



ROYAUME DU MAROC
UNIVERSITE MOHAMMED V DE RABAT
FACULTE DE MEDECINE ET DE
PHARMACIE
RABAT



Année : 2022

Thèse N°: P 82

TÉMOIGNAGE DE L'INTOXICATION AUX HUILES FRELATÉS AU MAROC EN 1959

Thèse

Présentée et soutenue publiquement le: / / 2022

PAR :

Monsieur OTHMAN MAAI

Né le 24 juin 1996 à Khemisset

Pharmacien Interne du CHU Ibn Sina

Pour l'Obtention du Diplôme de

Docteur en Pharmacie

Mots Clés : organophosphorés, TOCP, intoxication aux huiles frelatées.

Membres du Jury:

MADAME Mina AI TELCADI

Professeure de Toxicologie.

Pr. Rachid EL JAUDI

Professeure de Toxicologie

MONSIEUR Yassir BOUSSLIMAN

Professeure de Toxicologie

MONSIEUR Jaouad ELHARTI

Professeure de chimie thérapeutique

MONSIEUR Mustapha BOUATIA

PRÉSIDENT

RAPPORTEUR

JUGE

JUGE

JUGE

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

قَالُوا سُبْحَانَكَ
لَا عِلْمَ لَنَا إِلَّا مَا عَلَّمْتَنَا
إِنَّكَ أَنْتَ الْعَلِيمُ الْحَكِيمُ

صَدَقَ اللهُ الْعَظِيمُ



DOYENS HONORAIRES :

1962 – 1969: Professeur Abdelmalek FARAJ
1969 – 1974: Professeur Abdellatif BERBICH
1974 – 1981: Professeur Bachir LAZRAK
1981 – 1989: Professeur Taieb CHKILI
1989 – 1997: Professeur Mohamed Tahar ALAOUI
1997 – 2003: Professeur Abdelmajid BELMAHI
2003 - 2013: Professeur Najia HAJJAJ – HASSOUNI

ORGANISATION DÉCANALE :

Doyen

Professeur Mohamed ADNAOUI

Vice-Doyen chargé des Affaires Académiques et estudiantines

Professeur Brahim LEKEHAL

Vice-Doyen chargé de la Recherche et de la Coopération

Professeur Taoufiq DAKKA

Vice-Doyen chargé des Affaires Spécifiques à la Pharmacie

Professeur Younes RAHALI

Secrétaire Général : Mr. Mohamed KARRA

SERVICES ADMINISTRATIFS :

Chef du Service des Affaires Administratives

Mr. Abdellah KHALED

Chef du Service des Affaires Estudiantines, Statistiques et Suivi des Lauréats

Mr. Azzeddine BOULAAJOU

Chef du Service de la Recherche, Coopération, Partenariat et des Stages

Mr. Najib MOUNIR

Chef du service des Finances

Mr. Rachid BENNIS

*Enseignant militaire

1 - ENSEIGNANTS-CHERCHEURS MEDECINS ET PHARMACIENS

PROFESSEURS DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR :

Décembre 1984

Pr. MAAOUNI Abdelaziz
Pr. MAAZOUZI Ahmed Wajdi
Pr. SETTAF Abdellatif

Médecine interne – [Clinique Royale](#)
Anesthésie -Réanimation
Pathologie Chirurgicale

Décembre 1989

Pr. ADNAOUI Mohamed

Médecine interne – [Doyen de la FMPR](#)

Janvier et Novembre 1990

Pr. KHARBACH Aïcha
Pr. TAZI Saoud Anas

Gynécologie -Obstétrique
Anesthésie Réanimation

Février Avril Juillet et Décembre 1991

Pr. AZZOUZI Abderrahim
Pr. BAYAHIA Rabéa
Pr. BELKOUCHI Abdelkader
Pr. BENSOU DA Yahia
Pr. BERRAHO Amina
Pr. BEZAD Rachid

Anesthésie Réanimation
Néphrologie
Chirurgie Générale
Pharmacie galénique
Ophtalmologie
Gynécologie Obstétrique [Méd.Chef Mat.](#)

Orangers Rabat

Pr. CHERRAH Yahia
Pr. CHOKAIRI Omar
Pr. SOULAYMANI Rachida

Pharmacologie
Histologie Embryologie
Pharmacologie- [Dir. du Centre National PV](#)

Rabat

Décembre 1992

Pr. AHALLAT Mohamed
Pr. BENSOU DA Adil
Pr. EL OUAHABI Abdessamad
Pr. FELLAT Rokaya
Pr. JIDDANE Mohamed
Pr. ZOUHDI Mimoun

Chirurgie Générale [Doyen FMPT](#)
Anesthésie Réanimation
Neurochirurgie
Cardiologie
Anatomie
Microbiologie

Mars 1994

Pr. BENJAAFAR Noureddine
Pr. BEN RAIS Nozha
Pr. CAOUI Malika
Pr. CHRAIBI Abdelmjid

Radiothérapie
Biophysique
Biophysique
Endocrinologie et Maladies Métaboliques

Doyen FMPA

Pr. EL AMRANI Sabah
Pr. ERROUGANI Abdelkader
Pr. ESSAKALI Malika
Pr. ETTAYEBI Fouad
Pr. IFRINE Lahssan
Pr. RHRAB Brahim
Pr. SENOUCI Karima

Gynécologie Obstétrique
Chirurgie Générale– [Dir. du CHIS Rabat](#)
Immunologie
Chirurgie Pédiatrique
Chirurgie Générale
Gynécologie –Obstétrique
Dermatologie

Mars 1994

Pr. ABBAR Mohamed*

Urologie [Inspecteur du SSM](#)

*Enseignant militaire

Pr. BENTAHILA Abdelali
Pr. BERRADA Mohamed Saleh
Pr. CHERKAOUI Lalla Ouafae
Pr. LAKHDAR Amina
Pr. MOUANE Nezha

Mars 1995

Pr. ABOUQUAL Redouane
Pr. AMRAOUI Mohamed
Pr. BAIDADA Abdelaziz
Pr. BARGACH Samir
Pr. EL MESNAOUI Abbas
Pr. ESSAKALI HOUSSYNI Leila
Pr. IBEN ATTYA ANDALOUSSI Ahmed
Pr. OUAZZANI CHAHDI Bahia
Pr. SEFIANI Abdelaziz
Pr. ZEGGWAGH Amine Ali

Décembre 1996

Pr. BELKACEM Rachid
Pr. BOULANOUAR Abdelkrim
Pr. EL ALAMI EL FARICHA EL Hassan
Pr. GAOUZI Ahmed
Pr. OUZEDDOUN Naima
Pr. ZBIR EL Mehdi*

Novembre 1997

Pr. ALAMI Mohamed Hassan
Pr. BIROUK Nazha
Pr. FELLAT Nadia
Pr. KADDOURI Noureddine
Pr. KOUTANI Abdellatif
Pr. LAHLOU Mohamed Khalid
Pr. MAHRAOUI CHAFIQ
Pr. TOUFIQ Jallal
Pr. YOUSFI MALKI Mounia

Novembre 1998

Pr. BENOMAR ALI

Rabat

Pr. BOUGTAB Abdesslam
Pr. ER RIHANI Hassan
Pr. BENKIRANE Majid*

Janvier 2000

Pr. ABID Ahmed*
Pr. AIT OUAMAR Hassan
Pr. BENJELLOUN Dakhama Badr Sououd
Pr. BOURKADI Jamal-Eddine
Pr. CHARIF CHEFCHAOUNI Al Montacer
Pr. ECHARRAB El Mahjoub

Pédiatrie
Traumatologie – Orthopédie
Ophtalmologie
Gynécologie Obstétrique
Pédiatrie

Réanimation Médicale
Chirurgie Générale
Gynécologie Obstétrique
Gynécologie Obstétrique
Chirurgie Générale
Oto-Rhino-Laryngologie
Urologie
Ophtalmologie
Génétique
Réanimation Médicale

Chirurgie Pédiatrie
Ophtalmologie
Chirurgie Générale
Pédiatrie
Néphrologie
Cardiologie [Dir. HMI Mohammed V Rabat](#)

Gynécologie-Obstétrique
Ne Urologie
Cardiologie
Chirurgie Pédiatrique
Urologie
Chirurgie Générale
Pédiatrie
Psychiatrie [Dir. Hôp.Ar-razi Salé](#)
Gynécologie Obstétrique

Neurologie [Doyen de la FMP Abulcassis](#)

Chirurgie Générale
Oncologie Médicale
Hématologie

Pneumo-physiologie
Pédiatrie
Pédiatrie
Pneumo-physiologie
Chirurgie Générale
Chirurgie Générale

*Enseignant militaire

Pr. EL FTOUH Mustapha
Pr. EL MOSTARCHID Brahim*
Pr. TACHINANTE Rajae
Pr. TAZI MEZALEK Zoubida

Novembre 2000

Pr. AIDI Saadia
Pr. AJANA Fatima Zohra
Pr. BENAMR Said
Pr. CHERTI Mohammed
Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Selma
Pr. EL HASSANI Amine
Pr. EL KHADER Khalid
Pr. GHARBI Mohamed El Hassan
Pr. MDAGHRI ALAOUI Asmae

Décembre 2001

Pr. BALKHI Hicham*
Pr. BENABDELJLIL Maria
Pr. BENAMAR Loubna
Pr. BENAMOR Jouda
Pr. BENELBARHDADI Imane
Pr. BENNANI Rajae
Pr. BENOACHANE Thami
Pr. BEZZA Ahmed*
Pr. BOUCHIKHI IDRISSE Med Larbi
Pr. BOUMDIN El Hassane*
Pr. CHAT Latifa
Pr. EL HIJRI Ahmed
Pr. EL MAAQILI Moulay Rachid
Pr. EL MADHI Tarik

Rabat

Pr. EL OUNANI Mohamed
Pr. ETTAIR Said
Pr. GAZZAZ Miloudi*
Pr. HRORA Abdelmalek

Rabat

Pr. KABIRI EL Hassane*
Pr. LAMRANI Moulay Omar
Pr. LEKEHAL Brahim

Acad. Est.

Pr. MEDARHRI Jalil
Pr. MOHSINE Raouf
Pr. NOUINI Yassine
Pr. SABBABH Farid
Pr. SEFIANI Yasser
Pr. TAOUFIQ BENCHEKROUN Soumia

Décembre 2002

Pr. AMEUR Ahmed*
Pr. AMRI Rachida
Pr. AOURARH Aziz*

Ismail-Meknès

Pneumo-physiologie
Neurochirurgie
Anesthésie-Réanimation
Médecine interne

Ne Urologie
Gastro-Entérologie
Chirurgie Générale
Cardiologie
Anesthésie-Réanimation
Pédiatrie - [Dir. Hôp. Cheikh Zaid Rabat](#)
Urologie
Endocrinologie et Maladies Métaboliques
Pédiatrie

Anesthésie-Réanimation
Ne Urologie
Néphrologie
Pneumo-physiologie
Gastro-Entérologie
Cardiologie
Pédiatrie
Rhumatologie
Anatomie
Radiologie
Radiologie
Anesthésie-Réanimation
Neuro-chirurgie
Chirurgie-Pédiatrique [Dir. Hôp. Des Enfants](#)

Chirurgie Générale
Pédiatrie -
Neuro-chirurgie
Chirurgie Générale [Dir. Hôpital Ibn Sina](#)

Chirurgie Thoracique
Traumatologie Orthopédie
Chirurgie Vasculaire Périphérique **V-D. Aff**

Chirurgie Générale
Chirurgie Générale
Urologie
Chirurgie Générale
Chirurgie Vasculaire Périphérique
Pédiatrie

Urologie
Cardiologie
Gastro-Entérologie [Dir. HMI Moulaya](#)

*Enseignant militaire

Pr. BAMOU Youssef*
Pr. BELMEJDOUB Ghizlene*
Pr. BENZEKRI Laila
Pr. BENZZOUBEIR Nadia
Pr. BERNOUSSI Zakiya
Pr. CHOHO Abdelkrim*
Pr. CHKIRATE Bouchra
Pr. EL ALAMI EL Fellous Sidi Zouhair
Pr. FILALI ADIB Abdelhai
Pr. HAJJI Zakia
Pr. KRIOUÏLE Yamina
Pr. OUJILAL Abdelilah
Pr. RAISS Mohamed
Pr. THIMOU Amal
Pr. ZENTAR Aziz*

Janvier 2004

Pr. ABDELLAH El Hassan
Pr. AMRANI Mariam
Pr. BENBOUZID Mohammed Anas
Pr. BENKIRANE Ahmed*
Pr. BOULAADAS Malik

Pr. BOURAZZA Ahmed*
Pr. CHAGAR Belkacem*
Pr. CHERRADI Nadia
Pr. EL FENNI Jamal*
Pr. EL HANCHI ZAKI
Pr. EL KHORASSANI Mohamed
Pr. HACHI Hafid
Pr. JABOUIRIK Fatima
Pr. KHARMAZ Mohamed
Pr. MOUGHIL Said
Pr. OUBAAZ Abdelbarre*
Pr. TARIB Abdelilah*
Pr. TIJAMI Fouad
Pr. ZARZUR Jamila

Janvier 2005

Pr. ABBASSI Abdellah
Pr. AL KANDRY Sif Eddine*
Pr. ALLALI Fadoua
Pr. AMAZOUZI Abdellah
Pr. BAHIRI Rachid
Pr. BARKAT Amina
Pr. BENYASS Aatif*
Pr. DOUDOUH Abderrahim*
Pr. HESSISSEN Leila
Pr. JIDAL Mohamed*
Pr. LAAROUSSI Mohamed
Pr. LYAGOUBI Mohammed
Pr. SBIHI Souad
Pr. ZERAIDI Najia

Biochimie-Chimie
Endocrinologie et Maladies Métaboliques
Dermatologie
Gastro-Entérologie
Anatomie Pathologique
Chirurgie Générale
Pédiatrie
Chirurgie Pédiatrique
Gynécologie Obstétrique
Ophtalmologie
Pédiatrie
Oto-Rhino-Laryngologie
Chirurgie Générale
Pédiatrie
Chirurgie Générale [Dir. de l' ERPPLM](#)

Ophtalmologie
Anatomie Pathologique
Oto-Rhino-Laryngologie
Gastro-Entérologie
Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale

Ne Urologie
Traumatologie Orthopédie
Anatomie Pathologique
Radiologie
Gynécologie Obstétrique
Pédiatrie
Chirurgie Générale
Pédiatrie
Traumatologie Orthopédie
Chirurgie Cardio-Vasculaire
Ophtalmologie
Pharmacie Clinique
Chirurgie Générale
Cardiologie

Chirurgie réparatrice et plastique
Chirurgie Générale
Rhumatologie
Ophtalmologie
Rhumatologie [Dir. Hôp. Al Ayachi Salé](#)
Pédiatrie
Cardiologie
Biophysique
Pédiatrie
Radiologie
Chirurgie Cardio-vasculaire
Parasitologie
Histo-Embryologie Cytogénétique
Gynécologie Obstétrique

*Enseignant militaire

AVRIL 2006

Pr. ACHEMLAL Lahsen*
Pr. BELMEKKI Abdelkader*
Pr. BENCHEIKH Razika
Pr. BOUHAFS Mohamed El Amine
Pr. BOULAHYA Abdellatif*

Sina Marr.

Pr. CHENGUETI ANSARI Anas
Pr. DOGHMI Nawal
Pr. FELLAT Ibtissam
Pr. FAROUDY Mamoun
Pr. HARMOUCHE Hicham
Pr. IDRIS LAHLOU Amine*
Pr. JROUNDI Laila
Pr. KARMOUNI Tariq
Pr. KILI Amina
Pr. KISRA Hassan
Pr. KISRA Mounir
Pr. LAATIRIS Abdelkader*
Pr. LMIMOUNI Badreddine*
Pr. MANSOURI Hamid*
Pr. OUANASS Abderrazzak
Pr. SAFI Soumaya*
Pr. SOUALHI Mouna
Pr. TELLAL Saïda*
Pr. ZAHRAOUI Rachida

Octobre 2007

Pr. ABIDI Khalid
Pr. ACHACHI Leïla
Pr. AMHAJJI Larbi*
Pr. AOUI Sarra
Pr. BAITE Abdelouahed*
Pr. BALOUCH Lhousaine*
Pr. BENZIANE Hamid*
Pr. BOUTIMZINE Nourdine
Pr. CHERKAOUI Naoual*
Pr. EL BEKKALI Youssef*
Pr. EL ABSI Mohamed
Pr. EL MOUSSAOUI Rachid
Pr. EL OMARI Fatima
Pr. GHARIB Noureddine
Pr. HADADI Khalid*
Pr. ICHOU Mohamed*
Pr. ISMAILI Nadia
Pr. KEBDANI Tayeb
Pr. LOUZI Lhoussain*
Pr. MADANI Naoufel
Pr. MARC Karima
Pr. MASRAR Azlarab
Pr. OUZZIF Ezzohra*
Pr. SEFFAR Myriame

Rhumatologie
Hématologie
O.R.L
Chirurgie - Pédiatrique
Chirurgie Cardio – Vasculaire. [Dir. Hôp. Ibn](#)

Gynécologie Obstétrique
Cardiologie
Cardiologie
Anesthésie Réanimation
Médecine interne
Microbiologie
Radiologie
Urologie
Pédiatrie
Psychiatrie
Chirurgie – Pédiatrique
Pharmacie Galénique
Parasitologie
Radiothérapie
Psychiatrie
Endocrinologie
Pneumo – Phtisiologie
Biochimie
Pneumo – Phtisiologie

Réanimation médicale
Pneumo phtisiologie
Traumatologie orthopédie
Parasitologie
Anesthésie réanimation
Biochimie-Chimie
Pharmacie Clinique
Ophtalmologie
Pharmacie galénique
Chirurgie cardio-vasculaire
Chirurgie Générale
Anesthésie réanimation
Psychiatrie
Chirurgie plastique et réparatrice
Radiothérapie
Oncologie Médicale
Dermatologie
Radiothérapie
Microbiologie
Réanimation médicale
Pneumo phtisiologie
Hématologie biologique
Biochimie-Chimie
Microbiologie

*Enseignant militaire

Pr. SEKHSOKH Yessine*
Pr. SIFAT Hassan*
Pr. TACHFOUTI Samira
Pr. TAJDINE Mohammed Tariq*
Pr. TANANE Mansour*
Pr. TLIGUI Houssain
Pr. TOUATI Zakia

Mars 2009

Pr. ABOUZAHIR Ali*
Pr. AGADR Aomar*
Pr. AIT ALI Abdelmounaim*
Pr. AKHADDAR Ali*
Pr. ALLALI Nazik
Pr. AMINE Bouchra
Pr. ARKHA Yassir
Pr. BELYAMANI Lahcen*
Pr. BJIJOU Younes
Pr. BOUHSAIN Sanae*
Pr. BOUI Mohammed*
Pr. BOUNAIM Ahmed*
Pr. BOUSSOUGA Mostapha*
Pr. CHTATA Hassan Toufik*
Pr. DOGHMI Kamal*
Pr. EL MALKI Hadj Omar
Pr. EL OUENNASS Mostapha*
Pr. ENNIBI Khalid*
Pr. FATHI Khalid
Pr. HASSIKOU Hasna*
Pr. KABBAJ Nawal
Pr. KABIRI Meryem
Pr. KARBOUBI Lamyia
Pr. LAMSAOURI Jamal*
Pr. MARMADÉ Lahcen
Pr. MESKINI Toufik
Pr. MSSROURI Rahal
Pr. NASSAR Ittimade
Pr. OUKERRAJ Latifa
Pr. RHORFI Ismail Abderrahmani*

Octobre 2010

Pr. ALILOU Mustapha
Pr. AMEZIANE Taoufiq*
Pr. BELAGUID Abdelaziz
Pr. CHADLI Mariama*
Pr. CHEMSI Mohamed*
Pr. DAMI Abdellah*
Pr. DENDANE Mohammed Anouar
Pr. EL HAFIDI Naima
Pr. EL KHARRAS Abdennasser*
Pr. EL MAZOUZ Samir
Pr. EL SAYEGH Hachem
Pr. ERRABIH Ikram

Microbiologie
Radiothérapie
Ophtalmologie
Chirurgie Générale
Traumatologie-Orthopédie
Parasitologie
Cardiologie

Médecine interne
Pédiatrie
Chirurgie Générale
Neuro-chirurgie
Radiologie
Rhumatologie
Neuro-chirurgie **Dir. Hôp. Spécialités Rabat**
Anesthésie Réanimation
Anatomie
Biochimie-Chimie
Dermatologie
Chirurgie Générale
Traumatologie-Orthopédie
Chirurgie Vasculaire Périphérique
Hématologie clinique
Chirurgie Générale
Microbiologie
Médecine interne
Gynécologie obstétrique
Rhumatologie
Gastro-entérologie
Pédiatrie
Pédiatrie
Chimie Thérapeutique
Chirurgie Cardio-vasculaire
Pédiatrie
Chirurgie Générale
Radiologie
Cardiologie
Pneumo-Phtisiologie

Anesthésie réanimation
Médecine interne
Physiologie
Microbiologie
Médecine Aéronautique
Biochimie- Chimie
Chirurgie Pédiatrique
Pédiatrie
Radiologie
Chirurgie Plastique et Réparatrice
Urologie
Gastro-Entérologie

*Enseignant militaire

Pr. LAMALMI Najat
Pr. MOSADIK Ahlam
Pr. MOUJAHID Mountassir*
Pr. ZOUAIDIA Fouad

Anatomie Pathologique
Anesthésie Réanimation
Chirurgie Générale
Anatomie Pathologique

Decembre 2010

Pr. ZNATI Kaoutar

Anatomie Pathologique

Mai 2012

Pr. AMRANI Abdelouahed
Pr. ABOUELALAA Khalil*
Pr. BENCHEBBA Driss*
Pr. DRISSI Mohamed*
Pr. EL ALAOUI MHAMDI Mouna
Pr. EL OUAZZANI Hanane*
Pr. ER-RAJI Mounir Chirurgie
Pr. JAHID Ahmed

Chirurgie Pédiatrique
Anesthésie Réanimation
Traumatologie-Orthopédie
Anesthésie Réanimation
Chirurgie Générale
Pneumophtisiologie
Pédiatrique
Anatomie Pathologique

Février 2013

Pr. AHID Samir
Pr. AIT EL CADI Mina
Pr. AMRANI HANCHI Laila
Pr. AMOR Mourad
Pr. AWAB Almahdi
Pr. BELAYACHI Jihane
Pr. BELKHADIR Zakaria Houssain
Pr. BENCHEKROUN Laila
Pr. BENKIRANE Souad
Pr. BENSGHIR Mustapha*
Pr. BENYAHIA Mohammed*
Pr. BOUATIA Mustapha
Pr. BOUABID Ahmed Salim*
Pr. BOUTARBOUCH Mahjouba
Pr. CHAIB Ali*
Pr. DENDANE Tarek
Pr. DINI Nouzha*
Pr. ECH-CHERIF EL KETTANIMohamed Ali
Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Najwa
Pr. ELFATEMI NIZARE
Pr. EL GUERROUJ Hasnae
Pr. EL HARTI Jaouad
Pr. EL JAOUDI Rachid*
Pr. EL KABABRI Maria
Pr. EL KHANNOUSSI Basma
Pr. EL KHLOUFI Samir
Pr. EL KORAICHI Alae
Pr. EN-NOUALI Hassane*
Pr. ERRGUIG Laila
Pr. FIKRI Meryem
Pr. GHFIR Imade
Pr. IMANE Zineb
Pr. IRAQI Hind
Pr. KABBAJ Hakima

Pharmacologie [Doyen FP de l'UM6SS](#)
Toxicologie
Gastro-Entérologie
Anesthésie-Réanimation
Anesthésie-Réanimation
Réanimation Médicale
Anesthésie-Réanimation
Biochimie-Chimie
Hématologie
Anesthésie Réanimation
Néphrologie
Chimie Analytique et Bromatologie
Traumatologie orthopédie
Anatomie
Cardiologie
Réanimation Médicale
Pédiatrie
Anesthésie Réanimation
Radiologie
Neuro-chirurgie
Médecine Nucléaire
Chimie Thérapeutique
Toxicologie
Pédiatrie
Anatomie Pathologique
Anatomie
Anesthésie Réanimation
Radiologie
Physiologie
Radiologie
Médecine Nucléaire
Pédiatrie
Endocrinologie et maladies métaboliques
Microbiologie

*Enseignant militaire

Pr. KADIRI Mohamed*
 Pr. LATIB Rachida
 Pr. MAAMAR Mouna Fatima Zahra
 Pr. MEDDAH Bouchra
 Pr. MELHAOUI Adyl
 Pr. MRABTI Hind
 Pr. NEJJARI Rachid
 Pr. OUBEJJA Houda
 Pr. OUKABLI Mohamed*
 Pr. RAHALI Younes
Pharmacie
 Pr. RATBI Ilham
 Pr. RAHMANI Mounia
 Pr. REDA Karim*
 Pr. REGRAGUI Wafa
 Pr. RKAIN Hanan
 Pr. ROSTOM Samira
 Pr. ROUAS Lamiaa
 Pr. ROUIBAA Fedoua*
 Pr. SALIHOUN Mouna
 Pr. SAYAH Rochde
 Pr. SEDDIK Hassan*
 Pr. ZERHOUNI Hicham
 Pr. ZINE Ali*

AVRIL 2013

Pr. EL KHATIB MOHAMED KARIM*

MAI 2013

Pr. BOUSLIMAN Yassir*

MARS 2014

Pr. ACHIR Abdellah
 Pr. BENCHAKROUN Mohammed*
 Pr. BOUCHIKH Mohammed
 Pr. EL KABBAJ Driss*
 Pr. FILALI Karim*
 Pr. EL MACHTANI IDRISSE Samira*
 Pr. HARDIZI Houyam
 Pr. HASSANI Amale*
 Pr. HERRAK Laila
 Pr. JEAIDI Anass*
 Pr. KOUACH Jaouad*
 Pr. MAKRAM Sanaa*
 Pr. RHISSASSI Mohamed Jaafar
 Pr. SEKKACH Youssef*
 Pr. TAZI MOUKHA Zakia

DECEMBRE 2014

Pr. ABILKACEM Rachid*
 Pr. AIT BOUGHIMA Fadila
 Pr. BEKKALI Hicham*
 Pr. BENAZZOU Salma

Psychiatrie
 Radiologie
 Médecine interne
 Pharmacologie **Directrice du Méd. Phar.**
 Neuro-chirurgie
 Oncologie Médicale
 Pharmacognosie
 Chirurgie Pédiatrique
 Anatomie Pathologique
 Pharmacie Galénique **Vice-Doyen à la**

Génétique
 Ne Urologie
 Ophtalmologie
 Ne Urologie
 Physiologie
 Rhumatologie
 Anatomie Pathologique
 Gastro-Entérologie
 Gastro-Entérologie
 Chirurgie Cardio-Vasculaire
 Gastro-Entérologie
 Chirurgie Pédiatrique
 Traumatologie Orthopédie

Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale

Toxicologie

Chirurgie Thoracique
 Traumatologie- Orthopédie
 Chirurgie Thoracique
 Néphrologie
 Anesthésie-Réanimation **Dir. ERSSM**
 Biochimie-Chimie
 Histologie- Embryologie-Cytogénétique
 Pédiatrie
 Pneumologie
 Hématologie Biologique
 Gynécologie-Obstétrique
 Pharmacologie
 CCV
 Médecine interne
 Gynécologie-Obstétrique

Pédiatrie
 Médecine Légale
 Anesthésie-Réanimation
 Chirurgie Maxillo-Faciale

*Enseignant militaire

Pr. BOUABDELLAH Mounya
Pr. BOUCHRIK Mourad*
Pr. DERRAJI Soufiane*
Pr. EL AYOUBI EL IDRISSE Ali
Pr. EL GHADBANE AbdedaimHatim*
Pr. EL MARJANY Mohammed*
Pr. FEJJAL Nawfal
Pr. JAHIDI Mohamed*
Pr. LAKHAL Zouhair*
Pr. OUDGHIRI NEZHA
Pr. RAMI Mohamed
Pr. SABIR Maria
Pr. SBAI IDRISSE Karim*

Biochimie-Chimie
Parasitologie
Pharmacie Clinique
Anatomie
Anesthésie-Réanimation
Radiothérapie
Chirurgie réparatrice et plastique
O.R.L
Cardiologie
Anesthésie-Réanimation
Chirurgie Pédiatrique
Psychiatrie
Médecine préventive, santé publique et Hyg.

AOUT 2015

Pr. MEZIANE Meryem
Pr. TAHIRI Latifa

Dermatologie
Rhumatologie

JANVIER 2016

Pr. BENKABBOU Amine
Pr. EL ASRI Fouad*
Pr. ERRAMI Nouredine*

Chirurgie Générale
Ophtalmologie
O.R.L

JUIN 2017

Pr. ABI Rachid*
Pr. ASFALOU Ilyasse*
Pr. BOUAITI El Arbi*
Pr. BOUTAYEB Saber
Pr. EL GHISSASSI Ibrahim
Pr. HAFIDI Jawad
Pr. MAJBAR Mohammed Anas
Pr. OURAINI Saloua*
Pr. RAZINE Rachid
Pr. SOUADKA Amine
Pr. ZRARA Abdelhamid*

Microbiologie
Cardiologie
Médecine préventive, santé publique et Hyg.
Oncologie Médicale
Oncologie Médicale
Anatomie
Chirurgie Générale
O.R.L
Médecine préventive, santé publique et Hyg.
Chirurgie Générale
Immunologie

PROFESSEURS AGREGES :

JANVIER 2005

Pr. HAJJI Leila

Cardiologie (mise en disponibilité)

MAI 2018

Pr. AMMOURI Wafa
Pr. BENTALHA Aziza
Pr. EL AHMADI Brahim
Pr. EL HARRECH Youness*
Pr. EL KACEMI Hanan
Pr. EL MAJJAOUI Sanaa
Pr. FATIHI Jamal*
Pr. GHANNAM Abdel-Ilah
Pr. JROUNDI Imane
Pr. MOATASSIM BILLAH Nabil
Pr. TADILI Sidi Jawad

Médecine interne
Anesthésie-Réanimation
Anesthésie-Réanimation
Urologie
Radiothérapie
Radiothérapie
Médecine interne
Anesthésie-Réanimation
Médecine préventive, santé publique et Hyg.
Radiologie
Anesthésie-Réanimation

*Enseignant militaire

Pr. TANZ Rachid*

NOVEMBRE 2018

Pr. AMELLAL Mina

Pr. SOULY Karim

Pr. TAHRI Rajae

NOVEMBRE 2019

Pr. AATIF Taoufiq*

Pr. ACHBOUK Abdelhafid*

Pr. ANDALOUSSI SAGHIR Khalid

Pr. BABA HABIB Moulay Abdellah*

Pr. BASSIR Rida Allah

Pr. BOUATTAR Tarik

Pr. BOUFETTAL Moncef

Pr. BOUCHENTOUF Sidi Mohammed*

Pr. BOUZELMAT Hicham*

Pr. BOUKHRIS Jalal*

Pr. CHAFRY Bouchaib*

Pr. CHAHDI Hafsa*

Pr. CHERIF EL ASRI ABAD*

Pr. DAMIRI Amal*

Pr. DOGHMI Nawfal*

Pr. ELALAOUI Sidi-Yassir

Pr. EL ANNAZ Hicham*

Pr. EL HASSANI Moulay El Mehdi*

Pr. EL HJOUJI Abderrahman*

Pr. EL KAOUI Hakim*

Pr. EL WALI Abderrahman*

Pr. EN-NAFAA Issam*

Pr. HAMAMA Jalal*

Pr. HEMMAOUI Bouchaib*

Pr. HJIRA Naouafal*

Pr. JIRA Mohamed*

Pr. JNIE NE Asmaa

Pr. LARAQUI Hicham*

Pr. MAHFOUD Tarik*

Pr. MEZIANE Mohammed*

Pr. MOUTAKI ALLAH Younes*

Pr. MOUZARI Yassine*

Pr. NAOUI Hafida*

Pr. OBTEL MAJDOULINE

Pr. OURRAI ABDELHAKIM*

Pr. SAOUAB RACHIDA*

Pr. SBITTI YASSIR*

Pr. ZADDOUG OMAR*

Pr. ZIDOUH SAAD*

SEPTEMBRE 2021

Pr. ABABOU Karim*

Pr. ALAOUI SLIMANI Khaoula*

Pr. ATOUF OUAFA

Pr. BAKALI Youness

Oncologie Médicale

Anatomie

Microbiologie

Histologie-Embryologie--Cytogénétique

Néphrologie

Chirurgie réparatrice et plastique

Radiothérapie

Génycologie-Obstétrique

Anatomie

Néphrologie

Anatomie

Chirurgie-Générale

Cardiologie

Traumatologie-Orthopédie

Traumatologie-Orthopédie

Anatomie pathologique

Neuro-chirurgie

Anatomie Pathologique

Anesthésie-Réanimation

Pharmacie-Galénique

Virologie

Gynécologie-Obstétrique

Chirurgie Générale

Chirurgie Générale

Anesthésie-Réanimation

Radiologie

Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale

O.R.L

Dermatologie

Médecine interne

Physiologie

Chirurgie-Générale

Oncologie Médicale

Anesthésie-Réanimation

Chirurgie Cardio-Vasculaire

Ophtalmologie

Parasitologie-Mycologie

Médecine préventive, santé publique et Hyg.

