

Toxicologie
clinique



Bulletin d'information toxicologique

Volume 29, numéro 1, janvier 2013

Le Bulletin d'information toxicologique est une publication conjointe de l'équipe de toxicologie clinique de l'Institut national de santé publique du Québec et du Centre antipoison du Québec.

Centre de santé et de services sociaux
de la Vieille-Capitale

Centre affilié universitaire

Centre antipoison du Québec

Institut national
de santé publique

Québec



Centre de toxicologie

Rédacteur en chef

Pierre-André Dubé, M. Sc., pharmacien
Institut national de santé publique du Québec

Rédacteur en chef adjoint

René Blais, M.D., directeur médical
Centre antipoison du Québec

Secrétaire à la rédaction

Nicole Dubé, agente administrative
Institut national de santé publique du Québec

Le Bulletin d'information toxicologique est disponible intégralement en format électronique sur le portail de l'équipe de toxicologie clinique à l'adresse suivante : <http://portails.inspq.qc.ca/toxicologieclinique/>.

Les reproductions à des fins d'étude privée ou de recherche sont autorisées en vertu de l'article 29 de la Loi sur le droit d'auteur. Toute autre utilisation doit faire l'objet d'une autorisation du gouvernement du Québec qui détient les droits exclusifs de propriété intellectuelle sur ce document. Cette autorisation peut être obtenue en formulant une demande au guichet central du Service de la gestion des droits d'auteur des Publications du Québec à l'aide d'un formulaire en ligne accessible à l'adresse suivante : <http://www.droitauteur.gouv.qc.ca/autorisation.php>, ou en écrivant un courriel à : droit.auteur@cspq.gouv.qc.ca.

Les données contenues dans le document peuvent être citées, à condition d'en mentionner la source.

Les articles publiés dans ce bulletin d'information n'engagent que la responsabilité de leurs auteurs et non celle de l'Institut national de santé publique du Québec ou du Centre antipoison du Québec.

ISSN : 1927-0801 (En ligne)

©Gouvernement du Québec (2013)

Suivez-nous sur les réseaux sociaux :



INTÉRÊT DES OXIMES ET DU DOSAGE DE L'ACTIVITÉ CHOLINESTÉRASIQUE DANS LES INTOXICATIONS AIGUËS AUX INSECTICIDES CARBAMATES

Bilel Chefirat

Maître-assistant hospitalo-universitaire spécialiste en toxicologie, Service de pharmacologie toxicologie, Centre hospitalier universitaire d'Oran, et Laboratoire de recherche en santé environnement, Faculté de médecine, Université d'Oran, Algérie

Nawel Belabbaci

Maître-assistant hospitalo-universitaire spécialiste en toxicologie, Service de pharmacologie toxicologie, Centre hospitalier universitaire d'Oran, et Laboratoire de recherche en santé environnement, Faculté de médecine, Université d'Oran, Algérie

Nesrine Abourejaj

Maître-assistant hospitalo-universitaire spécialiste en toxicologie, Service de pharmacologie toxicologie, Centre hospitalier universitaire d'Oran, et Laboratoire de recherche en santé environnement, Faculté de médecine, Université d'Oran, Algérie

Haciba Rezk-Kallah

Professeur hospitalo-universitaire en toxicologie, Service de pharmacologie toxicologie, Centre hospitalier universitaire d'Oran, et Laboratoire de recherche en santé environnement, Faculté de médecine, Université d'Oran, Algérie

Résumé

Le présent article a pour objectif de susciter une approche plus rationnelle et scientifique des intoxications aux insecticides carbamates, basée sur la connaissance des mécanismes d'action, des données cinétiques et dynamiques et des stratégies diagnostiques et thérapeutiques adéquates. Il a été rédigé à la lumière d'une revue bibliographique et d'une synthèse des différentes publications faisant ressortir certains points essentiels concernant la toxicité intrinsèque des insecticides carbamates, le recours à un traitement régénérateur à base d'oximes pour la prise en charge des intoxications aiguës et enfin l'intérêt du dosage de l'activité des cholinestérasés dans le diagnostic et le suivi biotoxicologiques de ces dernières.

