

LES ORGANOPHOSPHORES

Introduction

Les OP tendent à remplacer de + en + les OC.

Ce sont essentiellement :

- Des insecticides organiques de synthèse à action anticholinérasique ;
- Des insecticides de toxicité aigue relativement élevé ;
- Faible rémanence (écotoxicologie limitée) ;
- Des insecticides de contact, inhalation, ou ingestion.

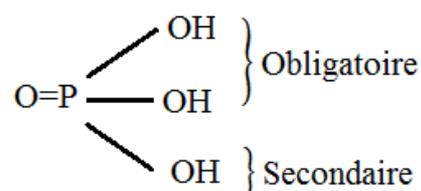
L'intérêt toxicologique de ce groupe est immense vu leur large utilisation agricole, mais s'ils détruisent les insectes, ils peuvent aussi toucher gravement l'homme. Parmi les OP les plus dangereux, nous avons : le parathion, le méthyl parathion, le déméthon, le TEPP, ...

NB : *Sarin (isopropylmethylfluorophosphate)* } **Gaz de combat**
Tabum (diethyldimthylaminocyanophosphate) }

Ces deux OP ont été développés durant la 2^{ème} guerre mondiale par les allemands.

I. Classification

Les divers OP tous chimiquement construits sur le squelette de l'acide Ortho-phosphorique.



La molécule est substituée partiellement par des radicaux organiques.

Il existe 2 type de substitutions :

- 1) **Obligatoire** : 2 des hydroxyles sont obligatoirement substitués
 - 2 OH par des radicaux amides = **Amidophosphates (N=)**.
 - Les H des 2 groupements OH par des radicaux hydrocarbonés organiques = **Organophosphates**.
- 2) **Secondaire** : La substitution portera soit sur le 3^{ème} OH, soit sur l'oxgène bivalent.

- OH par un halogène = **Halogénophosphates (-X)**.
- OH par un radical organique = **Phosphonates (-R)**.
- O par S = **Thiophosphates (S=P)**.
- Si en plus de la substitution du O par un S, le 3^{ème} OH est substituée par un S= **Dithiophosphates**.

II Propriétés physico-chimiques

- Ils se présentent sous forme de liquides huileux ou non huileux, rarement à l'état solide ;
- Tension de vapeur élevé ;
- Lorsqu'il n'y a pas de groupement hydrophiles, leur solubilité dans l'eau est faible, mais suffisante pour rendre la solution toxique ;
- Très solubles dans l'éther ;
- Facilement hydrolysables au contact de l'eau :
 - ✓ Faible rémanence ;
 - ✓ Possibilité de décontamination d'un produit souillé.

III Toxicocinétique

1) **Absorption** : insecticide de contact, inhalation et ingestion.

- Voie digestive : accidentelle ou volontaire.
- Voie pulmonaire : exposition à des aérosols de pesticides.
- Voie cutanée :
 - très importante lors d'exposition professionnelle.
 - augmente par la T° et les lésions cutanées.

2) **Distribution** : la plupart des produits (ex : Parathion) sont rapidement distribués dans l'ensemble de l'organisme.

3) **Métabolisme** :

Contrairement aux OC, les OP ne s'accumulent pas dans l'organisme de manière générale, leur biotransformation s'accompagne d'une plus grande polarité du métabolite.

L'activité anticholinérasique des OP est un compromis entre 2 processus biochimiques compétitifs : Activation et Détoxication.

1- Activation

Au niveau des microsomes hépatiques.

Les composés inactifs au départ sont transformés en composés actifs (ex : parathion en paraoxon en para nitrophenol).

Les réactions conduisant à l'activation sont :

- Oxydation : parathion en paraxon
- Désulfuration.

2- Détoxication :

Résulte du clivage de la liaison ester phosphorique.

Les métabolites sont moins actifs, et sont excrétés facilement dans les urines.

Les réactions conduisant à la détoxication sont :

- Déarylation oxydative.
- O-Déalkylation oxydative : valable pour triesters phosphoriques.
- Hydrolyse enzymatique : par des estérases type A.
- Réaction avec la Glutathion-S-transferase.
- Réaction de Conjugaison.

