

UNIVERSITE DE OUAGADOUGOU

UNITE DE FORMATION ET DE RECHERCHE EN SCIENCES DE LA SANTE (UFR/SDS)

SECTION PHARMACIE



Année Universitaire : 2011/2012

Thèse N° : 091

ÉTUDE DESCRIPTIVE DU PROFIL PSEUDO- CHOLINESTERASIQUE D'UN ECHANTILLON DE PERSONNES DE LA VILLE DE OUAGADOUGOU

THESE

Présentée et soutenue publiquement le 04/06/2012 pour l'obtention de
Grade de Docteur en Pharmacie (Diplôme d'Etat)

Par :

SAWADOGO Serge Mamoudou

Né le 29 Mai 1983 à Ouagadougou (Burkina Faso)

JURY :

Directeur de thèse :

Pr. Ag. Elie KABRE

Co-directeur de thèse :

Dr. Absatou BAKY

Président :

Pr. Ag. Idrissa SANOU

Membres :

Pr. Ag. Elie KABRE

Dr. Moustapha OUEDRAOGO

Dr. Haoua KIEMDE/DIPAMA



**LISTE DU PERSONNEL ADMINISTRATIF ET
DES ENSEIGNANTS**

LISTE DES RESPONSABLES ADMINISTRATIFS DE L'UFR/SDS

Directeur.....	Pr Arouna OUEDRAOGO
Directeur Adjoint.....	Pr Rabiou CISSE
Coordonnateur de la Section Médecine	Pr Kampadilemba OUOBA
Coordonnateur de la Section Pharmacie	Pr Mamadou SAWADOGO
Coordonnateur de la Section Odontostomatologie.....	Dr Dieudonné OUEDRAOGO
Directeur des stages de la Section Médecine	Pr Ag. Antoine P. NIAMBA
Directeur des stages (Bobo-Dioulasso)	Pr Ag. Athanase MILLOGO
Directeur de stage de la section Pharmacie	Pr Ag. Lassana SANGARE
Secrétaire Principal.....	M. Gildas BADO
Chef de Service Administratif, Financier..... et Comptable	M. Hervé Ollo TIOYE
Chef de Service Scolarité	M. Lucien YAMEOGO
Chef de Service Bibliothèque	Mme Mariam TRAORE/SALOU
Secrétaire du Directeur.....	Mme Adiarra SOMDA/CONGO
Secrétaire du Directeur Adjoint.....	Aminata OUANDAOGO

LISTE DES ENSEIGNANTS PERMANENTS

PROFESSEURS TITULAIRES

1. Robert T. GUIGEMDE Parasitologie
2. Robert B. SOUDRE Anatomie pathologique
3. Innocent Pierre GUISSOU Pharmacologie et Toxicologie
4. Blaise K. SONDO Santé publique
5. Joseph Y. DRABO Médecine interne/endocrinologie
6. Jean LANKOANDE..... Gynécologie-obstétrique
7. Daniel P. ILBOUDO Hépatologie, gastro-entérologie
8. Adama TRAORE Dermatologie-vénérologie
9. Kampadilemba OUOBA Oto-rhino-laryngologie
10. Mamadou SAWADOGO Biochimie
11. Arouna OUEDRAOGO Psychiatrie
12. Patrice ZABSONRE Cardiologie
13. Jean B. KABORE..... Neurologie
14. Ludovic KAM Pédiatrie
15. Rabiou CISSE Radiodiagnostic et Imagerie Médicale
16. Rasmata OUEDRAOGO/TRAORE Bactériologie-virologie
17. Si Simon TRAORE Chirurgie viscérale
18. Diarra YE/OUATTARA..... Pédiatrie
19. Adama LENGANI Néphrologie
20. Jean-Baptiste NIKIEMA Pharmacognosie
21. Martial OUEDRAOGO Pneumo-phtisiologie
22. Olga M. GOUMBRI/LOMPO..... Anatomie pathologique
23. Boubacar NACRO Pédiatrie
24. Alain BOUGOUMA..... Hépatologie, gastro-entérologie
25. Athanase MILLOGO..... Neurologie
26. Nazinigouba OUEDRAOGO..... Anesthésie-réanimation
27. Lassana SANGARE..... Bactériologie-virologie

28. Antoine P. NIAMBA.....Dermatologie-vénérologie
29. Blandine THIEBA/BONANE.....Gynécologie-obstétrique

MAITRES DE CONFERENCE AGREGES

1. Albert WANDAOGO.....Chirurgie pédiatrique
2. Joachim SANOU.....Anesthésie-réanimation
3. Théophile L. TAPSOBABiophysique, médecine nucléaire
4. Daman SANOChirurgie viscérale
5. Abel KABRENeuro-chirurgie
6. Maimouna DAO/OUATTARAOto-rhino-laryngologie
7. Claudine LOUGUE/SORGHORadiodiagnostic et Imagerie Médicale
8. Dieudonné N. MEDA.....Ophtalmologie
9. Issa T. SOME.....Chimie analytique
10. Rasmané SEMDEPharmacie galénique
11. Théodore OUEDRAOGOAnatomie
12. Abel Y. BAMOUNIRadiodiagnostic et Imagerie Médicale
13. Moussa BAMBARA.....Gynécologie-obstétrique
14. Fatou BARRO/TRAORE.....Dermatologie-vénérologie
15. Abdel Karim Kader SERMEHépatologie, gastro-entérologie
16. Jean SAKANDE.....Biochimie
17. Kapouné KARFOPsychiatrie
18. Timothée KAMBOUUrologie
19. André K. SAMADOULOGOUCardiologie
20. Emile BANDREChirurgie pédiatrique
21. Apollinaire SAWADOGOHépatologie, gastro-entérologie
22. Françoise D. MILLOGO/TRAOREGynécologie-obstétrique
23. Idrissa SANOUBactériologie-virologie
24. Elie KABREBiochimie
25. Eléonore KAFANDO.....Hématologie biologique

MAITRES ASSISTANTS

1. Abdoulaye TRAORE.....Santé publique
2. Lady Kadiatou TRAORE.....Parasitologie
3. Boubacar TOUREGynécologie-obstétrique
4. Nicole Marie KYELEM/ZAGRE.....Maladies infectieuses
5. Alain Z. ZOUBGAPneumo-phtisiologie
6. Arsène M. D. DABOUEOphtalmologie
7. Robert O. ZOUNGRANA.....Physiologie
8. Christophe S. DAOrthopédie, traumatologie
9. Eric NACOULMAHématologie clinique
10. Sélouké SIRANYANPsychiatrie
11. Vincent OUEDRAOGOMédecine du travail
12. Barnabè ZANGO.....Urologie
13. Théodore Z. OUEDRAOGOMédecine du travail
14. Dieudonné OUEDRAOGO.....Stomatologie et chirurgie
maxillo-faciale
15. Sheick Oumar COULIBALYParasitologie
16. Nicolas MEDASanté publique
17. Ahgbatounabeba ZABSONRE/AHNOUX....Ophtalmologie
18. Roger Arsène SOMBIE.....Hépto-Gastro-Entérologie
19. Ousséïni DIALLORadiodiagnostic et Imagerie
Médicale
20. Fla KOUETAPédiatrie
21. Dieu-Donné OUEDRAOGO.....Rhumatologie
22. Assita LAMIEN/SANOU.....Anatomie pathologique

23. Moussa OUEDRAOGO Pharmacologie
24. Charlemagne OUEDRAOGO Gynécologie-obstétrique
25. Ali OUEDRAOGO Gynécologie-obstétrique
26. Christian NAPON Neurologie
27. Tarcissus KONSEIM Stomatologie et chirurgie
maxillo-faciale
28. Gilbert P. BONKOUNGOU Chirurgie générale
29. Adama SANOU Chirurgie général
30. Charlemagne GNOULA Chimie thérapeutique
31. Moustapha OUEDRAOGO Toxicologie
32. Hervé TIENO Médecine interne
33. Armel R. Flavien KABORE Anesthésie-réanimation

ASSISTANTS

1. Hamado KAFANDO Chirurgie générale
2. Adrien B. SAWADOGO Maladies infectieuses
3. Lassina DAO Pédiatrie
4. Georges OUEDRAOGO Pneumo-phtisiologie
5. Serge Aimé SAWADOGO Immunologie
6. Fousséni DAO Pédiatrie
7. Mahamoudou SANOU Bactériologie-virologie
8. Yvette Marie GYEBRE/BAMBARA Oto-Rhino-laryngologie
9. Gisèle BADOUM/OUEDRAOGO Pneumo-phtisiologie
10. Papougnézambo BONKOUNGOU Anesthésie-Réanimation
11. Gérard COULIBALY Néphrologie
12. Oumar GUIRA Médecine interne

13. Nina N. KORSAGA/SOMEDermatologie-Vénérologie
14. Madina A. NAPONRadiodiagnostic et Imagerie Médicale
15. Edgar OUANGRE..... Chirurgie Générale et Digestive
16. Isso OUEDRAOGO Chirurgie Pédiatrique
17. Bertin Priva OUEDRAOGO Oto-Rhino-Laryngologie
18. Wélébnoaga Norbert RAMDEMédecine légale
19. Mamoudou SAWADOGOChirurgie Orthopédie et
Traumatologie
20. Moustapha SEREME Oto-Rhino-Laryngologie
21. Mohamed TALL..... Orthopédie-traumatologie
22. Maurice ZIDA Chirurgie générale
23. Abdoulaye ZANChirurgie générale
24. Estelle Noëla Hoho YOUL..... Pharmacologie
25. Solange YUGBARE/OUEDRAOGOPédiatrie
26. Jérôme KOULIDIATI.....Hématologie
27. KABORE F. Aristide.....Urologie
28. KINDA Boureima.....Anesthésie-réanimation
29. GOUMBRI Privat Patrice.....Psychiatrie
30. OUATTARA Boubacar.....Radiodiagnostic et imagerie
médicale
31. GUIGUIMDE W. L. Patrice.....Chirurgie buccale



DEDICACES

Je dédie ce travail :

✓ *A TOUS CEUX QUI ONT CONTRIBUÉ À MON ÉDUCATION ET À MA FORMATION ;*

✓ *A MON PÈRE SAWADOGO PAWINDÉ AMBROISE (IN MEMORIAM) :*

J'aurais tant voulu que tu sois là. Malheureusement Dieu en a décidé autrement, béni soit son Saint Nom. Je me souviens encore de mes hésitations pour le choix d'une filière après mon succès au baccalauréat. Il a fallu tes conseils et ton autorité de père que tu savais savamment manier pour que je me retrouve à faire des études de pharmacie. Aujourd'hui je suis animé d'un sentiment de tristesse lié à ton absence mais aussi d'un sentiment de fierté pour avoir su relever grâce à Dieu, un challenge qui était aussi le tien. Repose en paix et puisse le Seigneur te recevoir dans son royaume.

✓ *A MA MÈRE SAWADOGO/GALBANE FATIMATA FLORENCE :*

Merci pour la vie que tu m'as donné. Papa et toi m'avez toujours donné et consacré le meilleur de vous-mêmes. Vous étiez aussi candidats chaque fois que j'avais un examen. Je vous dois tout.

Je t'offre ce travail comme récompense et comme reconnaissance pour tous les efforts que tu as toujours consentis pour moi. Que Dieu t'accorde santé et longévité.

✓ *A MA GRANDE SŒUR AÏDA DIANE ET À MON PETIT FRÈRE ELIE SYLVAIN :*

Nous menons le même combat, celui de ne pas décevoir nos parents. Vous m'avez soutenu durant toutes ces années d'apprentissage. C'est une chance pour moi de vous avoir comme frère et sœur. Veuillez trouver ici l'expression d'une profonde reconnaissance. Que Dieu nous unisse d'avantage.

✓ *A MA TANTE VIRGINIE :*

Merci pour vos encouragements et soutiens multiformes. Que Dieu vous bénisse.

✓ *A MON ONCLE OUEDRAOGO AMADOU*

Merci pour votre présence et vos soutiens multiformes. Dieu bénisse votre famille.

✓ *A MON ONCLE BAMBARA PIERRE ET SA FAMILLE :*

Vous avez toujours répondu présent avec votre famille à nos côtés dans nos moments difficiles. Trouvez ici l'expression de notre sincère reconnaissance. Dieu vous bénisse d'avantage dans vos activités.

✓ *A ISA :*

Je remercie chaque jour le Seigneur de t'avoir mis sur mon chemin car au fond c'est à toi que je dois mon cheminement vers une réelle conversion et j'espère sincèrement que tu seras toujours à mes côtés si telle est la volonté du Seigneur. Merci pour ta disponibilité et tes prières. Sois rassurée de mon profond respect et de ma profonde admiration. Dieu te bénisse abondamment, bénisse ta famille et tes activités.

✓ *A MES ONCLES, TANTES, COUSINS ET COUSINES :*

Prières, bénédictions et encouragements ont été votre part d'effort dans la construction de ma personne et de cette œuvre. Merci pour cette présence bienfaisante.

