
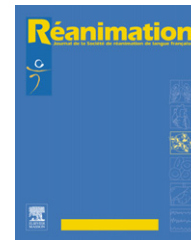




Disponible en ligne sur
 ScienceDirect
www.sciencedirect.com

Elsevier Masson France

www.em-consulte.com



MISE AU POINT

Intoxications par les pesticides organophosphorés : nouveaux concepts

Organophosphorus poisoning: New concepts

H. Thabet^{a,*}, N. Brahmi^b, N. Kouraïchi^b, H. Elghord^b, M. Amamou^b

^a Centre d'assistance médicale urgente, service des urgences médicales et toxicologiques, 10, rue Aboukacem-Chebbi, Montfleury, 1008 Tunis, Tunisie

^b Centre d'assistance médicale urgente, service de réanimation médicale et toxicologique, 10, rue Aboukacem-Chebbi, Montfleury, 1008 Tunis, Tunisie

Reçu le 25 avril 2009 ; accepté le 6 mai 2009
Disponible sur Internet le 2 juin 2009

MOTS CLÉS

Intoxication ;
Organophosphoré ;
Atropine ;
Oximes ;
Alcalinisation ;
Sulfate de magnésium

Résumé Les intoxications aiguës par les pesticides organophosphorés (OP) sont responsables d'une lourde mortalité mondiale, en particulier dans les pays en voie de développement à fort potentiel agricole. L'essentiel de cette mortalité concerne les ingestions dans un but suicidaire. Ces produits OP sont responsables d'intoxications de gravité variable selon la nature du composé et des quantités ingérées. Le tableau clinique résulte d'une inhibition des cholinestérases aussi bien de la jonction synaptique des fibres du système nerveux central que des érythrocytes ou du plasma (appelées alors pseudocholinestérases). Il comporte classiquement trois syndromes : muscarinique, nicotinique et encéphalique pouvant coexister chez un même malade. La prise en charge précoce et adéquate nécessite des moyens de réanimation symptomatique pas toujours disponibles dans les pays aux ressources limités. Le traitement antidotique comporte l'administration d'atropine et d'oximes. L'administration systématique de ces derniers reste cependant un sujet de controverse, vu leur efficacité inconstante, dépendante de certains paramètres tels que le type d'OP ou le délai d'administration. La décontamination digestive par lavage gastrique pourrait être utile uniquement dans l'heure suivant l'ingestion et après stabilisation du patient. Le charbon activé n'a pas de place au vu des dernières études. D'autres thérapeutiques prometteuses sont en cours d'évaluation comme l'alcalinisation ou l'administration de sulfate de magnésium.

© 2009 Société de réanimation de langue française. Publié par Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.

KEYWORDS

Poisoning;

Summary Organophosphorus poisoning (OP) represents a major clinical concern responsible of persistent elevated mortality in the developing countries and resulting in frequent emergent hospital admission. Acute OP toxicity is primarily caused by the inhibition of cholinesterases. Diagnosis is based on specific clinical features including muscarinic and nicotinic overstimulation

* Auteur correspondant.

Adresses e-mail : hafedh.thabet@rns.tn, nadhaf@gnet.tn (H. Thabet).

Organophosphorus;
Atropine;
Oxime;
Alkalinisation;
Magnesium sulphate

as well as reduced activity of both erythrocyte acetylcholinesterases and plasma butyrylcholinesterases. Treatment should firstly guarantee adequate breathing and circulation. Control of excessive neurostimulation is obtained with the administration of atropine sulphate as muscarinic receptor antagonist and an oxime as a cholinesterase reactivator, in spite of the lack of evidence-based data. Gastrointestinal decontamination should only be considered for patients who present within 1 h after the ingestion of a significant OP amount and only after stabilisation. Regarding activated charcoal, there is no evidence for its efficiency. The interest of several affordable therapies including magnesium sulphate and alkalinisation that may complete present therapies is currently investigated.

© 2009 Société de réanimation de langue française. Published by Elsevier Masson SAS. All rights reserved.

Introduction – épidémiologie

Les organophosphorés (OP) sont des toxiques potentiellement létaux en cas d'intoxication aiguë. Ces intoxications souvent volontaires sont fréquentes, particulièrement dans les pays en voie de développement avec une fréquence avoisinant trois million d'intoxications par an dans le monde entier et une mortalité de l'ordre de 200 000 personnes par an [1–3]. En Tunisie, l'intoxication OP représente 11 % de l'ensemble des intoxications aiguës vues aux urgences d'un centre de référence en toxicologie à Tunis. La prise en charge essentiellement symptomatique et antidotique, reste parfois difficile en raison de la non-disponibilité des moyens de réanimation dans certains pays ou encore du peu de preuve concernant les différentes thérapeutiques utilisées; en particulier le rôle des oximes demeure un sujet de controverse. D'autres thérapeutiques sont actuellement en cours d'évaluation telles que le sulfate de magnésium ou l'alcalinisation et pourront éventuellement enrichir dans le futur l'arsenal thérapeutique dans ce type d'intoxication [3].