4- Elimination

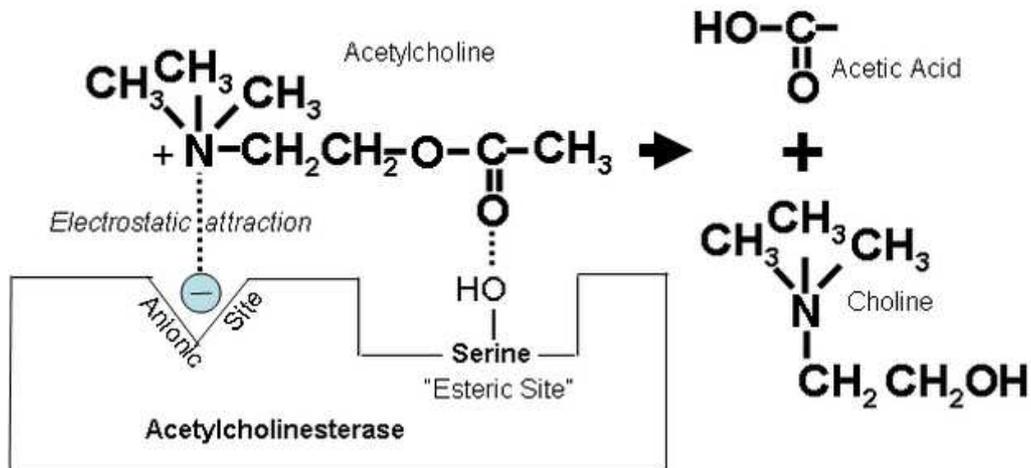
Essentiellement urinaire sous forme de métabolites.

L'étude de certaines métabolites urinaires peut être utilisée pour le diagnostic des intoxications aux OP (ex : P-Nitrophenol dans le cas du parathion).

IV Mécanisme d'action

Tous les OP présentent une action spécifique sur les cholinestérases qui sont de 2 types :

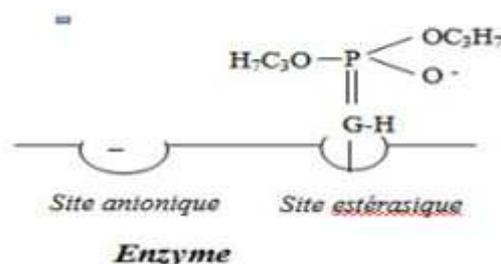
- l'acetylcholinestérase ou cholinestérase vraie ou spécifique sur l'acétylcholine.
- Les pseudocholinestérases à large spectre d'action sur tout produit à fonction ester.



L'azote chargé positivement dans la molécule d'acétylcholine est attiré vers le site anionique de l'acétylcholinestérase, et l'hydrolyse est catalysée au site estérique pour former de la choline et de l'acide acétique.

Sur le plan de toxicité aigue, seule l'inhibition de l'acétylcholinestérase est importante.

Lors d'intoxication par un OP : inhibition de l'enzyme par phosphorylation du site esterasique donnant une inhibition irréversible et dangereuse.



V Bio toxicologie des OP

V.1) Intoxication aigue

Par leurs effets sur l'acétylcholinestérase, les OP perturbent la fonction nerveuse.

On observe d'abord : des signes digestifs (nausées, vomis, douleur abdominale, diarrhées).

- 1- Les symptômes muscariniques : myosis, hypersialorrhée, bardycardie, hypotension artérielle.

- 2- Les symptômes nicotiques : résultent d'une accumulation d'acétylcholine au niveau des ganglions du système végétatif (tachycardie, hypertension artérielle) et au niveau de la jonction neuromusculaire (crampes musculaires, paralysie des muscles respiratoires).
- 3- Les symptômes centraux : état confusionnel, ataxie, coma accompagné de convulsions aboutissant à la paralysie des muscles respiratoires.

V.2 Intoxication chronique

D'ordre professionnel.

Mêmes symptômes que ceux de intoxication aigue mais à degré moindre.

On observe :

- des neuropathies périphériques touchant les 04 membres et se traduisant par un déficit moteur.
- des manifestations neurologiques centrales avec modification du comportement, de l'affectivité, de la mémoire et de la vigilance.

VI Traitement

1) Décontamination :