Pédiatrie

Radiologie

Oncologie Médicale

Traumatologie-Orthopédie

Anesthésie-Réanimation

Chirurgie réparatrice et plastique

Oncologie Médicale

Immunologie

Chirurgie Générale

*Enseignant militaire

Pr. BAMOUS Mehdi*
 Pr BELBACHIR Siham
 Pr. BELKOUCH Ahmed*
 Pr. BENNIS Azzelarab*
 Pr. CHAFAI ELALAOUI Siham
 Pr. DOUMIRI Mouhssine
 Pr. EDDERAI Meryem*
 Pr. EL KTAIBI Abderrahim*
 Pr. EL MAAROUFI Hicham*
 Pr. EL OMRI Noual*
 Pr. ELQATNI Mohamed*
 Pr. FAHRY Aicha*
 Pr. IBRAHIM RAGAB MOUNTASSER Dina*
 Pr. IKEN Maryem
 Pr. JAAFARI Abdelhamid*
 Pr. KHALFI Lahcen*
 Pr. KHEYI Jamal*
 Pr. KHIBRI Hajar
 Pr. LAAMRANI Fatima Zahrae
 Pr. LABOUDI Fouad
 Pr. LAHKIM Mohamed*
 Pr. MEKAOUI Nour
 Pr. MOJEMMI Brahim
 Pr. OUDRHIRI Mohammed Yassaad
 Pr. SATTE AMAL*
 Pr. SOUHI Hicham*
 Pr. TADLAOUI Yasmina*
 Pr. TAGAJDID Mohamed Rida*
 Pr. ZAHID Hafid*
 Pr. ZAJJARI Yassir*
 Pr. ZAKARYA Imane*

CCV
 Psychiatrie
 Médecine des Urgences et des Catastrophes
 Traumatologie-Orthopédie
 Génétique
 Anesthésie-Réanimation
 Radiologie
 Anatomie Pathologique
 Hématologie Clinique
 Médecine interne
 Médecine interne
 Pharmacie Galénique
 Néphrologie
 Parasitologie
 Anesthésie-Réanimation
 Stomatologie et Chirurgie Maxillo-Faciale
 Cardiologie
 Médecine interne
 Radiologie
 Psychiatrie
 Radiologie
 Pédiatrie
 Chimie Analytique
 Neurochirurgie
 Neurologie
 Pneumo-phtisiologie
 Pharmacie Clinique
 Virologie
 Hématologie
 Néphrologie
 Pharmacognosie

*Enseignant militaire

2 - ENSEIGNANTS-CHERCHEURS SCIENTIFIQUES

PROFESSEURS DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR :

Pr. ABOUDRAR Saadia	Physiologie
Pr. ALAMI OUHABI Naima	Biochimie-Chimie
Pr. ALAOUI KATIM	Pharmacologie
Pr. ALAOUI SLIMANI Lalla Naïma	Histologie-Embryologie
Pr. ANSAR M'hammed	Chimie Organique et Pharmacie Chimique
Pr. BARKIYOU Malika	Histologie-Embryologie
Pr. BOUHOUCHE Ahmed	Génétique Humaine
Pr. BOUKLOUZE Abdelaziz	Applications Pharmaceutiques
Pr. DAKKA Taoufiq	Physiologie Vice-Doyen chargé de la Rech. et de la Coop.
Pr. FAOUZI Moulay El Abbas	Pharmacologie
Pr. IBRAHIMI Azeddine	Biologie moléculaire/Biotechnologie
Pr. OULAD BOUYAHYA IDRISSE Med	Chimie Organique
Pr. RIDHA Ahlam	Chimie
Pr. TOUATI Driss	Pharmacognosie
Pr. ZAHIDI Ahmed	Pharmacologie

PROFESSEURS HABILITES :

Pr. AANNIZ Tarik	Microbiologie et Biologie moléculaire
Pr. BENZEID Hanane	Chimie
Pr. CHAHED OUZZANI Lalla Chadia	Biochimie-Chimie
Pr. CHERGUI Abdelhak	Botanique, Biologie et physiologie végétales
Pr. DOUKKALI Anass	Chimie Analytique
Pr. EL BAKKALI Mustapha	Physiologie
Pr. EL JASTIMI Jamila	Chimie
Pr. KHANFRI Jamal Eddine	Histologie-Embryologie
Pr. LAZRAK Fatima	Chimie
Pr. LYAHYAI Jaber	Génétique
Pr. OUADGHIRI Mouna	Microbiologie et Biologie
Pr. RAMLI Youssef	Chimie Organique Pharmaco-Chimie
Pr. SERRAGUI Samira	Pharmacologie
Pr. TAZI Ahnini	Génétique
Pr. YAGOUBI Maamar	Eau, Environnement

Mise à jour le 21/02/2022

KHALED Abdellah

Chef du Service des Affaires Administratives

FMPR

*Enseignant militaire



DEDICACES



A mon très cher père OMAR MAAI

*À ces modèles courageux et dévoués, Honnêteté, persévérance et sacrifice.
Qui attend avec impatience les fruits de sa bonne éducation et sa piété,
qui s'est sacrifié pour moi pour assurer ma réussite, Tous les mots du monde
ne peuvent exprimer la grandeur amour que je porte pour toi mon père
Tu as toujours été mon roi. Vous êtes la personne au cœur le plus pur. Merci
pour tout l'amour que tu m'as donné depuis l'enfance. Je n'ai jamais rêvé
d'un meilleur père et je t'aime tellement. Papa, tu as toujours été mon miroir,
mon modèle, mon pilier et mon repère.. J'ai toujours voulu te ressembler.*

Je veux que tu sois fier d'être mon père

*Je veux que tu sois fier d'être mon père parce que je suis le plus fier
d'être ton fils. je t'aime papa*



Amatère chère mère RACHIDA KHABOUIZE

*Tu représentes la source de ma tendresse Un modèle de dévouement qui ne cesse
de m'encourager prier pour moi. Vos prières m'ont beaucoup
aidé dans mon chemin . aucune dévotion ne peut exprimer avec éloquence
Tous les sacrifices
que tu m'as donnés, tu les mérites Depuis ma naissance, dans mon enfance,
même à cet âge adulte. J'espère qu'un jour, un de tes rêves se réalisera
à travers moi .*

*Que Dieu Tout Puissant vous protège et vous donne la santé, le bonheur,
et une longue vie inchaallah*



Ama très chère sœur OLAYA MAAI

Tu m'as toujours soutenu, encouragé, créé des moments inoubliable

. Que Dieu

vous bénisse et vous accorde santé et réussite tout au long de votre vie.

je t'aime ma petite sœur

A tous mes amis

Je ne peux pas trouver les mots justes et sincères pour vous exprimer

mes sentiments et mes pensées, Témoin des amitiés et des souvenirs qui

nous unissent Tout le temps que nous avons passé ensemble, ,

je vous souhaite une vie saine et heureuse. A tous ceux qui sont malades...

Que Dieu nous aide à soulager votre douleur... Enfin, à tous ceux qui

ne sont pas cités et qui connaissent Je pense à eux et Pour tous ceux

qui ont contribué à ce projet , je dis merci.





REMERCIEME



À notre chère Maître et Présidente de thèse

Pr :Mina Ait El Cadi

Professeur de Toxicologie

*Nous vous remercions sincèrement pour votre éloge. Présidence du jury
de notre these . Vos compétences, vos qualités humaines et
votre richesse de L'enseignement ne cesse de susciter la plus profonde
admiration de nos cœurs. Cher maître, veuillez trouver notre
témoignage dans cet humble travail Très apprécié,*



À notre cher Maître et Rapporteur de thèse Monsieur Rachid EL JAOUDI

Professeur de Toxicologie

Nous tenon à vous exprimer la plus grand honneur

*De nous d'avoir accepté ce travail enrichissant nous guider
dans chaque étapes pour y parvenir avec rigueur et bienveillance.*

*Merci de votre intérêt pour ce travail. Merci pour votre temps précieux
avec une grande bienveillance. Malgré vos obligations professionnelles,
vous êtes toujours disponible Vous nous accueillez toujours avec
sympathie, sourire et gentillesse. Nous vous dédions ce travail en
témoignage de notre gratitude. Et avec notre plus profond respect*



À notre cher Maître et juge de Thèse Monsieur Yassir BOUSSLIMAN le professeur

Professeur de Toxicologie

Merci énormément d'avoir accepté de juger ce travail.

*Nous sommes sensibles à votre gentillesse, votre accueil bienveillant,
votre désir d'enseigner et votre profonde humanité. Que ce travail soit
pour nous l'occasion de vous exprimer notre admiration et notre gratitude.*

Croyez en notre affection la plus respectueuse, cher maître



A notre cher maître et juge de thèse Monsieur Jaouad ELHARTI

Professeur de chimie thérapeutique

*Merci beaucoup d'avoir accepté de juger ce travail . Nous avons toujours
admiré votre compétence, votre dynamisme, votre humanité
et votre professionnalisme exemplaires. Cher professeur , permettez-mo
i de vous exprimer nos sincères remerciements, notre profond respect
et notre plus grand respect*



Monsieur Mustapha BOUATIA le Professeur de chimie analytique et de bromatologie

Nous avons eu de la chance de vous avoir parmi les membres de Notre jury,

nous vous remercions de votre accord, nous avons eu le privilège de juger

ce travail. nous avons eu la chance de

bénéficier de. Appéciez votre enseignement et appréciez votre

professionnalisme. Cher Maître, permettez-nous de vous exprimer

notre grand respect et notre profonde gratitude.



LISTE DES ABREVIATIONS

OP	Organophosphorés
C	Choline
ACH	Acetylcholine
ACHE	Acetylcholinésetase
NA	Noradrenalin
BCH	Butyrylcholinésterase
TOCP	ortho phosphate de trécresyle
OPIDN	organophosphate induced delayed neuropathy
PAM	Pralidoxime
OBX	Obidoxime
HI_6	Asoxime
FAO	food and agriculture organization of the united nation
DDT	dichlorodiphenyltrichloroethane
OMPA	octaméthylpyrophosphate
CYP450	cytochrome p 450
DDVP	Dichlorovos
CPF	Chlorpyriphos
PHO	Phosalone
OPWC	organisation pour interdiction des armeschimique
DFP	Fluostigmine
SNC	Système nerveux central
SNA	Système nerveux autonome
SNS	Système nerveux somatique
JNS	Jonction neuromusculaire
APP	Protein précurseur amyloïde
OX	Oxime
P-OX	oxime liée a l'organophosphoré

NTE	neuropathy target esterase
PNPLA	patatin-like phospholipase domain-containing protein
(PC)	Phosphatidylcholine
(LPC)	Lysophosphatidylcholine
(GPC)	Glycérophosphorylcholine
TRPA1	Récepteur transitoires" Membrépotentiel du canal cationique A1
MIP	Mipaflox
ACHES-ER	acétylcholinestérase érythrocytaire
CHLES-P	cholinestérase plasmatique
AP	Alkylophosphate

LISTE DES TABLEAUX

Tableau 1 : Historique de l'évolution des trois plus grandes classes des Pesticides de 1900 à 2000[16]	6
Tableau 2 : Les signes et les symptômes en fonction de degré d'activité d'acétylcholinestérase	56
Tableau 4 : le protocole thérapeutique d'atropine.....	94
Tableau 5 :Le protocole thérapeutique de pralidoxime (contrathion).....	94
Tableau 6 : les différents alkylophosphates générés à partir des divers composés OP.....	87

LISTE DES FIGURES

Figure 1 : les principales villes du Maroc empoisonné par les huiles frelatées [74]REMERCIEMENTS	20
Figure 2 : Structures chimiques de 8 principaux pesticides OP.....	12
Figure 3 : Structure des OPs. (A) Structure générale des OPs. (B) Exemples d'OPs cholinergiques. (C) Exemple d'OPs neuropathiques	13
Figure 4 :Structure des organophosphorés dédiée à l'usage agricole et qui donne de la plupart des intoxications.....	15
Figure 5 : Le Malathion.....	16
Figure 6 :la décomposition de Malathion en malaxon	17
Figure 7 : structure chimique de Chlorpyrifos.....	18
Figure 8 : structure chimique de phosalone	19
Figure 9 : " Vue aérienne" de "Vent" "Chlore" "Dispersion" dans une bouteille "Acier", "Première Guerre mondiale" "Guerre" » "G" New York, "1918).....	20
Figure 10 : Des soldats canadiens attaqués au gaz moutarde.....	20
Figure 11 : Attaque de gaz en 1916, dans la région d'Ypres.....	21
Figure 12 :gaz de combat	21
Figure 13 : comparaison d'une coupe d'un cerveau normale et autre atteint d'Alzheimer	24
Figure 14 : structure chimique d'acétylcholine.....	25
Figure 15 : présentation d'une synapse cholinergique	26

Figure 16 : Représentation du fonctionnement d'une synapse cholinergique en fonctionnement normal ou en présence d'OP. (A).....	27
Figure 17 : L'acétylcholine et ses récepteurs dans le système nerveux.....	29
Figure 18 : transformation de acétylcholine en choline et acétate	30
Figure 19 : Représentation de la triade catalytique de l'AChE. (Figure extraite de la publication Zhou et al., 2010.)	30
Figure 20 : synthèse de acétylcholinea partir de acétyle-COA	32
Figure 21 : le mécanisme de transmission de l'influx nerveux	33
Figure 22 : présentation d'une synapse chimique	34
Figure 23 : l'assemblage des plaque d'amyloïde	36
Figure 24 : La neuritogenèse. [A] Étapes de la neuritogenèse [B] Structure du cône de croissance	37
Figure 25 : structure de la butyrylcholinésterase	38
Figure 26 : Photographie d'une raie Torpedocalifornica	39
Figure 27 : Vue d'ensemble de la TcAChE. La structure secondaire de l'enzyme est représentée par des« cartoons » gris. La surface de la gorge, qui plonge pratiquement jusqu'au centre de l'enzyme, apparaît en vert.....	40
Figure 28 Site actif de TcAChE. La triade catalytique, le trou oxyanionique, le site anionique et les résidus de poche acyle sont représentés respectivement par des bâtons jaunes, orange, cyan et verts. Les liaisons hydrogène assurant le maintien de la triade catalytique sont indiquées par des tirets noirs.	41
Figure 29 : Mécanisme d'inhibition de l'AChE par les OPs, syndrome résultant et traitement associé.	41
Figure 30 : Mécanismes enzymologiques de l'AChE.....	43
Figure 31 : Mécanisme d'inhibition de la NTE par les OPs et syndrome résultant.(Figure traduite et modifiée de Richardson et Makhaeva, 2014.).....	45
Figure 32 : implication du système cholinergique dans différents synapse.....	51
Figure 33 : implication de système cholinergique	52
Figure 34 : Structure de récepteur muscarinique	54
Figure 35 : Récepteur nicotinique	55

Figure 36 : des huiles d'avion stocké	61
Figure 37 : les principales villes du Maroc empoisonné par les huiles frelatées	62
Figure 38 : Coupure d'un journal de l'époque parlant de l'intoxication aux huiles frelatées(The journal of NorthAfricanStudies)	63
Figure 39 : la marque d'huile frelatée intoxiquée par l'huile d'avion contient le TOCP	65
Figure 40 : des patients atteint d'intoxication a l'hôpital(archives des patients).....	66
Figure 41 : Séance de rééducation pour l'une des victimes des huiles frelatées(archives des patients).....	68
Figure 42 : Barbara Tomlinson, physiothérapeute qui a travaillé au Maroc dans le cadre de programme des délégués de la Croix-Rouge néo-zélandaise, officiellement débuté en octobre 1960.....	69
Figure 43 : Le centre de réhabilitation de l'Hôpital El Ayachi à Salé.	73
Figure 44 : Série de timbres ayant été émis et surchargées au profit des victimes des.....	79
Figure 45 : Structure chimique de la physostigmine de la pyridostigmine,et de l'huperzine A[78].	90
Figure 46 : Seringues auto-injectables tri-compartimentée MultipenDuphar et bi-	
Figure 47 : conduite a tenir devant une intoxication aux organophosphorés.....	95

Table des Matières

INTRODUCTION	1
CHAPITRE 1 : les pesticide et les organophosphorés :	3
1. définition d'un pesticide	3
2. Classification des pesticides :	4
2.1 Classification par famille chimique	4
2.2 Classification selon leur activité biologique	5
Epidimiologie des intoxications par les pesticides au niveau national et international.....	7
Les pesticides organophosphorés	10
1. Histoire des pesticides OP	10
2. La composition chimique des pesticides OP et structure générale	11
3. Les différentes classes d'organophosphorés[26].....	14
3.1 .Classification des OPs en fonction de la structure chimique	14
3.2 Classification des organoph en fonction de leur toxicité	15
4. Quelques exemple ops leurs utilisation et toxicité pour homme.....	16
A. Malathion :	16
A-1 utilisation.....	16
A-2 Toxicité pour l'Homme	16
B. Chlorpyriphos	17
B-1 .définition	17
B-2 Toxicité pour l'homme	18
C. La phosalone	18
C-1 Définition :	18

C-2 Utilisation	18
5. Les neurotoxique de guerre sarin et tabun	19
6. L’histoire d’utilisation des gazes toxiques organophosphorés.....	19
7. Le développement des neurotoxique organophosphorés	22
8. .Les médicaments	23
8.1 Le traitement du glaucome.....	23
8.2 Le traitement de la maladie d'Alzheimer.....	23
Chapitre 2: Le mécanisme d’action du produits organophosphorés.....	25
1. Rappel physiologique d’acétylcholine.	25
2. Acétylcholinestérase : structure et fonctionnement	29
3. La cible des cholinestérases	31
4. Le rôle catalytique de l’acétylcholinestérase	31
4.1 Le mécanisme de transmission de l’influx nerveux dans une synapsecholinergique	31
4.2 La régulation de la transmission de l’influx nerveux.....	33
5. Les rôles non catalytiques de l’acétylcholinestérase.....	35
5.1 L'adhésion cellulaire :	35
5.2 L'assemblage des plaques amyloïdes :.....	35
5.3 Laneuritogenèse :	36
5.4 L’hématopoïèse et la thrombopoëise	37
6. Le rôle de la butyrylcholinésterase.....	38
7. La structure quaternaire de cholinestérase	39
8. Le mécanisme d’inhibition de cholinestérase par les organophosphorés	41
9. OPS neuropathiques et OPIDN (organophosphate-induced delayed neuropathy).....	44

A. Description du syndrome OPIDN	44
B. Implication de la NTE.....	44
C. Implication des canaux calciques.....	46
D. .les OPs neuropathiques notables.....	47
Chapitre 3 : symptomatologie d'une intoxication aux OP	50
1. Rappel sur le SNA : Les systèmes cholinergiques neuronaux et non neuronaux	50
1.1 Les systèmes cholinergiques neuronaux	50
Les systèmes cholinergiques non synaptiques et non neuronaux	52
1.2 Les différents types de récepteurs cholinergiques	52
2. .Le récepteur muscarinique de l'acétylcholine.....	53
3. Les récepteurs nicotiniques de l'acétylcholine.....	54
4. Manifestations cliniques de l'intoxication	55
4.1 Le syndrome muscarinique	55
4.2 Le syndrome nicotinique.....	56
4.3 Le syndrome central.....	56
5. Manifestations cliniques de l'intoxication chronique	57
6. Les Complications neurologiques[70]	58
6.1 Le syndrome intermédiaire :	58
6.2 La neuropathie tardive :	58
Chapitre 4 intoxications aux huiles frelatées du Maroc en 1959 par le TOCP	60
7. Histoire	60
8. ENQUÊTE ÉPIDÉMIOLOGIQUE :	62
9. ASPECTS CLINIQUES DE L'INTOXICATION AUX HUILES FRELATEES :	67

10. Traitement,rééducation et Réhabilitation des patients	72
INDEMNISATION DES VICTIMES	79
Chapitre 5 Le diagnostic et la détection des OP	85
1. Les mesures biologiques des organophosphorés.....	85
2. Mesure de l'activité d'acétylcholinestérase érythrocytaire <i>et</i> de l'activité de la Cholinestérase plasmatique	85
3. Les alkylophosphates urinaires	86
4. La formation des alkylophosphates.....	86
5. L'utilisation des alkylophosphates comme indicateur biologique de l'exposition aux Organophosphorés	87
6. .Dosage des alkylophosphates (AP) urinaires	88
Chapitre 6 Le traitement devant une intoxication aux op.....	90
1. prétraitement actuel :	90
2. Traitements actuels :	91
2.1 La décontamination.....	91
2.2 Les traitements symptomatiques.....	92
Conclusion générale	97
Résumé	98
Summary.....	99
ملخص.....	100
Bibliographie	101

INTRODUCTION

Les organophosphorés (OP) sont des molécules organiques préparées entre le XIXe(19) et au début du XXe(20) siècle l'objectif était de développer de nouveaux pesticides. Puis, Ils sont utilisés à mauvais escient comme armes chimiques. Depuis, ils ont formé une famille structurellement diverse de macromolécules. Vous pouvez les trouver dans Notre environnement chimique comme les pesticides, les agents neurotoxiques ou Divers domaines de notre industrie tels que les plastifiants, les retardateurs de flamme..... [1]

Ces substances sont responsable des problèmes majeurs de santé publique. En fait, nous considérons Des milliers de personnes sont empoisonnées chaque année et plus de 300 000 meurent, principalement de Intoxication due à l'OP utilisé comme pesticide[2]. De plus, l'attaque de la population civile a également tué des milliers de personnes, comme récemment utilisé Attaques au gaz sarin en Syrie en 2013 et 2017. [3]

Dans les années 1930, un scandale sanitaire aux États-Unis. Après plusieurs personnes ont été empoisonnées après avoir bu de l'alcool, intoxiquée "Ginger Jack"[4]. Cette boisson a été contaminée par du phosphate de tri crésylé (TCP), un OP neuropathique [5]

Les OP interfèrent avec l'activité des estérases importantes dans l'hydrolyse des liaisons Esters de certaines molécules actives dans les organismes vivants. Pour classer les différents types des op, deux familles sont basées sur leurs cibles moléculaires connues et Syndrome induit :

-Les OP cholinergiques, inhibent l'acétylcholinestérase (AChE), une enzyme Essentiel pour le système nerveux central. Provoquent ainsi.un type de toxicité de type cholinergique

-OP neuropathiques, induites par un terme appelé neuropathie à long terme «organophosphate-induced delayed neuropathy» (OPIDN) (OPIDN) Dégénérescence distale de certains axones des systèmes nerveux périphérique et central.

Le traitement de efficace utilisé aux intoxications cholinergiques chez l'être l'humain est un mela,ge d'atropine et d'oxime. Les oximes utilisées sont la pralidoxime (2- PAM), l'obidoxime (OBX) ou l'asoxime (HI-6), et diffèrent en fonction des pays.

Cependant, Le traitement actuel possède de nombreuses limites, que malheureusement n'est pas efficace dans plusieurs intoxication. Ainsi, depuis des dizaines d'années, un nombre important des molécules sont synthétisées afin de contrecarrer les effets toxiques des OPS. Jusqu'à maintenant, toutes ces molécules présentes une efficacité moindre que le cocktail atropine/oxime administré de nos jours. En revanche, le mécanisme d'action des OP neuropathiques est toujours Controversé, il faut alors les élucider afin de pouvoir mettre au point un traitement Efficace contre ces toxines. En fait, à ce jour, il n'y a pas de remède Face au remède contre OPIDN.

CHAPITRE 1 : les pesticide et les organophosphorés :

1. définition d'un pesticide

Un pesticide est tout produit conçu pour éloigner, détruire, attirer, repousser ou combattre les ravageurs et les espèces indésirables de plantes ou d'animaux causant des dommages durant la production, la transformation ,le transport et le stockage ainsi la commercialisation des denrées alimentaires

C'est un terme général qui regroupe les insecticides, les fongicides, les herbicides, les parasiticides Ils s'attaquent respectivement aux insectes ravageurs, aux champignons, aux mauvaises herbes et aux vers parasites. Ils englobent donc les substances phytosanitaires ou phyto pharmaceutiques.

Selon le FAO

la définition de pesticide est :: « Un pesticide est une substance ou une combinaison de substances qui Dans le but de repousser, d'éradiquer ou de contrôler les parasites, y compris, des vecteurs les maladies humaines et animales, les espèces végétales ou animales indésirables »[En principe, il n'est pas considéré comme des pesticides, des engrais, des nutriments Animaux et plantes, additifs alimentaires et médicaments vétérinaires

Étymologie :

L'étymologie du mot pesticide est un modèle à plusieurs mots se termine par le suffixe "-cide" Signifie "tuer". Des ravageurs anglais des racines (animaux, insectes ou plantes nuisibles) ont été ajoutés ou Mot français peste (fléau, corruption chose nuisible, maladie), à la fois de Le mot latin "Pestis", faisant généralement référence à la peste, est une maladie dangereuse[6]

2. Classification des pesticides :

Les insecticides sur le marché aujourd'hui ont de telles caractéristiques Diverses structures chimiques, groupes fonctionnels et activités, leur classification est compliquée.

Globalement , ont peut les classés selon la nature de l'espèce testée. Aussi selon les propriétés chimiques des principales substances actives les compose

2.1 Classification par famille chimique

Deux grand famille selon la composition chimiques:

Les organochlorés : Les pesticides organochlorés sont des produits chimiques hautement toxiques contenant des atomes de carbone et de chlore liés Ensemble. Ils ne se décomposent pas facilement et peuvent rester actifs pendant longtemps dans l'environnement[7]

Les organophosphorés: Les organophosphorés (OP) sont des pesticides utilisés en milieu agricole comme insecticides. ce sont des esters acides phosphorique, le nom de son principe actif est généralement identifiable parle suffix "phos" ou "thion" [8]

Les carbamatesLes carbamate (CBM) utilisé comme pesticide Dans les années 1950, il était largement utilisé en agriculture. Leur mode d'action, est l'inhibition du cholinestérase, est le même aux organophosphorés. Les carbamates sont également utilisés comme herbicides ou fongicides, et certains sédatifs parmi les carbamates on peut citer

Produits pesticides : Aldicarbe FuradanFenoxycarbe

Produits pharmaceutiques : MeproamateCarisoprodolPhenprobamate[9]

Les pyréthrinoïdesLes Pyréthrines (Pyréthrinoïdes naturels) sont extraites du pyrèthre une fleur naturelle Ces substances naturelles ayant l'inconvénient d'être inactivées rapidement par la lumière. De nombreux molécules qui résiste a la lumières ont été synthétisés : les Pyréthrinoïdes synthétiques (dérivés halogénés),: perméthrine, deltaméthrine,cyperméthrine[9]

Les dérivés de l'urée .: Ils agissent en perturbant la photosynthèse

Les triazines : Les triazines sont des molécules possédant un noyau hexagonal insaturé avec trois atomes de carbone et trois d'azote. et présents un effet également herbicide

Les diazines : Les diazines sont des molécules organiques caractérisées par la présence d'un noyau cyclique hexagonal insaturé avec quatre atomes de carbone et deux d'azote. Présents aussi un effet herbicides

Les défoliants : Les défoliants sont des auxines dérivées le plus souvent de l'acide phénoxyacétique. Ces substances agissent en inhibant la synthèse des AA chez les plantes

Les Dicarboximides : les Dicarboximides sont des molécules fongicides dirigés pour contrecarrer les champignons parasites des arbres fruitiers de la vigne et des plantes maraîchères

2.2 Classification selon leur activité biologique

Les pesticides sont classées en différents classe en fonction de leur activités biologique sur des être vivant en distingue :

Insecticides : utilisés contre les insectes. ils interviennent Tuez ou empêchez les insectes de se multiplier. Ce sont souvent les plus Toxique, en particulier l'arsenic, connu sous le nom de DDT, un pesticide largement utilisé et très puissant jusqu'à ce qu'il soit interdit, très persistant, aussi fluide et solubles, car Des quantités de DDT ont été trouvées.[10]

les herbicides : ils sont destinés à lutter contre certaines plantes (les mauvaises l'herbe), conçu pour détruire ou restreindre la croissance des végétaux, qu'ils soient herbacé ou ligneux [10]

Fongicides : Ils sont conçus pour éliminer les moisissures et les parasites (Champignons...) Plantes. Les fongicides les plus anciens et les plus courants sont Le soufre et ses dérivés ainsi que le cuivre, les thiazoles et le benzène.[10]

Molluscicide : Un molluscicide / helicide est une molécule actif phytosanitaire ayant la capacité de tuer les mollusques (limaces ou escargots) qui se nourrissent des cultures.

Egalement utilisés pour des raisons sanitaires en zone tropicale, pour justement lutter contre certaines parasitoses pour lesquelles l'escargot est un hôte intermédiaire obligatoire. [11]

Algicide : Un algicide est une substance anti-algue utilisée comme traitement préventif ou curatif. Au niveau des parois glissantes ou visqueuses, d'une maison ou d'une piscine par exemple. [12]

Bactéricide : est un agent antibactérien ou un médicament ayant pour effet de tuer ou d'inhiber les bactéries. Un bactéricide tue les bactéries. Un bactériostatique empêche la croissance et la reproduction bactériennes mais ne les tue pas nécessairement. [13]

Rodenticide : Un produit rodenticide ou raticide est une substance active ou une préparation ayant la propriété de tuer certains rongeurs, considérés comme nuisibles par l'homme. (rat, souris ou musaraigne) [14]

Avicide : se sont des substances qui repoussent les oiseaux (répulsif) [15]

Tableau 1 : Historique de l'évolution des trois plus grandes classes des Pesticides de 1900 à 2000[16]

	HERBICIDES	FONGICIDES	INSECTICIDES
Avant 1900	Sulfate de cuivre Sulfate de fer	Soufre Sels de cuivre	Nicotine
1900 - 1920	Acide sulfurique		Sels d'Arsenic
1920 - 1940	Colorants nitrés		
1940 - 1950	Phytohormones...		Organo-chlorés Organo-phosphorés
1950 - 1960	Triazines, Urées substituées Carbamates	Dithiocarbamates Phtalimides	Carbamates
1960 - 1970	Bipyridyles, Toluidines...	Benzimidazoles	
1970 - 1980	Amino-phosphonates Propionates...	Triazoles Dicarboximides Amides, Phosphites Morpholines	Pyréthriinoïdes Benzoylurées (régulateurs de croissance)
1980 - 1990	Sulfonylurées...		
1990 - 2000		Phénylpyrroles Strobilurines	Néonicotinoïdes

TABEAU : HISTORIQUE DE L'ÉVOLUTION DES TROIS PLUS GRANDES FAMILLES D'ACTIVITÉ DES ANNÉES 1900 À NOS JOURS. SOURCE : WWW.SENAT.FR

Epidémiologie des intoxications par les pesticides au niveau national et international

L'intoxication aiguë aux pesticides (IAP) fait référence à toute maladie ou effet sur la santé résultant d'une exposition réelle ou présumée aux pesticides dans les 48 heures, à l'exception de la warfarine, de la super warfarine et de la coumarine, où l'apparition des symptômes ou les résultats de laboratoire peuvent être retardés de plus de 48 heures.

Ces IAP peuvent être accessoires ou volontaires. Ils se manifestent par des lésions locales et/ou systémiques entraînant des maladies respiratoires, neurotoxiques, cardiovasculaires, endocriniennes, gastro-intestinales, néphrotoxiques et allergiques. Les cas de IAP entraînent une morbidité et une mortalité élevées dans le monde.

Au niveau national, selon le Centre antidrogue marocain, l'IAP se classe au quatrième rang après les produits pharmaceutiques, les produits industriels et l'alimentaire

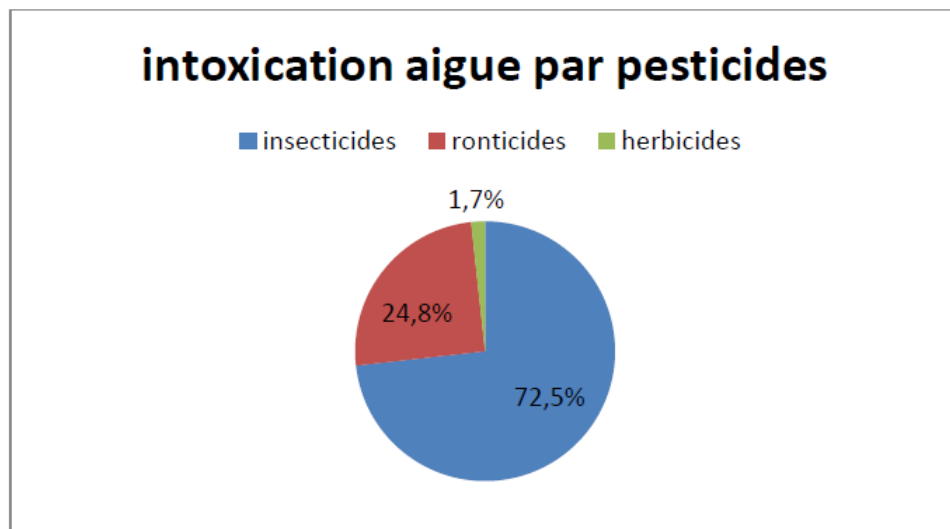
Selon une étude effectuée par le centre anti poison du Maroc, entre 1989 et 2007, 10332 cas d'IAP ont été collectés, soit 14% de l'ensemble des déclarations reçues pendant la même période relève une prédominance des cas pendant les périodes d'été et d'hiver, surtout en milieu urbain 80%. Les intoxications isolées étaient le plus prédominantes avec un taux de 97% des cas et Le taux brut d'incidence des IAP au niveau national est d'ordre de 2,3 pour 100 000 habitants en 2008.

la répartition géographique montre que au niveau de la région de Tadla- Azilal avec 6,66 pour 100 000 habitants, et c'est le taux le plus élevé ensuite la région de rabat-Salé-Zemmour-Zaer avec un taux de (5,96 pour 100 000 habitants).

L'âge moyen des personnes intoxiqué était de 21 ,7 ans + /- 13,6 ans, avec une prédominance chez le sexe féminin (sexe ratio : 0,82).

Parmi les cas qui sont étudiés, 55,15% ont concerné des intoxications volontaires suicidaires et criminelles qui restaient majoritaires (99%).

La répartition des IAP était de 88,6 % à domicile, 6,6 % au travail et 4,3 % dans les lieux publics. La principale voie d'exposition était la voie orale (90 % des cas d'IAP), suivie de l'inhalation dans 8 % des cas. Selon le mode d'action, 72,5 % des cas répertoriés étaient liés aux insecticides, 24,8 % aux rodenticides, tandis que les herbicides ne représentaient que 1,7 %. Les organophosphorés étaient en cause dans 66,22% des cas recensés (dichlorvos, malathion et parathion), suivis des préthrinoides et des carbamates



Les intoxications accidentelles par pesticides sont le plus majoritaires en rapport avec des pesticides à usage agricole (54%), ensuite les pesticides à usage d'hygiène publique (29,5%) globalement des organochlorés, et à usage domestique (13%), ceci corrobore le mésusage de ces produits qui restent d'accès facile pour une population mal informée, se procurant des produits dangereux en vente libre.

L'incidence de ces intoxications accidentelles est légèrement plus élevée chez le sexe masculin, concernant principalement des cas d'exposition aiguë dus à des accidents de la vie quotidienne, qui peuvent être liés à une méconnaissance des risques. La classe des enfants âgés de 1 à 4 ans reste très représentée (28%), c'est l'âge de l'acquisition de la marche où l'activité main-bouche est importante. Des accidents se sont produits lorsque des produits ont

été placés à la portée des enfants en raison d'une négligence ou d'un stockage peu pratique. Lorsque des enfants plus âgés, des adolescents ou des adultes sont impliqués, les accidents sont souvent le résultat du vieillissement et de la mauvaise utilisation du produit

L'intoxication volontaire concernait la plupart des femmes adultes ou adolescentes (10 à 49 ans) (62 %). C'est des tentatives de suicide à l'aide de différents produits pesticides. Cependant, la catégorie la plus souvent associée aux intoxications volontaires était les organophosphorés (67,5 %), car ils étaient largement commercialisés et présents dans presque tous les ménages. Parmi les substances actives, les plus fréquemment impliquées sont le malathion, l'alpha-chloralose, le phosphore d'aluminium, la deltaméthrine, le dichlorvos et le propoxur. Les pays en développement n'utilisent que 25 % des pesticides produits dans le monde, mais enregistrent pourtant 99 % des intoxications mortelles causées par ces produits, selon un rapport conjoint de l'Organisation des Nations Unies pour l'alimentation et l'agriculture, le Programme des Nations unies pour l'environnement et l'Organisation mondiale de la santé. Les intoxications aiguës mortelles par les pesticides touchent le plus souvent les jeunes en âge de travailler. L'effet de l'âge peut être lié à la sévérité des situations suicidaires chez les adultes, qui reçoivent des doses relativement plus élevées que ceux en situation involontaire. La létalité est la plus élevée dans les zones à fort potentiel agricole avec une disponibilité généralisée et un accès libre à des produits potentiellement dangereux. Cette létalité est principalement associée aux organophosphates et aux phosphures d'aluminium (phototoxines). Les organophosphorés sont des toxines potentiellement mortelles en cas d'intoxication aiguë. Ces empoisonnements (souvent volontaires) sont courants, en particulier dans les pays en développement, avec environ 3 millions d'empoisonnements survenant chaque année dans le monde, entraînant environ 200 000 décès par an.

Les pesticides organophosphorés

1. Histoire des pesticides OP

La fabrication du premier OP et le premier inhibiteur de l'acétylcholinestérase, c'est le tétraéthylpyrophosphate, est attribuée à des chercheurs parmi eux on cite :

Le Français (Jean Pierre Boudet) , qui aurait synthétisé un OP à partir d'un alcool et d'acide phosphorique en 1801[17]. le chimiste français (Philippe de Clermont) qui l'aurait synthétisé en 1854[18] ainsi le français (Jean Louis Lassaigne), plus tôt en 1820 en commençant par un produit triéthylphosphate[19] le suisse(Franz Anton Voegeli) en 1848[17] . En 1932, (Willy Lange) de l'université de Berlin synthétisait certains composés organophosphorés, et était le premier à observer et à décrire les effets nocif des vapeurs de ces produits OP.

Le chimiste allemand (Gerhard Schrader) est l'homme qui a fait des percées majeures dans plusieurs composés OP et est considéré comme le père de la toxicologie moderne des pesticides OP. Il est l'auteur d'une nouvelle méthode simple pour la synthèse du pyrophosphate de tétraéthyle. C'était le premier insecticide OP vendu sous la marque Bladan, mélangé à d'autres composés hexagonaux, bien qu'il n'était pas assez stable pour la protection des plantes[20]. Au cours de ces années, certains PO synthétisés par Schrader se sont révélés hautement toxiques pour les mammifères. En 1938, le gouvernement allemand a déclaré que toutes les recherches sur le PO devaient être tenues secrètes.

