

Les pesticides

I. 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
 - ✓ Hélicidés (mollucides)
- Les pesticides sont utilisés:
 - ✓ Agriculture
 - ✓ 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 voies d'entrée :**
 - a. Ingestion**

accidentelle : enfants

milieu professionnel: suicide

la population : ingestion de produits alimentaires contaminés
 - b. Cutanée**

Principale voie d'entrée en milieu professionnelle: travailleurs occupés à la fabrication, la formulation ou l'épandage des champs.
 - c. L'inhalation**
 - ✓ Le travail dans les champs après l'épandage
- 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).

II. Insecticides: Acaricides Nématocides :

1. Organochlorés :

- De structure très variées
- Mais possédant tous un atome de chlore
- chimiquement très stable: persistent dans le sol, l'eau et les aliments
- Néfaste du 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

• 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
- ✓ Présent 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.

• Mécanisme d'action :

- ✓ 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 oedème 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 .
- ✓ **Quelques représentants :**

○ lindane Hexachlorocyclohexane (HCH)

- La dose mortelle par voie orale 7 à 15 g
- l'application cutanée de préparation contenant 1% de lindane peut provoquer une intoxication et la mort chez l'homme.
- l'OMS propose $20\mu g/L$ de lindane dans le plasma comme norme permissible
- Dans la population générale la concentration du lindane est $< 1\mu g/L$

• chlordane

- ✓ La dose fatale pour l'homme est de 60 g
- ✓ Traitement du bois contre les termites
- ✓ Provoque une aplasie médullaire, des tumeurs (neuroblastome chez l'enfant)
- ✓ Classé groupe 2B (L'IARC)

- Dichlorodiphényltrichloroéthane (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)

Symptomatologie : (DDT)

⇒ aigue

- ✓ 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
- ✓ Bradycardie

À l'examen clinique:

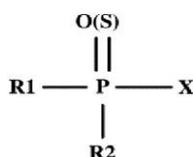
- Sensibilité au toucher et à la douleur , exagérée dans les zones où le patient se plaint de paresthésies
- Pertes des sensations vibratoires dans les extrémités
- Reflexes normaux sauf dans les cas d'intoxication massive

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

2. Les organophosphorés

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: Malathion, parathion...
 - Beaucoup d'organophosphorés ne sont pas directement actifs(activés en produits toxiques dans le foie) exemple: le parathion
 - Structure générale des organophosphorés:



R1 et R2 sont des groupements basiques, X groupement acide.

- 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.

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
- ✓ Percutanée
- ✓ Conjonctivale
- ✓ en milieu professionnel, la peau représente la voie de contamination prédominante.

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)
- ACh : neurotransmetteur du système nerveux
 - ✓ Central
 - ✓ Parasymphatique
 - ✓ 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 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 Parasymphatique: ==> 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.

Symptomatologie :

1/ Intoxication aiguë

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

- une demi heure après une exposition par voie pulmonaire
- Une heure après une ingestion
- 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

⇒ Les effets muscariniques

▪ Apparaissent en premiers:

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

⇒ 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 aiguë

⇒ Les symptômes nerveux centraux

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

⇒ Biologiquement

- ✓ Inhibition de l'activité de l'AChE dans les globules rouges et le plasma
- ✓ Azotémie
- ✓ Albuminurie
- ✓ Troubles de la coagulation(hypercoagulabilité, fibrinolyse)

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 de 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 : certains 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).

⇒ Traitement

- En cas de projection cutanée : déshabillage complet, lavage abondant à l'eau et au savon
- En cas d'ingestion
- ✓ A faire sur place: évacuation gastrique si le patient est conscient
- Atropine
- ✓ L'atropine est antagoniste compétitif de l' ACh au niveau des récepteurs muscariniques
- ✓ N'a pas d'effets sur les signes nicotiniques , musculaires et centraux ni sur l'inhibition des cholinestéras
- ✓ après mise en route de l' oxygénothérapie: risque de fibrillation ventriculaire en cas d'anoxie
- ✓ 2 mg par voie intraveineuse, dose répétée toutes les 5 à 10 minutes jusqu'à obtention de signes d'atropinisation franche: tachycardie(jusqu'à 110bpm) , mydriase et assèchement des sécrétions bronchiques
- ✓ Une perfusion continue de 0,02 à ,08 mg /Kg/h pendant 24 heures dans les formes sévères
 - 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 poursuivie jusqu'à disparition totale des signes cholinergiques.

2/ intoxication chronique :

Symptomatologie :

- ✓ 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, amyrophie, crampes, dyesthésie des membres inférieurs).

III. 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

IV. 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 délai de prise en charge de 7 jours
 - ✓ Troubles digestifs
 - ✓ Troubles nerveux
 - ✓ Troubles généraux et vasculaires
 - ✓ Syndrome biologique