Introduction

Les insecticides de la classe des carbamates anticholinestérasiques sont utilisés de façon extensive en agriculture pour lutter contre les insectes, les rongeurs, les champignons et les mauvaises herbes, mais aussi dans les ménages et dans les agglomérations urbaines pour lutter contre les moustiques et les vecteurs.^(1, 2) Avec les insecticides organophosphorés, les carbamates ont peu à peu remplacé les produits organochlorés puisqu'ils possèdent des propriétés insecticides importantes, persistent peu dans l'environnement et n'ont pas tendance à être bioaccumulés dans la chaîne alimentaire.⁽³⁻⁵⁾

Les représentants les plus communs sont : le carbaryl, l'aldicarbe, le carbofuran, le bendiocarb, le propoxur ou l'aprocarbe, le méthomyl, le pirimicarb, le forméтанate et l'oxamyl.^(3,6,7)

Les carbamates anticholinestérasiques ont des propriétés physico-chimiques, des modalités d'utilisation, une cinétique et un mode d'action globalement superposables à ceux de leurs homologues organophosphorés de même que le tableau clinique de l'intoxication aiguë. La différence majeure réside théoriquement dans l'hydrolyse rapide, en quelques heures (de 1 à 2 heures), de la liaison carbamate-enzyme qui est spontanément réversible en raison d'une fixation de type électrovalent et non covalent, sans phénomène de « vieillissement » de l'enzyme, mais avec destruction de l'insecticide.^(1-3,5,6,8-13) Ceci est à l'origine d'une symptomatologie moins sévère qu'avec les organophosphorés et surtout de plus courte durée, de l'ordre de 12 à 24 heures, sans toxicité cumulative. De plus, le passage à travers la barrière hémato-méningée est faible, les cholinestérasés cérébrales sont peu affectées et les signes neurologiques centraux nettement moins marqués.^(1,2,6,9,11-13)

Si ces éléments concourent à un pronostic globalement plus favorable des intoxications par les carbamates, la toxicité intrinsèque particulièrement élevée de certains d'entre eux ne doit pas être négligée. En effet, il est décrit que la toxicité aiguë des carbamates anticholinestérasiques est globalement très importante et même majeure dans le cas de l'aldicarbe, du carbofuran, du forméтанate et du méthomyl.^(2,3,12,14)

Toxicité des carbamates anticholinestérasiques

Les carbamates anticholinestérasiques agissent par une inhibition rapide des cholinestérasés des insectes ou nématodes cibles. Cette neurotoxicité explique à la fois leur efficacité comme insecticides, mais aussi leurs effets toxiques chez l'homme.

Le tableau clinique de l'intoxication aiguë résulte de l'intrication de trois syndromes dus à une stimulation excessive des récepteurs cholinergiques liée à une accumulation d'acétylcholine au niveau du système nerveux autonome, du système nerveux central et de la jonction neuromusculaire :^(2,11,13,15)

1. Le syndrome muscarinique est au premier plan. Il est responsable de : myosis, larmoiement, rhinorrhée, sialorrhée, hypersudation, bronchorrhée, bronchoconstriction, dyspnée, cyanose, œdème pulmonaire, hypotension, bradycardie voire bloc auriculo-ventriculaire, nausées, vomissements, diarrhée, ténésmes, incontinence urinaire et fécale.^(1,3,8,13,16)
2. Le syndrome nicotinique se traduit à la jonction neuromusculaire par myasthénie, fasciculations et crampes musculaires, puis par paralysie rapide des muscles respiratoires, et au niveau ganglionnaire, par une tendance à combattre les effets muscariniques d'où une mydriase, tachycardie, hypertension artérielle, pâleur, augmentation du taux des catécholamines circulantes avec leucocytose et hypokaliémie.^(1,3,13,16)
3. Enfin, l'accumulation d'acétylcholine dans le système nerveux central est responsable du syndrome central : agitation, irritabilité, anxiété, confusion, céphalées, ataxie, tremblements, convulsions tonico-cloniques, somnolence voire coma convulsif avec dépression respiratoire

et collapsus cardiovasculaire pouvant aboutir au décès.^(2,11,15-17) Les carbamates franchissent mal la barrière hémato-encéphalique, de sorte que les effets neurologiques centraux sont généralement moins marqués ou absents et les crises convulsives rares.^(3,10,11,13) Il est important de signaler que ce syndrome prédomine en cas d'intoxication chez le jeune enfant, avec troubles de la conscience pouvant aller au coma, hypotonie et plus rarement, convulsions; les signes muscariniques sont limités à une bradycardie et des diarrhées.^(10,18)