Les travaux de synthèse de ces produits ont ensuite été menés selon deux stratégies parallèles L'une basée sur la synthèse de produits chimiques moins toxiques pour les mammifères et efficaces comme insecticides ; l'autre basée sur le développement de composés hautement toxiques et hautement volatils pour les humains, pour remplacer le chlore, la moutarde ou le phosgène comme gaz toxiques. Des composés tels que le tabun, le sarin et le soman ont été développés au cours de cette période en tant qu'agents de guerre chimique. Bien qu'ils n'aient pas été utilisés pendant la Seconde Guerre mondiale. Cela a conduit à la synthèse de l'OMPA (octaméthyl-pyrophosphoramide) en 1942, suivie de la synthèse d'une nouvelle substance

désignée comme découverte majeure (code E605) en 1944, avec la meilleure stabilité et activité insecticide. Outre Schrader, les scientifiques britanniques McCombie et Saunders travaillent également sur les OP, ainsi que sur le diméthion breveté et le fluorophosphate de diisopropyle. Les Alliés sont revenus à la méthode de synthèse OP après la victoire à la fin de la Seconde Guerre mondiale[21]. Ils ont ensuite introduit le E605 sur le marché agricole sous le nom commercial de parathion, qui deviendra l'insecticide le plus utilisé de cette classe. Depuis la fin des années 1930, des centaines de composés OP ont été produits et vendus dans le monde entier en tant qu'insecticides dans diverses formulations. Leur utilisation a atteint son apogée dans les années 1970, lorsque les insecticides organochlorés, qui étaient les plus utilisés avant cette période, furent progressivement supprimés ou bannis. Les capacités des pesticides OP à se dégrader dans l'environnement autrement dit sont rémanents en ont fait une alternative attrayante aux pesticides organochlorés persistants, tels que le DDT et le mirex.

2. La composition chimique des pesticides OP et structure générale

Les pesticides OP représentent une grande famille de substances chimiques organiques avec plus de 50 000 marques commerciales. Ils forment un groupe de pesticides étroitement apparentés, et il existe actuellement plus d'une centaine de composés dans le monde qui partagent une racine principale commune[22]. Leur composition chimique révèle une structure générale, rapportée pour la première fois par Schrader en 1937, dans laquelle le phosphore pentavalent est lié soit au soufre (dans ce cas, le composé est défini comme phosphorothioate) soit à l'oxygène par une double liaison.

Les organophosphorés ont également plusieurs sous-classes chimiques, telles que les phosphorothioates, les phosphoramidates, les phosphonates, etc.[23]

La plupart des OP utilisés comme insecticides sont des phosphorothioates (c'est-à-dire qu'ils ont une liaison P=S) et doivent être bioactivés in vivo avec leurs analogues oxygénés pour exercer leurs effets toxiques. En revanche, certains autres OP, dont le dichlorvos, le méthamidophos ou les agents neurotoxiques sarin ou suman, ont des liaisons P=O et ne nécessitent pas de bioactivation. Cette bioactivation implique principalement une désulfuration oxydative induite par diverses enzymes du cytochrome P450 (CYP)[24]. Autres réactions de bioactivation, également possibles catalysés par les CYP, comme la formation de

sulfoxyde (S = O) suivi de sulfone (O = S = O) (par exemple pour les disulfonates). Toutes les autres réactions biochimiques catalysées par le CYP ou les estérases hydrolytiques (par exemple, la carboxylestérase, la paraoxonase-1) détournent le PO et produisent moins ou pas de métabolites toxiques[25]

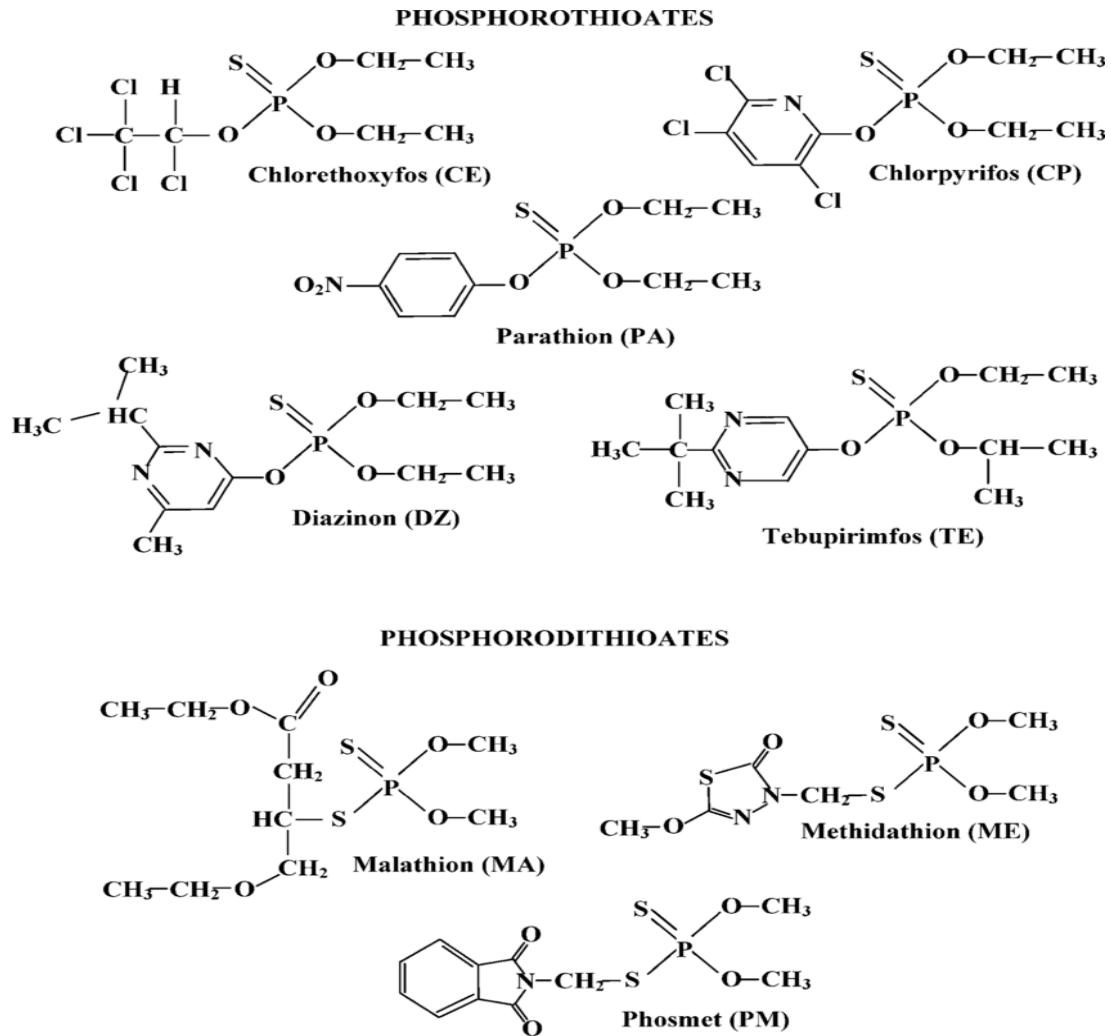


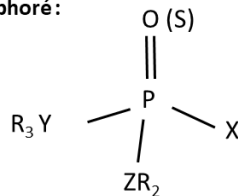
Figure 2 : Structures chimiques de 8 principaux pesticides OP[25]

La structure chimique générale des composés organophosphorés

Les OP représentent une famille de molécules toxiques utilisées comme pesticides, agents de guerre chimique ou d'autres applications industrielles telles que les plastifiants, Les molécules organiques les retardateurs de flamme, les lubrifiants, etc.

Ces molécules ont un atome Phosphore trivalent ou pentavalent avec des substituant de nature différente. Le phosphore se lie aux atomes de soufre ou d'oxygène via des doubles liaisons. Groupe R₁, R₂ ou R₃ est un groupe alkyle ou aryle lié à un atome ou une chaîne d'oxygène, de soufre, d'azote Carbone, exprimé en Y ou Z. Le dernier substituant peut être halogène ou équivalent à regroupement précédent (Figure 2).

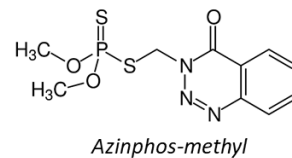
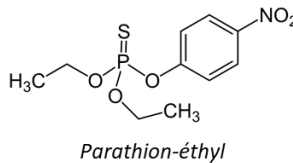
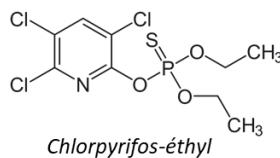
A. Formule générale d'un organophosphoré :



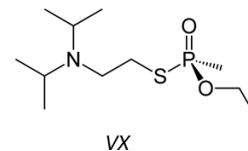
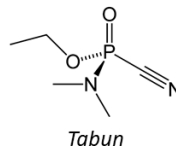
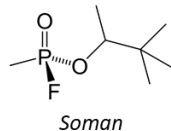
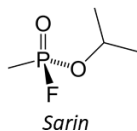
Avec R₁, R₂, R₃ = alkyle, aryle
Y et Z = O, S, NH, CH₂
X = halogène, CN, équivalent à Y ou Z

B. Exemple d'OPs cholinergiques :

Pesticides :



Agents chimiques :



C. Exemple d'OPs neuropathiques :

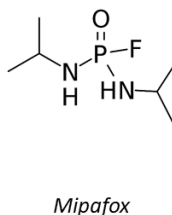
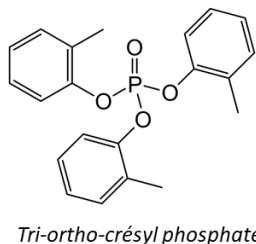


Figure 3 : Structure des OPs. (A) Structure générale des OPs. (B) Exemples d'OPs cholinergiques. (C) Exemple d'OPs neuropathiques[25]

3. Les différentes classes d'organophosphorés[26]

3.1 .Classification des OPs en fonction de la structure chimique

Les composés OP ont une structure chimique et un mode d'action en commun Leur structure générale a été définie par Schrader Le substituant X celui qui va faire l'hydrolyse et on distingue 4 classe principale

Classe I, où X contient de l'ammonium quaternaire ; ce type d'organophosphoré est très puissant en terme de la toxicité et n'est pas utilisé en agriculture ;

la classe II : $X = F$; les OP de la classe II sont également toxiques que ceux de la classe I, ils possèdent, en plus, une forte tension de vapeur. Ces deux propriétés expliquent leur utilisation prédominante comme gaz de combat (tabun) cependant peu d'entre eux ont été utilisés en agriculture tels que le diméthoate et le fenthion, qui donne la majorité des décès , et le dichlorvos (DDVP) responsable de la plupart des intoxications aiguës

Classe III : $X =$ halogènes autres que CN, OCN, SCN ou F ; la toxicité de la classe III OP est comprise entre la classe II et la classe IV. Certains d'entre eux, comme le sarin, sont également utilisés comme gaz de combat.

Classe IV : $X =$ autre substituant ; la classe IV PO comprend la plupart des produits agricoles

Dans la plupart des cas, les substituants X sont attachés via des liaisons P-O ou P-S, plus rarement P-N ou P-C. Ces produits sont des composés R-diéthyle ($2C_2H_5$), diméthyle ($2CH_3$) ou isopropyle ($S-C_3H_7$). En général, les OPs avec fonction PO sont des inhibiteurs enzymatiques directs et rapides

Les OP contenant des fonctions PS sont des inhibiteurs indirects qui sont métabolisés en leurs composés actifs Le parathion de type PO est transformé en parathion, son métabolite actif. Ces produits ont une solubilité élevée dans les lipides et une grande affinité pour les tissus, en particulier au niveau du système nerveux central. Ces caractéristiques sont à l'origine d'une inactivation à long terme des enzymes et donc d'intoxications sévères, notamment de complications neurologiques sévères liées à l'hypoxie cérébrale, notamment le parathion et le dichlorvos.

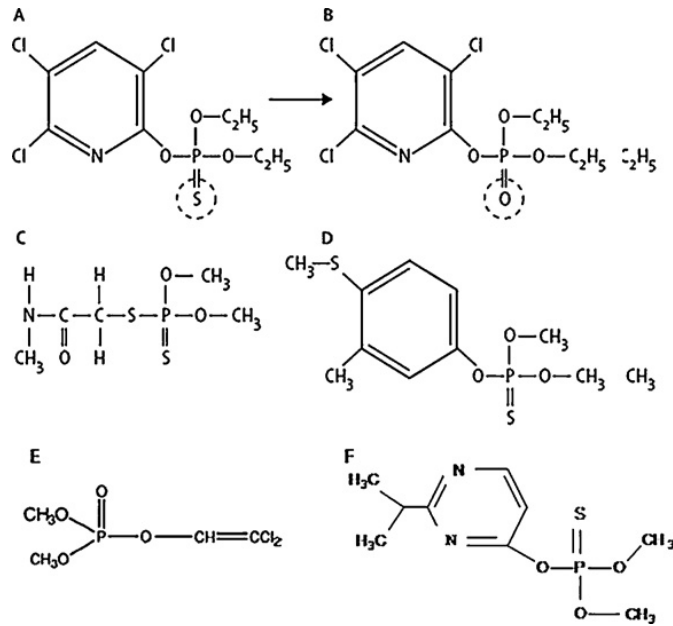


Figure 4 :Structure des organophosphorés dédiée à l'usage agricole et qui donne de la plupart des intoxications.[26]

A. Chlorpyrifos. B. Chlorpyrifosoxon (forme active du chlorpyri-fos après désulfuration et contenant deux groupements éthyl attachés au P. C. Fenthion. D. Diméthoate. F. Diazinon contenant deux groupements méthyle attachés au PS et doivent être transformés en leurs formes actives (PO). E. Dichlorvos (DDVP)contenant deux groupements méthyle.

3.2 Classification des organoph en fonction de leur toxicité

Les OPs est classés en fonction de leur mode d'action toxicologique et de leurs conséquences biologiques, autrement dit de leur toxicité et en distingue Deux familles principales

lesOPs cholinergiques qui ciblent l'acétylcholine estérase (AChE) et conduise à un syndrome cholinergique, et les OPs dits neuropathiques, conduisant à des neuropathies à plus long terme.(qu'on va les détaillés dans chapitre symptôme) La distinction entre ces deux groupes peut parfois être difficile car les deux syndromes peuvent être retrouvés dans les populations intoxiquées en fonction de la dose d'exposition par exemple.

4. Quelques exemple ops leurs utilisation et toxicité pour homme

A. Malathion :

A-1 utilisation

Le malathion appartient au groupe des insecticides organophosphorés. Il interfère avec la transmission de l'influx nerveux chez les poux en inhibant l'acétylcholinestérase. Pour le traitement des poux du cuir chevelu. Seul ou en association avec la perméthrine et le butoxyde de pipéronyle [27]

A-2 Toxicité pour l'Homme

Le malathion en tant qu'organophosphorés se décompose en malaaxon, qui est 60 fois plus hautement toxique que le malathion.

Pour cette raison, si le malathion est utilisé en intérieur, il peut sérieusement empoisonner les personnes vivant ou qui travaille dans cette environnement

Le malathion est un inhibiteur de la cholinestérase. Il est moins toxique en comparaison autres insecticides organophosphorés, mais si la dose l'exposition est si importante [28]

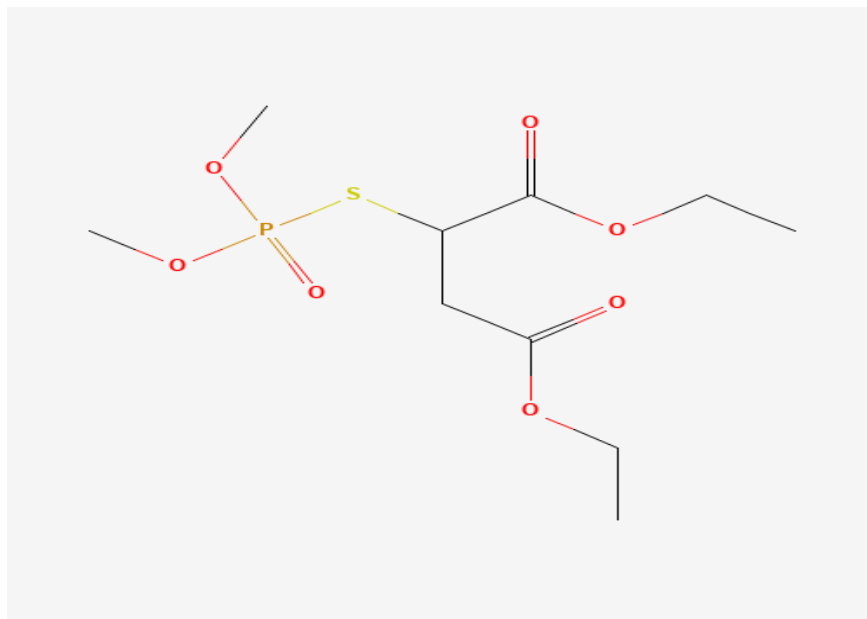


Figure 5 : Le Malathion[28]

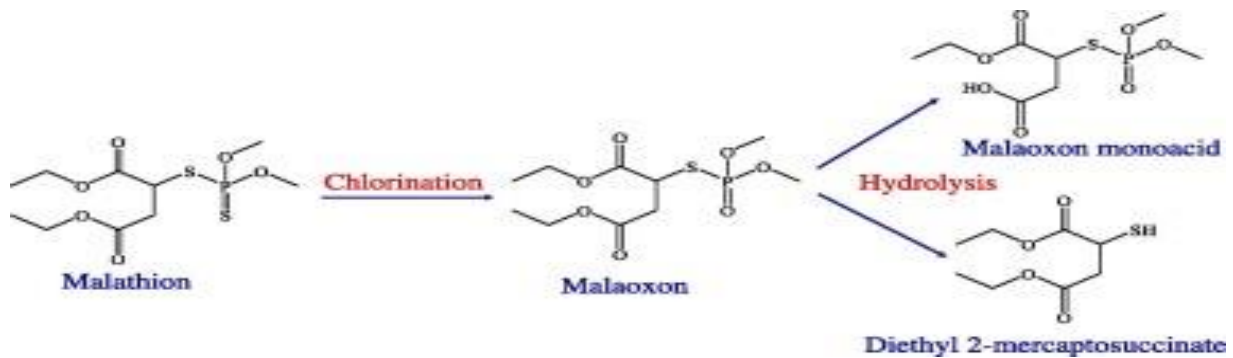


Figure 6 :la décomposition de Malathion en malaxon[28]

B. Chlorpyrifos

B-1 .définition

Le chlorpyrifos ($C_9H_{11}Cl_3NO_3PS$ ou diethoxy-sulfanylidene-(3,5,6-trichloropyridin-2-yl)oxy- phosphorane) est un insecticide de la famille chimique des organo-phosphorés¹. Cette substance se présente sous forme de cristaux blancs et très peu solubles dans l'eau : 2 mg Les seuls usages rapportés pour le chlorpyrifos sont liés à son action de pesticide(EPA, 2000) soit pour un usage agricole, soit pour un usage domestique (par exemple les boîtes appât contre les fourmis de la société Baygon) et/ou industriel.

De nos jour, le recours au chlorpyrifos lors de la formulation de nouveaux insecticides est encore d'actualité (sites internet de France-industrie et de Dowagro). 29]

Le CPF est un insecticide organophosphoré à large spectre. Il est utilisé pour tuer les moustiques ainsi que les cafards, les larves de coléoptères, les puces, les mouches, les termites, les fourmis et les poux. Il est utilisé dans les champs et les vergers comme insecticide sur les graines, le coton, les fruits, les noix, ainsi que sur les pelouses et les plantes ornementales. Il est également répertorié comme agent antiparasitaire pour une application directe sur les moutons et les dindes et une application indirecte pour traiter les fermes équestres, les chenils, les maisons, les bâtiments agricoles, les boxes de stockage et les installations. Affaires[30] Noms à usage professionnel : Dursban (également Empire, Eradex, Lorsban, Paqant, Piridane, Scout et Stipend). [30].[30]

B-2 Toxicité pour l'homme

Le Chlorpyrifos est un produit neurotoxique et inhibiteur de l'acétylcholinestérase. De point de vue toxicité pour l'Homme, la dose journalière acceptable est de l'ordre de : $0,001 \text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1} \text{ j}^{-1}$

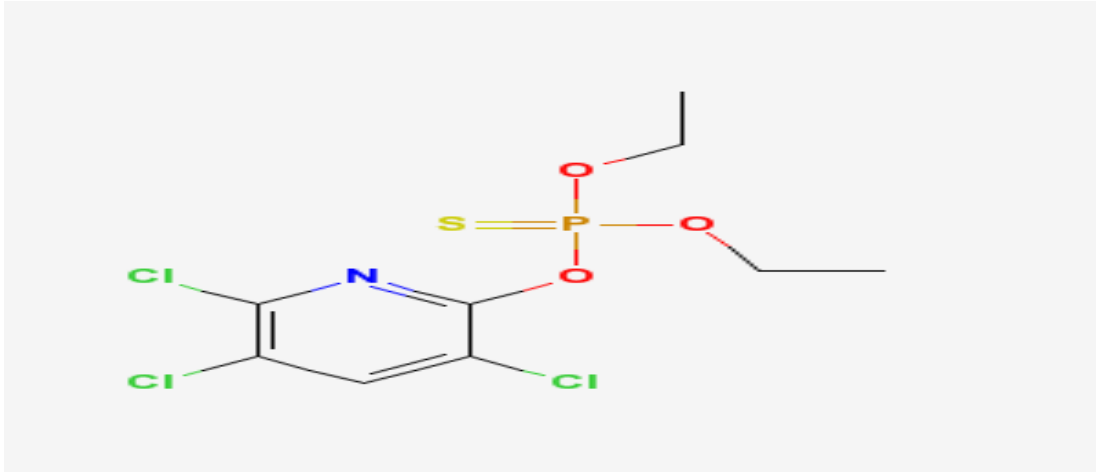


Figure 7 : structure chimique de Chlorpyrifos[30]

C. La phosalone

C-1 Définition :

La phosalone est un acaricide et insecticide non systémique, à plus large spectre[31]

C-2 Utilisation

Utilise sur les arbres à fruits décidus, sur les légumes du jardin, sur le coton, les pommes de terre).

Formule moléculaire brute : $\text{C}_{12}\text{H}_{15}\text{ClNO}_4\text{PS}_2$

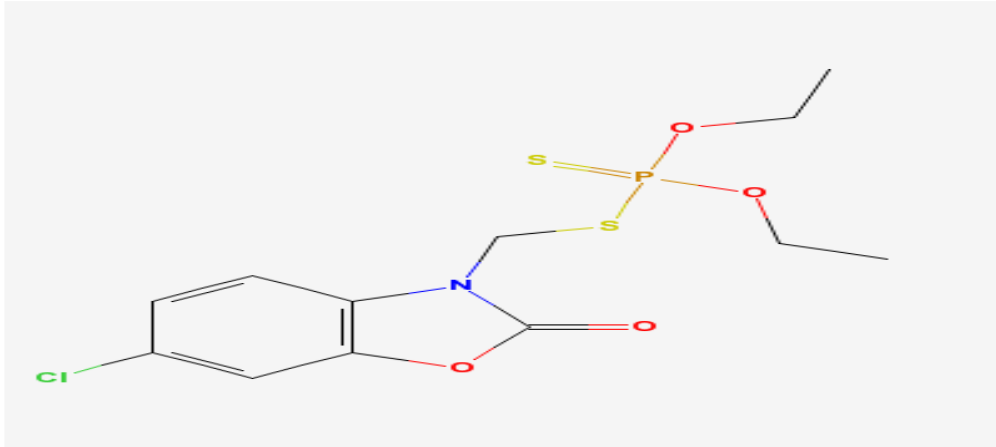


Figure 8 : structure chimique de phosalone[31]

5. Les neurotoxique de guerre sarin et tabun

Les armes chimiques regroupent un nombre très importants en fonction de leurs mode action on distingue plusieurs catégories :

Les suffocants : agissent au niveau respiratoire. Le chlore ou le phosgène ont été utilisés en grande quantité pendant la Première Guerre mondiale. Bien qu'ils soient faciles et peu coûteux à fabriquer, ils ont perdu de l'intérêt car ils sont moins toxiques que les produits pharmaceutiques modernes.

Les vésicants : ils provoquer des lésions ressemblant à des brûlures sur la peau et les muqueuses. Ils sont très persistants et leur élimination des taches et leur traitement sont médiocres. Le Moutarde est le leader de cette classe.

Les neurotoxiques organophosphorés : Comme leur nom l'indique, les neurotoxines organophosphorées ciblent le système nerveux. Outre leur toxicité pure, leurs propriétés les rendent particulièrement puissants.

6. L'histoire d'utilisation des gazes toxiques organophosphorés

Pendant la Première Guerre mondiale, l'attaque d'Ypres le 22 avril 1915 a marqué le début de la guerre chimique moderne. Le chimiste allemand Fritz Haber a eu l'idée de mettre du chlore gazeux dans des bouteilles, contournant la Convention de La Haye de **1899 pour interdire**

"les projectiles spécialement conçus pour délivrer des substances toxiques". Les bouteilles, installées sur la route allemande de 6 km, s'ouvraient simultanément, permettant de disperser 150 à 180 tonnes de chlore avec le vent (Figure 8)[32]



Figure 9 : " Vue aérienne" de "Vent" "Chlore" "Dispersion" dans une bouteille "Acier", "Première Guerre mondiale" "Guerre" » "G" New York, "1918)



Figure 10 : Des soldats canadiens attaqués au gaz moutarde[33]



Figure 11 : Attaque de gaz en 1916, dans la région d'Ypres.[34]



Figure 12 :gaz de combat[35]

En juillet 1917, les britanniques lancèrent les premiers obus contenant de l'ypérite, nommée aussi « gaz moutarde », du fait de son odeur caractéristique. L'utilisation de l'ypérite se

développa rapidement du fait du caractère spectaculaire et incapacitant des lésions engendrées (brûlures des yeux et des voies respiratoires).

En conséquence, la Première Guerre mondiale a utilisé près de 113 000 tonnes de poisons de guerre, tuant ou blessant plus d'un million de personnes, soit environ 5 % du bilan total, toutes causes confondues. Dans les années qui ont suivi, l'utilisation d'armes chimiques dans divers domaines d'opérations militaires s'est produite, mais est restée rare. Parallèlement, la négociation sur l'interdiction de "l'emploi de gaz asphyxiants, toxiques ou similaires et de tous liquides, matières ou engins analogues dans la guerre, qui est justement condamnée par Opinion Générale du Monde Civilisé", concrétisée par la signature du Protocole de Genève du 17 juin 1925. cette Interdites pour usage uniquement, de nombreux pays continuent de rechercher et de développer de nouvelles armes chimiques

7. Le développement des neurotoxique organophosphorés

c'est dans la seconde moitié des années 1930 que les chimistes allemands mettent au point la synthèse du tabun ou GA (1936), suivi du sarin ou GB (1937), puis du soman ou GD (1944). En 1953, les Britanniques ont synthétisé le VX avec l'insecticide Tetram, après quoi l'agent "allemand" G. Bien que leurs caractéristiques opérationnelles en fassent une arme redoutable, la peur des événements passés et la même vengeance de l'ennemi ont conduit à s'abstenir de leur utilisation pendant la Seconde Guerre mondiale, sauf en Extrême-Orient entre 1937 et 1941. Cependant, à partir de 1983, lors du conflit Irak-Iran, les Irakiens ont utilisé l'ypérite(du gaz moutarde), du sarin et du tabin contre les troupes iraniennes, mais aussi contre les civils, notamment les Kurdes. Ce fut le cas avec le tristement célèbre massacre de Halabja du 17 mars 1988 [36]Le gaz sarin est également promu dans les activités terroristes, Notamment le 20 mars 1995, dans le métro de Tokyo, le crime commis par la secte AumShinrikyo. Dans l'attaque, le bilan fait état de 11 morts, 70 gravement intoxiqués, et plus de 5 000 légèrement blessés. Aujourd'hui, la Convention sur les armes chimiques, signée le 13 janvier 1993, vise à interdire la mise au point, la fabrication, le stockage et l'utilisation d'armes chimiques et à détruire les stocks existants. Selon l'Organisation pour l'interdiction des armes chimiques (OPWC), 190 des 195 pays ont signé la convention, mais quatre ne l'ont pas encore ratifiée.

Seuls l'Angola, la Corée du Nord, l'Égypte, la Somalie et la Syrie restent en dehors de la Convention.

8. Les médicaments

Comme tous les composés organophosphorés, les médicaments organophosphorés agissent en tant qu'inhibiteurs irréversibles de l'acétylcholinestérase

8.1 Le traitement du glaucome

Le glaucome est une maladie dégénérative du nerf optique, le plus souvent causée par une pression intraoculaire élevée qui comprime et endommage le nerf optique et la rétine. La perte de vision qui en résulte est permanente et irréversible. La pression intraoculaire est fonction du volume d'humeur aqueuse contenu dans l'œil. L'échothiophate (Iodure de Phospholine®) a tendance à réduire la sécrétion de l'humeur aqueuse[37], tandis que le fluorophosphate de diisopropyle ou DFP (Fluostigmine®) agit comme un agent miotique, augmentant l'élimination de l'humeur aqueuse. Ces deux composés organophosphorés sont encore potentiellement toxiques s'ils sont administrés en grande quantité.

8.2 Le traitement de la maladie d'Alzheimer

C'est une maladie neurodégénérative. Les dommages précoces aux neurones de l'hippocampe entraînent en premier lieu des problèmes de mémoire. A cela s'ajoutent des troubles des fonctions cognitives (langage, raisonnement, orientation, etc.), des aires associatives se prolongeant dans le néocortex, et des troubles du comportement.

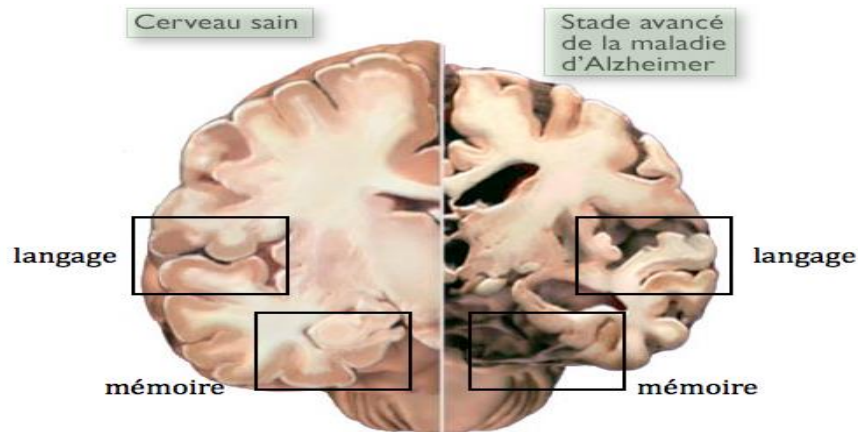


Figure 13 : comparaison d'une coupe d'un cerveau normale et autre atteint d'Alzheimer[38]

Aux niveaux cellulaire et moléculaire, les lésions cérébrales caractérisent les neurones dans cette dégénérescence, les plaques amyloïdes et la dégénérescence neurofibrillaire. Le système cholinergique est le plus sensible à une synthèse anormalement faible du neurotransmetteur acétylcholine (ACh).

L'un des traitements de cette maladie consiste à pallier la déficience en acétylcholine en inhibant la dégradation au niveau de la fente synaptique, c'est-à-dire en inhibant l'acétylcholinestérase. La molécule sous-jacente de ce traitement symptomatique est un inhibiteur réversible de l'acétylcholinestérase Non organophosphorés (donépézil, rivastigmine, galantamine).

Des composés organophosphorés ont été étudiés, en particulier le métridronate, utilisé à l'origine comme anthelminthique, et semblent être un candidat intéressant.[39] Des études de phase I et II ont été menées pour obtenir l'autorisation de mise sur le marché du métridronate comme traitement de la maladie d'Alzheimer). Cependant, des dysfonctionnements neuromusculaires et des paralysies respiratoires ont été observés chez des patients au cours des essais cliniques. Le laboratoire pharmaceutique Bayer a retiré sa demande d'autorisation de mise sur le marché et le développement du métrifène pour la maladie d'Alzheimer a été stoppé[40]

Chapitre 2: Le mécanisme d'action du produits organophosphorés

1. Rappel physiologique d'acétylcholine.

L'acétylcholine c'est le premier médiateur chimique, découvert à Baltimore[41] en 1906 c'est une amine tertiaire qui intervient au niveau de système nerveux centrale du système nerveux autonome et de la transmission neuromusculaire.



