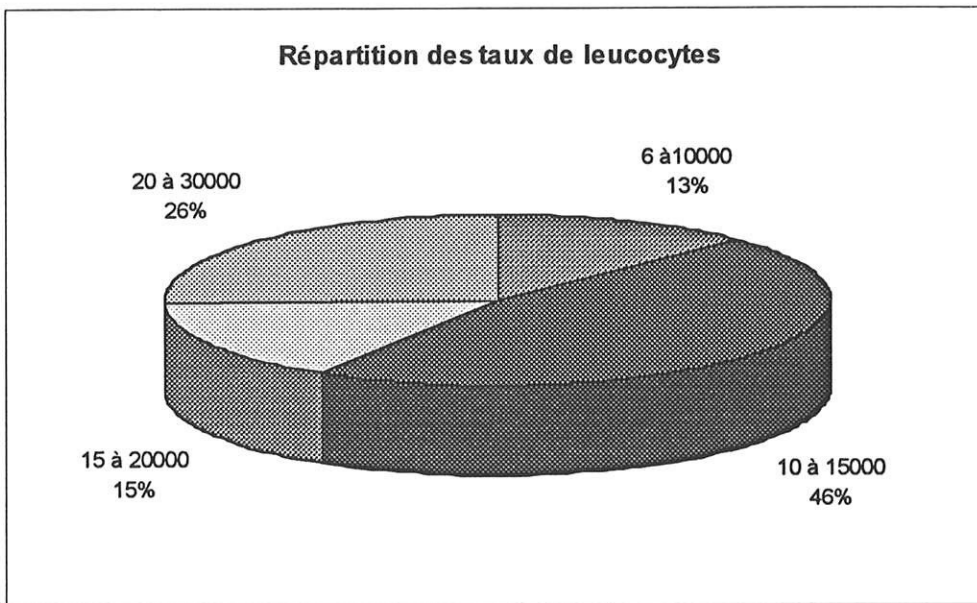
d) La réserve alcaline



Il n'existe pas de différence statistique entre les patients décédés secondairement ou non avec une réserve alcaline basse.

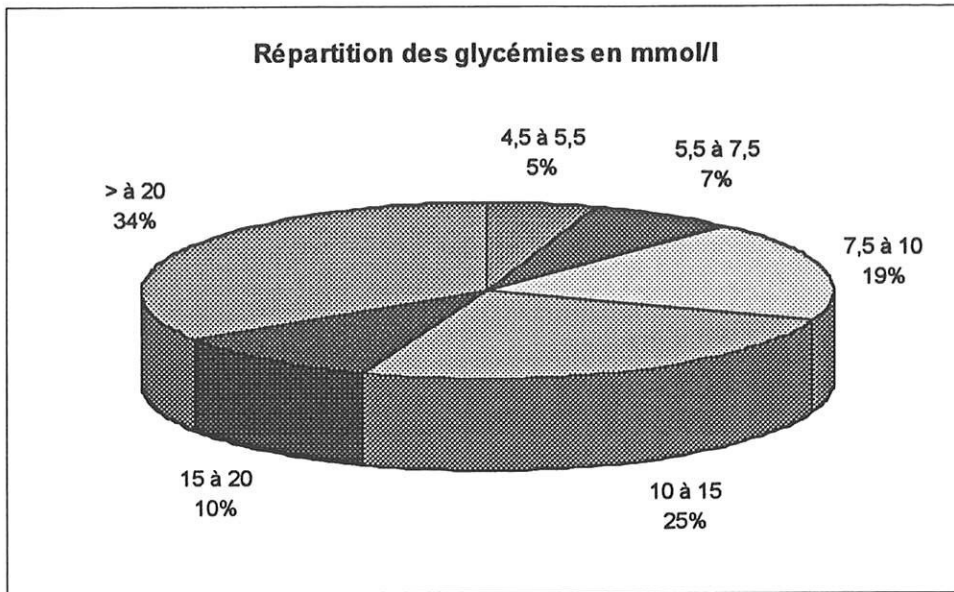
Seuls 54% des patients en état de choc présentaient une RA basse. Le dosage des Lactates, de pratique trop récente n'a pu être clairement évalué.

e) *Le taux de leucocytes*



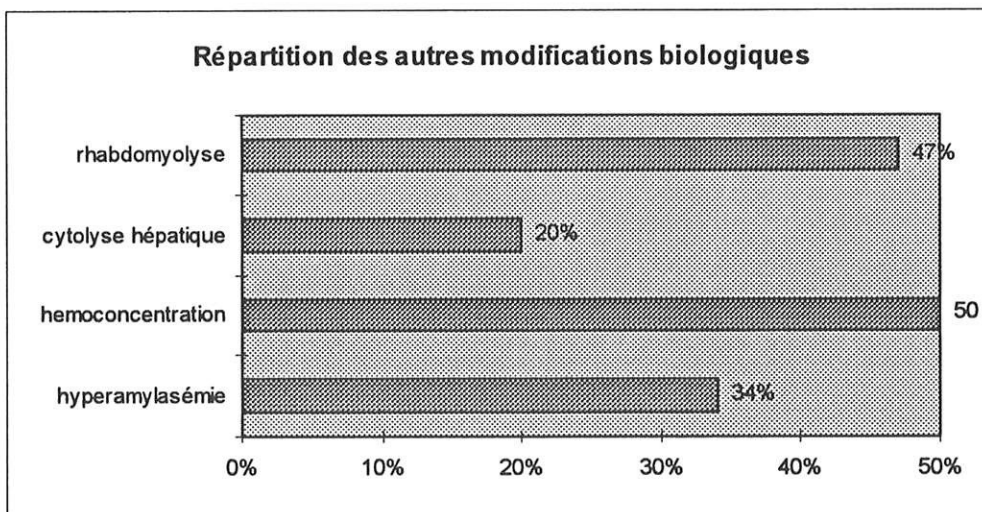
87% des patients présentaient des taux de leucocytes élevés. Les patients décédés secondairement se situant dans la fourchette intermédiaire de ces taux

f) La glycémie



88% des patients présentaient une hyperglycémie initiale. Les patients décédés secondairement ou allant présenter des complications ne présentent pas de profil particulier.

g) Autres modifications biologiques



Il n'existe pas de différence statistique pour ces facteurs chez les patients décédés ou non et chez ceux ayant présenté ou non des complications secondaires sauf pour ce qui

est de la cytolyse hépatique initiale, significativement plus fréquente chez les patients décédés secondairement. ($p=0.01$) Toutefois 55% de ces patients avaient présenté un arrêt cardiaque initial, ce qui tempère ce résultat.

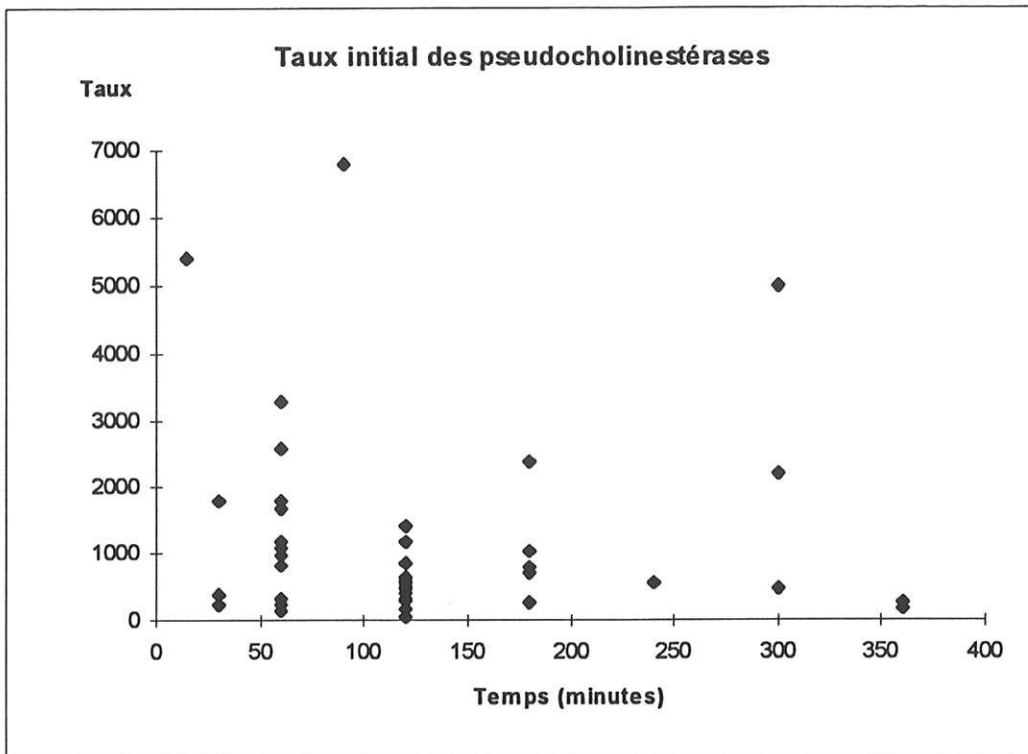
On est frappé par la relative fréquence de l'hyperamylasémie, que le mécanisme d'action toxique classique ne peut expliquer.