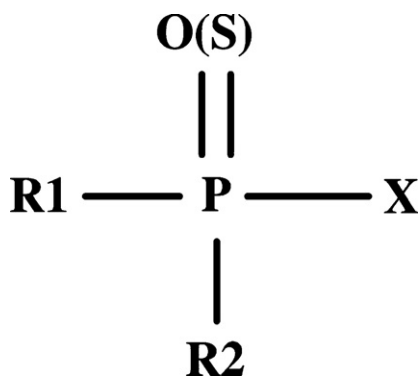


Figure 1 Structure commune aux esters organophosphorés. X: déterminant majeur des classes qui est soumis à l'hydrolyse; R1 et R2: groupement diméthoxy, diéthoxy, autre dialkoxy, diamino, chloré ou autre dialkoxy substitué, trithioalkyl, triphényl éventuellement substitué, constituant mixte.

Structure chimique et classification des OP

Les composés OP ont une structure chimique et un mode d'action commun [4]. Leur formule générale a été définie par Schrader (Fig. 1) [5]. Le substituant X est celui qui sera soumis à l'hydrolyse; selon sa valeur, quatre classes principales d'importance variable peuvent être définies:

- la classe I où X contient un ammonium quaternaire; les OP de cette classe possèdent un puissant pouvoir toxique et ne sont pas utilisés en agriculture;
- la classe II: X = F; les OP de la classe II sont aussi toxiques que ceux de la classe I, ils possèdent, en outre, une forte tension de vapeur. Ces deux propriétés expliquent leur utilisation prédominante comme gaz de combat (tabun) tandis que peu d'entre eux ont été utilisés en agriculture tels que le diméthoate et le fenthion, responsables de la majorité des décès [6], et le dichlorvos (DDVP) qui est à l'origine de la plupart des intoxications aiguës dans notre pays;
- la classe III: X = CN, OCN, SCN ou un halogène autre que F; les OP de la classe III ont une toxicité intermédiaire entre les classes II et IV. Certains, comme le sarin, ont été également utilisés comme gaz de combat;
- la classe IV: X = autre substituant; les OP de la classe IV regroupent la plupart des produits en agriculture.

Dans la plupart des cas, le substituant X est fixé par une liaison P–O ou P–S, plus rarement P–N ou P–C. Les produits de cette classe possèdent des composés R-diéthyl (2 C₂H₅), diméthyl (2 CH₃) ou isopropyl (S–C₃H₇) (Fig. 2) [7–9]. D'une façon générale, les OP possédant la fonction P=O sont des inhibiteurs directs et rapides des enzymes [3,8,9]. Les OP contenant la fonction P=S sont des inhibiteurs indirects qui sont métabolisés en leur composé actif P=O comme le parathion qui se transforme en paraxon, son métabolite actif [3,8,9]; ces produits sont caractérisés par une forte liposolubilité et une grande affinité aux tissus, en particulier au niveau du système nerveux central. Ces caractéristiques sont à l'origine d'une inactivation prolongée de l'enzyme et par conséquent d'intoxications graves [7] et surtout de complications neurologiques sévères en rapport avec

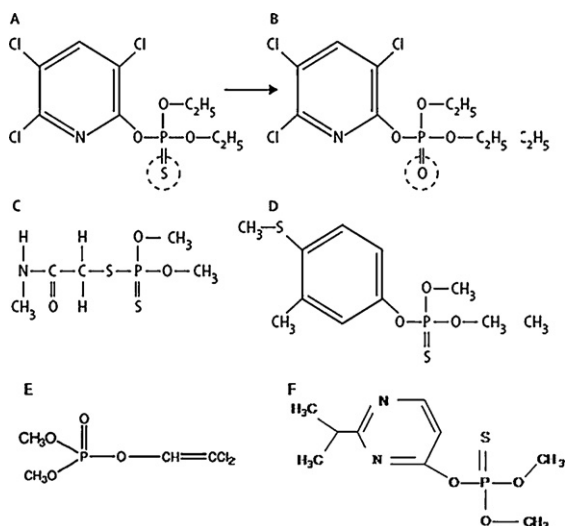


Figure 2 Structure des organophosphorés destinés à l'usage agricole et responsables de la plupart des intoxications. A. Chlorpyrifos. B. Chlorpyrifos oxon (forme active du chlorpyrifos après désulfuration et contenant deux groupements éthyl attachés au P. C. Fenthion. D. Diméthoate. F. Diazinon contenant deux groupements méthyle attachés au P=S et doivent être transformés en leurs formes actives (P=O). E. Dichlorvos (DDVP) contenant deux groupements méthyle.

l'anoxie cérébrale, rencontrées surtout avec le parathion et le dichlorvos [3].

