

UNIVERSITE SIDI MOHAMED BEN ABDELLAH
FACULTE DES SCIENCES ET TECHNIQUES – FES
DEPARTEMENT DES SCIENCES DE LA VIE



PROJET DE FIN D'ETUDES

Licence en Sciences & Techniques :

Biologie & Santé

**Intoxications aiguës par l'alpha chloralose :
Étude épidémiologique (1989-2009) et analytique
par la mise au point d'une technique d'analyse.**

Présenté Par : Mlle ELGHEZAOUY Fatima Zahra.

Encadré par :

Pr. YAMANI Jamal : FST FES

Pr. ACHOUR Sanae : CHU-II FES

Soutenu le : 14/06/2011

Devant le jury composé de :

- Pr. YAMANI Jamal : Président
- Pr. ACHOUR Sanae : Encadrante
- Pr. HALOTI Saïd : Examineur

Année Universitaire : 2010-2011

Sommaire

Présentation du lieu de stage	5
INTRODUCTION.....	7
<i>Partie I</i> : Monographie de l'intoxication par l'alpha chloralose	9
<i>I. Introduction — Historique</i>	10
<i>II. Toxicocinétique</i> :	11
<i>III. Physiopathologie</i> :	11
1. Action sur le système nerveux :	11
2. Action sur l'appareil respiratoire :	12
3. Action sur le système cardiovasculaire :	12
4. Autres effets :	12
<i>IV. Signes cliniques</i> :	13
1. Signes neurologiques :	13
2. Signes respiratoires :	14
3. Signes cardiovasculaires :	14
4. Autres signes	14
<i>V. Examens complémentaires</i> :	15
1. Électroencéphalogramme :	15
2. Électromyogramme	15
3. Anomalies biologiques :	15
4. Analyse toxicologique :	16
<i>VI. Traitement</i>	16
1. Traitement évacuateur :	16
2. Traitement symptomatique :	16
<i>VII. Évolution et pronostic</i> :	17

<i>Partie II</i> :Matériels_Et_Méthodes.....	18
I. Etude épidémiologique :.....	19
I.1 Critères d’inclusion :.....	19
I.2 Fiche patient :.....	19
I.3 Analyses des données :.....	20
II. Etude pratique :.....	20
II.1 Technique d’analyse :.....	20
II.1.1 Principe :.....	20
II.1.2 Réactifs et mode de préparation :.....	21
II.1.3 Mode opératoire :.....	21
II.1.4 Résultats et interprétations :.....	22
II.2 Détermination de la limite de détection :.....	23
II.3 Analyse toxicologique :.....	23
<i>Partie III</i> :Résultats.....	24
I. Résultats théoriques :.....	25
I.1 Caractéristiques épidémiologique.....	25
I.1.1 Fréquence globale :.....	25
I.1.2 Répartition dans l’espace :.....	25
• Distribution selon la formation sanitaire :.....	25
I.1.3 Répartition dans le temps :.....	26
• Distribution annuelle :.....	26
• Distribution saisonnière :.....	27
• Distributions mensuelle :.....	27
I.2 Caractéristique du patient intoxiqué :.....	28
• Distribution selon le sexe :.....	28
• Distribution liées à l’âge :.....	29
I.3 Caratéristiques relatives à l’intoxication :.....	29

• Distribution selon les circonstances :	29
• Distribution selon la voie d'intoxication :	30
• Distribution selon la symptomatologie :	30
• Distribution selon les signes cliniques :	30
• Distribution selon la gradation :	32
• Distribution selon le traitement :	32
• Distribution selon l'évolution :	33
I.4 Analyse uni variée : effet de quelques paramètres étudiés sur l'évolution.....	33
II. Résultats pratiques	35
Discussion	41
Conclusion.....	43
Références bibliographiques	44

Présentation du lieu de stage

Le Laboratoire Central d'Analyses Médicales est conçu comme un pôle d'activité hospitalière comportant plusieurs spécialités d'analyses médicales :

- Anatomie pathologique;
- Bactériologie-Immunoanalyses;
- Parasitologie;
- Biochimie et pharmaco-toxicologie;
- Hématologie;
- Génétique médicale et biologie moléculaire.

Il se compose de :

- Salle de réception;
- Salle de prélèvements;
- Laboratoire de biochimie/Pharmacotoxicologie;
- Laboratoire d'hématologie;
- Laboratoire de bactériologie /Immunologie;
- Laboratoire de parasitologie;
- Laboratoire de génétique;
- Laboratoire d'anatomie pathologique.

La création d'un laboratoire central d'analyses médicales au sein du CHU est une première nationale. Cette conception adoptée récemment dans les laboratoires hospitaliers internationaux permet de :

- Optimiser les moyens techniques et le budget de fonctionnement du laboratoire;
- Offrir des plateaux techniques spécialisés de grande qualité ouverts à toutes les disciplines biologiques;
- Par une communication informatique inter laboratoires, un échange continu d'informations et une complémentarité dans les bilans réalisés;
- Assurer une formation complète et de haut niveau aux résidents de biologie, de génétique et d'anatomie pathologique.

Mon stage de fin d'étude a été effectué au sein du service de Pharmacologie-Toxicologie, doté de :

- ✓ Appareils de chromatographie (CCM, HPLC).
- ✓ Deux automates OLYMPUS dont un est réservé à la pharmacotoxicologie.
- ✓ Techniques :
 - ✦ Colorimétriques.
 - ✦ Immunochromatographiques.

Ces techniques assurent la recherche et/ou le dosage :

- ✓ Des médicaments :
 - ✦ Acide valproïque.
 - ✦ Benzodiazépines.
 - ✦ Carbamazépine.
 - ✦ Paracétamol.
 - ✦ Phénobarbital.
 - ✦ Phénytoïne.
 - ✦ Salicylés.
- ✓ Des pesticides :
 - ✦ Les organophosphorés.
 - ✦ Les carbamates.
 - ✦ L'alpha chloralose.
- ✓ Des drogues :
 - ✦ Les amphétamines.
 - ✦ Cannabis.
 - ✦ Cocaïne.
 - ✦ Morphine.
- ✓ Des plantes :
 - ✦ Takaout.
 - ✦ Addad. (chardon à glu).
- ✓ Des Gaz :
 - ✦ le monoxyde de carbone.

INTRODUCTION

L'intoxication aux rodenticides constitue un problème de santé publique dans plusieurs pays à travers le monde. Les rodenticides sont conçus pour tuer les rats, les souris, les taupes, et autres animaux qui peuvent menacer la santé publique et économies nationales. Toutefois, lorsqu'ils sont mal utilisés ou stockés, ces produits chimiques peuvent également nuire à l'homme et être responsable d'accidents graves voir même mortels [1].

La majorité de ces intoxications mortelles sont enregistrées dans les pays en voie de développement qui sont particulièrement touchés par ce fléau en raison d'un manque de réglementation, de systèmes de surveillance et d'une insuffisance d'accès aux systèmes d'information. Le nombre d'enfants impliqués dans ces incidents est inconnu car la majorité des études se sont intéressées aux intoxications intentionnelles chez l'adulte, mais, basée sur l'expérience de nombreux pays, l'incidence infantile est susceptible d'être importante [1].

Selon la classification la plus utilisée des rodenticides, on peut les classer en trois classes :

- ⇒ Les anticoagulants ou les antivitamines K (AVK) comme les Warfarine.
- ⇒ Les rodenticides multilésionelles.
- ⇒ Et les convulsivants notamment l'alpha chloralose

L'alpha chloralose a été utilisé à l'origine comme anesthésique général chez l'homme [5]. Toutefois cette molécule a parallèlement une action sédatrice et stimulante sur le système nerveux central. Même aux doses thérapeutiques, la sédation est accompagnée de mouvements myocloniques spontanés [6, 7,8] qui ont conduit à son abandon en médecine humaine. En France, le produit est considéré comme dangereux, inscrit sur la liste II de la Pharmacopée depuis 1942. Il n'est plus utilisé aujourd'hui que pour ces propriétés hypnotiques et anesthésiques en physiologie animale et en médecine vétérinaire. En dehors de ces applications, l'alpha chloralose est utilisé comme rodenticide. Le produit est commercialisé librement sous la forme de poudre au goût amer, appâts ou blocs dont la concentration varie de 10 à 100%.

Au Maroc, il est commercialisé sous forme de sachets : raticide 50 contenant 3 g de principe actif et concentré à 95%.

La dose toxique est estimée à environ 1g chez l'adulte et 20 mg/kg chez l'enfant (9). La gravité des signes cliniques est proportionnelle à la dose ingérée. L'alpha chloralose est rapidement absorbé et les symptômes débutent dans les 90 minutes. Les premiers symptômes remarquables sont des troubles du comportement, un état d'ébriété, des troubles de l'équilibre. Puis, en fonction de la dose surviennent des troubles de la conscience avec l'installation d'un coma calme suivi d'une phase d'agitation motrice et d'un état d'hyperexcitabilité neuromusculaire se traduisant par des convulsions généralisées provoquées par le moindre stimulus. Dans la majorité des cas, on retrouve également une hypothermie, une hypersécrétion bronchique et une tachycardie sinusale qui conduisent généralement à évoquer une intoxication par ce produit. D'autres signes cliniques de l'activité toxique centrale sont moins spécifiques comme la bradypnée, l'hypoventilation alvéolaire et les pauses respiratoires.

L'alpha chloralose a un large volume de distribution et s'accumule dans les reins et le foie et le système nerveux central. Il s'élimine dans les urines à 90% sous forme conjuguée ; 45 % de la dose est éliminée en 24 heures. Il n'y a pas d'action cumulative [10, 11,12]. La mortalité est faible ; elle est estimée à moins de 2% des cas toxiques.

Les recherches toxicologiques concernant l'alpha chloralose dans les matrices biologiques (sang, urines ou liquide de lavage gastrique) a donné lieu à de nombreuses méthodes variant d'une méthode colorimétrique aux méthodes instrumentales plus complexes.

Durant mon stage dans l'unité de toxicologie du laboratoire central d'analyses médicales de CHU Fès, nous avons mis en place une méthode colorimétrique d'identification de l'alpha chloralose dans les urines et dans le liquide de lavage gastrique.

Dans ce travail nous nous proposons de faire une mise au point sur l'intoxication par l'alpha chloralose, et d'analyser les intoxications aiguës produites par ce produit pour ressortir les particularités sociodémographiques, cliniques, thérapeutiques et évolutives de ce type d'intoxication chez l'enfant. Ainsi de développer une nouvelle technique d'identification de l'alpha chloralose ,rapide, précise et facile à utiliser, et de déterminer la limite de détection de ce toxique.

