

LES PESTICIDES

Dr A. ALIOUA

Objectifs

- ❑ L'utilisation de pesticides pose un problème de pollution de **l'environnement**: exposition de la population générale essentiellement par le biais des **résidus alimentaires** (présence de pesticides dans les fruits et légumes, le sol, l'eau). **la désinfection des locaux** représente également une source potentielle de contamination.
- ❑ L'intoxication aiguë aux organophosphorés est une urgence médicale: il s'agit le plus souvent d'un accident **extraprofessionnel**, touchant l'entourage du professionnel surtout les enfants (**la formulation**).
- ❑ Certains pesticides sont classés **CMR**

Généralités

- ❑ Produits destinés à assurer: La destruction ou la prévention de l'action des animaux, végétaux, microorganismes ou virus nuisibles.
- ❑ On distingue 05 groupes:
 - *Insecticides (acaricides, Nématocides)
 - *Rodenticides
 - *Herbicides
 - *Fongicides
 - *Hélicides (mollucides)
- ❑ Les pesticides sont utilisés:
 - ❑ **Agriculture (insecticides, herbicides, fongicides, rodenticides)**
 - ❑ Usage domestique (anti poux, insecticides ménagers, produits de jardinage)
 - ❑ Domaine de la santé publique : prévention des nombreuses maladies transmises par les insectes (paludisme, fièvre jaune, dengue...) par le biais des moustiquaires imprégnées et le traitement des marais.
 - ❑ Médicaments vétérinaires
- ❑ Les pesticides se présentent sous forme de: poudre - Pellet - Emulsion - Solution dans différents solvants (kérosène, xylène, fraction de pétrole)
- ❑ On les utilise seuls ou en combinaison avec d'autres pesticides (synergie).

Les voies d'entrées:

- ❑ Ingestion Accidentelle : enfants / Milieu professionnel: suicide / La population : ingestion de produits alimentaires **contaminés**
- ❑ Cutanée : **Principale voie d'entrée en milieu professionnelle**: travailleurs occupés à la fabrication, la formulation ou l'épandage des champs.
- ❑ L'inhalation: ex: Le travail dans les champs après l'épandage

Les insecticides: Acaricides Nématocides

Les insecticides

- ❑ Les insecticides sont et de loin la famille de pesticides **la plus souvent utilisée**.
- ❑ Les insecticides sont des substances **puissamment toxiques pour le système nerveux central et/ou périphérique**: leur neurotoxicité explique à la fois leur efficacité sur les insectes et leurs effets toxiques chez l'homme.
- ❑ Classe bénéficiant du **meilleur** rapport **efficacité/toxicité** (organophosphorés, carbamates).
- ❑ Des évolutions réglementaires récentes sont à l'origine **du retrait** de nombreuses substances actives: organophosphorés (**Parathion**) et les carbamates.
- ❑ Il faut souligner qu'un insecticide peut **être interdit** comme **pesticide** mais **autoriser** comme **biocide** humain et /ou vétérinaire.
- ❑ Les pyréthrinoides de synthèses sont les insecticides actuellement **le plus souvent employés** dans les formulations à usages agricole et vétérinaire, mais aussi dans les préparations à usage domestiques.

I. Les organochlorés

-De structure très variées mais possédant toutes un atome de chlore

-Chimiquement très stable: **persistent dans le sol, l'eau et les aliments**

-Propriété **néfaste au point de vue écologique**, justifiant leur remplacement progressif par des corps moins persistants.

-Certains insecticides organochlorés sont interdits d'emploi dans l'union européenne:

Aldrin Chlordane DDT Dieldrin

1-Métabolisme

- Substances **lipophiles**
- La molécule mère et certains produits de dégradations s'accumulent dans le tissu graisseux
- S'éliminent graduellement même après cessation de l'exposition
- Lipolyse lors du jeûne
- Présents dans le lait maternel, **traversent la barrière placentaire**
- La concentration des pesticides organochlorés dans le sang est en équilibre avec la quantité stockée dans les tissus: la détermination de leur concentration plasmatique permet d'apprécier leur charge corporelle.