Mécanismes d'action

Après absorption, de nombreux OP doivent être activés par des oxydases, des hydrolases et des transférases au niveau hépatique avant d'être toxiques pour l'homme [10], la connaissance de ces mécanismes permettant de déterminer le délai d'apparition des manifestations toxiques.

Action sur la synapse cholinergique : inhibition des cholinestérases

Les OP, très lipophiles, franchissent aisément toutes les barrières biologiques et se fixent de façon covalente aux cholinestérases de la jonction synaptique des fibres du système nerveux central, non dosables en pratique courante. Ils se fixent également aux acétylcholinestérases érythrocytaires (AChE-Er) et aux pseudo-cholinestérases ou « butyrylcholinestérases » du foie et du plasma. Ces dernières sont très sensibles mais peu spécifiques, renseignant généralement sur une exposition à un inhibiteur des cholinestérases. Même si une faible quantité franchit la barrière hématoencéphalique, elle suffit pour inhiber en quelques secondes pratiquement toute l'activité acétylcholinestérasique (AChE) [2,11]. Il s'agit d'une véritable lésion biochimique puisque les OP viennent occuper, en le phosphorylant, le site estérasique de l'enzyme, s'opposant ainsi à l'hydrolyse physiologique de l'acétylcholine en choline et en acide acétique. Soixante-quinze grammes d'acétylcholine sont normalement hydrolysables en une heure par 1 mg

d'enzyme [11]. La déphosphorylation de l'enzyme inhibée par l'OP est très lente ; dans un deuxième temps, la phosphorylation devient irréversible par déalkylation ; c'est le phénomène d'« aging » ou vieillissement de l'enzyme qui devient, d'une part, non fonctionnelle et, d'autre part, non réactivable [2,12,13]. Dans ce cas, c'est la synthèse de nouvelles cholinestérases qui permettra le retour à une activité fonctionnelle normale. Le résultat de l'inhibition des cholinestérases est l'accumulation d'acétylcholine ; ce dernier est le médiateur chimique de la transmission de l'influx nerveux au niveau des ganglions du système nerveux autonome et de la jonction neuromusculaire (récepteurs nicotiniques), des fibres postganglionnaires du système parasympathique (récepteurs muscariniques, inhibés par l'atropine) et du système nerveux central [2,3,9,11–16].

Effets sur d'autres systèmes enzymatiques

Certains OP peuvent phosphoryler une protéine du système nerveux central, la *neuropathy target esterase* (NTE) encore dénommée estérase neurotoxique en raison de ses propriétés neurotoxiques. Cette enzyme se retrouve également dans les leucocytes et les plaquettes. La diminution de sa forme lymphocytaire est un facteur prédictif de survenue d'une neuropathie postintervalle [14,15].

Manifestations cliniques de l'intoxication aiguë

Classiquement trois syndromes caractérisent ce type d'intoxication.

Le syndrome muscarinique

Le syndrome muscarinique associe des signes oculaires avec myosis, troubles de l'accommodation, photophobie, douleurs oculaires en cas de contact direct avec l'œil ; des signes respiratoires avec bronchospasme, hypersécrétion lacrymale, sudorale, nasale, salivaire et bronchique pouvant entraîner un véritable œdème pulmonaire, des signes digestifs avec spasmes gastro-intestinaux et coliques, incontinence fécale, nausées et vomissements, des signes cardiovasculaires avec hypotension artérielle par vasoplégie, bradycardie, puis arrêt cardiaque [2,3,9,16].

Le syndrome nicotinique

Le syndrome nicotinique associe des fasciculations musculaires et des crampes, puis une asthénie rapidement croissante par atteinte de la plaque motrice évoluant vers la paralysie des muscles striés et l'arrêt respiratoire. Ces signes sont d'apparition plus tardive et signalent la gravité de l'intoxication [9,11]. Une mydriase par excitation du ganglion cervical supérieur, si le toxique n'a pas été en contact avec l'œil, peut être observée. Une hypertension artérielle avec tachycardie peut s'observer au début de l'intoxication.

