

Empoisonnement à l'Aldicarbe : symptomatologie des intoxications aux inhibiteurs de l'acétylcholinestérase de type carbamate

Aldicarb poisoning : symptoms of intoxications with cholinesterase inhibitors like carbamate

R. Blondet · T. Saghi · M. Labadie · E. Tentillier · J.-M. Gaulier · O. Pillet

Reçu le 22 janvier 2012 ; accepté le 18 avril 2012
© SFMU et Springer-Verlag France 2012

Introduction

L'intoxication aiguë par pesticides est un problème de santé publique car elle est responsable de 300000 décès par an dans le monde [1]. Inévitablement, ils sont des produits de choix pour les tentatives d'autolyse en raison de leur large disponibilité [2]. Il existe deux types de substances inhibitrices des cholinestérases : les organophosphorés et les carbamates. Les premiers sont utilisés comme pesticides ou comme arme chimique, les seconds sont plutôt des insecticides utilisés dans l'agriculture ou des médicaments neurotropes (maladie d'Alzheimer, myasthénie).

L'Aldicarbe est un produit phytosanitaire, de la famille des carbamates, interdit à l'utilisation dans l'Union Européenne et qui bénéficiait jusqu'en 2007 d'une dérogation pour la betterave à sucre et la vigne en France. Il existe très certainement des stocks inutilisés disponibles pour une utilisation frauduleuse encore de nos jours. L'Aldicarbe ou 2-méthyl-2-(méthylthio)-propionaldehyde-O-(méthylcarbamoyl)-oxime est utilisé comme pesticide depuis 1965 sous le nom commercial de Temik[®] (Aventis cropscience, France) ou Cardinal[®] (Bayer cropscience, France) et illégalement comme rodenticide (« Tres Pasitos »). En raison de l'utilisation de produits phytosanitaires dans les régions agricoles

comme l'Aquitaine et après un précédent cas d'intoxication criminelle à l'Aldicarbe au CHU de Bordeaux [3], nous décrivons, dans cette observation, la symptomatologie classique de l'intoxication à ce carbamate en insistant sur le toxidrome cholinergique caricatural qui est le seul élément clinique évocateur dans un contexte d'exposition dissimulée.

Observation

Notre cas clinique est celui d'une femme de 40 ans qui ne présente pas d'antécédent particulier et ne prend aucun traitement en dehors de compléments alimentaires dans le cadre d'un régime diététique. L'histoire de la maladie débuta vers 12h30 par une sensation de malaise avec parésie et paresthésie de la main gauche. La patiente présentait une asthénie, une diarrhée et des vomissements, puis décida d'aller se reposer dans sa chambre à 13h00. Elle fut retrouvée inconsciente dans son lit par sa famille vers 13h30.

Le bilan initial réalisé par l'équipe du Samu retrouvait un score de Glasgow à 9, une hypotonie globale associée à un myosis serré bilatéral, une respiration bruyante avec ronchis diffus et une saturation à 68 % en air ambiant ainsi qu'une hypersalivation importante. La pression artérielle était à 160/40 mmHg, la fréquence cardiaque à 55/min. L'association d'un myosis, d'une diarrhée avec vomissements et d'une hypersécrétion bronchique et salivaire faisait suspecter un syndrome muscarinique. L'injection d'1 mg d'atropine permit de retrouver une fréquence cardiaque à 70/min mais sans amélioration respiratoire ni neurologique. Intubée en raison de la défaillance neurologique et de l'atteinte pulmonaire hypoxique par probable inhalation, elle fut transférée en réanimation médicale.

En réanimation, l'hémodynamique était initialement stable sans catécholamines avec une pression artérielle à 110/80 mmHg, une fréquence cardiaque à 90/min. La SpO₂ était à 94 % sous une FiO₂ de 70 %. Le scanner cérébral, la ponction lombaire et l'EEG étaient sans particularité.