2-Mécanisme d'action

- Ils inhibent la Mg^{++} ATPase du SNC: enzyme associée aux réactions de phosphorylation oxydatives et au maintien d'une concentration intracellulaire faible en enzyme
- Inhibition de l' $Na^+ K^+$ ATPase : enzyme associée au transport des cations à travers les membranes : l'inhibition de cette enzyme serait un facteur causal de la toxicité des organochlorés en entraînant un œdème empêchant le drainage du LCR (HIC).
- Le pouvoir convulsogène des organochlorés résulterait d'une interférence avec la production ou l'utilisation de l'ammoniac.
- Action sur le développement des tumeurs hépatiques pouvant être liée à l'induction de la protéine kinase C

Le Dichlorodiphényltrichloréthane (DDT)

- ✓ Interdit du fait d'une grande persistance dans le sol et les aliments
- ✓ Absorbé par voie orale et pulmonaire, pas par la peau
- ✓ Le jeûne mobilise le DDT stocké dans la graisse
- ✓ Augmentation du taux sérique de DDT chez des patientes présentant des tumeurs avec récepteurs oestrogénique (cancer hormono-dépendant)
- ✓ Association entre exposition au DDT et **cancer du pancréas**
- ✓ Classer **2B (L'IARC)**

DDT: toxicité aiguë

Symptomatologie:

- ✓ Période de latence varie entre 30 minutes à 3 heures après l'ingestion:
- ✓ Paresthésies de la langue , les lèvres et la face puis se propageant progressivement dans les membres
- ✓ Céphalées, vertiges
- ✓ Perte de l'équilibre
- ✓ Confusion
- ✓ Nausées diarrhées
- ✓ bradyarythmie

À l'examen clinique:

- Sensibilité au toucher et à la douleur , exagérée dans les zones où le patient se plaint de paresthésies
- Pertes des sensations vibratoires dans les extrémités
- Reflexes normaux sauf dans les cas d'intoxication massive

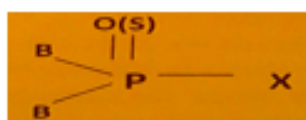
- En cas de traitement rapide et adéquat** la guérison est complète dans les **24 heures**

II. Les organophosphorés

1-Généralités

Pesticides utilisés en agriculture : insecticides

- Ce sont des esters de l'acide phosphorique
- Appartiennent à la famille chimique des **anticholinestérasiques**
- Identifiables par leur terminaison en «Phos» ou en «Thion»
- Exemples d'organophosphorés les plus toxiques: **Parathion , Malathion...**
- Beaucoup d'organophosphorés ne sont pas directement actifs(activés en produits toxiques dans le foie)
exemple: Le parathion
- Structure générale des organophosphorés: **B et B'** sont des groupements **basiques**, **X** groupement **acide**.



Les OP Se présentent sous forme de:

- Liquides huileux ou solides
- Très peu hydrosolubles mais solubles dans les solvants
- Peu volatils, **très lipophiles**
- La plus part **sont instables** (hydrolyses rapide sur le sol les plantes): **le risque de contamination** de l'eau et des aliments par des résidus **est très limité**.
- Les concentrations en substance active différent selon la présentation et le type de traitement; les doses d'emploi très variable selon le composé et le type de culture, peuvent dépasser le Kilogramme à l'hectare.
- La formulation des OP à usage ménager (aérosols, plaquettes pour diffuseurs électriques..) ont été **substitués par les pyréthrinoides de synthèse**.
- Appât en gel contre les fourmis à des concentrations de 0,1%
- Utilisés en **thérapeutiques** : anti parasitaire externe pour le traitement des pédiculoses de l'adulte et l'enfant du cuir chevelue (02 lotions **dosées à 0,5%**) de **Malathion**.
- En **spécialité vétérinaire** la teneur en matière active contre les tiques, les puces et d'autres ectoparasites animaux est **plus élevée**: peut atteindre **50%**.