À noter qu'il est décrit dans la littérature que les comas, les décès par défaillance respiratoire et les séquelles postanoxiques sont fréquents dans les intoxications par les carbamates, en particulier celles par des dérivés fortement toxiques comme l'aldicarbe, le méthomyl et le carbofuran.^(2,3,11,14) Les mêmes complications qu'avec les organophosphorés (hypokaliémie, hyperglycémie, pancréatite aiguë) sont observées dans ces formes sévères, particulièrement en cas de retard de prise en charge. En revanche, bien que l'inhibition de l'estérase neurotoxique soit observée lors d'administration de certains carbamates, ces composés n'entraînent pas de vieillissement (aging) de l'enzyme et ne peuvent donc pas entraîner de syndrome intermédiaire ou retardé.^(2,10,12,16) En fait, certains de ces carbamates auraient même une action protectrice contre la neuropathie retardée induite par les organophosphorés.^(1,2) Deux publications font cependant état de signes de polynévrite des membres inférieurs apparus au décours d'une intoxication aiguë par le carbaryl et par le carbofuran.⁽¹²⁾

Intérêt des oximes dans la prise en charge thérapeutique des intoxications aiguës par les carbamates anticholinestérasiques

Le traitement de l'intoxication aiguë repose théoriquement sur la mise en œuvre précoce de mesures de réanimation symptomatiques et sur l'administration d'atropine à dose élevée.^(3,8,15,16,19,20)

L'atropine est l'antidote de choix des intoxications aux carbamates et en constitue une forte indication clinique.^(1,5,8,10,11,13) Elle doit être commencée avant toute confirmation biologique de l'intoxication.^(1,13) La régression de certains symptômes, sous l'effet de l'atropine, peut même être considérée comme un critère diagnostique complémentaire.⁽¹⁾

L'atropine est un antagoniste compétitif de l'acétylcholine essentiellement au niveau des récepteurs muscariniques post-synaptiques, à l'exception de la jonction neuromusculaire;^(2,6,12) elle contribue donc à corriger le bronchospasme, l'hypersécrétion bronchique, l'hypersalivation, la transpiration, les nausées, les signes digestifs et la bradycardie. Elle n'a en revanche que peu d'action sur l'atteinte neuromusculaire (signes neurologiques, faiblesse musculaire) et pas d'effet sur les cholinestérasés.^(1,6)

Si l'emploi d'oximes paraît théoriquement intéressant dans les intoxications par les produits anticholinestérasiques (réversibilité de la liaison toxique-cholinestérase périphérique, potentialisation de l'effet anticholinergique de l'atropine), leurs indications sont très limitées en pratique.⁽²⁰⁾ Elles ne sont classiquement retenues qu'en cas d'intoxications par les organophosphorés.⁽¹⁶⁾ En revanche, elles restent discutées et font encore l'objet de controverse dans les intoxications par les carbamates.^(1,2,10-13,17,20,21)

Certains auteurs considèrent que leur emploi est :

1. Pour le moins inutile :^(1,2,5,6,8,11-13,19,21) les intoxications par les carbamates seraient peu graves et la pralidoxime n'est que rarement nécessaire en raison de la brève durée de l'inhibition et de la réactivation spontanée des cholinestérases.^(2,6,8,10-13,15,17,20,21) Ceci est inexact.^(2,12) D'une part, la littérature décrit une toxicité aiguë majeure avec certains carbamates, en particulier l'aldicarbe, le méthomyl et le carbofuran. D'autre part, la durée de l'inhibition des cholinestérases est également discutable, l'effondrement des cholinestérases peut persister plus de 36 heures avec des dérivés comme l'aldicarbe voire deux semaines dans le cas du méthomyl.^(2,6,12,23)
2. Inefficace :^(15,20) si la pralidoxime a pu montrer quelque efficacité comme antidote chez l'animal avec certains carbamates comme l'aldicarbe, le carbofuran et le dioxacarbe, elle a été trouvée sans effets dans d'autres études avec le carbofuran et le méthiocarbe, voire antagoniste avec l'atropine pour le carbaryl. Même dans les cas où une action a été observée, elle est toujours très inférieure à celle de l'atropine.⁽¹⁾ Par ailleurs, une étude in vitro a été réalisée sur l'effet de la pralidoxime et de l'obidoxime sur des globules rouges humains prétraités par du paraoxon (organophosphoré), du méthomyl et de l'aldicarbe. Si l'efficacité in vitro était nette avec le paraoxon, aucune efficacité n'était notée sur les enzymes carbamylées.⁽¹⁸⁾
3. Dangereux (nocivités dues à leur toxicité propre),^(20,24) néfaste dans certains cas⁽¹⁹⁾ voire contre-indiqué :^(17,24) les oximes ne sont généralement pas recommandées.⁽³⁾ Elles peuvent même aggraver les manifestations toxiques,^(8,24) du carbaryl par exemple^(2,3,25,26) chez l'animal^(11,13) avec un renforcement passager de l'inhibition des cholinestérases,^(3,6,10-13,17) ce que dément l'analyse de l'observation. En réalité, c'est l'insuffisance de la prise en charge de l'œdème pulmonaire (aucune aspiration des sécrétions bronchiques, ni oxygénation, ni ventilation assistée ne sont mentionnées) et de l'atropinisation (moins de 10 mg ont été administrés) qui sont manifestement à l'origine du décès du malade.^(2,21)