✓ *A DR KIENDREBEOGO/NARE HABIBOU :*

Voilà déjà sept ans que vous m'avez accueilli dans votre structure. Merci pour votre simplicité, votre générosité et la confiance que vous m'avez toujours témoigné matérialisée par ce contrat d'assistantat en officine que j'ai signé avec vous depuis plus d'un an maintenant. Soyez rassurée de ma profonde estime. Puisse Dieu bénir abondamment votre famille et vos activités.

✓ *A MON BEAU-FRÈRE BOUBA :*

Tu es vraiment une personne spéciale. Merci pour ta disponibilité et tes soutiens multiformes. Puisse Dieu te donner la force de continuer.

✓ *A MON FRANGIN RAZACK :*

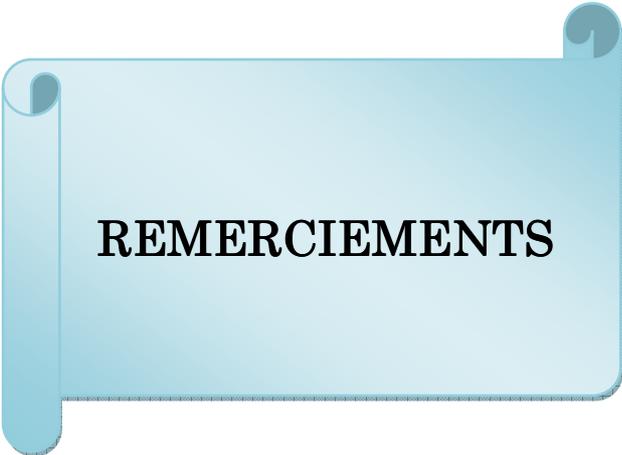
Mention spéciale à notre amitié. Malgré souvent nos altercations, cette amitié ne s'effrite pas et voilà qu'elle dure depuis la maternelle. Puisse Dieu consolider cette amitié.

✓ *A MES AMIS DE TOUJOURS HERMANN, CHEICK-DOUG, DÉSIÉ, SOUHOUD, SAKANDÉ... :*

Voilà plusieurs années que dure cette belle amitié qui nous lie. Puisse-t-elle durer toujours !

✓ *A TOUTE MA PROMOTION :*

En souvenir des moments de joie et d'épreuves que nous avons traversés ensemble. Puisse la vie nous garder toujours unis et solidaires.



REMERCIEMENTS

Mes vifs et sincères remerciements...

✓ *A MON PAYS, LE BURKINA FASO :*

Tu m'as beaucoup donné... Mais le chemin qui mène à ton développement socio-économique est encore long et semé d'embûches. Puisse tes fils toujours préserver tes vertus cardinales que sont l'intégrité, le courage et l'abnégation pour faire de toi un havre de paix et de joie.

Profond attachement.

✓ *AU PROFESSEUR AGRÉGÉ KABRE ELIE ;*

✓ *A DOCTEUR KY/BA ABSATOU ;*

✓ *A DOCTEUR NEZIEN DÉSIRÉ ;*

✓ *A DOCTEUR OUEDRAOGO DANIEL ;*

✓ *A DOCTEUR DIPAMA AWA ;*

✓ *A DR ZIGANI NOELLIE ;*

✓ *A TOUS MES MAÎTRES DE L'UFR/SDS :*

Vous m'avez initié à la science médicale, théorique et pratique. Merci pour tous les sacrifices consentis. Je m'efforcerai d'être toujours un digne élève, celui dont vous serez toujours fier.

✓ *A TOUTES LES STRUCTURES DE STAGE ;*

✓ *A MR DOULKOUM :*

Merci pour vos soutiens multiformes. Dieu bénisse d'avantage vos activités.

✓ *AU PERSONNEL DE LA PHARMACIE NAZANI :*

Merci pour la bonne collaboration qui a toujours existé. Vous n'avez ménagé aucun effort pour faciliter mon intégration dans l'équipe. Nous voilà maintenant comme une vraie famille partageant nos joies et nos peines. Soyez rassurés de mon profond attachement à chacun de vous. Dieu vous bénisse !

✓ *AU PERSONNEL DU L.N.S.P, EN PARTICULIER CELUI DE LA D.B.M :*

Vous m'avez toujours témoigné une grande amitié et j'ai tant appris à vos côtés. Merci pour tout et puisse le Tout Puissant vous comblez de ses grâces.

✓ *A MME SAWADOGO DE LA D.C.T.A.Q :*

Coucou spécial à vous pour m'avoir supporté durant ces trois années...Dieu vous bénisse !

✓ *A MR KABORÉ CHRISTIAN ;*

Merci pour tes mots d'encouragement...

✓ *AU PERSONNEL DU C.M.A DU SECTEUR 30, EN PARTICULIER CELUI DU BLOC OPÉRATOIRE ET DU LABORATOIRE ;*

✓ *A LA MAISON ARCOA, EN PARTICULIER ALASSANE ;*

✓ *A MR COULIBALY DE LA MAISON UNIVERS BIO-MEDICAL ;*

✓ *A MR NAGABILA ;*

✓ *A MR NADINGA ERNEST :*

Depuis l'âge de 8 ans, nous formions déjà une belle équipe. Aujourd'hui encore, Dieu nous permet de travailler ensemble. Merci d'avoir facilité l'acquisition des réactifs. Que Dieu bénisse tes activités.

✓ *A MES GRANDS FRÈRES WOROKUI, DONDASSE, SOUBEIGA, BONKOUNGOU, KPODA :*

Mention spéciale à vous...

✓ *A MA MAMAN SPIRITUELLE MME LOADA :*

C'est Dieu qui est fort...

✓ *A MES AÎNÉS ET CADETS :*

Pour les mots d'encouragement et les soutiens multiformes.

✓ *A MES VOISINS MR TOUGOUMA ET SA FEMME, MR BILA ET SA FEMME ;*

✓ *A TOUS MES AMIS QUI M'ONT SOUTENU DURANT CES ANNÉES D'ÉTUDE ;*

✓ *A TOUS CEUX QUI M'ONT APPORTÉ UNE AIDE QUELCONQUE ET DONT LES NOMS N'ONT PU ÊTRE CITÉS*

Que Dieu le Père vous rende chacune de vos actions au centuple.



A NOS MAITRES ET JUGES

A

NOTRE MAITRE ET PRESIDENT DU JURY

PROFESSEUR AGREGE Idrissa SANOU

VOUS ETES :

- Maître de conférences agrégé en Bactériologie-virologie à l'UFR/SDS
- Chef de section Bactériologie du laboratoire de Bactério-virologie du Centre Hospitalier Universitaire Yalgado Ouédraogo (CHU YO)
- Ancien interne des hôpitaux de Dakar
- Officier du mérite

Cher maître,

C'est un grand honneur que vous nous faites en acceptant, malgré vos multiples occupations et sollicitations de présider le jury de notre thèse.

Nous avons bénéficié de vos enseignements au cours de notre cursus universitaire. Votre rigueur, votre pédagogie, votre modestie et vos qualités humaines suscitent en nous admiration et attachement.

Permettez nous de vous témoigner toute notre considération et notre reconnaissance pour avoir avec spontanéité accepté de présider ce jury de thèse.

Que Dieu vous bénisse ainsi que votre famille.

A

NOTRE MAITRE ET DIRECTEUR DE THESE

PROFESSEUR AGREGE Elie KABRE

VOUS ETES :

- Maître de conférences Agrégé en Biochimie à l'UFR/SDS
- Directeur de la Coordination Technique et de l'Assurance Qualité au Laboratoire National de Santé Publique
- Chevalier de l'Ordre du Mérite

Cher Maître,

Nous avons bénéficié de vos enseignements au cours de notre cursus.

Nous sommes heureux de l'honneur que vous nous avez fait en nous confiant ce travail et en acceptant de nous guider malgré vos multiples occupations et sollicitations.

Trouvez ici cher maître, l'expression de notre admiration, de notre considération et de notre gratitude.

Que Dieu vous bénisse.

A

NOTRE MAITRE ET JUGE

DOCTEUR Moustapha OUEDRAOGO

VOUS ETES :

- Maître assistant en Toxicologie à l'UFR/SDS
- Pharmacien à la Pharmacie hospitalière du CHUP CDG

Cher maître,

C'est pour nous un honneur que vous ayez accepté d'être membre du jury de notre thèse.

Nous avons eu la chance de bénéficier de vos enseignements au cours de notre formation.

Trouvez ici l'expression de nos sentiments de profond respect et de gratitude.

Que Dieu vous bénisse.

A

NOTRE MAITRE ET JUGE

DOCTEUR Haoua KIEMDE/DIPAMA

VOUS ETES :

- Médecin anesthésiste réanimateur
- Chef de service Anesthésie-réanimation au CMA du secteur 30

Cher maître,

Vous nous faites un grand honneur en acceptant de juger ce travail.

Nous avons bénéficié de toute votre attention lors de notre séjour dans votre service.

Travailleuse inépuisable, votre disponibilité et votre humanisme forcent l'admiration.

Cher maître, veuillez accepter en retour nos sincères vœux de santé et de longévité.



SIGLES ET ABREVIATIONS

LISTE DES SIGLES ET ABREVIATIONS

AChE : Acétylcholinestérase

ADN : Acide Désoxyribonucléique

AMP : Adénosine Monophosphate

ARN : Acide Ribonucléique

ATP : Adénosine Triphosphate

BF : Burkina-Faso

CHR : Centre Hospitalier Régional

C.M.A : Centre Médicale avec Antenne chirurgicale

cm : centimètre

CPG : Chromatographie en Phase Gazeuse

cp : Comprimé

D.B.M : Direction de la Biologie Médicale

DCI : Dénomination Commune Internationale

DO : densité optique

DTNB : Dithionitrobenzoate

Ea : Energie d'Activation

g : gramme

GSH : Glutathion réduit

G6PD : Glucose 6 Phosphate Déshydrogénase

h : heure

IV : Intra-Veineuse

kg : kilogramme

L : litre

L.N.S.P : Laboratoire National de Santé Publique

LP : Libération Prolongée

mg : milligramme

min : minutes

mmol : millimoles

nm : nanomètre

OMS : Organisation Mondiale de la Santé

PChE : Pseudocholinestérase

PCR : Polymerase Chain Reaction

pH : potentiel d'hydrogène

PK : Pyruvate Kinase

T : température

U/L : unité par litre

µg : microgramme

% : pourcentage

µmol : micromoles

µM : micromolaire

µl : microlitre

°C : degré celcius



LISTE DES FIGURES ET TABLEAUX

LISTE DES FIGURES

Figure 1 : Modèle enzymatique.....9

Figure 2 : Modèle de fixation d'une molécule de substrat sur une enzyme et formation consécutive du produit.....10

Figure 3 : Diagramme de la catalyse enzymatique montrant la différence dans l'énergie d'activation dans une réaction non catalysée ou catalysée.....11

Figure 4 : Illustration des notions d'inhibition.....13

Figure 5 : Transmission d'un stimulus dans une synapse cholinergique.....17

Figure 6 : Mécanisme d'inhibition des cholinestérasés.....22

Figure 7 : Répartition des personnes par classe d'activité pseudocholinestérasique (n=203).....43

Figure 8 : Courbe dose-effet montrant l'évolution de l'activité de la PChE en fonction de la concentration en plomb.....45

Figure 9 : Courbe dose-effet montrant l'évolution de l'activité de la PChE en fonction de la concentration en zinc.....47

Figure 10 : Courbe dose-effet traduisant l'activité de la PChE en fonction de la concentration en nickel.....49

LISTE DES TABLEAUX

Tableau 1 : Exemples de spécialités pharmaceutiques des curares non
dépolarisants.....26

Tableau 2 : Répartition des enquêtés selon l'âge.....42

Tableau 3 : Activités de la PChE avec ou sans plomb.....44

Tableau 4 : Activités de la PChE avec ou sans zinc.....46

Tableau 5 : Activités de la PChE avec ou sans nickel.....48

« Par délibération, l'Unité de Formation et de Recherche en Sciences de la Santé a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation. »