9. REPARTITION SELON LE TAUX DE PSEUDOCHOLINESTERASES SÉRIQUES (PsChE)

- 48 observations ont été documentées par des dosages des pseudocholinestérases sériques.

Selon les observations, le premier dosage a été effectué entre 15 min et 6 heures après l'heure estimée de l'ingestion. Dans 32 cas (74%) le délai était inférieur ou égal à 2 heures.

- 65 et 6787 UI constituaient les valeurs extrêmes. Pour 3 patients, le premier taux était normal (supérieur ou égal à 4500) malgré la présence de signes d'intoxication, et les taux suivants sont restés stables. Pour 36 patients (84%), le premier taux était inférieur à 2000 UI.



Il nous est donc apparu intéressant d'étudier la répartition de ce premier taux de pseudocholinestérases.

a) Répartition du premier taux de pseudocholinestérases (PsChe)

(1) en fonction de l'évolution

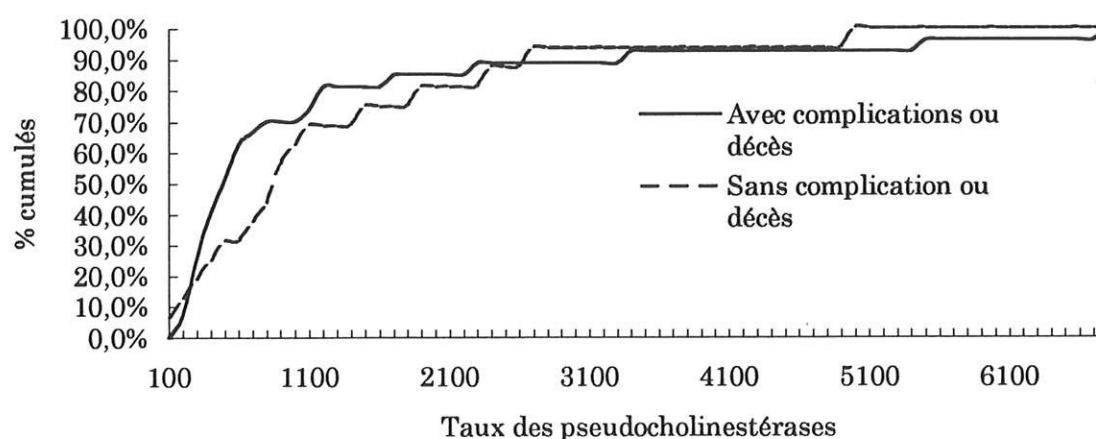
Afin de mettre en évidence un éventuel lien entre la valeur du taux initial de PsChe et l'évolution, différents sous-groupes de patients ont été individualisés :

- les patients tous décédés secondairement (les décédés initiaux n'ont pas eu de bilan biologique) en milieu hospitalier avaient un taux de PsChe inférieur à 1182.

L'étude statistique révèle que les patients décédés ont le plus souvent et de façon significative un taux initial de PsChe inférieur à 1182.

- Le sous-groupe des « complications » a été étudié : il regroupe les patients décédés secondairement et/ou sortis avec séquelles (encéphalopathies anoxiques) et/ou ayant présenté des complications sévères liées à la maladie : SDRAA, choc hémodynamique, troubles du rythme ou de la conduction, troubles hépatiques, troubles acido-céto-siques, rhabdomyolyse, insuffisance rénale.

**Distribution des valeurs
des premiers taux de pseudocholinestérases
chez les patients sans et avec complications
diagramme des fréquences cumulées (FIG 23)**



L'ensemble des valeurs initiales de Pche ont été étudiées chez les patients avec et sans complication, sous forme de diagramme de fréquence cumulée (fig 24).

L'éloignement initial des 2 courbes serait en faveur d'une corrélation entre le taux de Pche et la sévérité de l'intoxication. L'étude des moyennes est en faveur d'une différence significative ($p < 0,001$) avec une moyenne de 650 UI pour les patients présentant des « complications » et de 2190 UI pour les patients ne présentant pas de « complications ». Ces résultats sont soumis à l'hypothèse que le taux de Pche suit une loi normale de même variance, ce qui est le plus souvent le cas des paramètres biologiques.

Afin de préciser la valeur diagnostic (de sévérité) de ce taux initial de Pche, il a été réalisé l'étude de la sensibilité et de la spécificité en fonction de différentes valeurs seuils (fig 25). Ainsi pourrait-on être amené à donner une valeur seuil, c'est à dire une limite entre test positif de sévérité et test négatif. Celle-ci doit être donnée de façon à réduire au maximum les erreurs. Il est habituel de donner la valeur seuil dont la somme [sensibilité+spécificité] est normale. Ainsi, 650 pourrait être la valeur seuil avec une sensibilité de 81.5%% et une spécificité de 93.7%. Cette méthode à l'inconvénient d'accorder le même poids aux faux positifs et faux négatifs.

Afin de préciser la qualité d'une éventuelle corrélation entre le taux initial de Pche et la survenue de complications, et sachant que le taux de Pche pouvait subir des variations individuelles en dehors d'actions toxiques, il a été étudié si la survenue de complications était liée à d'autres facteurs :

- étude complications/sexe : les résultats ont montré que la survenue de complications est indépendante du sexe.

- étude complications/âge : l'analyse des variances des âges révèle que la répartition des âges est indépendante de la survenue ou non de complications.

(2) selon le sexe

Il est connu que le taux de Pche peut subir des variations individuelles en dehors d'action toxique. Afin de préciser la qualité d'une éventuelle corrélation entre survenue de complications et taux initial de Pche, la relation entre sexe et taux initial de Pche a été étudiée.

L'étude des moyennes du taux initial de Pche ne met pas en évidence de différence significative entre hommes et femmes. Cette tendance n'est pas modifiée si on exclu les 3 patients (2 hommes et 1 femme) qui présentaient un taux initial normal.

b) Evolution du taux de Pche en fonction du temps

cette étude s'est avérée difficile, les patients n'ayant pas eu les dosages à la même heure, les courbes sont difficilement superposables. D'autre part, certains patients n'ont eu que 2 dosages.

Cependant, certaines tendances ont pu être mis en évidence :

(1) Chez les patients décédés secondairement :

- 3 courbes ne sont pas réalisables (1 seul dosage).
- 1 patient avec réascension et normalisation des Pche (arrêt cardio-respiratoire - ACR- initial, décédé secondairement par encéphalopathie anoxique).
- 3 patients avec réascension sans normalisation des Pche (ACR initial, décédé secondairement par encéphalopathie anoxique).
- 1 patient avec réascension, normalisation puis chute secondaire à distance des Pche, parallèlement à un ACR.
- 1 patient avec absence de réascension des Pche (ACR initial, décédé secondairement par encéphalopathie anoxique).

(2) Chez les patients non décédés

La plupart des taux de Pche se sont normalisés mais avec un profil particulier : un taux intermédiaire normal mais plus élevé.

Parmi ces patients non décédés, 13 ont présenté un profil similaire d'évolution mais le dernier taux était inférieur à la normale :

- 3 n'ont pas été suivi au delà de la 24ième heure, leur courbe n'est pas interprétable.