Figure 14 : structure chimique d'acétylcholine[41]

. Ce neuromédiateur exerce son activité sur les organes ou les muscles via des récepteurs dits « cholinergiques Il existe deux types Récepteurs cholinergiques : récepteurs muscariniques et nicotiniques. eux N'ont pas les mêmes fonctionnalités et sont situés à des endroits différents. Photo ci-dessous Représente les synapses cholinergiques [42]

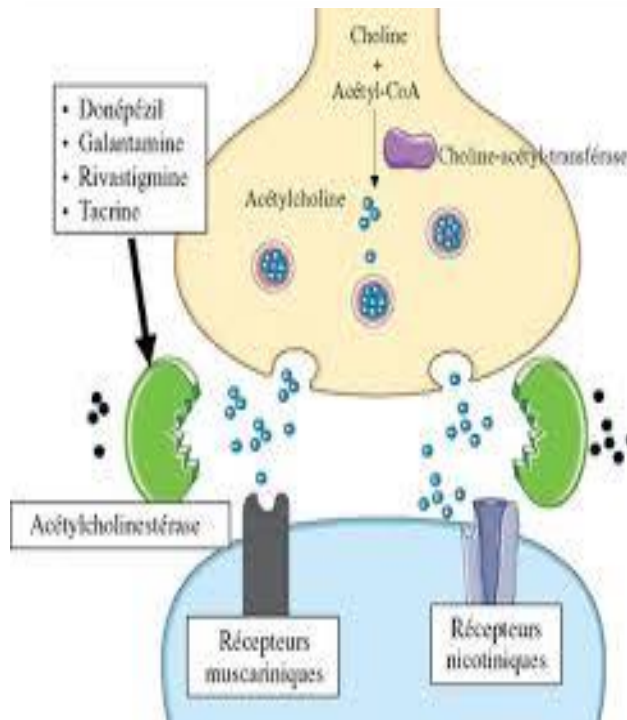
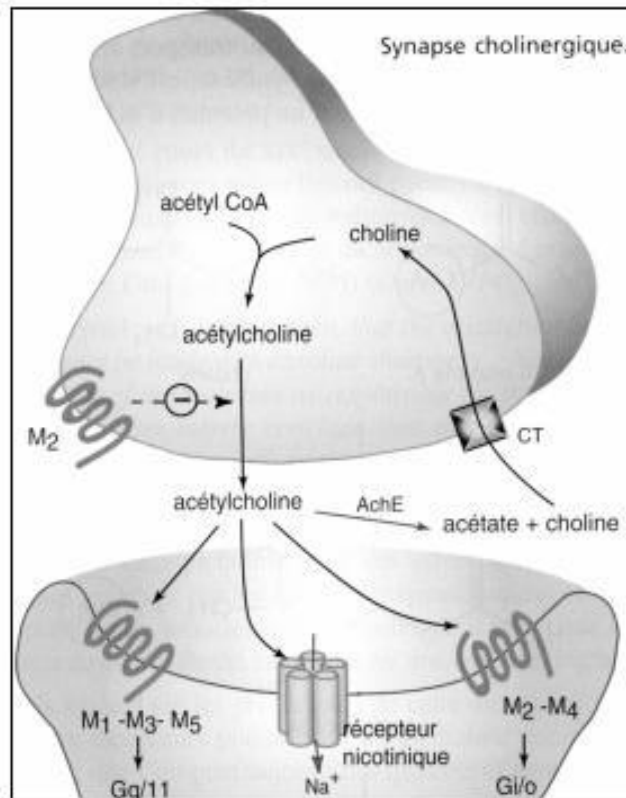


Figure 15 : présentation d'une synapse cholinergique^{42]}

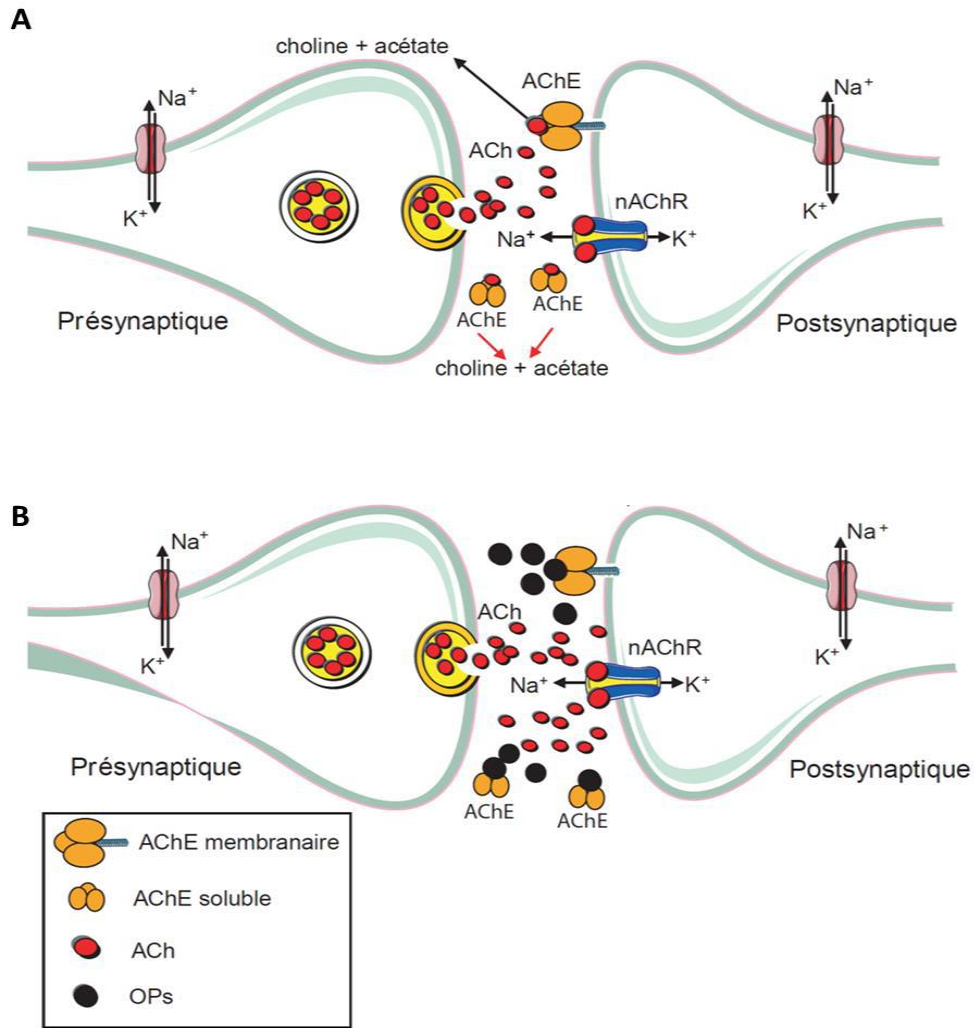


Figure 16 : Représentation du fonctionnement d'une synapse cholinergique en fonctionnement normal ou en présence d'OP. (A) (42)

Fonctionnement normal de l'AChE. Après sa synthèse dans les fibres nerveuses à partir de la choline et de l'acétylCoenzyme A, l'ACh est stockée dans des vésicules de la membrane présynaptique. L'arrivée d'un potentiel d'action induit l'ouverture des canaux calciques, entraînant la fusion des vésicules contenant de l'ACh avec la membrane plasmique, les libérant ainsi dans la fente synaptique. Après avoir agi sur les récepteurs et transmis l'influx nerveux, l'ACh est hydrolysée par l'AChE en choline et en acétate pour réguler la transmission cholinergique. (B) L'expression des synapses cholinergiques en présence d'OP

induit leur dysfonctionnement. Les OP inhibent de manière irréversible l'AChE en se liant de manière covalente à la sérine dans le site actif. Par conséquent, l'ACh n'est plus dégradée par l'AChE, ce qui entraîne une accumulation excessive d'ACh dans la fente synaptique, ce qui surstimule les récepteurs post-synaptiques

Effets muscarinique

L'acétylcholine (ACh) exerce des effets muscariniques par la fixation sur les récepteurs M1, M2, M3, M4 et M5. Les récepteurs muscariniques sont des récepteurs liés à une protéine G. Les récepteurs M1 à M5 on les trouvent dans le SNC, les récepteurs M1 au niveau des ganglions. Au niveau des glandes et des muscles lisses, sont plutôt les récepteurs M1, M2 et M3 qui sont présents.

ces effets muscariniques de l'acétylcholine sont nombreux, ils peuvent être de natures cardiaques et vasculaires, notamment via les récepteurs M2. En effet, l'acétylcholine exerce des effets inotrope négatif et chronotrope négatif, ainsi qu'une action vasodilatatrice sur les vaisseaux

Les récepteurs M3, quand a elle permettent à l'acétylcholine d'agir au niveau des muscles lisses au niveau de l'intestin, de l'oeil, l'uretère et des bronches, et aussi au niveau des organes sécréteurs (glandes salivaires, glandes sudoripares...). Ainsi, l'ACh entraîne une augmentation de la Mouvement intestinale, une contraction des uretères permettant la miction, un myosis une broncho constriction et une augmentation de la sécrétion de salive, de larme, de sueur et des sécrétions bronchiques.[43]

Au niveau du système nerveux central (SNC), ce sont plutôt les récepteurs M1 qui sont présents. L'acétylcholine a un rôle dans la mémorisation et l'apprentissage. On sait d'ailleurs Qu'un déficit ou une diminution en acétylcholine intervient dans la physiopathologie de la maladie d'Alzheimer.

Effets nicotiniqes

L'acétylcholine se lie également aux récepteurs nicotiniqes. ce sont des récepteurs canal. Ils sont présents dans les motoneurons qui innervent les muscles squelettiques. Leur activation

entraîne des contractions musculaires. Les récepteurs nicotiniques se trouvent également dans les synapses pré ganglionnaires du Système nerveux parasympathique et sympathique. Le schéma ci-dessous montre les différentes voies neuronales affectées par l'acétylcholine :

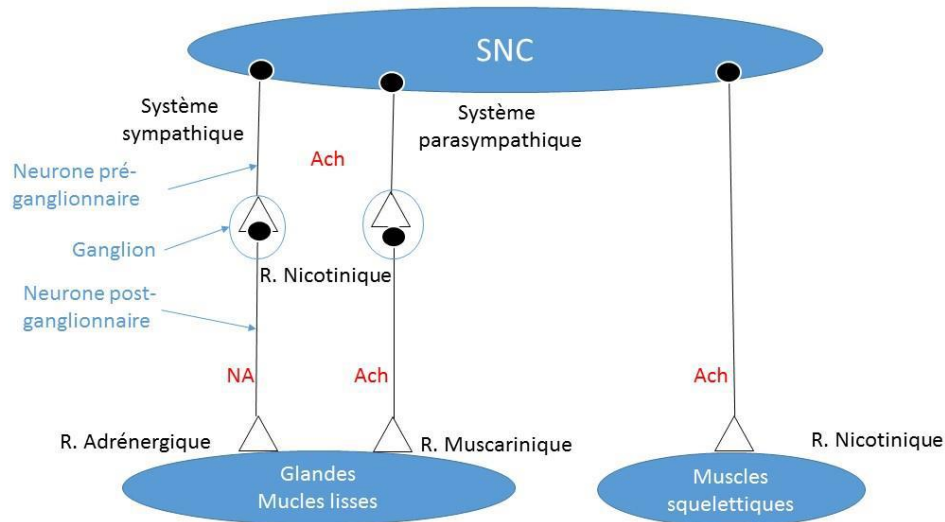


Figure 17 : L'acétylcholine et ses récepteurs dans le système nerveux[43]

Ach : acétylcholine ; R. : récepteur NA : noradrénaline ; SNC : Système Nerveux central

2. Acétylcholinestérase : structure et fonctionnement

L'AChE est une enzyme clé du système nerveux. Cette enzyme dégrade l'acétylcholine (ACh), un neurotransmetteur qui joue un rôle central dans le système nerveux

L'AChE est une protéine exprimée au niveau des synapses cholinergiques qui utilisent le neurotransmetteur acétylcholine (ACh). Ces synapses sont situées au niveau de la jonction neuromusculaire, et la zone du cortex est responsable Fonctions cognitives (mémoire, orientation, jugement, etc.). L'AChE est hydrolysée en ces différents siteneurotransmetteur ACh , mettant ainsi fin à la transmission de l'influx nerveux et effectivement restauré l'excitabilité de ces synapses. Par conséquent, son taux d'hydrolyse dépendra de La vitesse de

transmission de l'influx nerveux. ainsi, l'AChE est parmi les enzymes les plus rapides de la Nature, avec un turn-over de mille a deux mille molécule par second selon l'espece .

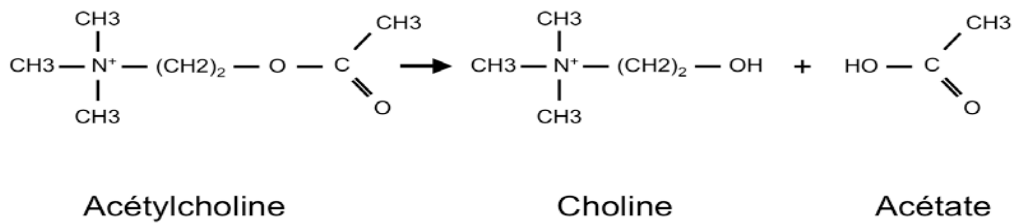


Figure 18 : transformation de acétylcholine en choline et acétate[43]

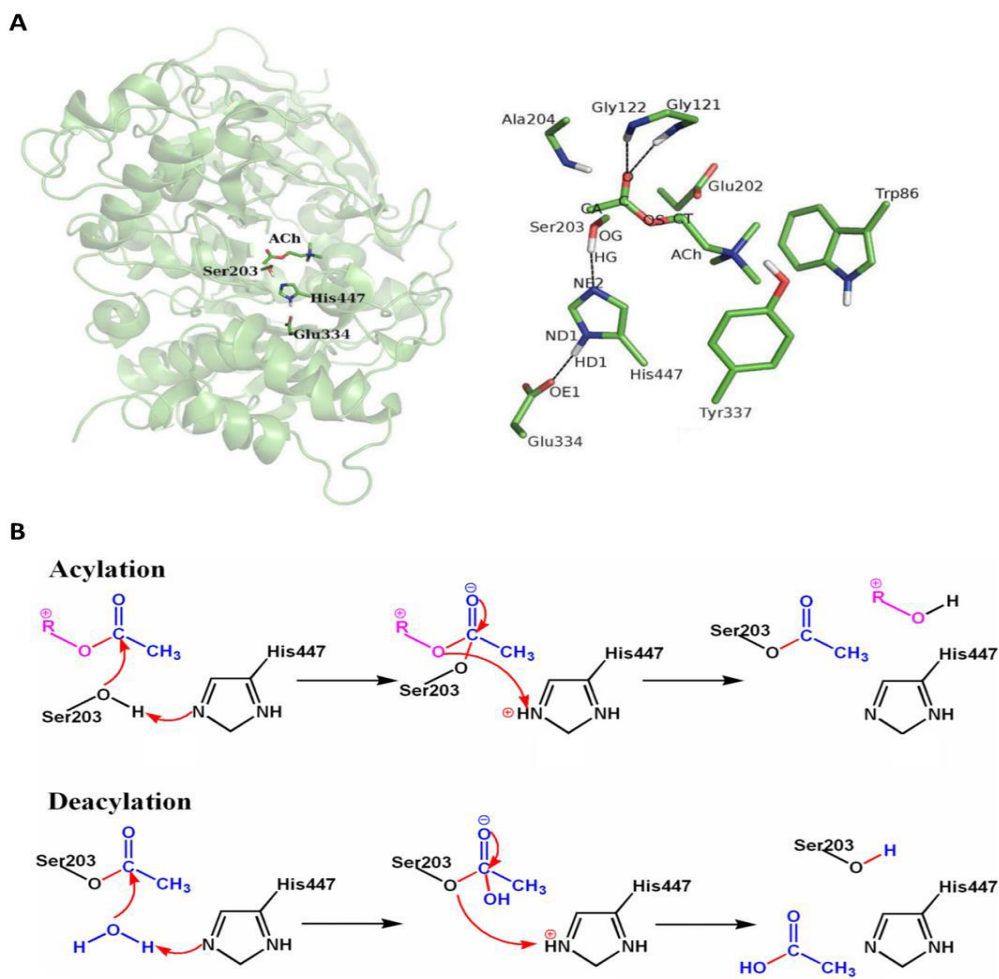


Figure 19 : Représentation de la triade catalytique de l'AChE. (Figure extraite de la publication Zhou et al., 2010.)

(A) Représentation 3D de l'AChE humaine et mise en évidence de la triade catalytique à sérine active (Glu334, His447, Ser203) en présence de son substrat naturel l'ACh. (B) Réactions mises en jeu lors de l'hydrolyse de l'ACh et implication des certains acides aminés composants de la triade catalytique : acylation suivie d'une déacylation. Figure extraite de la publication Zhou et al., 2010.

3. La cible des cholinestérases

La cholinestérase est une enzyme qui catalyse l'hydrolyse des esters de choline (acétylcholine, butyrylcholine, succinylcholine) en acide carboxylique et en choline

L'acétylcholinestérase (AChE) est principalement localisée au niveau des synapses cholinergiques du système nerveux central et de la jonction neuromusculaire, mais également au niveau de la membrane érythrocytaire.

La butyrylcholinestérase (BChE) est abondante dans le plasma (environ 5 mg/ml), mais est également présente dans de nombreux tissus (foie, intestin, poumon, cœur, muscle, cerveau). Il partage de nombreuses homologies avec l'AChE, notamment au niveau de sa séquence (54%), de sa structure tridimensionnelle et de son mécanisme catalytique.

4. Le rôle catalytique de l'acétylcholinestérase

Le rôle principal de l'AChE est de réguler l'influx nerveux au niveau des synapses cholinergiques, centrales et périphériques, et aux jonctions neuromusculaires en hydrolysant le neurotransmetteur ACh.

4.1 Le mécanisme de transmission de l'influx nerveux dans une synapse cholinergique

Au niveau présynaptique, l'acétylcholine acétyltransférase (CAT) (1) catalyse la synthèse d'ACh, à partir de la choline et de l'acétyl-CoA. CAT migre du cytoplasme du neurone vers l'axone terminal, où il jouera un rôle de catalyseur.

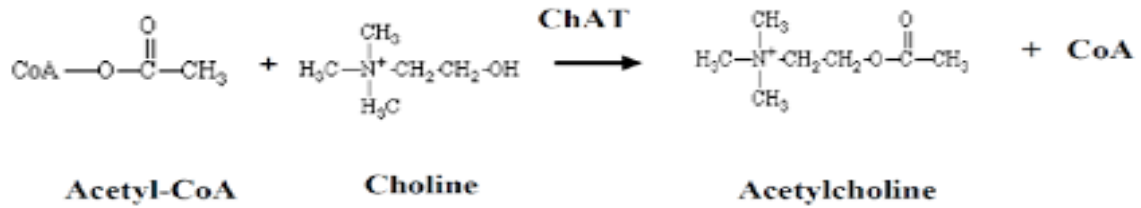
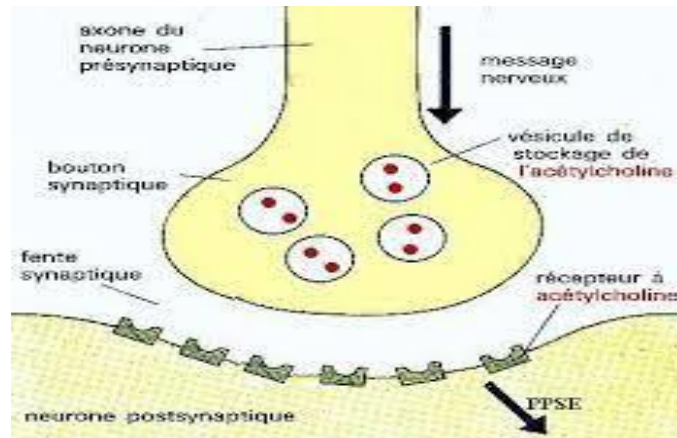


Figure 20 : synthèse de acétylcholinea partir de acétyl-CoA

L'acétyl-CoA est formé dans les mitochondries des cellules nerveuses (2) et la choline non synthétisée est recapturée par les cellules présynaptiques de l'environnement extracellulaire (fente synaptique) (3). L'ACh ainsi synthétisé est stocké dans des vésicules de la membrane présynaptique des cellules cholinergiques (4).



Chaque vésicule contient un nombre constant de molécules d'ACh, environ 4 000. Lors de l'influx nerveux, des potentiels d'action (PA) atteignent le niveau de la membrane présynaptique (5) et provoquent sa dépolarisation. Les canaux membranaires Ca^{2+} s'ouvrent, permettant aux ions calcium Ca^{2+} de pénétrer dans le milieu intracellulaire (6) et conduisent à l'exocytose des vésicules contenant de l'ACh dans la fente synaptique (7). Une fois libérées, les molécules d'acétylcholine diffusent de l'autre côté de la synapse et se lient aux récepteurs au niveau de la membrane post-synaptique (8), permettant la transmission de l'influx nerveux.

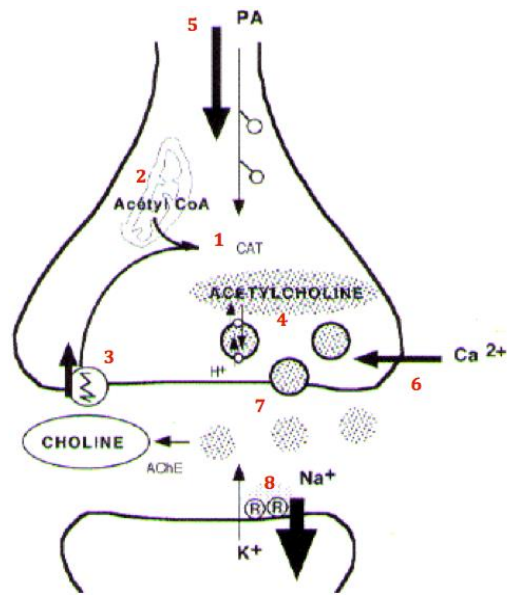


Figure 21 : le mécanisme de transmission de l'influx nerveux[43]

4.2 La régulation de la transmission de l'influx nerveux

La transmission de l'influx nerveux est de nature chimique et est causée par la libération de neurotransmetteurs spécifiques par les terminaisons nerveuses (terminales). Les neurotransmetteurs diffusent à travers la fente synaptique et se lient brièvement à des récepteurs spécifiques sur les neurones voisins ou les cellules effectrices. Selon le récepteur, la réponse peut être excitatrice ou inhibitrice. Habituellement, les neurones ne se touchent pas ; au lieu de cela, ils communiquent en transmettant des neurotransmetteurs à travers les synapses. Un type particulier de synapse, la synapse électrique, n'implique pas de neurotransmetteurs.[44]

Les canaux ioniques se lient directement au cytoplasme des neurones présynaptiques et postsynaptiques. Cette méthode de transfert est la plus rapide. Le corps cellulaire d'un neurone produit des enzymes qui synthétisent la plupart des neurotransmetteurs, qui sont stockés dans des vésicules au niveau des terminaisons nerveuses

Le nombre de molécules dans une vésicule (généralement des milliers) est un quantum. Les potentiels d'action atteignant les terminaux ouvrent les canaux calciques de l'axone ; l'entrée du calcium libère les molécules de neurotransmetteurs des nombreuses vésicules par fusion de

la membrane de la vésicule avec la membrane de la terminaison nerveuse. **La fusion** membranaire crée une solution continue à travers laquelle les molécules sont expulsées dans la fente synaptique par exocytose.

Signaux excitateurs et inhibiteurs

Les réponses déclenchées par la libération de neurotransmetteurs peuvent exciter ou activer les neurones postsynaptiques ou inhiber ou bloquer leur activité. Les neurones postsynaptiques reçoivent une variété de neurotransmetteurs et de signaux électriques provenant de nombreux neurones. Le neurone récepteur additionne finalement les entrées, et si plus de signaux d'excitation sont reçus, le neurone se déclenche et envoie le signal à d'autres neurones. Si la somme des signaux est inhibitrice, le neurone ne se déclenche pas et ne modifie pas l'activité des autres neurones. L'addition de ces réponses est appelée sommation.[44]

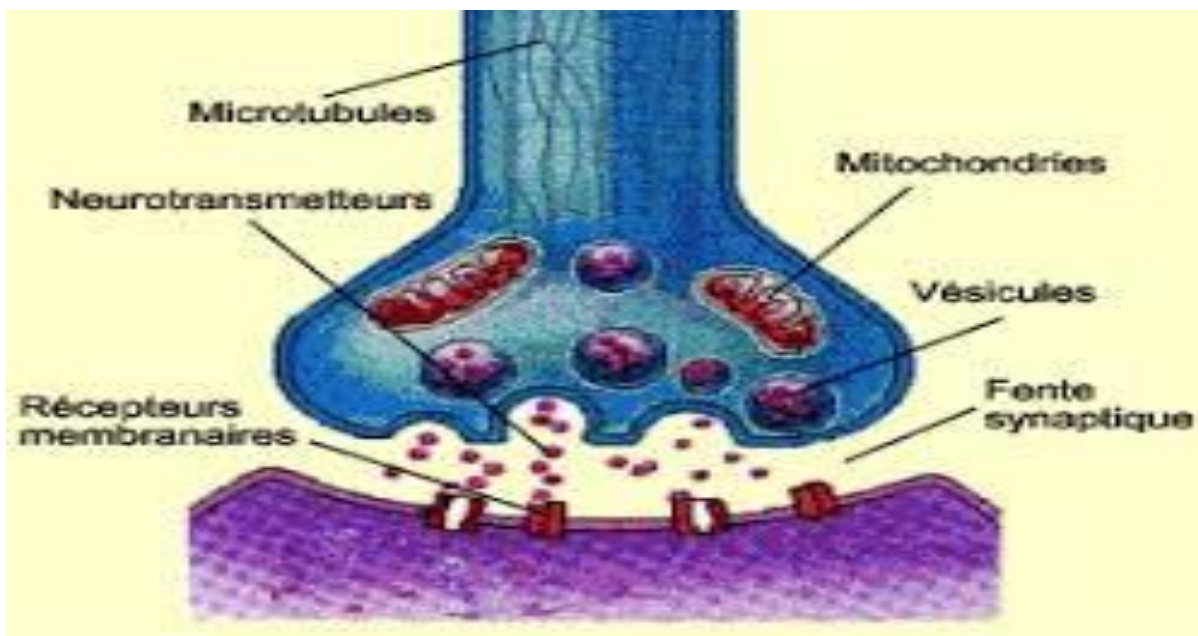


Figure 22 : présentation d'une synapse chimique[44]

La régulation via l'acétylcholine

Pour aider à réguler la transmission synaptique, l'AChE hydrolyse l'ACh en choline et en acétate . Les enzymes existent sous différentes formes moléculaires avec des propriétés

catalytiques similaires, mais différent dans leur assemblage oligomère et la manière dont elles s'ancrent aux surfaces cellulaires post-synaptiques. L'hydrolyse de l'ACh est très rapide, environ 25 000 molécules par seconde par molécule d'AChE

5. Les rôles non catalytiques de l'acétylcholinestérase

5.1 L'adhésion cellulaire :

Elle présente une homologie de séquence avec certaines protéines d'adhésion impliquées dans le développement du système nerveux : la neurotactine (un récepteur de surface au niveau axonal) et la neuroligine (une protéine d'adhésion à la membrane post synaptique)[45] Certaines formes d'autisme et de retard mental sont également associées à des mutations de neuropeptides [46]

5.2 L'assemblage des plaques amyloïdes :

L'une des lésions observées dans le tissu cérébral des patients atteints d'Alzheimer est l'accumulation de plaques amyloïdes. Ces plaques sont des agrégats extracellulaires de peptides A β produits par clivage bêta-sécrétase de la protéine APP (protéine précurseur amyloïde) Par ses sites périphériques.

l'AChE accélère l'assemblage des plaques amyloïdes en formant des complexes peptidiques AChE-AQ . Entre autres choses, ces complexes vont altérer l'homéostasie du calcium et la fonction mitochondriale dans les neurones de l'hippocampe

Des recherches approfondies sont en cours pour développer une nouvelle thérapie de la maladie d'Alzheimer basée sur le ralentissement de la formation de plaques amyloïdes en occupant les sites périphériques de l'AChE. De plus, l'occupation réversible des sites périphériques permet l'inhibition de l'AChE et l'induction de l'accumulation d'ACh dans la fente synaptique, ce qui a pour effet d'augmenter la stimulation des récepteurs cholinergiques.

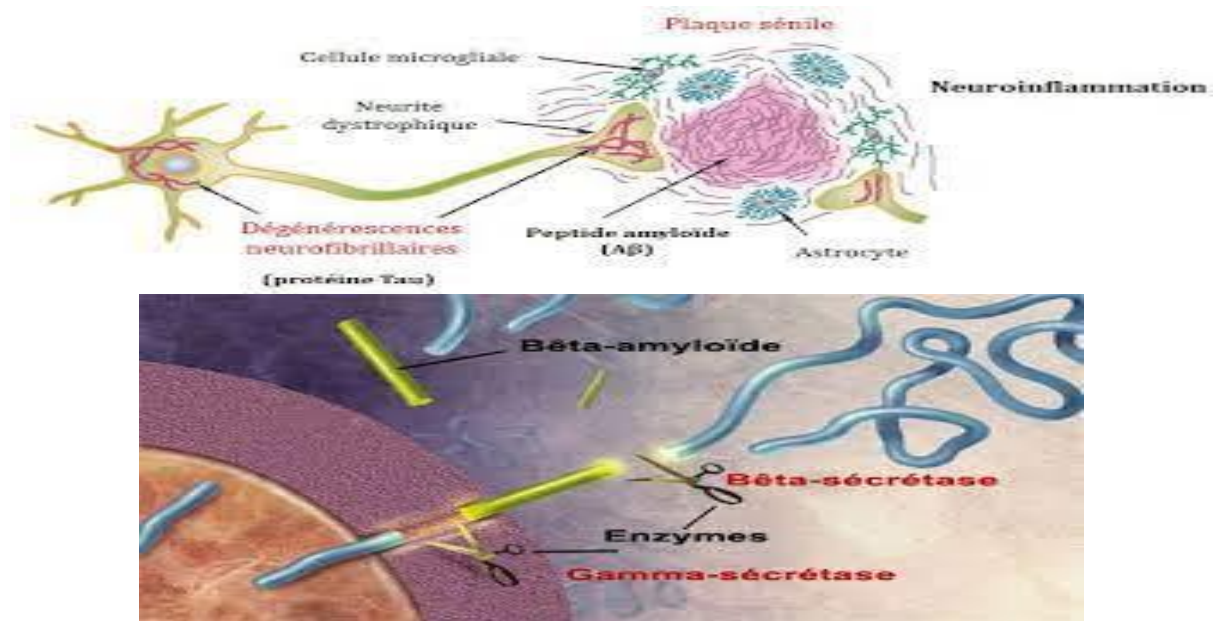


Figure 23 : l'assemblage des plaque d'amyloïde[46]

5.3 L'aneuritogenèse :

La neurogenèse commence immédiatement après l'entrée des cellules dans la voie de différenciation neuronale. Elle est déclenchée par l'activation des récepteurs membranaires en réponse à des signaux extracellulaires qui conduisent principalement à la déstabilisation du cytosquelette d'actine et de tubuline. Cette réorganisation du cytosquelette conduit au bourgeonnement et à la formation de neurites. La nouvelle structure a ensuite été stabilisée pour poursuivre son allongement (figure 21 A). Ce processus se produit à plusieurs endroits autour de la cellule, mais pour générer des axones, des neurites spécifiques sont synthétisés préférentiellement. La formation des neurites est guidée par des cônes de croissance. Il se compose de deux structures motrices d'actine hautement dynamiques : les lamellipodes et les filopodes . Les lamellipodes sont de fines saillies cellulaires formées par des réseaux d'actine filamentueux ramifiés[47]. D'autre part, Les filopodes, quant à eux, sont des extensions des lamellipodes riches en actine filamentueuse organisée en faisceaux[48]

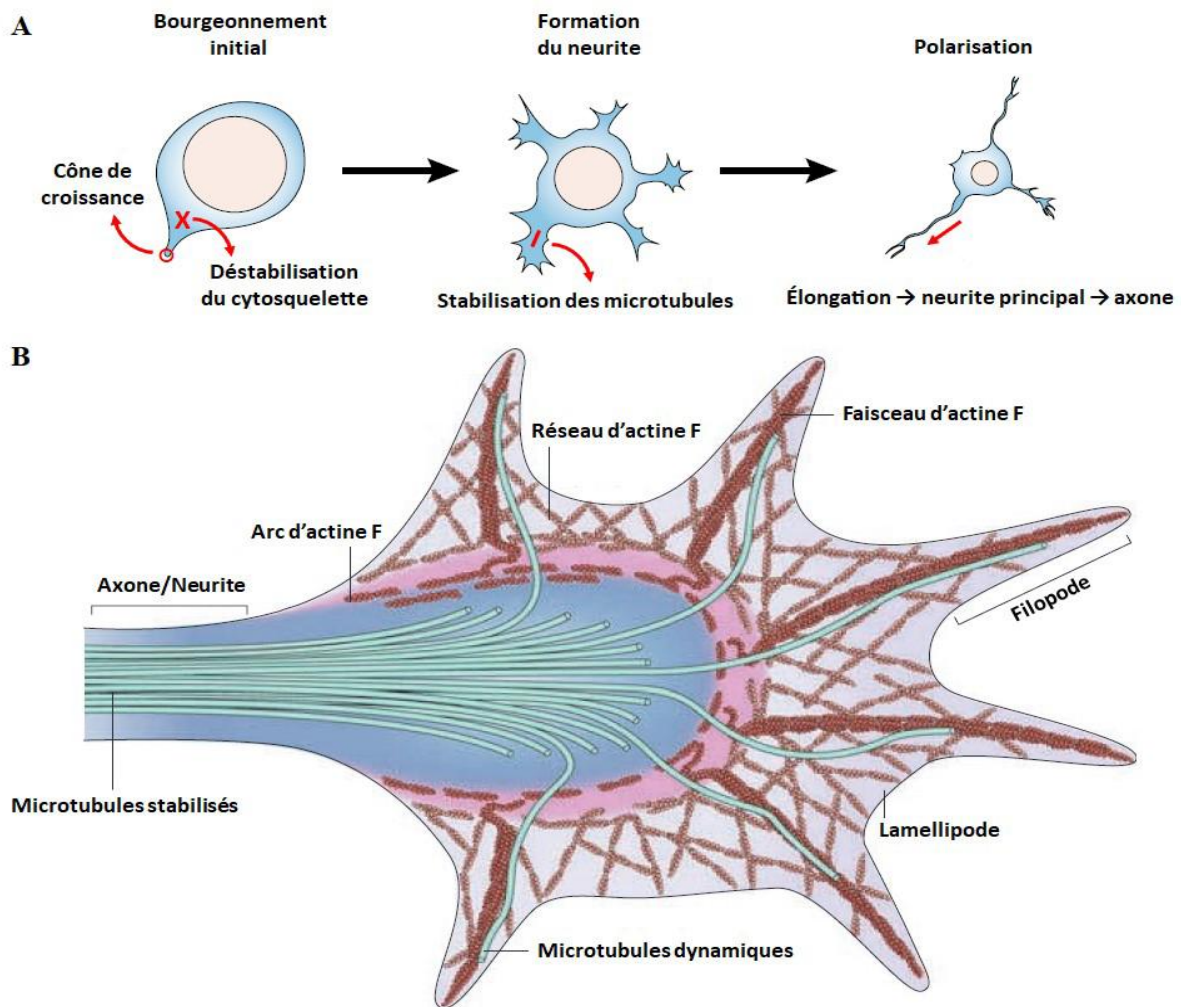


Figure 24 : La neuritogenèse. [A] Étapes de la neuritogenèse [B] Structure du cône de croissance[48]

Des études ont montré que l'AChE est impliquée dans la croissance des neurites, les projections des corps cellulaires neuronaux (axones et dendrites) L'inhibiteur de l'AChE du site périphérique bloque la neurogenèse[49]

5.4 L'hématopoïèse et la thrombopoïèse

Étant donné que l'AChE est présente dans les précurseurs des cellules sanguines, l'AChE aura une activité hématopoïétique et thrombopoïétique). Des études ont montré que le système cholinergique, en particulier l'AChE, est impliqué dans certains dysfonctionnements immunitaires, tels que la myéloprolifération chez les patients atteints de leucémie[50]

6. Le rôle de la butyrylcholinésterase

La Butyrylcholinésterase ou pseudo-cholinésterase ou cholinésterase plasmatique : a une plus grande affinité elle hydrolyse une large gamme d'esters synthétiques et naturels, y compris l'acétylcholine et la succinylcholine. Il est présent dans le plasma ou le sérum, le foie (où il est synthétisé), le pancréas, l'intestin et d'autres tissus. Il permet l'hydrolyse de la cururaine dépolarisée, mais aussi de l'acide acétylsalicylique, de la procaine et du mivacurium, provoquant une paralysie prolongée de 2 à 9 heures en cas de son absence.

La butyrylcholinésterase (BChE) est un cholinésterase exprimé dans une variété d'espèces Animaux (primates, rongeurs, etc.).

Chez l'homme, la BChE et AChE représentent environ 50% homologie de séquence et ont des structures tertiaires et quaternaires similaires.[51] Contrairement à l'AChE, son rôle physiologique n'est pas bien caractérisé. Cette enzyme est Capable d'hydrolyser la butyrylcholine et l'acétylcholine. La BChE existe principalement dans le plasma et le foie, suivis de la peau et des muscles des jambes . Les principales sources d'AChE sont les muscles, le cerveau et la peau. Cependant, Dans l'ensemble, la BChE chez l'homme est 10 fois plus élevée que l'AChE[52].

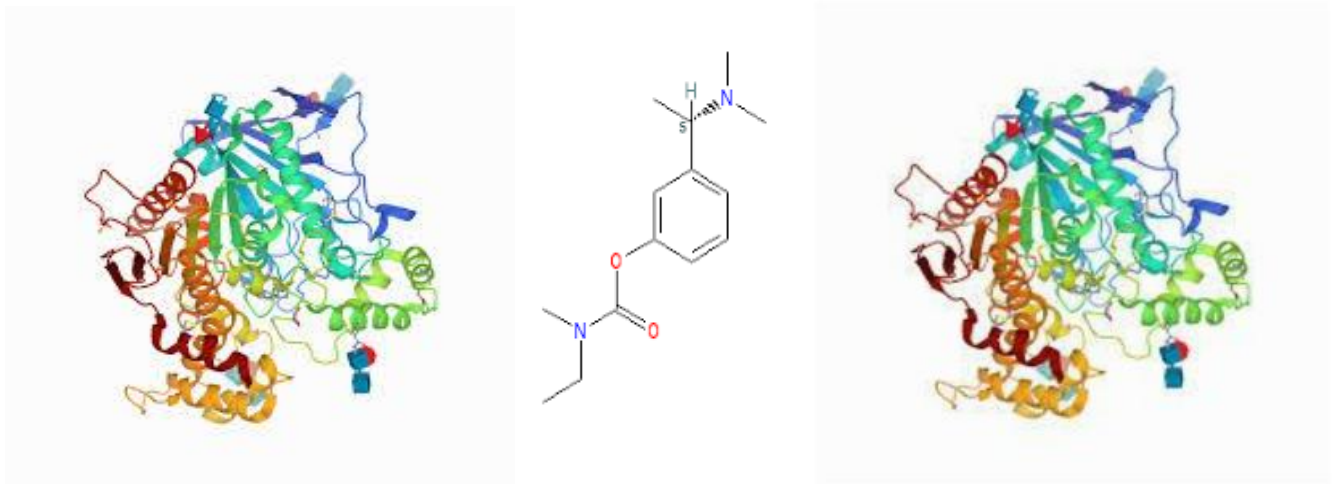


Figure 25 : structure de la butyrylcholinésterase[52]

Afin d'étudier son rôle Des souris dépourvues du gène codant pour laBChE ont été générées. le résultat n'est pas Phénotype pathologique du gène après extinction. De même, chez l'homme, certains personnes n'expriment naturellement pas le gène BChE et sont en parfaite santé et, Il est largement admis que la butyrylcholine est un neurotransmetteur manquant chez les vertébrés. c'est tout Si l'AChE ne remplit pas sa fonction, la BChE peut avoir un rôle de compensation Correct, et être une trace phylogénétique dont le rôle a été modifié au cours de l'évolution.