Le syndrome central

Enfin, le syndrome central associe des troubles du comportement avec ataxie, des crises convulsives intenses de type tonico-clonique, une encéphalopathie avec coma temporaire de la dépression respiratoire. Ces différents symptômes sont diversement associés en fonction des caractéristiques du produit et du mode d'intoxication [3,9,11,16].

Ces signes sont corrélés au degré de baisse de l'AChE et apparaissent en général lorsque celle-ci s'abaisse au-dessous de 50 % ; une inhibition de plus de 90 % est à l'origine d'intoxications graves [2,9,17,18] (Tableau 1).

Complications neurologiques

Le syndrome intermédiaire

Il s'agit d'une atteinte neuromusculaire survenant 24 à 96 heures après l'intoxication aiguë. Elle survient habituellement sans que ce soit la règle après rétrocession 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. La pathogénie de l'atteinte neuromusculaire du syndrome intermédiaire paraît relever d'un trouble de la transmission neuromusculaire. Au plan électrophysiologique, l'électromyogramme d'importance capitale met en évidence une diminution du potentiel d'action en réponse à une stimulation rapprochée et la disparition de ces anomalies pour des fréquences plus basses. Les anomalies électrophysiologiques précèdent leur expression clinique. On peut également discuter dans la pathogénie de ce syndrome une toxicité prolongée des produits lipophiles ou un traitement antidotique insuffisant par les régénérateurs des cholinestérases quoi que ce dernier point reste controversé [19,20].

La neuropathie tardive

Il s'agit d'une polyneuropathie survenant une à trois semaines après l'intoxication initiale. Il s'agit d'une

atteinte sensitivomotrice, prédominante au niveau des membres inférieurs avec 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. Ce syndrome évolue sur une période d'une année avec possibilité de séquelles. Sur le plan étiopathogénique, cette neuropathie tardive induite par les composés OP est indépendante de l'inhibition des cholinestérases. Contrairement au syndrome intermédiaire, elle résulte plutôt de la phosphorylation de la NTE [15,21].

Le syndrome extrapyramidal

Il associe une hypertonie de type extrapyramidal, un tremblement de repos avec exagération des réflexes ostéotendineux. La richesse du système extrapyramidal en synapses cholinergiques pourrait expliquer cette complication. Il s'agit d'une complication spontanément résolutive au bout de quelques jours. La bromocriptine a été essayée chez certains patients avec des résultats intéressants [22].

Traitement

Traitement symptomatique

Le traitement symptomatique est primordial et doit être instauré le plus tôt possible afin de préserver les fonctions vitales. Le traitement symptomatique est essentiellement respiratoire et repose sur les différentes mesures de libération des voies aériennes et d'oxygénothérapie qui peuvent aller jusqu'à l'intubation et la ventilation contrôlée du patient [3,11,23,24]. Son efficacité peut être limitée en cas d'afflux massif de patients intoxiqués. En cas de défaillance hémodynamique, due dans la plupart des cas à une vasoplégie, un remplissage vasculaire de 500 à 1000 ml (10–20 ml/kg) de sérum salé toutes les 15 à 20 minutes est recommandé [3,25]. La survenue de troubles du rythme et de conduction résistant aux traitements classiques, peut nécessiter le recours au sulfate de magnésium dont les effets antiarythmiques sont d'autant plus intéressants dans ce contexte que ce produit présente un effet inhibiteur des canaux N-méthyl D-aspartate (NMDA) [26].

Tableau 1 Relation entre la sévérité clinique d'une intoxication aux organophosphorés et la réduction de l'activité acétylcholinestérasique (AChE).

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, œdème pulmonaire, détresse respiratoire, hypotension, coma, convulsions

Traitement spécifique

Il comporte un traitement anticholinergique (le sulfate d'atropine) et un régénérateur des cholinestérases (les oximes). Ces deux thérapeutiques ont été introduites dans la pratique courante à partir de 1950 sans aucun essai clinique. Leur utilisation doit être modulée en fonction de la présentation clinique [3].