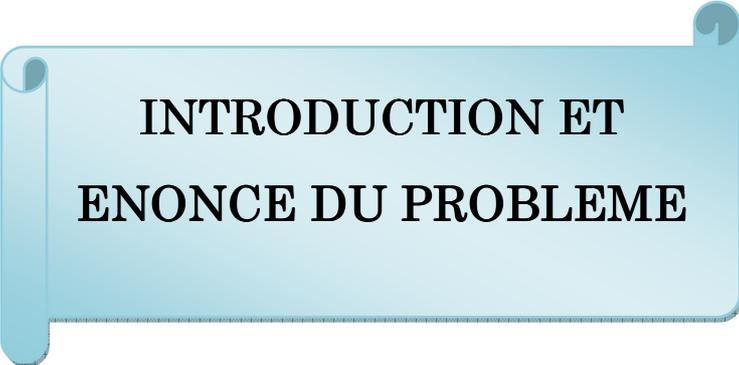


TABLE DES MATIERES

TABLE DES MATIERES

INTRODUCTION/ENONCE DU PROBLEME.....	2
PREMIERE PARTIE : GENERALITES	7
I/ LES ENZYMES.....	7
I-1 GENERALITES SUR LES ENZYMES.....	7
I-2 CONSTITUTION ET PROPRIETES DES ENZYMES	8
I-3 NOTION D'INHIBITION ENZYMATIQUE.....	12
I-4 LES ENZYMOPATHIES	13
II/ CAS DES CHOLINESTERASES.....	16
II-1 DEFINITION.....	16
II-2 INTERET CLINIQUE.....	18
III/ LES CURARISANTS.....	25
III-1 INHIBITEURS DE LA DEPOLARISATION (ACETYLCHOLINOCOMPETITIFS).....	25
III-2 INHIBITEURS DEPOLARISANTS.....	27
DEUXIEME PARTIE : NOTRE ETUDE	30
I/ OBJECTIFS DE L'ETUDE	30
I-1 OBJECTIF GENERAL	30
I-2 OBJECTIFS SPECIFIQUES.....	30
II/ MATERIEL ET METHODES	31
II-1 CADRE DE L'ETUDE.....	31
II-2 TYPE ET PERIODE D'ETUDE.....	31
II-3 POPULATION D'ETUDE	31
II-4 TECHNIQUE D'ECHANTILLONNAGE	32
II-5 MATERIEL.....	32
II-6 VARIABLES DE L'ETUDE.....	33
II-7 METHODE DE DOSAGE	33
II-8 ANALYSE DES DONNEES.....	38
II-9 CONSIDERATIONS ETHIQUES.....	39

III/ RESULTATS	40
III-1 CARACTERISTIQUES DES PERSONNES ENQUETEES	41
III-2 ACTIVITE DE LA PSEUDOCOLINESTERASE.....	42
III-3 EFFETS DU PLOMB SUR L'ACTIVITE DE LA PSEUDOCOLINESTERASE.....	44
III-4 EFFETS DU ZINC SUR L'ACTIVITE DE LA PSEUDOCOLINESTERASE.....	45
III-5 EFFETS DU NICKEL SUR L'ACTIVITE DE LA PSEUDOCOLINESTERASE.....	48
IV/ DISCUSSIONS	51
IV-1 LIMITES ET CONTRAINTES DE L'ETUDE.....	51
IV-2 LA METHODE DE DOSAGE	51
IV-3 LES CARACTERISTIQUES DE L'ECHANTILLON.....	52
IV-4 L'ACTIVITE DE LA PSEUDOCOLINESTERASE.....	52
IV-5 SENSIBILITE DE LA PSEUDOCOLINESTERASE AUX METAUX .	56
CONCLUSION	62
SUGGESTIONS.....	64
REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES	66
RESUME	73
ANNEXES	75



**INTRODUCTION ET
ENONCE DU PROBLEME**

INTRODUCTION/ENONCE DU PROBLEME

Une enzymopathie désigne toute affection due à un trouble du métabolisme d'une enzyme [1].

Les cholinestérases sont des enzymes qui catalysent la réaction d'hydrolyse d'un ester de la choline (acétylcholine, butyrylcholine) en choline et en acide acétique. Il existe chez l'homme deux cholinestérases différant sur certains points dont leur spécificité d'action et leur lieu de synthèse :

- L'acétylcholinestérase ou cholinestérase globulaire ou encore cholinestérase vraie a une affinité presque exclusivement spécifique pour son substrat naturel, l'acétylcholine. Elle est synthétisée dans le globule rouge et le tissu nerveux [2].
- La butyrylcholinestérase ou cholinestérase sérique ou pseudocholinestérase a une affinité beaucoup plus large ; elle peut hydrolyser un grand nombre d'esters synthétiques et naturels, y compris l'acétylcholine et la succinylcholine. Elle est synthétisée dans le foie [24].

Le déficit en pseudo-cholinestérase (PChE), congénital ou acquis, est un état latent qui se manifeste en pratique par une apnée prolongée après administration de certains curares, notamment la succinylcholine (suxaméthonium) et le mivacurium qui sont des médicaments dont le métabolisme est dépendant de ces enzymes. La durée de l'apnée dépend de l'importance du déficit enzymatique [2,3].

La curarisation, troisième composante d'une anesthésie générale après la narcose et l'analgésie, consiste en l'emploi d'une substance paralysante qui permet une relaxation musculaire nécessaire au bon déroulement de certains actes chirurgicaux. Parmi les domaines où l'utilisation des curares pour l'acte opératoire est appuyée sur des travaux expérimentaux, on peut citer la microchirurgie laryngée (maintien en abduction des cordes vocales) ; la césarienne ; la neuroradiologie et la chirurgie ophtalmologique à globe ouvert [4-6].

La succinylcholine et le mivacurium sont des curares utilisés comme adjuvants en anesthésiologie. La première, du fait de sa rapidité d'action, environ 60 secondes après l'administration d'une dose de 1 à 1,5 mg/kg avec une durée d'action de 5 à 10 minutes [7-9], est beaucoup employée dans le monde. Au Mali, une étude menée en 2005 à l'hôpital Gabriel Touré portant sur gestion et utilisation des produits anesthésiques dans le service d'anesthésie-réanimation, avait permis de notifier que la succinylcholine est utilisée en première intention dans les cas de curarisation à hauteur de 27,3 %, suivi du vécuronium avec 19,3 % [10]. Cette prédominance de la succinylcholine avait été retrouvée aussi par

Dinding en 2002 dans une étude sur les produits anesthésiques utilisés dans les interventions chirurgicales en chirurgie orthopédique et traumatique toujours à l'hôpital Gabriel Touré de Bamako, avec 47,1 % contre 11,8 % des cas pour le vécuronium [11]. Au Burkina-Faso, aucune étude à notre connaissance ne nous situe sur son utilisation quoique l'on note sa disponibilité dans certaines structures sanitaires privées.

La succinylcholine, certes est beaucoup utilisée mais elle a de nombreux effets indésirables dont certains sont à l'origine d'une morbidité anesthésique propre. En Grande-Bretagne, de 1964 à 1985, 10,8 % des effets secondaires soit 218/2014 et 7,3 % des décès soit 21/286 déclarés survenant au décours d'une anesthésie générale sont attribués aux curares. La succinylcholine est à l'origine de 81 % de ces décès soit 17/21 [4,16]. Plus récemment, des auteurs (Beyazit Zenciri et al, 2009 ; Daniel Fantozzi Garcia et al, 2011) ont rapporté dans leurs articles l'implication du mivacurium et de la succinylcholine dans la survenue des accidents en anesthésiologie [12,18].

Les premières enquêtes, effectuées de 1952 à 1956, ont mis en évidence chez la plupart des sujets sensibles à la succinylcholine, une diminution d'activité de la PChE [14]. Ce déficit pouvant être attribué à des variantes héréditaires dites anormales [13,14] mais aussi à une inhibition par des composés organophosphorés et certains médicaments comme des contraceptifs oraux et les

anticholinestérasiques utilisés dans le traitement de la myasthénie, de l'atonie intestinale, dans la maladie d'Alzheimer [15-17,20,22] ; de nombreuses circonstances pathologiques telles qu'une altération de la fonction hépatique, des atteintes rénales sévères, des collagénoses, des infections aiguës, la malnutrition [20,21] ; des situations physiologiques comme la grossesse et l'âge [19,23]. Ces étiologies se retrouvent dans plusieurs pays du monde dont le Burkina-Faso (BF). Pays enclavé, le BF se caractérise par une population à grande majorité agropastorale, environ 80 % [31]; la production du coton, principale culture de rente, était de 800 000 tonnes pour la campagne agricole 2006-2007. Le coton constitue 60 % des recettes d'exportation et participe pour 25 % au PIB [30]. Cette position du coton a comme implication majeure, l'emploi de plus en plus de pesticides dont les composés organophosphorés pour améliorer le rendement. En milieu urbain, les pesticides sont employés sous forme d'aérosols insecticides à usage domestique. Aux étiologies connues, il est possible que les métaux lourds soient impliqués dans le dysfonctionnement enzymatique surtout dans un contexte d'utilisation massive. En effet, on assiste à un rush minier caractérisé par l'émergence des sociétés minières nationales et internationales de prospection à qui il a été octroyé 498 titres miniers à ce jour [40,41].

Cependant à notre connaissance, le dosage de la PChE au BF n'est pas encore adopté par nos prescripteurs et nos laboratoires. La détermination de cette activité enzymatique fait pourtant partie des mesures préventives pour réduire le risque anesthésique chez des patients amenés à subir une intervention chirurgicale où la succinylcholine ou le mivacurium serait utilisé. Dans son étude épidémiologique des intoxications aux pesticides dans la province cotonnière du Mouhoun au Burkina-Faso en 1996, Domo Yakouba avait suggéré d'offrir aux laboratoires d'analyse médicale des centres hospitaliers régionaux (CHR) les moyens d'effectuer le dosage des cholinestérasas sanguines.

Au regard de tous ces aspects, notre étude, en donnant un aperçu de l'activité de la PChE d'un échantillon de personnes et en étudiant la sensibilité de cette

enzyme à certains métaux, se voulait une contribution pour prendre des mesures afin de prévenir les accidents liés à l'utilisation de la succinylcholine et du mivacurium.



**PREMIERE PARTIE :
GENERALITES**

PREMIERE PARTIE : GENERALITES

I/ LES ENZYMES

I-1 GENERALITES SUR LES ENZYMES

Dans le système vivant, les réactions se déroulent dans des conditions déterminées de pression, de température, et de pH compatibles avec la vie cellulaire. Les intervalles de variations autorisées pour ces paramètres sont très étroits. Les réactions chimiques ont lieu en présence de catalyseurs biologiques, les enzymes, qui augmentent la vitesse d'une réaction sans être elles-mêmes modifiées au cours du processus [50].

On évalue l'activité catalytique de l'enzyme (qui est le reflet de sa concentration sérique) dans des conditions déterminées en particulier de pH et de température. En générale, on travaille à une température $T = 30\text{ }^{\circ}\text{C}$ ou $37\text{ }^{\circ}\text{C}$. Il existe deux principales méthodes de dosage, la mesure ponctuelle et la mesure cinétique.

- La mesure ponctuelle (mesure entre t et t_0) : l'activité peut être déterminée par le dosage colorimétrique du substrat non consommé au temps t et le dosage du coenzyme formé.
- La mesure cinétique : on enregistre en continu ou en discontinu une DO pendant un temps t sur une période donnée. On obtient une mesure de meilleure qualité car il s'agit d'une moyenne.

L'expression des résultats se fait en unité internationale (U/L). On l'exprime parfois en $\mu\text{mol}/\text{min}/\text{L}$. Il faut toujours préciser la température de dosage pour annoncer un résultat, car les normales varient avec la température et avec les laboratoires [50].

La commission des enzymes de l'Union Internationale de Biochimie retient six classes d'enzyme suivant la réaction biochimique qu'elles réalisent:

- Classe 1 : Oxydoréductases ; catalysent des réactions d'oxydoréduction (comme la peroxydase) ;

- Classe 2 : Transférases ; transfèrent un groupement fonctionnel d'une molécule à l'autre (la méthyl-transférase qui transfère un groupement méthyle) ;
- Classe 3 : Hydrolases ; hydrolysent des liaisons chimiques (comme la cholinestérase qui permet l'hydrolyse de l'acétylcholine en choline) ;
- Classe 4 : Lyases ; rompent des liaisons mais en produisent de nouvelles simultanément (cas de l'adénylate cyclase qui produit l'AMP cyclique à partir d'ATP) ;
- Classe 5 : Isomérases ; réarrangent les groupements fonctionnels d'une molécule pour former des isomères (comme les topo-isomérases qui enroulent l'ADN) ;
- Classe 6 : Ligases (ou Synthétases) ; permettent la jonction de deux molécules (comme les ADN-ligases).

Chaque enzyme est désignée par l'abréviation $EC_{a.b.c.d}$ (avec a = classe ; b = sous classe qui précise la réaction catalysée ; c et d précisent la nature des partenaires) [46].

La durée de vie d'une enzyme est variable. Elle va de quelques minutes à quelques jours. La perte de l'activité enzymatique peut résulter de différents facteurs qui sont une dénaturation spécifique, la dégradation de la structure covalente par l'action de protéases, la disparition du substrat ou du coenzyme.

I-2 CONSTITUTION ET PROPRIETES DES ENZYMES

Toutes les enzymes sont des protéines globulaires à l'exception de quelques ARN à activité catalytique. On distingue deux types d'enzyme sur le plan de la structure chimique :

- Enzymes, entièrement constituées d'acides aminés ;
- Enzymes, composées d'une partie protéique appelée apoenzyme et une partie non protéique appelée coenzyme (généralement de faible poids moléculaire).

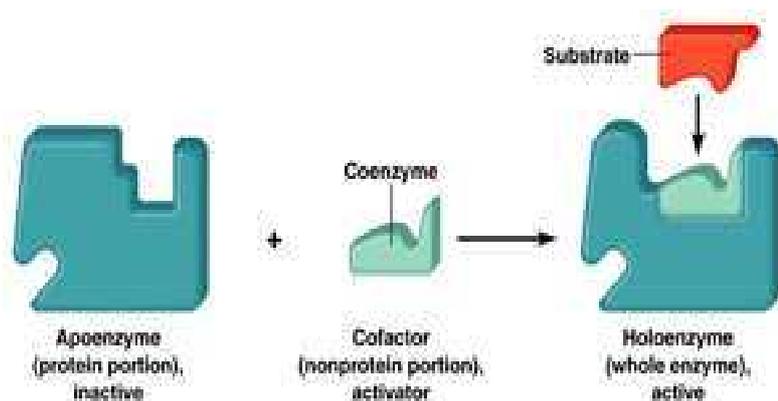


Figure1 : Modèle enzymatique [50]

Outre le pouvoir catalytique, les enzymes ont comme propriété principale, la spécificité vis-à-vis d'une réaction chimique déterminée.