Elle est également inhibée lors de l'intoxication aux OP, ,mais son implication dans le syndrome cholinergique n'est pas caractérisée

7. La structure quaternaire de cholinestérase

La première structure tridimensionnelle d'une AChE à être résolue a partir d'une raie du pacifique, *Torpedocalifornica* (*Tc*) Ce poisson torpille[53] fut choisi pour son organe électrique, lequel lui permet d'assommer ses proies (ou ses

prédateurs) en leur délivrant des décharges électriques puissantes (~100 V et ~30A. ces électrocytes d'organe électrique travaille un comme une jonction neuromusculaire;l'AChE, joue un rôle prépondérant, ainsi présente en grande quantités.

La *TcAChE* est exprimée sous forme d'un dimère lié à la membrane par un lien glycoposphatidyl- inositol. C'est ce dimère qui a été purifié puis cristallisé.



Figure 26 : Photographie d'une raie Torpedocalifornica.[53]

Les monomères AChE présentent un repliement de type α/β hydrolase,[54] Alternent 15 hélices alpha et 11 feuillets bêta. L'extrémité N-terminal représente une partie Les feuilles bêta n'interagissent pas avec le reste de la structure. Chacun a deux hélices alpha Les monomères, y compris l'hélice alpha C-terminale, se combinent pour former des dimères. emballer Les 4 hélices alpha résultantes (paquet de 4 hélices) assurent la cohésion des deux monomères Dimère très stable.

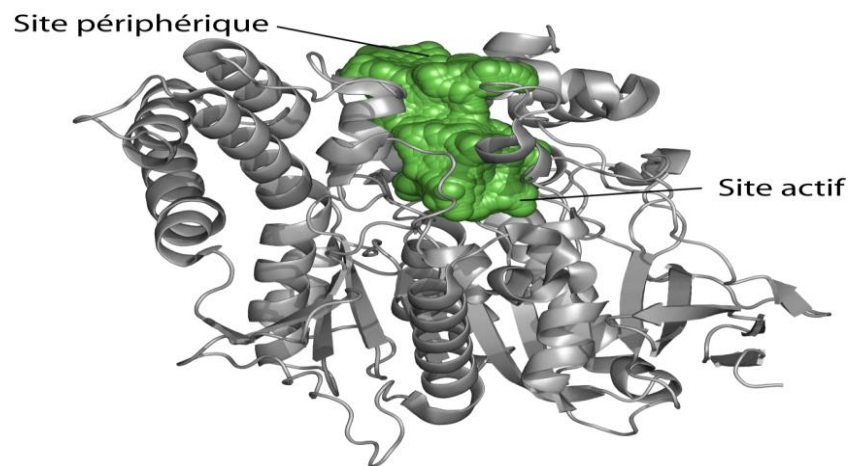


Figure 27 : Vue d'ensemble de la TcAChE. La structure secondaire de l'enzyme est représentée par des« cartoons » gris. La surface de la gorge, qui plonge pratiquement jusqu'au centre de l'enzyme, apparaît en vert.[54]

La structure atomique de l'AChE révèle deux régions Essentiel d'enzymes, situé des deux côtés de la gorge , qui pénètre les enzymes À son centre : le site actif en bas, et le site périphérique à l'entrée.

Le site actif où réside le mécanisme catalytique est subdivisé en Un sous-site estérase et un sous-site "anion"

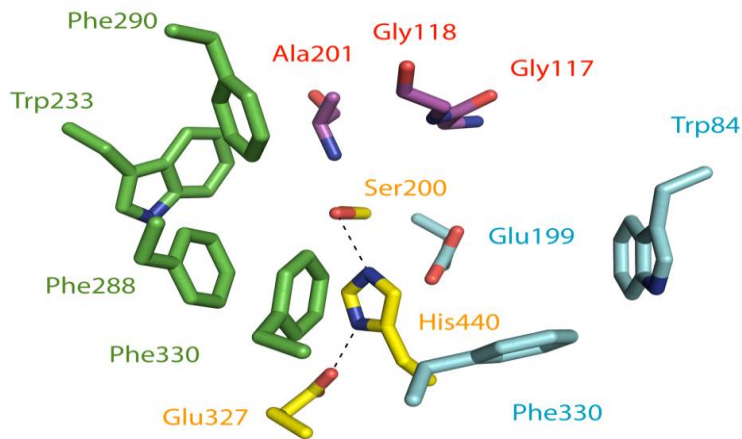


Figure 28 Site actif de TcAChE. La triade catalytique, le trou oxyanionique, le site anionique et les résidus de poche acyle sont représentés respectivement par des bâtons jaunes, orange, cyan et verts. Les liaisons hydrogène assurant le maintien de la triade catalytique sont indiquées par des tirets noirs.[54]

8. Le mécanisme d'inhibition de cholinestérase par les organophosphorés

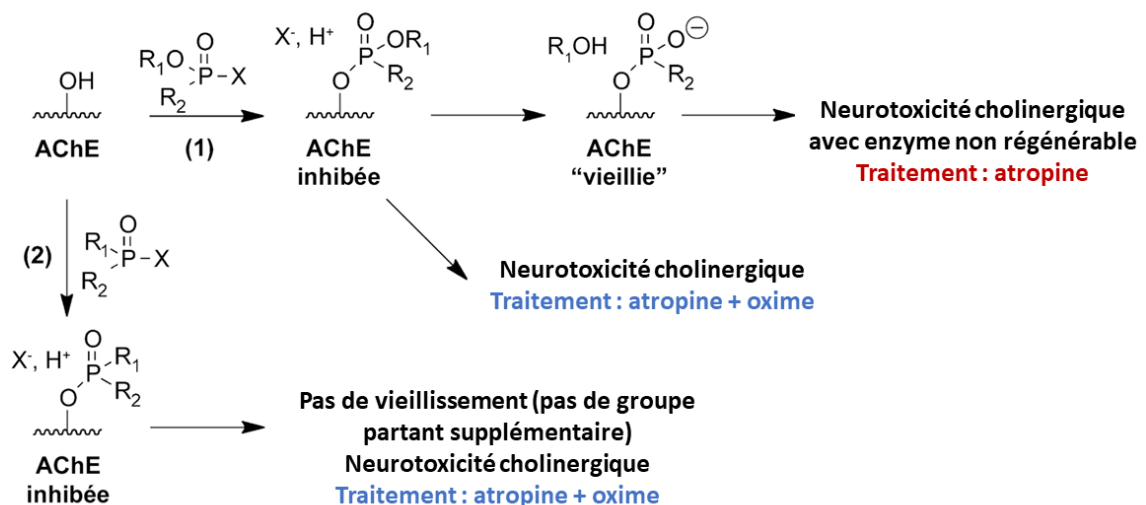


Figure 29 : Mécanisme d'inhibition de l'AChE par les OPs, syndrome résultant et traitement associé.[55]

L'AChE est représentée par une ligne ondulée portant le résidu hydroxyle de la sérine du site actif. Une première étape de phosphorylation consiste en une attaque nucléophile du résidu sérine sur le phosphore de l'OP entraînant la création d'une liaison covalente, et libérant un substituant de l'OP. la première voie montre une réaction traitable à la fois par l'atropine

(antagoniste de l'AChE) et par des oximes (réactivateurs de l'AChE). Une seconde étape dite de vieillissement peut avoir lieu. Lors de ce processus, un groupe présent sur l'OP va aussi être hydrolysé, faisant apparaître un oxygène chargé négativement, substituant le phosphore, ce qui stabilise l'adduit dans la cavité. La production de cet adduit de vieillissement ne modifie pas le type de toxicité produite, mais rend l'AChE totalement incapable d'être régénérée par des réactivateurs.. Une seconde voie (2) montre le cas de substituants ne pouvant pas mener au vieillissement mais le syndrome cholinergique est bien présent.

Lors de ce processus de vieillissement, un groupe présent sur l'OP va aussi être hydrolysé, faisant apparaître un oxygène chargé négativement, substituant le phosphore, ce qui stabilise l'adduit dans la cavité. On parle alors d'AChE « vieillie ». La création de cet adduit vieilli rend l'AChE totalement non régénérable, même par un processus thérapeutique. En l'absence de vieillissement, l'inhibition de l'AChE suffit à conduire au syndrome cholinergique. Le mécanisme enzymologique a été décrit, indiquant les constantes de vitesses associées à chaque création de complexe sur un modèle de Michaelis. Et donc on peut comparer

. leur constante d'inhibition [55]

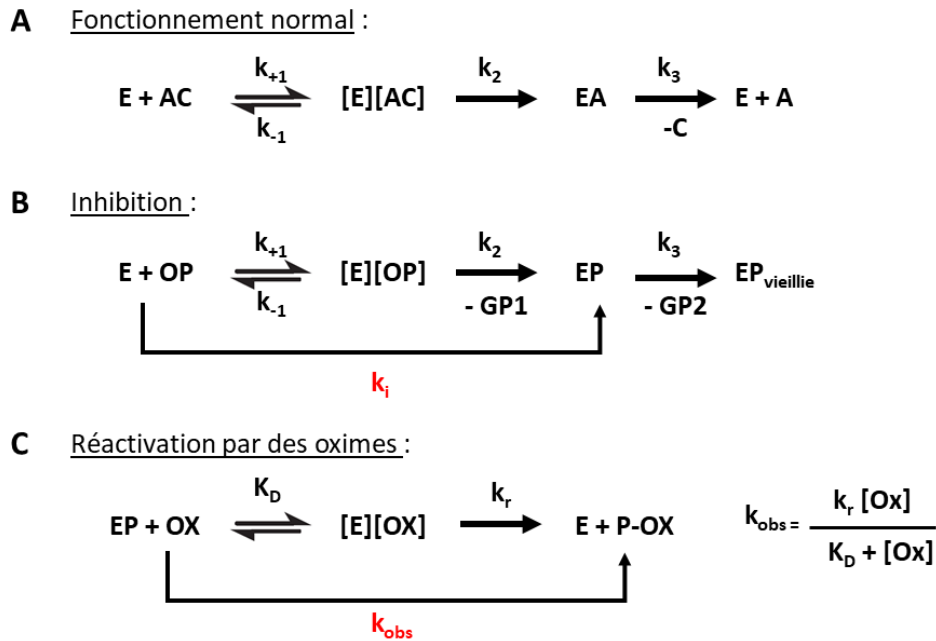


Figure 30 : Mécanismes enzymologiques de l'AChE.[55]

(A) Le mécanisme enzymatique de l'AChE au cours de son fonctionnement normal. (B) Mécanisme enzymatique par lequel OP inhibe l'AChE. (C) Le mécanisme enzymatique de la réactivation de l'oxime de l'AChE. Ce schéma de réaction met en évidence les constantes de vitesse (k) et de dissociation (K) basées sur l'hypothèse de Michaelis. Abréviations : E enzyme AChE ; AC acétylcholine, A acétate ; C choline ; EP AChE inhibée par OP ; groupe partant GP ; oxime bovine ; oxime P-OX liée à OP. Les autres enzymes interagissant avec les organophosphorés

L'OP peut phosphoryler d'autres enzymes du SNC, notamment la « neuropathytargetesterase » (NTE). Cette carboxylestérase est présente au niveau membranaire des neurones et de certaines cellules non neuronales des vertébrés (intestin, rate et thymus) [56]. Il est impliqué dans les voies de signalisation cellulaire qui contrôlent les interactions entre les neurones, et accessoirement, les cellules gliales au cours du développement du système nerveux .[57]L'exposition des NTE aux OP entraîne le développement d'un syndrome neuropathique d'apparition tardive, mais la simple phosphorylation catalytique de la sérine n'est pas suffisante pour produire ce syndrome. Ce dernier ne se produit qu'après le vieillissement de la sérine catalysé par la phosphorylation

9. OPS neuropathiques et OPIDN (organophosphate-induced delayed neuropathy)

A. Description du syndrome OPIDN

Ce syndrome est observé après une intoxication dite OP. Neuropathie, mais déclenchée à long terme. Ce syndrome se caractérise par une ataxie Neuropathie progressive avec axonopathie centre-distale et périphérique

Cette neuropathie est similaire à la dégénérescence de Waller (C'est l'altération de l'axone d'un neurone). Les symptômes décrits comprennent des fourmillements dans les mains et les pieds, une progression vers une perte de sensation, une faiblesse musculaire et une ataxie. Ces premiers symptômes cliniques Peut apparaître dans les 8 à 14 jours suivant l'exposition à l'OP. ainsi Les OPs conduisant au syndromes cholinergiques ne causent généralement pas d'OPIDN En effet, les OPs cholinergiques inhibent rapidement et à faible doses l'AChE entraînant le développement rapide du syndrome cholinergique, ce qui ne permet pas l'observation et/ou le développement d'un syndrome neuropathique dans ces conditions [58]

Ce mécanisme est mal connu et controversés. un indicateur moléculaire de l'intoxication neuropathique aux OP est l'inhibition d'un Estérase cible de la neuropathie (NTE) « neuropathytargetesterase ». Son rôle physiologique est méconnu car son Participe à la cascade moléculaire menant à OPIDN. Une autre hypothèse est **Hyperactivation des canaux calciques**. [57]

B. Implication de la NTE

La NTE a été découvert dans les années 1960 par M.K. Johnson, qui a tenté d'identifier les Protéines impliquées dans OPIDN. La NTE a alors été identifiée comme étant capable de fixer les OPs responsables de l'intoxication observée. Ciblée par les OPs dont l'intoxication résulte en une neuropathie, on lui a donné le nom de NTE.. Cette enzyme appartient à la famille des « patatin-like phospholipase domaine-containingprotein » (PNPLA), et est aussi connue sous le nom de PNPLA 6. Ces enzymes à domaine patatin interviennent dans le métabolisme lipidique et ont un domaine enzymatique commun appelé patatin ou PNPLA. Elles sont dotées d'activités lipase/transacylase.

Les NTE sont situés sur la surface externe du réseau Endoplasme (ER), spécifiquement exprimé dans les neurones Elle possède une activité estérase de type sérine hydrolase de la même manière que l'AChE. Plusieurs études ont identifié la nécessité d'un niveau seuil de d'inhibition des NTE supérieur à 70 % OPIDN est induit en quelques jours. Semblable à celui décrit par l'AChE, La première étape formera une liaison covalente entre l'OP et la sérine du site actif (Ser966) par la libération d'un groupe partant. Ensuite, l'adduit "NTE-OP" est formé dite non Vieillessement.

Dans le cas de NTE, la triade catalytique serait constituée de Ser966 et de deux Aspartates (Asp960 et Asp1086). La deuxième étape du vieillissement enzymatique conduit à Hydroxylation des substituants du phosphore, créant une charge négative sur l'oxygène, Cela stabilise l'OP sur le site actif et rend l'inhibition de l'enzyme complètement irréversible. C'est la génération de NTE âgés qui conduira à OPIDN

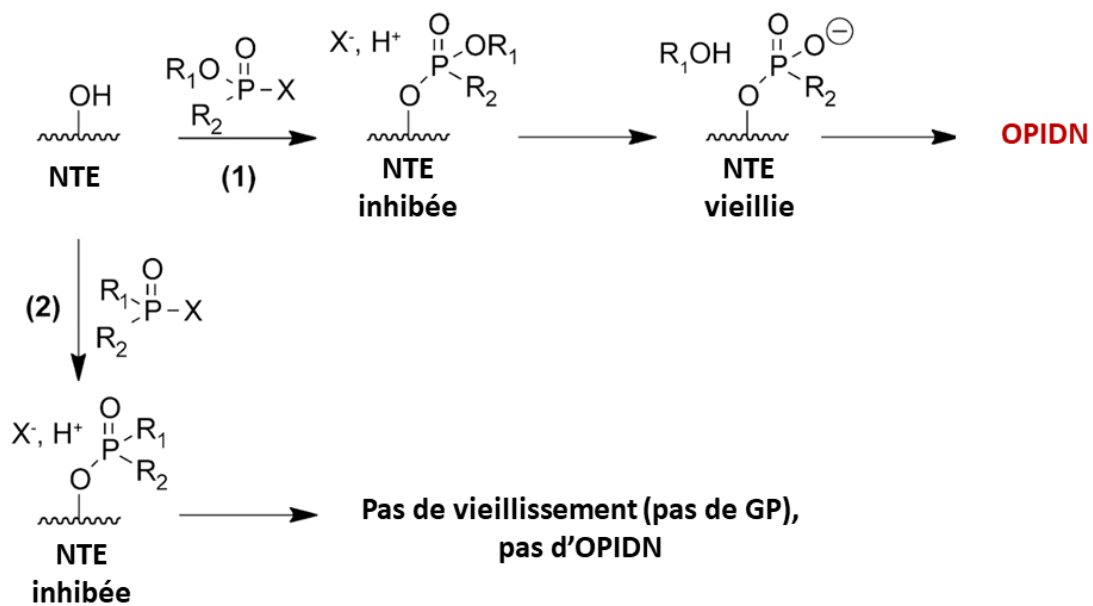


Figure 31 : Mécanisme d'inhibition de la NTE par les OPs et syndrome résultant.(Figure traduite et modifiée de Richardson et Makhaeva, 2014.)

La NTE est représentée par une ligne ondulée portant le résidu hydroxyle de la sérine du site actif. La voie (1) décrit la première étape de phosphorylation qui consiste en une attaque nucléophile du résidu sérine sur le phosphore de l'OP entraînant la création d'une liaison

covalente, et libérant un substituant de l'OP. Une seconde étape de vieillissement de l'enzyme entraîne l'hydroxylation d'un substituant du phosphore, générant une charge négative sur un oxygène, ce qui stabilise l'OP sur le site actif et rend totalement irréversible l'inhibition de l'enzyme. et donc génération d'une NTE vieillie qui donne à l'OPIDN. La seconde voie (2) montre l'inhibition de la NTE par un OP ne pouvant pas libérer de groupe partant supplémentaire, n'entraînant pas de vieillissement et donc pas d'OPIDN. Figure traduite et modifiée de Richardson et Makhaeva, 2014.

L'activité lysophospholipase de cette enzyme a également été prouvée à hydrolyser les phospholipides et les lysophospholipides.[59] Son inhibition aura un effet sur l'homéostasie lipidique, en particulier la phosphatidylcholine (PC), Lysophosphatidylcholine (LPC) et Glycérophosphorylcholine (GPC). Le dérèglement II a été démontré que l'homéostasie de la PC induisait des maladies neurodégénératives[60]. Des niveaux accrus de LPC, le produit de dégradation du PC, conduisent à Démyélinisation ou divers degrés d'axonopathie. Lorsque ces maladies sont découvertes OPIDN. Une étude sur des poulets traités au ToCP a montré la présence de ces modifications des phospholipides, les taux de PC et de LPC ont été significativement augmentés, et une forte diminution du GPC, conforme à ce qui a été démontré sur la souris. L'inhibition NTE sera donc responsable de cette déconstruction du RE et de l'homéostasie associée .[61]

C. Implication des canaux calciques

L'augmentation de l'afflux de calcium au niveau neuronal a également été démontrée suite à une exposition aux OP neuropathique. la Balance calcique est déséquilibrée :

Une diminution de la teneur en Ca^{2+} a été observée dans le sérum, qui a été compensée par une augmentation de l'entrée de Ca^{2+} dans les cellules neuronales. Par conséquent, l'activation des ions De nombreuses protéines kinases Ca^{2+} /calmoduline-dépendantes en augmentant leur Autophosphorylation et donc leur activité. Ces protéines sont omniprésentes une cascade survenue d'événements, en particulier d'hyperphosphorylation de protéines Cytosquelette, qui s'accumulent; caractéristique de nombreuses maladies neurodégénérescence. Phosphorylation de ces nombreuses protéines telles que MAP-2, alpha- et β -tubuline, neurofilaments, entache leur interaction, leur polymérisation et déstabilise Tout

cela conduit à la dégénérescence des tissus nerveux associés tels que la moelle épinière crête. cette série de conséquences, y compris la déstabilisation microtubules, entraînant une dégénérescence axonale et une démyélinisation

L'origine de cette activation des canaux calciques n'a pas été entièrement élucidée. Des études récentes montrent que l'OP active des canaux appelés "récepteurs transitoires" Membre potentiel du canal cationique A1" (TRPA1)[62]. Faisant partie de la grande famille des canaux ioniques TRP, TRPA1 est un capteur de changements environnementaux tels que Nociception thermique.

Il est impliqué dans plusieurs processus physiologiques Manifestations : Sensations de froid, déclenchement de la toux, démangeaisons, voire dans la réponse inflammatoire. Des Etudes cellulaires complètes puis in vivo impliquant Des souris et des poulets démontrent leur implication après intoxication avec deux OP Neuropathie : Malathion et ToCP. Les OP conduisent à l'activation de TRPA1, Les canaux ioniques sont perméables aux ions calcium. Par conséquent, une augmentation de l'apport de calcium Ce qui est observé après une intoxication neuropathique aux OP peut être dû à une surstimulation de ces canaux, ce qui se traduit par un afflux important d'ions Ca^{2+} dans la cellule Neurons.

D. .les OPs neuropathiques notables

Le ToCP est un OP connu qui l'OPIDN. Cette intoxication est produits dans

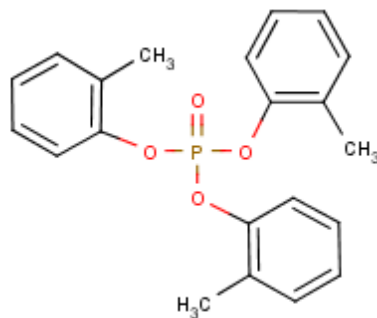
divers scandales sanitaires comme la contamination des boissons « Ginger Jack » aux Etats-Unis dans les années 1930, ou bien de l'huile de frelatée en Europe 1998 et plus récemment dans le syndrome aérotoxique,. Le ToCP est utilisé en industrie au sein d'un mélange de TCPs contenant trois isomères symétriques, para, méta et ortho, ainsi que les sept autres isomères existants [63]. Les isomères TCP sont nommés en fonction de la position du groupe méthyle sur le cycle aromatique. Autres OP connus pour être neuropathiques, comme le malathion ou le mipafox (MIP) utilisés comme insecticides . De plus, si ces derniers OPs ne sont pas cholinergiques car ils n'inhibent pas ou très faiblement l'AChE, il a été montré que des cas d'exposition à certains OPs cholinergiques peut provoquer des neuropathies sur le long terme lorsque les doses initiales d'exposition sont très faibles, non létales et/ou répétées. Par exemple, suite à l'attentat de Tokyo en 1995, des personnes, qui ne sont pas décédées lors

de l'attaque, ont développé des troubles neurologiques de type OPIDN dans les semaines suivantes. Ainsi, il est possible qu'une exposition chronique et/ou non létale à certains OP cholinergiques puisse mener à l'OPIDN

Phosphate de tri- o-crésyle (TOCP)

Fiche toxicologique

Formule :



Utilisations :

Le phosphate de tri o crésyl est principalement utilisé dans les applications suivantes :

- Retardateur de flammes pour plastiques,
- Plastifiant pour polystyrène, chlorure de polyvinyle, nitrocellulose...,
- Additif de certains lubrifiants résistants au feu (extrême pression, anti-usure),
- Fluide hydraulique,
- Additif pour essences et diesels

Histoire et épidémiologie d'intoxication :

dans la littérature l'histoire de neuf épidémies d'empoisonnement au "ToCP", y compris leur propre série. L'épidémie la plus importante, et de loin, a eu lieu aux Etats-Unis en 1930, où des personnes ont été affectées par l'adultération d'une boisson alcoolisée appelée Jamaica Ginger ou Jake par 2% de "ToCP" 15,000 ont été touchés .La plupart des épidémies ont été provoquées par des esters mixtes ajoutés intentionnellement ou non à des aliments, et comme

abortifs. Hunter, Perry et Evan ont décrit trois cas d'empoisonnement industriel en Angleterre en 1942. Une épidémie récente touchant 10.000 personnes au Maroc a été étudiée par Smith et Spalding en (1959).

Pathologie - Toxicologie

Chez l'homme, la maladie peut commencer par des symptômes gastro-intestinaux précoces, transitoires et indéfinis, avec nausées, vomissements et diarrhée. Après quelques 10 jours, des douleurs et une sensibilité des muscles des jambes inférieures et un engourdissement des orteils apparaissent, suivis de paresthésies et d'une perte de la sensation superficielle de la distribution des bas et des gants. La perturbation de la sensation diminue après quelques jours et une faiblesse survient avec un pied tombant. Plus tard, les mains sont généralement touchées. Les victimes peuvent être identifiées par leur démarche en escalier. La paralysie s'étend rarement au-delà du genou et du coude, et l'effet s'estompe dans l'ordre inverse ; les mains peuvent se rétablir complètement, mais la chute du pied peut rester permanente. Bien que la mortalité soit très faible (seulement 10 personnes sur 15 000 sont décédées lors de l'épidémie aux Etats-Unis), la paralysie est souvent permanente. Zeligs (1938) a constaté que dans un groupe de plus de 300 personnes, environ un cinquième était encore en institution six ans plus tard. Dans ces cas, la paralysie flasque s'était transformée en un type spastique avec spasme des adducteurs, talipes paralysées, réflexes tendineux exagérés et réponses plantaires extensibles

Chapitre 3 : symptomatologie d'une intoxication aux OP

1. Rappel sur le SNA : Les systèmes cholinergiques neuronaux et non neuronaux

1.1 Les systèmes cholinergiques neuronaux

Le système nerveux autonome (ANS) comprend les systèmes nerveux ortho- et parasympathique. La voie neurovégétative comprend toujours un nerf pré ganglionnaire et ganglionnaire. Il existe 2 synapses entre ces 2 nerfs, chacune située dans le ganglion autonome ou végétatif. La première synapse se situe entre les neurones préganglionnaires et postganglionnaires, et une deuxième synapse entre les neurones postganglionnaires et les organes effecteurs. médiateur Des produits chimiques sont présents au niveau des synapses ganglionnaires pour transmettre l'influx nerveux entre 2 neurones.

Le système cholinergique appartient, entre autres Le système nerveux parasympathique et son neurotransmetteur ACh se lie aux récepteurs dits cholinergiques. Ainsi, la neurotransmission implique un mécanisme au niveau présynaptique Contrôle des potentiels d'action neuronaux et de la libération d'ACh au niveau postsynaptique

Les synapses cholinergiques sont largement distribuées dans tout le corps. ils sont Exister dans: - Système Nerveux Central (SNC) : au niveau de la moelle épinière (tronc cérébral, striatum et la base del'encéphale) et au niveau de la moelle épinière (ME) (cornes dorsales et ventrales) .L'ACh existe principalement Sous une forme non synaptique (phasique), partiellement régulée par la ChE synaptique (Tonique)

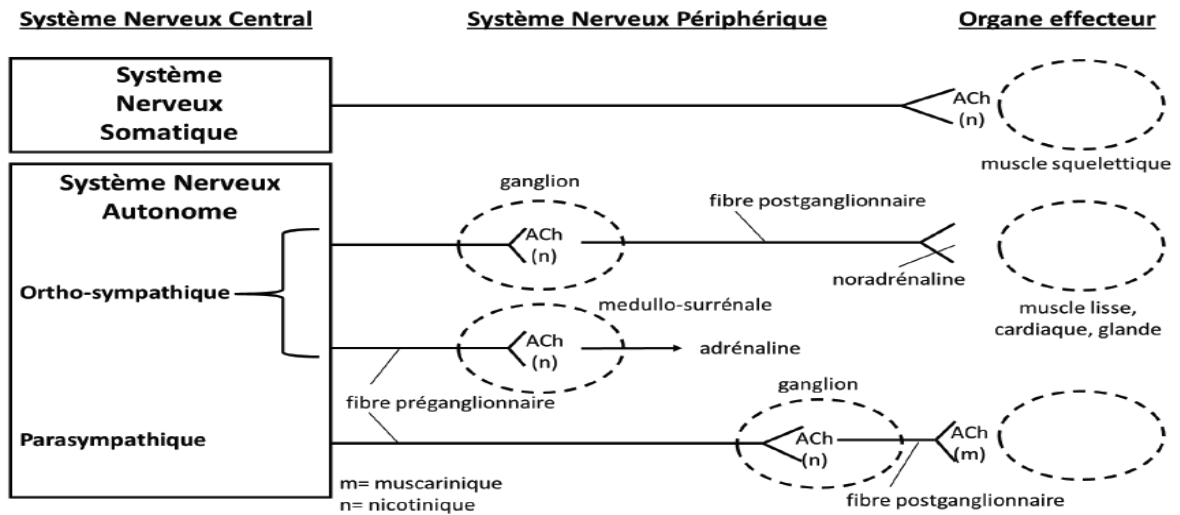


Figure 2. Implication du système cholinergique dans les différents systèmes neuronaux

- 18 -

Figure 32 : implication du système cholinergique dans différents synapse[64] [65]

le système nerveux autonome (SNA) au niveau des organes effecteurs post-synaptiques parasympathiques (récepteurs muscariniques), des ganglions sympathiques et parasympathiques (récepteurs nicotiniques), des fibres post-ganglionnaires présynaptiques sympathiques (récepteurs muscariniques), -le système nerveux somatique (SNS) au niveau des jonctions neuromusculaires (JNM) des différents tissus.

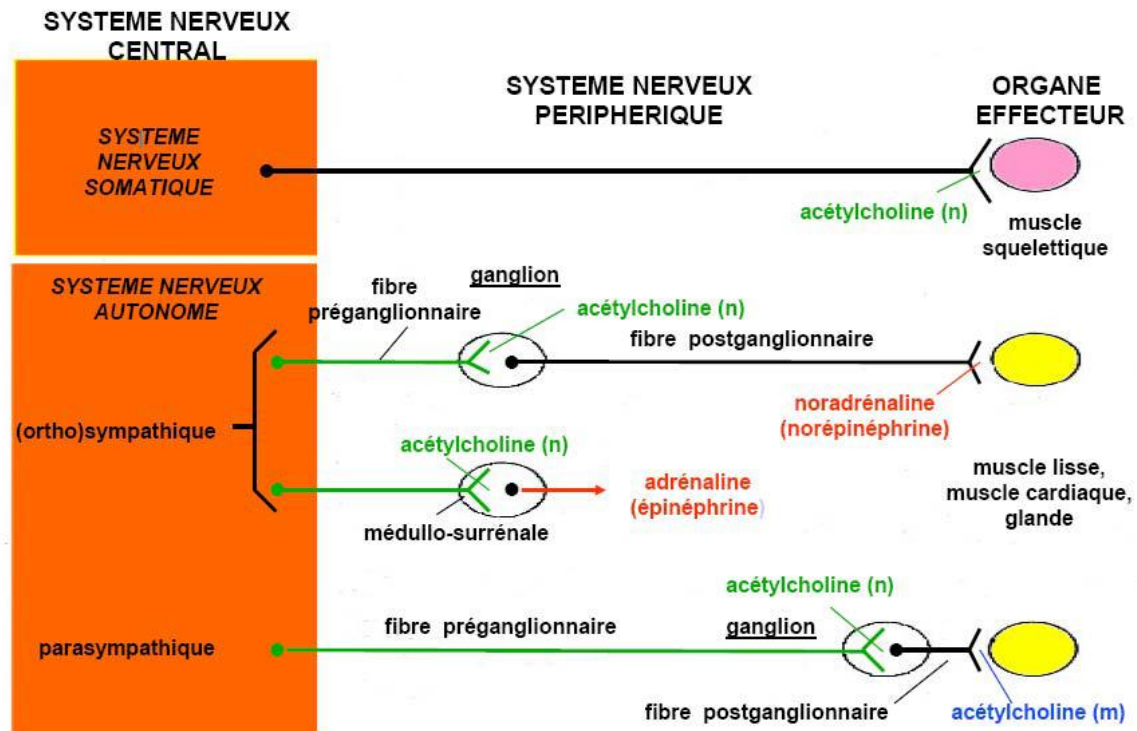


Figure 33 : implication de système cholinergique[64] [65]

Les systèmes cholinergiques non synaptiques et non neuronaux

En plus du système nerveux, il existe de nombreux systèmes cholinergiques non synaptiques et non neuronal. En effet, en plus du système immunitaire, la peau et cardiaque, les cellules épithéliales bronchiques ont également une activité cholinergique. Par synthèse locale d'ACh. Ces systèmes non neuronaux ne communiquent pas par transmission synaptique, établissant ainsi une voie de signalisation cholinergique, Unique à eux.

Ces cellules (épithéliales, glandes, fibroblastes) participe, suivant les récepteurs cholinergiques locaux activés, à la prolifération et à la différenciation cellulaire, à la sécrétion de mucus, au battement ciliaire, etc. Comme dans les systèmes cholinergiques neuronaux

1.2 Les différents types de récepteurs cholinergiques

La transduction du signal par les récepteurs de l'acétylcholine se fait par l'intermédiaire de 2 récepteurs : les récepteurs muscariniques sont couplés aux protéines G dans la membrane neuronale des récepteurs de l'acétylcholine, qui induisent des réponses métaboliques lentes

après les messagers de second ordre. Alors que les récepteurs nicotiques (formés par les canaux ioniques ligands) assurent la transmission synaptique rapide des neurotransmetteurs, qui peuvent être de type neuronal ou musculaire[64][65]

2. Le récepteur muscarinique de l'acétylcholine

Ces récepteurs tirent leur nom de leur interaction avec la muscarinine, une toxine qui, si elle est liée aux récepteurs muscariniques, peut provoquer des convulsions et même la mort. L'implication de ces récepteurs affecte les fonctions physiologiques telles que la contraction des muscles lisses et la fréquence cardiaque. En fait, il existe 5 sous-types de récepteurs muscariniques situés dans le système nerveux central : M1, M2, M3, M4 et M5, en fonction de leur activité pharmacologique. De plus, les 4 premiers sous-types (M1-M4) sont également localisés à d'autres endroits tels que (M1 : glandes sécrétoires, M2 : tissu cardiaque, M3 : muscle lisse et glandes sécrétoires).

Par conséquent, l'administration d'acétylcholine entraînera des effets muscariniques périphériques et centraux. • Les effets périphériques au niveau cardiaque se manifestent par une bradycardie, une diminution de la conduction auriculo-ventriculaire et une chute soudaine de la tension artérielle. Au niveau vasculaire, cela se traduit par une vasodilatation des artérioles. Au niveau des autres fibres lisses, on observe une augmentation du tonus intestinal et urétéral et une bronchoconstriction. L'acétylcholine augmente les sécrétions bronchiques, cutanées, digestives et lacrymales. Il agit également sur les yeux en provoquant un myosis (rétrécissement de la pupille). • La distinction entre les effets centraux des récepteurs muscariniques et nicotiques de l'acétylcholine est difficile.