R. Blondet (✉) · T. Saghi · O. Pillet
Service de réanimation médicale, Hôpital Pellegrin, CHU
Bordeaux, Place Amélie Raba Léon, F-33076 Bordeaux cedex
e-mail : romblondet@gmail.com

M. Labadie
Centre antipoison et de toxicovigilance d'Aquitaine et Poitou
Charente, Place Amélie Raba Léon, F-33 076 Bordeaux cedex

E. Tentillier
Samu 33 Smur Bordeaux, Hôpital Pellegrin, CHU Bordeaux -
Place Amélie Raba Léon, F-33 076 Bordeaux cedex

J.-M. Gaulier
Service de pharmacologie et toxicologie, CHU Dupuytren, 2,
avenue Martin-Luther-King, F-87042 Limoges cedex

La biologie retrouvait une hypokaliémie à 2,81 mmol/L, les gaz du sang relevaient une acidose mixte et la glycémie capillaire était à 2,21 g/L. Elle présenta rapidement une dégradation respiratoire sur une pneumopathie d'inhalation avec syndrome de détresse respiratoire aiguë aggravé d'un choc septique nécessitant le recours aux amines pressives. Finalement extubée six jours plus tard, elle fut transférée en surveillance continue pour la suite des investigations.

Une enquête toxicologique approfondie ne retrouvait pas de contact avec un quelconque toxique. La patiente nous informa qu'elle effectuait depuis deux mois un régime hypocalorique strict associé à une hyperactivité physique quotidienne avec une perte de 10 kg. L'hypothèse principale semblait alors être une hypokaliémie par carence d'apport avec symptomatologie musculaire et neurologique. Elle put rejoindre son domicile après correction des désordres hydro-électrolytiques et avec comme consigne d'interrompre sa diète.

Le soir même, le Samu était contacté à 21h30 pour des troubles de la vigilance avec dyspnée à la maison de campagne familiale. La prise en charge par le Smur retrouvait un coma avec score de Glasgow à 8, un myosis bilatéral, une hypersalivation, des sueurs et une fréquence cardiaque à 53/min. Après un traitement initial par 80 mg de furosémide et un test au flumazénil négatif, elle fut finalement intubée en raison d'une détresse respiratoire.

En réanimation, l'hémodynamique était stable sans amines, la saturation était à 100 % sous une FiO₂ de 50 %, elle présentait une hypothermie à 33,6 °C et une hyperglycémie à 3 g/L. Pas de trouble métabolique retrouvé initialement, notamment une kaliémie à 3,85 mmol/L, il existait en revanche une hyperleucocytose à 21,7 G/L (18,42 G/L neutrophiles). La radiographie pulmonaire ne retrouvait pas de foyer infectieux, le scanner cérébral était normal. À J1, elle présentait un besoin en apport potassique important sans étiologie retrouvée nous incitant à réaliser un scanner abdominopelvien (Fig. 1) à la recherche notamment d'une tumeur neuroendocrine surrénalienne, retrouvant une inflammation pancolique avec épanchement du Douglas. À la levée de la sédation elle restait somnolente, il persistait un myosis bilatéral serré non résolutif après un test à la naloxone ainsi qu'une bradycardie avec hypotension. Elle présentait également des sueurs, une hypersalivation ainsi qu'une diarrhée importante avec vomissements malgré la sonde nasogastrique. Ce probable syndrome cholinergique était compatible avec une intoxication par inhibiteurs des cholinestérases de nature indéterminée ou par cholinomimétiques. Un traitement par pralidoxime a été instauré par l'injection de 1400 mg relayé par 500 mg/h pendant trois jours après avoir réalisé l'ensemble des prélèvements plasmatiques et urinaires pour screening toxicologique ainsi qu'un prélèvement de cheveux afin d'affirmer l'implication d'un toxique lors de la première hospitalisation. Les vomissements et l'hypersa-

livation s'amendèrent, les pupilles retrouvèrent une taille normale et la fréquence cardiaque se normalisa progressivement. Le lendemain, l'activité plasmatique des pseudocholinestérases revenait effondrée en dessous du seuil de détection de 1000 U/L.

Extubée à J3, l'interrogatoire ne retrouvait pas de prise de toxique volontaire ni d'argument pour un geste autoagressif quelconque. Secondairement, la chromatographie liquide couplée à une détection par spectrométrie de masse en tandem du sérum retrouvait une concentration d'Aldicarbe à 5700 µg/L, d'Aldicarbe sulfone (métabolite) à 58 µg/L et d'Aldicarbe sulfoxyde (métabolite) à 4500 µg/L pouvant expliquer l'ensemble de la symptomatologie. Avant son retour au domicile, nous adressions notre patiente à un médecin légiste de notre centre d'accueil d'urgence des victimes d'agression afin de mettre en place les démarches judiciaires nécessaires. Les premières informations rapportées a posteriori par la patiente nous orientaient vers une cause criminelle.

