

Mise au point sur le traitement des intoxications par les insecticides organophosphorés

F. BAUD^{1,2}, M. KAYOUKA², P. HOUZÉ²

1. Introduction

L'Organisation Mondiale de la Santé estime à 3 millions le nombre de cas d'intoxications par les pesticides accidentelles et volontaires avec une mortalité moyenne de 8-10 % (220 000 morts) mais pouvant atteindre 20 % dans certaines régions du globe (1).

1.1. Mécanisme d'action

La toxicité des organophosphorés résulte de l'inhibition de l'acétylcholinestérase. L'inhibition de l'acétylcholinestérase dans les tissus nerveux centraux et périphériques provoque l'accumulation du neuromédiateur cholinergique, l'acétylcholine, au niveau des synapses. Cette accumulation provoque une hyperactivation des récepteurs muscariniques, nicotiniques et centraux.

Le système respiratoire est la cible majeure des organophosphorés. La majorité des décès observés lors de ces intoxications résultent d'une dépression respiratoire (2, 3). Plusieurs auteurs ont ainsi rapporté les effets respiratoires des organophosphorés insecticides, allant jusqu'à détresse et même insuffisance respiratoire. Les troubles respiratoires causés par l'intoxication avec les composés

1. Réanimation Médicale et Toxicologique, Hôpital Lariboisière, Assistance Publique, Hôpitaux de Paris, Université Denis Diderot, 2 rue Ambroise Paré, 75010 Paris.

2. Laboratoire de Biochimie, Hôpital Saint-Louis, Paris, INSERM U705, CNRS, UMR 7157, Universités Paris 7 et 5, Hôpital F. Widal, Paris.

Correspondance : Pr F. Baud, Réanimation Médicale et Toxicologique, Hôpital Lariboisière, 2 rue Ambroise Paré, 75010 Paris. Tél. : 01 49 95 64 91. Fax : 01 49 95 65 78.

E-mail : frederic.baud@lrb.aphp.fr

organophosphorés sont d'une grande complexité. Ils sont le résultat de la combinaison des syndromes muscariniques (bronchospasme, bronchorrhée), nicotinique (parésie et paralysie des muscles respiratoires) et central (coma avec apnée obstructive). Une étude montre même une nécrose partielle des fibres musculaires après intoxication de rats au paraoxon ou au fenthion.

2. Traitement

Le patient doit être pris en charge médicalement le plus rapidement possible afin de mettre en place le traitement de ces intoxications. Il associe des mesures de décontamination à une réanimation symptomatique et à l'utilisation des antidotes : atropine et/ou oximes (1).

2.1. Décontamination

Dans le cas d'exposition dermique, il faut déshabiller le patient et laver la peau avec un savon. En cas d'ingestion, une décontamination gastrique par charbon activé peut être réalisée sachant que son efficacité n'a pas été démontrée. En effet, dans une étude récente randomisée, contrôlée, Eddleston et al. ont montré que l'administration de charbon actif n'a pas d'effet significatif sur la mortalité chez les patients recevant une dose unique ou des doses répétées de charbon actif en comparaison avec les patients n'ayant pas reçu de décontamination digestive (4).

2.2. Réanimation symptomatique

Elle associe :

- oxygénothérapie,
- pose d'un abord veineux,
- ventilation artificielle commencée dès les premiers signes de détresse respiratoire et maintenue tant que nécessaire,
- monitoring cardiaque,
- contrôle des convulsions par l'injection de benzodiazépines.

2.3. Traitement spécifique : les antidotes

Le traitement spécifique fait appel à 2 types d'antidote, l'atropine et les oximes.

L'atropine. L'utilisation de l'atropine est systématique. L'atropine est un antagoniste compétitif de l'acétylcholine au niveau des récepteurs muscariniques mais reste sans action sur le syndrome nicotinique. L'administration de l'atropine chez des patients très hypoxiques doit être précédée d'une période de quelques minutes d'oxygénation avec ou sans intubation afin d'éviter la survenue d'arythmies ventriculaires. L'utilisation de l'atropine commence par une dose de 2 mg IV répétée tous les cinq minutes, jusqu'à réduction des sécrétions et amélioration

de la fonction respiratoire. Il paraît prudent de corriger une bradycardie extrême en raison du risque de torsade de pointes induites par ces toxiques et augmenter le rythme cardiaque pour atteindre 80 battements/min (1). Quand l'état du patient se stabilise, il est nécessaire de maintenir son atropinisation, en réduisant la dose à 10-20 % de la dose cumulative nécessaire pour obtenir la phase de stabilité.