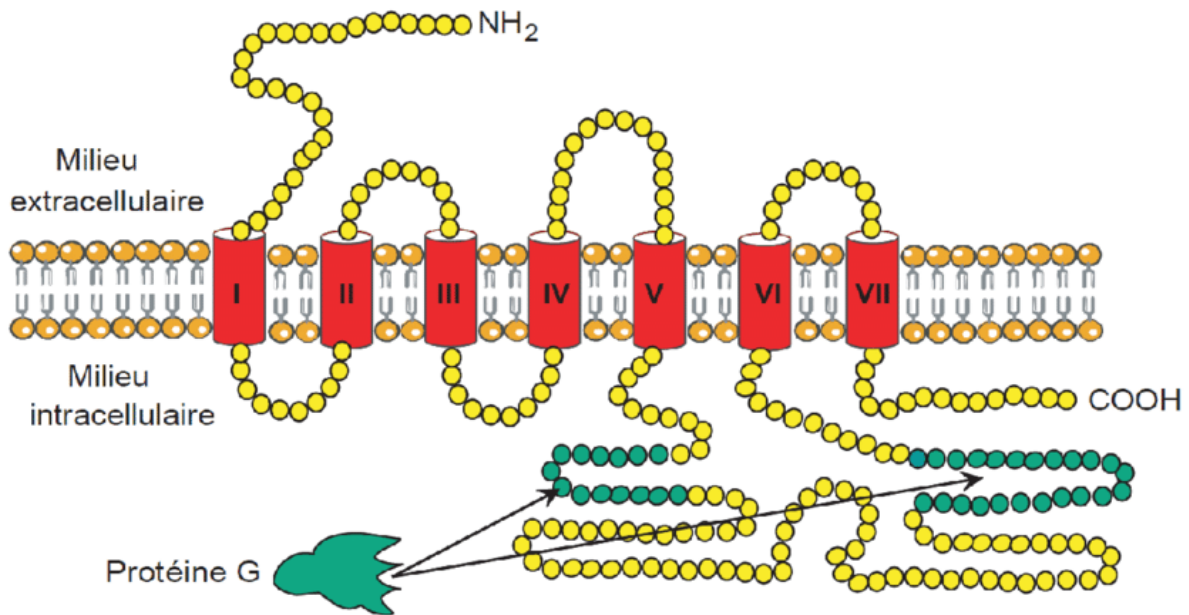


Figure 34 : Structure de récepteur muscarinique[66]

3. Les récepteurs nicotiniques de l'acétylcholine

Ces récepteurs sont caractérisés par leur interaction avec la nicotine du tabac. Ils forment des canaux ioniques ligand-dépendants qui forment des pores dans la membrane plasmique des cellules réceptrices de l'acétylcholine. En raison de la liaison entre l'acétylcholine et les récepteurs nicotiniques, l'ouverture du pore ionique entraînera un afflux rapide de cations (sodium et calcium), entraînant la dépolarisation et l'excitation de la cellule musculaire, entraînant une contraction musculaire. De plus, l'afflux de cations provoque également la libération de neurotransmetteurs. Les récepteurs nicotiniques comprennent quatre sous-types (N1, N2, N3 et N4), chacun avec des sous-unités alpha, bêta, delta, alpha et gamma. Ces récepteurs nicotiniques sont situés au niveau des synapses et dans le SNC, et ils sont impliqués dans les fonctions cognitives telles que l'apprentissage, la mémoire et le contrôle moteur.

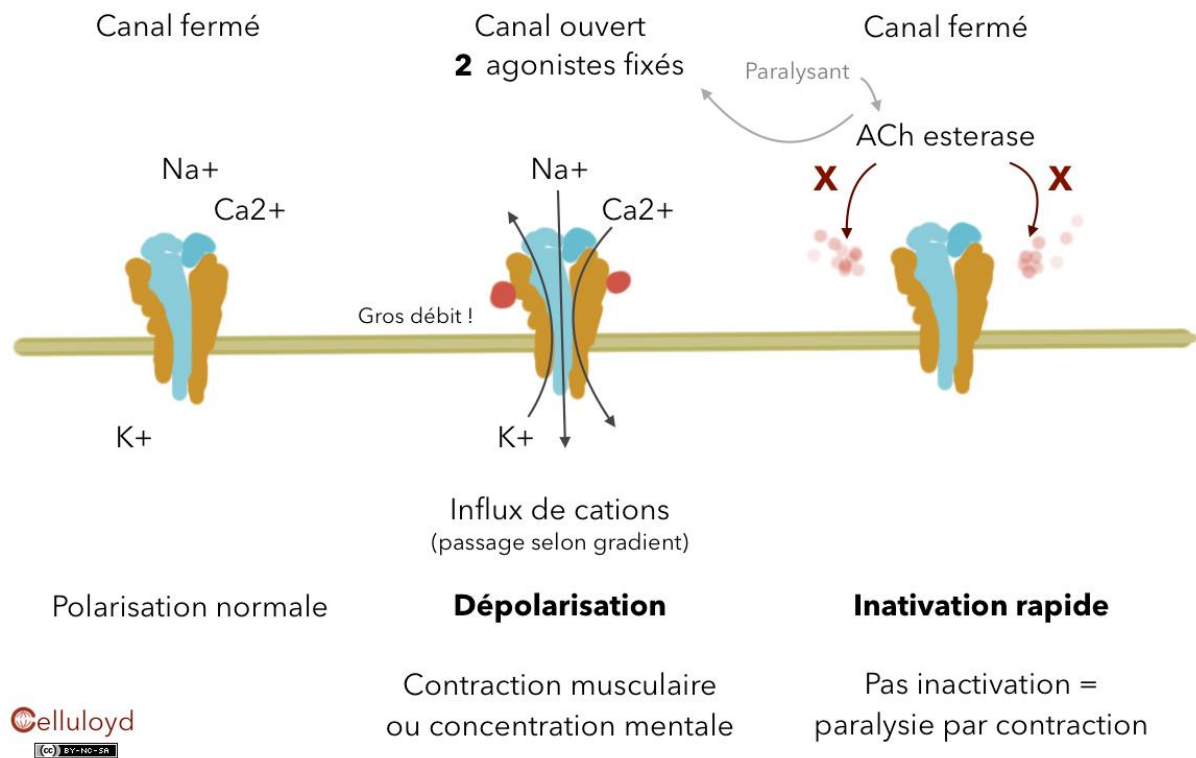


Figure 35 : Récepteur nicotinique[67]

4. Manifestations cliniques de l'intoxication

Trois syndrome

4.1 Le syndrome muscarinique

Syndrome muscarinique associé à des signes oculaires Mydriase, troubles de l'accommodation, photophobie, douleur oculaire au contact direct avec l'œil;

Signes respiratoires avec bronchospasme, hypersécrétion Lacrymale, dorsale, nasale, salivaire et bronchique Cela peut entraîner un véritable œdème pulmonaire,

Signes gastro-intestinaux avec crampes gastro-intestinales et coliques, Incontinence fécale, nausées et vomissements,

signes Hypotension artérielle due à une paralysie cardiovasculaire et vasculaire, Bradycardie, puis arrêt cardiaque[68]

4.2 Le syndrome nicotinique

Syndrome nicotinique lié à des spasmes musculaires et des crampes, suivies d'une asthénie rapidement croissante par atteinte de la plaque motrice évoluant vers la paralysie des muscles striés et arrêt de la respiration. Ces signes sont d'apparition plus tardive et signent la gravité de l'intoxication[69]. Une mydriase par l'excitation des ganglions cervicaux supérieurs, si le toxique n'a pas été en contact avec l'oeil, peut être observée. Une tachycardie et hypertension essentiellement au début d'intoxication

4.3 Le syndrome central

Le syndrome central est associé à des troubles du comportement Avec ataxie, convulsions violentes Encéphalopathie tonico-clonique avec coma moderne et Dépression respiratoire. ces différents symptômes varient selon la fonctionnalité de produit et le mode d'intoxication .Ces signes sont en corrélation avec le degré de réduction de l'AChE et se produit généralement lorsque ce dernier tombe en dessous 50 % ; une inhibition de plus de 90 % est à l'origine d'intoxications graves (voire tableau)[70]

Tableau 2 : Les signes et les symptômes en fonction de degré d'activité d'acétylcholinestérase

Activité AChE (%)	Degré de sévérité	Signes et symptômes
21—50	Léger	Myosis, hypersalivation, nausées, vomissements, diarrhées, douleurs abdominales, bradycardie...
11—20	Modéré	Altération de l'état de conscience, troubles de l'élocution, fasciculations musculaires, fièvre, hypersécrétion bronchique, hypertension artérielle
< 10	Sévère	Paralysie, Tmdème pulmonaire, détresse respiratoire, hypotension, coma, convulsions

5. Manifestations cliniques de l'intoxication chronique

Une des caractéristiques de l'exposition chronique aux OP est la désensibilisation des récepteurs, ce qui diminue l'effet toxique de l'accumulation des OP.

Ce phénomène explique que des travailleurs exposés à de faibles doses pendant plusieurs semaines peuvent avoir une inhibition de 70% des activités acétylcholinéserasiques sans présenter de symptômes.

L'exposition répétée à certains esters OP peut avoir un effet cumulatif : Chaque exposition peut entraîner une augmentation du degré d'inhibition de l'activité cholinéserasique du SN ; quand cette inhibition a atteint un certain degré, des symptômes similaires à ceux de l'NTX aiguë apparaissent.

La gravité de l'NTX dépend non seulement du degré d'inhibition de l'AchE, mais aussi de la vitesse avec laquelle l'enzyme est inhibée.

Ainsi, des sujets exposés chroniquement au parathion peuvent présenter une activité cholinéserasique progressivement réduite à 20 % de sa valeur initiale sans développer de manifestations cliniques alors que le même degré d'inhibition en quelques heures peut engendrer des manifestations d'NTX très sévères.

Les Effets chronique :

Neuropathies périphériques :déficit moteur avec altérations électromyographiques

Manifestations neurologiques centrales avec modifications du comportement, de l'affectivité, de la mémoire et de la vigilance.

-On peut noter des troubles de la coagulation, une hypokaliémie, une acidose métabolique et une hypo ou hyperglycémie.

Cancérogenèse :

La plupart des études expérimentales de cancérogenèse sont négatives, quelques dérivés comme le dichlorvos ont donné des résultats positifs. En raison de cela, le dichlorvos figure dans le groupe 2B du CIRC (cancérogène possible pour l'Homme).

Reproduction :

Expérimentalement, certains composés possèdent une toxicité testiculaire avec altération de la spermatogenèse. Il n'y a pas de données chez l'Homme. L'intoxication maternelle aiguë s'accompagne d'une intoxication foetale

6. Les Complications neurologiques[70]

Sont classés en 3 catégories a savoir

6.1 Le syndrome intermédiaire :

Il s'agit d'une atteinte neuromusculaire survenant 24 à 96 heures après l'intoxication aiguë. Elle survient généralement après la dégradation des signes d'imprégnation cholinergique. Il s'agit d'une atteinte paralytique caractéristique avec des paralysies survenant au niveau des muscles proximaux des membres, des muscles fléchisseurs de la nuque, des muscles à innervation céphalique et des muscles respiratoires. L'atteinte diaphragmatique est à l'origine d'une insuffisance respiratoire aiguë et/ou d'un retard du sevrage du respirateur chez le patient ventilé.

6.2 La neuropathie tardive :

Il s'agit d'une polyneuropathie qui survient une à trois semaines après l'intoxication initiale de l'OP . Il s'agit d'une atteinte sensitivomotrice, prédominante au niveau des membres inférieurs et qui va engendrer des crampes musculaires douloureuses d'évolution centripète, fatigabilité progressive des membres, hypotonie, troubles sensitifs modérés, syndrome pyramidal d'installation secondaire et une diminution des réflexes ostéotendineux pouvant évoluer dans les cas les plus graves vers une paralysie flasque Le syndrome se développe sur une année et peut laisser des séquelles. Étiologiquement, cette neuropathie tardive induite par l'OP n'était pas associée à une inhibition de la cholinestérase. Contrairement au syndrome intermédiaire, il est ici causé par la phosphorylation de NTE Le syndrome extrapyramidal :

Elle est associée à une hypertonie extrapyramidale, Tremblement au repos avec réflexes tendineux excessifs. Abondance de systèmes extrapyramidaux en synapses cholinergiques peuvent expliquer cette complication. Il s'agit d'une complication spontanément résolutive au

bout de quelques jours. La bromocriptine a été testée chez certains patients avec des résultats intéressants

Chapitre 4 intoxications aux huiles frelatées du Maroc en 1959 par le TOCP



1. Histoire

En septembre et octobre 1959, de l'huile d'olive frelatée avec de l'huile lubrifiante utilisée dans les moteurs à réaction a été vendue dans la ville de Meknès et ses environs, dans le centre du Maroc. Le contaminant était une huile lubrifiante synthétique contenant des 3% de phosphates de crésyle mélangés. Après avoir utilisé cette huile pour cuisiner, quelque 10 000 personnes sont tombées malades. Plus tard dans l'année, lorsque le gouvernement a pris des mesures pour contrôler la vente d'huile comestible dans la région de Meknès, les marchands

responsables se sont déplacés au nord des montagnes du Rif, dans la province de Nador, et d'autres cas d'intoxication se sont produits.[71]

L'histoire commence après la deuxième guerre mondiale des bases américaines étaient installées à Nouasser et à Kenitra sans l'accord du Maroc lors de la colonisation française. Ou ils avaient des tonnes d'huiles d'avion de moteurs. Un commerçant s'appelle Mohamed Bennani a acheté une grande quantité de cette huile dans ces emballages d'origine cette dernière a été vendue à plusieurs grossistes voulant augmenter leur profit. Une de ces grossistes a mekans nommée Moulay Drisse a mélangé cette huile d'avion contenant un agent neurotoxique appelé «l'ortho-crésyl-phosphate» avec une huile d'olive comestible qui va être ensuite distribuée à plusieurs épiciers de quartier sous le nom de « Le Cerf » avec un prix moindre et très compétitif à cette époque (50 centimes le litre) et donc facilement accessible à la population marocaines qui étaient plus démunies.



Figure 36 : des huiles d'avion stocké[72]

Des intoxications similaires dues à l'empoisonnement au phosphate de crésyle se sont produites en Suisse en 1941 et aux États-Unis au début des années 1930 (la "paralyse du gingembre").,il y'a des rapports selon lesquels les militaires américains qui ont utilisé de l'huile de graissage de moteur à réaction sur leur peau pour produire un bronzage artificiel ont eu des signes d'empoisonnement au

phosphate de crésyle.

En effet, le ToCP a été au centre d'un scandale sanitaire aux Etats-Unis dans les années 1930. Une boisson alcoolisée, le Ginger Jack, a été frelatée en ajoutant du ToCP à sa formulation engendrant des milliers de victimes développant une neuropathie à effet retard, appelée OPIDN. Les ToCPs sont également utilisés dans les huiles mécaniques, notamment en aéronautique, comme retardateur de flamme. Le ToCP est soupçonné d'être responsable d'un syndrome aérotoxique dont est victime le personnel navigant. En effet, lors d'un événement appelé « fume-event », des fumées contaminées par les huiles de moteur entre dans l'habitacle et conduisent, lors d'expositions répétées, à l'apparition de troubles neurologiques[73]

2. ENQUÊTE ÉPIDÉMIOLOGIQUE :

Les premiers cas sont apparus entre le 31 août et le 2 septembre, puis l'incidence a augmenté jusqu'à ce que, entre le 18 et le 24 septembre, 200 à 300 nouveaux cas soient signalés chaque jour. Le 2 octobre, plus de 2000 cas étaient déjà connus et il était clair que d'autres étaient à prévoir.[74]

L'épidémie était centrée sur Meknès et les villes voisines, notamment Sidi Slimane, Sidi Kacem et Khemisset. Parmi les quelques patients vus ailleurs, presque tous avaient été récemment à Meknès. Un homme a développé la maladie à Marrakech quatorze jours après avoir quitté Meknès.[74]

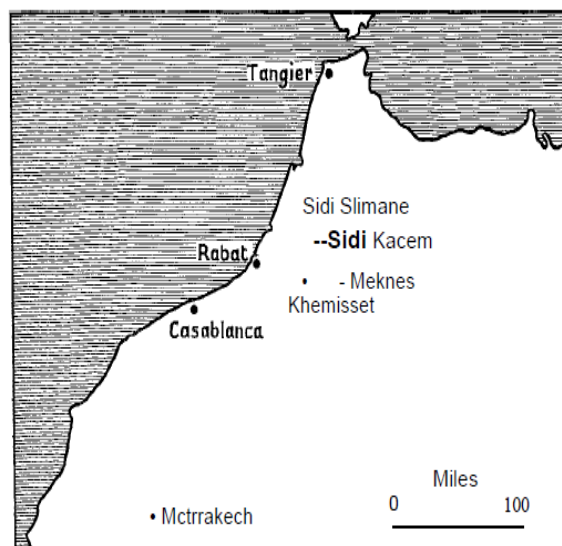


Figure 37 : les principales villes du Maroc empoisonné par les huiles frelatées [74]



Figure 38 : Coupure d'un journal de l'époque parlant de l'intoxication aux huiles frelatées(The journal of NorthAfricanStudies)

À Meknès, la répartition des cas varie considérablement d'une région à l'autre. Parmi les Européens, les Juifs ou les musulmans aisés Les cas sont regroupés dans différents quartiers de la banlieue de la ville, où vivent les populations musulmanes les plus pauvres. Cependant, même dans ces zones, la répartition est inégale, car les plus pauvres d'entre les pauvres sont largement épargnés..[74]

Les chercheurs ont d'abord pensé à une maladie contagieuse, D'autant plus que les personnes touchées sont pauvres et vivent dans de mauvaises conditions. Cependant, certains détails épidémiologiques ont attirée l'attention vers une intoxication alimentaire collective, surtout

que l'intoxication épargnant les citoyens Marocains aisés qui ont des moyens, les juifs marocains et les européens, et que seulement la population la plus défavorisée de Meknès et ses régions était atteinte

Devant la gravité de l'épidémie sur tous les plans politique, économique et social, le Maroc fait appel à l'Organisation mondiale de la santé qui envoie Dr ALBERT TUYNS, un épidémiologiste belge qui y travaille comme statisticien, en collaboration avec l'institut d'hygiène à Rabat dirigé à l'époque par le Dr ABDELMALEK FARAJ, ces derniers menant l'enquête, découvrent que le point en commun chez les patients, était la consommation de l'huile de table commercialisée sous la marque « Le Cerf », qui était « Aussi sombre que l'huile de moteur ancienne[74]

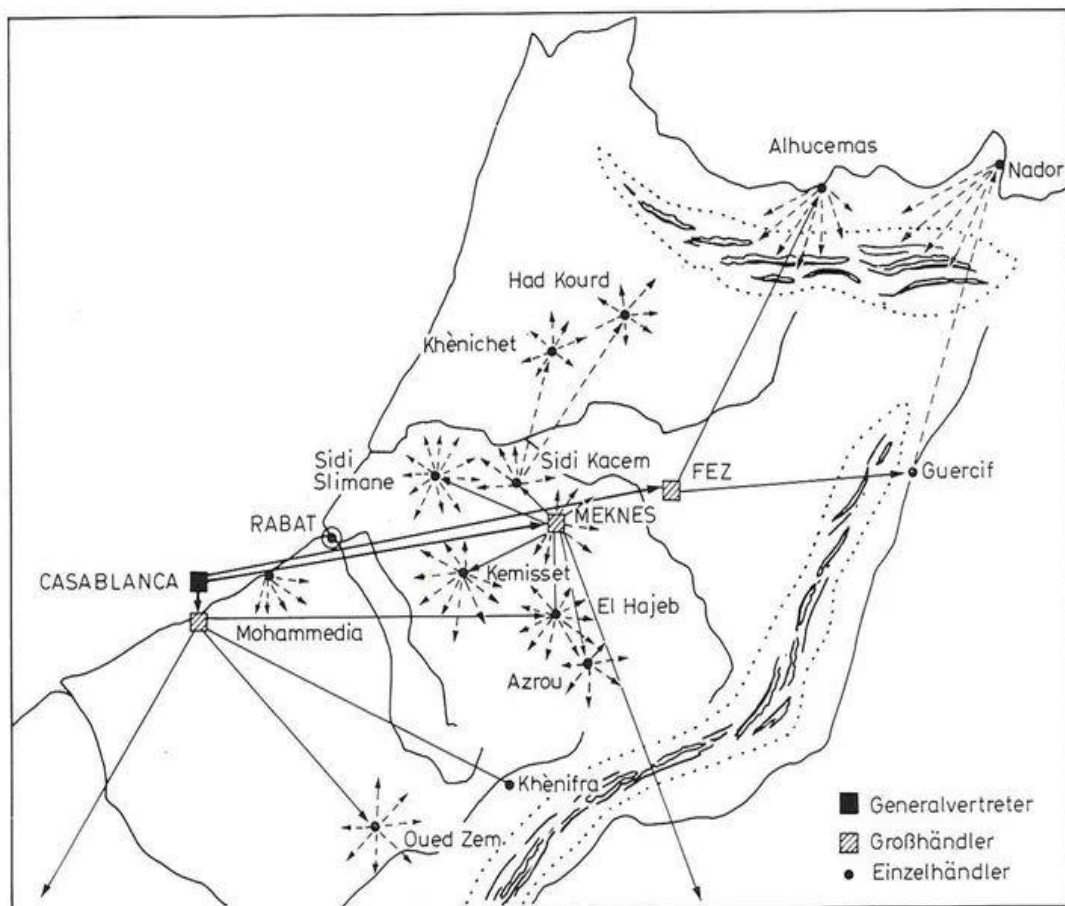


Abb. 1: Verteilungsmodus des toxischen Oels durch die schuldigen Händler

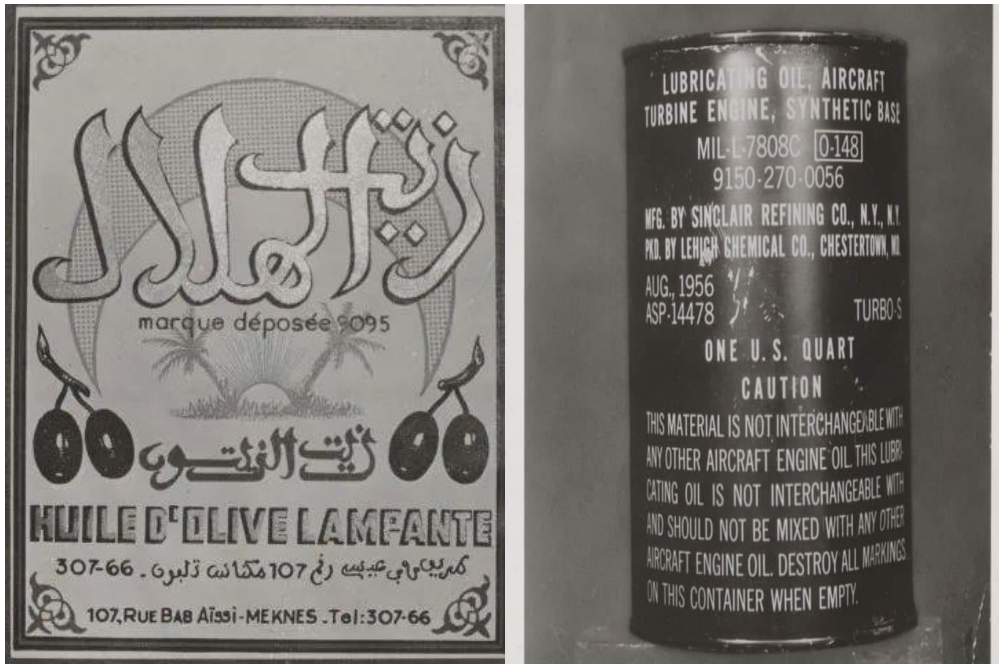


Figure 39 : la marque d'huile frelatée intoxiquée par l'huile d'avion contient le TOCP[72]

Le médecin responsable de dispensaire de Meknès a montré qu'il avait récemment vu des échantillons d'huile de cuisson aussi foncés que de la vieille huile de moteur et que certains patients pensaient que cette huile était responsable de la maladie. Une famille était si méfiante qu'elle a donné de la nourriture cuite dans cette huile à son chien. Comme le chien n'a montré aucun signe immédiat de maladie, ils ont mangé la nourriture eux-mêmes. Quelques jours plus tard, la famille et le chien étaient tous deux atteints.

Au fur et à mesure que les enquêtes épidémiologiques progressent, on découvre que l'huile des moteurs des avions a été achetée auprès de certaines bases militaires américaines au Maroc pour un prix très symbolique, par certains marchands de biens de consommation qui ont eu recours à l'huile de table mélangée parce qu'elle est incolore, aromatique, insipide et bon marché, ce qui leur permet de gagner plus de profits après la vente. La recherche épidémiologique a trouvé une série de commerçants vendant de l'huile de table mélangé avec l'huile de moteur des avions. Une fois que les investigations ont montré qu'il s'agissait de l'huile de moteurs, qui une fois consommée était responsable de l'apparition d'une paralysie des quatre membres, les enquêteurs ont soupçonné une neurotoxine qui était impliquée et ont

envoyé un échantillon d'huile à l'Institut d'hygiène à Rabat. L'analyse chimique initiale a mise en évidence, une composante mélangée à hauteur de 67% d'huile de moteur et 33% d'huile de table du contenu de la bouteille, avec la présence du tri-ortho-crésyl-phosphate.[74]



Figure 40 : des patients atteint d'intoxication a l'hôpital(archives des patients)

Le 25 septembre 1959, l'OMS fit appel aux médecins HONOR SMITH et J.M.K. OXFORD Hospitals SPALDING Department of Neurology, ont visités un certain quartier de la médina - la vieille ville arabe, occupée en grande partie par des Arabes de la classe artisanale - où il y avait eu une épidémie sévère mais fortement circonscrite. Dans une épicerie de ce quartier, ils ont trouvé et acheté une bouteille colorée remplie aux trois quarts d'une huile très foncée, portant le nom commercial d'une marque d'huile d'olive bon marché. D'autres bouteilles, en verre incolore, portant la même marque, ont été vues dans le même magasin et dans des magasins voisins, contenant de l'huile de couleur jaune normale. Entre- temps, les autorités sanitaires avaient enquêté sur la fabrication et la distribution des huiles de cuisson à Meknès et découvert que le même grossiste fournissait de l'huile à toutes les zones touchées. Enfin, les personnes interrogées ont déclaré que l'huile foncée n'avait été mise en vente qu'au cours du

mois dernier. Il existait donc des preuves solides qu'au moins un lot d'huile de cuisson avait été contaminé et était à l'origine de l'épidémie. Le contaminant était, on l'a supposé, une huile minérale. En premier lieu, le tableau clinique correspondait étroitement à celui décrit dans les épidémies d'intoxication par le TOCP. observées en Allemagne et en Suisse depuis 1939 et aux États-Unis[74]

3. ASPECTS CLINIQUES DE L'INTOXICATION AUX HUILES FRELATEES

⋮

a) Changements moteurs :

Au début, il y avait une paralysie flasque affectant tous les muscles sous le genou. La paralysie était invariablement bilatérale et symétrique. Chez la majorité des patients. Si les patients avaient

Consommé plus d'huile, les petits muscles de la main étaient également affectés. L'opponens pollicis (le muscle apposant du pouce) était le muscle le plus fréquemment paralysé et le plus lent à se rétablir, mais souvent tous les muscles

intrinsèques étaient affectés, ce qui donnait lieu à une main plate typique (*main de singe*) due à une perte sévère des éminences thénar et hypothénar. Les patients qui avaient consommé encore plus d'huile présentaient une faiblesse ou une paralysie des muscles des cuisses et des fesses. [71]

Une étude effectuée à Meknès sur les 4029 victimes, a montré une atteinte des mains dans 65% des cas et 6,6% avait à la fois une faiblesse de la main associé un certain degré de parésie des muscles de la ceinture pelvienne.



Archives de l'hôpital el ayachi (archives des patients)



Figure 41 : Séance de rééducation pour l'une des victimes des huiles frelatées (archives des patients)



Figure 42 : Barbara Tomlinson, physiothérapeute qui a travaillé au Maroc dans le cadre de programme des délégués de la Croix-Rouge néo-zélandaise, officiellement débuté en octobre 1960



b) Changements sensoriels :

un certain nombre des patients présentaient une perte sensorielle affectant les mains et les pieds, mais ce rapidement récupéré. Aucune trace de perte de sens de la position des articulations ou d'incoordination n'a été trouvée.

En raison de cette spasticité, qui concernait de nombreux groupes musculaires, la marche des patients a été affecté et décrite comme suite : Le patient marchait sur la pointe des pieds, rejetant sa hanche en avant à chaque pas. Il y avait fréquemment une instabilité de la cheville, le pied passant en position de varus aigu. De plus, le patient hyperextensionnait fortement sa colonne vertébrale à chaque pas. [71]



(Archives des patients)



(Archives des patients)

La récupération de la paralysie a commencé au printemps 1960 et, à la fin de cette année-là, tous les patients de Meknès, sauf environ 700, avaient cessé le traitement. Cependant 1960, au cours de cette même année, les premiers signes de spasticité sont apparus chez un nombre croissant de patients. Les premiers enregistrements à Meknès datent du mois d'avril et la dernière fois que la spasticité a été signalée, c'était en novembre. Depuis lors, aucun nouveau cas de spasticité n'a été observé.

De mars à juillet 1961, le degré de spasticité d'un certain nombre de patients a commencé à diminuer. Cela n'était pas entièrement dû à l'effet du traitement, car environ 200 patients souffrant de spasticité légère à modérée, qui se déplaçaient avec des talonnettes et des attelles simples, ont été autorisés à arrêter le traitement et à rentrer chez eux. Ils ont été revus médicalement une fois par mois. C'est parmi ces patients que la diminution de la spasticité a été remarquée pour la première fois. En juin, on a constaté qu'un certain nombre de patients qui avaient été spastiques auparavant n'avaient plus aucune trace de spasticité. Cette découverte était très importante car elle indiquait que les patients plus sévèrement spastiques se rétabliraient probablement aussi et que le pronostic était meilleur que prévu.[71]

4. Traitement, rééducation et Réhabilitation des patients

Devant une moyenne de 300 nouveau cas déclarés quotidiennement, le Maroc à l'époque, ne disposait que de 17.000 lits d'hôpitaux et n'avait pas de personnels de santé qualifiés dans le domaine de la médecine de rééducation et de réhabilitation pouvant assurer la prise en charge d'un nombre aussi important de victimes . Pour pouvoir faire face à cette catastrophe sanitaire, il n'a d'autre choix que de lancer un appel à l'aide international.

L'OMS fait alors appel au Professeur DENNIS LEROY de l'Université de RENNES, en France, pour faire le point de la situation et proposer des recommandations pour gérer ce problème de santé publique. Ce dernier a recommandé la mise en place, sous la responsabilité du gouvernement, de six centres de rééducation dotés d'un minimum de matériel de rééducation physiques nécessaire pour le bon fonctionnement du programme de réhabilitation médical étalé sur 18 mois, instauré au sein des hôpitaux militaires abandonné par la France et l'Espagne après l'indépendance (5) . Ces centres de réhabilitation étaient instaurés dans les principales zones affectées, comme les régions de Meknès (l'hôpital Moulay Ismail), Fès (l'hôpital Ibn Baitar), Rabat-Salé(l'hôpital El Ayachi) et Marrakech (l'hôpital BabDoukkala).



Figure 43 : Le centre de réhabilitation de l'Hôpital El Ayachi à Salé.

La physiothérapie : Au début du programme de traitement, la physiothérapie de routine consistait en des mouvements actifs et passifs, mais en mars 1961, des techniques plus modernes ont été introduites. Elles consistaient à faire travailler le patient dans une position détendue, ce qui permettait d'éviter l'apparition de spasmes pendant l'exercice des muscles faibles. Des techniques de renforcement et de proprioception sont également utilisées.[71]

Bien que beaucoup aient pensé qu'il serait difficile d'enseigner ces exercices au personnel marocain, ils se sont avérés extrêmement efficaces et ont permis à de nombreux patients de retrouver une activité complète. Ils ont cependant pris beaucoup de temps et il a fallu réorganiser le processus de traitement. et d'utiliser la thérapie de groupe et les jeux de rattrapage pour occuper les patients qui ne bénéficient pas d'un traitement individuel par les physiothérapeutes ou les kinésithérapeutes marocains.



(Archives des patients)



Photos des victimes (archives personnel)



Photos des victimes (archives personnel)

Autres méthodes : La spasticité n'a pas été soulagée par la destruction des terminaisons nerveuses proprioceptives du tendon d'Achille avec de l'alcool absolu, et elle n'a pas été affectée par l'utilisation de médicaments relaxants. Elle a cependant été abolie par une anesthésie profonde. Le repos, soit dans un plâtre de marche au-dessous du genou, soit au lit pendant quatre ou cinq semaines, diminuait ou supprimait la spasticité, mais, à moins que le patient ne reçoive ensuite des surélévations du talon, dans un certain nombre de cas, la spasticité revenait en trois ou quatre semaines.

Ce phénomène ne se produisait pas lorsque le talon de la chaussure du patient était surélevé. Dans 67 cas, 14 cas de spasmes ont été éliminés et 46 cas de spasmes ont été soulagés par l'application de pansements correcteurs ; il est resté inchangé dans les conditions suivantes 7. Les plâtres de la cheville sont également utilisés pour faciliter l'entraînement à la marche lorsque la déformation de la cheville est si grave que le patient ne peut pas marcher du tout. Tous ces patients ont reçu une attelle, généralement un talon haut

. La démarche s'est améliorée dans 12 cas, est restée inchangée dans 8 cas et s'est aggravée dans 1 cas. Le patient dont la démarche s'est aggravée était spastique depuis plus d'un an ; lorsque le plâtre a été retiré, on a constaté que sa spasticité avait été considérablement réduite et qu'il avait ensuite beaucoup de mal à maintenir son équilibre. Malgré la chaleur, les pansements ont été bien tolérés et, grâce à un rembourrage adéquat, les escarres ont posé très peu de problèmes.[71]

EXAMEN MUSCULAIRE 354-63

GAUCHE		DROIT	
COU	5	5	5
TRONC	5	5	5
HANCHE	5	5	5
GENOU	5	5	5
CHEVILLE	5	5	5
PIED	5	5	5
DOIGTS (LATÉRAUX)	5	5	5
HALLUX	5	5	5

Renseignements complémentaires :

Bilan musculaire fait par les kinésithérapeutes avant le début de la prise en charge (Archive des patients)





Arrivée du matériel hospitalier envoyé par les Croix-Rouges de 14 nations.

INDEMNISATION DES VICTIMES

Pour indemniser les victimes le Roi Mohammed V a ordonné créer un fonds pour indemniser les victimes et leurs familles, instauré par dahir n°1-60-231 en décembre 1960 (Annexe 1). Un droit de timbre supplémentaire de 4 DH sur les récépissés de déclaration de mise en circulation des véhicules a été instauré et chaque victime avait droit à 50 dirhams par mois puis rapidement cette somme est passée à 75 dirhams . (Annexe 1)

Un demi-siècle après le décret de 1960, sous sa haute direction Sa Majesté le Roi Mohammed VI la convention relative à la gestion de l'opération d'octroi d'une indemnisation financière mensuelle et à la réalisation de projets sociaux au profit des victimes des huiles alimentaires frelatées a été signée le 15 Avril 2010 entre le ministère de l'économie et des finances, le ministère de la santé et la fondation HASSAN II pour les oeuvres sociales des anciens militaires combattants (Annexe 2). Les victimes bénéficieront de 1.000 dirhams par adulte vivant et 200 dirhams par enfant à charge âgé de moins de 21 ans et d'une prise en charge médicale dans les hôpitaux de la santé publique et les hôpitaux militaires pour tout ce qui à trait aux soins afférents aux pathologies liées à l'intoxication par les huiles frelatées. Il s'agit également de développer des actions à caractère social et des projets visant l'insertion socio-économique des victimes dans le cadre d'une approche participative.



Figure 44 : Série de timbres ayant été émis et surchargées au profit des victimes des huiles frelatées le 29 février 1960 (archives)

C'est la Fondation Hassan II pour les oeuvres sociales qui sera chargée de la gestion de l'opération. Le coût annuel des indemnités mensuelles servies aux dites victimes est estimé à 6 millions de dirhams.