- 2 autres patients ont présenté une insuffisance rénale.

- 2 autres patients ont présenté une insuffisance hépatique.

- 4 autres étaient des femmes, sans insuffisance hépatique ou rénale.

- pour 2 autres patients hommes, aucune complication n'a été retrouvée.

10. REPARTITION SELON L'EXISTENCE D'UN ETAT DE CHOC

15 patients sur 44 (34%) ont présenté un état de choc et se sont répartis de la manière qui suit :

- 4 patients (9%) ont présenté un mécanisme inconnu d'état de choc dont 3 sont décédés secondairement.

- 7 patients ont présenté un état de choc vasoplégique que nous avons relié à la maladie. Deux d'entre eux ont bénéficié d'un cathétérisme droit et d'un monitoring par SWANN GANZ (résistances périphériques basses inférieures à 500). Les 5 autres ont bénéficié d'un traitement par NORADRENALINE (4 d'entre eux avaient présenté un ACR initial avec décès secondaire).

- 2 patients ont présenté une défaillance cardiaque, là aussi liée à la maladie. Le premier, un jeune homme de 16 ans sans antécédents, a présenté des troubles rythmiques et de la repolarisation, avec à l'échographie des troubles de la cinétique segmentaire (hypokinésie septale) pouvant faire évoquer un phénomène ischémique. Il y a eu régression complète de la symptomatologie en 48 heures.

Le deuxième cas n'est pas documenté mais il intervient sur une encéphalopathie anoxique post ACR.

- 2 patients ont présenté un état de choc hypovolémique.

11. DUREE D'HOSPITALISATION. DEVENIR GLOBAL DES 44 PATIENTS HOSPITALISES

La durée moyenne d'hospitalisation de l'ensemble des patients est de 5 jours.

Elle est de 7 jours pour les patients présentant des « complications ».

Elle est de 3,5 jours pour les patients décédés secondairement.

Devenir global des patients :

- 9 patients (20,5%) décèderont dans le service de réanimation.
- 13 patients (29,5%) ne décèderont pas mais présenteront des complications sévères liées à la maladie, sans séquelles.
- 5 patients (11,4%) ne décèderont pas mais sortiront du service de réanimation avec des « séquelles » (2 cas d'encéphalopathie anoxique, 3 cas de troubles des fonctions supérieures ou troubles du comportement).
- 17 patients (38,6%) ne présenteront ni complications sévères liées à la maladie, ni séquelles.

12. REPARTITION DES ARRETS CARDIO-RESPIRATOIRES (ACR) INITIAUX (à la prise en charge)

Dans l'étude, 20 patients (35,7%) ont présenté un tableau initial d'ACR.

a) Selon l'âge

La moyenne d'âge des ACR est de 41,8 ans, celle des autres patients est de 35,8ans. Toutefois , la comparaison statistique de ces deux moyennes ne met pas en évidence de différence significative.

b) Selon le sexe

Il n'y a pas de différence selon le sexe, selon que le patient ait fait ou non un ACR.

c) Selon la commune d'origine

La survenue d'ACR n'est pas liée à l'éloignement des communes. La difficulté d'estimer l'heure d'ingestion ne permet pas d'analyser avec rigueur le délai de prise en charge.

d) Selon les antécédents de tentatives de suicide (TS), selon les intoxications associées

Les antécédents de TS n'apparaissent pas plus fréquents dans le sous-groupe des ACR, mais dans 75% des cas, ils n'ont pas pu être précisés. Il en est de même pour les intoxications associées.

e) Selon l'atropinisation

Il existe une différence significative ($p < 0,01$) entre la dose totale moyenne d'Atropine administrée aux ACR (75,7mg) et celle administrée aux autres patients (30,2mg).

f) Selon l'évolution

(1) ACR et décès

: l'évolution de ce sous-groupe est particulièrement péjorative puisque 90% des ACR (18/20) ont décédé, dont 60% sur place. Seulement 10% des ACR ont survécu dans un tableau sévère d'encéphalopathie anoxique.

(2) ACR et complications

les 8 ACR non décédés initialement, ont tous présenté un tableau d'encéphalopathie anoxique. Ils ont présenté dans 5 cas une insuffisance rénale, dans 6 cas une insuffisance hépatique, dans 6 cas un état de choc et dans 3 cas un SDRAA.

13. REPARTITION DES DECES

a) Données générales

Dans l'étude, 21 patients (37,5%) sont décédés :

- 18 patients avaient présenté un ACR initial dont seulement 6 ont pu être réanimés et sont décédés secondairement d'une encéphalopathie anoxique.

- 2 autres patients décédés sans ACR initial ont présenté, dans un délai de 3 à 11 heures, un état de choc vasoplégique puis un ACR à l'origine d'une encéphalopathie anoxique dont ils sont décédés.

- 1 autre patient a présenté un état de choc vasoplégique prolongé s'aggravant au 7ième jour avec trouble du rythme et de la conduction puis ACR, parallèlement à un effondrement du taux des Pche.

b) Décès et sexe

Prédominance masculine.

c) Décès et âge

L'analyse de la répartition des âges en fonction du décès ou non décès, montre que la moyenne des âges respectivement de 43,8 et de 34,4 est significativement différente ($p < 0,02$). Les patients décédés sont en moyenne plus âgés que les autres.

d) Décès et quantité ingérée

Pour les cas où la quantité ingérée a pu être estimée (inférieure ou supérieure et égal à un demi verre), la mortalité n'apparaît pas statistiquement plus élevée pour les quantités supérieures ou égales à un demi verre. Toutefois, la relative subjectivité d'appréciation de ce paramètre donne beaucoup de réserve quant à son interprétation.

e) Décès et intoxications associées

La proportion d'intoxications associées est similaire chez les patients décédés et les non décédés.

f) Décès et traitement épurateur

Le traitement épurateur n'a pu être précisé que chez les 9 patients hospitalisés.

Tous les patients décédés ont eu un lavage gastrique dans un délai de 1 à 6 heures (délai moyen de 2h), et pour 6 d'entre eux il a été répété.

Tous les patients décédés ont reçu l'administration d'absorbant dans un délai de 1 à 6 heures (en moyenne 2 h), et pour 2 d'entre eux il a été répété.

Quatre patients ont bénéficié d'une purge par 100cc de mannitol à 10% avec un délai moyen de 4h45.

Les délais d'administration d'absorbant et de purge se sont avérés plus courts chez ces patients décédés comparativement à l'ensemble des patients.

g) Décès et dose totale d'atropine

Les patients décédés ont bénéficié d'une atropinisation moyenne de 62,4mg. Celle-ci est significativement supérieure ($p < 0,001$) des patients non décédés (31,4mg).

h) Décès secondaires et durée de ventilation assistée

Sous réserve que la durée de ventilation suit des lois de même variance dans le groupe décédé et non décédé, la comparaison des moyennes, respectivement de 3,5 jours et de 3 jours, ne met pas en évidence de différence significative.

i) Décès et durée d'hospitalisation

L'étude comparative des durées d'hospitalisation en fonction des décès ou non décès, a été faite par comparaison des moyennes, respectivement de 3,5 et de 5,5 jours. Avec un $p < 0,05$, les patients décédés sont hospitalisés moins longtemps que les autres patients.

14. LES TRAITEMENTS

a) Le traitement épurateur

- A l'exception des patients décédés initialement, tous les patients (44) ont bénéficié d'un lavage gastrique entre 8 et 40 litres (en moyenne 22 litres) dans un délai de 15 minutes à 6 heures (en moyenne 2h).