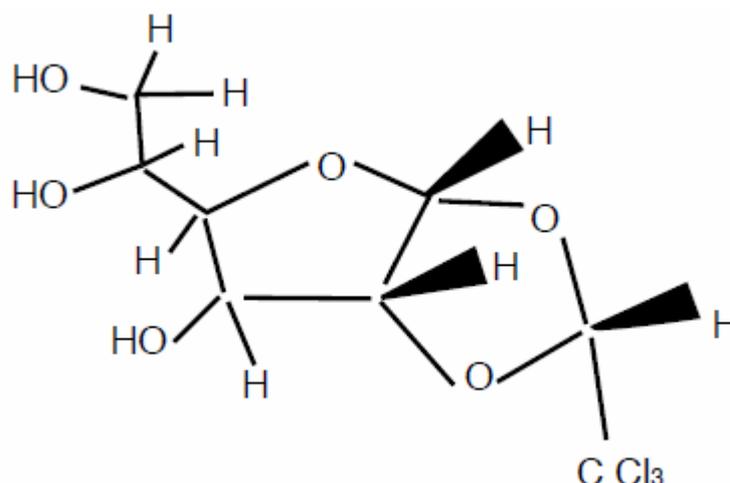
Partie I

*Monographie de
l'intoxication par l'alpha
chloralose*

I. Introduction — Historique

Le chloralose ou glucochloral est un rodenticide résultant de la combinaison chimique équimolaire du chloral et du glucose. Il a été synthétisé pour la première fois en 1889 par Heffter[13].

Ses effets physiologiques ont été étudiés depuis 1893 par Hanriot et Richet sur l'animal puis sur l'homme [13].



Structure d'alpha chloralose.

Le chloralose a été utilisé initialement comme hypnotique en pathologie mentale et à partir de 1918, comme anesthésique général, puis comme somnifère et sédatif [14].

Depuis 1989, ses indications ont été limitées à son action rodenticide. Il est commercialisé sous forme de poudre emballé dans des paquets de 3, 7 g ou par lot de trois paquets de 3 g, soit 9 g (Fig. 1).

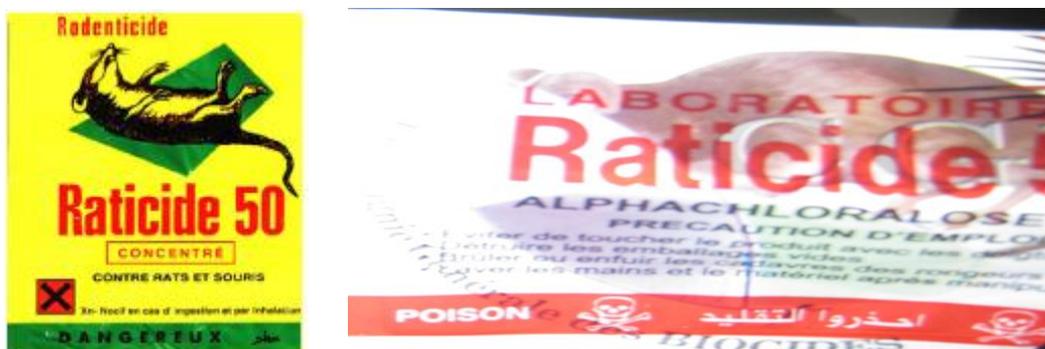


Figure1 : Emballage du chloralose commercialisés.

L'intoxication volontaire chez l'homme reste peu décrite dans la littérature, en raison de sa faible fréquence dans les pays occidentaux.

Sa fréquence en France est en moyenne de dix cas par an [15]. En Tunisie et précisément au service de réanimation du Centre d'assistance médicale urgente de Tunis qui est le centre de référence toxicologique du grand Tunis, la fréquence d'intoxication aiguë par le Chloralose est nettement plus importante et est estimée à 100 hospitalisations en moyenne par an, avec une mortalité de 0,4 % [16].

II. Toxicocinétique :

La toxicocinétique du chloralose reste peu connue. L'absorption est rapide, surtout lorsque l'estomac est vide [15,17,18].

Le chloralose est doué d'une large distribution tissulaire. Il se fixe essentiellement au niveau du foie, des reins et du système nerveux. Au niveau du système nerveux central, l'imprégnation est nettement plus importante dans le cerveau que dans la moelle et elle est souvent plus marquée au niveau de la région cérébellobulbaire [15,19].

Le chloralose est métabolisé in vivo en chloral, puis en trichloroéthanol et acide trichloroacétique (TCA). Il subit une glucurono-conjugaison hépatique libérant une forme libre et une forme glucuronoconjuguée, qui sont éliminées par les urines [20,21].

Le seuil toxique ou létal du chloralose chez l'homme est difficile à définir en raison d'une sensibilité individuelle très variable. Richet a fixé la dose minimale active chez l'adulte à 0,004 g/kg, la dose toxique à 1 g et la dose létale à 0,1 g/kg, avec de grandes variations individuelles [22].

III. Physiopathologie :

1. Action sur le système nerveux :

Le chloralose possède deux propriétés paradoxales : un effet sédatif et un effet d'hyperexcitabilité motrice d'où l'expression célèbre qui lui a été attribuée par Hanriot et Richet « Le cerveau est engourdi, la moelle veillée » [13]. Ces effets sont remarqués à trois niveaux :

- au niveau des structures supra-spinales (formation réticulée, thalamus, cortex), le chloralose a une action dépressive majeure, plus précisément ciblée sur des structures alimentées par les voies extralémniscales ;
- au niveau spinal, l'action est double : le chloralose réduit considérablement l'activité spontanée des interneurons des couches IV et V de Rexed de la corne dorsale de la moelle, ainsi que l'amplitude du potentiel d'action de la racine dorsale qui est le témoin de l'inhibition

présynaptique, dont la durée est augmentée [23]. Ainsi les messages afférents ne subissent plus la facilitation de la transmission observée à l'état de veille ;

- au niveau synaptique, la dépression du réflexe monosynaptiques'exerce aussi bien au niveau de la membrane présynaptique que postsynaptique [24,25] ;
- l'action hypnotique résulte donc de la baisse de l'activité du système activateur ascendant. Les propriétés paradoxales de ce toxique ont été expliquées par une action sur les deux paramètres du cycle d'excitabilité corticale (raccourcissement du temps de récupération des neurones et augmentation de leur synchronisation) [26,27].

La résultante de ces mécanismes physiopathologiques est l'association des troubles de la conscience à l'hyperexcitabilité neuromusculaire.

2. Action sur l'appareil respiratoire :

L'action du chloralose sur le système respiratoire est mal connue. Les effets du chloralose sont liés à la profondeur du coma mais une action bulbaire directe du toxique n'est pas exclue [14]. L'importance de l'hypersécrétion trachéobronchique au cours de l'intoxication par le chloralose a pu faire évoquer l'œdème pulmonaire [28,29]. Un examen anatomopathologique postmortem a même été pratiqué en 1942 pour appuyer cette hypothèse. Il a montré un œdème alvéolaire intense avec une infiltration hémorragique sans atteinte des cellules bronchiques [30]. Cette hypothèse est actuellement écartée devant l'aspect blanchâtre des sécrétions, l'absence d'hypoxémie et d'images radiologiques alvéolointerstitielles.

3. Action sur le système cardiovasculaire :

Un effet inotrope négatif transitoire a été décrit à la phase initiale ; cet effet est souvent masqué par une augmentation précoce et passagère du débit et de la fréquence cardiaque due à l'action des catécholamines [31].

4. Autres effets :

Comme tout anesthésique, le chloralose inhibe les centres thermorégulateurs et produit une baisse modérée de la température.

il semble que le chloralose puisse aussi altérer les mécanismes régulateurs de la microcirculation qui sont sous le contrôle du système nerveux autonome, avec comme conséquence un aspect de livédo [32].

IV. Signes cliniques :

1. Signes neurologiques :

Le délai d'apparition des troubles neurologiques varie de quelques minutes à quelques heures en fonction de la dose ingérée, de la présentation du produit, des toxiques associés, de l'état de réplétion gastrique et des facteurs interindividuels [15,27].

Les troubles de la conscience peuvent être précédés par des prodromes à type de malaises vagues, de vertiges, de tremblements, une sensation d'ébriété, d'excitation délirante ou plus rarement de vomissements et de coliques [27,33].

Ces signes peuvent être associés à une somnolence, une agitation incessante, une confusion ou une convulsion isolée dans le cas d'intoxication légère, provoquant des tableaux incomplets sans coma [30,34].

Le coma chlorasique est quasiment constant et de profondeur variable en fonction de la dose ingérée et du terrain du patient intoxiqué, allant de la simple obnubilation à un coma profond et aréactif [15]. L'hyperexcitabilité motrice représente le signe caractéristique du tableau clinique de l'intoxication par le chloralose. Elle se traduit par une activité musculaire polymorphe et variable, qui peut correspondre à des tremblements, une agitation, des fasciculations, des mouvements désordonnés ou choréiformes, des secousses cloniques ou des crises convulsives. Certains terrains (épileptiques) ou certaines pathologies organiques préexistantes peuvent jouer un rôle favorisant [27].

Les myoclonies sont quasiment constantes. Elles sont très typiques et peuvent être généralisées ou localisées, prédominant au niveau de la face et des membres. Leur topographie est très capricieuse et jamais strictement symétrique. À tout moment, certains groupes musculaires peuvent être intéressés pendant quelques secondes, puis le processus prédomine sur un autre territoire du corps. Ce caractère erratique est particulièrement évocateur [15,35].

Les clonies sont, soit spontanées, soit déclenchées par des stimulations mécaniques, sonores ou algiques [27,36] ; quand elles sont généralisées, asymétriques et asynchrones, elles réalisent un état de mal myoclonique anarchique ; parfois elles s'organisent de façon bilatérale et symétrique pour provoquer des secousses massives ressemblant cliniquement à des crises convulsives vraies [27]. Ces crises peuvent être isolées ou constituer un véritable état de mal convulsif [37-40].

Le tonus musculaire est le plus souvent augmenté, responsable d'une hypertonie plus marquée au niveau des membres, pouvant parfois se généraliser avec un trismus voire un opistotonos comme au cours du tétanos. Les réflexes ostéotendineux sont habituellement vifs, polycinétiques et diffus [15,20] : c'est le tableau le plus fréquent.

Un signe de Babinski est souvent retrouvé [35,41] ; il peut-être uni- ou bilatéral. Un signe de Chvostek peut être retrouvé, témoignant de l'hyperexcitabilité neuromusculaire [26,41].