La pralidoxime. La pralidoxime découverte en 1958 reste l'oxime la plus utilisée dans le monde. Le méthylsulfate de pralidoxime (Contrathion®) est le sel utilisé en France. Le rôle thérapeutique des oximes est de réactiver l'acétylcholinestérase inhibée par les organophosphorés. Depuis le début de l'utilisation de la pralidoxime dans les années cinquante, son évaluation en thérapeutique a fait l'objet de multiples études dans le but d'optimiser les conditions d'administration (1).

3. Approche pharmacocinétique

En 1961, Sundwall (5) a montré qu'une concentration de 4 mg/l est la concentration minimale nécessaire pour corriger les effets toxiques (bradycardie, blocage neuromusculaire, hypotension, arrêt respiratoire) d'un analogue du sarin chez le chat anesthésié. En effet, l'administration de 5 mg/kg de pralidoxime méthylsulfonate était associée à une amélioration partielle et transitoire des symptômes d'intoxication pour des concentrations plasmatiques de pralidoxime comprises entre 2 et 4 mg/l. L'administration d'une dose de 10 mg/kg de pralidoxime était associée à une normalisation des symptômes, pour des concentrations plasmatiques comprises entre 4 à 12 mg/l. Suite à cette étude réalisée chez l'animal, plusieurs auteurs ont essayé de trouver le meilleur protocole pour garder les concentrations plasmatiques de la pralidoxime > 4 mg/l chez l'homme. Ainsi, Sidell et Groff (6) ont proposé en 1971 une dose de 10 mg/kg de pralidoxime en IM qui permet d'atteindre rapidement (5-10 min) des concentrations plasmatiques ≥ 4mg/l et de maintenir ces concentrations durant 50-55 min. Deux cent mg de pralidoxime en perfusion tous les 6 heures pendant les premiers jours ont été recommandés en 1981 par Conso et coll. (7). En 1987, les recommandations du Poisindex étaient de 1 g IV tous les 8-12 h pour les adultes (8). Au fil des ans, les protocoles ont évolué vers une augmentation de la dose de pralidoxime administrée. Partant de données pharmacocinétiques de la pralidoxime retrouvées dans la littérature, Thompson et al. (9) ont montré qu'une infusion continue de 0,5 g/h induisait des concentrations plasmatiques de pralidoxime en plateau à 13,8 mg/l. En 1992, Willems et al. (10) ont traité 9 patients empoisonnés par les organophosphorés en utilisant des doses calculées théoriquement pour maintenir les concentrations plasmatiques supérieures à 4 mg/l. Le protocole consistait à administrer une dose de charge de 4,42 mg/kg IV suivie d'une perfusion continue de pralidoxime de 2,14 mg/kg/h. Medicis et al. (11) ont recommandé l'utilisation d'une dose de charge de 4 mg/kg sur 15 min suivie d'une perfusion de 3,2 mg/kg/h sur 225 min. Ce protocole a permis de garder les concentrations

plasmatiques thérapeutiques ($> 4 \text{ mg/l}$) pendant $257 \pm 50,5 \text{ min}$. Cette même étude a montré que l'utilisation d'une seule dose de pralidoxime (16 mg/kg , IV sur 30 min) ne garde les concentrations plasmatiques de la pralidoxime dans la zone thérapeutique que pendant $118 \pm 52,1 \text{ min}$, durée significativement inférieure ($p < 0,001$) à celle obtenue avec le protocole recommandé. Une dose cumulative de 12 g en 24 h a été proposée en 2000 par le physicians' desk reference (12). Les dernières recommandations de Eddleston et al. (1) sont l'administration de 2 g de pralidoxime IV pendant 20-30 min suivie d'une perfusion de pralidoxime 0,5-1 g/h. Récemment, Pawar et coll. (2) ont proposé un protocole basé sur l'utilisation de très fortes doses de pralidoxime : une dose de charge (2 g) suivi d'une perfusion d'1 g en 1 heure toutes les heures pendant 48 h. Au delà de la 48^e heure, les patients recevaient 1 g de pralidoxime tous les 4 h jusqu'à l'arrêt de la ventilation artificielle (2).

4. Efficacité clinique de la pralidoxime dans les intoxications aux insecticides organophosphorés

Malgré de nombreuses études, l'efficacité clinique de la pralidoxime est restée très controversée comme le prouve l'abondante littérature retrouvée sur le sujet.