Cette spécificité suppose la formation d'un complexe enzyme-substrat impliquant la reconnaissance du substrat par l'enzyme. Une complémentarité stérique entre le site actif de l'enzyme et le substrat est donc nécessaire pour l'ajustement des deux surfaces. Deux modèles ont été proposés pour expliquer la fixation d'une enzyme à son substrat :

- Le modèle clé-serrure, repose sur un ajustement parfait ;
- Le modèle par ajustement induit, implique un changement de conformation de l'enzyme.

La perte de complémentarité stérique résultant de la formation des produits entraîne leur libération et l'enzyme retourne dans sa conformation initiale. Ainsi l'intégrité du site actif va jouer sur l'activité enzymatique.

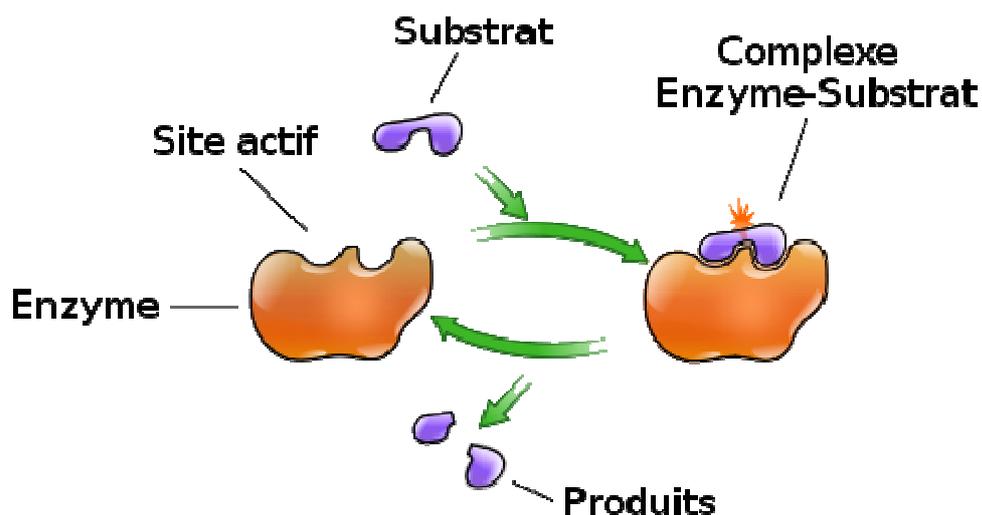


Figure 2 : Modèle de fixation d'une molécule de substrat sur une enzyme et formation consécutive du produit [50]

La spécificité peut-être large ou étroite :

- Spécificité étroite : cas de la fumarase, enzyme qui catalyse l'hydratation de l'acide fumarique. Cependant, elle est totalement inactive sur son isomère géométrique, l'acide maléique.
- Spécificité large : cas de la β galactosidase qui reconnaît l'ensemble des galactosides.

Le site actif comprend deux régions :

- Site de fixation qui reconnaît et fixe le substrat généralement par de multiples liaisons faibles mais parfois par des liaisons covalentes transitoires ;
- Site catalytique qui permet la catalyse enzymatique.

Ces sites peuvent ne pas être voisins et sont le plus souvent rapprochés par des repliements de la chaîne peptidique [50,51].

Une réaction chimique implique le passage par un état de transition nécessitant un apport d'énergie et c'est ce qu'on appelle l'énergie d'activation (E_a). Les catalyseurs chimiques ou biologiques (enzymes), diminuent généralement l'énergie d'activation des réactions et permettent ainsi d'augmenter leur vitesse. Il faut noter que comme tous les catalyseurs, les enzymes accélèrent les réactions directes et inverses sans modification de l'état d'équilibre [51].

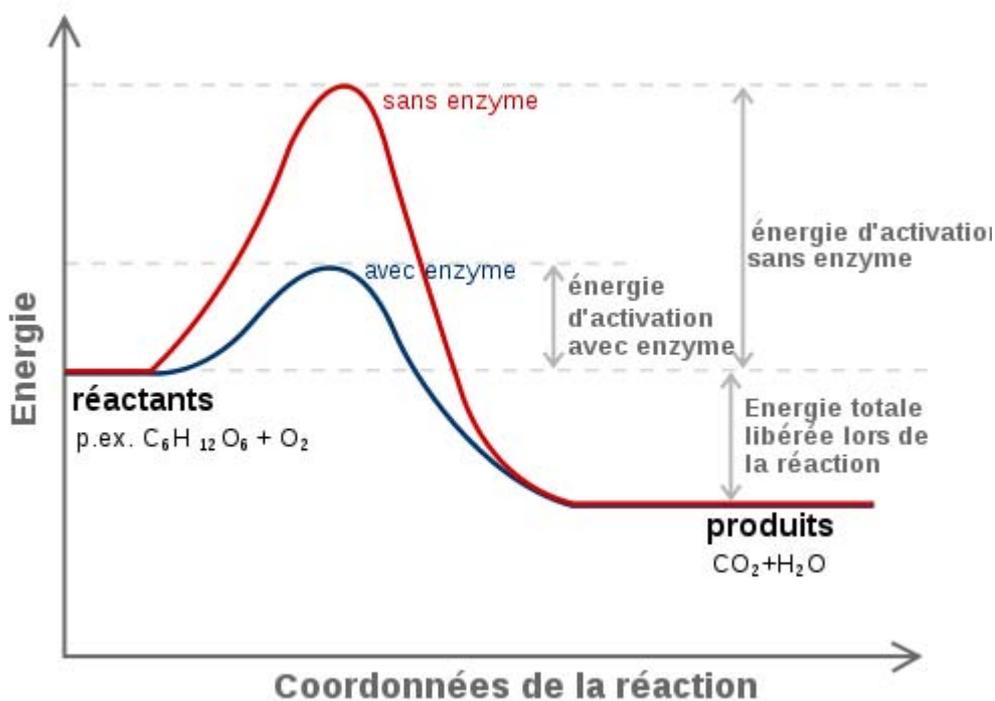


Figure 3 : Diagramme de la catalyse enzymatique montrant la différence dans l'énergie d'activation dans une réaction non catalysée ou catalysée [51]

I-3 NOTION D'INHIBITION ENZYMATIQUE [50,51]

De nombreux composés chimiques peuvent inhiber l'activité des enzymes. On distingue l'inhibition réversible et l'inhibition irréversible.

➤ **Inhibition réversible :**

Comprend l'inhibition réversible compétitive et non compétitive.

- Inhibition réversible compétitive :

L'inhibiteur dans ce cas est un analogue structural du substrat. Il se fixe sur le site actif de l'enzyme et entre donc en compétition avec les molécules du substrat. L'association enzyme-inhibiteur est réversible. En présence d'une concentration de substrat suffisante, la catalyse reste possible. Les réactions de l'enzyme avec le substrat et l'inhibiteur sont simultanées. De nombreux inhibiteurs compétitifs sont des produits de synthèse :

cas des sulfamides, analogues structuraux d'un précurseur de l'acide folique ;
cas des curares utilisés en anesthésiologie qui entrent en compétition avec les récepteurs de l'acétylcholine.

- Inhibition réversible non compétitive :

Dans ce cas, l'inhibiteur se fixe de manière réversible sur un site différent du site actif (Exemple : site effecteur).

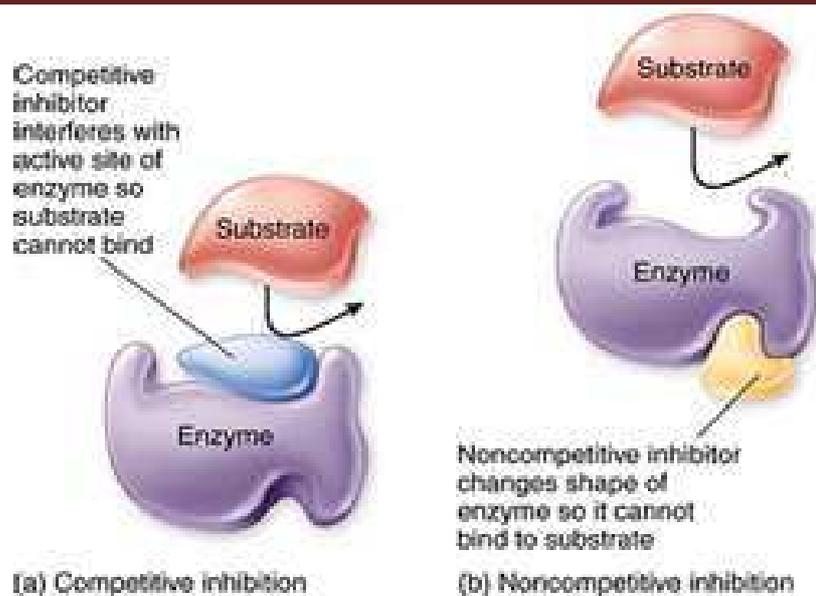


Figure 4 : Illustration des notions d'inhibition [50]

➤ **Inhibition irréversible :**

Ici l'inhibiteur se fixe de manière irréversible sur le site actif ou un autre site de l'enzyme par des liaisons covalentes très stables.

Exemple des gaz de combat et des insecticides qui se fixent sur le site actif de la cholinestérase de façon irréversible.

I-4 LES ENZYMOPATHIES

Il existe un grand nombre d'enzymopathies différentes dont moins de deux cent (200) sont connues ; elles ne représentent que les cas les plus graves et se manifestent très tôt. Les enzymopathies ont souvent pour cause une mutation héréditaire du gène commandant la synthèse de l'enzyme. Une enzyme donnée qui a pour fonction d'accélérer une ou des réactions chimiques de l'organisme par transformation d'une substance (le substrat) en une autre (le produit de la réaction), les signes d'une enzymopathie sont soit l'insuffisance du produit, soit l'accumulation anormale du substrat [1].

Le déficit en glucose-6-phosphate déshydrogénase, le déficit en pyruvate kinase et le déficit en PChE en sont quelques exemples.

Le déficit en Glucose-6-Phosphate Déshydrogénase (G6PD) érythrocytaire [42]:

Le déficit en G6PD encore appelé favisme est une anémie hémolytique congénitale à transmission récessive liée au sexe. Elle est due à un déficit en une enzyme érythrocytaire, la G6PD intervenant dans la glycolyse érythrocytaire : la voie du shunt des pentoses.

Le gène de la G6PD est localisé sur le chromosome Xq28. Un déficit enzymatique s'exprime surtout chez les hommes portant un gène variant, alors que les femmes hétérozygotes sont habituellement cliniquement normales. Les femmes sont généralement hétérozygotes car un seul chromosome est le plus souvent actif. Plus de 130 mutations ont été décrites. L'OMS a classé les variants selon l'intensité du déficit enzymatique et de la sévérité de l'hémolyse :

- Les variants de classe I ont un déficit enzymatique très sévère (< 1%) et ont une hémolyse chronique ;
- Les variants de classe II ont une activité enzymatique également sévère (1 à 10%) mais n'ont habituellement qu'une hémolyse intermittente (qui peut être sévère) ;
- Les variants de classe III ont un déficit modéré (10 à 60%). L'hémolyse est intermittente et en générale associée seulement à une infection ou à la prise de médicaments ;
- Les variants de classe IV n'ont pas de déficit d'activité enzymatique ni d'hémolyse ;
- Les variants de classe V ont une activité enzymatique augmentée.

Ces deux dernières classes ont essentiellement un intérêt biologique mais aucune signification clinique.

Le déficit en G6PD entraîne un déficit en NADPH (produit par G6PD) qui à son tour empêche la production de GSH (glutathion réduit) d'où une augmentation de la sensibilité à l'oxydation. Les conséquences sont une accumulation d'hémoglobine non réduite et une fragilisation de la membrane érythrocytaire par production de peroxyde d'où l'hémolyse.

Le déficit en Pyruvate Kinase (PK) [42]:

C'est l'enzyme érythrocytaire la plus couramment responsable d'anémie hémolytique congénitale.

La PK convertit le phosphoénol pyruvate en lactate en générant de l'ATP.

Il existe quatre iso enzymes différentes, générées par l'utilisation de deux promoteurs alternatifs de deux gènes distincts (LR et M2), qui ont une expression variable dans les divers tissus :

L'isoforme LR est unique aux globules rouges, et remplace progressivement l'isoforme M2 trouvée dans les progéniteurs érythroïdes précoces.

