

INSECTICIDES

INSECTICIDES

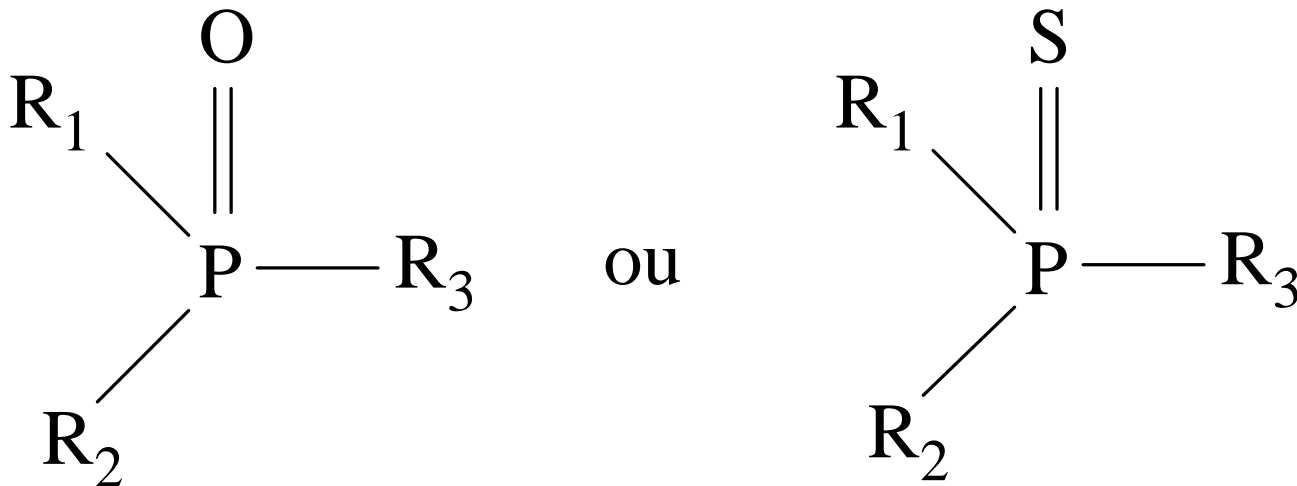
- Organophosphorés
- Carbamates anticholinestérasiques
- Pyréthriinoïdes
- Abamectin
- Fipronil
- Imidaclopride

INSECTICIDES ORGANOPHOSPHORES

- D'abord gaz de combat
- Nombreuses molécules commercialisées comme insecticides :
 - Ex : parathion, malathion, diazinon, dichlorvos, diméthoate, chlorpyrifos...

INSECTICIDES ORGANOPHOSPHORES

FORMULE GENERALE



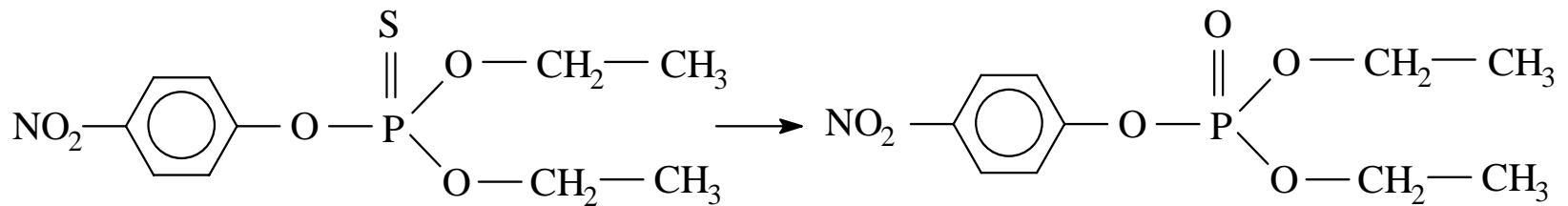
TOXICOCINETIQUE ET METABOLISME

- Absorption respiratoire, cutanée, digestive : +++
 - liposolubles
 - volatils
 - en solution dans solvants organiques
- Distribution :
 - lipophilie → système nerveux, graisses