5. Rapport de cas

Kissel et coll. (13) ont rapporté l'échec de la pralidoxime (1,5 mg, perfusion) associée à l'atropine (2 mg, SC) dans le traitement d'une intoxication au parathion. La mort du patient est survenue après 12 heures de coma. Cependant, la dose utilisée pour le traitement de ce malade est extrêmement faible. Willems et coll. (14) ont rapporté dans une étude de cas que la pralidoxime en dose de charge 4,42 mg/kg puis en perfusion continue de 2,14 mg/kg/h avec l'atropine (dose variable selon le cas) est efficace dans 7 cas d'intoxication par l'éthyl-parathion ou le méthyl-parathion à condition que la concentration plasmatique de l'organophosphorée ne soit pas très élevée. En effet, quand les concentrations de l'insecticide étaient $> 30 \mu\text{g/l}$, la pralidoxime était inefficace même à des concentrations plasmatiques égales à 14,6 mg/l. La pralidoxime à la même dose était inefficace contre l'intoxication au diméthoate (1 cas) et la patiente a développé une insuffisance respiratoire aiguë 67 h après son intoxication. Son état s'est complètement rétabli 10 jours après. Tush et Anstead (15) ont montré que la pralidoxime (500 mg/h, IV, dose cumulative de 28 g) avec l'atropine (dose cumulative de 62 mg) était efficace dans le traitement d'un patient de 27 ans intoxiqué au chlorpyrifos qui a permis de contrôler les signes nicotiques. Enfin, Lotti et Becker (16) ont décrit l'intoxication d'un enfant de trois ans et demi par parathion (produit anti-poux). L'enfant a été traité 8 heures après l'intoxication par la pralidoxime (34 mg/kg, IV sur 15 min) et par 0,15 mg atropine en IV. L'effet

spectaculaire sur l'activité électrique cérébrale représente pour les auteurs une preuve d'efficacité indirecte de la pralidoxime sur la toxicité centrale.

5.1. Études rétrospectives

Dans une série de 62 patients dont 26 intoxiqués au diméthoate, Duval et coll. (17) ont rapporté que la pralidoxime à la dose de 200 mg toutes les 4 h jusqu'à la guérison clinique et/ou biologique associée à l'atropine (2 mg toutes les 10 min jusqu'à disparition des signes muscariniques puis en perfusion continue) ne semble pas efficace. En effet, il n'y avait pas de différence significative entre les 2 groupes en ce qui concerne la durée de ventilation artificielle, d'intubation, d'atropinisation, l'activité des cholinestérases et la durée d'hospitalisation. Le taux de mortalité était à peine plus élevé, de façon non significative, dans le groupe témoin (9,7 % contre 6,5 %). Cependant dans cette étude, les auteurs ont utilisé de faibles doses de pralidoxime. Sungur et Güven ont étudié l'efficacité de la pralidoxime dans 47 intoxications organophosphorées dont 24 au dichlorvos. Ils n'ont pas observé de différence significative de mortalité (32 % versus 18,7 %) entre 2 groupes de patients intoxiqués aux organophosphorés, le premier groupe était traité avec de la pralidoxime (4 g/jour) et le deuxième sans pralidoxime (18). Tous les patients ont reçu de l'atropine en perfusion continue commencée à la dose de 0,02-0,08 mg/kg/h jusqu'au contrôle des hyper-sécrétions. Il est intéressant de noter que la complication la plus fréquente retrouvée dans ces intoxications était l'insuffisance respiratoire (14 patients). Ces auteurs « par sécurité » proposent quand même de continuer d'utiliser la pralidoxime. Il faut remarquer que ces auteurs ont aussi utilisé de faibles doses de pralidoxime. Pour De Silva et coll. l'administration de la pralidoxime n'apporte aucun bénéfice lors du traitement des intoxications par les organophosphorés insecticides en comparaison avec l'association d'atropine et la ventilation assistée. Cette conclusion a été basée sur une étude réalisée sur 2 groupes de patients. Le premier groupe de 21 patients a reçu de l'atropine seule et le deuxième groupe de 24 patients a reçu de l'atropine avec de la pralidoxime à la dose de 4 g en 24 h puis de 1 g/jour sur 5 jours. La mortalité dans les 2 groupes était de 29 % (19). Mais l'utilisation dans ce protocole de faibles doses de pralidoxime a été critiquée (20).

5.2. Étude prospective randomisée comparative

Johnson et coll. (21) ont comparé l'efficacité de la pralidoxime chez des patients intoxiqués aux organophosphorés dans 2 protocoles différents, l'un à faible (1 g) dose et l'autre à forte dose (12 g). Le 1^{er} groupe de 36 patients a reçu 1 g de pralidoxime en bolus suivi d'une infusion de placebo sur 4 jours. Le 2^e groupe a reçu une injection de placebo en bolus suivi de 6 g de pralidoxime en infusion continue sur 24 h, puis 3 g de pralidoxime le 2^e jour, 2 g le 3^e jour et enfin une infusion de 1 pour le 4^e jour. Les auteurs n'ont pas trouvé de différence significative entre les 2 groupes concernant la dose moyenne d'atropine administrée

par jour ($42,7 \pm 41,6$ mg versus $44,2 \pm 40$ mg), la durée de ventilation ($164,1 \pm 114,9$ h versus $180,9 \pm 124,7$ h) et la mortalité (5 morts versus 8 morts).