Quelques observations remettent en cause ces notions et sont en faveur de leur utilité et leur efficacité, et soulignent leur innocuité :⁽¹²⁾

1. La pralidoxime s'est montrée efficace pour lever les fasciculations musculaires au cours d'intoxications sévères par l'aldicarbe et le méthomyl sans être délétère,^(1,2,11,27-29) mais on ne dispose pas de données suffisantes (essai clinique randomisé) pour recommander ou déconseiller son utilisation dans les intoxications par d'autres carbamates.^(2,10,13)
2. Une étude a été réalisée par Lifshitz et collab. chez 26 enfants intoxiqués par l'aldicarbe ou le méthomyl et traités par atropine et obidoxime. Ils ont tous guéri en 24 heures, sans exacerbation des signes cholinergiques.⁽¹⁸⁾
3. Burgess et collab. ont mentionné le cas d'un sujet de 43 ans dont le traitement par pralidoxime était considéré comme efficace sur les troubles neurologiques centraux induits par une intoxication à l'aldicarbe.⁽²⁷⁾ La pralidoxime ne traversant que très mal la barrière hémato-encéphalique,⁽²⁰⁾ la responsabilité de l'oxime dans la guérison reste à démontrer.⁽²⁷⁾

4. Ekins et Geller ont également trouvé la pralidoxime (à la dose de 500 mg/h en perfusion continue) efficace sur les fasciculations induites par une intoxication volontaire au méthomyl chez un homme de 52 ans. Ces signes cholinergiques périphériques sont classiquement traités par l'antidote.⁽³⁰⁾
5. Une revue des données cliniques et expérimentales de la littérature internationale de 1967 à 2001 a été réalisée, sur ce point, par Dachraoui et collab. concernant trois des carbamates les plus toxiques : aldicarbe, méthomyl et carbofuran.⁽²¹⁾ À titre d'exemple, 103 cas d'intoxications au méthomyl, dont 40 décès, ont été analysés. Le seul cas traité par pralidoxime a connu une évolution favorable après deux jours de réanimation. Si la pralidoxime est inapte à contrecarrer la liaison méthomyl-cholinestérase in vitro, son efficacité clinique pourrait être liée à la potentialisation de l'activité anticholinergique de l'atropine.⁽²⁰⁾ La pralidoxime semble en effet présenter un effet « atropine-like » par interaction avec les récepteurs cholinergiques, d'où des effets antimuscariniques, antinicotiniques et ganglioplégiques, qui multiplient par cinq le pouvoir anticholinergique de l'atropine.^(31,32)
6. Des 3 cas d'ingestions suicidaires d'une spécialité phytosanitaire à base de méthomyl, admis au Centre hospitalier universitaire d'Oran, 2 sont décédés. Le troisième cas a eu une évolution favorable malgré un tableau initial sévère ayant nécessité plus de deux semaines d'hospitalisation. Une critique peut être portée sur les modalités de mise en œuvre du traitement par la pralidoxime (doses et durée de traitement) qui ont entraîné la persistance de l'effondrement des cholinestérases chez le troisième cas. Il est donc difficile de déterminer l'efficacité clinique de la pralidoxime vu que les doses utilisées étaient faibles, y compris celles de l'atropine, mais cette étude a permis d'indiquer qu'en cas de diminution significative des cholinestérases dans le cas d'une intoxication aiguë au méthomyl, un traitement par oxime mérite d'être initié pour assurer une meilleure prise en charge thérapeutique et améliorer le pronostic vital de l'intoxication.⁽²³⁾

Pour conclure, restent justiciables du même traitement que les intoxications aux organophosphorés :

1. Les intoxications aux carbamates engageant le pronostic vital et réfractaires à l'atropine et aux mesures symptomatiques.^(2,10,13,33)
2. Les intoxications mixtes aux organophosphorés et aux carbamates.^(2,10,13,20,33)
3. Les tableaux cholinergiques sévères où l'insecticide pris est inconnu⁽²⁰⁾ ou qu'il n'est pas identifié.^(2,10,33)

Intérêt du dosage des cholinestérases dans le diagnostic et le suivi biotoxicologiques des intoxications aiguës par les carbamates anti-cholinestérasiques