TOXICOCINETIQUE ET METABOLISME

Métabolisme

- variable
- activation des thiophosphates par CYT P450



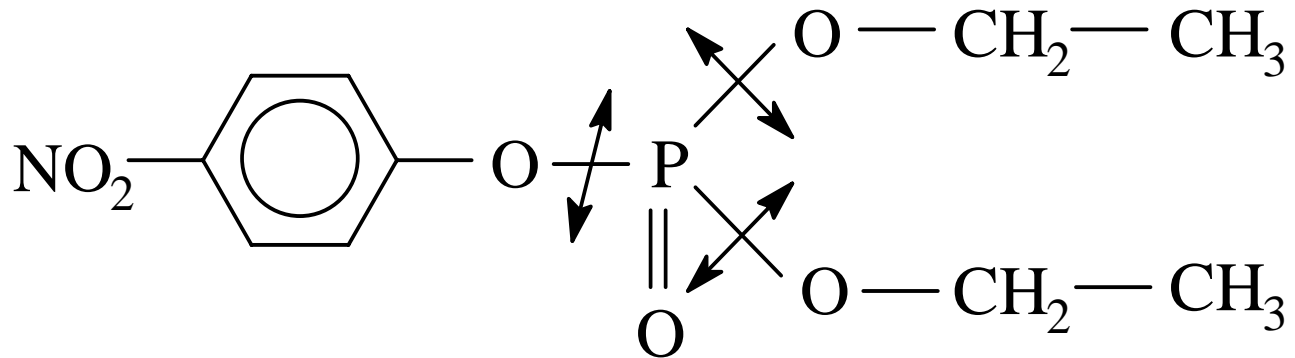
PARATHION

PARAOXON

TOXICOCINETIQUE ET METABOLISME

- Dégradation par estérases, oxydases...

Ex :