Discussion

Les carbamates représentent une famille hétérogène de molécules caractérisées par la présence d'une fonction carbamyle de type -O-CO-NH-. L'Aldicarbe possède la particularité de se fixer sur le site estérasiq ue grâce à une analogie structurale avec l'acétylcholine (Fig. 2). L'inhibition compétitive par carbamylation du site actif est réversible contrairement aux organophosphorés qui, par phosphorylation, produisent des liaisons covalentes fortes [4].

Physiologiquement, il existe trois types d'enzymes à activité cholinestérase : l'acétylcholinestérase globulaire, l'acétylcholinestérase neuronale et la butyrylcholinestérase plasmatique (ou pseudocholinestérase) [5]. Il n'est pas possible de mesurer l'activité des cholinestérases neuronales dans le plasma mais il semble que l'activité globulaire soit très



Fig. 1 Scanner abdominopelvien injecté. Épanchement (flèche vers le haut), inflammation du tube digestif (flèche vers la droite)

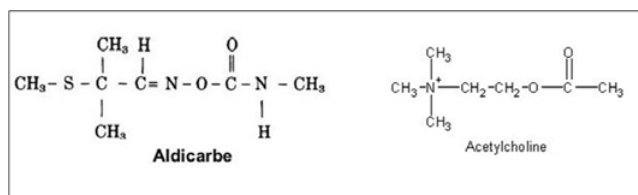


Fig. 2 Aldicarbe vs Acétylcholine

proche de celle du système nerveux [6]. Cependant, la mesure de l'activité globulaire est peu accessible en urgence alors que la mesure de l'activité pseudocholinestérasique est plus facilement disponible. Une baisse modérée de l'activité pseudocholinestérase peut se voir dans des situations comme la grossesse, la cirrhose hépatique ou encore une prise de métoclopramide [4], mais un effondrement majeur en dessous du seuil de détection oriente plus volontiers sur l'intoxication par organophosphorés ou carbamates.

En ce qui concerne l'Aldicarbe, la DL50 orale est de 0,8 mg/kg chez le rat [7]. L'Aldicarbe est rapidement oxydé par les enzymes microsomiales hépatiques en Aldicarbe sulfoxyde, qui est ensuite plus lentement métabolisé par oxydation et par hydrolyse en Aldicarbe sulfone. Le sulfoxyde et sulfone d'Aldicarbe, à forte activité anticholinestérasique, sont ensuite détoxifiés par hydrolyse en oximes et nitriles. Chez le mammifère, 80 % des métabolites sont excrétés par voie urinaire dans les 24 premières heures [8]. Cliniquement les signes d'intoxication apparaissent en 5 min dans le cas d'ingestion de fortes doses soulignant la vitesse d'absorption digestive bien qu'il soit également décrit des passages transcutanés. L'élimination rapide de ce produit permet, théoriquement, une récupération spontanée en 6 h.

L'ensemble des signes cliniques est regroupé dans un toxidrome nommé « syndrome cholinergique » ou « crise cholinergique ». Ce toxidrome regroupe une composante muscarinique (bradycardie, hypotension, hypercrinie, diarrhée, vomissement, bronchoconstriction, myosis), une composante nicotinique (fasciculation, paralysie musculaire) et une composante centrale (trouble de la vigilance, convulsion). L'intoxication par carbamates se présente le plus souvent sous une forme muscarinique pure, le syndrome nicotinique est plus rare qu'avec les organophosphorés et le syndrome central limité a des troubles de la vigilance [9,10]. L'hypoxie profonde et multifactorielle est responsable des décès précoces en l'absence de traitement. L'hypokaliémie est fréquemment décrite avec les intoxications aiguës par inhibiteurs des cholinestérasés en rapport avec des pertes digestives importantes par diarrhée mais surtout par un phénomène de transfert cellulaire dû à une hyperadrénnergie à la phase initiale du syndrome cholinergique [11]. Ce même phénomène explique aussi l'hyperleucocytose et l'hyperglycémie à la phase initiale de l'intoxication [12]. Une atteinte digestive à type de pancréatite [13] ou d'épanche-

ment péritonéal [10] est parfois décrite, en revanche la mise en évidence scannographique d'une colite est une originalité de notre cas clinique.