La pénétration dans l'organisme des organophosphorés est possible par toutes les voies.

- Digestive: l'absorption est rapide et importante **70 à 100 % de la dose ingérée**.
- Respiratoire (produits volatils)
- Conjonctivale
- Percutanée

En milieu professionnel, la peau représente la voie de contamination prédominante: plus que les mains ou les avant-bras, la tête, le cou et les plis représentent les sites privilégiés d'absorption.
Les OP **se distribuent** dans **tous les tissus**. Traversent la barrière hémato-méningée.

2-Mode d'action

*La toxicité des OP **est exclusivement neurologique**

*Chez l'insecte comme chez l'homme, les OP **inhibent l'acétylcholinestérase (AChE)**

* L' AChE : enzyme assurant l'hydrolyse de l'acétylcholine (ACh)

*L' ACh : neurotransmetteur du système nerveux : Central ;Parasympathique ;Une partie du système sympathique

*Il existe deux types d'**AChE** dans l'organisme

- ✓ **l'AChE vraie ou spécifique** qui a une affinité presque exclusive pour le substrat naturel (ACh) localisée : synapses dans le tissu nerveux, la jonction neuromusculaire et les érythrocytes.
- ✓ **La pseudocholinestérase ou enzyme non spécifique** : hydrolyse une quantité assez variée d'esters synthétiques et naturels y compris l'ACh, localisée principalement dans le plasma, l'intestin, le foie.

*l'ACh est le médiateur chimique du système parasympathique et est nécessaire à la transmission de l'influx nerveux :

- Des fibres pré ganglionnaires aux ganglions du système végétatif
- Des fibres post ganglionnaires, cholinergiques au muscle cardiaque aux muscles lisses et aux cellules sécrétrices
- Des nerfs moteurs aux muscles striés (jonction neuromusculaire),
- Certaines structures du système nerveux central

*En présence d'une concentration normale en AChE, l'Ach libérée au cours du processus de transmission de l'influx nerveux est rapidement inactivée par hydrolyse

*Une diminution de l'activité cholinestérasique: accumulation de l'Ach au niveau:

- ✓ Des terminaisons des fibres post ganglionnaires du système parasympathique
- ✓ Des ganglions du système parasympathique et ortho sympathique
- ✓ De la jonction neuromusculaire
- ✓ Du système nerveux central

*L'intoxication n'apparaît qu'au-delà d'un certain seuil d'inhibition de l'enzyme (AChE)

*En cas d'inhibition apparaissent dans l'ordre des symptômes dus à la stimulation:

- ✓ Du système Parasympathique: syndrome muscarinique
- ✓ Des ganglions du système végétatif et les terminaisons nerveuses des nerfs moteurs: syndrome nicotinique
- ✓ Suit une paralysie des muscles volontaires dues à une hyperstimulation
- ✓ Enfin les effets résultant d'une accumulation de l'Ach dans le système nerveux central.

3".Intoxication aigue"

3-1--Symptomatologie

A-En cas d'intoxication modérée les symptômes apparaissent:

- a) Une demi heure après une exposition par voie pulmonaire
- b) Une heure après une ingestion
- c) 2 à 3 heures après une exposition par voie cutanée

B- En cas d'intoxication massive le début des symptômes est instantané et la mort survient en quelques minutes

C- Des intoxications retardées: 24 heures ou plus

D. Signes locaux en cas d'intoxication modérée

- Irritation de la peau et des muqueuses eczéma de contact
- Projection oculaire: irritation avec larmoiement, conjonctivite ou myosis serré, fasciculation des muscles oculomoteurs
- Réaction asthmatiformes : inhalation d' d'aérosol (traitement enserre)