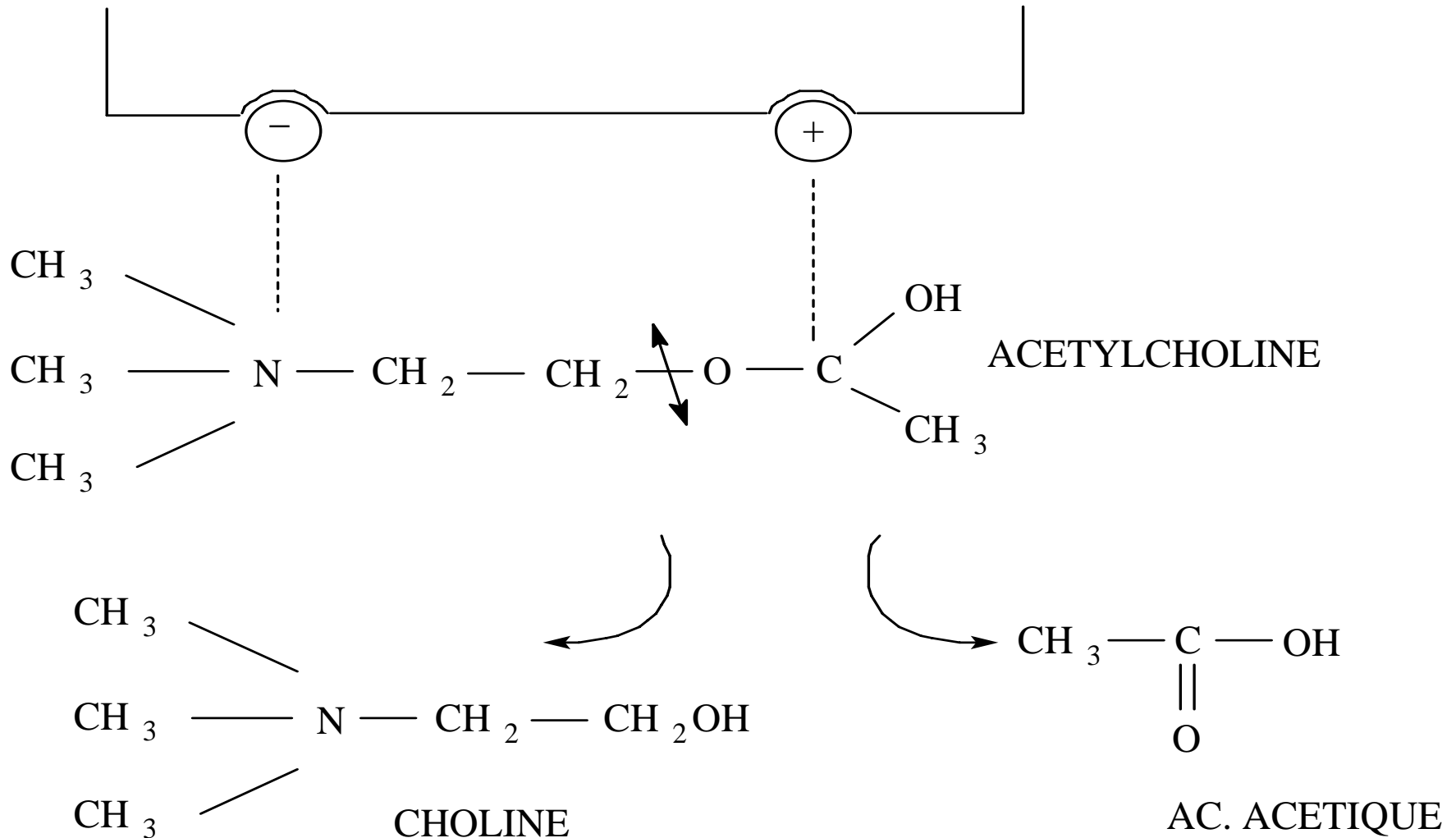


Elimination rénale d'alkylphosphates et de divers métabolites hydrosolubles

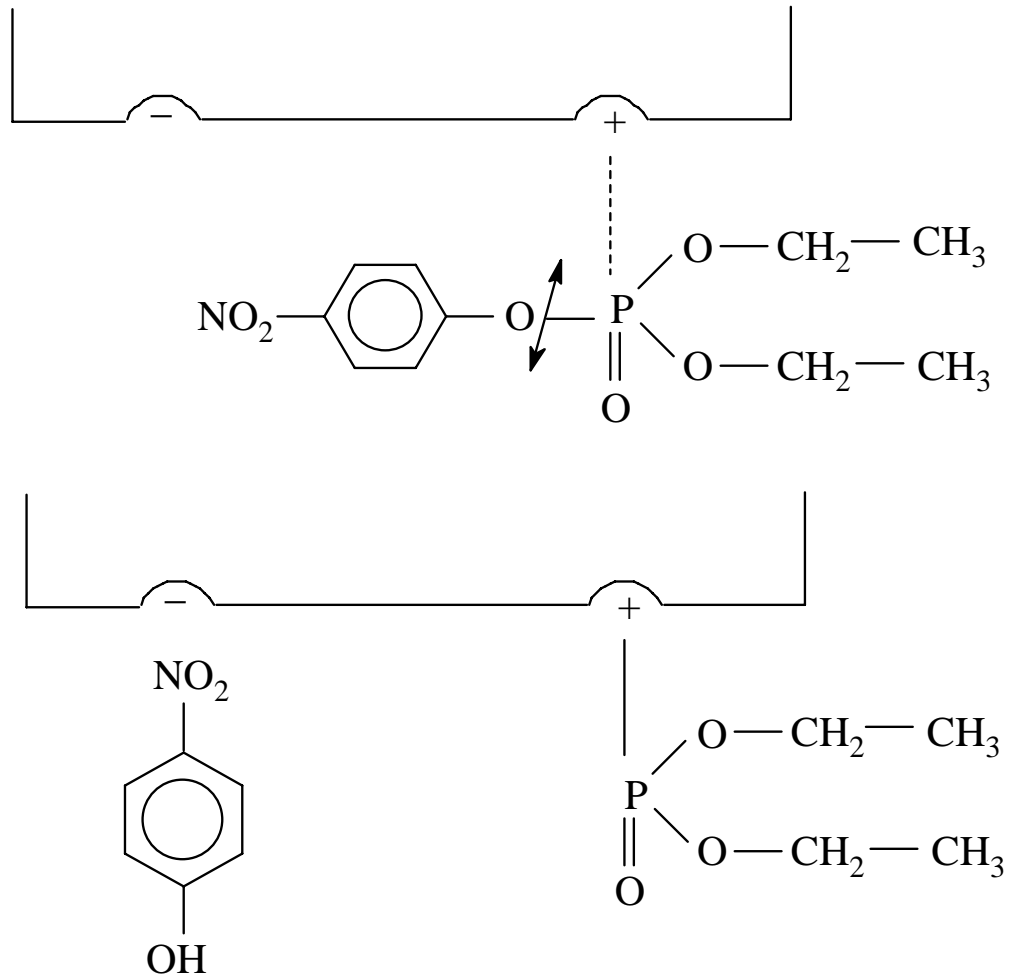
MECANISME D'ACTION

- Inhibition d'estérases dont :
 - Acétylcholinestérase (AChE)
 - Butyrylcholinestérase (BuChE)
 - Neuropathy target esterase (NTE)
- Inhibition AChE \Rightarrow
 - Intoxication par l'acétylcholine

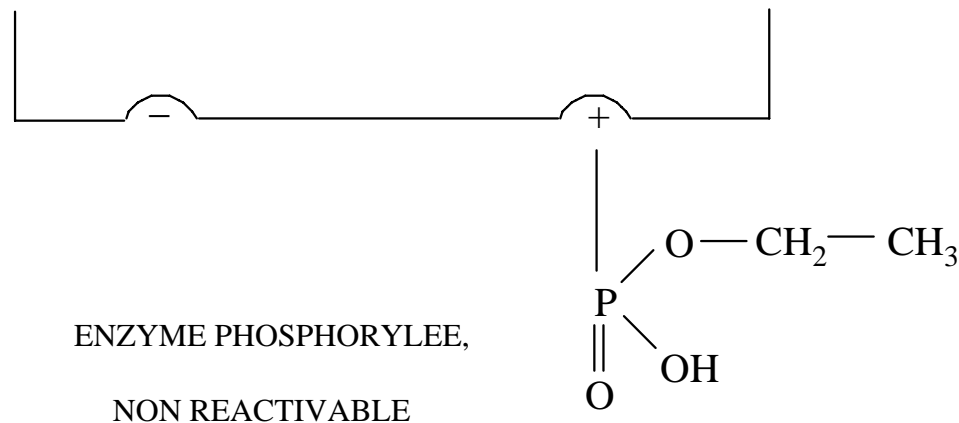
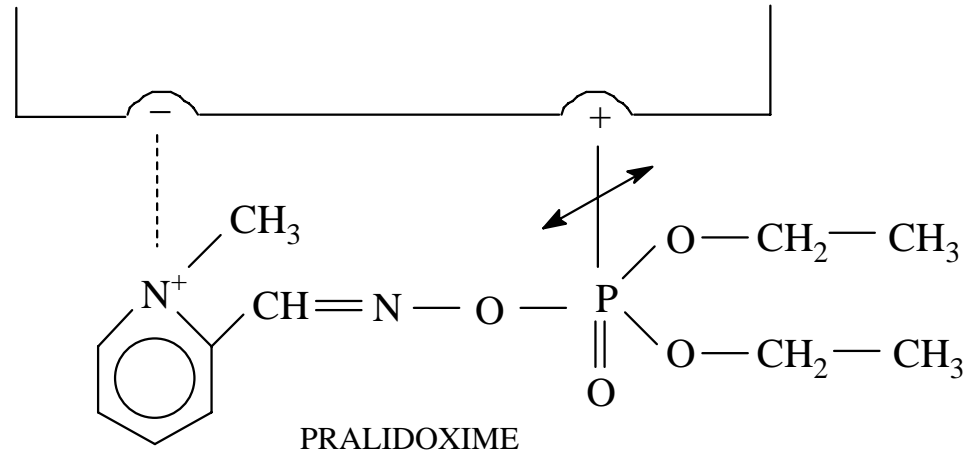
MECANISME D'ACTION