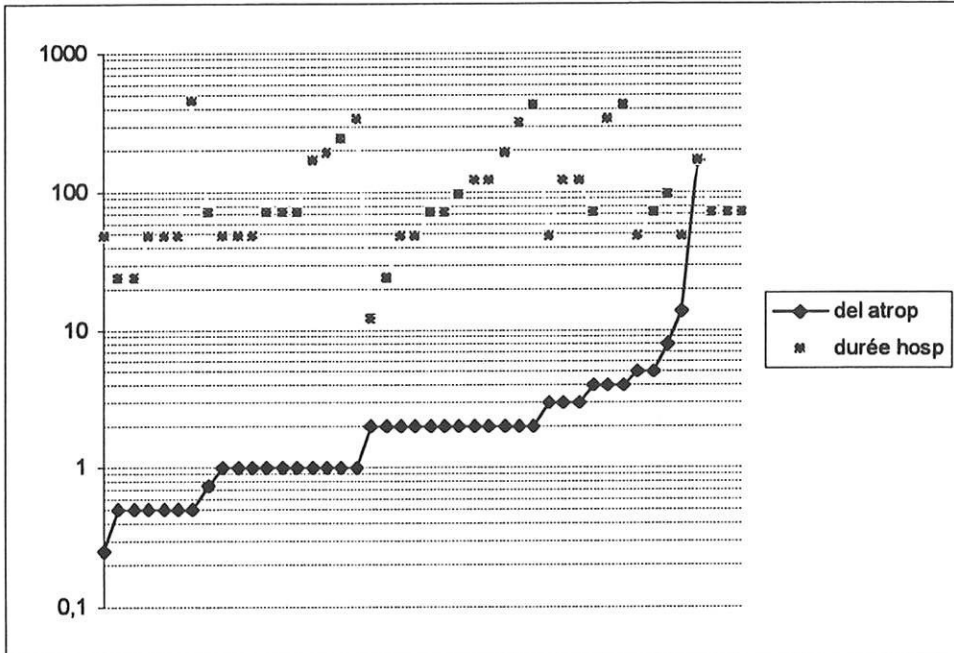
- 39 patients ont bénéficié d'administration d'absorbant dans un délai de 15 minutes à 72 heures (en moyenne 4h30), et répété dans 15 cas.

- 26 patients ont bénéficié d'une purge par mannitol de 100cc (sauf une fois de 500cc) dans un délai de 1 à 14 heures (en moyenne 8h), et répété dans 14 cas.

Quelque soit les sous-groupes étudiés (décédés, « complications », patients), le délai de lavage gastrique n'est pas un facteur dépendant.

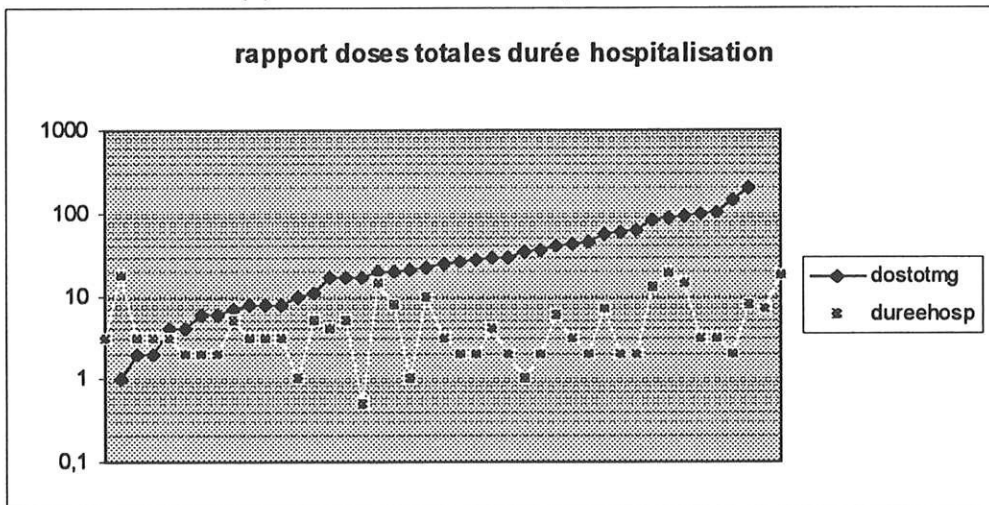
b) *L'atropinisation*

(1) délai d'atropinisation et durée d'hospitalisation



l'analyse des courbes de distribution n'est pas en faveur d'une corrélation entre ces deux paramètres.

(2) dose totale d'atropinisation et durée d'hospitalisation



Au vue de la distribution, il pourrait exister une corrélation mais il est bien difficile de l'interpréter :

- l'atropinisation pourrait être à l'origine d'effets secondaires qui prolongeraient l'hospitalisation, linéairement à la dose.

- l'hospitalisation pourrait être liée dans le temps à la poursuite des phénomènes toxiques, nécessitant une atropinisation proportionnelle.

(3) atropinisation et critères d'arrêt

Pour les 12 patients décédés initialement, il n'a pas été possible de préciser l'atropinisation.

Pour les 44 autres, un seul n'a pas reçu d'atropine et est sorti sans séquelles, ni complications.

Pour les 43 patients ayant reçu de l'atropine, 10 l'ont reçue sous forme de bolus, 33 sous forme de bolus initial avec relai par seringue électrique

La dose totale se répartit entre 1 et 200 mgr avec une dose moyenne totale de 36.6mgr.

La durée totale va de 1 à 80 heures avec une durée moyenne totale de 24 h

Le délai d'atropinisation n'a pas toujours été superposable au délai de prise en charge et varie entre 30 minutes et 7 jours. Le délai moyen est de 2h 10 minutes, en excluant l'unique délai de 7 jours

Les critères d'arrêt se sont avérés très divers

- atropinisation jugée efficace et suffisante : 11 fois devant une mydriase réactive, 1 fois devant une sécheresse des muqueuses

- atropinisation jugée efficace mais délétère : 11 fois devant une tachycardie élevée, 7 fois devant un délire atropinique.

- patient décédé : 2 cas

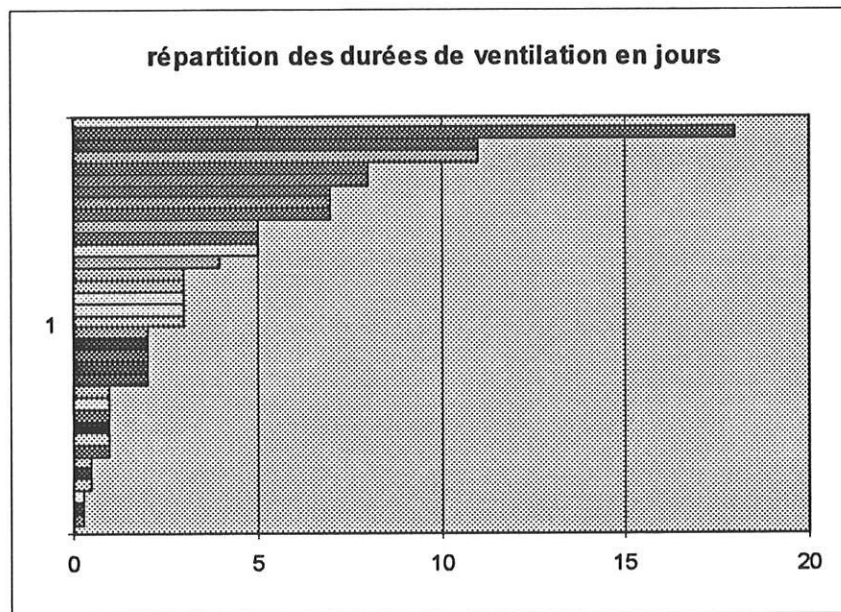
- raison non précisée : 8 cas

Rappelons que les sous groupes décédés et arrêt cardio respiratoire ont de façon significative des doses plus importantes que le reste des patients. Leur durée d'atropinisation est plus élevée, respectivement 38.7 et 38 h sans être significative. En ce

qui concerne leurs délais d'atropinisation, ils n'apparaissent pas différent du reste de l'échantillonnage.