Les pupilles sont en position variable ; bien qu'une mydriase peu réactive soit fréquemment rencontrée dans l'intoxication par chloralose [15,34], le myosis n'est pas rare [21,42-45].

Cependant, il existe certaines formes cliniques hypotoniques, flasques, avec des myoclonies discrètes ou absentes, simulant le coma barbiturique ; ces formes cliniques traduisent l'intoxication par des doses massives [20, 27,46].

Certains tableaux cliniques simulant une mort encéphalique avec une abolition de tous les réflexes du tronc et une activité électroencéphalique nulle ont été rapportés dans la littérature [39,46].

2. Signes respiratoires :

L'hypersécrétion trachéobronchique est le maître symptôme pulmonaire, retrouvé dans 30 à 50 % des cas, responsable d'un encombrement pulmonaire, quelquefois accompagné de cyanose et de signes de lutte respiratoire [29,34]. Des signes non spécifiques sont également retrouvés à type de respiration stertoreuse et saccadée due à la stase oropharyngée et trachéale, des troubles du rythme respiratoire, une hypoventilation alvéolaire et une bradypnée d'origine centrale [15,29].

3. Signes cardiovasculaires :

La tolérance hémodynamique est en général très bonne [21,45]. Une tachycardie sinusale modérée a été constamment retrouvée [45]. Une hypotension modérée peu spécifique peut être observée. Cependant, des états de choc ont été rapportés au cours des intoxications massives et mixtes [27].

4. Autres signes

L'hypothermie est le plus souvent rencontrée .Une hyperthermie peut cependant exister, soit de façon précoce en dehors de tout contexte infectieux (probablement provoqué par les myoclonies) ou de façon tardive au cours des complications infectieuses .Un aspect vultueux de la face, une hyperhémie conjonctivale et une hypersialorrhée sont aussi fréquemment retrouvés . Une éruption cutanée peut siéger au niveau des faces antéro-internes des deux membres inférieurs, érythémateuse au début, elle devient phlycténulaire et ulcéreuse, qui cicatrise lentement [27,47].

V. Examens complémentaires :

1. Électroencéphalogramme :

Le tracé électro-encéphalographique (EEG) au cours des intoxications aiguës est typique, de morphologie très paroxystique, associant une activité de base lente de type delta (deux à trois cycles par seconde), d'amplitude élevée (125 à 250 microvolts) et à prédominance frontale. Cette activité de base est entrecoupée par des rythmes plus rapides jusqu'à sept cycles par seconde, associés à des pointes ondes erratiques isolées ou en bouffées d'allure synchrone, bilatérales et symétriques [15, 39,41]. Le tracé typique de l'EEG peut être remplacé par une activité nulle sous forme d'un tracé plat au cours de l'intoxication massive par le chloralose [46].

2. Électromyogramme

Les potentiels musculaires recueillis à l'électromyogramme sont généralement isolés et très brefs, se manifestant de façon sporadique au niveau des différents segments de membres. Parfois, ils se fondent en une activité continue. Quel que soit l'aspect recueilli, il n'existe aucune correspondance entre ces potentiels musculaires et l'activité EEG. Les stimulations somesthésiques provoquent une recrudescence marquée de l'activité myoclonique au niveau des quatre membres et du segment céphalique, mais prédominant toujours au niveau du membre stimulé. Les stimulations sonores peuvent accroître l'activité myoclonique, non seulement au niveau du segment céphalique, mais aussi au niveau des membres, occasionnant de véritables « accès myocloniques » rythmés par la stimulation [35].

3. Anomalies biologiques :

Il n'existe aucune anomalie biologique particulièrement spécifique. Une hyperleucocytose d'apparition retardée de 24 à 48 heures peut être présente en l'absence de tout contexte infectieux [15]. L'hyperactivité musculaire au cours des myoclonies peut entraîner une véritable rhabdomyolyse [45]. Les gaz du sang artériels montrent une hématoxémie parfois perturbée avec une hypoxémie secondaire à la dépression respiratoire et à l'encombrement trachéobronchique. L'anomalie acido-basique la plus fréquente est une acidose métabolique lactique liée à une accumulation d'acide lactique suite à l'anoxie cellulaire survenant au cours des myoclonies.

4. Analyse toxicologique :

En 1940, **Chermay** a proposé une technique permettant la recherche directe du chloralose dans les urines, sans extraction, en utilisant la réaction alcalinopyridique de Fujiwara-Ross qui donne une coloration rose ou rouge cerise en présence de composés renfermant le groupement CCl₃ [48]. C'est la méthode utilisée pour la recherche qualitative du chloralose dans le liquide gastrique et dans les urines.

C'est une méthode simple et sensible. Elle présente cependant certains inconvénients : par ailleurs, la réaction utilise la pyridine, toxique dégageant une odeur nauséabonde et devant donc être manipulée avec précautions. De plus, cette réaction ne se prête pas à l'automatisation et peut être faussement positive en présence du chloral, du chloroforme et d'acide trichloracétique. Pour faire face aux inconvénients des réactions colorimétriques, certains auteurs ont proposé des méthodes quantitatives par chromatographie en phase gazeuse ou en phase liquide [33], permettant de doser séparément l'alpha chloralose et Béta chloralose.

VI. Traitement

L'évolution et le pronostic dépendent en grande partie de la précocité de la prise en charge thérapeutique, qui comprend un traitement évacuateur et un traitement symptomatique.

1. Traitement évacuateur :

L'administration du charbon activé est conseillée généralement à dose unique (50 g) dans les deux heures suivant l'ingestion et en l'absence de contre-indications [49]. Une intubation trachéale pour protection des voies aériennes supérieures peut être néanmoins justifiée au préalable.

Cependant, en absence d'un consensus formel, la pratique du lavage gastrique reste de mise dans certains pays : il doit être abondant (15 à 20 litres) et est d'autant plus efficace qu'il est réalisé précocement [15,37]. Il permet d'effectuer un prélèvement de liquide gastrique pour la recherche du toxique.

2. Traitement symptomatique :

Le traitement est principalement symptomatique et a pour objectif essentiel de maintenir l'intégrité des fonctions vitales et de calmer l'agitation. L'intubation et la ventilation mécanique sont nécessaires en cas de troubles de la conscience et/ou de dépression respiratoire. Lorsqu'elle est instaurée précocement, elle permet une protection des voies aériennes supérieures avec une diminution du risque d'inhalation. L'agitation, les manifestations myocloniques ou les convulsions doivent être maîtrisées. Les benzodiazépines sont habituellement employées, par voie intraveineuse continue [50].

Elles sont remarquablement efficaces tant sur le plan clinique que EEG. L'injection intraveineuse de 10 à 20mg de diazépam est régulièrement suivie dans les deux à trois minutes, d'une disparition de l'état d'agitation, des myoclonies et des troubles de l'excitabilité aux divers stimuli [15]. L'efficacité de cette molécule est probablement expliquée par un effet antidotique par son action compétitive avec le chloralose sur les récepteurs GABA [50]. Cette hypothèse reste cependant à confirmer.

Ce traitement est parfois insuffisant pour faire cesser les manifestations d'hyperexcitabilité motrice. Certains auteurs ont alors eu recours au propofol, aux barbituriques [51], voire aux curares [52].

La baisse initiale de la pression artérielle est en rapport avec une hypovolémie qui répond bien au remplissage vasculaire.

Les rares cas de collapsus cardiovasculaires rapportés dans la littérature ont été traités avec succès par des macromolécules et de drogues vasoactives [53]. La correction de l'hypothermie éventuelle se fait le plus souvent spontanément ou par réchauffement externe. L'antibiothérapie n'est indiquée qu'en cas d'une pneumopathie, généralement en rapport avec une inhalation ou en cas de suspicion d'une infection d'un autre site.

VII. Évolution et pronostic :

En absence de complications intercurrentes, l'évolution est habituellement rapidement favorable. La mortalité au cours de cette intoxication est très faible, elle est de l'ordre de 0,4 % [16]. Le coma est le plus souvent de courte durée (8 à 12 heures), avec une guérison sans séquelles [45]. En cas d'intoxication massive, le coma peut être profond et prolongé, il peut même simuler un état de mort cérébrale, nécessitant la prolongation de la durée de la ventilation mécanique et la multiplication des EEG et des dosages de chloralose [46].

Une dose ingérée massive associée à une prise en charge précoce ne constitue pas en elle seule un facteur de mauvais pronostic [16]. La durée et l'intensité des myoclonies ne modifient pas non plus le pronostic, en termes de séquelles neurologiques [16,50]. Le pronostic dépend essentiellement de la précocité de la prise en charge. En effet, une prise en charge tardive peut se compliquer d'une pneumonie d'inhalation pouvant évoluer vers un syndrome de détresse respiratoire aiguë. La survenue d'un arrêt cardiorespiratoire préhospitalier d'origine anoxique représente le principal facteur de mauvais pronostic, avec comme conséquence un décès précoce dans un tableau de syndrome de défaillance multiviscérale ou de mort cérébrale. L'évolution vers un coma végétatif est aussi possible.

Partie II

Matériels

Et

Méthodes

Notre travail a été divisé en deux parties :

- Une théoriques par exploitation des données statistiques du CAPM.
- Et l'autre analytique par la mise au point d'une technique colorimétrique applicable sur les urines et le liquide de lavage gastrique.

I. Etude épidémiologique :

Il s'agit d'une étude épidémiologique, rétrospective d'une série de cas d'intoxication qui constituent la base de données des cas d'intoxications par les raticides chez l'enfant, collectée entre 1989 et 2009, au niveau de l'unité toxicovigilance du CENTRE Antipoison et de Pharmacovigilance du Maroc (CAPM). Les cas ont été colligés, analysés au sein de l'unité de toxicologie, laboratoire central d'analyses médicales de CHU Hassan II de Fès.

I.1 Critères d'inclusion :

Nous avons inclus dans cette étude tous les cas d'intoxication par les raticides survenus chez les enfants de moins de quinze ans, provenant des différentes régions du royaume et recueillis par téléphone ou par courrier au niveau du CAPM.

I.2 Fiche patient :

Les fiches patientes contiennent un certains nombres d'éléments spécifiques, nécessaires et souvent suffisants pour une évaluation correcte de la situation, et donc une prise en charge adéquate. Ces éléments sont :

+Caractéristiques du patient :

- Sexe : Cette variable peut prendre deux valeurs différentes : masculin, féminin.

Le sexe ratio est défini comme étant le rapport du nombre d'hommes et du nombre de femmes. (Sexe ratio=M /F).