Le gène de la PK de type M est localisé sur le chromosome 15 et le type R est localisé sur le chromosome 1. Il y'a plus de 100 mutations de la PK ; il n'y a pas de corrélation avec la localisation de la mutation et la sévérité de l'anémie hémolytique. La transmission est autosomale récessive. Seuls les homozygotes (hommes et femmes) et les hétérozygotes pour deux déficits différents sont atteints.

Le déficit en pseudo-cholinestérase [43]:

Le déficit congénital en pseudo-cholinestérase est un état latent qui ne se manifeste en pratique que lorsque le sujet reçoit des médicaments dont le métabolisme est dépendant de ces enzymes. La transmission se fait sur le mode autosomique récessif et ce déficit est dû à des mutations du gène de la PChE.

Le diagnostic peut-être fait en analysant l'activité enzymatique sur des échantillons plasmatiques et grâce aux tests d'inhibition par la dibucaïne ou le fluorure. Les analyses d'ADN peuvent permettre d'identifier les porteurs hétérozygotes d'allèles atypiques.

II/ CAS DES CHOLINESTERASES

II-1 DEFINITION

Une cholinestérase (E.C.3) est une enzyme qui catalyse la réaction d'hydrolyse d'un ester de la choline (acétylcholine, butyrylcholine) en choline et en acide acétique. En physiologie, cette réaction est nécessaire pour permettre aux récepteurs cholinergiques de revenir à leur état de repos après activation.

L'acétylcholine est le médiateur non seulement des terminaisons parasympathiques mais aussi de la transmission ganglionnaire et neuromusculaire ainsi que de nombreuses synapses du système nerveux central. L'acétylcholine a des effets muscariniques et des effets nicotiniques. Les tissus qui contiennent de l'acétylcholine et des enzymes permettant sa synthèse, contiennent aussi des cholinestérases qui hydrolysent l'acétylcholine [8]. Le déroulement de la transmission d'un stimulus dans une synapse cholinergique est représenté schématiquement à la figure 5. L'enzyme, acétylcholinestérase (AChE) symbolisée par un ciseau sur le schéma joue un rôle central dans ce processus.

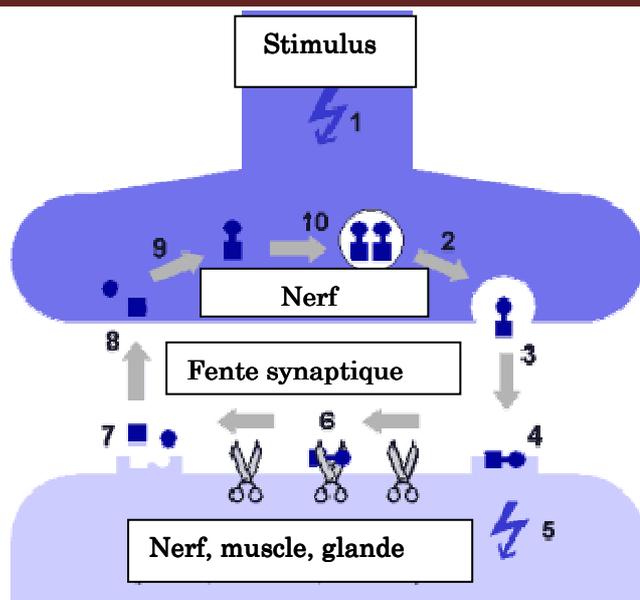


Figure 5 : Transmission d'un stimulus dans une synapse cholinergique [50]

Un stimulus électrique entrant (1) provoque le déversement du neurotransmetteur acétylcholine stocké dans les vésicules (2) dans la fente synaptique (3). L'acétylcholine se fixe de façon réversible au récepteur spécifique (4). Cette liaison au récepteur produit une excitation électrique (5) sur l'organe suivant (nerf, muscle, glande). Afin d'éviter une excitation permanente, l'acétylcholine est décomposée par l'enzyme AChE (6). Les produits de la décomposition ne peuvent plus déclencher d'excitation sur le récepteur (7) et sont résorbés dans la terminaison nerveuse (8) où de l'acétylcholine est à nouveau synthétisée (9), puis stockée dans des vésicules en vue d'un prochain stimulus.

On distingue deux groupes de cholinestérase :

- Acétylcholinestérase (cholinestérase globulaire, cholinestérase spécifique ou vraie) que l'on trouve dans les globules rouges, les poumons, la rate, les terminaisons nerveuses et la matière grise. Ces cholinestérases hydrolysent rapidement l'acétylcholine qui est libérée au niveau des terminaisons nerveuses et joue le rôle de médiateur de transmission des impulsions nerveuses au niveau de la synapse [2].

- Pseudo-cholinestérase (cholinestérase plasmatique) qui, outre l'hydrolyse de l'acétylcholine, catalyse celle de nombreux autres esters de la choline (Succinylcholine, Mivacurium). Ces cholinestérases plasmatiques désignées par l'abréviation EC 3.1.1.8 sont des glycoprotéines synthétisées par le foie et retrouvées dans le sérum et le plasma [24].

II-2 INTERET CLINIQUE

II-2-1 Les anticholinestérases

Les inhibiteurs des cholinestérases sont appelés anticholinestérases et sont classés, en fonction de leur intensité et de leur durée d'action et par là-même de leur toxicité, en inhibiteurs réversible et irréversible.

II-2-1-1 Inhibiteurs réversibles [8]

Les inhibiteurs réversibles, qui inhibent l'enzyme d'une manière transitoire tant que la concentration est suffisante, sont utilisés en thérapeutique, et pour la plupart d'entre eux, connus depuis longtemps.

ESERINE (GENESERINE[®] gouttes, granules)

L'ésérine ou physostigmine est un alcaloïde isolé de la fève de calabar, qui donne essentiellement des effets muscariniques et traverse la barrière hémato-encéphalique. L'ésérine est indiquée dans le traitement de l'iléus paralytique, l'atonie intestinale, le glaucome, la myasthénie, la décurarisation post-anesthésique. Elle a été essayée dans le traitement de la maladie d'Alzheimer où des préparations transdermiques permettraient d'assurer une concentration plasmatique relativement stable.

NEOSTIGMINE (PROSTIGMINE[®] comprimé, injectable)

Elle est mieux tolérée que l'ésérine et s'utilise dans le traitement de l'atonie postopératoire (intestin, vessie) et de la myasthénie à dose élevée associée ou non à l'atropine. Elle accélère la décurarisation par effet antagoniste des acétylcholino-compétitifs.

PYRIDOSTIGMINE (MESTINON[®] comprimé / MESTINON RETARD[®] cp LP)

Mis à part son action plus progressive et plus durable, la pyridostigmine possède des propriétés pharmacologiques très proches de celles de la néostigmine. Elle s'utilise dans le traitement de l'atonie intestinale et de la myasthénie.

AMBENONIUM (MYTELASE[®] comprimé)

C'est un inhibiteur de la cholinestérase à effet anti-myasthénique prédominant et de longue durée d'action, de l'ordre de cinq à six heures après une prise.

TACRINE (COGNEX[®] gélule)

La tacrine ou 9-amino-1,2,3,4-tétrahydroacridine, qui s'administre par voie buccale et pénètre bien dans le cerveau, est utilisée dans le traitement de la maladie d'Alzheimer. Elle a été proposée comme antiseptique puis comme antagoniste de la dépression respiratoire morphinique avant d'être utilisée dans le traitement de la maladie d'Alzheimer dont elle atténue certains symptômes.

II-2-1-2 Inhibiteurs irréversibles [8]

Ces inhibiteurs, en se fixant aux enzymes par liaison covalente, les inhibent irréversiblement. Ce sont des organophosphorés qui, en raison de leur toxicité, ne

sont pas utilisés en thérapeutique, sauf le Malathion, en application cutanée. La plupart de ces inhibiteurs sont largement utilisés en agriculture comme insecticides et certains d'entre eux, en raison de leur très grande toxicité, ont été retenus comme gaz de guerre (GA ou tabun / GB ou sarin).

TETRA-ETHYL-PYROPHOSPHATE ou TEPP

Produit liquide, d'odeur agréable, soluble dans l'eau qui l'hydrolyse assez rapidement et dans plusieurs solvants organiques, le TEPP est utilisé comme insecticide.

PARATHION ou THIOPHOS

Ce liquide jaune brun, visqueux à la température ordinaire, pratiquement insoluble dans l'eau, soluble dans l'éthanol, entre dans la préparation de nombreux insecticides tels le Rhodiatox. Par lui-même, ce produit n'est pas toxique, mais dans l'organisme, il est transformé en paraoxon, métabolite beaucoup plus toxique.

AUTRES DERIVES

Des dérivés tels que le Formathion, le Diéthion, le Malathion et le Diazinon sont très utilisés comme insecticides. Le Malathion est le produit actif de préparations destinées au traitement des pédiculoses du cuir chevelu (PRIODERM® lotion).

Tous les organophosphorés ont la propriété d'inhiber les cholinestérases en les phosphorylant. La réactivation dépend de l'espèce, du tissu considéré et de l'affinité de l'organophosphoré ; cependant, il existe un phénomène dit de « vieillissement » de l'enzyme qui correspond à son inactivation définitive par déalkylation dont le délai est variable en fonction du dérivé considéré. L'enzyme

inhibée résultante ne peut-être réactivée par les méthodes thérapeutiques habituelles.

Les organophosphorés entraînent une inhibition lentement réversible voire irréversible des cholinestérases. De ce fait, l'importance de l'exposition aux organophosphorés peut-être surveillée par le dosage des PChE.

II-2-1-3 Prise en charge des intoxications par anticholinestérasiques [35]

Le diagnostic biologique permet la confirmation de l'intoxication aux organophosphorés par le dosage sanguin des cholinestérases : sériques ou plasmatiques (non spécifiques) et érythrocytaires (spécifiques). Ce sont les cholinestérases sériques qui sont surtout dosées ; le dosage des cholinestérases érythrocytaires n'est pas de pratique courante en raison de l'équipement en générale insuffisant des laboratoires en la matière et des lyses globulaires lors des transports. L'O.M.S retient comme seuil biologique d'inhibition 30 % de l'activité cholinestérasique par rapport au niveau avant exposition ; l'apparition d'une intoxication aiguë est probable lorsque cette inhibition atteint ou dépasse 50 %. Le dosage sanguin des organophosphorés est possible (CPG après extraction), mais n'est pas de pratique courante.

Le traitement de l'intoxication par anticholinestérasiques comporte l'arrêt du toxique, l'administration d'atropine et éventuellement de pralidoxime. Cependant, il faut noter que :

- L'atropine corrige les signes muscariniques, mais elle est sans effet sur les signes nicotiniques et sur les cholinestérases. On peut administrer initialement une dose de 1 à 2 mg chez l'adulte (soit 0,01-0,05 mg/kg chez l'enfant) par voie IV, que l'on répétera toutes les 10 à 30 min jusqu'à l'obtention de signes d'atropinisation (tachycardie, myasthénie). Une perfusion continue peut-être nécessaire (0,02 à 0,08 mg/kg/h). Il faut savoir

maintenir l'atropinisation malgré la possibilité d'une intoxication atropinique au moment de la guérison.

- La pralidoxime (CONTRATHION®) permet de régénérer les cholinestérases inhibées en détachant le groupe phosphate des inhibiteurs du site estérasique. Elle peut être utile dans les intoxications graves ou lorsque l'atropinisation est insuffisante. L'administration doit être précoce c'est-à-dire avant le vieillissement de l'enzyme. On injecte 1 à 2 g en IV lente (0,5g/min). le délai d'action est court (10-40 min). L'administration sera renouvelée en fonction de l'état clinique sans dépasser 12 g/24heures.

La surveillance doit être instaurée durant 48heures au moins dans les cas graves ; elle est clinique (myosis, pouls, fibrillations musculaires) et biologique (taux des cholinestérases).

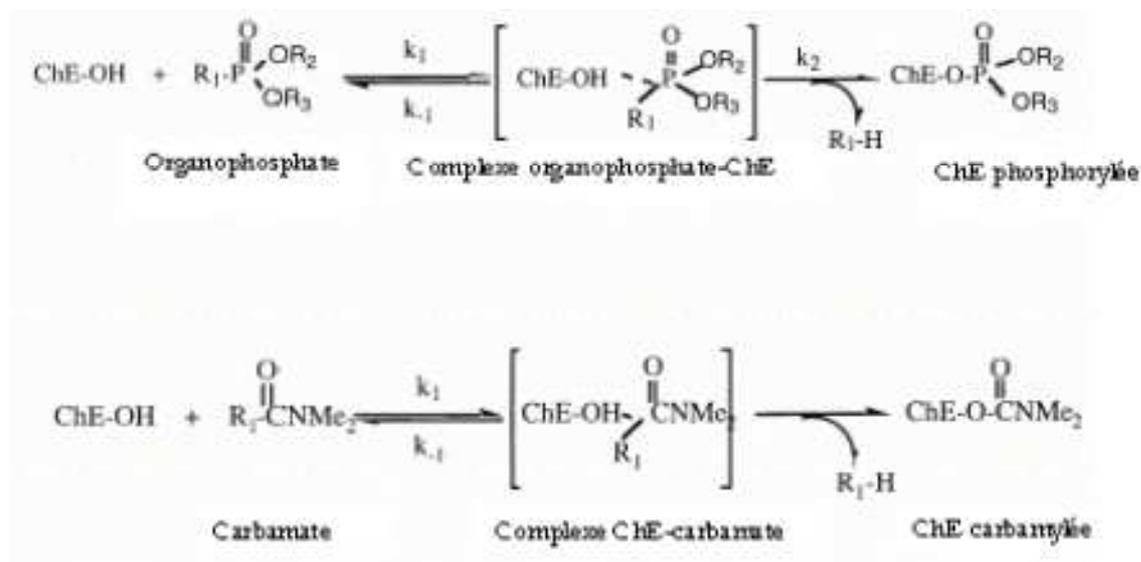


Figure 6 : Mécanisme d'inhibition des cholinestérases [35]

II-2-2 Déficit congénital en pseudo-cholinestérase

De multiples travaux sur le plan génétique ont révélé l'existence d'une forme atypique héréditaire qui se transmet sur le mode autosomique récessif et est due à une mutation génétique. Le gène de la PChE est situé sur le locus E_1 du chromosome 3 (3q26.1-q26.2) et de multiples variants atypiques ont été identifiés [26,28].