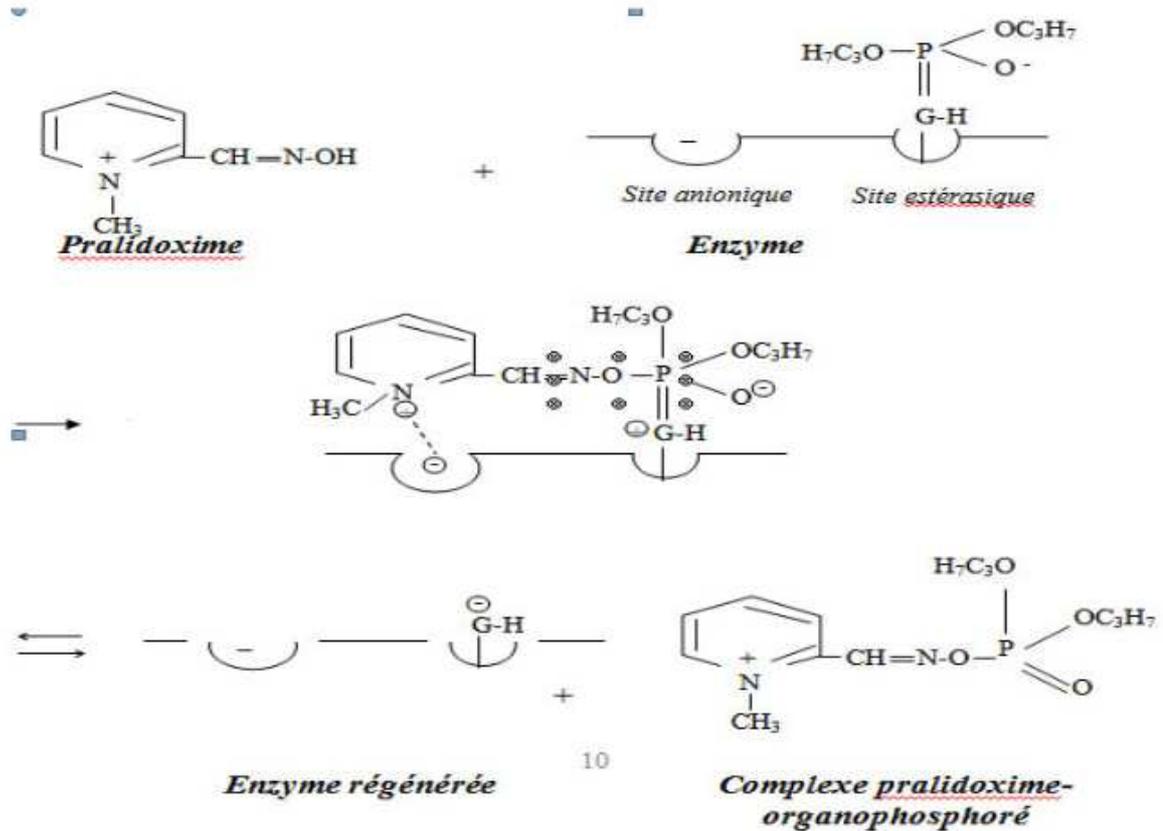
- soustraire le sujet de l'atmosphère contaminée.
- Lavage des téguments (V.cutanée)
- Lavage abondant à l'eau lors de projection oculaire.
- LG lors d'ingestion.

2) **Réanimation respiratoire** : doit être précoce et mise en œuvre avant tout geste thérapeutique par intubation trachéale et ventilation assistée.

3) **Traitement vogolytique** : **Sulfate d'atropine** à la dose de 2 à 4 mg/IV lente, puis répéter l'administration de 2mg/IV toute les 10mn jusqu'à apparition des symptômes d'atropinisation (flush, tachycardie, assèchement bronchique).

Il y à lieu de maintenir le sujet sous surveillance médicale pendant au moins 48h après cessation du traitement.

4) **Traitement antidotal** : régénération des cholinestérases par les OXIMES (Contrathion*) : administrées en perfusion lente de 200mg dilués dans du sérum salé isotonique toutes les 6h les premiers jours.



VII Prévention et Détection toxicologique

-la prévention des intoxications chroniques est difficile à établir car la symptomatologie n'est pas toujours établie en tenant compte des conditions de travail.

-la surveillance des personnes exposées se fait par le dosage de l'activité cholinérasique en tenant compte d'une baisse de plus de 20% du chiffre de base.

-la détermination de l'activité cholinérasique se fait par :

- ✓ des Kits
- ✓ méthode colorimétrique de « Vincent et Segonzac »
- ✓ les méthodes de détection et d'identification des OP : CCM, CPG, SM.

LES CARBAMATES

I-Introduction :

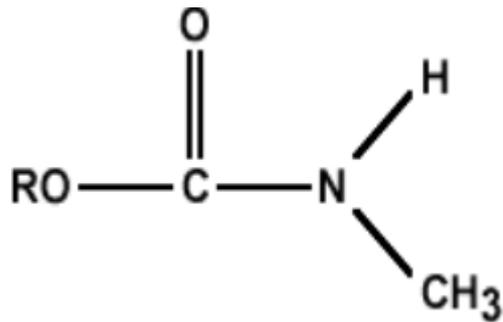
Les carbamates, utilisés comme insecticides, ont été découverts ; dans les années 1950. Ils ont été employés de façon intensive dans l'agriculture.