Comme les insecticides organophosphorés, les carbamates inhibent l'activité des cholinestérases dans le sang, le cerveau et la plupart des autres tissus, de sorte que l'acétylcholine s'accumule au niveau des synapses du système autonome, de certaines synapses du système nerveux central et des terminaisons nerveuses.^(2, 3, 13)

La valeur du dosage des cholinestérases dans le diagnostic biotoxologique et le suivi des intoxications aux carbamates est également discutée :⁽¹⁹⁾

1. Certains auteurs considèrent que ce dosage n'est pas utile⁽¹⁵⁾ et n'est pas contributif en raison de l'évolution rapide et favorable de l'intoxication.⁽¹³⁾
2. D'autres lui confèrent un intérêt diagnostique limité, car l'inhibition des cholinestérases n'est en général que transitoire (1 à 2 heures) et les estérases inhibées sont décarbamylées et régénérées pendant l'opération de dosage (in vitro), en particulier en cas de dilution de l'échantillon.^(1,34) En outre, la plupart des laboratoires ne maîtrisent pas la technique spéciale permettant de déterminer l'activité des cholinestérases des globules rouges en présence de carbamates.⁽¹³⁾ Les conditions de prélèvement et de transport de l'échantillon sont particulièrement critiques.⁽¹²⁾ Ainsi, l'analyse doit être effectuée très rapidement après l'intoxication, le prélèvement analysé immédiatement (ou congelé immédiatement) avec une quantité minimale de substrat et une dilution également minimale.^(1,2,8,12)
3. Dans une troisième position, un dosage précoce de l'activité cholinestérasique par méthode enzymatique permet de confirmer le diagnostic d'intoxication aux carbamates,^(1,2,11,12,16,35,36) d'abord évoqué par le contexte clinique du patient,⁽³⁵⁾ sans intérêt pour le suivi de l'intoxication compte tenu de sa rapide normalisation.^(2,11,36) Une série de 152 cas d'intoxications aiguës à l'aldicarbe, dont 131 suicidaires, a été admise au Centre hospitalier universitaire d'Oran entre 2005 et 2007. L'analyse biotoxologique en urgence s'est basée sur le dosage de l'activité cholinestérasique sérique chez 140 patients. Les BChE étaient modérément basses chez 38 % des cas et effondrées chez 29 % témoignant de la sévérité de l'intoxication. Ce test s'est avéré un très bon marqueur de l'intoxication par ce type de produits; il a permis de confirmer rapidement le diagnostic, de garantir une prise en charge spécifique en validant le recours à un traitement régénérateur à base de pralidoxime et d'en juger l'efficacité. De plus, l'inhibition des cholinestérases plasmatiques s'est révélée, dans certains cas, prolongée d'où l'intérêt du dosage de ces enzymes dans le suivi biotoxologique des intoxications aiguës. Il faut garder à l'esprit que, bien que la vitesse de régénération de l'enzyme liée au carbamate soit relativement rapide en comparaison à celle de l'enzyme phosphorylée (en cas d'intoxication par les organophosphorés), elle serait plus lente avec certains carbamates comme c'est le cas de l'aldicarbe.⁽⁷⁾

Comme rappel, les cholinestérases existent chez l'homme sous deux formes distinctes par leur origine, leur structure, leur spécificité d'action (affinité) et leur fonction physiologique :

1. L'acétylcholinestérase (AChE), acétylcholine-acétylhydrolase ou cholinestérase érythrocytaire (globulaire) ou encore, cholinestérase vraie : son affinité est presque exclusivement spécifique de son substrat naturel, l'acétylcholine. Synthétisée dans le globule rouge, elle est présente au niveau des synapses dans le tissu nerveux et à la jonction neuromusculaire. Son rôle physiologique est d'assurer le fonctionnement des synapses acétylcholinergiques, en évitant l'accumulation du neurotransmetteur. Cette enzyme a une activité des plus rapides; elle est capable d'hydrolyser 4000 molécules d'acétylcholine par site et par seconde.
2. La butyrylcholinestérase (BChE), acylcholine-acylhydrolase ou cholinestérase sérique (plasmatique) ou encore, autrefois appelée pseudocholinestérase : son affinité est beaucoup

plus large, elle peut hydrolyser un grand nombre d'esters synthétiques et naturels (butyrylthiocholine, acétylcholine et succinylcholine). Elle est retrouvée dans le plasma ou le sérum, dans le foie (siège de sa synthèse), le pancréas, l'intestin et d'autres tissus. Son rôle physiologique n'est actuellement pas connu.^(6,8,35)