MECANISME D'ACTION



MECANISME D'ACTION



INTOXICATION AIGUE

- **Syndrome muscarinique**

- ↑↑ péristaltisme digestif : douleurs abdominales
vomissements - diarrhée - défécation involontaire
- ↑↑ péristaltisme voies urinaires :
mictions involontaires
- ↑↑ tonus muscles bronchiques :
bronchoconstriction

INTOXICATION AIGUE

- Constriction sphincter de l'iris + muscle ciliaire :
myosis - paralysie de l'accommodation
- Bradycardie sinusale
- ↓↓ conduction auriculo-ventriculaire
- Vasodilatation périphérique : Flush + Hypo TA

INTOXICATION AIGUE

– ↑↑ toutes les sécrétions

- Hypersudation - larmoiement - rhinorrhée
- Hypersalivation - hypersécrétion bronchique
- Hypersécrétions gastrique et intestinale
- Hypersécrétion pancréatique

(hypersécrétion + ↑ tonus voies excrétrices →
pancréatite)

INTOXICATION AIGUE

- **Syndrome nicotinique**
 - Jonction neuromusculaire :
 - asthénie +++
 - fasciculations - myoclonies
 - parésies - paralysies

INTOXICATION AIGUE

- **Ganglions sympathiques - surrénales :**
 - Tachycardie sinusale - hyperexcitabilité myocardique
 - Vasoconstriction périphérique - HTA
 - Hypokaliémie
 - Hyperglycémie
 - Acidose métabolique

INTOXICATION AIGUE

- **Atteinte neurologique centrale**
 - Céphalées
 - Confusion
 - Coma - convulsions
 - Dépression respiratoire
 - Troubles hémodynamiques

- **Toxicité des adjuvants**

AU TOTAL

- Troubles digestifs
- Myosis
- ↑ sécrétions
- Troubles respiratoires (++++)
- Troubles cardiovasculaires
- Troubles métaboliques
- Troubles neurologiques
- Pancréatite

INTOXICATION AIGUE

- **Formes cliniques**

- Intoxication subaiguë : asthénie, céphalées, douleurs abdominales...

- La plus fréquente en milieu de travail

- Gravité dépend du toxique :

- Ex : parathion : 1000 fois plus toxique que malathion

INTOXICATION AIGUE

- Gravité dépend de facteurs individuels
 - Age - équipement enzymatique
 - Pathologie - terrain (ex : asthme)
- Effet aggravant d'une intox. antérieure récente
- Délai apparition symptômes dépend de la voie d'entrée

INTOXICATION AIGUE

- **DIAGNOSTIC**

- Souvent évident cliniquement
- AChE et BuChE effondrées
- Leur réactivation témoigne guérison
- Alkylphosphates urinaires ; p-Nitrophénol urinaire avec parathion

TRAITEMENT

- Symptomatique
- Décontamination
- Atropine
- Pralidoxime
 - Contrathion[®] (méthylsulfate) : flacons de 200 mg
 - Dose de charge : 1 à 2 g (25 à 50 mg/kg)
en 3 à 5 min IVD ou en 30 min dans G5
 - Répéter, si nécessaire 500 mg/h (10 mg/kg/h)

INTOXICATION AIGUE

- **EVOLUTION**

- Lente restauration de l'activité enzymatique
- Lipophilie explique rechutes

SYNDROME INTERMEDIAIRE

- 24 à 96 heures après l'exposition
- Au décours d'intoxications sévères
- (généralement) après rétrocession des signes cholinergiques
- Paralysie prédominant
 - au niveau des fléchisseurs de la nuque
 - des muscles à innervation céphalique (VI, VII, IX)
 - des muscles proximaux des membres
 - des muscles respiratoires