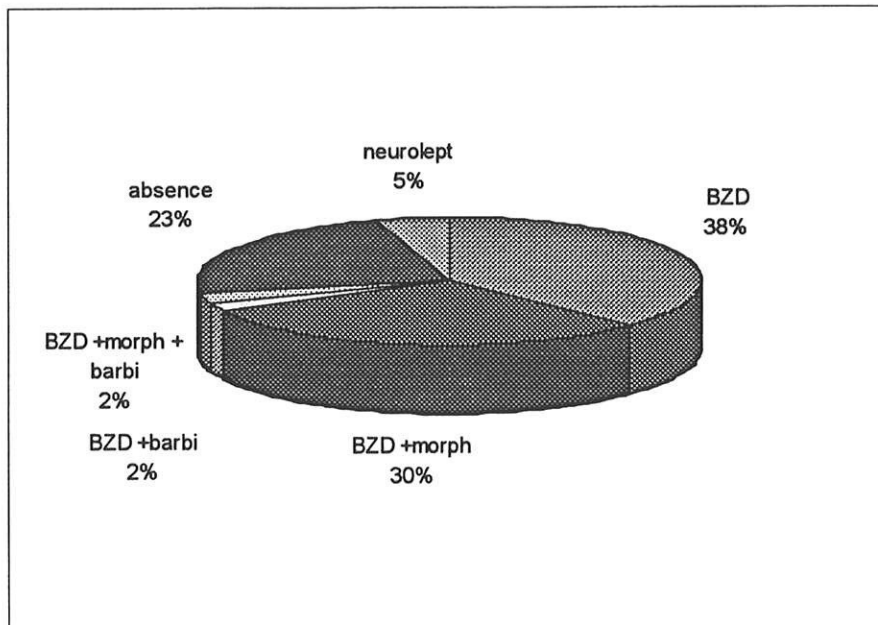
c) Ventilation

Sur 44 patients, 35 (79,5%) ont été intubés et ventilés. La moyenne de ventilation a été de 3,5 jours avec des extrêmes de ½ journée à 18 jours, ces extrêmes supérieurs en rapport avec des pneumopathies nosocomiales ou d'inhalation



d) Sédation

75% des patients ont été sédatisés, 72% pour ventilation assistée. 27% des patients ventilés non sédatisés présentaient des signes d'encéphalopathie anoxique



C. LES BIAIS

Différents biais menacent une enquête épidémiologique

• Les biais de sélection

Un effort particulier dans ce travail a été fait dans l'exhaustivité du recueil de toutes les intoxications pendant la période considérée. Cependant certaines ont été inaccessibles, concernant les patients décédés sur place en dehors de toute médicalisation préhospitalière. Ceci réalise un biais important dans l'estimation de l'incidence et de la mortalité

La définition des critères d'inclusion peut être critiquée. Elle a fait éliminer un certain nombre d'intoxications n'ayant pu être identifiées, notamment lors d'ingestions accidentelles, lors d'intoxication volontaires non avouées

La définition géographique est à l'origine d'un autre biais de sélection. La région Sud où a été réalisée cette étude est à forte orientation agricole, il sera difficile de généraliser ces résultats à l'ensemble de l'île.

• le biais de recueil des données

Tous les dossiers médicaux analysés n'ont pas fournis la même qualité de renseignements. Il a été tenu compte de l'imprécision éventuelle et des réponses inconnues dans l'analyse des résultats. Un même opérateur a saisi les résultats.

• les biais d'interprétation

Il a été tenu compte des différents paramètres pouvant interférer avec l'analyse des intoxications, antécédents, traitements en cours, intoxication associées.

Cette étude a été réalisée sur 56 patients. L'analyse statistique de certains sous groupes de petits effectifs (de moins de 30 patients) suscite des hypothèses sur la normalité de distribution des patients.

IV. DISCUSSION

<> Un petit nombre d'intoxication par methomyl ont été décrites avec plus ou moins de précisions. En 1980 Sallam et El-Ghawaby ont rapportés sans précisions sur la voie d'administration 4000 cas d'intoxication par methomyl dont 30 décès survenus en Egypte, en 1975.

Toujours en 1975 Liddle & coll rapportent le cas de trois patients, dont l'autopsie d'un d'entre eux montra un oedeme de la trachée, des bronches des poumons et de la paroi gastrique. Il estimèrent la dose létale à 12-15 mgr/kg

En 1982 Araki & coll rapportent le cas d'un suicide collectif familial chez une femme de 31 ans et un enfant de 6 ans, les autopsies sont similaires à la précédente avec en plus des lésions diffuses oedemato hémorragiques par insuffisance circulatoire. Les doses furent estimées à 55 mg/kg chez la mère et 13 mg/kg chez l'enfant.

Cette étude n'a pas bénéficié de données anatomocliniques. La dose létale n'a pu être approchée de façon formelle.

Il en va de même pour la relation dose-effet

<> Cette étude rétrospective réalisée à propos de 56 cas et donc critiquable à ce titre met tout de même en évidence que les intoxications par methomyl constituent un problème de santé publique à la REUNION, par leur fréquence élevée mais surtout par

leur gravité. Elle ouvre ainsi quelques perspectives d'ordre locales et nous amène à discuter de considérations d'ordre générales pour la gravité, notamment une ébauche de comparaison d'intoxication par carbamate ou organophosphoré.

Les perspectives locales sont de deux ordres, la première relève de considérations en rapport avec le phénomène suicide lequel reste préoccupant sur l'île, alors que 32% des décès par ce mode auront eu lieu par produit agricole. Certes la part relative du methomyl dans la globalité de ces tentatives d'autolyse n'a pas été évaluée mais elle s'affirme probablement comme croissante. Par ailleurs cette étude réalisée dans le sud de l'île à vocation agricole peut difficilement être généralisée à l'ensemble de celle-ci. Néanmoins chacun ici connaît ce produit et son utilité potentielle

Procéder à l'interdiction de vente de ce produit semble abusif, puisque celui-ci présente des qualités écologiques que l'on ne peut lui nier

L'adjonction d'un répulsif semble être une option à retenir, ceci ayant au moins pour effet de limiter le risque d'homicide volontaire

L'utilisation de procarbamates exposant une toxicité moindre chez les mammifères mais identique chez les insectes peut être une solution à envisager

La deuxième considération locale est relative à la valeur du dosage des pseudocholinestérases sériques

La notion de fiabilité supérieure du dosage des cholinestérases globulaires par rapport au pseudocholinestérases sériques est une notion classique.

En effet celles-ci ne possèdent qu'une valeur indicative à titre diagnostique sans corrélation réelle à un instant donné avec l'activité cholinestérasique synaptique. Ceci s'explique par

un cinétique d'inhibition et de réactivation différente plus rapide dans ces deux cas pour l'acétylcholinestérase

De plus il est classique de dire que dans le cadre d'expositions subaigues la valeur du dosage des pseudochoolinestérases est discutée, l'aspect très transitoire de l'inhibition rendant difficile une évaluation fidèle

Trois dossiers dans cette étude corroborent ce fait en associant à des symptomatologies atténuées, sans effets centraux, des taux de pseudochoolinestérases sériques normaux. (pour le laboratoire). et ce à 15 min, 1h30 et 5h

Encore convient il de s'interroger sur leurs taux de base. Ces données confirment l'intérêt tout relatif qu'il faut accorder à la valeur du dosage des pscholinestérases. Néanmoins ce dosage possède un intérêt indicatif indéniable dans le cas de la plupart des intoxications graves qui nous ont intéressées. L'impression de l'auteur est que la description de ces trois cas est conforme à la description que l'on fait habituellement des intoxication par carbamates

Dans la population décrite il a été recherché un taux seuil comme critère indicatif de risque élevé de décès ou de complications. La meilleure valeur était de 650 UI., avec une spécificité de 93.7% mais une sensibilité de 81.5%. Ceci confirme la faible valeur du dosage des pseudochoolinestérases sériques comme critère évolutif.

En conclusion il serait peut être utile de recourir localement au dosage des cholinestérases globulaires

La gravité

Les intoxications par carbamates sont réputées rares et moins dangereuses que celles en rapport avec des organophosphorés. Elles sont peu décrites en comparaison de ces dernières, néanmoins leur symptomatologie l'est toujours par analogie avec les

organophosphorés. On décrit ainsi des intoxications d'intensité moindre, de durée plus courte et avec un profil semblable.