La mesure des AChE (AChG : activité cholinestérasique globulaire) est un meilleur indicateur de l'activité cholinestérasique au niveau des synapses neuronales que celle des BChE (AChS : activité cholinestérasique sérique).⁽¹⁵⁾ Ce test, plus fiable,⁽²⁰⁾ est plus difficile à déterminer.⁽¹⁵⁾ La plupart des laboratoires ne maîtrisent pas la technique spéciale permettant de déterminer l'AChG en présence de carbamates.⁽¹³⁾ Les AChE sont inhibées plus lentement par les carbamates méthylés ou diméthylés *in vitro*, et leur réactivation spontanée est également plus lente.⁽²⁰⁾ Elles se régénèrent classiquement au rythme de 1 % par jour, correspondant au renouvellement des globules rouges au niveau de la moelle osseuse hématopoïétique.⁽³⁵⁾ La mesure de l'activité de ces enzymes permet plutôt d'établir un suivi biologique d'une intoxication chronique chez des personnels exposés aux phytosanitaires carbamates. Il importe de signaler à ce propos que certains carbamates inhibent préférentiellement l'AChE à la BChE.⁽⁸⁾

Malgré des défauts de spécificité, la mesure de l'AChS, plus facile à réaliser et plus sensible que celle de l'AChG,^(15,35) est indiquée pour confirmer rapidement le diagnostic de l'intoxication aiguë.^(1,35) Par ailleurs, elle redevient normale plus rapidement (4 semaines) que l'AChG (de 5 semaines à 4 mois) en raison d'une synthèse au niveau hépatique.^(15,35) De ce fait, la mesure de l'AChS est aussi indiquée pour le suivi évolutif de l'intoxication. En revanche, ce dosage doit être interprété avec prudence dans ce type d'intoxication. L'activité des BChE peut être spontanément abaissée en dehors de toute intoxication en fonction de variations physiologiques au cours de la journée, de paramètres génétiques (génotype, âge, sexe), d'une grossesse en cours (les trois premiers mois et jusqu'à deux à quatre jours après la délivrance), de certains médicaments (métoprolol, cytotoxiques, antibiotiques, bambutérol, morphine, codéine, succinylcholine) ou de pathologies diverses (malnutrition, inflammations chroniques, hépatite chronique, cirrhose hépatique, réactions de sensibilisation, tumeurs malignes, brûlures étendues).^(1,15,20) Quant aux AChE, elles peuvent varier de 10 % chez un même sujet, la variation interindividuelle pouvant être nettement plus importante. La détection d'une baisse modérée de ce type d'enzyme implique donc la connaissance préalable du taux normal de l'individu. Ceci est particulièrement vrai pour la surveillance d'exposition professionnelle. Les autres causes de dépression des AChE sont rares : quelques cas ont été rapportés dans l'anémie de Biermer ou après un traitement antimalarique.⁽¹⁾

Il en ressort enfin que la mesure de l'activité des cholinestérasases confirme rapidement l'intoxication aiguë aux carbamates d'abord évoquée par le tableau cholinergique, contribue à garantir une prise en charge spécifique de l'intoxication par l'instauration d'un traitement régénérateur afin de réactiver au plus vite les cholinestérasases, et pourra permettre de juger de l'efficacité de ce traitement et de la rémission progressive de l'intoxiqué.

Conclusion

Les carbamates inhibent les différentes cholinestérases de l'organisme de manière réversible. La crise cholinergique provoquée est en général moins forte et de durée plus courte que dans le cas des organophosphorés. Le pronostic est globalement plus favorable, mais la toxicité intrinsèque particulièrement élevée de certains carbamates ne doit pas être négligée. Ceci est évoqué dans plusieurs publications et soulève la question de la légitimité du postulat attribuant un caractère constamment réversible à la liaison enzyme-carbamate.^(16,17) La mise en œuvre de moyens de réanimation doit être précoce en cas d'intoxication aiguë. L'atropine reste le traitement de référence et, en pratique, les oximes doivent être proposées sans hésitation et sans délai devant tout tableau cholinergique aigu. Le dosage précoce de l'activité cholinestérasique sérique ou globulaire permet de poser le diagnostic biotoxicologique de l'intoxication aiguë aux carbamates insecticides.