E. Signes généraux

a. **Les effets muscariniques**

□ **Apparaissent en premiers**

- ✓ Crampes abdominales, nausées, vomissements, diarrhées
- ✓ Sensation de constriction thoracique, laryngospasme , bronchospasme, hypersécrétion bronchique, dyspnée , weezing, œdème pulmonaire
- ✓ Vision trouble , céphalées, myosis
- ✓ Salivation , sudation, larmoiement , incontinence vésicale et rectale
- ✓ bradycardie

b. Les effets nicotiniques

- ❑ **Apparaissent quand les symptômes muscariniques ont déjà atteint un degré modéré de sévérité:**
 - ✓ Fibrillation musculaire ensuite faiblesse et ataxie
 - ✓ En cas d'intoxication sévère peut survenir une paralysie des muscles respiratoires
 - ✓ Ces effets en association avec les effets muscariniques représente une cause importante de décès par insuffisance respiratoire aigue

c. Les symptômes nerveux centraux

- ✓ Anxiété , vertige, céphalées, trémor
- ✓ Convulsions, coma
- ✓ Respiration de Cheynes-stokes et éventuellement paralysie du centre respiratoire

d. Biologiquement

- ✓ Inhibition de l'activité de l'AchE dans les globules rouges et le plasma
- ✓ Azotémie
- ✓ Albuminurie

Troubles de la coagulation(hypercoagulabilité, fibrinolyse)

3-2-complications

❑ **Syndrome dit « intermédiaire »**

Suite à une intoxication aigue et un syndrome cholinergique classique certains patients peuvent développer 24 à 96 heures **un syndrome paralytique** plus ou moins marqué impliquant principalement les muscles des racines des membres , du cou et certains nerfs moteurs crâniens et les muscles respiratoires:

une décompensation respiratoire peut en résulter.

Ce syndrome est réfractaire au traitement par l'atropine et les réactivateurs.

L'évolution est habituellement favorable.

❑ **Syndrome retardé**

certaines organophosphorés peuvent produire 10 à 14 jours après une intoxication aigue:

- Ataxie
- Une paralysie flasque des extrémités

on a attribué ces manifestations toxiques à une dégénérescence rétrograde des axones des nerfs périphériques (sciatique).

3-3-Traitement de l'intoxication aigue

- ❑ Mesures de réanimation
- ❑ Mesures de décontamination
- ❑ Atropine
- ❑ Réactivateurs de l'acétylcholinestérase
- ❑ Autres mesures

❑ Respiration artificielle

Intoxications sévères respiration artificielle ou assistée et administration de l'oxygène: danger de mort par **défaillance respiratoire** (paralysie des muscles respiratoires, encombrement bronchique, paralysie du centre respiratoire): on peut devoir pratiquer une **intubation trachéale ou une trachéotomie**

❑ Décontamination

- Enlever les vêtements souillés
- Laver la peau à l'eau et au savon puis à l'alcool
- En cas d'ingestion
 - ✓ Lavage d'estomac
 - ✓ administration répétée de charbon activé (50 à 100g initialement puis 20 à 40g toutes les heures)

Ce traitement permettra de rompre un cycle entéro-hépatique

- Irrigation des yeux en cas de projection
- **il ne faut pas administrer de dépresseurs du système nerveux central qui risquent d'exacerber la toxicité des inhibiteurs de l'acétylcholinestérase.**

➤ Atropine

l'atropine est le médicament de choix qui bloque l'action de l'acétylcholine au niveau des récepteurs muscariniques

c'est un antidote efficace, elle n'a aucun effet sur la lésion biochimique fondamentale: elle bloque uniquement l'effet d'un excès d'acétylcholine

elle n'a aucun effet sur les symptômes nicotinique et centrale de l'acétylcholine

une dose de 2 à 4mg est à injecter en IV puis répéter 2mg toutes les 10 minutes jusqu'à ce que des symptômes d'atropinisation apparaissent (tachycardie, flush, assèchement bronchique) et surveillance du patient pendant au moins 48 heures après arrêt du traitement.

l'atropine ne devrait pas être administrée à un sujet anoxique vu le danger de produire une fibrillation ventriculaire. il faut d'abord corriger l'anoxie avant d'administrer l'atropine.