Parmi eux, on peut citer :

Aldicarb, carbaryl, carbofuran, fenobucarb, fenoxycarb

II- Structure:

Ce sont des esters de l'acide méthyle carbamique, ayant la structure suivante :



R : chaîne hydrocarboné

En général, on a trois classes de carbamates pesticides : insecticides, herbicides, fongicides

III- Propriétés physico chimiques :

Ce sont des composés non volatils lipophiles, peu soluble dans l'eau, soluble dans les solvants organiques.

IV- Toxicocinétique :

Elle est voisine de celle des organophosphorés. Leur métabolisme est hépatique. Les carbamates sont rapidement métabolisés en moins

de 24h. Ils subissent une oxydation conduisant à des produits plus polaire qui sont également conjugués avec l'acide glucuronique et mercapturique

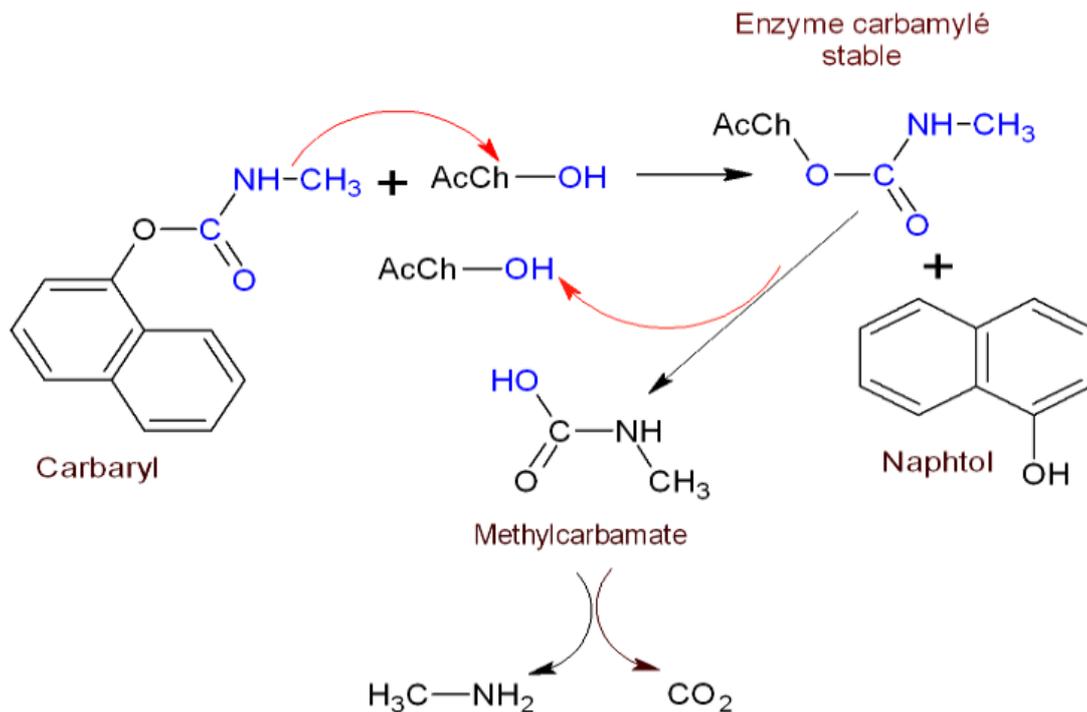
V- Mécanisme d'action :

Il est identique à celui des OP sauf que la liaison est dans ce cas **réversible**.

La liaison carbamate avec l'enzyme cholinésterase donne une enzyme carbamylée.

Les métabolites conservent, en général l'activité anti-cholinestérasique tant que la liaison ester n'a pas été hydrolysé

La décarbamylation de l'enzyme requiert des heures voire des jours.



La différence entre OP et carbamate réside dans le fait que :
Le rétablissement de l'enzyme cholinestérase est rapide et complète pour les carbamates alors qu'elle est irréversible pour les OP.

VI- Symptomatology :

- a- **toxicité aiguë** : identique que pour les organophosphorés mais les symptômes sont de moindre intensité et réversible.

- b- **Toxicité chronique** : les carbamates ne sont pas cumulatifs donc ils n'ont pas de toxicités chroniques sauf certains qui ont action tératogène, mutagène

VII- Traitement :

Identique à celui des organophosphorés sauf que le traitement antidotal n'est pas nécessaire dans ce cas dû à la réversibilité de la liaison carbamate - enzyme.

VIII- Diagnostic :

Le dosage de l'activité cholinestérasique doit être rapide.

FIN