Pour toute correspondance

Bilel Chefirat
Service de pharmacologie toxicologie
Centre hospitalier universitaire d'Oran
76, boulevard Benzerdjeb, 31000 Oran, Algérie
Téléphone : 213 (0) 41 40 14 00 / 41 41 49 49
Télécopieur : 213 (0) 41 40 14 00 / 41 41 49 49
Courriel : chefirat.bilel@gmail.com

Références

- 1) Pontal PG. Insecticides carbamates. Encyclopédie Médico-Chirurgicale, Toxicologie-Pathologie professionnelle, 16-059-B-10. Paris : Editions Elsevier Masson SAS 1977 : 4 p.
- 2) Testud F, Grillet JP. Insecticides organophosphorés, carbamates, pyréthrinoïdes de synthèse et divers. Encyclopédie Médico-Chirurgicale, Toxicologie-Pathologie professionnelle, 16-059-C-10. Paris : Editions Elsevier Masson SAS 2007 : 24 p.
- 3) Dauberschmidt C, Wenning R. Pesticides. In : Kintz P (coordinateur). Toxicologie et pharmacologie médico-légales. Paris : Editions scientifiques et médicales Elsevier 1998 : 595-642.
- 4) Samuel O, Carrier G, Lefebvre L. Document d'appui à la définition nosologique : atteinte de systèmes consécutive à une exposition aux insecticides organophosphorés ou carbamates. Québec : Institut National de Santé Publique du Québec INSPQ 2007 : 3-14.
- 5) Viala A. Les pesticides. Eléments de toxicologie. Paris : Editions Tec & Doc Lavoisier et Editions Médicales Internationales 1998 : 365-378.
- 6) Malbrancque S. L'aldicarbe (TEMIK® 10 G) : un insecticide nématocide à base de carbamate. Université de Montpellier1 2004 : 49 p.

- 7) Rezk-kallah H, Chefirat B, Boularas E, Rezk-kallah B. Intoxications aiguës à l'aldicarbe (RAT-KILLER STRONG®) : à propos de 152 cas admis en milieu hospitalier. Congrès mixte international de Toxicologie. Essaouira : 16-18 Octobre 2008.
- 8) Lauwerys RR. Insecticides carbamates. Insecticides, acaricides, nématocides. Pesticides. In : Lauwerys RR (coordinateur). Toxicologie industrielle et intoxications professionnelles. Paris : Masson 2000 : 783-785.
- 9) Ragoucy-Sengler C, Orgaer C, Simonetti M, Salin J, Demolis M, Gatibelza G, Gravillon F, Lucinus MF, Michaux C. Intoxications aiguës à l'aldicarbe (TEMIK®) : de la bananeraie à la tasse de café. Bulletin d'Alerte et de Surveillance Antilles Guyane BASAG 2007 : 4-8.
- 10) Saviuc P, Hanna J. Carbamates. Intoxications par insecticides. In : Danel V, Barriot P (coordinateurs). Intoxications aiguës en réanimation. Paris : Arnette 1999 : 217-230.
- 11) Testud F. Carbamates. Pesticides 1e partie : généralités, insecticides. In : Testud F (coordinateur). Pathologie toxique en milieu de travail. Paris : ESKA et LACASSAGNE 1998 : 341-363.
- 12) Testud F. Les carbamates anticholinestérasiques. In : Testud F, Garnier R, Delemotte B (coordinateurs). Toxicologie humaine des produits phytosanitaires « Tome I ». Paris : Editions ESKA et LACASSAGNE 2001 : 91-104.
- 13) Vale JA. Les carbamates insecticides. Intoxications par les insecticides organophosphorés et par les carbamates. In : Jaeger A, Vale JA (coordinateurs). Intoxications aiguës. Paris : Edition Elsevier 1999 : 381-392.
- 14) Ferslew KE, Hagardorn AN, McCormick WF. Poisoning from oral ingestion of carbofuran (Furadan 4F), a cholinesterase-inhibiting carbamate insecticide, and its effects on cholinesterase activity in various biological fluids. Journal of Forensic Science. 1992; 37(1) : 337-344.
- 15) Gaudreault P. Toxicologie des carbamates. Cas Clinique : intoxication à la ferme. Bulletin d'Information Toxicologique. 1998; 14(3) : 2-4.
- 16) Zagagnoni C, Testud F. Intoxication grave et prolongée suite à une ingestion volontaire de carbaryl. VIGIttox. 2003; 23 : 2.
- 17) Centre Suisse d'Information Toxicologique CSIT et Université de Zurich. Pesticides. Mesures d'urgence dans les intoxications aiguës. 2003 : 3 p.
- 18) Lifshitz M, Sofer S, Shahak E, Rotenberg M, Almog S, Tamiri T. Carbamate poisoning and oxime treatment in children : a clinical and laboratory study. Pediatrics. 1994; 93 (4) : 652-655.
- 19) Conso F, Marest JL. Carbamates hétérocycliques anticholinestérasiques. Insecticides organiques de synthèse. Insecticides. Produits phytosanitaires. In : Bismuth C, Baud F, Conso F, Dally S, Fréjaville JP, Garnier R, Jaeger A (coordinateurs). Toxicologie clinique. Paris : Flammarion Médecine-Sciences 2000 : 511-553.