Le sulfate d'atropine

Le sulfate d'atropine, véritable antidote dans les intoxications OP, représente l'essentiel du traitement physiopathologique ou le *gold standard* [3,27,28]. L'atropine agit en quelques minutes au niveau des récepteurs muscariniques et des récepteurs cholinergiques centraux [25]. Le but de l'utilisation de l'atropine est d'améliorer la fonction respiratoire et de diminuer le syndrome cholinergique. Selon l'Organisation mondiale de la santé, il est recommandé de l'utiliser par voie intraveineuse à la dose de 0,5 à 2 mg (0,03 mg/kg), à répéter toutes les cinq à dix minutes jusqu'au tarissement des sécrétions bronchiques, ensuite toutes les une à quatre heures en fonction de la réapparition des signes muscariniques [29]. Il n'est pas besoin de provoquer l'apparition de signes anticholinergiques comme une mydriase, une sécheresse des muqueuses et/ou une tachycardie qu'il faut plutôt considérer comme des signes de surdosage. Certains auteurs recommandent une administration continue qui serait supérieure aux injections en bolus [3]. À l'heure actuelle, il existe 30 protocoles d'administration d'atropine au cours de l'intoxication aiguë aux OP [27], sans aucune étude de haut niveau, comparant les différents régimes d'administration d'atropine [3,16]. Certains patients peuvent nécessiter de très fortes doses d'atropine (jusqu'à plusieurs centaines de milligramme en 24 heures) pour reverser les manifestations cholinergiques. L'effet indésirable le plus redouté de l'atropine est le délire avec agitation qui implique l'arrêt et/ou la diminution des doses selon le cas [3].

Le méthylsulfate de pralidoxime (PAM-2)

Le PAM-2 (Contrathion®), synthétisé au Japon en 1956, représente la première oxime réactivatrice des cholinestérases [30]. Le PAM-2 régénère surtout l'acétylcholinestérase au niveau des plaques terminales musculaires motrices, où l'atropine n'agit pas, mais agit également au niveau du système nerveux périphérique [28,31]. Son action consiste à réactiver par hydrolyse, pendant les premières 24 heures, l'AChE phosphorylée inactivée par les OP; il doit être utilisé précocement avant le vieillissement de l'enzyme survenant pour certains produits en quelques minutes [32], en complément du traitement par l'atropine car il se lie passagèrement lui-même aux cholinestérases [3,25,29,34]. De même, il doit être utilisé à des doses adéquates comme il est recommandé par l'Organisation mondiale de la santé et selon les études animales : un bolus de 30 mg/kg suivi d'une dose d'entretien supérieure à 8 mg/kg par heure [33,35]. Le PAM-2 semble être peu efficace sur les OP contenant un groupement diméthyl (paraxon-méthyl, malathion, fenthion, diméthoate...) ainsi que sur les OP ayant un groupement P=S, lorsqu'il existe une réinhibition rapide de l'enzyme réactivée, et en l'absence d'une affinité pour le

complexe OP-AChE [3,7,28,35-37]. Récemment, une étude contrôlée randomisée faite en Inde [33], rapporte un effet bénéfique des fortes doses de pralidoxime dans une population de 200 intoxications modérées aux OP. Le protocole utilisé consistait en une dose de charge de 2 g puis 1 g/h ou toutes les quatre heures pendant 48 heures puis 1 g toutes les quatre heures jusqu'à l'amélioration. Cette étude trouve une mortalité plus faible dans le groupe forte dose 8 % versus 1 % avec réduction de la durée de la ventilation mécanique cinq versus dix jours. Cette étude a été largement critiquée en raison tout d'abord de l'exclusion des patients les plus graves de l'étude et de l'absence d'identification par le laboratoire du type d'OP, ni du niveau de baisse de l'AChE. À l'heure actuelle, et après analyse de toutes les données de la littérature concernant l'utilisation des oximes au cours des intoxications aiguës OP chez l'homme, les résultats restent controversés quant à leur efficacité, surtout en présence d'une hétérogénéité des produits (diméthyl vs diéthyl), des circonstances de l'intoxication et de l'absence d'un protocole uniforme concernant les doses et la durée du traitement [35,37,38]. Pour cette raison, des études prospectives randomisées doivent être lancées afin d'avoir une attitude consensuelle concernant l'efficacité des oximes. Ces études doivent tenir compte de la sévérité de l'intoxication jugée sur la présentation clinique, le degré de baisse de l'AChE-Er, le délai de prise en charge et la nature de l'OP [28].

Traitement évacuateur

Après une ingestion, une décontamination digestive par lavage gastrique et/ou administration de charbon activé peut être discutée.

Le lavage gastrique

En l'absence d'études randomisées, le lavage gastrique garde sa place au cours des intoxications aiguës par ingestion d'un OP. Il doit être pratiqué précocement, dans un délai d'une heure, en raison de l'absorption rapide des OP [3]. Un lavage gastrique tardif au-delà de 12 heures, voire répété serait utile pour certains auteurs [39] mais son intérêt reste controversé [40,41].