Kalow et col. en 1962, 1964, 1965 avaient puissamment contribué à l'analyse de ce phénomène en révélant l'existence d'une enzyme anormale, la pseudo-cholinestérase atypique, dont l'affinité pour divers substrats, y compris la succinylcholine est inférieure à la normale. L'enzyme atypique se distingue de l'enzyme habituelle par sa résistance relative à de nombreux inhibiteurs et cette

caractéristique permet de l'identifier au laboratoire. En utilisant un de ces inhibiteurs, la dibucaïne, Kalow et coll. avaient montré que la majorité des sujets sensibles à la succinylcholine étaient homozygotes pour un gène provoquant la formation de l'enzyme atypique résistante à la dibucaïne (gène E_1^a). Ce gène est codominant avec le gène usuel E_1^u , et chez les sujets hétérozygotes, on trouve à la fois l'enzyme normale et l'enzyme atypique [14].

On s'est aperçu ensuite qu'il existait deux autres gènes mutants de la pseudo-cholinestérase. Harris et Whittaker (1961) avaient avancé des arguments en faveur de l'existence d'un gène qui produirait une enzyme résistante au fluorure (gène E_1^f) ; alors que Liddell et coll. (1962) avaient décrit le gène « silencieux » (E_1^s), responsable d'une absence totale d'activité de la pseudo-cholinestérase. Selon Goedde et coll. (1965), on peut mettre en évidence, chez les sujets homozygotes pour le gène « silencieux », une activité pseudo-cholinestérasique très faible mais certaine, due sans doute à une enzyme ayant subi une modification d'ordre qualitatif [43].

Un autre système polymorphe régi par des gènes placés à un second locus E_2 avait été décrit par Harris et coll. (1963), puis Robson et Harris (1966). Il n'est

pas prouvé que les gènes du locus E_2 affectent la réaction à la succinylcholine.

Parmi les gènes mutants observés au locus E_1 , le gène E_1^a est le plus répandu [14, 43]:

- Une sensibilité marquée à la succinylcholine caractérise les trois génotypes $E_1^aE_1^a$; $E_1^aE_1^s$ et $E_1^sE_1^s$.
- Une sensibilité moyenne avec apnée moins prolongée est liée aux génotypes $E_1^aE_1^f$; $E_1^fE_1^f$ et $E_1^fE_1^s$.
- Il semble que dans certains cas, la succinylcholine puisse provoquer une apnée prolongée chez les génotypes $E_1^uE_1^a$ et $E_1^uE_1^f$.

II-2-3 Autres intérêts

- Une élévation du taux plasmatique des cholinestérases est observée dans plus de 90% des cas d'infarctus du myocarde à la phase aiguë [27].
- Le dosage de l'acétylcholinestérase dans le liquide amniotique ponctionné par amniocentèse permet de confirmer le diagnostic de défaut de fermeture du tube neural (malformation embryologique). Le liquide amniotique normalement ne contient pas de cholinestérases érythrocytaires ou vraies car il ne contient pas d'hématies. Néanmoins les fœtus atteints de malformations du tube neural (Spina bifida) possèdent une cholinestérase amniotique voisine de la cholinestérase vraie, provenant sans doute du passage du liquide cébrospinal dans l'espace amniotique. Elle existe sous différentes formes : G1 monomérique, G2 dimérique et G3 tétramérique qui est la forme dosée dans le liquide amniotique lors de suspicion d'anomalies du tube neural [17].
- Certaines circonstances pathologique et physiologique sont responsables d'une diminution de l'activité de la PChE [17,27].

III/ LES CURARISANTS

Tout muscle squelettique même à l'état de repos est soumis à une tension que l'on désigne par tonus musculaire. Cette tension musculaire qui se montre gênante au cours des interventions chirurgicales peut être réduite ou supprimée temporairement par l'administration d'inhibiteurs de la transmission neuromusculaire qui soustraient le muscle squelettique à l'influence de son nerf moteur. Environ 95% des patients anesthésiés reçoivent des inhibiteurs de la

transmission neuromusculaire. La principale cause de décès post-anesthésique est la dépression respiratoire qui peut être provoquée par les curarisants.

Les curarisants sont des antagonistes nicotiques inhibant les effets de l'acétylcholine sur les récepteurs nicotiques au niveau de la synapse neuromusculaire. On en distingue deux types : les antagonistes compétitifs et les antagonistes dépolarisants de type succinylcholine qui agissent comme un excès d'acétylcholine [8].

III-1 INHIBITEURS DE LA DEPOLARISATION (ACETYLCHOLINOCOMPETITIFS) [8]

Les acétylcholinocompétitifs ont une grande affinité pour les récepteurs nicotiques postsynaptiques sur lesquels ils se fixent. En s'opposant aux effets de l'acétylcholine, ils inhibent l'ouverture des canaux cationiques et la transmission synaptique est inhibée. Toutefois un excès d'acétylcholine tend à chasser, par compétition, ces antagonistes des récepteurs cholinergiques et à rétablir la transmission. Tout produit susceptible d'augmenter la concentration d'acétylcholine au niveau de la plaque motrice tend à antagoniser les effets des acétylcholinocompétitifs.

Les médicaments utilisés actuellement sont l'alcuronium, le pancuronium, le vécuronium, le tracrium, le rocuronium et le mivacurium.

Tableau 1: Exemples de spécialités pharmaceutiques des curares non dépolarisants

<u>DCI</u>	<u>SPECIALITE PHARMACEUTIQUE ET FORME GALENIQUE</u>
Alcuronium	ALLOFERINE[®] injectable
Pancuronium	PAVULON[®] injectable
Vécuronium	NORCURON[®] injectable
Tracrium	ATRACURIUM[®] injectable
Rocuronium	ESMERON[®] injectable
Mivacurium	MIVACRON[®] injectable

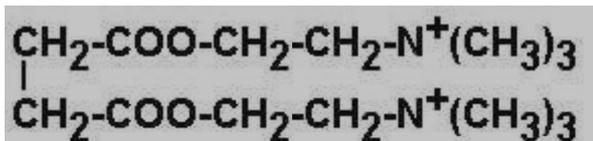
Le mivacurium a la particularité d'être inactivé par les PChE, et lorsque ces dernières sont déficientes, sa durée d'action est très augmentée.

Certains médicaments sont susceptibles de modifier l'activité des acétylcholinocompétitifs :

- Par antagonisme : les anticholinestérasiques. L'antidote à une curarisation excessive provoquée par les acétylcholinocompétitifs est la néostigmine (**PROSTIGMINE[®]**).
- Par synergie : les ganglioplégiques et certains antibiotiques du groupe des aminosides (streptomycine, néomycine, kanamycine), du groupe des polypeptides (polymyxine, colimycine) et les tétracyclines ; l'ion magnésium et les anesthésiques généraux volatils tels que l'halothane et le forane.

III-2 INHIBITEURS DEPOLARISANTS

Le seul médicament de ce groupe à être utilisé en clinique est la succinylcholine ou suxaméthonium (CELOCURINE[®] injectable).



La succinylcholine n'est pas un cholinolytique mais un cholinomimétique qui, apportée en excès, se comporte comme un cholinolytique. Après une stimulation initiale transitoire, la succinylcholine inhibe la transmission neuromusculaire comme le ferait un excès d'acétylcholine. L'inhibition résulte d'une désensibilisation des récepteurs à l'effet de l'acétylcholine [8].

L'action myorésolutive de la succinylcholine se caractérise essentiellement par sa brièveté : chez l'homme après une administration unique par voie IV, la résolution musculaire, souvent précédée de fasciculations apparaît en moins d'une minute et disparaît en moins de trois minutes. Si l'on désire obtenir une curarisation plus longue, il faut l'administrer en perfusion intraveineuse.

Cette brièveté d'action de la succinylcholine est la conséquence de son hydrolyse par les cholinestérases sériques. Chez certains individus, il existe un déficit de l'activité cholinestérasique et l'hydrolyse de la succinylcholine se fait extrêmement lentement, ce qui entraîne une plus longue durée d'action et la possibilité de survenue d'accidents lors de son utilisation en anesthésiologie. En cas d'accident de ce type, il n'y a pas d'antidote. On peut apporter l'enzyme par une transfusion de sang total ou de plasma. On ne connaît pas d'antagonistes de la succinylcholine mais on connaît des médicaments qui renforcent son action : les anticholinestérasiques et des médicaments comme la procaine qui sont aussi hydrolysés par les PChE [8].

La succinylcholine est très indiquée dans l'anesthésie du patient à l'estomac plein ou chaque fois qu'il existe une situation à risque d'inhalation du contenu gastrique, la prévention des fractures au cours des sismothérapies [36,37].

Il existe des contre-indications à l'emploi de la succinylcholine [8,36,37]

Contre indications absolues :

- L'absence d'un matériel pouvant permettre une ventilation artificielle efficace et surtout l'absence d'un anesthésiologiste qualifié ;
- Les déficits congénitaux en PChE ;
- Antécédents d'allergie croisée aux myorelaxants.

Contre indications relatives :

- Certains patients, les myasthéniques, les anciens poliomyélitiques et les malades traités par des médicaments susceptibles de renforcer l'action des myorésolutifs, nécessitent des précautions d'emploi des curarisants ;
- Antécédents personnels ou familiaux d'hyperthermie maligne.

Les principaux effets secondaires observés résultent d'une stimulation de certains récepteurs cholinergiques : la stimulation muscarinique peut être à l'origine d'une bradycardie, d'hypotension, d'un bronchospasme ; alors que la stimulation des récepteurs nicotiques peut donner une tachycardie et une hypertension. On peut aussi observer une hyperkaliémie par fuite de potassium intracellulaire dans le plasma [8,36,37].



DEUXIEME PARTIE :

NOTRE ETUDE

DEUXIEME PARTIE : NOTRE ETUDE

I/ OBJECTIFS DE L'ETUDE

I-1 OBJECTIF GENERAL

Décrire le profil pseudo-cholinestérasique d'un échantillon de personnes de la ville de Ouagadougou.

I-2 OBJECTIFS SPECIFIQUES

- Déterminer l'activité de la pseudo-cholinestérase des donneurs ;
- Evaluer la sensibilité de la pseudo-cholinestérase au plomb ;
- Evaluer la sensibilité de la pseudo-cholinestérase au zinc ;
- Evaluer la sensibilité de la pseudo-cholinestérase au nickel.

II/ MATERIEL ET METHODES

II-1 CADRE DE L'ETUDE

II-1-1 La ville de Ouagadougou

L'étude s'est déroulée dans la ville de Ouagadougou qui est la capitale politique du Burkina-Faso. D'une superficie de 1708 Km², elle est subdivisée en 05 arrondissements (Baskuy, Bogodogo, Boulmiougou, Nongremasson et Sigh-Nonghin). C'est une ville qui comptait 1 523 980 habitants en 2006 [38].

II-1-2 Les sites d'étude

L'étude s'est déroulée plus précisément à la Direction de la Biologie Médicale (D.B.M) du Laboratoire National de Santé Publique (LNSP) et au laboratoire du Centre Médical avec Antenne chirurgicale (CMA) du secteur 30.

La D.B.M regroupe plusieurs laboratoires dont celui de biochimie qui a servi de cadre d'étude.

Le CMA du secteur 30 relève du district sanitaire de Bogodogo. Il regroupe en son sein plusieurs services dont le laboratoire qui a servi aussi de cadre d'étude.

II-2 TYPE ET PERIODE D'ETUDE

Il s'agissait d'une étude descriptive de type transversal suivie d'une étude analytique qui s'est déroulée du 29 Août 2011 au 31 janvier 2012.

II-3 POPULATION D'ETUDE

L'étude a porté sur des prélèvements sanguins de personnes répondant aux critères d'inclusion.

CRITERES D'INCLUSION

Ont été inclus dans notre étude, les prélèvements sanguins de personnes reçues pour diverses raisons à la direction de la biologie médicale du laboratoire national de santé publique et au laboratoire du CMA du secteur 30 durant la période de collecte et désireuses de participer à l'étude.