- Age :

- Nouveau-né : 0 à moins de 4 semaines.
- Nourrisson : 4 semaines -12 mois.
- Bébé marcheur : 1-4 ans.
- Enfant : 5-14 ans.

- + Produits en cause : Composition, dose supposée ingérée, dose toxique.

- + Voie et lieu d'intoxication.

✚ Circonstance d'intoxication : volontaire, accidentelle, suicidaire...

✚ Gradation: selon le PPS « Poisoning Severity Score »

⇒ Grade 0 (néant) : absence de signes fonctionnels.

⇒ Grade 1 (mineur) : symptômes mineurs.

⇒ Grade 2 (modéré) : symptômes marqués ou persistants.

⇒ Grade 3 (sévère) : symptômes sévères ou engageant le pronostic vital.

⇒ Grade 4 (fatal) : intoxication létale.

✚ Evolution : favorable, séquelle ou décès.

I.3 Analyses des données :

La saisie des cas a été effectuée sur Excel, puis traités par un logiciel SPSS, afin de faire une analyse statistique descriptive des intoxications par l'alpha chloralose chez l'enfant du Maroc durant une période de dix-neuf ans (1989-2009).

Des croisements ont été effectués entre quelques paramètres afin de révéler certains facteurs de risque. Nous avons vu qu'elle était intéressant d'analyser l'effet des autres paramètres sur le grade du patient.

Afin de déceler la liaison entre deux variables données, nous avons procédé à une analyse du test Chi 2 de contingence.

II. Etude pratique :

II.1 Technique d'analyse :

II.1.1 Principe :

En présence de pyridine et de soude, les composés possédant un groupement .CX3 (X représentant un atome d'halogène) fournissent à chaud une coloration rouge groseille se rassemblant dans la pyridine. La coloration développée est attribuée à la formation d'un dérivé de l'aldéhyde glutaconique susceptible d'un dosage colorimétrique à 530 nm. (Réaction de Fujiwara-Ross).

La chloralose (ou glucochloral ou anhydroglucochloral) est extrait par l'éther en milieu acide. Après oxydation périodique, l'aldéhyde chloralique formé est caractérisé par la réaction de Fujiwara-Ross.

II.1.2 Réactifs et mode de préparation :

- Diéthylether
- Acide sulfurique
- Acide périodique (H_5IO_6) à 0,1 N : Dans une fiole de 200ml, mettre :
 - ⇒ Acide périodique0,9 ml.
 - ⇒ Eau distillée200 ml.
- Pyridine
- Lessive de soude (NaOH à 10N) : Dans une fiole de 200ml, mettre :
 - ⇒ Eau distillée200 ml.
 - ⇒ Soude (NaOH).....80g.
- Alcool tartrique.
- Diéthylether.

II.1.3 Mode opératoire :

✚ Extraction :

Dans une ampoule à décanter, on fait une extraction acide en présence de :

- Urine ou liquide de lavage gastrique.....10ml.
- Quelques gouttes d'alcool tartrique.
- Diéthylether.....20ml.

✚ Recherche :

Dans des tubes à essai :

- On prépare pour chaque prélèvement traité le tube 1 et tube 2 et les tubes témoins pour toute la série :

Tubes	Tube 1	Tube 2	Tube témoin 1	Tube témoin 2
Phase étherée	1 ml	1 ml		
Eau bi distillée		2 ml		2 ml
Acide périodique	2 ml		2 ml	
Ether (solvant pur)			1 ml	1 ml

- On attend 5mn et on ajoute :

Tubes	Tube 1	Tube 2	Tube témoin 1	Tube témoin 2
Lessive de soude (NaOH à 10 N)	2 ml	2 ml	2 ml	2 ml
Pyridine	1 ml	1 ml	1 ml	1 ml

- On reprend les tubes et on les met au bain-marie (70 °C) pendant 2 mn.

II.1.4 Résultats et interprétations :

Présence de chloral

- ❖ Si le 1^{er} tube et le 2^{ème} tube développent une coloration **rouge rose**, on conclut la présence du **chloral**.

Tubes	Tube 1	Tube 2	Tube témoin 1	Tube témoin 2
Coloration rouge rose	+	+	-	-

Présence de l'alpha chloralose :

- ❖ Si seul le 1^{er} tube (tube1) qui développe une coloration **rouge rose**, cela traduit la présence de l'**alpha chloralose**.

Tubes	Tube 1	Tube 2	Tube témoin 1	Tube témoin 2
Coloration rouge rose	+	-	-	-

II.2 Détermination de la limite de détection :

Nous avons réalisé des concentrations décroissantes d'alpha chloralose sur différentes concentrations, en commençant par une concentration de 3g/10ml (on a choisi 3 g car c'est le poids total d'un sachet de ce raticide) afin de déterminer la limite de détection c'est à dire la plus faible quantité qui puisse être détectée.

Ces concentrations sont préparées à l'aide de l'eau (10ml) et de poudre de chloralose (g).

II.3 Analyse toxicologique :

Nous avons appliqué cette méthode à des patients victimes d'intoxication volontaire ou accidentelle par l'alpha chloralose ; en faisant la recherche de ce rodenticide soit dans l'urine, dans le liquide de lavage gastrique, ou dans le produit suspect.

Partie III

Résultats

I. Résultats théoriques :

I.1 Caractéristiques épidémiologique

I.1.1 Fréquence globale :

Entre Janvier 1989 à décembre 2009, 440 cas d'intoxications par l'alpha chloralose, ont été recueillis, sur les dossiers de ces patients nous avons réalisés notre étude épidémiologique.

I.1.2 Répartition dans l'espace :

✚ Distribution selon la formation sanitaire :

Pendant la période d'étude, les hôpitaux ont déclaré la majorité des cas d'intoxication par l'alpha chloralose avec 55,5% des cas ,suivi de CHU dans 31,1% (Tableau 1).

Tableau 1: Distribution des cas d'intoxication par les raticides selon la formation sanitaire.

Formation sanitaire	Effectif	%
Secteur privé	10	2,3
CHU	137	31,1
Hôpital	244	55,5
Domicile	25	5,7
Centre de santé	24	5,5
Total	440	100

✚ .Distribution selon les services :

les services des urgences sont ceux qui ont déclaré la majorité des cas d'intoxications avec 331 cas ,suivi de service de pédiatrie qui a notifié 96 cas. Enfin le service de réanimation qui n'a présenté que 11 des cas d'intoxications par l'alpha chloralose (Tableau 2)

Tableau 2 : Distribution des cas d'intoxication aux raticides selon les services.

Services	Effectif	%
Urgences	331	75,2
Pédiatrie	96	21,8
Réanimation	11	2,5
Gastroentérologie	2	0,5
Total	440	100

Distribution selon l'origine :

L'origine urbaine était l'origine retrouvée par excellence, avec 386 des cas, soit 87,7% de l'ensemble des intoxications (Tableau 3)

Tableau 3: Distribution des cas d'intoxication infantiles aux raticides en fonction du milieu.

Origine	Effectif	%
Urbain	386	87,7
Rural	54	12,3
Total	440	100

11.1.3 Répartition dans le temps :

Distribution annuelle :

Durant 20 ans le CAPM a collecté 440 cas d'intoxications à l'alpha chloralose.

Une nette augmentation a été notée entre 1989 (3 cas) et 2008 (34 cas) avec un pic important en 2002 avec 40 cas (fig. 1)

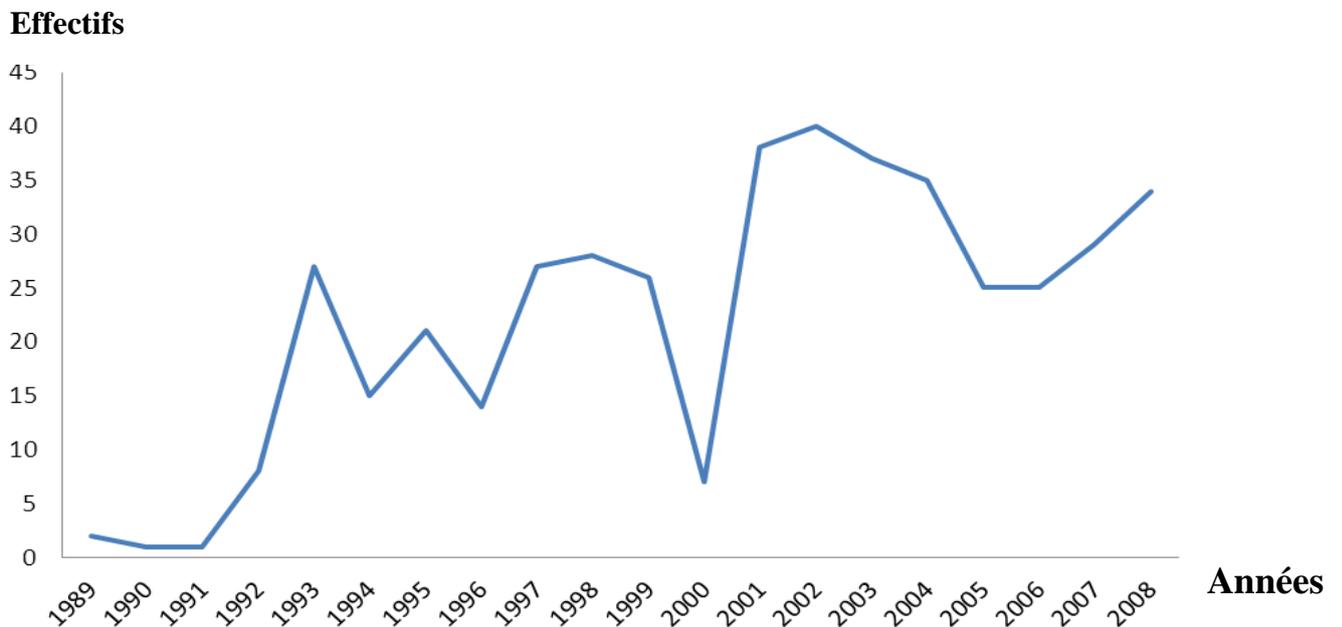


Figure1 : Distribution des cas d'intoxication par l'alpha chloralose selon les années.

Distribution saisonnière :

Les dates des intoxications ont permis de répartir les cas selon la saison de leur survenue.

La moyenne saisonnière des cas d'intoxication par l'alpha chloralose était de 110 cas (n=440) (Tableau 4).

Tableau 4 : Répartition des cas d'intoxication par les raticides selon les saisons.