Le charbon activé

À l'heure actuelle et selon les résultats d'une étude prospective randomisée réalisée sur un effectif de 4632 patients, ou trois groupes de patients ont été évalués (pas de charbon activé, dose unique et doses multiples), le charbon activé n'a pas montré d'efficacité au cours de ces intoxications aiguës, aussi bien à dose unique qu'à doses répétées, et ce, en raison de l'absorption rapide des OP [42].

Autres thérapeutiques

L'alcalinisation

L'acidose est un facteur majeur qui peut influencer le pronostic au cours des intoxications par OP. Ainsi, il a été démontré l'existence d'une bonne corrélation entre les troubles acidobasiques et la sévérité de l'intoxication ($p < 0,0001$) [43]. L'alcalinisation a été proposée pour corriger l'acidose et améliorer le pronostic de ces intoxications,

mais le mécanisme d'efficacité exact de cette thérapeutique n'est pas bien établi. Certaines hypothèses ont été proposées telles qu'une augmentation de la clairance d'élimination en facilitant l'hydrolyse de la portion ester de l'OP [44,45], un remplissage vasculaire et l'amélioration de la perfusion tissulaire [46], un effet direct sur le fonctionnement neuromusculaire [47]. L'alcalinisation est souvent utilisée dans le traitement de l'intoxication OP en Brésil et en Iran, à la place des oximes [48]. L'objectif exact de l'alcalinisation et la dose de bicarbonate à administrer ne sont pas bien établis; un pH artériel entre 7,45 et 7,55 a été préconisé par Proudfoot et al. [49] et entre 7,46 et 7,48 pour Balali-Mood et al. [48]. Cependant la méta-analyse de Roberts et Buckley [50] a conclu à l'absence d'évidence quant à l'utilité des bicarbonates dans le traitement de l'intoxication OP.

Le sulfate de magnésium

En bloquant les canaux calciques, le sulfate de magnésium réduit la sécrétion d'acétylcholine par les terminaisons présynaptiques, améliorant ainsi le fonctionnement au niveau de la jonction neuromusculaire et réduisant la stimulation de système nerveux central suite à l'activation des récepteurs NMDA [3,26]. L'utilisation de cette thérapeutique au cours de l'intoxication par OP a permis de réduire la mortalité (0/11 [0%] vs 5/34 [14,7%]; $p < 0,01$) [51]. Mais l'effectif réduit et les erreurs méthodologiques de l'étude ne permettent pas de recommander formellement à l'heure actuelle le sulfate de magnésium au cours de ces intoxications.

Conclusion

Les OP sont responsables, en cas d'intoxication aiguë, d'une toxicité variable pourvoyeuse d'une mortalité encore élevée. La prise en charge reste axée sur le traitement symptomatique et antidotique principalement par l'administration d'atropine et d'oximes. L'indication de ces derniers reste un sujet de discussion rendant nécessaire l'élaboration d'études contrôlées randomisées évaluant leur efficacité notamment en fonction du produit ingéré et des différentes présentations cliniques.

Conflits d'intérêts

Aucun.