6. Méta-analyses

Deux méta-analyses ont alors conclu négativement en faveur de l'intérêt de la pralidoxime (22, 23). Mais de vives critiques ont été émises dans la mesure où les doses de pralidoxime utilisées dans ces études étaient faibles à modérées. Aucune étude n'avait testé de fortes doses d'un antidote à toxicité que l'on peut qualifier de faible, tout au moins aux posologies utilisées jusqu'alors.

6.1. Étude prospective randomisée avec groupe contrôle de forte dose de pralidoxime

Pawar et coll. (2) ont réalisé une étude prospective randomisée avec groupe contrôle sur l'efficacité de la pralidoxime administrée en association avec l'atropine lors des intoxications aiguës aux organophosphorés chez l'homme. Ils ont comparé deux protocoles d'administration de la pralidoxime. Un groupe contrôle a reçu 2 g de pralidoxime en dose de charge suivi d'une perfusion de 1 g administré en perfusion de 1 heure toutes les 4 h pendant 2 jours et un groupe étudié recevant la même dose de charge de 2 g mais suivie d'une perfusion d'1 g en 1 heure toutes les heures pendant 48 h. Les 2 groupes recevaient, après ces premières 48 h, 1 g de pralidoxime tous les 4 h jusqu'à l'arrêt de la ventilation artificielle. En comparaison avec le groupe contrôle, la durée de ventilation artificielle (10 jours versus 5 jours, $p < 0,0001$), la dose totale d'atropine dans les premières 24 heures (30 mg versus 6 mg $p < 0,0001$), le nombre de pneumopathies (35 % versus 8 %, $p < 0,0001$) et le taux de mortalité (8 % versus 1 %, $p < 0,01$) étaient significativement inférieurs dans le groupe testé. L'efficacité de la pralidoxime est ainsi apparue en augmentant très fortement les doses de pralidoxime (2).

7. Toxicité et effets secondaires de la pralidoxime

Dans la littérature, il est généralement rapporté que les doses conventionnelles de pralidoxime n'induisent que des effets secondaires minimes ou modérés. Cependant, l'augmentation des doses administrées de pralidoxime pose le problème des effets secondaires décrits pour la pralidoxime à fortes doses. Chez les volontaires sains, des effets secondaires liés à l'administration de la pralidoxime ont été décrits. Malaise, diarrhée, nausée et vomissements, vertiges, diplopie, vision floue, céphalée, tachycardie et hypertension ont été rapportés. L'étude de Pawar, utilisant des doses élevées de pralidoxime (50 g/48 h), a montré que ce traitement induit une augmentation faible mais significative ($p < 0,0001$) de la pression systolique (115,4 mmHg versus 136,2 mmHg) et diastolique (75,6 mmHg versus 84,1 mmHg) (2).

8. Conclusion

L'intoxication par insecticides organophosphorés est devenue rare en France en raison de restrictions de leur utilisation. C'est une intoxication qui reste non exceptionnelle en milieu agricole et dans les pays en voie de développement. Elle est grevée d'une lourde morbi-mortalité. Les travaux récents ont permis d'améliorer la prise en charge : la décontamination digestive par charbon activé ne modifie pas l'évolution qu'il soit administré en dose unique ou en doses répétées. L'atropine reste le traitement de référence du syndrome muscarinique mais sans effet sur l'inhibition des cholinestérases et le syndrome nicotinique. La pralidoxime est un antidote efficace à condition d'être administré à fortes doses et pendant des périodes de temps prolongées. Elle permet alors de diminuer les doses d'atropine nécessaires pour corriger le syndrome muscarinique et améliore la morbi-mortalité de cette intoxication.