ANNEXE 1 : dahir n°1-60-231 en décembre 1960

**ظهير شريف رقم 1.60.231 يحدد بمقتضاه لفائدة مصابي الزيوت
المسومة حق تنبر اضافي في الوصولات بالتصريح (الاوراق
الرمادية) عن العربات ذات المحرك او المقطورة**

الحمد لله وحده

يعلم من ظهيرنا الشريف هذا اسماء الله واعز امره انه :
بمقتضى الظهير الشريف الصادر في 3 جمادى الاولى 1372 الموافق
لـ 19 يناير 1953 بشأن المحافظة على الطرق العمومية ومراقبة
السير والجولان حسبما وقع تغييره وتتميمه
وبناء على القرار الوزيري الصادر في 8 جمادى الاولى 1372
الموافق لـ 24 يناير 1953 بشأن مراقبة السير والجولان حسبما
وقع تغييره وتتميمه ولا سيما الفصلين 28 و 33 منه
وبناء على المرسوم رقم 2-58-1431 الصادر في 13 شعبان 1377
الموافق لـ 5 مارس 1958 بشأن الحقوق المستخلصة في ميدان
مراقبة السير والجولان ولا سيما الفصل الثاني منه
اصدرنا امرنا الشريف بما يلي :

الفصل الاول

يحدد لفائدة مصابي الزيوت المسومة حق تنبر اضافي
قدره أربعة دراهم عن الوصولات المسلحة عن التصريح باستخدام
العربات ذات المحرك أو المقطورة (الاوراق الرمادية) وذلك زيادة
على الحق المقرر في الفصل الثاني من المرسوم المشار اليه اعلاه
المؤرخ في 13 شعبان 1377 الموافق لـ 5 مارس 1958

الفصل الثاني

تحدد كيفية تطبيق ظهيرنا الشريف هذا بموجب قرار مشترك
لوزير الاقتصاد الوطني والمالية ووزير الاشغال العمومية ويجرى
العمل به بعد مضي شهر واحد على نشره في الجريدة الرسمية والسلام
وحرر بالرباط في 17 جمادى الثانية 1380 الموافق 7 دجنبر 1960

نظام موافق الامارات العربية

لصوم عامة

ظهير شريف رقم 1.60.064 تجد بمقتضاه الاستفادة من الرخص الطويلة الامة الى احوال التسمم بالزيوت او غيرها من المواد الغذائية المفسدة

الحمد لله وحده

يعلم من ظهيرنا الشريف هذا اسماء الله واغن امره انه : نظرا للصيغة الوطنية التي تكتسبها الكارثة النازلة اثيرا بممكنتنا على اثر ترويج واستعمال بعض المواد الغذائية المفسدة

الجدول 1
مبالغ الخصم البريدية عند الارسال والوصول والسرور في المبالغ مع البطاقات الاحصائية (بطريق البر او بطريق الجو)

مبلغ الخصم						نسبة الخصم	ملاحظات
1	2	3	4	5	6		
1-05	3-05	1-05	1-05	1-05	0-85	المرتب التام	التصديق عند الارسال او عند الوصول في المبالغ من 1000 في المبالغ من 1000 في المبالغ من 1000
2	2-05	1-05	1-05	1-05	0-95	المرتب التام	
3-05	1-05	1-05	0-85	0-55	0-45	المرتب التام	

الجدول 2

التعريف والادوات الاحصائية المستعملة كالعامة والقرابية الاحصائية لوزارة البريد والبرق والتلغراف لتسلم الرسائل او تسليم الطرود البريدية المطلق عليها النظام الدولي (بطريق البر و بطريق الجو)

مبلغ الخصم	نسبة الخصم	ملاحظات
0-20	0-20	1 - الطرود مع الشرح باليد
0-20	0-20	2 - الطرود مع الشرح باليد
0-20	0-20	3 - الطرود مع الشرح باليد
0-20	0-20	4 - الطرود مع الشرح باليد
0-20	0-20	5 - الطرود مع الشرح باليد
0-20	0-20	6 - الطرود مع الشرح باليد
0-20	0-20	7 - الطرود مع الشرح باليد
0-20	0-20	8 - الطرود مع الشرح باليد
0-20	0-20	9 - الطرود مع الشرح باليد
0-20	0-20	10 - الطرود مع الشرح باليد
0-20	0-20	11 - الطرود مع الشرح باليد
0-20	0-20	12 - الطرود مع الشرح باليد
0-20	0-20	13 - الطرود مع الشرح باليد
0-20	0-20	14 - الطرود مع الشرح باليد
0-20	0-20	15 - الطرود مع الشرح باليد
0-20	0-20	16 - الطرود مع الشرح باليد
0-20	0-20	17 - الطرود مع الشرح باليد
0-20	0-20	18 - الطرود مع الشرح باليد
0-20	0-20	19 - الطرود مع الشرح باليد
0-20	0-20	20 - الطرود مع الشرح باليد
0-20	0-20	21 - الطرود مع الشرح باليد
0-20	0-20	22 - الطرود مع الشرح باليد
0-20	0-20	23 - الطرود مع الشرح باليد
0-20	0-20	24 - الطرود مع الشرح باليد
0-20	0-20	25 - الطرود مع الشرح باليد
0-20	0-20	26 - الطرود مع الشرح باليد
0-20	0-20	27 - الطرود مع الشرح باليد
0-20	0-20	28 - الطرود مع الشرح باليد
0-20	0-20	29 - الطرود مع الشرح باليد
0-20	0-20	30 - الطرود مع الشرح باليد
0-20	0-20	31 - الطرود مع الشرح باليد
0-20	0-20	32 - الطرود مع الشرح باليد
0-20	0-20	33 - الطرود مع الشرح باليد
0-20	0-20	34 - الطرود مع الشرح باليد
0-20	0-20	35 - الطرود مع الشرح باليد
0-20	0-20	36 - الطرود مع الشرح باليد
0-20	0-20	37 - الطرود مع الشرح باليد
0-20	0-20	38 - الطرود مع الشرح باليد
0-20	0-20	39 - الطرود مع الشرح باليد
0-20	0-20	40 - الطرود مع الشرح باليد
0-20	0-20	41 - الطرود مع الشرح باليد
0-20	0-20	42 - الطرود مع الشرح باليد
0-20	0-20	43 - الطرود مع الشرح باليد
0-20	0-20	44 - الطرود مع الشرح باليد
0-20	0-20	45 - الطرود مع الشرح باليد
0-20	0-20	46 - الطرود مع الشرح باليد
0-20	0-20	47 - الطرود مع الشرح باليد
0-20	0-20	48 - الطرود مع الشرح باليد
0-20	0-20	49 - الطرود مع الشرح باليد
0-20	0-20	50 - الطرود مع الشرح باليد
0-20	0-20	51 - الطرود مع الشرح باليد
0-20	0-20	52 - الطرود مع الشرح باليد
0-20	0-20	53 - الطرود مع الشرح باليد
0-20	0-20	54 - الطرود مع الشرح باليد
0-20	0-20	55 - الطرود مع الشرح باليد
0-20	0-20	56 - الطرود مع الشرح باليد
0-20	0-20	57 - الطرود مع الشرح باليد
0-20	0-20	58 - الطرود مع الشرح باليد
0-20	0-20	59 - الطرود مع الشرح باليد
0-20	0-20	60 - الطرود مع الشرح باليد
0-20	0-20	61 - الطرود مع الشرح باليد
0-20	0-20	62 - الطرود مع الشرح باليد
0-20	0-20	63 - الطرود مع الشرح باليد
0-20	0-20	64 - الطرود مع الشرح باليد
0-20	0-20	65 - الطرود مع الشرح باليد
0-20	0-20	66 - الطرود مع الشرح باليد
0-20	0-20	67 - الطرود مع الشرح باليد
0-20	0-20	68 - الطرود مع الشرح باليد
0-20	0-20	69 - الطرود مع الشرح باليد
0-20	0-20	70 - الطرود مع الشرح باليد
0-20	0-20	71 - الطرود مع الشرح باليد
0-20	0-20	72 - الطرود مع الشرح باليد
0-20	0-20	73 - الطرود مع الشرح باليد
0-20	0-20	74 - الطرود مع الشرح باليد
0-20	0-20	75 - الطرود مع الشرح باليد
0-20	0-20	76 - الطرود مع الشرح باليد
0-20	0-20	77 - الطرود مع الشرح باليد
0-20	0-20	78 - الطرود مع الشرح باليد
0-20	0-20	79 - الطرود مع الشرح باليد
0-20	0-20	80 - الطرود مع الشرح باليد
0-20	0-20	81 - الطرود مع الشرح باليد
0-20	0-20	82 - الطرود مع الشرح باليد
0-20	0-20	83 - الطرود مع الشرح باليد
0-20	0-20	84 - الطرود مع الشرح باليد
0-20	0-20	85 - الطرود مع الشرح باليد
0-20	0-20	86 - الطرود مع الشرح باليد
0-20	0-20	87 - الطرود مع الشرح باليد
0-20	0-20	88 - الطرود مع الشرح باليد
0-20	0-20	89 - الطرود مع الشرح باليد
0-20	0-20	90 - الطرود مع الشرح باليد
0-20	0-20	91 - الطرود مع الشرح باليد
0-20	0-20	92 - الطرود مع الشرح باليد
0-20	0-20	93 - الطرود مع الشرح باليد
0-20	0-20	94 - الطرود مع الشرح باليد
0-20	0-20	95 - الطرود مع الشرح باليد
0-20	0-20	96 - الطرود مع الشرح باليد
0-20	0-20	97 - الطرود مع الشرح باليد
0-20	0-20	98 - الطرود مع الشرح باليد
0-20	0-20	99 - الطرود مع الشرح باليد
0-20	0-20	100 - الطرود مع الشرح باليد

القيمة الاسمية	القيمة الحقيقية	نسبة الخصم
5	10	50
10	20	50
15	30	50
20	40	50
25	50	50
30	60	50

الفصل الثاني
تشتمل الطرود المصدرة على 200.000 سلسلة من الطرود المصدرة القيمة البيعة اعلاه غير قابلة للتجزئة وتبلغ قيمة كل سلسلة منها 200 فرنك

موسوم رقم 280.041 باللائق في وضع خيرية اضافية على الطرود البريدية العادية كالعامة المصائب بالزيوت المفسدة

الحمد لله وحده
ان رئيس الوزارة
بمقتضى الظهير الشريف رقم 299.028 الصادر في 24 رمضان
1399 الموافق لـ 24 مارس 1999 بالمصادقة على وثائق المؤتمر
البريدي العالمي الواقع عليها بمدينة الجزائر يوم 3 اكتوبر 1957
يرسم ما يلي :
الفصل الاول
يؤذن في وضع خيرية اضافية على الطرود البريدية البسيطة قسما
بما والتي تعرض للبيع ضمن لبيتها الاسمية مزادا عليها مقدار
القيمة الاسمية

قرار مشترك لوزير الاقتصاد الوطني والمالية ووزير الأشغال العمومية
رقم 61.017 بشأن تحديد كيفية تطبيق الظهير الشريف رقم
1.60.231 المؤرخ في 17 جادى الثانية 1380 الموافق 7 دجنبر 1960
المحدث بمقتضاء لفائدة المصابين بالزيتون المسمومة حتى
تبر المسافى فى وصولات التصريح بالعربيات ذات المحرك
او المقطورة (الأوراق الرمادية)

ان وزير الاقتصاد الوطني والمالية ووزير الأشغال العمومية
بمقتضى الظهير الشريف رقم 1.60.231 المؤرخ فى 17 جمادى
الثانية 1380 الموافق لـ 7 دجنبر 1960 المحدث بمقتضاء لفائدة

لفائدة المصابين بالزيتون المسمومة حتى تلمو إسفالى فى وصولات التصريح بالعربيات ذات المحرك أو المقطورة (الأوراق الرمادية).

قروا ما يلى :

الأمر الأول

لتنسخ على النحو التالي أحكام الفصل الثالث من الأوامر المشتركة المشار إليها أعلاه رقم 017.61 الصادر في 30 ديسمبر 1960 وتكون كما يلى :

والفصل الثالث . . . ينقح فيما يخص الإدارة الجهوية الداخلى المنجرفة من بيع هذه التنايلر الخصوصية فى نهاية كل شهر إلى التنايلر العام للسلكة التي يتولى بالحسد تسليمها لى مجلسة العسن الثاني للأعمال الاجتماعية للأعمال العسكريين والقضاء البحارجه .

الثالثة الثانية

ينسخ هذا القرار المشترك فى الجريدة الرسمية .
 ويصدر بالرباط فى فاتح رجب 1431 (14 دجنبر 2010).

وزير الاقتصاد والمالية
 الإصدار : صلاح هجين الموزى

وزير الأشغال العمومية
 الإصدار : عبد القادر وفاق
 الإصدار : عبد القادر وفاق

قرار مشترك لوزير الاقتصاد والمالية ووزير الأشغال العمومية والقرار رقم 1791.10 صادر فى فاتح رجب 1431 (14 دجنبر 2010) بتغيير القرار المشترك لوزير الاقتصاد الوطني والمالية ووزير الأشغال العمومية رقم 017.61 الصادر فى 30 ديسمبر 1960 بشأن تعديل كيفية تطبيق الظهير الشريف رقم 1.60.231 المؤرخ فى 17 جمادى الآخرة 1380 (7 ديسمبر 1960) للمحدث بمقتضاء لفائدة المصابين بالزيتون المسمومة حتى تلمو إسفالى فى وصولات التصريح بالعربيات ذات المحرك أو المقطورة (الأوراق الرمادية).

وزير الاقتصاد والمالية

وزير الأشغال العمومية

بناء على القرار المشترك لوزير الاقتصاد الوطني والمالية ووزير الأشغال العمومية رقم 017.61 الصادر فى 30 ديسمبر 1960 بشأن تعديل كيفية تطبيق الظهير الشريف رقم 1.60.231 المؤرخ فى 17 جمادى الآخرة 1380 (7 ديسمبر 1960) المحدث بمقتضاء

ANNEXE2 : convention relative à la gestion de l'opération d'octroi d'une indemnisation financier mensuelle et à la réalisation de projets sociaux au profit des victimes des huiles alimentaires frelatées signée le 15 Avril 2010



CONVENTION
RELATIVE A LA GESTION
DE L'OPERATION D'OCTROI
D'UNE INDEMNITE FINANCIERE MENSUELLE
ET A LA REALISATION DE PROJETS SOCIAUX AU PROFIT
DES VICTIMES DES HUILES ALIMENTAIRES FRELATEES

Conclue Entre

LE GOUVERNEMENT DE SA MAJESTE LE ROI,
REPRESENTE PAR LE MINISTRE DE L'ECONOMIE ET DES FINANCES
ET LE MINISTRE DE LA SANTE

Et

LA FONDATION HASSAN II POUR LES OEUVRES SOCIALES
DES ANCIENS MILITAIRES ET ANCIENS COMBATTANTS

FEVRIER 2010

ARTICLE 6 : ENGAGEMENT DE L'ETAT

6.1. Le Ministère chargé des Finances s'engage à :

- ✓ verser à ladite Fondation le produit disponible des recettes encaissées au titre du droit de timbre supplémentaire institué au profit des victimes suvirées, soit 30 millions de dirhams ;
- ✓ réaffecter, au profit de ladite Fondation, le produit annuel du droit de timbre supplémentaire, institué par le Dahir n° 1-60-221 suviré. A cet effet, le Ministère chargé des Finances prendra les dispositions nécessaires pour permettre la modification de l'arrêté conjoint du Ministre de l'économie nationale et des finances et du Ministre des Travaux publics n° 17-61 du 30 décembre 1960 fixant les modalités d'application dudit Dahir.
- ✓ prendre en charge sur le budget de l'Etat le reliquat du coût annuel de l'indemnité mensuelle servie aux victimes des huiles frelatées non couvert par le produit annuel du droit de timbre précité. Le montant de la contribution de l'Etat est annuellement arrêté sur la base des éléments d'information contenus dans le rapport de gestion mentionné à l'article 7 ci-dessus devant être communiqué audit ministère à la fin du mois de janvier suivant chaque exercice budgétaire.

6.2. Le Ministère de la Santé s'engage pour sa part à poursuivre, comme par le passé, la prise en charge des victimes par les services sanitaires relevant de son département, notamment pour tout ce qui a trait aux soins afférents aux pathologies liées à l'intoxication par les huiles frelatées. A cet égard et conformément à la législation en vigueur, lesdites victimes seront assimilées aux personnes bénéficiaires du régime d'assistance médicale "RAMED".

En outre, le Ministère de la Santé s'engage à présenter, dans un délai de six (6) mois à compter de la date de signature de la présente convention, la liste définitive des prétendants éligibles, objet de l'annexe II ci-jointe.

Parallèlement, le Ministère de la Santé s'engage enfin à procéder à la dissolution de la "Ligue Marocaine d'Assistance aux Malades Intoxiqués par les Huiles Frelatées" (LMAMHF) ainsi qu'à la clôture des comptes de ladite ligue.

Le solde disponible à la date de clôture sera viré sur le compte de la Fondation Hassan II où il servira exclusivement au remboursement des dépenses résultant de la prise en charge médicale des victimes par les hôpitaux militaires pour les pathologies autres que celles liées à leur intoxication par les huiles frelatées.

Chapitre 5 Le diagnostic et la détection des OP

1. Les mesures biologiques des organophosphorés

les mesures biologiques, permet de mesurer la concentration de pesticides, de métabolites ou le niveau d'activité de certaines enzymes (ex. : les cholinestérase) à partir de l'analyse de tissus ou de liquides biologiques. Cette méthode permet d'estimer la dose absorbée a partir des fluides biologiques (le sang ou l'urine) Elles sont également utilisées pour suivre l'exposition aux OP des individus susceptibles d'être exposés (ex. : les pomiculteurs, les gens vivant près des verges, etc.) dans le but de prévenir leur intoxication En plus, des permettent de savoir si les mesures préventives existantes (port d'habit de protection, masque, gants, etc.) sont efficaces.

Un grand nombre de techniques sont utilisées pour effectuer le dosage biologique. Deux techniques sont le plus souvent utilisées a documentées dans la littérature, il s'agit de :

- la mesure de l'activité de l'acétylcholinestérase érythrocytaire (Aches-Er) *et* de l'activité de la cholinestérase plasmatique (Ches-P);
- le dosage des alkylophosphates (AP) dans l'urine.

2. Mesure de l'activité d'acétylcholinestérase érythrocytaire *et* de l'activité de la Cholinestérase plasmatique

Cliniquement, l'effet de l'OP est évalué en mesurant le degré d'inhibition de deux enzymes présentes dans le sang : l'acétylcholinestérase érythrocytaire (AChE-Er) et la pseudocholinestérase plasmatique (ChE-plasma). Il a été montré que l'enzyme AChEEr présente dans le sang est du même type que l'acétylcholinestérase présente dans les synapses des fibres nerveuses et est inhibée dans la même proportion que cette dernière

-L'enzyme ChE-plasma est de type différent : elle hydrolyse de nombreux esters, dont l'acétylcholine, mais avec moins de spécificité.

- La plupart des auteurs ont conclu que les symptômes cliniques observés étaient raisonnablement liés à l'inhibition de l'AChE-Er. La plupart des agences de réglementation et des agences internationales s'appuient désormais sur des mesures d'inhibition de l'AChE-Er comme biomarqueur précoce de l'effet cholinergique + un faible variabilité interindividuelle.

Dans un cadre professionnel ; on choisit le plasma ChE comme indicateur d'exposition :
Accessibilité au dosage

3. Les alkylophosphates urinaires

La mesure de ces métabolites *dans* l'urine est un important indicateur de l'exposition à des composés OP et plus sensible que la mesure du niveau d'activité des cholinestérases.

Les alkylophosphates sont des produits non spécifiques du métabolisme de plusieurs esters phosphoriques dont les composés OP. La formation de ces métabolites non-toxiques permet l'élimination des composés OP par les reins. Ils peuvent être formés par l'une des trois réactions d'hydrolyse suivantes :

-hydrolyse Par les A-estérases;

-hydrolyse par les B-estérases;

-hydrolyse non enzymatique.

L'hydrolyse par les A-estérases est plus importante *et* plus rapide qu'avec les B-estérases. Leur réaction avec les esters OP est identique. La différence se situe au niveau de la vitesse à laquelle l'enzyme phosphorylé est hydrolysé par l'eau. La proportion d'AP produit par les B-estérases est moins importante puisque une proportion de l'enzyme phosphorylé subit le phénomène de vieillissement, donc ne peut être métabolisé sous forme d'AP.[86]

4. La formation des alkylophosphates

En connaissant la structure chimique d'un composé OP, il devient possible de prévoir quels AP seront formés. L'AP étant constitué de la structure chimique originale *du* composé OP auquel l'hydrolyse a fait disparaître le substituant X avec ou sans l'atome «O ou S» *situé* entre le groupement X et le phosphore. Cependant, si un composé OP a subi une oxydation, perte de sa portion P=S *en* P-O, la structure chimique d'AP portera un atome d'oxygène au

lieu d'atome de soufre original. Le tableau suivant indique les différents alkylophosphates générés à partir des divers composés OP .[86]

Tableau 3 : les différents alkylophosphates générés à partir des divers composés OP

Tableau 2.5. Les alkylophosphates générés à partir des divers composés OP

Alkylophosphates formés	Principaux composés
Diméthylphosphate (DMP)	Azinphos-méthyl*, chlorpyrifos-méthyl, dichlorvos, dicrotophos, diméthoate*, diméthyl-parathion, fenchlorophos, malaaxon, malathion, mevinphos, phosphamidon, trichlorfon;
Diéthylphosphate (DEP)	Chlorpyrifos, demeton-oxon, dichlofenthion, disulfoton, diazinon-oxon, ethion, méthidation*, paraoxon, parathion, pyrophosphate, systox;
Diméthylthiophosphate (DMTP)	Azinphos-méthyl*, chlorpyrifos-méthyl, diméthoate*, fenitrothion, fenchlorphos, malathion, méthidation*, méthylparathion;
Diéthylthiophosphate (DETP)	Azinphos-méthyl*, chlorpyrifos, demeton, diazinon, disulfoton, ethion, fenchlorphos, parathion, phorate, systox;
Diméthylidithiophosphate (DMDTP)	Azinphos-méthyl*, diméthoate*, malathion, méthidation*;
Diéthylidithiophosphate (DEDTP)	Azinphos-méthyl*, disulfoton, ethion, phorate;
Monométhylphosphate	Malathion

* OP utilisés en pomiculture au Québec

Sources : adapté de Lauwerys et Hoet (1993); Drenkar et al. (1991); Franklin et al. (1981); Nutley et Cocker (1993); Aprea et al. (1994)

5. L'utilisation des alkylophosphates comme indicateur biologique de l'exposition aux Organophosphorés

C'est un test non invasif (dosage à partir de l'urine) donc élimine *certain*s problèmes d'éthique rencontrés lors de la collecte d'échantillons sanguins. De plus, c'est un indicateur très sensible et spécifique de l'exposition aux OP. Une faible exposition à des composés OP sera détectée lors du dosage de ces métabolites urinaires même à des niveaux n'induisant aucune diminution de l'activité de l'Aches-Er et de la Ches-P. Également, une exposition chronique à des faibles doses sera détectée avec l'évaluation de ces métabolites même en l'absence d'une diminution du cholinestérase, de signes *et* de symptômes d'intoxication. À des niveaux induisant une baisse de l'activité de l'Aches-Er, la quantité d'AP dans l'urine est bien

corrélée avec l'ACHes-Er dans un temps relativement court après l'exposition, ce qui en fait une excellente méthode d'évaluation lors d'exposition aiguë.[86]

6. Dosage des alkylophosphates (AP) urinaires

La collecte de l'urine doit, idéalement, être recueillie sur une période de 24 heures

Elle fournit des résultats plus fiables que des échantillons ponctuels. Elle doit débuter avec la première urine suivant le début de l'exposition (dans le cas d'étude avec les travailleurs, le début de l'exposition correspond au début du travail) et doit se compléter avec *la première* urine du lendemain avant de recommencer le travail (l'exposition).

Il est recommandé d'échantillonner l'urine jusqu'à l'élimination complète des métabolites mesurés. Mais *en pratique*, l'échantillonnage se fait jusqu'à ce qu'une proportion de 40 à 75% des métabolites soient éliminés. Comme la demi-vie d'élimination de la majorité des composés OP *est* de 24 heures, il faut échantillonner durant 48 heures ou deux demi-vies (correspond à une proportion de 75% d'élimination des métabolites) après l'absorption complète d'une dose unique. Ceci est vrai dans des cas d'absorption rapide (intraveineux ou par inhalation) mais comme la voie d'absorption principale *est* la peau (absorption relativement lente), l'échantillonnage de l'urine *sur* 48 heures ne permet pas de mesurer la majorité des AP excrétés. On observe lors d'études que lorsque les composés OP sont absorbés par la peau, la deuxième journée post exposition correspond à la journée où la plus grande quantité d'AP est mesurée. Dans ce cas, l'utilisation de modèle toxicocinétique d'élimination des composés OP permet de modéliser l'excrétion totale des AP.[86]

Identification par technique analytique de séparation pour la détermination du diméthylphosphate(DMP) et du diéthylphosphate(DEP) dans l'urine. Comme indice d'exposition aux pesticides organophosphorés

La méthode consiste à modifier la structure chimique de la fonction acide de DMP ou DEP au niveau de la littérature scientifique. La méthode de dérivation des alkyl phosphates consiste à former un ester penta-fluorobenzyle avec chaque alkyl phosphate à partir du bromure de penta-fluorobenzyle

L'analyse se fait par la suite par chromatographie en phase gazeuse avec un détecteur photométrique à flamme (FPD) ou bien une alternative par spectrophotométrie de masse

comme méthode de détection ce qui permet une confirmation additionnelle de chaque produit d'intérêt élué de la colonne chromatographique

Cependant cette technique a indiquée que cette réaction donnait bien un produit de réaction dont la structure n'a pas été confirmé par spectrométrie de masse autrement dit les ions des dérivés des alkylophosphate avec le PFB-Br n'était pas spécifique du DMP ou DEP et DONC on va choisir de faire une 'estérification avec les diazoalkanes ce qui aussi rapporté dans la littérature

Pour la détermination de DMP urinaire nous utilisons le diazoéthane dans l'ether éthylique ce qui nous donne les produit suivantes :

DMP changé en diméthylphosphate éthylé

DEP et phosphate inorganique résiduels changé en triéthylphosphate

Pour le dosage de DEP on utilise le diazomethane dans l'ether éthylique comme agent de dérivation et on obtient les produits suivants :

DMP et phosphate inorganique résiduels transformé en triméthylphosphate

DEP changé en diéthylphosphate méthylé

Suite a étape de dérivation le diazomethane ou diazoéthane ainsi que l'ether ethylique sont éliminer par un jet d'azote et le volume de l'extrait est ajusté a 0,5ml , l'extrait est par la suite analysé par chromatographie en phase gazeuse sur une colonne capillaire de type DB-1 les produit sont détectés par spectrométrie de masse qui est opéré en mode de dépistage séquentiels de groupe d'ions au préalable chaque dérivé donne un ion moléculaire distinct ce qui prouve identification de chaque produit analysés.

Chapitre 6 Le traitement devant une intoxication aux op

1. prétraitement actuel :

Les soldats sont recommandés à l'utilisation prophylactique de la pyridostigmine lorsque les forces armées sont susceptibles d'intervenir sur des théâtres où l'utilisation d'armes chimiques est prévue. Ce carbamate est un inhibiteur de la cholinestérase pseudo-irréversible qui se lie de manière transitoire à la sérine catalytique, empêchant la liaison à l'OP. [75] Un bromure de pyridostigmine est couramment utilisé contre la myasthénie et la constipation par atonie intestinale sous le nom de Mestinon[®]. Pour le prétraitement d'une exposition potentielle aux OP, le personnel doit prendre des comprimés de 30 mg toutes les 8 heures. Malheureusement, la présence de groupements ammonium quaternaire chargés empêche le passage de la BHE et donc la protection de la ChE centrale.

Un autre carbamate qui passe la BHE, la physostigmine, a été testé mais a une courte demi-vie et peut provoquer des effets secondaires gênants. [76] En France, les efforts de recherche se sont concentrés sur un alcaloïde capable d'inhiber de manière réversible la ChE périphérique et centrale. Huperzine A. L'huperzine A est apparue comme une alternative à la pyridostigmine dans le prétraitement des intoxications aux OP car elle est plus protectrice que la pyridostigmine [77]. Malheureusement, le développement de cette molécule ne s'est pas poursuivi car elle a montré des signes de toxicité aiguë aux doses thérapeutiques [78].

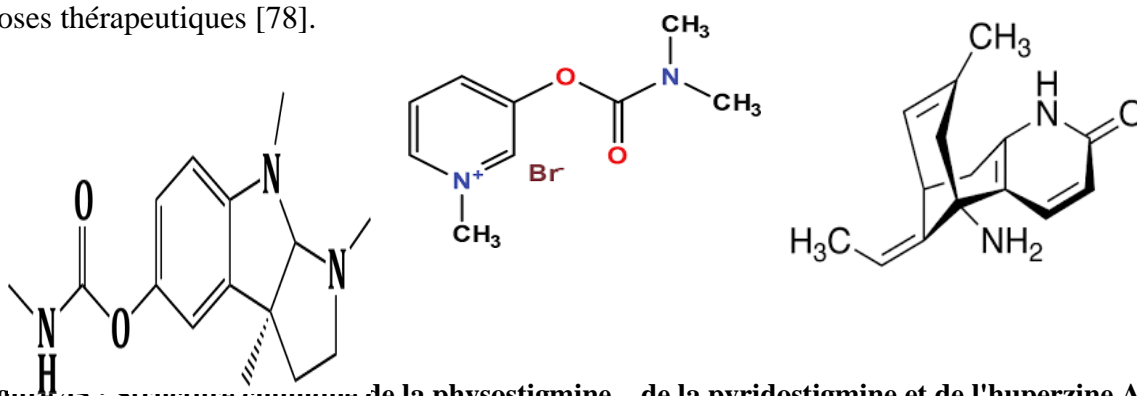


Figure 45 : Structure chimique de la physostigmine de la pyridostigmine, et de l'huperzine A [78].

PhysostigminepyridostigminehuperzineA

2. Traitements actuels :

Plusieurs options de traitement sont disponibles : le traitement non spécifique qui permet la décontamination (varie selon la voie d'exposition), le soutien de la fonction primaire et le traitement des convulsions, traitement symptomatique et dans certains cas, des molécules thérapeutiques spécifiques avec de l'atropine, de l'oxime ou d'autres médicaments. Dont L'efficacité n'a pas été prouvée.

2.1 La décontamination

La décontamination est systémique pour éliminer la substance en contact avec l'individu, réduisant ainsi la dose absorbée d'OP et évitant la contamination des personnels de la santé pendant le traitement. Si nécessaire, effectuer des mesures de survie et installer une ventilation artificielle avant la décontamination.

En cas d'ingestion, un lavage gastrique doit être effectué le plus tôt possible, suivi d'une administration orale de charbon actif pour adsorber les substances ingérées. En cas d'intoxication percutanée, la décontamination se déroule en quatre temps :

- Utiliser des poudres absorbantes (par exemple terre à foulon, talc, farine, etc.) pour absorber les toxines dans les zones exposées de la personne blessée... appliquer à l'aide d'un flacon de poudre ou d'un tissu éponge.
- Déshabiller complètement la victime, réduisant ainsi la contamination de 80 %.
- Vaporiser la solution d'hypochlorite de sodium 2,50x (eau de Javel diluée) sur une peau saine pendant 5 à 10 minutes, puis la solution Dakin (hypochlorite de sodium stabilisé au permanganate de potassium) sur les plaies et les muqueuses pour inactiver les toxines.
- Rincer sous de longues douches. La décontamination est contrôlée à l'aide d'un photomètre qui permet de mettre en évidence la présence d'espèces organophosphorées et organosoufrées. Ce contrôle est indispensable avant le transfert vers une structure médicale pour un traitement symptomatique et spécifique.

2.2 Les traitements symptomatiques

Le traitement symptomatique de l'intoxication PO est essentiellement respiratoire, mais aussi anticonvulsivant et cardiovasculaire.

Traitement respiratoire : La prise en charge des victimes en réanimation respiratoire repose sur le dégagement des voies respiratoires via l'oxygénothérapie. Le problème de cette prise en charge se pose en cas d'intoxication de massive, car celle-ci nécessite beaucoup de matériel (ventilateurs, bouteilles d'oxygène, etc.) et la logistique du personnel médical. En effet pour soigner 100 blessés sur place nécessite 120 000 litres d'oxygène pour 2 heures de ventilation, soit 200 bouteilles et 100 ventilateurs [79].

Le traitement anticonvulsivant : L'utilisation de médicaments à base de benzodiazépines est essentielle lors d'une intoxication neurotoxique organophosphorée. Ces médicaments psychotropes sont couramment utilisés pour leurs propriétés hypnotiques, anxiolytiques, antiépileptiques, amnésiques, myorelaxantes ou pour induire un état sédatif. Le diazépam (Valiumon) est l'anticonvulsivant de référence. Il a un effet préventif sur les crises provoquées par la neurotoxine OP mais n'a aucun effet thérapeutique sur les crises déclarées. D'autres benzodiazépines (lorazolam, clonazépam, midazolam) peuvent également être utilisées. La kétamine (Kétalar®) présente un intérêt particulier en cas d'intoxication PO. Il aura un effet anticonvulsivant spécifique, prévenant des dommages neurologiques irréversibles. De plus, il a une autorisation de mise sur le marché et est couramment utilisé en pratique clinique.

Le traitement cardiovasculaire : l'intoxication au PO peut entraîner des troubles hémodynamiques. Ce dysfonctionnement du système cardiovasculaire empêche le maintien d'une pression et d'un débit sanguin adéquats, ce qui entraîne des dommages aux organes. Il est recommandé de faire un remplissage vasculaire de sérum salé toutes les 20 minutes [80].[81] Les arythmies et les troubles de la conduction peuvent être traités par Thérapie conventionnelle (lidocaïne) ou sulfate de magnésium .[82]

Le traitement spécifique : Un traitement spécifique cible le système cholinergique. L'atropine est un antagoniste cholinergique qui agit en se liant aux récepteurs muscariniques de l'acétylcholine dans les systèmes nerveux central et périphérique. Il traite le bronchospasme et l'hypersécrétion bronchique et contribue à l'amélioration

clinique. Cependant, il n'a aucun effet sur les récepteurs nicotiques et donc sur l'atteinte neuromusculaire..

Des antidotes spécifiques de la cholinestérase doivent également être utilisés. L'oxime réagit avec le groupe phosphore dans le site actif de l'enzyme pour libérer l'enzyme. Le contrathion[^] est le produit le plus couramment utilisé en France pour traiter les intoxications aux organophosphorés. Cependant, à ce jour, aucune oxime n'est efficace contre toutes les neurotoxines organophosphorées.

Jusqu'en 1993, l'armée française utilisait un auto-injecteur à trois chambres (auto-injecteur Multipen[®]) commercialisé par la société la firme hollandaise Duphar . La seringue contient 2 mg de sulfate d'atropine, 7,5 mg de diazépam et 350 mg de phosphazèneméthylsulfate. Chaque combattant a deux de ces seringues. Ce traitement est très efficace s'il est utilisé dès les premières minutes suivant l'intoxication. Des études ont montré que l'administration de deux auto-injecteurs permet la survie de *Cynomolgus* intoxiqué avec 8 DLsodesoman .[83] Depuis 2008, un nouvel auto-injecteur à deux chambres a été utilisé et le diazépam a été remplacé par le chlorhydrate d'avizadone, sapro-drogue 20 mg . Cet auto-injecteur Ineurope[®] est fabriqué par la Pharmacie Centrale des Armées [84].

D'autres changements ont été et sont encore envisagés notamment dans le remplacement du pralidoxime par une autre oxime, le HI-6.



Figure 46 : Seringues auto-injectables tri-compartmentée Multipen Duphar et bi-compartmentée Ineurope*•[84].

auto-injecteur Multipen RDupha auto-injecteur Ineurope[®]

Sulfate d'Atropine 1 mg/mL, solution injectable

Tableau 4 : le protocole thérapeutique d'atropine

Populations	Doses de charge	Doses d'entretien*	Durée prévisible du traitement
Adultes	2 mg d'emblée en IV lente**, à renouveler toutes les 5 à 10 minutes jusqu'à l'obtention des signes d'une bonne titration (cf. texte).	1,5 à 6 mg/h	La durée d'utilisation ne dépassera pas en général quelques heures mais une surveillance très rapprochée du patient est indispensable à la recherche d'un retour des signes muscariniques (importance de la toxicocinétique de l'OP).
Enfants	0,05 à 0,1 mg/kg, selon l'importance des signes cholinergiques, d'emblée en IV lente*, à renouveler toutes les 5 à 10 minutes jusqu'à l'obtention des signes d'une bonne titration (cf. texte).	0,05 mg/kg.h	

(*) Une perfusion continue d'atropine ne s'impose pas toujours ; des ré-injections, dictées par la clinique, pourraient suffire.

(**) Pour une utilisation par la voie IV, les victimes devront avoir été au préalable oxygénées. D'autres voies peuvent être utilisées comme la voie intra-osseuse, IM, rectale, orale ou endotrachéale (notamment chez l'enfant).