Références

- [1] Eddleston M, Phillips MR. Self-poisoning with pesticides. *BMJ* 2004;328:42–4.
- [2] Worek F, Koller M, Thiermann H, Szincz L. Diagnostic aspects of organophosphate poisoning. *Toxicology* 2005;214:182–9.
- [3] Eddleston M, Buckley NA, Eyer P, Dawson AH. Management of acute organophosphorus pesticide poisoning. *Lancet* 2008;371:597–607.
- [4] Biljana A, Safiyya MA, Sin Eng C. Interethnic variability of plasma paraxonase (PON1) activity towards organophosphates and PON1 polymorphisms among Asian populations: A short review. *Ind Health* 2008;46:309–17.
- [5] Biljana A, Milos PS. Unequal efficacy of pyridinium oximes in acute organophosphate poisoning. *Clin Med Res* 2007;5:71–82.
- [6] Roberts DM, Karunaratna A, Buckley N, Manuweera G, Rezvi Sheriff MH, Eddleston M. Influence of pesticide regulation on acute poisoning death in Sri Lanka. *Bull World Health Organ* 2003;81:789–98.
- [7] Eddleston M, Eyer P, Worek F, Mohamed F, Senarathna L, Meyer VL, et al. Difference between organophosphorus insecticide in human self-poisoning: a prospective cohort study. *Lancet* 2005;366:1452–8.
- [8] Evgenidou E, Konstantinou I, Fytianos K, Albanis T. Study of the removal of dichlorvos and dimethoate in a titanium dioxided-mediated photocatalytic process through the examination of intermediates and the reaction mechanism. *J Hazard Mater* 2006;137:1056–64.
- [9] Milan Jokanović, Miloš P, Stojiljković. Current understanding of the application of pyridinium oximes as cholinesterase reactivators in the treatment of organophosphate poisoning. *Eur J Pharmacol* 2006;553:10–7.
- [10] Hayes W. Organic phosphorus pesticides. In: *Pesticides studied in man*. Baltimore: Williams & Wilkins; 1982. p. 284–435.
- [11] Bismuth C. Armes chimiques, description et risques toxiques. *Reanim Urg* 1993;2:625–33.
- [12] Fleisher JH, Harris LW. Dalkylation as a mechanism for aging of cholinesterase after poisoning with pinacolyl methylphosphorofluoridate. *Biochem Pharmacol* 1965;14:641–50.
- [13] Worek F, Thiermann H, Szincz L, Eyer P. Kinetic analysis of interactions between human acetylcholinesterase, structurally different organophosphorus compounds and oximes. *Bioch Pharmacol* 2004;68:2237–48.
- [14] Lotti M, Moretto A. Inhibition of lymphocytic neuropathy target esterase predicts the development of organophosphate polyneuropathy in man. *Hum Toxicol* 1986;5:114.
- [15] Moretto A, Lotti M. Poisoning by organophosphorus insecticides and sensory neuropathy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1998;64:463–8.
- [16] Aardema H, Meertens JHJM, Ligtenberg JJM, Peters-Polman OM, Tulleken JE, Zijlstra JG. Organophosphorus pesticide poisoning: cases and developments. *Neth J Med* 2008;149:149–53.
- [17] Thiermann H, Szincz L, Eyer P, Zilker T, Worek F. Correlation between red blood cell acetylcholinesterase activity and neuromuscular transmission in organophosphate poisoning. *Chem Biol Interact* 2005;157:345–7.
- [18] Brahmi N, Mokline A, Kouraichi N, Ghorbel H, Blel Y, Thabet H, et al. Prognostic value of human erythrocyte acetyl cholinesterase in acute organophosphate poisoning. *Am J Emerg Med* 2006;24:822–7.
- [19] Jayawardane P, Dawson AH, Weerasinghe V, Karalliedde L, Buckley NA, Senanayake N. The spectrum of intermediate syndrome following acute organophosphate poisoning: a prospective cohort study from Sri Lanka. *PLoS Med* 2008;5:1143–53.
- [20] Senanayake N, Karalliedde L. Neurotoxic effects of organophosphorus insecticides: An intermediate syndrome. *N Eng J Med* 1987;316:761–3.
- [21] Aaron CK. Organophosphate poisoning-induced intermediate syndrome: Can electrophysiological changes help predict outcome? *PLoS Med* 2008;5:117–8.
- [22] Brahmi N, Gueye PN, Thabet H, Kouraichi N, Ben Salah N, Amamou M. Extrapyramidal syndrome as a delayed and reversible complication of acute dichlorvos organophosphate poisoning. *Vet Human Toxicol* 2004;46:187–9.
- [23] Saïssy JM, Rüttimann M. Intoxications par les organophosphorés. Consensus d'actualisation Sfar : médecine d'urgence, 1999.
- [24] Sungur M, Güven M. Intensive care management of organophosphate insecticide poisoning. *Crit Care* 2001;5:211–5.