Elle ne devrait jamais être administrée à titre préventif.

❑ Les réactivateurs de l'AChE

- ✓ La pralidoxime (contrathion) : permet la réactivation de l'AChE par formation du complexe oxime-OP indiquée dans les intoxications sévères pour lesquels aucune réactivation spontanée n'est attendue.
- ✓ La posologie chez l'adulte est de: 1 à 2 g diluée dans 100 ml de sérum salé en IV en 15 à 30 minutes
- ✓ Une perfusion de 0,5 g/h doit être mise en route en raison de la courte demi-vie de l'oxime
- ✓ **Le traitement doit être poursuivi jusqu'à disparition totale des signes cholinergiques.**

4- Intoxication chronique Dermatose de contact ou aéroportée:

-Irritative

-Par sensibilisation (rôle des solvants, additifs et impuretés)

-La répétition des expositions subaiguës des travailleurs induit des manifestations psychoneurologiques:

*Altération des performances des tests cognitifs

*Neuropathies périphériques: polynévrite (fatigabilité, hypotonie, amyotrophie, crampes, dyesthésies des membres inférieurs).

III. carbamates

- Absorption digestive très rapide et **quasi-complète**(suicide). **Bonne**
L'absorption respiratoire **est négligeable.**
pénétration percutanée.
- La distribution se fait dans **tous les organes et tissus**: franchissent la barrière **placentaire.**
- Il n'y a **pas d'accumulation** dans l'organisme
- Les carbamates ont une **toxicité intrinsèque très élevée** à l'origine d'intoxication systémique(pas de protection cutanée: plusieurs intoxications aiguës sont survenues malgré le port de masque respiratoire).
Confirmant la voie percutanée de l'absorption de l'insecticide.
- Les carbamates ne sont **ni gènotoxique ni cancérogènes.**
- L'atropine est le meilleur antidote: les inhibiteurs de l'acétyl- cholinestérase sont inefficaces voire dangereux.**

IV. Pyrèthre et pyrèthrinoides

- Les pyrèthre **d'origine naturelle sont extraites d'une plante**, rapidement inactivées par la lumière.
- La cycléthrine et la deltaméthrine sont des **composés synthétiques** utilisés comme insecticides: se sont des esters de l'acide cyclopropane carboxylique
- Pénètrent dans l'organisme par tous les voies: **cutanée et respiratoire sont des voies d'absorption majeurs.**
- La toxicité **aigüe** de ces produits **est faible.** Chronique se manifeste par : **une irritation de la peau** (prurit , sensations de brûlure au visage, les yeux et le thorax), **des paresthésies** (sensation d'engourdissement, brûlure) apparaissent **environ 30'après** la **pulvérisation** de l'insecticide et atteigne leur **acmé au bout de 8 heures** et **disparaissent dans les 24 heures** suivants.
- Les pyrèthre naturelles **contrairement** aux pyrèthre synthétiques sont **allergisantes**: asthme.

*Prévention

- Surveillance des travailleurs exposés:
 - Interrogatoire et examen clinique périodiques à la recherche des signes d'imprégnations cholinergiques
- Surveillance biologique:
 - Dosage de l'activité de l'AChE érythrocytaire
 - Dosage du paranitrophénol urinaire : métabolite actif du parathion

*Réparation

- Les accidents aigus sont pris en charge comme accidents du travail
- Les atteintes subaiguës sont réparées au titre du tableau 34 des maladies professionnelles avec un délais de prise en charge de 7 jours
 - Troubles digestifs
 - Troubles nerveux
 - Troubles généraux et vasculaires
 - Syndrome biologique