SYNDROME INTERMEDIAIRE

- Effondrement de l'activité AChE et BuChE
- Substances responsables : tous les organophosphorés surtout les plus liposolubles
- Mécanisme probable : inhibition AChE

NEUROPATHIE PERIPHERIQUE

- Avec certains OP : mipafox, leptophos, métrifonate, trichlornate, méthamidophos, chlorpyriphos...
- Une à deux semaines après l'exposition
- Symétrique, distale
- Sensitivo-motrice, à prédominance motrice
- Centrale et périphérique
- Ascendante

NEUROPATHIE PERIPHERIQUE

- Atteint son maximum après 2-3 mois
- Récupération lente et souvent incomplète
- Axonopathie
 - Lésion initiale au niveau d'un nœud de Ranvier
 - Dégénérescence en aval →
 - Atteinte d'un nœud de Ranvier en amont

NEUROPATHIE PERIPHERIQUE

- **Inhibition NTE**
 - Constante
 - Non spécifique
 - Mesurable dans lymphocytes circulants

TOXICITE A TERME

- **Intoxication subaiguë**
 - Risque accident grave après contaminations minimales répétées
 - Ne pas réexposer tant que abaissement ChE > 20 %
 - Neuropathie périphérique

TOXICITE A TERME

- Dermatoses
 - rôle des adjuvants
- Atteintes oculaires
 - Conjonctivite - kératite
 - Cataracte (?)
 - Rétinopathies (?)
- Psychosyndrome organique

PREVENTION TECHNIQUE

- **Protections individuelles**
 - Cabine fermée
 - Gants
 - Vêtements de travail
 - Bottes
 - Lunettes
 - Masque...

PREVENTION TECHNIQUE

- **Respect des règles d'hygiène**
 - Ne pas boire, manger, fumer
 - Change de vêtements
 - Lavage des mains
 - Douche

PREVENTION TECHNIQUE

- Ne pas déconditionner
- Détruire les emballages vides
- Métrologie d'ambiance
 - Envisageable seulement au niveau production/conditionnement

PREVENTION TECHNIQUE

- Vase clos (fabrication)
- Utilisation des produits les moins toxiques (traitements)
- Préparation et conditionnement interdits aux femmes et aux moins de 18 ans
- Etiquetage réglementaire

PREVENTION TECHNIQUE

- **Information du personnel**

Lui apprendre :

- A lire les étiquettes
- A ne traiter que lorsque c'est nécessaire
- Aux bonnes concentrations
- Avec un matériel en bon état en tenant compte des conditions atmosphériques

PREVENTION MEDICALE

- **Ecarter :**
 - Dermatoses étendues
 - Affections respiratoires chroniques (asthme +++)
 - Troubles conduction - excitabilité cardiaques
 - Femmes et < 18 ans
 - Neuropathies périphériques
 - Affections neurologiques centrales ou psychiatriques
 - Alcoolisme

PREVENTION MEDICALE

- Embauche : informer, mesurer activité ChE
 - au moins deux mesures avant début exposition
 - moyenne = valeur de référence
- Visite systématique : interrogatoire, examen clinique, ChE
- Alerte si $\downarrow > 30 \%$
- Eviction
 - si $\downarrow \geq 50 \%$
 - si $> 30 \%$ et symptomatique

REPARATION

- 34è TRG 11è TRA
- DPC = 3 jours
- Troubles digestifs : crampes abdominales, hypersalivation, nausées, vomissements diarrhée
- Troubles respiratoires : dyspnée asthmatiforme, oedème bronchoalvéolaire

TRA 11 – TRG 34

Affections provoquées par les phosphates, pyrophosphates et thionophosphates d'alcoyle, d'aryle ou d'alcoylaryle et autres organophosphorés anticholinestérasiques ainsi que par les phosphoramides et carbamates hétérocycliques anticholinestérasiques

Date de création : 21 octobre 1951

Dernière mise à jour : 17 septembre 1989
(décret du 13 septembre 1989)

Désignation des maladies	Délai de prise en charge	Liste indicative des principaux travaux susceptibles de provoquer ces maladies
A. Troubles digestifs : crampes abdominales, hypersalivation, nausées ou vomissements, diarrhée.	3 jours	Toute préparation ou manipulation des phosphates, pyrophosphates et thiophosphates d'alcoyle, d'aryle ou d'alcoylaryle et autres organophosphorés anticholinestérasiques ainsi que des phosphoramides et carbamates hétérocycliques anticholinestérasiques.
B. Troubles respiratoires : dyspnée asthmatiforme, œdème broncho-alvéolaire.	3 jours	
C. Troubles nerveux : céphalées, vertiges, confusion mentale accompagnée de myosis.	3 jours	
D. Troubles généraux et vasculaires : asthénie, bradycardie et hypotension, amblyopie. Le diagnostic sera confirmé dans tous les cas (A, B, C, D) par un abaissement significatif du taux de la cholinestérase sérique et de l'acétylcholinestérase des globules rouges, à l'exception des affections professionnelles provoquées par les carbamates.	3 jours	
E. Syndrome biologique caractérisé par un abaissement significatif de l'acétylcholinestérase des globules rouges.	3 jours	