Saisons	Effectif	%
Printemps	128	29,1
Eté	108	24,5
Automne	103	23,4
Hiver	101	23
Total	440	100

Distributions mensuelle :

La moyenne des déclarations mensuelles des cas d'intoxications par l'alpha chloralose était $36,66 \pm 14,54$ cas, le nombre des cas d'intoxications le plus élevé a été enregistré pendant le mois de Mai suivi du mois de Décembre, Par contre le plus faible a été enregistré durant le mois de Novembre (fig.2).

Effectif

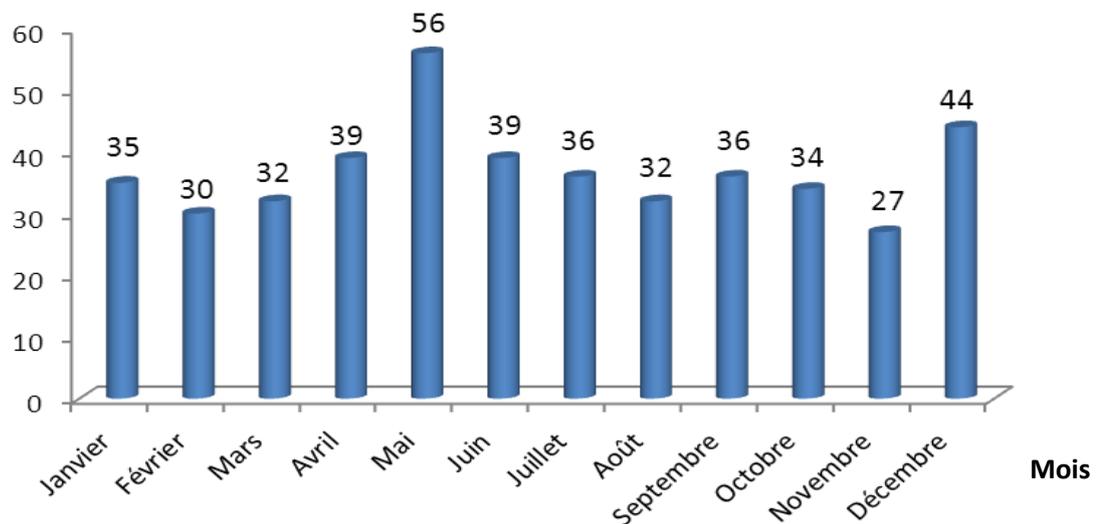


Figure 2: Distribution des cas d'intoxication par les raticides selon les mois.

Distribution journalière:

Pendant la période d'étude, pour chaque semaine le nombre moyen de déclaration par jour était de 62,85 cas. L'intoxication par l'alpha chloralose s'est produite surtout en fin de semaine (fig.3).

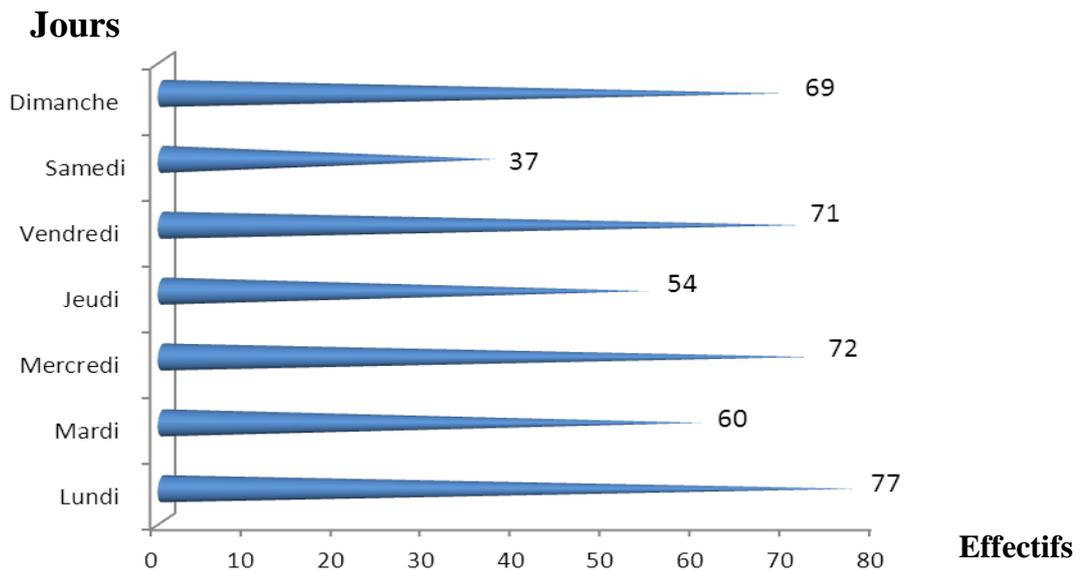


Figure 3: Distribution des cas d'intoxication par les raticides selon les jours de la semaine.

I.2 Caractéristique du patient intoxiqué :

Distribution selon le sexe :

Le sexe masculin a été sujet aux intoxications dans 247 cas (56,10%), et le sexe féminin dans 193 cas (43,90%), soit un sexe ratio (M/F) égale 1,27 (fig.4).

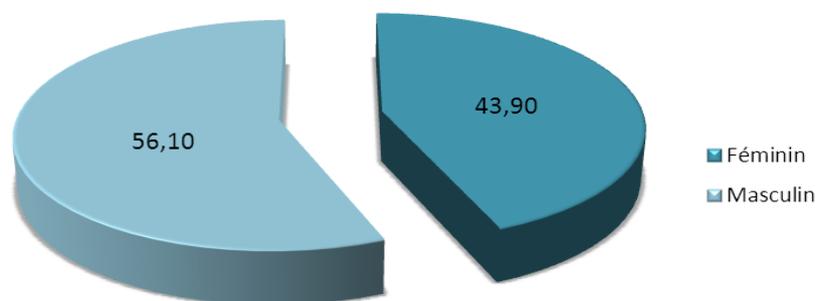


Figure 4: Répartition des cas d'intoxication par les raticides selon le sexe.

✚ Distribution liées à l'âge :

L'âge moyen des patients était de $6,5 \pm 4,56$ ans avec des extrêmes allant de 0 à 14 ans, avec une dominance des bébés marcheurs qui représentent 300 cas soit 63,4% de totalité (fig. 5)

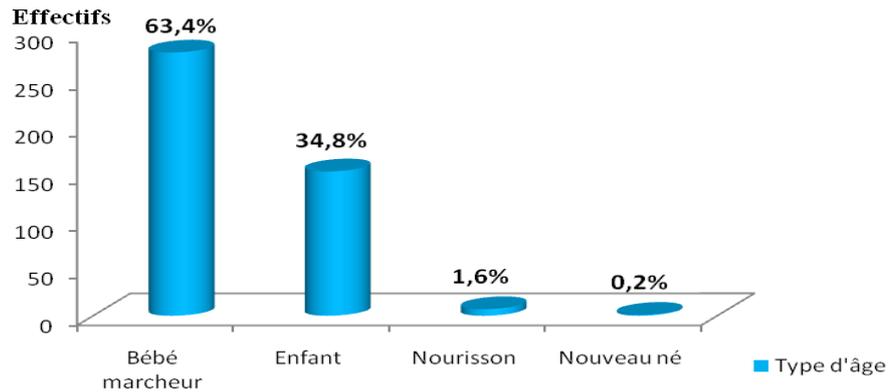


Figure 5: Répartition des cas d'intoxication aux raticides selon le groupe d'âge.

I.3 Caractéristiques relatives à l'intoxication :

✚ Distribution selon les circonstances :

La circonstance accidentelle a été retrouvée dans la majorité des intoxications (80,66%), alors que l'intoxication volontaire a été enregistrée dans 14,8% des cas, et a concerné l'enfant âgée de 10 à 14 ans (fig.6).

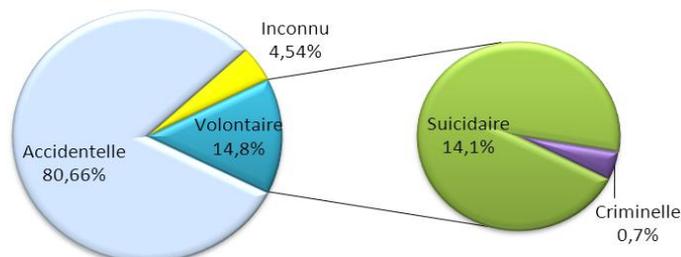


Figure 6 : Distribution des cas d'intoxication aux raticides selon les diverses circonstances.

✚ Distribution selon la voie d'intoxication :

La voie orale était la voie retrouvée par excellence, avec 99,3% de l'ensemble des intoxications, suivie par la voie cutanée dans 0,7% des cas. (Tableau 8)

Tableau 5 : Distribution des cas d'intoxication aux raticides selon les voies d'intoxications

Voie d'intoxication	Effectif	%
Orale	437	99,3
Cutanée	3	0,7
Total	440	100

✚ Distribution selon la symptomatologie :

Les cas recueillis étaient asymptomatiques dans 56,8% des cas, alors que les cas symptomatiques se voient dans 43,2 %.(fig.8).

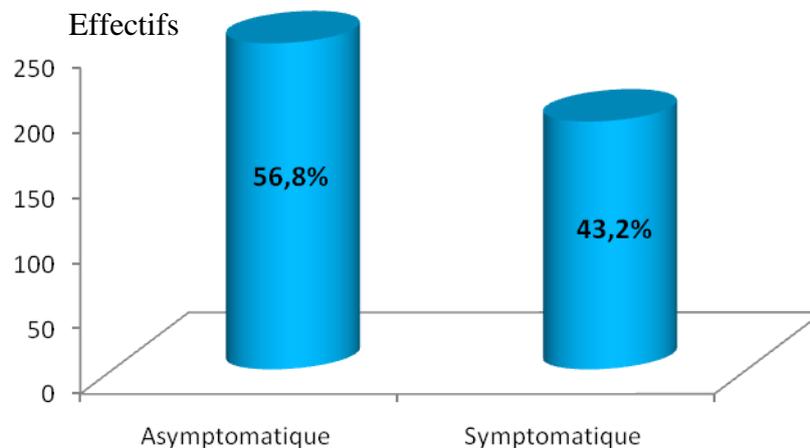


Figure 7 : Distribution des cas d'intoxication aux raticides selon les symptômes

✚ Distribution selon les signes cliniques :

Les symptômes sont variables selon les patients et selon la dose ingérée, ainsi pour chaque patient; parmi les 43,2 % symptomatiques; on peut avoir un à plusieurs signes. (Tableau 9).