Références bibliographiques

1. Eddleston M, Buckley NA, Eyer P, Dawson AH. Management of acute organophosphorus pesticide poisoning. *Lancet* 2008 ; 371 (9612) : 597-607.
2. Pawar KS, Bhoite RR, Pillay CP et al. Continuous pralidoxime infusion versus repeated bolus injection to treat organophosphorus pesticide poisoning: a randomised controlled trial. *Lancet* 2006 ; 368 (9553) : 2136-41.
3. Yamashita M, Tanaka J, Ando Y. Human mortality in organophosphate poisonings. *Vet Hum Toxicol* 1997 ; 39 (2) : 84-5.
4. Eddleston M, Juszczak E, Buckley NA et al. Multiple-dose activated charcoal in acute self-poisoning: a randomised controlled trial. *Lancet* 2008 ; 371 (9612) : 579-87.
5. Sundwall A. Minimum concentrations of N-methylpyridinium-2-aldoxime methane sulphionate (P2S) which reverse neuromuscular block. *Biochem Pharmacol* 1961 ; 8 : 413-7.
6. Sidell FR, Groff WA. Intramuscular and intravenous administration of small doses of 2-pyridinium aldoxime methochloride to man. *J Pharm Sci* 1971 ; 60 (8) : 1224-8.
7. Conso F. Produits agricoles. In: Fréjaville JP, Bismuth C, Conso F, editors. *Toxicologie Clinique*. Paris : Flammarion Médecine Sciences 1981 ; 319-23.
8. Krenzelok EP, Kulig K. *Organophosphates*. Denver: Micromedex; 1987.
9. Thompson DF, Thompson GD, Greenwood RB, Trammel HL. Therapeutic dosing of pralidoxime chloride. *Drug Intell Clin Pharm* 1987 ; 21 (7-8) : 590-3.
10. Willems JL, Langenberg JP, Verstraete AG et al. Plasma concentrations of pralidoxime methylsulphate in organophosphorus poisoned patients. *Arch Toxicol* 1992 ; 66 (4) : 260-6.
11. Medicis JJ, Stork CM, Howland MA, Hoffman RS, Goldfrank LR. Pharmacokinetics following a loading plus a continuous infusion of pralidoxime compared with the traditional short infusion regimen in human volunteers. *J Toxicol Clin Toxicol* 1996 ; 34 (3) : 289-95.
12. Anonymous. Chelators antidotes and antagonists. In: *Physician's desk reference*. Montvale: Medical Economics Company 2000 1049.

13. Kissel P, Duc M, Duprez A, Royer R. [Acute poisoning by an organophosphoric compound. Effects of pralidoxime on cardiac disorders and serum, erythrocyte and tissue cholinesterase activity]. *Anesth Analg (Paris)* 1966 ; 23 (2) : 289-98.
14. Willems JL, De Bisschop HC, Verstraete AG et al. Cholinesterase reactivation in organophosphorus poisoned patients depends on the plasma concentrations of the oxime pralidoxime methylsulphate and of the organophosphate. *Arch Toxicol* 1993 ; 67 (2) : 79-84.
15. Tush GM, Anstead MI. Pralidoxime continuous infusion in the treatment of organophosphate poisoning. *Ann Pharmacother* 1997 ; 31 (4) : 441-4.
16. Lotti M, Becker CE. Treatment of acute organophosphate poisoning: evidence of a direct effect on central nervous system by 2-PAM (pyridine-2-aldoxime methyl chloride). *J Toxicol Clin Toxicol* 1982 ; 19 (2) : 121-7.
17. Duval G, Rakouer JM, Tillant D et al. [Acute poisoning by insecticides with anti-cholinesterase activity. Evaluation of the efficacy of a cholinesterase reactivator, pralidoxime]. *J Toxicol Clin Exp* 1991 ; 11 (1) : 51-8.
18. Sungur M, Guven M. Intensive care management of organophosphate insecticide poisoning. *Crit Care* 2001 ; 5 (4) : 211-5.
19. De Silva HJ, Wijewickrema R, Senanayake N. Does pralidoxime affect outcome of management in acute organophosphorus poisoning? *Lancet* 1992 ; 339 (8802) : 1136-8.
20. Johnson MK, Vale JA, Marrs TC, Meredith TJ. Pralidoxime for organophosphorus poisoning. *Lancet* 1992 ; 340 (8810) : 64.
21. Johnson S, Peter JV, Thomas K, Jeyaseelan L, Cherian AM. Evaluation of two treatment regimens of pralidoxime (1 gm single bolus dose vs 12 gm infusion) in the management of organophosphorus poisoning. *J Assoc Physicians India* 1996 ; 44 (8) : 529-31.
22. Peter JV, Moran JL, Graham P. Oxime therapy and outcomes in human organophosphate poisoning: an evaluation using meta-analytic techniques. *Crit Care Med* 2006 ; 34 (2) : 502-10.
23. Rahimi R, Nikfar S, Abdollahi M. Increased morbidity and mortality in acute human organophosphate-poisoned patients treated by oximes: a meta-analysis of clinical trials. *Hum Exp Toxicol* 2006 ; 25 (3) : 157-62.