L'antidote de première intention est l'atropine par son action antagoniste sur les récepteurs postsynaptiques à l'acétylcholine [5]. Dans cette indication, la posologie est beaucoup plus importante que pour son effet vagolytique habituel et comporte une dose de charge de 1 à 2 mg suivi de réinjections itératives jusqu'à résolution du syndrome muscarinique. La pralidoxime agit spécifiquement sur les organophosphorés par régénération enzymatique en activant la déphosphorylation spontanée de son site actif. Son utilisation est fondée sur un bolus de 30 mg/kg suivi d'un entretien à la seringue autopulsée à la dose de 8 mg.kg⁻¹.h⁻¹ [14]. En revanche, dans le cas des carbamates, l'inhibition enzymatique est réversible spontanément en quelques heures et l'utilisation de pralidoxime est inutile et non recommandée [15-17].

À la première intervention de l'équipe du Samu, le traitement initial par atropine était judicieux mais les doses étaient trop faibles et la démarche diagnostique fut malheureusement interrompue par la nécessité d'une intubation trachéale. Plusieurs séries montrent l'intérêt de très fortes doses d'atropine administrées précocement pour lutter contre les effets de l'acétylcholine [18]. Il est parfois nécessaire d'utiliser plusieurs dizaines de milligrammes afin d'obtenir une efficacité jugée par l'assèchement des sécrétions bronchiques plus que par la résolution du myosis [17]. Il existe plusieurs protocoles d'administration différents : certains sont fondés sur une dose de charge de 2 mg toutes les 5 à 10 min suivi d'une administration continue de 1 à 6 mg/h [19,20] d'autres nécessitent des bolus itératifs croissants de 3 mg doublés toutes les 5 min [6,15]. Dans notre cas clinique, l'interrogatoire familial lors de la première hospitalisation en réanimation ne nous a pas permis d'évoquer à nouveau l'hypothèse toxique et de poursuivre le traitement dans ce sens. La seconde intervention du Samu semblait s'orienter initialement sur une intoxication aux benzodiazépines infirmée par un test au flumazénil négatif. L'imprégnation en toxique semblait, cette fois, plus importante puisqu'à la levée de la sédation, les signes cholinergiques étaient toujours présents.

L'incertitude sur la possibilité d'intoxication par pesticides nous a conduits à utiliser la pralidoxime. En réalité de nombreux travaux remettent en question l'utilisation des oximes dans le cadre des intoxications aux carbamates [6,21]. En effet, plusieurs essais réalisés sur animaux de laboratoire montrent une majoration de l'effet anticholinestérasique par l'utilisation de pralidoxime lors des intoxications par carbamates [22] et notamment utilisée seule en l'absence d'atropine [23]. L'amélioration de l'état clinique de notre patiente, intoxiquée aux carbamates, fut probablement consécutive à la régénération spontanée des cholinestérasés. Toutefois, on pourrait envisager l'utilisation de

pralidoxime en seconde intention et en association avec l'atropine en cas d'empoisonnement sévère par un inhibiteur de l'acétylcholinestérase non identifié [24] mais également en cas d'inefficacité de l'atropine ou d'intoxication mixte avec un organophosphoré [25].

Conclusion

On remarque la grande difficulté diagnostique dans le cadre d'une intoxication dissimulée qui empêche une prise en charge thérapeutique uniforme comme le proposent les différentes recommandations. Une collaboration étroite entre cliniciens, biologistes et toxicologues est capitale afin d'évoquer les différents diagnostics et de proposer des approches thérapeutiques spécifiques. L'atropine reste l'antidote de référence des intoxications aux inhibiteurs des cholinestérases, la pralidoxime ne s'envisage en association qu'en deuxième intention dans des indications limitées.

Conflit d'intérêt : les auteurs ne déclarent pas de conflit d'intérêt.