- ❖ les signes digestifs prédominent par 244 cas (55,5%) avec surtout des vomissements dans 20,7% des cas , nausées dans 17,7% des cas et douleurs abdominales 13,2% des cas.
- ❖ les signes neurologiques représentent 80 cas (18,2%) avec surtout des crises convulsives dans 3,2% des cas ,des céphalées dans 3% des cas,et coma dans 2,7%des cas.
- ❖ Les autres signes (cyanose ,malaise, hypothermie...) sont moins fréquents et ne dépassant pas 10,8 % de la totalité des symptômes présentés.

Tableau 6 : Distribution des cas d'intoxication par l'alpha chloralose selon les signes cliniques.

Type de signes cliniques	Effectif	%
Troubles du système nerveux central et périphérique	80	18,2
➤ Céphalées	13	3
➤ Vertige	9	2
➤ Coma	12	2,7
➤ Crise convulsives	14	3,2
➤ Tremblements	6	1,4
➤ Somnolence	9	2
➤ Hypoesthésie	7	1,6
➤ Obnubilation	10	2,3
Affections du système gastro-intestinal	244	55,5
➤ Nausée	78	17,7
➤ Vomissements	90	20,5
➤ Diarrhée	18	4,1
➤ Douleurs abdominales	58	13,2
Affections de l'appareil respiratoire	19	4,3
➤ Dyspnée	19	4,3
Affections de l'appareil cardio-vasculaire	4	0,1
➤ Tachycardie	3	0,08
➤ Bradycardie	1	0,02
Autres signes	29	6,5
➤ Cyanose	3	0,7
➤ Encombrement	8	1,8
➤ Hypothermie	9	2
➤ Malaise	9	2
Total	376	84,6

Distribution selon la gradation :

Les intoxiqués ont présenté des symptômes de gravité variable : 43,9% était de grade 0

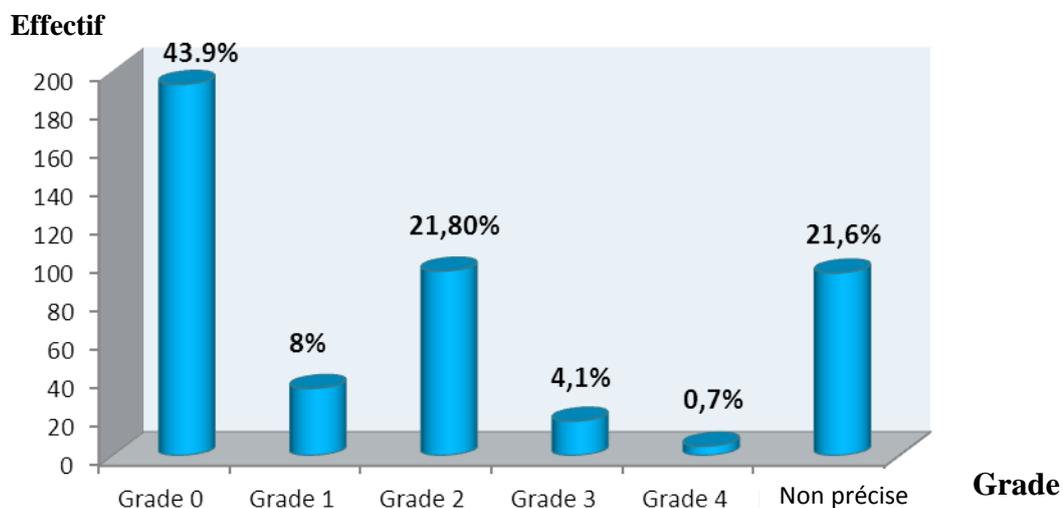


Figure 8: Distribution des cas d'intoxication par l'alpha chloralose selon le grade .

Distribution selon le traitement :

Le traitement symptomatique est le plus fréquent, de l'ordre de 42,7%, suivi par le lavage gastrique (40%), et enfin le vomissement provoqué (17,3%) (Tableau 7).

Tableau 7 : Distribution des cas d'intoxication par l'alpha chloralose selon le traitement

Traitements	Effectif	%
Traitements symptomatique	122	42,7
Lavage gastrique	114	40
Vomissements provoqués	17	17.3
Total	253	100

On note que le nombre de thérapie administré et la durée d'hospitalisation varient selon la gravité de l'intoxication.

+ Distribution selon l'évolution :

L'intoxication par l'alpha chloralose peut évoluer favorablement, se compliquer, ou même être mortelle. L'évolution a été précisée dans 273 cas, qui a été favorable dans la majorité des cas (62.04%), ainsi que les décès ont été enregistré dans 6 cas, soit 1,36% (fig.9).

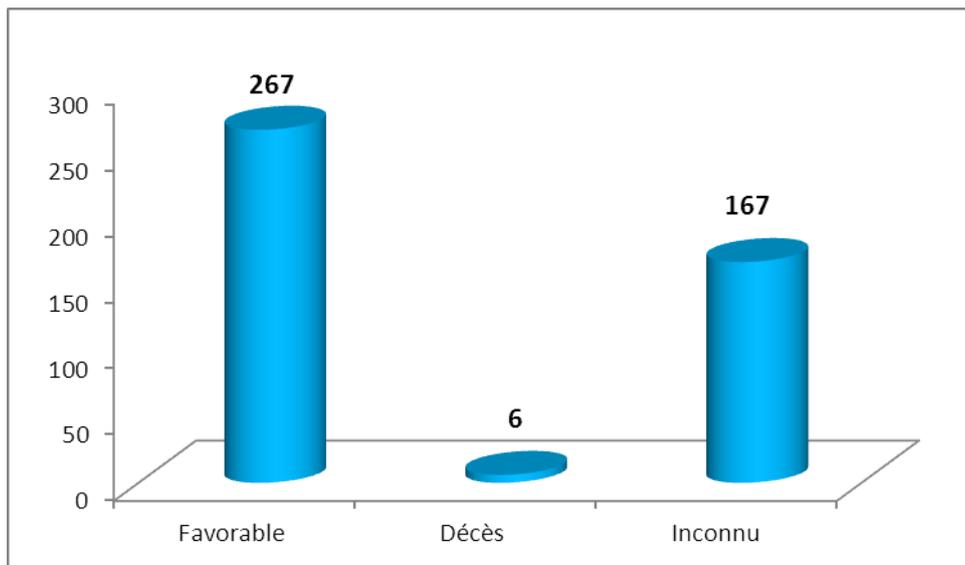


Figure 9: Répartition des cas d'intoxication par l'alpha chloralose selon l'évolution.

I.4 Analyse univariée : effet de quelques paramètres étudiés sur l'évolution

Dans cette étude le grade a été divisé en deux groupes :

- ➡ Non graves : regroupant les grades 0, 1, 2.
- ➡ Graves : pour les grades 3 et 4.

Afin de détecter une éventuelle liaison entre la gravité des intoxications et les différents paramètres étudiés, nous avons fait un test de Chi 2.

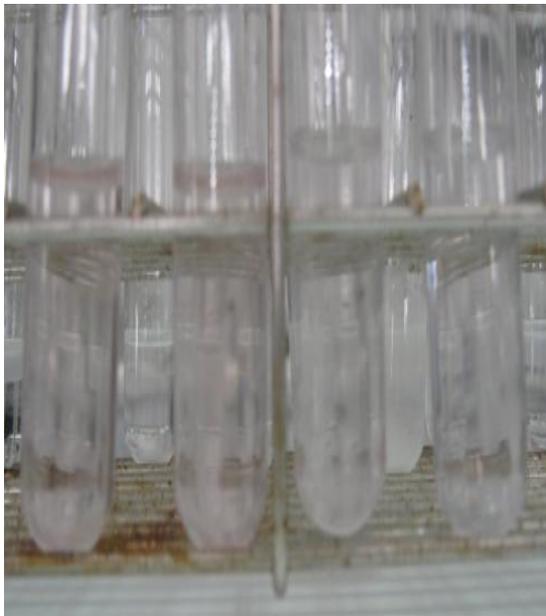
- ➡ Si $p \leq 0,005$: le test est significatif.
- ➡ Si $p \geq 0,005$: le test est non significatif.

Tableau 8 : effet de sexe, tranches d'âges, signes, traitements et circonstances sur la gravité

paramètres	Grave		Non grave		<i>P</i>
	effectif	%	effectif	%	
Sexe					0,005
Féminin	34	17,6	159	82,4	
Masculin	50	20,2	197	79,8	
Tranches d'âges					0,057
Enfant	27	17,6	126	82,4	
Bébé marcheur	56	20	223	80	
Nourrisson	1	14,2	6	85,8	
Nouveau né	0	0	1	100	
Signes					
Nausées	21	26,9	57	73,1	0,001
Douleurs abdominales	14	24,1	44	75,9	0,004
Vomissement	22	24,4	68	75,6	0,003
Coma	2	16,6	10	83,4	0,007
Traitements					
Traitement symptomatique	20	16,3	102	83,7	0,005
Vomissement provoqué	6	13,95	11	5,23	0,002
Lavage gastrique	17	35,2	97	64,8	0,003
Circonstances					0,219
Accidentelle	59	17,1	285	82,9	
Volontaire	16	24,6	49	75,4	
Inconnu	10	31,2	22	68,8	

II. Résultats pratiques

Au sein de l'unité de pharmacotoxicologie du laboratoire central d'analyses médicales, nous avons pu mettre au point une technique d'analyse colorimétrique, afin de confirmer le diagnostic de l'intoxication présumée et suspectée cliniquement.



Test négatif

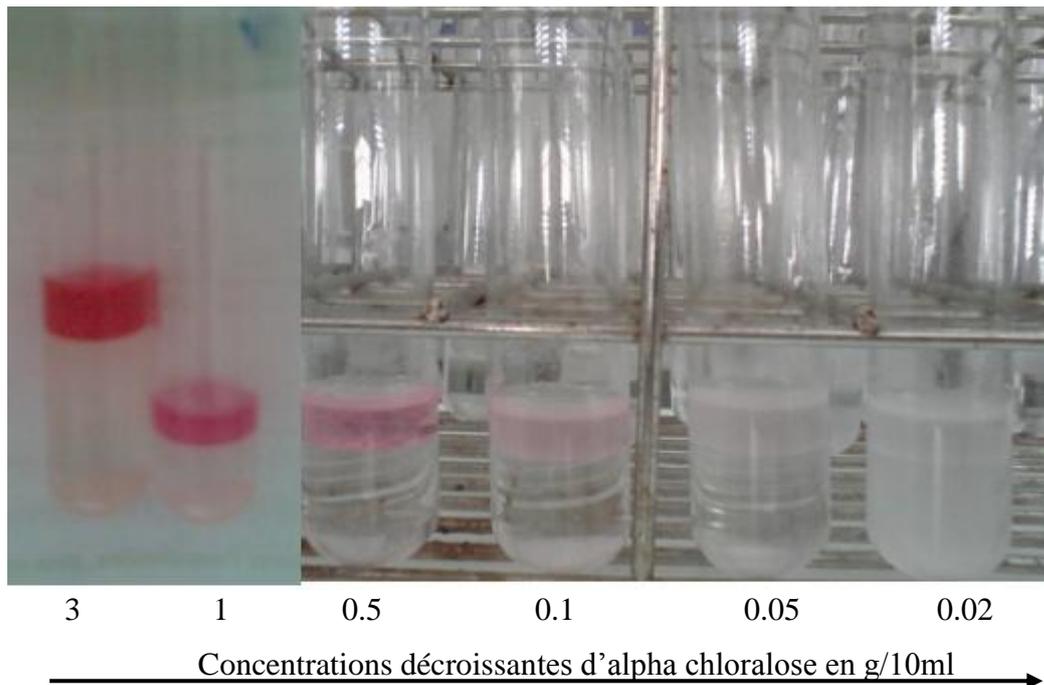


Test positif

Dans l'interprétation des résultats, le test était positif si le tube 1, a une coloration rouge ou rose foncé ; tandis que le test négatif est caractérisé par l'absence de coloration.