Tableau 5 :Le protocole thérapeutique de pralidoxime (contrathion)

Traitement par méthylsulfate de pralidoxime, Contrathion® selon la hiérarchisation des symptômes	Posologies(*) 1 flacon de Contrathion® contient 200 mg de pralidoxime base après reconstitution.
Formes Mineures (traitement optionnel)	Adulte (pralidoxime base) : 200-400 mg en IV lente ou en IM. Enfant (pralidoxime base) : 20 à 40 mg/kg IV en 15 min.
Formes modérées	Adulte (pralidoxime base): ❖ Dose initiale : 1 g (5 flacons) en IV lente ou en IM (jusqu'à 2 g). ❖ Dose d'entretien = Perfusion de l'ordre de 5-8 mg/kg.h ou réinjection de 200-400 mg à un rythme déterminé en fonction de l'évolution clinique et des données biologiques (activité AChE de préférence si disponible ou BChE) (par exemple toutes les 4 h environ). Enfant (pralidoxime base): ❖ Dose initiale : 20 à 40 mg/kg IV en 15 min. ❖ Dose d'entretien = 10 mg/kg.h. A ajuster selon la clinique et les données biologiques.
Formes sévères	Adulte (pralidoxime base): ❖ Dose initiale : 2 g (10 flacons) en IV lente ou en IM. ❖ Dose d'entretien = Perfusion de l'ordre de 5-8 mg/kg.h ou réinjection de 200-400 mg à un rythme déterminé en fonction de l'évolution clinique et des données biologiques (activité AChE de préférence si disponible ou BChE) (par exemple toutes les 4 h environ). Enfant : idem formes modérées

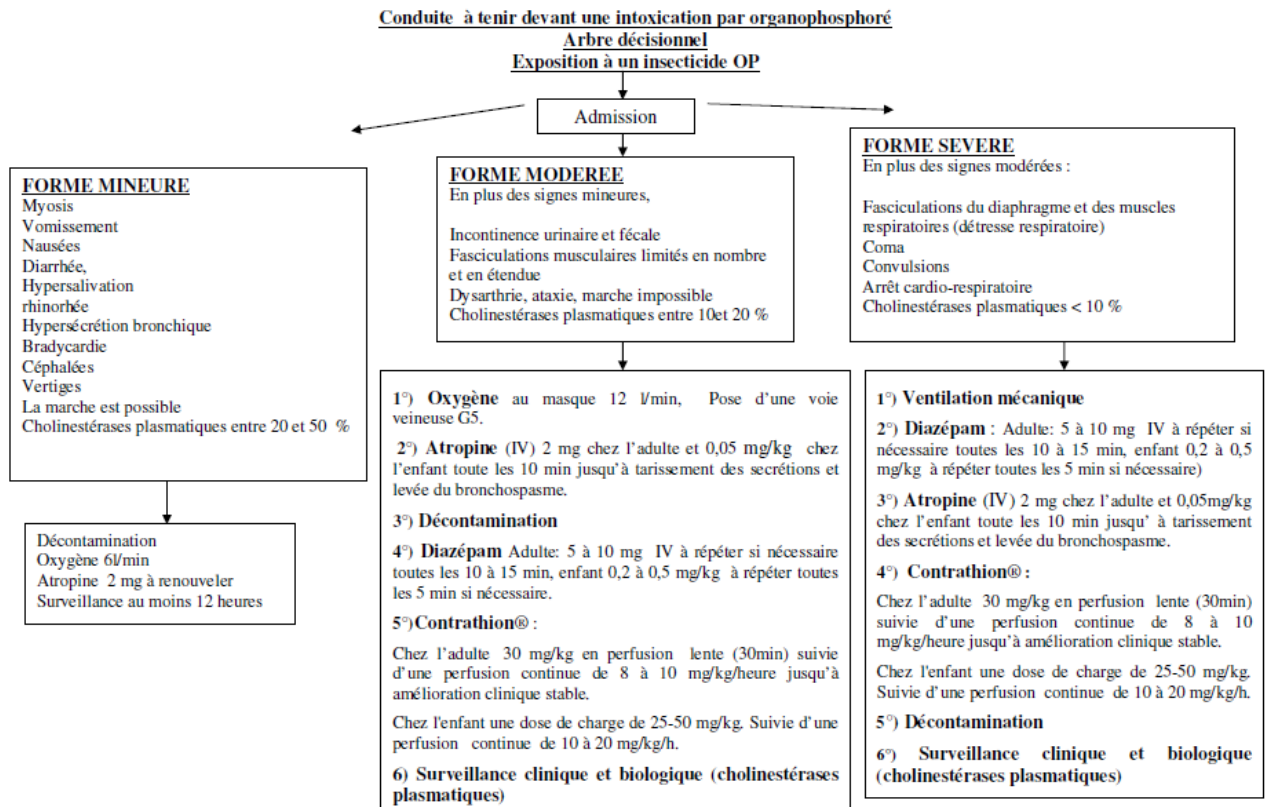


Figure 47 : conduite a tenir devant une intoxication aux organophosphorés

Lemécanisme d'action des oximes

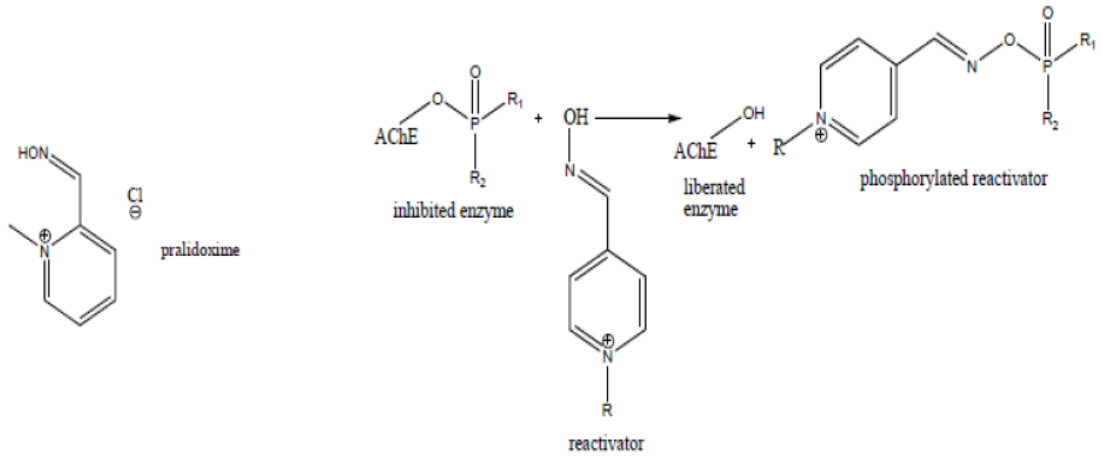


Figure 17 - Schéma du pralidoxime (à gauche) et de la régénération par un oxime d'une AChE inhibée (à droite)

Conclusion générale

Cette thèse s'est portée sur les OPS cholinergiques en générale et neuropathiques avec un drame lié a cette intoxication en particulière l'intoxication au ToCP en 1959 au Maroc durant laquelle nous avons montrés que les organophosphorés sont des véritable inhibiteur de cholinestérase et de la butyrylcholinésterase. Une mauvaise utilisation peuvent engendrée un tableau clinique caractéristique de type nicotinique ou muscarinique avec parfois une inhibition de la NTE dans le cadre de l'intoxication aux huiles frelaté au Maroc qui a donné une catastrophe sanitaire touchant plus de 20.000 personne et 2.000 morts

Le traitement utilisé dans le cas d'intoxication au OPS est diverse : soit un traitement par décontamination en cas d'ingestion ou projection cutané ou bien un traitement symptomatique pour corriger l'effet respiratoire via l'oxygénothérapie ou un traitement anticonvulsivant ou cardiovasculaire. Mais le traitement de choix et de référence est spécifique via l'utilisation de la molécule anti cholinergique exemple l'atropine ou bien des antidotes ré activateur du cholinestérase type pralidoxime pour corrigés les syndrome nicotinique et muscarinique de l'intoxication

Les moyens de détection biologique des organophosphorés sont principalement le dosage de l'activité cholinesterasique érythrocytaire et plasmatique mais surtout la mesure des métabolite organophosphorés dans les urine en particulière les alkylophosphate

Résumé

Titre : Témoignage de l'intoxication aux frelatés au maroc en 1959

Auteur : OTHMAN MAAI

Rapporteur : PR.Rachid ELJAOUDI

Mots clés : organophosphorés, TOCP, intoxication aux huiles frelatées.

Les organophosphorés, présente un problème majeur de santé publique, Des milliers de personnes sont empoisonnées chaque année et plus de 300 000 meurent, principalement de Intoxication due à l'OP utilisé comme pesticide.la première intoxication c'était en 1930 aux États-Unis Après que des milliers de personnes ont été empoisonnées après avoir bu de l'alcool, "Ginger Jack" Cette boisson a été contaminée par du phosphate de tri crésylé (TCP), un OP neuropathiques .ensuite la deuxième intoxication au Maroc date de l'année 1959 une catastrophe sanitaire touchant plus de 20.000 personne et 2.000 morts avec des paralysés flagrante touchant les 4 membres .les victimes intoxiqués avaient consommés une huile d'olive frelaté avec une huile de moteur industrielle contenant le TOCP .

les OP sont des inhibiteurs de L'AChE une enzyme clé du système nerveux qui dégrade l'acétylcholine (ACh).les principales symptôme de cette inhibition sont de type muscarinique nicotinique et centrale .des complication neurologique peuvent avoir lieu surtout une polyneuropathie tardive survenant une à trois semaines après l'intoxication qui va engendrer des crampes pouvant évoluer dans les cas les plus graves vers une paralysie flasque cette neuropathie tardive induite par les composés OP est indépendante de l'inhibition des cholinestérases., cette voici elle résulte plutôt de la phosphorylation de la NTE « neuropathytargetesterase ».

Le traitement de référence utilisé pour faire face aux intoxications cholinergiques chez l'humain est un cocktail d'atropine et d'oxime type pralidoxime ré activateur du cholinestérase et Les moyens de détection biologique des organophosphorés sont principalement le dosage de l'activité cholinestérasique érythrocytaire et plasmatique mais surtout la mesure des métabolite organophosphorés dans les urine en particulière les alkylophosphate

Summary

Title: Temoignage of intoxication a adulterated oils in morocco in 1959

Author : OTHMAN MAAI

Rapporteur: PR. Rachid EL JAUDI

Key words:organophosphates, TOCP, adulteratedoilpoisoning.

Organophosphates, presents a major public health problem, thousands of people are poisoned each year and more than 300,000 die, mainly from poisoning due to OP used as a pesticide. The first poisoning was in 1930 in the United States after thousands of people were poisoned after drinking alcohol, "Ginger Jack" This drink was contaminated by tri-cresyl phosphate (TCP), a neuropathic OP. Then the second poisoning in Morocco dates back to the year 1959, a health catastrophe affecting more than 20,000 people and 2,000 deaths with flagrant paralysis affecting all 4 limbs. The poisoned victims had consumed an olive oil adulterated with an industrial motor oil containing TOCP.

OPs are inhibitors of AChE, a key enzyme of the nervous system that degrades acetylcholine (ACh). The main symptoms of this inhibition are muscarinic, nicotinic and central. Neurological complications can occur, especially a late polyneuropathy occurring one to three weeks after intoxication, which will cause cramps that can evolve in the most serious cases towards a flaccid paralysis. This late neuropathy induced by OP compounds is independent of cholinesterase inhibition, In this case, it results rather from the phosphorylation of the NTE " neuropathy target esterase ".

The reference treatment used to deal with cholinergic intoxications in humans is a cocktail of atropine and oxime such as pralidoxime, which is a cholinesterase reactivator. The means of biological detection of organophosphates are mainly the determination of erythrocyte and plasma cholinesterase activity, but above all the measurement of organophosphate metabolites in the urine, in particular alkyl phosphates

ملخص

العنوان: شهادة تسمم بالزيوت المغشوشة سنة 1959 بالمغرب

المؤلف: عثمان ماعي

الاستاذ المشرف: رشيد الجودي

الكلمات المفتاحية: الفوسفات العضوي، TOCP التسمم بالزيوت المغشوش

يمثل الفوسفات العضوي مشكلة صحية عامة كبيرة، حيث يصاب الآلاف من الناس بالتسمم كل عام ويموت أكثر من 300000. حدث التسمم الأول في عام 1930 في الولايات المتحدة بعد أن تسمم الآلاف من الناس بعد الشرب كحول "جينجر جاك" هذا ، المشروب ملوث بثلاثي كريسيل فوسفات

الحدث الثاني في المغرب يعود إلى عام 1959 وهو كارثة صحية أثرت على أكثر من 20.000 شخص و 2000 قتيل مع شلل صارخ أثر على 4 أطراف - المصابون بالتسمم تناولوا زيت زيتون مغشوش بزيت محرك صناعي يحتوي على مادة ثلاثي أورثوكريسيل فوسفات

OPs هي مثبطات إنزيم AChE ، وهو إنزيم رئيسي في الجهاز العصبي الذي يعمل على تحطيم الأسيتيل كولين (ACh). تتمثل الأعراض الرئيسية لهذا التثبيط في النيكوتين والنوع المسكاريني المركزي. الحالات الخطيرة المتعلقة بالشلل الرخو. هذا الاعتلال العصبي المتأخر الناجم عن مركبات OP مستقل عن تثبيط الكولينستراز ، وهذا هنا ينتج بدلاً من الفسفرة لـ NTE "استيراز هدف الاعتلال العصبي" العلاج المرجعي المستخدم للتعامل مع التسمم الكولينيني عند البشر هو مزيج من الأتروبينوالأكسيم من نوع البراليدوكسيم ، وهو منشط لإعادة تنشيط الكولينستريز. وسائل الكشف البيولوجي للفوسفات العضوية هي بشكل أساسي فحص نشاط الكولينستريز في كرات الدم الحمراء والبلازما ولكن بشكل خاص القياس من مستقبلات الفوسفات العضوي في البول وخاصة فوسفات الكيل

Bibliographie

- [1] Organophosphorus Compounds at 80: Some Old and New Issues - PubMed n.d. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29228398/> (accessed March 17, 2022).
- [2] Novel Clinical Toxicology and Pharmacology of Organophosphorus Insecticide Self-Poisoning - PubMed n.d. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30230960/> (accessed March 17, 2022).
- [3] John H, van der Schans MJ, Koller M, Spruit HET, Worek F, Thiermann H, et al. Fatal sarin poisoning in Syria 2013: forensic verification within an international laboratory network. *Forensic Toxicol* 2018;36:61–71. <https://doi.org/10.1007/s11419-017-0376-7>.
- [4] Jamaica ginger paralysis. Forty-seven-year follow-up - PubMed n.d. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/666613/> (accessed March 17, 2022).
- [5] Morgan JP. The Jamaica Ginger Paralysis. *JAMA* 1982;248:1864–7. <https://doi.org/10.1001/jama.1982.03330150050022>.
- [6] <https://www.classicstranieri.com/fr/articles/p/e/s/Pesticide.html#.C3.89tymologie> (accessed March 17, 2022).
- [7] Tomlin, C.D.S. (dir.) (1997). *The Pesticide Manual, a World Compendium*, The British Crop Protection Council, Farnham, Surrey. n.d.
- [8] Fonger GC. Hazardous substances data bank (HSDB) as a source of environmental fate information on chemicals. *Toxicology* 1995;103:137–45. [https://doi.org/10.1016/0300-483X\(95\)03145-6](https://doi.org/10.1016/0300-483X(95)03145-6).
- [9] http://univ.ency-education.com/uploads/1/3/1/0/13102001/pharm5an16_toxico-carbamates.pdf n.d.
- [10] Dr. Chaabane Meriem. cours de pesticide n.d.
- [11] https://www.farmi.com/Soufflet-FR/fr_FR/EUR/Sant%C3%A9-du-v%C3%A9g%C3%A9tal-/Anti-nuisibles/Molluscicides-Helicides/c/molluscicideshelicides
- [12]: https://www.guide-piscine.fr/algues-dans-la-piscine/algicide-pour-piscine-988_A
- [13] <https://www.aquaportail.com/definition-2136-bactericide.html>

- [14]:<https://www.futurasciences.com/planete/> - 10335/
- [15] <https://glosario.wein.plus/avicide-3>
- [16] Historique de l'évolution des trois plus grandes classes des Pesticides de 1900 à 2000 – Recherche Google n.d.
https://www.google.com/search?q=Historique+de+l%27%80%99%C3%A9volution+des+trois+plus+grandes+classes+des+Pesticides+de+1900+%C3%A0+2000&tbm=isch&ved=2ahUKEwjS-PS6zdr2AhXiBGMBHdkaCXoQ2-cCegQIABAA&oq=Historique+de+l%27%80%99%C3%A9volution+des+trois+plus+grandes+classes+des+Pesticides+de+1900+%C3%A0+2000&gs_lcp=CgNpbWcQA1DhIVjhIWCM L2gAcAB4AIAB6QGIAc0DkgEDMi0ymAEAoAEBqgELZ3dzLXdpei1pbWfAAQE&scient=img&ei=5Dc6Yuz2KeKJLsP2bWk0Ac&bih=685&biw=1280&client=firefox-b-d
 (accessed March 22, 2022).
- [17] Petroianu GA. The synthesis of phosphor ethers: who was Franz Anton Voegeli? *Pharm* 2009;64:269–75.
- [18] Koelle GB, Volle RL, Holmstedt B, Karczmar AG, O'Brien RD. Anticholinesterase Agents. *Science* 1963;141:63–5. <https://doi.org/10.1126/science.141.3575.63>.
- [19] Organophosphates, serine esterase inhibition, and modeling of organophosphate toxicity. *Toxicological Sciences: An Official Journal of the Society of Toxicology*, 77(2), 185-187. n.d.
- [20] Photodégradation de pesticides organophosphorés en solution aqueuse et sur argiles: étude mécanistique. Université Blaise Pascal, Clermont-Ferrand. n.d.
- [21] Delfino RT, Figueroa-Villar JD. Nucleophilic Reactivation of Sarin-Inhibited Acetylcholinesterase: A Molecular Modeling Study. *J Phys Chem B* 2009;113:8402–11. <https://doi.org/10.1021/jp810686k>.
- [22] Eddleston M, Buckley NA, Eyer P, Dawson AH. Management of acute organophosphorus pesticide poisoning. *The Lancet* 2008;371:597–607. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(07\)61202-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(07)61202-1).
- [23] Costa LG. Current issues in organophosphate toxicology. *Clin Chim Acta* 2006;366:1–13. <https://doi.org/10.1016/j.cca.2005.10.008>.

- [24] Chambers, J., & Oppenheimer, S. F. (2004). Organophosphates, serine esterase inhibition, and modeling of organophosphate toxicity. *Toxicological Sciences: An Official Journal of the Society of Toxicology*, 77(2), 185-187. n.d.
- [25] Wandhammer, M. (2012). Etude structurale de l'inhibition des cholinestérases par les neurotoxiques organophosphorés: stratégie de réactivation. n.d.
- [26] Thabet H, Brahmi N, Kouraïchi N, Elghord H, Amamou M. Intoxications par les pesticides organophosphorés: nouveaux concepts. *Réanimation* 2009;18:633–9. <https://doi.org/10.1016/j.reaurg.2009.05.006>.
- [27]<https://www.vidal.fr/medicaments/substances/malathion-2207.html>
- [28] US EPA (United States Environmental Protection Agency, Office of Prevention, Pesticides and Toxic Substances), "Malathion ",avril 2000, n.d.
- [29][https://substances.ineris.fr > getDocument](https://substances.ineris.fr/getDocument)
- [30] EXTOKNET PIP - CHLORPYRIFOS n.d. <http://extoxnet.orst.edu/pips/chlorpyr.htm> (accessed April 3, 2022).
- [31] EXTOKNET PIP - PHOSALONE n.d. <http://extoxnet.orst.edu/pips/phosalon.htm> (accessed April 3, 2022).
- [32] Gaz de combat de la Première Guerre mondiale
- [33] 14-18: la guerre chimique est née à Ypres il y a 100 ans - rtbf.be n.d. <https://www.rtf.be/article/14-18-la-guerre-chimique-est-nee-a-ypres-il-y-a-100-ans-8961926> (accessed April 12, 2022).
- [34] 14-18: la guerre chimique est née à Ypres il y a 100 ans. RTBF n.d. <https://www.rtf.be/article/14-18-la-guerre-chimique-est-nee-a-ypres-il-y-a-100-ans-8961926> (accessed April 12, 2022).
- [35] Histoires 14-18: Les gaz de combat. Fr 3 Hauts--Fr n.d. <https://france3-regions.francetvinfo.fr/hauts-de-france/2015/04/17/il-y-cent-ans-en-14-18-les-gaz-de-combat-etaient-utilises-ypres-pour-la-premiere-fois-707029.html> (accessed April 12, 2022).
- [36] Macilwain C. Study proves Iraq used nerve gas. *Nature* 1993;363:3–3. <https://doi.org/10.1038/363003b0>.

- [37] Quilliam JP. DI-ISO Propylefluorophosphate (DFP): Its Pharmacology and its Therapeutic uses in Glaucoma and Myasthenia Gravis. *Postgrad Med J* 1947;23:280–2. <https://doi.org/10.1136/pgmj.23.260.280>.
- [38] Severe Alzheimer's Management Recommendations - Sunnybrook Hospital n.d. <https://sunnybrook.ca/media/item.asp?c=1&i=270&page=524> (accessed April 12, 2022).
- [39] Hallak M, Giacobini E. A comparison of the effects of two inhibitors on brain cholinesterase. *Neuropharmacology* 1987;26:521–30. [https://doi.org/10.1016/0028-3908\(87\)90143-2](https://doi.org/10.1016/0028-3908(87)90143-2).
- [40] López-Arrieta J, Schneider L. Metrifonate for Alzheimer's disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2006. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD003155.pub3>.
- [41] De la perte d'autonomie à la dysautonomie : médicaments anticholinergiques en gériatrie n.d. <https://www.revmed.ch/revue-medicale-suisse/2010/revue-medicale-suisse-270/de-la-perte-d-autonomie-a-la-dysautonomie-medicaments-anticholinergiques-en-geriatrie> (accessed April 16, 2022).
- [42] système cholinergique Cartes | Quizletn.d. <https://quizlet.com/fr/483022678/systeme-cholinergique-flash-cards/> (accessed April 16, 2022).
- [43] Observatoire des Médicaments, des Dispositifs Médicaux et de l'Innovation Thérapeutique d'Aquitaine. Sur les traces de l'acétylcholine... 2011., n.d.
- [44] Neurotransmission - Troubles neurologiques. Édition Prof Man MSD n.d. <https://www.msdmanuals.com/fr/professional/troubles-neurologiques/neurotransmission/neurotransmission> (accessed April 28, 2022).
- [45] Farchi N, Ofek K, Podoly E, Dong H, Xiang Y-Y, Diamant S, et al. Peripheral Site Acetylcholinesterase Blockade Induces RACK1-Associated Neuronal Remodeling. *Neurodegener Dis* 2007;4:171–84. <https://doi.org/10.1159/000101842>.
- [46] Laumonnier F, Bonnet-Brilhault F, Gomot M, Blanc R, David A, Moizard M-P, et al. X-linked mental retardation and autism are associated with a mutation in the NLGN4 gene, a member of the neuroligin family. *Am J Hum Genet* 2004;74:552–7. <https://doi.org/10.1086/382137>.

- [47] Iwasa JH, Mullins RD. Spatial and Temporal Relationships between Actin-Filament Nucleation, Capping, and Disassembly. *Curr Biol* 2007;17:395–406. <https://doi.org/10.1016/j.cub.2007.02.012>.
- [48] ÉTUDE DES MÉCANISMES MOLÉCULAIRES PERMETTANT À DLK DE RÉGULER LA NEURITOGÉNÈSE. n.d.
- [49] Small D, Reed G, Whitefield B, Nurcombe V. Cholinergic regulation of neurite outgrowth from isolated chick sympathetic neurons in culture. *J Neurosci*1995;15:144–51. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.15-01-00144.1995>.
- [50] Rull RP, Gunier R, Von Behren J, Hertz A, Crouse V, Buffler PA, et al. Residential proximity to agricultural pesticide applications and childhood acute lymphoblastic leukemia. *Environ Res* 2009;109:891–9. <https://doi.org/10.1016/j.envres.2009.07.014>.
- [51] Pope CN, Brimijoin S. Cholinesterases and the fine line between poison and remedy. *BiochemPharmacol*2018;153:205–16. <https://doi.org/10.1016/j.bcp.2018.01.044>.
- [52] Lockridge O. Review of human butyrylcholinesterase structure, function, genetic variants, history of use in the clinic, and potential therapeutic uses. *PharmacolTher*2015;148:34–46. <https://doi.org/10.1016/j.pharmthera.2014.11.011>.
- [53] Sussman JL, Harel M, Frolow F, Oefner C, Goldman A, Toker L, et al. Atomic Structure of Acetylcholinesterase from *Torpedo californica*: A Prototypic Acetylcholine-Binding Protein. *Science* 1991;253:872–9. <https://doi.org/10.1126/science.1678899>.
- [54] Ollis DL, Cheah E, Cygler M, Dijkstra B, Frolow F, Franken SM, et al. The α / β hydrolase fold. *Protein Eng Des Sel* 1992;5:197–211. <https://doi.org/10.1093/protein/5.3.197>.
- [55] Marrs TC, Maynard RL. Neurotransmission systems as targets for toxicants: a review. *Cell Biol Toxicol*2013;29:381–96. <https://doi.org/10.1007/s10565-013-9259-9>.
- [56] Pannu AK, Bhalla A, Vishnu RI, Dhibar DP, Sharma N, Vijayvergiya R. Organophosphate induced delayed neuropathy after an acute cholinergic crisis in self-poisoning. *Clin Toxicol*2021;59:488–92. <https://doi.org/10.1080/15563650.2020.1832233>.
- [57] Glynn P. Neuropathy target esterase. *Biochem J* 1999;344 Pt 3:625–31.
- [58] PDF.MPro - Full Text Journal Articles by Author Marion Ehrich (Page 1) n.d. <https://pdf.manuscriptpro.com/search/Author-Marion-Ehrich/1/1c4faef6> (accessed May 1, 2022).

- [59] Nomura DK, Casida JE. Lipases and their inhibitors in health and disease. *Chem Biol Interact* 2016;259:211–22. <https://doi.org/10.1016/j.cbi.2016.04.004>.
- [60] Greiner AJ, Richardson RJ, Worden RM, Ofoli RY. Influence of lysophospholipid hydrolysis by the catalytic domain of neuropathy target esterase on the fluidity of bilayer lipid membranes. *BiochimBiophys Acta BBA - Biomembr*2010;1798:1533–9. <https://doi.org/10.1016/j.bbamem.2010.03.015>.
- [61] Zhu L, Wang P, Sun Y-J, Xu M-Y, Wu Y-J. Disturbed phospholipid homeostasis in endoplasmic reticulum initiates tri-o-cresyl phosphate-induced delayed neurotoxicity. *Sci Rep* 2016;6:37574. <https://doi.org/10.1038/srep37574>.
- [62] Ding Q, Fang S, Chen X, Wang Y, Li J, Tian F, et al. TRPA1 channel mediates organophosphate-induced delayed neuropathy. *Cell Discov*2017;3:17024. <https://doi.org/10.1038/celldisc.2017.24>.
- [63] De Nola G, Kibby J, Mazurek W. Determination of ortho-cresyl phosphate isomers of tricresyl phosphate used in aircraft turbine engine oils by gas chromatography and mass spectrometry. *J Chromatogr A* 2008;1200:211–6. <https://doi.org/10.1016/j.chroma.2008.05.035>.
- [64] PhD LI, PhD SI, MD FEB, PhD RHR. *Introduction to Neuropsychopharmacology*. Oxford, New York: Oxford University Press; 2009.
- [65] Holladay MW, Dart MJ, Lynch JK. Neuronal Nicotinic Acetylcholine Receptors as Targets for Drug Discovery. *J Med Chem*1997;40:4169–94. <https://doi.org/10.1021/jm970377o>.
- [66] Figure 17. Structure moléculaire d'un récepteur muscarinique de... ResearchGate n.d. https://www.researchgate.net/figure/Structure-moleculaire-dun-recepteur-muscarinique-de-mammifere-la-region-proximale-de-la_fig14_262939245 (accessed May 1, 2022).
- [67] celluloyd. Récepteur nicotinique. Celluloydn.d. <https://celluloyd.tumblr.com/post/162252415985/r%C3%A9cepteur-nicotinique-les-r%C3%A9cepteurs-nicotiniques> (accessed May 1, 2022).
- [68] Eddleston M, Buckley NA, Eyer P, Dawson AH. Management of acute organophosphorus pesticide poisoning. *The Lancet* 2008;371:597–607. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(07\)61202-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(07)61202-1).

- [69] Jokanović M, Stojiljković MP. Current understanding of the application of pyridinium oximes as cholinesterase reactivators in treatment of organophosphate poisoning. *Eur J Pharmacol*2006;553:10–7. <https://doi.org/10.1016/j.ejphar.2006.09.054>.
- [70] Thabet H, Brahmi N, Kouraïchi N, Elghord H, Amamou M. Intoxications par les pesticides organophosphorés : nouveaux concepts. *Réanimation*2009;18:633–9. <https://doi.org/10.1016/j.reaurg.2009.05.006>.
- [71] Travers PR. The results of intoxication with orthocresyl phosphate absorbed from contaminated cooking oil, as seen in 4,029 patients in Morocco. *Proc R Soc Med* 1962;55:57–60.
- [72] L'affaire de la meknassite. Zamane 2014. <https://zamane.ma/laffaire-de-la-meknassite/> (accessed May 3, 2022).
- [73] Ramsden J. The scientific adequacy of the present state of knowledge concerning neurotoxins in aircraft cabin air. *J Biol Phys Chem* 2011;11:152–64. <https://doi.org/10.4024/27RA11A.jbpc.11.04>.
- [74] Smith HonorV, Spalding JMK. OUTBREAK OF PARALYSIS IN MOROCCO DUE TO ORTHO-CRESYL PHOSPHATE POISONING. *The Lancet* 1959;274:1019–21. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(59\)91486-2](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(59)91486-2).
- [75] Karlsson N, Larsson R, Puu G. Protection of guinea pigs against soman poisoning with ferrocene carbamate. *Arch Toxicol*1992;66:629–32. <https://doi.org/10.1007/BF01981501>.
- [76] Dirnhuber P, French MC, Green DM, Leadbeater L, Stratton JA. The protection of primates against soman poisoning by pretreatment with pyridostigmine. *J Pharm Pharmacol*1979;31:295–9. <https://doi.org/10.1111/j.2042-7158.1979.tb13504.x>.
- [77] Potential pharmacological strategies for the improved treatment of organophosphate-induced neurotoxicity n.d. https://cdnsiencepub.com/doi/abs/10.1139/cjpp-2014-0113?url_ver=Z39.88-2003&rfr_id=ori%3Arid%3Acrossref.org&rfr_dat=cr_pub%3Dpubmed (accessed May 8, 2022).
- [78] Aracava Y, Pereira EFR, Akkerman M, Adler M, Albuquerque EX. Effectiveness of Donepezil, Rivastigmine, and (±)Huperzine A in Counteracting the Acute Toxicity of

Organophosphorus Nerve Agents: Comparison with Galantamine. *J Pharmacol Exp Ther*2009;331:1014–24. <https://doi.org/10.1124/jpet.109.160028>.

[79] Prise en charge de victimes en ambiance chimique : concepts actuels et intérêts d'une médicalisation de l'avant. n.d.

[80] Eddleston M, Dawson A, Karalliedde L, Dissanayake W, Hittarage A, Azher S, et al. [No title found]. *Crit Care* 2004;8:R391. <https://doi.org/10.1186/cc2953>.

[81] Eddleston M, Buckley NA, Eyer P, Dawson AH. Management of acute organophosphorus pesticide poisoning. *The Lancet* 2008;371:597–607. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(07\)61202-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(07)61202-1).

[82] Pajoumand A, Shadnia S, Rezaie A, Abdi M, Abdollahi M. Benefits of magnesium sulfate in the management of acute human poisoning by organophosphorus insecticides. *Hum Exp Toxicol*2004;23:565–9. <https://doi.org/10.1191/0960327104ht489oa>.

[83] Lallement G, Baille V, Baubichon D, Carpentier P, Collombet J-M, Filliat P, et al. Review of the value of huperzine as pretreatment of organophosphate poisoning. *Neurotoxicology* 2002;23:1–5. [https://doi.org/10.1016/s0161-813x\(02\)00015-3](https://doi.org/10.1016/s0161-813x(02)00015-3).

[84] Rousseau J-M, Besse Bardot I, Franck L, Libert N, Lallement G, Clair P. [Interest of Ineurope syringe for nerve agent intoxication]. *Ann Fr AnesthReanim*2009;28:482–8. <https://doi.org/10.1016/j.annfar.2009.02.039>.

[85] mesure de l'activité cholinesterasen.d.

[86] pascal moreau. ÉTUDE EXPLORATOIRE SUR L'ÉVALUATION DE L'IMPACT DE L'UTILISAïON DES ORGANOPHOSPHORÉS SUR LA SANTÉ DE LA POPULATION LIMITROPHE AUX VERGERS. n.d.



Serment de Galien

Je jure en présence des maîtres de cette faculté :

ⓓ' honorer ceux qui m'ont instruite dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle à leur enseignement.

ⓓ' exercer ma profession avec conscience, dans l'intérêt de la santé publique, sans jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers le malade et sa dignité humaine.

ⓓ' être fidèle dans l'exercice de la pharmacie à la législation en vigueur, aux règles de l'honneur, de la probité et du désintéressement.

De ne dévoiler à personne les secrets qui m'auraient été confiés ou dont j'aurais eu connaissance dans l'exercice de ma profession, de ne jamais consentir à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser les actes criminels.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses, que je sois méprisée de mes confrères si je manquais à mes engagements.



قسم الصيدلي

بسم الله الرحمن الرحيم
أقسم بالله العظيم

أن أراقب الله في مهنتي

أن أبحل أساتذتي الذين تعلمت على أيديهم مبادئ مهنتي وأعترف لهم بالجميل وأبقى دوماً وفيًا لتعاليمهم.

أن أزال مهنتي بوازع من ضميري لما فيه صالح الصحة العمومية، وأنلا أقصر أبداً في مسؤوليتي وواجباتي تجاه المريض وكرامته الإنسانية.

أن ألتزم أثناء ممارستي للصيدلة بالقوانين المعمول بها وبأدب السلوك والشرف، وكذا بالاستقامة والترفع.

أن لا أفشي الأسرار التي قد تعهد إلى أو التي قد أطلع عليها أثناء القيام بمهامي، وأن لا أوافق على استعمال معلوماتي لإفساد الأخلاق أو تشجيع الأعمال الإجرامية.

لأحضى بتقدير الناس إن أنا تقيدت بعهودي، أو أحتقر من طرف زملائي إن أنا لم أفي بالتزاماتي.

والله على ما أقول شهيد.



المملكة المغربية
جامعة محمد الخامس بالرباط
كلية الطب والصيدلة



رقم الأطروحة: 82

سنة: 2022

شهادة التسمم بالزيوت المغشوشة بالمغرب سنة 1959

أطروحة

قدمت ونوقشت علانية يوم: 2022/ /

من طرف

السيد عثمان ماعي

من مواليد 24 يونيو 1996 في الخميسات

صيدلاني داخلي بالمركز الاستشفائي الجامعي ابن سينا

لنيل شهادة

دكتور في الصيدلة

الكلمات الأساسية: الفوسفات العضوي، TOCP، تسمم الزيوت المغشوشة

أعضاء لجنة التحكيم:

رئيسة

مشرف

عضو

عضو

عضو

السيدة مينة آيت القاضي

أستاذة في علم السموم.

السيد رشيد الجاودي

أستاذ في علم السموم

السيد ياسر بو سليمان

أستاذ في علم السموم

السيد جواد الحارثي

أستاذ في علم السموم

السيد مصطفى بو عطية

أستاذ في الكيمياء التحليلية والبروماتولوجيا