Cette étude tend à prouver la gravité initiale extrême de ces intoxications puisqu'on y relève un taux de décès de 37.5% (21 patients sur 56) une fréquence de 35.7% d'arrêts cardiorespiratoires probablement hypoxémiques initiaux. Ce dernier point est le seul facteur pronostic retenu, puisque sur ces 20 patients, 18 décèdent dont 12 initialement et 6 secondairement. Les 2 patients restant évoluent vers un tableau d'encéphalopathie anoxique.

La cause principalement incriminée dans la littérature pour expliquer le décès est la détresse respiratoire, résultant de causes plurifactorielles, bronchorrhée, oedème pulmonaire, paralysie de la plaque motrice et dépression centrale. Une part circulatoire n'est pas à exclure avec une composante mixte centrale et périphérique, peut être interdépendantes.

Cette étude corrobore ces faits puisque l'on relèvera, chez les patients non décédés initialement, une fréquence de 77% de signes de détresse respiratoire, de 75% de coma avec un score de Glasgow inférieur à 8 dans 69% des cas

Pour ce qui de la part circulatoire, il est difficile de tirer des conclusions de cette étude puisque il existait un rapport entre les sujets ayant présenté un arrêt cardiorespiratoire initial et ceux présentant un état de choc vasoplégique. Il est difficile d'établir la part respective des complications cérébrales anoxiques et toxique du produit.

L'interprétation des modalités d'atropinisation est difficile dans cette étude en raison de modalités d'arrêt très variables. Il n'a pas été possible de préciser rapport entre modalités d'atropinisation et évolution. Seul le sous groupe décès secondaire reçoit plus d'atropine, mais c'est dans ce groupe que se recrutent les arrêts cardiaques initiaux. Quoiqu'il en soit

les doses délivrées sont de beaucoup inférieures à ce que l'on peut lire dans la littérature à propos d'organophosphorés.

Il serait peut être intéressant d'évaluer dans l'avenir les dosages sériques d'atropine afin de s'interroger sur l'existence éventuelle d'une zone thérapeutique de celle ci.

Par ailleurs il semble utile de rappeler ici que le critère le plus fiable d'atropinisation correcte est l'assèchement des sécrétions, notamment la disparition de la bronchorrhée.

Pour en revenir à la gravité initiale, les signes décrits illustrent la nécessité d'une prise en charge médicale rapide optimale qui privilègera hématose puis atropinisation.

Ainsi, même si caractère rapidement grave et dose létale faible, n'ont pu être évalués précisément, ils sont fortement suspectés.

Pour conclure, peut être de façon subjective, il est possible de se poser la question suivante, à savoir si les carbamates n'exposeraient pas une toxicité différente de celle des organophosphorés, d'allure plus brutale, mettant en jeu le pronostic vital plus rapidement.

Pour étayer cette hypothèse, rappelons ici que les alkyls phosphates et les phosphoramides deux classes dans la catégorie des organophosphorés (qui en compte quatre avec les alkyl pyrophosphates et les alkyls thiophosphates) ont besoin d'être métabolisés au niveau hépatique afin de libérer leurs principes actifs. Citons l'exemple du parathion dont le principe actif est le paraoxon.

Il est possible de penser que ce délai induise une latence dans l'apparition des signes, autorisant une médicalisation plus tardive.

Par contre le corrolaire inverse du caractère incisif, chez les patients sans complications initiales, est une régression plus rapide de la symptomatologie, sans chronisation des troubles et sortie rapide sans séquelles.

V. CONCLUSION

Les intoxications volontaires par methomyl posent un problème de santé publique, par leur fréquence et leur gravité, sur l'île de la REUNION.

Ce produit expose une toxicité élevée par ingestion, mais il est sûr d'emploi en usage professionnel et possède une rémanence faible comme tous les carbamates anticholinestérasiques.

Ce type d'intoxication au caractère immédiat met apparemment en jeu le pronostic vital de façon rapide. Ceci justifie une optimisation de la prise en charge médicale préhospitalière dans des délais courts.

En l'absence de complications initiales graves, un traitement symptomatique bien conduit associé à une atropinisation adéquate doit conduire à une régression rapide des troubles autorisant une sortie sans séquelles.

VI. BIBLIOGRAPHIE

1 - Alvares A.P.

Pharmacology and toxicology of carbamates

Clinical and experimental Toxicology of Organophosphates and Carbamates

Ed. B. Ballantyne & T.C. Marrs

B H, Ltd 1992, 1, 5, pp 40-46

2 - Ballantyne B. and Marrs T.C.

Overview of the biological and clinical aspects of organophosphates and carbamates

Clinical and experimental Toxicology of Organophosphates and Carbamates

Ed. B. Ballantyne & T.C. Marrs

B H, Ltd 1992, 1, 1, pp 3-12

3 - Baillet J., Nortier E.

Précis de PHYSIOLOGIE HUMAINE

Ed. ellipses, 1992, 1, 6, pp 124-135

4 - Baillet J., Nortier E.

Précis de PHYSIOLOGIE HUMAINE

Ed. ellipses, 1992, 1, 7, pp 138-147

5 - Baillet J., Nortier E.

Précis de PHYSIOLOGIE HUMAINE

Ed. ellipses, 1992, 1, 48, pp 572-594

6 - Baron R.L., Baron Associates

Carbamates Insecticides

Handbook of Pesticide Toxicology

Ed. W.J. Hayes Jr & E.R. Laws Jr

Academic Press, Inc., 1991, 3, 17, pp 1125-1134, pp 1163-1167

7 - Bismuth C., Inns R.H., Marrs T.C.

Efficacy, toxicity and clinical use of oximes in anticholinesterase poisoning
Clinical and experimental Toxicology of Organophosphates and Carbamates
Ed. B. Ballantyne & T.C. Marrs
B H, Ltd 1992, 8, 52, pp 555-569

8 - Catteau C.

LE SUICIDE A LA REUNION : Données épidémiologiques 1991-1992
Ed. D.D.A.S.S -Réunion

9 - Cluzeau S.

Insecticides : traitement des parties aériennes
INDEX PHYTOSANITAIRE
Ed. ACTA, 1992, p 82

10 - Conso F.

Insecticides organiques de synthèse
TOXICOLOGIE CLINIQUE (4^{ème} édition)
Bismuth
Med. Sciences Flammarion, 1987, IV, 52, pp 413-421

11 - Dretchen K.L., Henderson T.R., Raines A.

Calcium channel blocking agents in the management of acute anticholinesterase poisoning

Clinical and experimental Toxicology of Organophosphates and Carbamates

Ed. B. Ballantyne & T.C. Marrs

B H, Ltd 1992, 8, 54, pp 587-593

12 - Féléto M., Canet M., Vanhoutte P.M.

No, endothélium et régulation vasculaire

Réanimation Urgences, 1993, 2, 6, pp 609-624

13 - Fournier E.

Intoxications en milieu professionnel

E.M.C.(Paris France), Thérapeutique, 1984, 4, 25258 A 10, p 6

14 - Gascon M.G. et Dayer P.

Métabolisme hépatique des médicaments et des toxiques

HEPATOLOGIE CLINIQUE

Med. Sciences Flammarion, 1993, Paris, **3**, pp 247-258

15 - Harisson

Pathologies professionnelles et liées à l'environnement

Traité de Médecine Interne

Med. Sciences Flammarion, 1988, **15**, p 2178

16 - Heath A.J.W., Vale J.A.

Clinical presentation and diagnosis of acute organophosphorus insecticide and carbamate poisoning

Clinical and experimental Toxicology of Organophosphates and Carbamates

Ed. B. Ballantyne & T.C. Marrs

B H, Ltd 1992, **8**, 47, pp 513-517

17 - Heath A.J.W., Meredith T.

Atropine in the management of anticholinesterase poisoning

Clinical and experimental Toxicology of Organophosphates and Carbamates

Ed. B. Ballantyne & T.C. Marrs

B H, Ltd 1992, 8, 51, pp 543-551

18 - Hollander (d') A.

Transmission neuro-musculaire et curarisation

E.M.C. (Paris France), Anesthésie Réanimation, 1, 36390 A 10, 1987, p 11

19 - Inns R.H., Marrs T.C.