REPARATION

- Troubles nerveux : céphalées, vertiges, confusion mentale + myosis
- Troubles généraux et vasculaires : asthénie, bradycardie, hypotension, amblyopie
- Diagnostic confirmé dans tous les cas par ↓ significatif de AChE et BuChE
- Syndrome biologique : significatif ↓ BuChE

CARBAMATES

ANTICHOLINESTERASIQUES

- Mécanisme d'action
 - Inhibition ChE mais réversible spontanément
- Symptomatologie intoxication aiguë
 - Semblable à celle décrite avec OP
 - Mais brève durée (24-48 h)
- Diagnostic
 - ChE sans intérêt
- Traitement
 - Oximes inutiles

CARBAMATES ANTICHOLINESTERASIQUES

- **Toxicité a terme**
 - Pas de neuropathie périphérique
 - Psychosyndrome organique
 - Dermatoses

CARBAMATES

ANTICHOLINESTERASIQUES

- **Prévention**

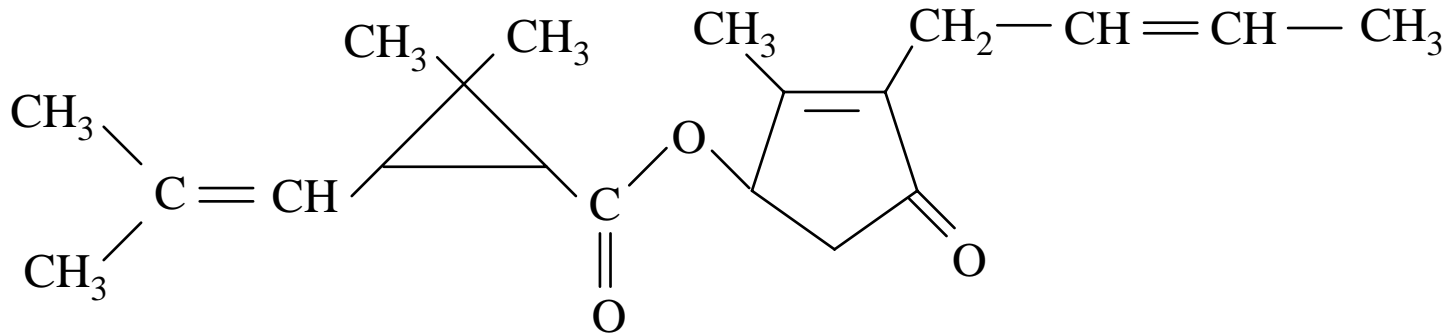
- cf OP
- ChE sans intérêt

- **Indemnisation**

- 34è TRG 11è TRA
- ↓ ChE pas exigé

PYRETHRINOIDES

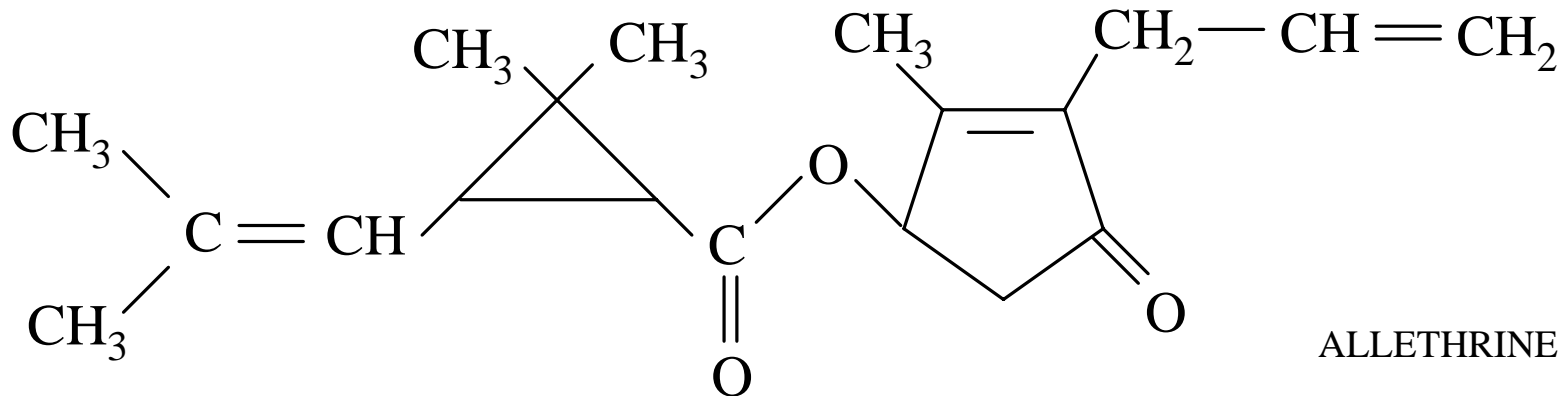
- Pyréthrinés : substances naturelles extraites du chrysanthème