Nous avons effectué des concentrations dégressives pour atteindre la concentration minimale détectable

La limite de détection est déterminée à une valeur de 2 mg, c'est-à-dire que cette quantité (2mg) est largement suffisante pour le dépistage.



La concentration rose varie de façon proportionnelle à la concentration. Plus la concentration diminue, plus l'intensité de coloration diminue jusqu'à disparition, et vis versa.

✚ Résultats des cas étudiés:

Durant ma période de stage, notre unité a recueilli 18 cas dont 5 positifs, venus des différentes services de CHU, ou parfois externes (el Ghassani, clinique).

Tableau 9: répartition des cas d'intoxication selon les services.

Service	Effectifs	%
Urgence adultes	10	55,55
Urgence pédiatrie	6	33,33
Externe	2	11,11
Total	18	100

Tableau 10 : paramètres des cas intoxiqués par l'alpha chloralose

N ° patient	Sexe	Tranche d'âge	circonstances	test	évolution
1	F	Enfant	Suicidaire	+	Favorable
2	M	Adulte	criminelle	+	Favorable
3	F	Adulte	Accidentelle	-	Favorable
4	M	Adulte	Accidentelle	-	Favorable
5	M	Adulte	Accidentelle	-	Favorable
6	M	Adulte	Accidentelle	-	Favorable
7	F	Enfant	Accidentelle	-	Favorable
8	F	Enfant	Accidentelle	-	Favorable
9	F	Adulte	Accidentelle	-	Favorable
10	F	Adulte	Suicidaire	+	Favorable
11	F	Enfant	Accidentelle	-	Favorable
12	F	Enfant	Accidentelle	-	Favorable
13	M	Enfant	Accidentelle	-	Favorable
14	M	Enfant	Accidentelle	-	Favorable
15	F	Adulte	Suicidaire	+	Favorable
16	F	Adulte	Suicidaire	+	Favorable
17	M	Adulte	Accidentelle	-	Favorable
18	M	Adulte	Accidentelle	-	Favorable

Le nombre de tests positifs était de 5 cas, ce qui ne représente que 27 % du total ; ceci s'explique par le fait que la concentration d'alpha chloralose chute en moins de 12h à 18h en dessous du seuil de détection de la méthode.

Nous nous proposons de faire le point et d'analyser la toxicité de ce redonticide à partir des quatre cas cliniques survenus :

Cas 1 :

Le 25/05/2011 nous avons reçu dans l'unité toxicologique du laboratoire central d'analyse médicale, des prélèvements sanguins, urinaires et liquide de lavage gastrique pour recherche toxicologique chez un patient qui après avoir ingéré un produit X pour tentative de suicide et ayant présenté des trémulations, hyper salivation, encombrement bronchique et

mydriase bilatérale pour lesquels, il a été hospitalisé et traité symptomatiquement (sédation, intubation, ventilation)

La recherche toxicologique a été positive pour l'alpha chloralose dans les urines le reste de la recherche toxicologique a été normale.

Le patient a évolué favorablement après un séjour de 36 heures en réanimation et a révélé la prise du raticide 50 pour se suicider (Figure 10).



Figure10

Cas2 :

Il s'agit de l'enfant E.N âgé 5 ans, victime d'une intoxication accidentelle par un raticide non déterminé ; en effet le produit a été mélangé au biscuit et préparé comme appât pour tuer les rats.

L'enfant est resté asymptomatique et stable sur le plan hémodynamique, respiratoire et neurologique.

La recherche toxicologique dans les urines était négatif pour l'alpha chloralose cependant, elle était positive dans l'appât.

L'interrogatoire précis et plus poussé avec l'enfant a révélé qu'il a pris juste une petite quantité, ce qui explique l'absence des symptômes chez l'enfant et le résultat négative dans les urines.

Cas 3:

Il s'agit du patient J.L, âgé de 20 ans sans antécédent pathologique admis aux urgences pour des convulsions et agitations, non expliquées.

L'examen à l'admission a montré un patient agité avec un score de Glasgow à 14 (obnubilé), présentant des trémulations provoquées par différents stimulus (bruits, lumière.....).

Le patient était apyrétique, et la ponction lombaire était sans particularités.

Devant ce tableau clinique atypique une recherche toxicologique était demandée et qui était positive pour l'alpha chloralose chez le patient.

Le lendemain, le patient s'est réveillé, et il a déclaré qu'il était victime d'une intoxication criminelle de la part de sa copine lui a fait boire malgré lui du coca-cola dont le goût était bizarre (figure11).



Figure 11

Cas 4 :

Patiente âgée de 36 ans, suivie en psychiatrie mise sous anxiolytique et anti-dépresseurs, et qui a pris dans un but d'autolyse une quantité indéterminée d'un raticide dont le nom est inconnu.

La patiente a présentée 30 minutes après un état d'ébriété et de troubles d'équilibre ce qui a motivé sa consultation aux urgences d'hôpital 'Ghassani'.

L'examen à l'admission a trouvé une patiente comateuse, avec un coma agité, tachycardie, tension artérielle et température normale.

La patiente a été mise en condition et des prélèvements toxicologiques ont été demandés.

Après avoir reçu les prélèvements dans notre unité de toxicologie nous avons réalisé une recherche de l'alpha chloralose qui a été positive dans les urines et le liquide de lavage gastrique.

On a également révélé la présence de benzodiazépine et des antidépresseurs dans les urines, la patiente s'est réveillée le lendemain et a confirmé la prise d'un sachet de raticide 50 contenant 3 grammes d'alpha chloralose (figure 12).



Figure 12

Discussion

L'intoxication par l'alpha chloralose chez l'enfant prend de plus en plus d'ampleur et représente une réalité et un problème de santé publique. Malgré une nette baisse de mortalité et une régression de la morbidité en moins de 20ans, les intoxications de l'enfant restent trop fréquentes.

A l'échelle nationale, selon les données de l'unité de toxicovigilance du Centre Antipoison du Maroc, allant de 1989 à 2008, les intoxications par le raticide 50 (ou alpha chloralose) représentent 26,05% de l'ensemble des cas d'intoxications colligés.

À Rabat, durant la période s'étalant de 1992 à 1999 et incluant toutes les intoxications aiguës admises au service de réanimation médicale et de toxicologie clinique de l'hôpital Ibn Sina (500 cas), le chloralose était responsable de 92 cas d'intoxication (18,4 %).

La littérature ne rapporte que peu de cas d'intoxication en Europe, les plus importantes séries étant rapportées à la Réunion (114 cas répertoriés entre 1977 et 1984) et en Tunisie (509 cas entre 1995 et 1999).

Toutes ses études marocaines ou étrangères témoignent que l'intoxication par l'alpha chloralose est une pathologie fréquente. Notre étude vient de confirmer ces constatations, ce qui rend impératif de se pencher sur la prévention de ce fléau qui menace la santé de population surtout les jeunes.

Cette prévalence élevée est expliquée par la vocation agricole de notre pays, Leur emploi extrêmement répandu et leur grande facilité d'accès en font une cause fréquente d'intoxication. Les sachets de ce raticide bien que potentiellement mortel, sont aisément procurés à bas prix dans les drogueries, les épiceries et les souks ruraux.

Notre étude s'est intéressée aux intoxications aiguës par l'alpha chloralose chez les enfants âgées de 1à14 ans. L'âge moyen est de $6,5 \pm 4,56$ ans avec des extrêmes allant de 0 à14 ans.

Les deux tranches d'âges touchées par ces intoxications étaient les bébés marcheurs (63,4) et l'enfant (34,8), ceci s'explique par le fait que l'enfant à cet âge a une grande autonomie, par contre le % bas des autres tranches donnait une idée sur la faible accessibilité aux raticides.

La circonstance accidentelle classique (80,66%) est explicable chez l'enfant, car il est guidé par son curiosité de connaître l'entourage surtout à des âges bas, en revanche la circonstance volontaire suicidaire (14,1%) prend sa place chez la tranche d'enfant.

La voie orale est la voie retrouvée par excellence, avec 99,3% de l'ensemble d'intoxication.

La signes digestifs sont les plus représentées (55,5%), suivis par des troubles neurologiques (18, %).

Notre étude a montré que l'évolution était favorable dans la majorité, avec 97.8 % et le décès a été enregistré chez 2,2% des cas, .Ainsi d'après une étude faite par **C.Hamouda** dans son livre "*Graded classification of acute chloralose poisoning 509 cases*": la mortalité est estimée à 2% et une autre étude rédigé par **N. Kouraichi** dans son article : "*Intoxication aiguë par le chloralose. Étude de la corrélation entre la dose ingérée et le tableau neurologique*" dont la mortalité est estimée 0,4% nous pouvons dire que notre valeur est dans la fourchette.

L'étude univariée comparant les groupes intoxications graves et non graves avaient démontré que le sexe ($p=0,005$), les signes cliniques (nausées avec $p=0,001$, douleurs abdominales avec $p=0,004$, vomissement avec $p=0,003$ et coma avec $p=0,007$), et le traitement(traitement symptomatique avec $p=0,005$, vomissement provoqué avec $p=0,002$,et lavage gastrique avec $p=0,003$), influencent significativement la gravité des patients intoxiqués, par contre les tranches d'âge ($p=0,057$) et les circonstances ($p=0,219$) ne l'influencent pas.