CRITERES DE NON INCLUSION

N'ont pas été inclus, tout prélèvement sanguin ayant subi une hémolyse ainsi que toute personne ne désirant pas participer à l'étude.

II-4 TECHNIQUE D'ECHANTILLONNAGE

Nous avons procédé par un échantillonnage systématique qui a consisté, au cours des cinq (05) mois de collecte, à enrôler toutes les personnes qui satisfaisaient aux critères de l'étude. Ainsi, sommes nous parvenus à constituer un échantillon de 203 personnes. Des prélèvements de sang veineux ont été effectués chez ces dernières en respectant toutes les conditions qui régissent le mode opératoire des prélèvements.

II-5 MATERIEL

II-5-1 Matériel d'étude

Notre étude a porté sur des sérums humains obtenus à partir des prélèvements de sang veineux.

II-5-2 Equipements et matériels de laboratoire

- Système vacutainer ; tubes secs de 5mL ; gants en latex ; alcool à 90° ; coton hydrophile ; garrot en caoutchouc ont servi pour le prélèvement.
- Glacière et Ice box ; congélateur de marque LIEBHERR profil line pouvant maintenir la température jusqu'à -20 °C ; réfrigérateur de marque SHARP ont été utilisés pour la conservation des échantillons et des réactifs.
- Cryotubes ; micropipettes de marque ACCUMAX et embouts de taille déterminée par les micropipettes ; centrifugeuse avec compte à rebours Universal 320 de marque HETTICH; portoirs à tube ont permis de préparer le matériel d'étude.
- Spectrophotomètre PRIM Advanced de marque SECOMAM a été utilisé pour effectuer les dosages.

II-6 VARIABLES DE L'ETUDE

Les variables sur lesquelles notre étude s'est basée sont :

L'activité pseudocholinesérasique ;

La sensibilité au plomb ;

La sensibilité au zinc ;

La sensibilité au nickel.

II-7 METHODE DE DOSAGE

II-7-1 Préparation des échantillons

A partir des prélèvements de sang veineux effectués avec des tubes secs, nous avons centrifugé pour obtenir les sérums. Chaque sérum obtenu a été séparé du culot, aliquoté dans un cryotube et immédiatement dosé, sinon ils ont été congelés à -20 °C jusqu'à utilisation.

II-7-2 Méthode adoptée pour le dosage des cholinestérases sériques [25,39]

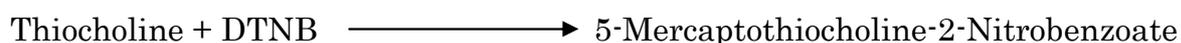
Différentes méthodes de détermination de l'activité cholinestérasique sont disponibles ; comme les dosages manométrique, électrométrique ou volumétrique, et photométrique.

Pour notre travail, nous nous sommes basés sur le test roche diagnostics cholinestérase qui est un test photométrique pratique fondé sur les travaux de Ellman et coll.

➤ PRINCIPE

L'acétylcholine, la propionylthiocholine ou la butyrylthiocholine peut servir de substrat pour la détermination de la cholinestérase spécifique et de la pseudo-cholinestérase. L'hydrolyse par les cholinestérases libère la thiocholine qui réagit avec l'acide 5,5'-Dithiobis-2-nitrobenzoïque (DTNB) pour former le 5-mercaptothiocholine-2-nitrobenzoate de couleur jaune, dont l'absorbance est maximale à 405 nm. La vitesse de formation de la couleur est directement proportionnelle à l'activité de la cholinestérase.

Nous avons adopté pour notre étude, la méthode utilisant la butyrylthiocholine à 30 °C par adaptation au spectrophotomètre PRIM Advanced.



➤ REACTIFS

Nous avons utilisé le réactif BChE du laboratoire SPINREACT (Espagne) composé comme suit :

Réactif 1 (R₁ = buffer) :

Tampon phosphate, pH= 7,7 50 mmol/L

Réactif 2 (R₂ = substrat) :

5,5-DTNB 0,25 mmol/L

Butyrylthiocholine 7 mmol/L

Les concentrations sont celles obtenues après reconstitution des réactifs :

Dissoudre un comprimé de R₂ dans un flacon de R₁ par retournements successifs pour obtenir le réactif de travail (WR).

➤ VALEUR DE REFERENCE A 30 °C

La valeur obtenue est liée à la température à laquelle est effectué le dosage. Selon la notice accompagnant les réactifs de dosage des cholinestérases sériques du laboratoire SPINREACT, la valeur de référence de l'activité de la pseudo-cholinestérase à 30 °C est de **5329,45 – 9897,55 U/L** avec une moyenne = **7613,50 U/L**.

➤ MODE OPERATOIRE

DETERMINATION DE L'ACTIVITE DE LA PSEUDOCHOLINESTERASE

Le réactif du laboratoire SPINREACT peut être utilisé sur la plupart des automates, semi automates et en méthode manuelle. Les adaptations sont disponibles sur demande.

1- Conditions opératoires :

Longueur d'onde.....405 nm

Cuvette1 cm

Température constante.....30 °C

2- Zéro de l'appareil.....eau distillée

3- Introduire dans la cuvette :

WR350 μ l

Sérum2,5 μ l

4- Mélanger et attendre 30 secondes

5- Mesurer la variation d'absorbance par minute pendant 75 secondes.

6- Calcul :

A 405 nm, avec une cuve de 1 cm : Activité (U/L) = variation d'absorbance par minute multipliée par un facteur obtenu avec la mesure d'un étalon.

EVALUATION DE LA SENSIBILITE DE LA PSEUDOCHOLINESTERASE AUX METAUX

1- Préparation des différentes concentrations de métaux à partir de standards :

PLOMB (Standard de sels de plomb du laboratoire LAB-STEX en France de 1000 μ g/L soit approximativement 5000 μ M)

$S_5 = 5000 \mu\text{M}$

$S_4 = 3000 \mu\text{M}$ (soit 100 μ l de S_5 + 66 μ l d'eau distillée)

$S_3 = 1000 \mu\text{M}$ (soit 50 μ l de S_4 + 100 μ l d'eau distillée)

$S_2 = 300 \mu\text{M}$ (soit 10 μ l de S_4 + 90 μ l d'eau distillée)

$S_1 = 100 \mu\text{M}$ (soit 10 μ l de S_3 + 90 μ l d'eau distillée)

ZINC (Standard de sels de zinc du laboratoire LAB-STEX en France de 1000 mg/L soit approximativement 15000 μ M)

$S_5 = 15000 \mu\text{M}$

$S_4 = 10000 \mu\text{M}$ (soit 100 μ l de S_5 + 50 μ l d'eau distillée)

$S_3 = 5000 \mu\text{M}$ (soit 50 μ l de S_4 + 50 μ l d'eau distillée)

$S_2 = 3000 \mu\text{M}$ (soit 50 μ l de S_3 + 33 μ l d'eau distillée)

$S_1 = 1000 \mu\text{M}$ (soit 20 μ l de S_4 + 180 μ l d'eau distillée)

NICKEL (Standard de sels de nickel du laboratoire LAB-STEX en France de 1000 mg/L soit approximativement 15000 μ M)

$$S_5 = 15000 \mu\text{M}$$

$$S_4 = 10000 \mu\text{M} \text{ (soit } 100 \mu\text{l de } S_5 + 50 \mu\text{l d'eau distillée)}$$

$$S_3 = 5000 \mu\text{M} \text{ (soit } 50 \mu\text{l de } S_4 + 50 \mu\text{l d'eau distillée)}$$

$$S_2 = 3000 \mu\text{M} \text{ (soit } 50 \mu\text{l de } S_3 + 33 \mu\text{l d'eau distillée)}$$

$$S_1 = 1000 \mu\text{M} \text{ (soit } 20 \mu\text{l de } S_4 + 180 \mu\text{l d'eau distillée)}$$

- 2- Constitution d'un mélange enzymatique titré.
- 3- Incubation d'un volume du mélange enzymatique pendant 15 min à 30°C en présence de différentes concentrations de métaux :

PLOMB :

$$2,5 \mu\text{l de } S_5 + 247,5 \mu\text{l de s\u00e9rum} = 250 \mu\text{l de m\u00e9lange (50} \mu\text{M final de plomb)}$$

$$2,5 \mu\text{l de } S_4 + 247,5 \mu\text{l de s\u00e9rum} = 250 \mu\text{l de m\u00e9lange (30} \mu\text{M final de plomb)}$$

$$2,5 \mu\text{l de } S_3 + 247,5 \mu\text{l de s\u00e9rum} = 250 \mu\text{l de m\u00e9lange (10} \mu\text{M final de plomb)}$$

$$2,5 \mu\text{l de } S_2 + 247,5 \mu\text{l de s\u00e9rum} = 250 \mu\text{l de m\u00e9lange (3} \mu\text{M final de plomb)}$$

$$2,5 \mu\text{l de } S_1 + 247,5 \mu\text{l de s\u00e9rum} = 250 \mu\text{l de m\u00e9lange (1} \mu\text{M final de plomb)}$$

ZINC :

$$2,5 \mu\text{l de } S_5 + 247,5 \mu\text{l de s\u00e9rum} = 250 \mu\text{l de m\u00e9lange (1500} \mu\text{M final de zinc)}$$

$$2,5 \mu\text{l de } S_4 + 247,5 \mu\text{l de s\u00e9rum} = 250 \mu\text{l de m\u00e9lange (1000} \mu\text{M final de zinc)}$$

$$2,5 \mu\text{l de } S_3 + 247,5 \mu\text{l de s\u00e9rum} = 250 \mu\text{l de m\u00e9lange (50} \mu\text{M final de zinc)}$$

$$2,5 \mu\text{l de } S_2 + 247,5 \mu\text{l de s\u00e9rum} = 250 \mu\text{l de m\u00e9lange (30} \mu\text{M final de zinc)}$$

$$2,5 \mu\text{l de } S_1 + 247,5 \mu\text{l de s\u00e9rum} = 250 \mu\text{l de m\u00e9lange (10} \mu\text{M final de zinc)}$$

NICKEL :

$$2,5 \mu\text{l de } S_5 + 247,5 \mu\text{l de s\u00e9rum} = 250 \mu\text{l de m\u00e9lange (1500} \mu\text{M final de nickel)}$$

$$2,5 \mu\text{l de } S_4 + 247,5 \mu\text{l de s\u00e9rum} = 250 \mu\text{l de m\u00e9lange (1000} \mu\text{M final de nickel)}$$

2,5µl de S₃ + 247,5µl de sérum = 250µl de mélange (50µM final de nickel)

2,5µl de S₂ + 247,5µl de sérum = 250µl de mélange (30µM final de nickel)

2,5µl de S₁ + 247,5µl de sérum = 250µl de mélange (10µM final de nickel)

4- Suivre les étapes 1 à 6 de la détermination de l'activité de la PChE.

II-8 ANALYSE DES DONNEES

Les données ont été saisies sur un micro-ordinateur et analysées à l'aide des logiciels Epi Info 3.5.1 version française et Microsoft Excel 2007.

Nous avons validé une méthode d'analyse des résultats du dosage pour mieux décrire le profil de la PChE. De ce fait, nous avons regroupé nos résultats en classes d'activité pseudocholinestérasique sur la base de l'activité normale. Les différentes classes ainsi constituées sont les suivantes :

Classe A = [1000 ; 3806] U/L

Classe B =] 3806 ; 5329] U/L

Classe C =] 5329 ; 9897] U/L

Classe D =] 9897 ; 11420] U/L

Classe E =] 11420 ; 38000] U/L

Les bornes des intervalles sont calculées de la façon suivante :

$(\mu t - 50\% \mu t = 3806,75 \text{ U/L})$; $(\mu t - 30\% \mu t = 5329,45 \text{ U/L})$; $(\mu t + 30\% \mu t = 9897,55 \text{ U/L})$; $(\mu t + 50\% \mu t = 11420 \text{ U/L})$ avec μt = valeur moyenne de l'activité normale (**7613,50 U/L**).

La première valeur (1000 U/L) et la dernière valeur (38000 U/L) ont été choisies de façon à encadrer toutes les valeurs obtenues lors du dosage. Ces classes nous sont inspirées par le fait que d'une part, l'O.M.S retient comme seuil biologique d'inhibition par les organophosphorés (jusqu'auquel il n'y a pas de risque d'intoxication aiguë) 30% de l'activité cholinestérasique et environ 50%, la limite

d'inhibition où le sujet a de fortes chances d'être victime d'une intoxication aiguë [32-34]. D'autre part, certains auteurs estiment une baisse de l'activité en présence de certaines situations pathologique et physiologique [17]. Une baisse de l'activité cholinestérasique est aussi observée en cas de déficit congénital en PChE [24].

Ainsi donc, les classes A et B seront considérées comme dangereuses.

II-9 CONSIDERATIONS ETHIQUES

Nous avons formulé une demande d'enquête adressée au directeur régional de la santé du centre, et ce, sous la direction de notre encadreur.

Une autorisation de collecte de données du directeur régional de la santé du centre a été transmise à la direction du CMA du secteur 30 et du LNSP.