- [25] Eddleston M, Dawson AH, Karalliedde L, Dissanayake W, Hittarage A, Azher, et al. Early management after self-poisoning with an organophosphorus or carbamate pesticide: a treatment protocol for junior doctors. *Crit Care* 2004;8:R391–7.
- [26] Pajoumand A, Shadnia A, 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.
- [27] Eddleston M, Buckley NA, Cheekets H, et al. Speed of initial atropinisation in significant organophosphorus poisoning: a systematic comparison of recommended regimens. *J Toxicol Clin Toxicol* 2004;42:865–75.
- [28] Buckley N, Eddleston M, Szinicz L. Oximes for acute organophosphate pesticide poisoning: Review. *Cochrane Database Syst Rev* 2005;1: CD 005085.
- [29] Haywood PT, Karalliedde L. Management of poisoning due to organophosphorus compounds. *Current Anaesth Crit Care* 2000;11:331–7.
- [30] Namba T, Hiraki K. PAM (pyridine-2-aldoxime methiodite) therapy for alkyl-phosphahate poisoning. *JAMA* 1958;166:1834–9.
- [31] Eyer P, Buckley N. Pralidoxime for organophosphate poisoning. *Lancet* 2006;368:2110–1.
- [32] Hoffmann U, Papendorf T. Organophosphate poisonings with parathion and dimethoate. *Intensive Care Med* 2006;32:464–8.
- [33] Pawar KS, Bhoite RR, Pillay CP, Chavan SC, Malshikare DS, Garad SG. Continuous pralidoxime infusion versus repeated bolus injection to treat organophosphorus pesticide poisoning: a randomised controlled trial. *Lancet* 2006;368:2136–41.
- [34] Bismuth C. Les oximes. In: Baud FJ, Barriot P, Riou B, editors. *Les antidotes*. Paris: Masson; 1992. p. 227–46.
- [35] Peter JV, Moran JL, Graham P. Oxime therapy and outcomes in human organophosphate poisoning: An evaluation using meta-analytic techniques. *Crit Care Med* 2006;34:502–10.
- [36] Woek F, Diepold C, Eyer P. Dimethylphosphoryl-inhibited human cholinesterase: Inhibition, reactivation, and aging kinetics. *Arch Toxicol* 1999;73:7–14.
- [37] Eddleston M, Szinicz L, Eyer P, Buckley N. Oximes in acute organophosphate pesticide poisoning: a systematic review of clinical trials. *QJM* 2002;95:275–83.
- [38] Eddleston M, Singh S, Buckley N. Organophosphorus poisoning (acute). *Clin Evid* 2005;13:1744–55.
- [39] Gu YL, Wan WG, Xu ML, Zou HJ. Gastric lavage for organophosphate pesticide poisoned patients in Chinese. *Zhonghua Lao Dong Wei Sheng Zhi Ye Bing Za Zhi* 2004;22:388–90.
- [40] Li Y, Yu X, Wang Z, Wang H, Zhao X, Cao YP, et al. Gastric lavage in acute organophosphorus pesticide poisoning: a randomised controlled trial of multiple vs single gastric lavage in unselected acute organophosphorus pesticide poisoning. *BMC Emerg Med* 2006;6:10.
- [41] Li Y, Tse ML, Gawarammana I, Buckley N, Eddleston M. Systematic review of controlled clinical trials of gastric lavage in acute organophosphorus pesticide poisoning. *Clin Toxicol* 2009;47:179–92.
- [42] Eddleston M, Juszczak E, Buckley NA, Senarathna L, Mohamed F, Dissanayake W, et al. Multiple dose activated charcoal in acute self-poisoning: a randomized controlled trial. *Lancet* 2008;371:579–87.
- [43] Jiung-Hsiun Liu, Che-Yi Chou, Yao-Lung Liu, Pen-Yuan Liao, Po-Wen Lin, Hsin-Hung Lin, et al. Acid–base interpretation can be the predictor of outcome among patients with acute organophosphate poisoning before hospitalization. *Am J Emerg Med* 2008;26:24–30.
- [44] Broomfield CA, Morris BC, Anderson R, Josse D, Masson P. Kinetics of nerve agent hydrolysis by a human plasma enzyme. *Chemical of Biological Medical Treatments Symposium III*. Spiez, Switzerland, 2000.
- [45] Garcia-Repetto R, Martinez-Repetto M. The influence of pH on the degradation kinetics of some organophosphate pesticides in aqueous solution. *Vet Hum Toxicol* 1996;4:202–4.
- [46] Wong A, Sandron CA, Magalhaes AS, Rocha LCS. Comparative efficacy of pralidoxime vs sodium bicarbonate in rats and humans severely poisoned with OP pesticide poisoning. *J Toxicol Clin Toxicol* 2000;38:554–5.
- [47] Beekley, Cullom DL, Brechue WF. Hypercapnic impairment of neuromuscular function is related to afferent depression. *Eur J Appl Physiol* 2003;1:105–10.
- [48] Balali-Mood M, Ayati MH, Ali-Akbarian H. Effect of high doses of sodium bicarbonate in acute organophosphorus pesticide poisoning. *Clin Toxicol* 2005;43:571–4.
- [49] Proudfoot AT, Krenzelok EP, Vale JA. AACT/EAPCCT position paper on urinary alkalinisation. *J Toxicol Clin Toxicol* 2004;42:1–26.
- [50] Roberts D, Buckley NA. Alkalinisation for organophosphorus pesticide poisoning. *Cochrane database Syst Rev* 2005;1: CD004897.
- [51] Payoumand A, Shadnia A, 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.