- 20) Jarlet E, Bédry R, Berthomier JM, Corbin JC, Campinos JL, Harms JD, Cros JP, Favarel-Garrigues JC. Incidence et caractéristiques des intoxications graves au méthomyl (carbamate anticholinestérasique) à l'île de la Réunion. *Réanimation Urgences*. 2000; 9(3) : 177-184.
- 21) Dachraoui A, Testud F, Descotes J. Carbamates anticholinestérasiques et oximes : 30 ans de controverse, revue de la littérature et proposition thérapeutique. Quarantième congrès de toxicologie clinique. Tunis : 24-27 Mars 2002.
- 22) Danel V, Tournoud C, Lheureux P, Saviuc P, Hantson P, Baert A, Nisse P. Atropine sulfate (Atropine®). Antidotes indispensables aux urgences. *Antidotes. Encyclopédie Médico-Chirurgicale, Médecine d'urgence, 25-030-A-30*. Paris : Editions Elsevier Masson SAS 2007 : 10 p.
- 23) Chefirat B, Boukhoubza Z, Mehtougui K, Sahraoui A, Sehaba H, Djebli-Mokhtari H, Rezk-kallah H. Intoxications aiguës au méthomyl (LANNATE®) : à propos de trois observations. Deuxièmes journées internationales de Toxicologie. Alger : 3-4 Décembre 2008.
- 24) Reichl FX. Carbamates. Biocides. Guide pratique de toxicologie. Paris : De Boeck 2004 : 186-203.
- 25) Lieske CN, Clark JH, Maxwell DM, Zoefel LD, Sultan WE. Studies of the amplification of carbaryl toxicity by various oximes. *Toxicology Letters*. 1992; 62(2-3) : 127-137.
- 26) Natoff IL, Reiff B. Effect of oximes on the acute toxicity of anticholinesterase carbamates. *Toxicology and Applied Pharmacology*. 1973; 25(4) : 569-575.
- 27) Burgess JL, Bernstein JN, Hurlbut K. Aldicarb poisoning : a case report with prolonged cholinesterase inhibition and improvement after pralidoxime therapy. *Archives of Internal Medicine*. 1994; 154 : 221-224. Réimprimé dans : Pope AM, Rall DP. *Environmental medicine : integrating a missing element into medical education*. Washington : National Academy Press 1995 : 558-561.
- 28) Covaci A, Manirakiza P, Coucke V, Beckers R, Jorens PG, Schepens P. A case of aldicarb poisoning : a possible murder attempt. *Journal of Analytical Toxicology*. 1999; 23(4): 290-293.
- 29) Ragouc-Sengler C, Tracqui A, Chavonnet A, Daijardin JB, Simonetti M, Kintz P, Pileire B. Aldicarb poisoning. *Human & Experimental Toxicology*. 2000; 19(12) : 657-662.
- 30) Ekins BR, Geller RJ. Methomyl-induced carbamate poisoning treated with pralidoxime chloride. *Western Journal of Medicine*. 1994; 161(1) : 68-70.
- 31) Bismuth C. Les oximes. In : Baud FJ, Barriot P, Riou B (coordinateurs). *Les antidotes*. Paris : Masson 1992 : 227-46.
- 32) Kouraichi N, Thabet H. Prise en charge des intoxications organophosphorées aux urgences. *Urgences*. 2008 : 781-788.

- 33) Kurtz P. Pralidoxime in the treatment of carbamate intoxication. American Journal of Emergency Medicine. 1990; 8(1) : 68-70.
- 34) Rotenberg M, Almog S. Evaluation of the decarbamylation process of cholinesterase during assay of enzyme activity. Clinica Chimica Acta. 1995; 240(2) : 107-116.
- 35) Cardon N, Vaillant C, Cren P, Gruffat B, Rappold JP, Corbé H. Intoxication aiguë au pesticide organophosphoré et activités des cholinestérases. Annales de Biologie Clinique. 2005; 63(3) : 329-334.
- 36) Pinakini KS, Mohan Kumar TS. Serial cholinesterase estimation in carbamate poisoning. Journal of Clinical Forensic Medicine. 2006; 13(5) : 274-276.