Prophylaxis against anticholinesterase poisoning

Clinical and experimental Toxicology of Organophosphates and Carbamates

Ed. B. Ballantyne & T.C. Marrs

B H, Ltd 1992, 8, 51, pp 543-551

20 - Kienlen J.

Utilisation des anticholinergiques

E.M.C. (Paris France), Anesthésie Réanimation, 1, 36366 A 10, 1994, p 7

21 - Kienlen J.

Les récepteurs cholinergiques dans le système neurovégétatif

E.M.C. (Paris France), Anesthésie Réanimation, 1, 36050 A 10, 1982

22 - Marchal J.

Tableau Economique de la Réunion

I.N.S.E.E. 1994, 8, pp 68-73

23 - Ostergarrd D., Jensen F., Viby-Mogensen J.

Pseudocholinesterase deficiency and anticholinesterase toxicity

Clinical and experimental Toxicology of Organophosphates and Carbamates

Ed. B. Ballantyne & T.C. Marrs

B H, Ltd 1992, 8, 51, pp 543-551

24 - Périquet A.

Toxicologie alimentaire

E.M.C.(Paris France), Glandes endocrines et nutrition, 3, 10303 A 10, 1983, pp 1-7

25 - Senanayake N., Karalliedde L.

Intermediate syndrome in anticholinesterase neurotoxicity

Clinical and experimental Toxicology of Organophosphates and Carbamates

Ed. B. Ballantyne & T.C. Marrs

B H, Ltd 1992, 2, 12, pp 126-130

26 - Serratrice G., Billé Turc F., Serratrice J.

Système nerveux autonome

Ed. Techniques

E.M.C. (Paris France), Neurologie, 17 003 J 10, 1995, 16 p

27 - Willems J.L., Belpaire F.M.

Anticholinesterase poisoning : an overview of pharmacotherapy

Clinical and experimental Toxicology of Organophosphates and Carbamates

Ed. B. Ballantyne & T.C. Marrs

B H, Ltd 1992, 8, 50, pp 536-540

VII. REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

1 - Shah P.V., Monroe R.J. and Guthrie F.E. (1981)

Comparative rates of dermal penetration of insecticides in mice.

Toxicol. Appl. Pharmacol. , **59**, 414-423

2 - Oonithan E.S. and Casida J.E. (1968)

Oxydation of methyl and methylcarbamate insecticide chemicals by microsomal enzymes and anticholinesterase activity of metabolites.

J. Agric. Food Chem., **16**, 28-44

3 - Harvey J., Jelinek A.G. and Sherman H. (1973)

Metabolism of methomyl in the rat.

J. Agric. Food Chem., **21**, 679-775

4 - Noda J. (1984)

Determination of methomyl by using chemical ionization mass fragmentography. A case report of methomyl poisoning and the animal experiment of its poisoning.

Jpn. J. Leg. Med., 38,71-82

5 - Fukuto T.R. (1983)

Structure activity relationships in derivatives of anticholinesterase insecticides. In « Pesticide chemistry : Human welfare and the environment » .

vol 1, 203-213, Pergamon New York.

6 - Ochima H. and Bartsh H. (1981)

Quantitative estimation of endogenous nitrosation in humans by monitoring N-nitrosoproline excreted in the urine.

Cancer Res., 41, 3658-3662

7 - Berry W.K. and Davies D.R. (1970)

The use of carbamate and atropine in the protection of animals against poisoning by 1,2,2-trimethylpropylmethyl phosphono fluoride.

Biochem. pharmacol., 19, 927-934

8 - Deshpande D D, Viana GB, Kauffman FC (1986)

Effectiveness of physostigmine as a pretreatment drug for protection of rats from organophosphate poisoning.

Fundam. Appl. Toxicol., 6, 566-577

9 - Vandekar M & Fajdetic T (1966)

Tolerance of carbamates at different rates of intravenous infusion

Int. Congr. Occup. Health, Proc., 15th, 1966, vol 2, p 529

10 - Ward S., May G., Heath A. & al. (1988)

Carbaryl metabolism is inhibited by cimetidine in the isolated perfused rat liver and in man.

J. Toxicol. Clin. Toxicol., 26, 551-555

11 - Senanayake N. & Karalliedde L. (1987)

Neurotoxic effects of Organophosphate insecticides : an intermediate syndrome.

New England J. Med., 316, 761-763

12 - Dretchen KL. Raines A. (1986)

Protection by Phenytoin and calcium blocking agents against the toxicity of diisopropylfluorophosphate.

Toxicol. Appl. Pharmacol., 83, 584-589

13 - Kurtz PH. (1990)

Pralidoxime in the treatment of carbamate intoxication.

J. Emerg. Med., 8, 68-70.

14 - Natoff IL. & Reiff (1973)

Effects of oximes on the acute toxicity of anticholinesterases carbamates

Toxicol. Appl. Pharmacol. , 26, 569-575

15 - Sterri .& coll (1979)

Effects of toxogonin & P2S on toxicity of carbamates & organophosphates compounds

Acta. Pharmacol. Toxicol. ,45, 9-15

16 - Sallam M. & El-Ghawaby SH. (1980)

Safety in the use of pesticides

J. Environ. Sci. Health, part B 15, 677-681

17 - Liddle & al (1979)

A fatal episode of accidental methomyl poisoning

Clin. Toxicol. 15, 159-167

18 - Araki & al (1982)

Forensic toxicological investigations on fatal case of carbamate pesticide methomyl poisoning

Jpn J Leg Med ,36,584-588

VIII. ANNEXE**CODE DE LA SANTE PUBLIQUE**
(Deuxième partie, section 2, Chap 1, titre 3, livre 5)**- R.5152 :**

Les substances et préparations dangereuses sont classées dans les catégories suivantes :

1°- Substances et préparations très toxiques qui, après inhalation, ingestion ou pénétration cutanée, peuvent entraîner des risques extrêmement graves, aigus ou chroniques et même la mort ;

2°- Substances et préparations toxiques qui, par inhalation, ingestion ou pénétration cutanée, peuvent entraîner des risques graves, aigus ou chroniques et même la mort;

3°- Substances et préparations nocives qui, par inhalation, ingestion ou pénétration cutanée, peuvent entraîner des risques de gravité limitée ;

4°- Substances et préparations corrosives qui, en contact avec des tissus vivants, peuvent exercer une action destructrice sur ces derniers ;

5°- Substances et préparations irritantes non corrosives qui, en contact immédiat, prolongé ou répété avec la peau ou les muqueuses, peuvent provoquer une réaction inflammatoire ;

6°- Substances et préparations cancérogènes qui, par inhalation, ingestion ou pénétration cutanée, peuvent produire le cancer ou en augmenter la fréquence ;

7°- Substances et préparations tératogènes ;

8°- Substances et préparations mutagènes ;

Un arrêté des ministres chargés de la santé, de l'industrie, de l'agriculture, de l'environnement et de la consommation détermine, conformément aux dispositions

communautaires en vigueur, le symbole d'identification et l'indication du danger de chacune de ces catégories, les phrases types mentionnant les risques particuliers d'emploi et les phrases types mentionnant les conseils de prudence.

Lorsqu'une substance ou préparation dangereuse doit recevoir plusieurs symboles d'identification, un arrêté des mêmes ministres peut rendre facultatif l'emploi de certains de ces symboles.

- R.5155 :

sans préjudice de la réglementation du transport des matières dangereuses, il est interdit de mettre sur le marché des substances ou préparations mentionnées à l'article R.5152 autrement que dans des contenants et des emballages et sous étiquetage conformes aux prescriptions de la présente section.

- R.5162 :

Quiconque détient une ou plusieurs substances ou préparations dangereuses classées comme très toxiques, cancérigènes, tératogènes ou mutagènes, soit en vue de leur mise sur le marché, soit en vue de leur emploi, doit les placer dans des armoires fermées à clef ou dans des locaux où n'ont pas librement accès les personnes étrangères à l'établissement. En aucun cas, il ne doit être introduit dans les armoires et locaux des produits destinés à l'alimentation de l'homme ou des animaux.