Conclusion

Pour essayer de cerner le problème de l'intoxication aiguë chez l'enfant par l'alpha chloralose, nous avons fait une étude épidémiologique concernant les cas colligés au CAPM durant la période allant de 1989-2008.

Ces intoxications sont en constante progression, et constituent un problème de pratique quotidienne.

Les circonstances dans lesquelles ces intoxications pourraient survenir sont contrôlables, mais l'accident classique ne peut pas expliquer la potentialité de ce problème et l'évolution favorable de la majorité des cas, ne doit pas masquer sa gravité.

Cette étude peut être une entrée pour mieux comprendre le problème au niveau du Maroc, mais des études similaires et plus profondes au niveau de chaque région, pourra être efficace en ce qui concerne la détermination des facteurs de risque qui peuvent aggraver la situation.

Références bibliographiques

- [1] **Celie M, David JG, van der Hoek W, Dawson A, Wijeratne IK, Konradsen F.** *Self-poisoning in rural Sri Lanka: small-area variations in incidence.* BMC Public Health. 2008; 8: 26.
- [2] **ABDELAZIZ H.** – *Contribution à l'étude de l'intoxication aiguë par le chloralose.* Tunis, thèse pour le doctorat en médecine, 1981.
- [3] **C. Richet.** *De l'anesthésie générale par le chloralose.* C.R. Acad.Sci. 1918, 166, 1026.
- [4] **G.U. Balis, R.R Monroe.** *Psychopharmacologia.* 1964; 6.1.
- [5] **N.Stoupel, G.Monseu, P.Cnockaert.** *A propos de l'intoxication humaine par le chloralose.* Acta. Neurol. Belg. 1970; 70, 352-358.
- [6] **P.Lees, B;Pharm,** *Pharmacology and toxicology of alphachloralose: a review.V et.Rec.* 1972; 91, 330-333.
- [7] **C.Hellen.** *Etude toxicologique du chloralose.* Biol. Med. 1950 ; 39-2: 92-100.
- [8] **F.Fauran, C.Pelissier, G.Gras, S.Fabre.** *Metabolisme du chloralose a. II Etude cinétique de l'élimination urinaire des formes libre et glucuronocconjuguée chez le rat.* Ann.Pharm.Fr. 1972; 30: 373-378.
- [9] **P.Kintz, C. Jamey, P.Mangin.** *Trichloroethanol is not a metabolite of alpha chloralose.* Int.J; Leg.Med. 1996; 108: 191-193.
- [10] **C.Richelme, G.Duval, J.Gerard and al.** *Intoxication volontaire par le chloralose.* Cah. Anesthesiol. 1985; 33, 589-592.
- [11] **S.Clement, S.P.Savy, D.Dumont, G.Lachâtre, E.Frogé, C.Piva.** *Chloralose, Constancy of voluntary poisoning in rural areas .About 12 cases (in French).*J. Med Leg 1992; 35,105-109.

- [12] **C.Hamouda, M.Amamou, S.Jedidi, N.BenSalah, H.Thabet.** *Graded classification of acute chloralose poisoning. 509 cases (in French).* Presse Med. 2001; Jun 16-23, 30 (21): 1055-8.
- [13] **Stoupel N, Monseu G.** *À propos de l'intoxication humaine par Le chloralose. Étude cliniques et électroencéphalographique.* Acta Neurol Belg 1970;70:352—8.
- [14] **Chevalier A, Cherbuliez A.** *Chloralose et parachloralose : leur action sur le système nerveux bulbomédullaire.* C R Seances Soc Biol Fil 1924;91:35—8.
- [15] **Richelme C, Duval G, Gerard J, Corbin JC, Chuet C.** *Intoxication volontaire par le chloralose.* Cah Anesthesiol 1985;33:589—92.
- [16] **Kouraichi N, Brahmi N, Bouzidi H, et al.** *Intoxication aiguë par le chloralose. Étude de la corrélation entre la dose ingérée et le tableau neurologique.* Reanimation 2006; 15(Suppl.1):S128 [résumé].
- [17] **Baud F.** *Chloral et chloralose.* In: *Toxicologie clinique.* 5e éd. Flammarion; 2000. p.130
- [18] **Frejaville JP, Bismuth C, Conso F.** *Toxicologie clinique.* 1981. p. 91—2.
- [19] **Zeggwagh A, Aboukal, Kerkeb O.** *Une intoxication par le chloralose inhabituelle (à propos d'un cas).* Reanim Soins Intensiv Med Urgence 1995;11:275—6.
- [20] **Clement S, Savy FP, Dumont D, Lachatre G, Froge E, Piva C.** *Le chloralose. Persistence des intoxications volontaires en milieu rural. À propos de douze observations.* J Med Leg Droit Med 1992;35:105—9.
- [21] **Pitti R, Naudan P, Breurec JY, Baert A, Gras D.** *Coma chlorallosique.* Med Armees 1991;19:477—8.
- [22] **Richet C.** *L'anesthésie générale par le chloralose.* CM Acad Sci 1918;166:1026—33.
- [23] **Huguelin A, Bonvallet M.** *Tonus corticale et contrôle de la facilitation motrice d'origine réticulaire.* J Physiol Paris 1957;49:1171—200.
- [24] **Abdelmoumene M, Besson JM.** *Comparaison de l'action des barbituriques et du chloralose sur les potentiels de racine dorsale chez le chat.* J Physiol 1967;59:323—4.
- [25] **Huguelin A, Bonvallet M.** *Étude expérimentale des interrelations réticulocorticales.* J Physiol Paris 1957;6:1201—34.

- [26] **Moene MMY, Cuche M, Trillet M, Motin J, Michel D.** *Problèmes diagnostiques posés par l'intoxication aiguë au chloralose (à propos de 6 cas).* JMedLyon1969:1483—93.
- [27] **Tempe JD, Kurtz D.** *Intoxication aiguë par le chloralose.* Concours Med 1972:801—13.
- [28] **Allender WJ, Keegan J.** *Analysis of tissues of ducks poisoned by alpha-chloralose.* Vet Hum Toxicol 1991;33:161—5.
- [29] **Derobert ML.** *L'œdème aigu pulmonaire au cours de l'intoxication par le chloralose.* Ann Med Leg Criminol Police SciToxicol1945;25:22—4.
- [30] **Duvoir M, Desoille H, Derobert L.** *Intoxication volontaire mortelle par le chloralose.* Bull Off Soc Med Leg1942; 1:20.
- [31] **Dardaine V, Legras A, Lanotte R, Brassat N, Furet Y.** *Unrecognised chloralose poisoning.* Intensive Care Med 1992; 18:497.
- [32] **Fourel D, Moriconi M, Garo B, Renault A, L'Her E, Boles JM.** *Livedo généralisé au cours d'une intoxication grave par le chloralose.* Presse Med 2000;29:1285.
- [33] **Gras G, Pellissier C, Fauran F.** *Toxicologie analytique du chloralose. Application dans trois cas d'intoxication aiguë.* Eur J Toxicol1975;8:371—7.
- [34] **Larcan A, Huriet C, Gaucher P.** *Intoxication volontaire par les raticides à base de chloralose.* Urgence Med Chir 1965; 2:209—12.
- [35] **Kurtz D, Tempe JD, Weber M, Feuerstein J, Reeb M, Mantz JM.** *Electro-clinical aspects of acute intoxication with chloralose.* ElectroencephalogrClinNeurophysio 11968 ; 24:488—90.
- [36] **Mellerio F, Levy-Alcover MA.** *Myoclonies d'origine toxique.* Rev Electroencephalogr Neurophysiol Clin1982;12:210—8.
- [37] **Favarel Garrigues JC, Pillet O.** *Les crises convulsives d'origine toxique.* Reanim Urgence1992;1:341—7.
- [38] **Lalan de G, Paul C, Brun-Ney D.** *Convulsions et intoxication aux rodenticides: le chloralose. À propos d'un cas.* Urgences 1990; 9:42—3.

- [39] **Manzo L, Richelmi P, Crema A.** *Electrocerebral changes in acute alpha-chloralose poisoning: a case report.* *V et Hum Toxicol* 1979; 21:245—7.
- [40] **Mellerio F.** **A cute intoxications and convulsions.** *An EEG study of three very different products: Rimifon, chloralose and methaldehyde.* *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1968;24:488—90.
- [41] **Cornette M, Franck G.** *Clinical EEG features of acute drug intoxication with chloralose in eleven recent cases.* *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1971;30:368—74.
- [42] **Valemois M, Herne M.** *À propos d'un coma chloralosique.* *J Med Bordeaux* 1960;6:622—6.
- [43] **Baud F.** **Strychnine.** *In: Toxicologie clinique. 5e éd.* Flammarion; 2000.p.529—30.
- [44] **Covert RF, Schreiber MD, Leff AR, White SR, Munoz NM, Torger- Son LJ.** *Oxygen metabolism and cathécholamin secretion during chloralose anesthesia in lambs.* *J Dev Physiol* 1992;17:125—32.
- [45] **Hamouda C, Amamou M, J edidi S, Hedhili A, BenSalah N, ThaB et H.** *Classification en grades des intoxications aiguës par le chloralose.* *Press Med* 2001;30:1055—8.
- [46] **Haegy JM, Laplatte G, Gutbub AM, Schneider J.** *Activité électroencéphalographique nulle au cours d'une intoxication réversible par chloralose.* *Reanim Soins Intensiv Med Urgence* 1985;2:127—30.
- [47] **Perraut M, Vignalon J.** *Éruption bullo-ulcéreuse au cours d'un coma chloralosique.* *Bull Mem Soc Med Hop Paris* 1947;63:622—4.
- [48] **Cheramy P.** *Sur la recherche du chloralose dans l'urine.* *JP harm Chim* 1940;9:237.
- [49] **Harry P.** *Pratique de l'administration du charbon active en toxicologie aiguë.* *Reanim Urgence* 1993;2:210—4.
- [50] **Kouraichi N, Brahmi N, Radhouani I, Blel Y, Thabet H, Amamou M.** *Intoxication aiguë par le chloralose: sédation continue versus discontinue.* *Reanimation* 2007;16(Suppl.1):S220

[51] **Boyez E, Malherbe P.** *Curarisation en traitement symptomatique d'appoint des myoclonies induites par une intoxication par le chloralose.* Ann Fr Anesth Reanim 2004;23:361—3.

[52] **Rouquet B.** *Intoxications au chloralose à l'hôpital de Saint-Paul (Réunion) en 1996 et 1997.* Thèse de doctorat en médecine. 1998.

[53] **Landier C, Kaskes S.** *État de choc lors d'une intoxication par le chloralose.* Rev SAMU 1995;2:54—5.