PYRETHRINE 1

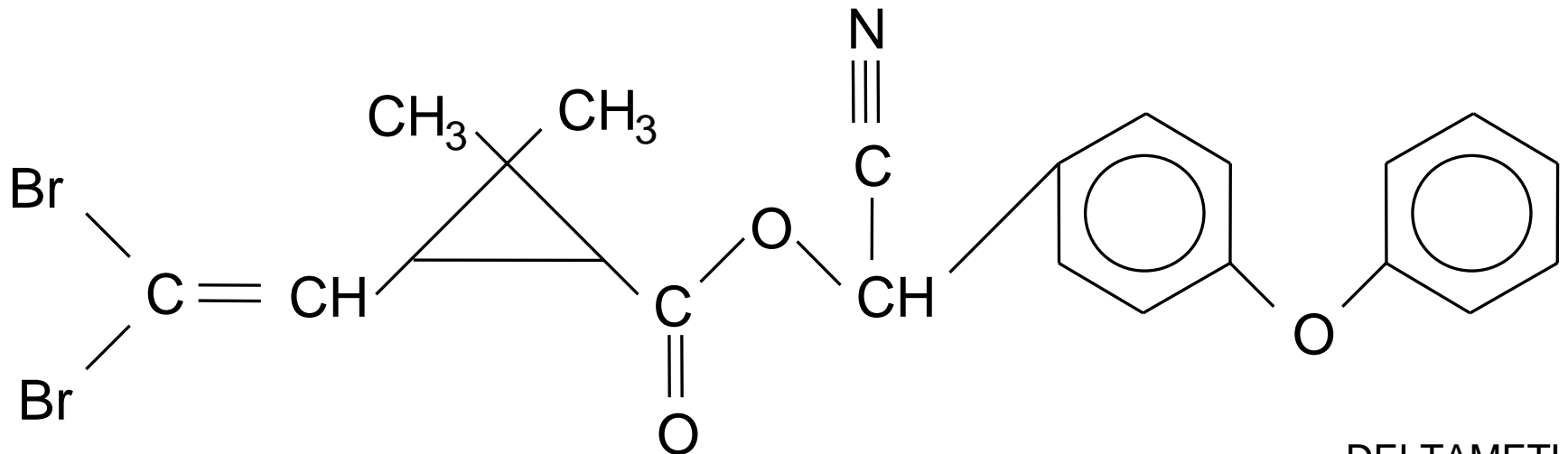
PYRETHRINOIDES

- Pyréthriinoïdes de 1ère génération
 - tétraméthrine, phénothrine...
 - Produits de synthèse
 - Photolabiles



PYRETHRINOIDES

- Pyréthrinoides de 2ème génération
 - A partir de 1973 :
 - déltaméthrine, cyperméthrine, fenvalérate,...
 - Produits de synthèse
 - Photostables



DELTAMETHRINE

TOXICOCINETIQUE

- **Absorption**

- Produit pur : faible

- Mais ↑ +++ par adjuvants,

- altérations revêtements superficiels

- **Distribution**

- Foie, reins, organes richement vascularisés

- Graisses (produit inchangé)

- Passage hémoméningé ++

TOXICOCINETIQUE

- **Métabolisme**

- Surtout hépatique
- Estérases
- Monooxygénases à CYT P450
- Métabolites inactifs

- **Elimination**

- Rénale
- Rapide et complète
- Passage dans le lait (produit inchangé)

MECANISME D'ACTION

- Inhibition fermeture canaux sodiques rapides

TOXICITE AIGUE

- **Irritation**

- Rôle des adjuvants ++

- **Toxicité systémique**

- Faible pour les animaux à sang chaud

- Paresthésies à type de fourmillements

TOXICITE AIGUE

– En cas d'intoxication massive :

- Troubles de conscience
- Hypersalivation
- Fasciculations, myoclonies
- Mouvements choréo-athétosiques
- Convulsions
- Bradycardie
- Hypotension
- ↓ conduction auriculo-ventriculaire

TOXICITE AIGUE

- **Solvants associés**
 - ↑ irritation
 - ↓ SNC
 - Pneumopathie d'inhalation
- **Association dangereuse avec anticholinestérasiques**
- **Traitement symptomatique**

TOXICITE A TERME

- Paresthésies
- Irritation
- Allergies (avec dérivés naturels)
- Chez l'animal :
 - Axonopathie
 - Atteinte hépatique
 - Atteinte rénale
- Induction enzymatique (perméthrine)

ABAMECTIN

- Insecticide - acaricide
- Mélange d'ivermectin B1a (80 %) et d'ivermectin B1b (20 %)
- Avermectines :
 - Lactones macrocycliques
 - Issues de *Streptomyces avermitilis*

ABAMECTIN

- **Utilisations**

Concentrés émulsionnables (18 g/L)

- **Pour le traitement des arbres fruitiers,
des légumes et des cultures ornementales**