Dans ces armoires ou locaux, les substances ou préparations mentionnées au premier alinéa doivent être détenues séparément de toutes autres substances ou préparations, notamment de celles relevant des autres catégories fixées à l'article

R. 5152.

Lorsque le détenteur exerce le commerce de produits destinés à l'alimentation humaine ou animale, les substances ou préparations mentionnées au premier alinéa sont obligatoirement détenues dans un local spécifique.

- R.5163 :

La cession à titre gratuit ou onéreux de substances ou préparations mentionnées à l'article R. 5162 ne peut être faite qu'au profit d'une personne physique ou morale connue du cédant ou justifiant de son identité. Elle n'a lieu que contre remise au cédant d'un reçu ou d'une commande mentionnant le nom des substances ou préparations, leur quantité, le nom et l'adresse de l'acquéreur.

Si la profession de l'acheteur n'implique pas l'emploi des substances ou préparations demandées, le reçu ou la commande doit mentionner l'usage auquel ces substances ou préparations sont destinées. Le reçu ou la commande doit être conservé pendant trois ans par le vendeur pour être présenté à toute réquisition de l'autorité compétente.

Est interdite toute cession desdites substances ou préparations à une personne âgée de moins de dix-huit ans.

TABLE DES MATIERES

I. INTRODUCTION	9
A. QUELQUES MOTS D'HISTORIQUE SUR LES CARBAMATES ANTICHOLINESTERASIQUES	9
B. LE PRODUIT	11
C. PRESENTATION DE LA REUNION.....	15
D. LES TENANTS DE CETTE THESE.....	21
II. DONNEES ACTUELLES SUR LES INTOXICATIONS PAR CARBAMATES ANTICHOLINESTERASIQUES	24
A. TOXICOCINETIQUE	24
1. ABSORPTION	24
2. DISTRIBUTION.....	25
3. METABOLISME.....	25
a) REACTIONS DE PHASE I (oxydation /hydrolyse).....	26
b) REACTIONS DE PHASE II (conjugaison).....	28
4. ELIMINATION	30
B. TOXICODYNAMIE.....	31
1. TOXICITE AIGUE : EFFETS ANTICHOLINESTERASIQUES.....	31
a) ORGANES CIBLES : LA SYNAPSE ACETYLCHOLINERGIQUE.....	31
b) LES MECANISMES D'ACTION TOXIQUE	44
c) RELATION DOSE-EFFETS.....	54
2. AUTRE TOXICITE : EFFETS NON ANTICHOLINESTERASIQUES.....	55
C. ASPECTS THERAPEUTIQUES.....	60
1. Traitement symptomatique	60
2. Traitement antidote.....	61
a) Utilisation de l'atropine (sulfate d'atropine).....	61
b) Place des oximes.....	69
III. ETUDE CLINIQUE	71
A. MATERIEL ET METHODES	71
1. PHASE PRELIMINAIRE.....	71
a) Etude de la problématique.....	71
b) Définition des objectifs	72
c) Choix du type d'enquête.....	73
2. PROTOCOLE D'ECHANTILLONAGE	73
a) Définition de la population	73
b) Définition des unités.....	74
c) Définition des sources d'information	75
3. RECUEIL DES DONNEES	75
a) Les sources	75
b) La grille de saisie.....	75
c) Validation et gestion des résultats	76
B. RESULTATS.....	77
1. REPARTITION DES INTOXICATIONS SELON LE SEXE ET L'AGE (figure 1, 2 et 3).....	77
2. REPARTITION SELON LES CIRCONSTANCES.....	78
3. REPARTITION SELON LE LIEU GEOGRAPHIQUE	79
a) Selon la commune (fig 4)	79
b) Selon le type de zone : agricole ou urbaine	80
4. REPARTITION SELON LE TYPE D'INTOXICATION.....	81
a) Intoxications associées	81
b) Selon la quantité ingérée.....	81
5. REPARTITION SELON LES MOIS ET LES ANNEES	82
6. REPARTITION SELON LE TYPE DE PRISE EN CHARGE.....	82
7. REPARTITION SELON LA PRESENTATION CLINIQUE INITIALE.....	83

8. REPARTITION SELON LES PERTURBATIONS BIOLOGIQUES INITIALES.....	87
a) La kaliémie.....	88
b) La calcémie.....	88
c) La phosphorémie.....	89
d) La réserve alcaline.....	89
e) Le taux de leucocytes.....	90
f) La glycémie.....	91
g) Autres modifications biologiques.....	91
9. REPARTITION SELON LE TAUX DE PSEUDOCHOLINESTERASES SERIQUES (PsChE).....	92
a) Répartition du premier taux de pseudocholinestérase (PsChE).....	93
b) Evolution du taux de Pche en fonction du temps.....	96
10. REPARTITION SELON L'EXISTENCE D'UN ETAT DE CHOC.....	97
11. DUREE D'HOSPITALISATION. DEVENIR GLOBAL DES 44 PATIENTS HOSPITALISES.....	98
12. REPARTITION DES ARRETS CARDIO-RESPIRATOIRES (ACR) INITIAUX (à la prise en charge).....	98
a) Selon l'âge.....	99
b) Selon le sexe.....	99
c) Selon la commune d'origine.....	99
d) Selon les antécédents de tentatives de suicide (TS), selon les intoxications associées.....	99
e) Selon l'atropinisation.....	99
f) Selon l'évolution.....	100
13. REPARTITION DES DECES.....	100
a) Données générales.....	100
b) Décès et sexe.....	100
c) Décès et âge.....	101
d) Décès et quantité ingérée.....	101
e) Décès et intoxications associées.....	101
f) Décès et traitement épurateur.....	101
g) Décès et dose totale d'atropine.....	102
h) Décès secondaires et durée de ventilation assistée.....	102
i) Décès et durée d'hospitalisation.....	102
14. LES TRAITEMENTS.....	102
a) Le traitement épurateur.....	102
b) L'atropinisation.....	103
c) Ventilation.....	105
d) Sédation.....	106
C. LES BIAIS.....	107
IV. DISCUSSION.....	108
V. CONCLUSION.....	114
VI. BIBLIOGRAPHIE.....	115
VII. REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES.....	123
VIII. ANNEXE.....	128



SERMENT D'HIPPOCRATE

En présence des maîtres de cette école, de mes condisciples, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la médecine.

Je donnerai mes soins à l'indigent et n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail.

Admis à l'intérieur des maisons, mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe; ma langue taira les secrets qui me seront confiés, et mon état ne servira pas à corrompre les moeurs ni à favoriser les crimes.

Reconnaissant envers mes maîtres, je tiendrai leurs enfants et ceux de mes confrères pour des frères et s'ils devaient entreprendre la Médecine ou recourir à mes soins, je les instruirai et les soignerai sans salaire ni engagement.

Si je remplis ce serment sans l'enfreindre, qu'il me soit donné à jamais de jouir heureusement de la vie et de ma profession, honoré à jamais parmi les hommes. Si je le viole, et que je me parjure, puissè-je avoir un sort contraire.

BON A IMPRIMER N° 19

LE PRÉSIDENT DE LA THÈSE

Vu, le Doyen de la Faculté

VU et PERMIS D'IMPRIMER

LE PRÉSIDENT DE L'UNIVERSITÉ

RESUME DE L'AUTEUR

Les intoxications volontaires par METHOMYL constituent un problème de Santé Publique à la Réunion.

Une étude réalisée à propos de cinquante six cas sur quatre ans permet de mettre en évidence une fréquence élevée et un taux important de mortalité. Elle tend à illustrer le caractère rapide et redoutable de ces intoxications responsables d'arrêts cardio-respiratoires hypoxiques conditionnant presque toujours le pronostic vital. Elle montre qu'une atropinisation optimale et précoce, sous couvert d'un traitement symptomatique, peut conduire à la guérison.

MOTS-CLES

METHOMYL / CARBAMATES ANTICHOLINESTERASIQUES
ILE DE LA REUNION / TENTATIVE D'AUTOLYSE
MORTALITE ELEVEE / ARRETS CARDIO-RESPIRATOIRES HYPOXIQUES
TRAITEMENT SYMPTOMATIQUE / ATROPINISATION OPTIMALE