Références

- Goel A, Aggarwal P (2007) Pesticide poisoning. *Natl Med J India* 20:182–91
- Eddleston M, Karalliedde L, Buckley N, et al (2002) Pesticide poisoning in the developing world—a minimum pesticides list. *Lancet* 360:1163–7
- Bragança C, Labadie M, Crenn A, et al (2011) Criminal Poisoning with Aldicarb. *Clin Toxicol* 49:23
- Masri W, Belwaer I, Brahmi N, et al (2011) Incidence et caractéristiques des intoxications aux inhibiteurs de cholinestérases. *Rev Fr Lab* 429:41–6
- Waseem M, Perry C, Bomann S, et al (2010) Cholinergic crisis after rodenticide poisoning. *West J Emerg Med* 11:524–7
- Eddleston M, Buckley N, Eyer P, Dawson A (2008) Management of acute organophosphorus pesticide poisoning. *Lancet* 371:597–607
- Risher J, Mink F, Stara J (1987) The toxicologic effects of the carbamate insecticide aldicarb in mammals: a review. *Environ Health Perspect* 72:267–81
- Santé Canada (1987) L'aldicarbe [Document technique - Paramètres chimiques/physiques] [Internet]. <http://www.hc-sc.gc.ca/ewh-semt/pubs/water-eau/aldicarb-aldicarbe/index-fra.php#share> (Consulté le 10/02/2012)
- Bucarechi F, Prado CC, Branco MM, et al (2012) Poisoning by illegal rodenticides containing acetylcholinesterase inhibitors (chumbinho): a prospective case series. *Clin Toxicol (Phila)* 50:44–51
- Aslan S, Cakir Z, Emet M, et al (2011) Acute abdomen associated with organophosphate poisoning. *J Emerg Med* 41:507–12
- Testud F, Grillet J (2007) Carbamates anticholinestérasiques. Produits phytosanitaires : intoxications aiguës et risques professionnels. ESKA, Paris, 432 p
- Kara I, Güloğlu C, Karabulut A, Orak M (2002) Sociodemographic, clinical, and laboratory features of cases of organic phosphorus intoxication who attended the Emergency Department in the Southeast Anatolian Region of Turkey. *Environ Res* 88:82–8
- Moritz F, Droy J, Duthel G, et al (1994) Acute pancreatitis after carbamate insecticide intoxication. *Intensive Care Med* 20:49–50
- World Health Organization (1999) International Programme on Chemical Safety. Poisons Information Monograph G001. Organophosphorus pesticides [Internet] <http://www.inchem.org/documents/pims/chemical/pimg001.htm> (Consulté le 12/11/2011)
- Eddleston M, Dawson A, Karalliedde L, et al (2004) Early management after self-poisoning with an organophosphorus or carbamate pesticide, a treatment protocol for junior doctors. *Crit Care* 8:391–7
- World Health Organization task group on carbamate pesticides (1986) Carbamate pesticides [Internet] <http://www.inchem.org/documents/ehc/ehc/ehc64.htm> (Consulté le 12/05/2011)
- Jokanović M (2009) Medical treatment of acute poisoning with organophosphorus and carbamate pesticides. *Toxicol Lett* 190:107–15
- Eddleston M, Buckley N, Checketts H, et al (2004) Speed of initial atropinisation in significant organophosphorus pesticide poisoning—a systematic comparison of recommended regimens. *J Toxicol Clin Toxicol* 42:865–75
- Saïssy J, Rüttimann M (1999) Intoxications par les organophosphorés. Médecine d'urgence 1999, Elsevier, Paris et SFAR, p103–12
- Perera P, Shahmy S, Gawarammana I, Dawson A (2008) Comparison of two commonly practiced atropinization regimens in acute organophosphorus and carbamate poisoning, doubling doses vs. ad hoc: a prospective observational study. *Hum Exp Toxicol* 27:513–8
- Peter JV, Moran JL, Graham P (2006) Oxime therapy and outcomes in human organophosphate poisoning: an evaluation using meta-analytic techniques. *Crit Care Med* 34:502–10
- Lieske CN, Clark JH, Maxwell DM, et al (1992) Studies of the amplification of carbaryl toxicity by various oximes. *Toxicol Lett* 62:127–37
- Natoff IL, Reiff B (1973) Effect of oximes on the acute toxicity of anticholinesterase carbamates. *Toxicol Appl Pharmacol* 25:569–75
- Ragoucy-Sengler C, Tracqui A, Chavonnet A, et al (2000) Aldicarb poisoning. *Hum Exp Toxicol* 19:657–62
- Kurtz PH (1990) Pralidoxime in the treatment of carbamate intoxication. *Am J Emerg Med* 8:68–70