Insecticides ménagers

ABAMECTIN

- **Toxicocinétique**

- Pas de donnée publiée
- Absorption percutanée probablement faible
- Absorption orale ivermectine = 20-30 %
- Distribution ivermectine
 - $V_d \approx 51/\text{kg}$
 - fixation aux protéines plasmatiques $\approx 10\%$
 - passage barrière hémoméningée faible

ABAMECTIN

– Métabolisme ivermectine

- hépatique

– Excrétion ivermectine

- surtout fécale
- $t_{1/2} = 41$ heures

ABAMECTIN

- **Toxicodynamie**
 - ↑ libération GABA

ABAMECTIN

- **Toxicité aiguë**
 - Chez les rongeurs
 - Dépression du SNC
 - Mydriase
 - Arrêt respiratoire

ABAMECTIN

- **Toxicité aiguë**
 - Chez l'homme (doses > 100 mg/kg)
 - Dépression du SNC (coma)
 - Hypotension
 - Pneumopathie d'inhalation

IVERMECTINE

- **Toxicité aiguë**
 - Vomissements
 - Dépression du système nerveux central
 - Hypotension

ABAMECTIN

- **Toxicité chronique**

- Dépression du SNC (chez rat et chien)

- **Cancérogénicité**

- Rat et souris, per os : pas d'induction de tumeurs

ABAMECTIN

- **Effets sur la reproduction**
 - Foetotoxique chez le rat (0,4 mg/kg/j)
 - Tératogène chez la souris et le lapin à fortes doses (toxiques pour la mère)
- **Génotoxicité**
 - Pas d'effet décelé chez procaryotes
 - Pas d'effet décelé in vivo chez rat et souris

FIPRONIL

. Insecticide

. Utilisations

- Traitement des semences
- des sols
- des locaux de stockage
- Xyloprotecteur
- Appâts anticafards, antfourmis...
- Antiparastaire vétérinaire

FIPRONIL

Toxicocinétique

- . Absorption percutanée faible
- . Absorption respiratoire non quantifiée
- . Absorption digestive : 30 – 50 %
- . Métabolisme hépatique
 - métabolites actifs
- . Élimination surtout biliaire
- . Demi-vie fiproles : 6 – 10 jours

FIPRONIL

Toxicodynamie

- Antagoniste GABA

- inhibition réversible du canal Cl⁻

FIPRONIL

Toxicité aiguë

- Convulsions
- Petit nombre de cas humains

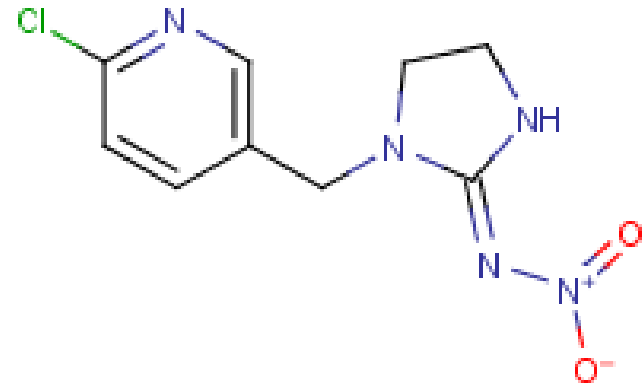
FIPRONIL

Toxicité chronique

- Cytolyse hépatique (rat)
- Hyperplasie thyroïdienne (rat)
- Génotoxicité : non
- Cancérogénicité (per os)
 - adénocarcinomes hépatocellulaires (souris)
 - tumeurs thyroïdiennes (rat)
- Reproduction
 - pas d'effet sur la fertilité
 - pas d'effet sur le développement foetal

Imidaclopride

- Insecticide systémique
- Analogue structural de la nicotine
- Traitement des parties aériennes et semences de betterave
- Solvants de support : en particulier DMSO et/ou N-méthylpyrrolidone



Imidaclopride

- Toxicocinétique
 - Pénétration percutanée probablement très faible
 - Absorption respiratoire possible, mais faible volatilité
 - Absorption digestive ++ : 90 %
 - Faible passage barrière hémato-méningée
 - Métabolisation hépatique extensive
 - Élimination rénale rapide : > 95 % en 48 heures

Imidaclopride

- Toxicité expérimentale
 - Pas irritant
 - Pas sensibilisant
 - Toxicité aiguë :
 - Tremblements, ataxie, arrêt respiratoire
 - Action nicotine-like
- Toxicité expérimentale
 - A doses répétées
 - Induction cyt P450
 - Hypercholestérolémie
 - Hyperplasie thyroïdienne (rat)
 - Pas d'effet cancérogène
 - Pas d'effet mutagène
 - Pas d'effet tératogène

Imidaclopride

- Toxicité humaine
 - Plusieurs cas d'intoxication aiguë rapportés
 - Troubles de conscience
 - Signes d'irritation
 - Qui pourraient être expliqués par solvants de support
 - Un cas de décès par fibrillation ventriculaire
 - Après ingestion volontaire
 - Plusieurs cas de céphalées, pâleur, nausées
 - Chez travailleurs exposés