Le matériel d'étude (sérum) a été obtenu auprès de sujets volontaires à qui l'intérêt de l'étude et les conditions de prélèvement ont été expliqués. Les résultats du dosage ont été transmis à chaque intéressé.



RESULTATS

III/ RESULTATS

Notre population d'étude a été constituée du 29 août 2011 au 31 janvier 2012 au sein du laboratoire du CMA du secteur 30 et à la direction de la biologie médicale du LNSP. Nous avons ainsi obtenu un échantillon de 203 personnes auxquelles des prélèvements de sang veineux ont été effectués.

III-1 CARACTERISTIQUES DES PERSONNES ENQUETEES

III-1-1 Sexe

La répartition des personnes enquêtées selon le sexe nous donne 125 femmes (61,58 %) et 78 hommes (38,42 %) soit un sex-ratio de 1,60.

III-1-2 Age

L'âge moyen des personnes enquêtées était de 38,34 ans avec des extrêmes de 15 et 80 ans. Les personnes âgées de 20 à 30 ans étaient au nombre de 68 soit 33,50 % des personnes enquêtées. La répartition des personnes par tranche d'âge est donnée par le tableau ci-dessous.

Tableau 2 : Répartition des enquêtés selon l'âge

Tranches d'âge	Effectif	Pourcentage (%)	Pourcentages cumulés
] 10-20]	20	09,85	09,85
] 20-30]	68	33,50	43,35
] 30-40]	42	20,70	64,05
] 40-50]	23	11,33	75,38
] 50-60]	25	12,31	87,69
] 60-70]	14	06,90	94,59
> 70	11	05,41	100,00
Total	203	100	

III-2 ACTIVITE DE LA PSEUDOCHOLINESTERASE

Les intervalles d'activité constitués ont permis de répartir les individus par classes.

Nos résultats ont donné 0 individus dans la classe A et 7 individus soit 3,4 % dans la classe B avec un intervalle de confiance de [0,6 % - 6,2 %] au risque statistique de 5 %. Ces classes sont considérées dangereuses du point de vue de la méthode d'analyse adoptée.

33 individus soit 16,3 % sont dans la classe C considérée normale avec un intervalle de confiance de [11 % - 21,6 %] au risque statistique de 5 %.

Les fréquences des personnes de la classe D et E (augmentation de 30 % et de 50 % par rapport à la normale) au moment de l'étude sont respectivement de 10,3 % \pm 4,4 et de 70 % \pm 6,5 avec 5 % de risque de se tromper.

La répartition des personnes par classe d'activité pseudocholinestérasique se présente comme suit :

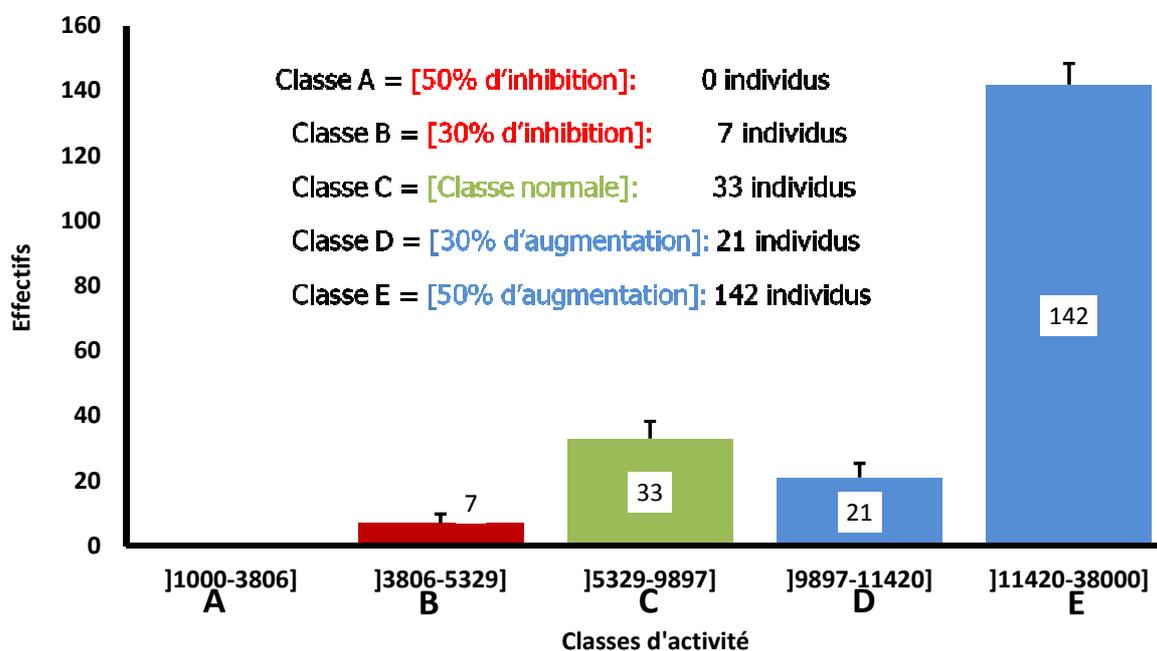


Figure 7 : Répartition des personnes par classe d'activité pseudocholinestérasique (n=203)

L'étude des 203 sérums a donné une activité moyenne de 15727,37 U/L (écart type = 6624,68).

15867,46 U/L (écart type = 6788,25) et 15587,28 U/L (écart type = 6226,86) ont été les moyennes de l'activité de la PChE obtenues chez les femmes (125) et chez les hommes (78). Le mode était de 8145,79 U/L pour le sexe féminin et 11970,77 U/L pour le sexe masculin.

129 individus (âge compris entre 0 et 40 ans) ont donné une activité moyenne de 16161,59 U/L (écart type = 6442,95) avec un mode de 11404,11 U/L contre 74 individus (âge compris entre 41 et 80 ans) qui ont donné une activité moyenne de 15044,73 U/L (écart type = 6755,22) avec un mode de 8145,79 U/L.

III-3 EFFETS DU PLOMB SUR L'ACTIVITE DE LA PSEUDOCHELINESTERASE

Les moyennes de l'activité de la PChE obtenues pour chaque concentration de plomb étudiée sont consignées dans le tableau ci-dessous. L'influence du plomb est donnée par rapport à la différence d'activité en présence et en absence du métal.

Tableau 3 : Activités de la PChE avec ou sans plomb

Concentration (en μM)	Activé PChE (avec Pb^{2+})	Activé PChE (sans Pb^{2+})	Pourcentage (%) d'effet	Ecart-type
0 μM	30208,56 U/L	30208,56 U/L	0	
1 μM	30244,12 U/L	30208,56 U/L	0,11	$\pm 04,00$
3 μM	30259,98 U/L	30208,56 U/L	0,16	$\pm 49,97$
10 μM	30271,58 U/L	30208,56 U/L	0,20	$\pm 48,56$
30 μM	30289,24 U/L	30208,56 U/L	0,26	$\pm 100,04$
50 μM	30333,11 U/L	30208,56 U/L	0,41	$\pm 121,00$

L'évolution de l'activité en fonction des concentrations en plomb est matérialisée par la figure 8.

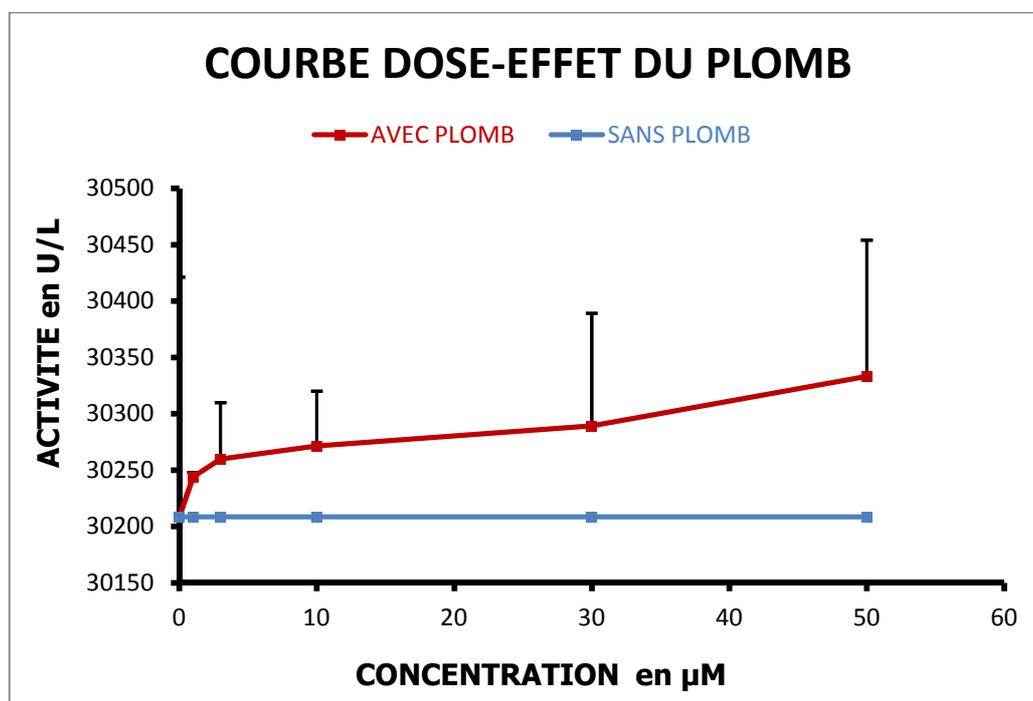


Figure 8 : Courbe dose-effet montrant l'évolution de l'activité de la PChE en fonction de la concentration en plomb

III-4 EFFETS DU ZINC SUR L'ACTIVITE DE LA PSEUDOCHOLINESTERASE

L'activité pseudocholinestérasique des deux séries (avec ou sans métal) ainsi que les pourcentages d'effet se présentent comme suit :

Tableau 4 : Activités de la PChE avec ou sans zinc

Concentration (en μM)	Activé PChE (avec Zn^{2+})	Activé PChE (sans Zn^{2+})	Pourcentage (%) d'effet	Ecart-type
0 μM	30572,74 U/L	30572,74 U/L	0	
10 μM	31954,02 U/L	30572,74 U/L	1,23	$\pm 349,50$
30 μM	31237,35 U/L	30572,74 U/L	2,12	$\pm 211,84$
50 μM	31449,85 U/L	30572,74 U/L	2,78	$\pm 119,68$
1000 μM	32787,34 U/L	30572,74 U/L	6,75	$\pm 788,15$
1500 μM	32857,31 U/L	30572,74 U/L	6,95	$\pm 831,95$

La courbe dose-effet ci-dessous traduit l'évolution de l'activité en fonction de la concentration en zinc.

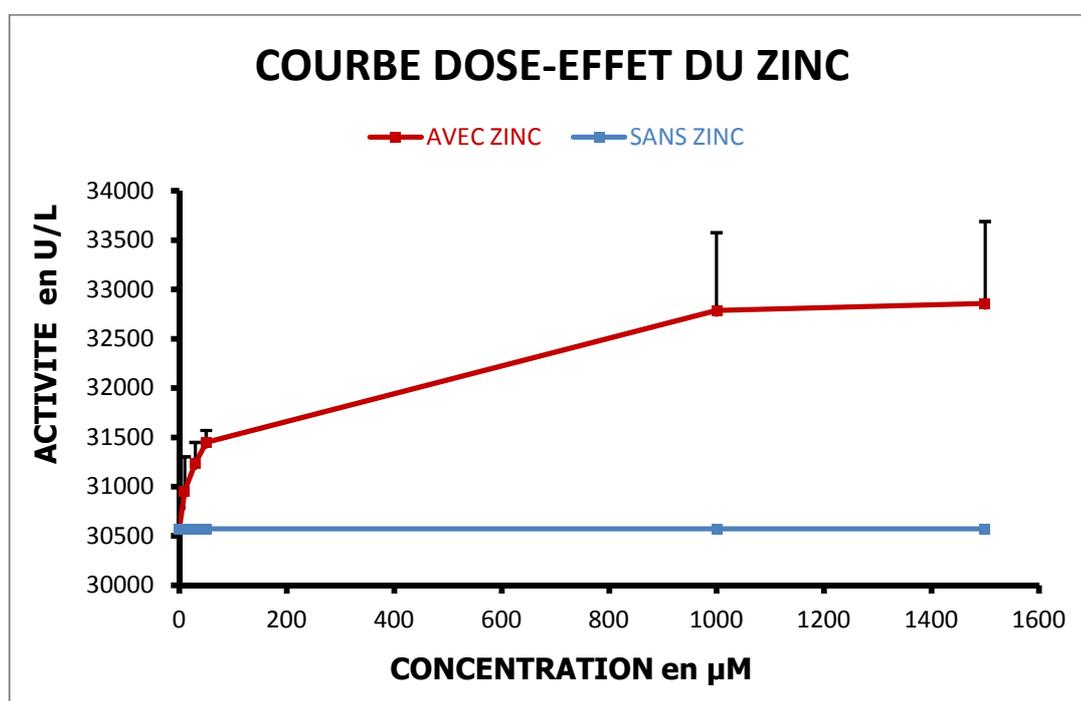


Figure 9 : Courbe dose-effet montrant l'évolution de l'activité de la PChE en fonction de la concentration en zinc

III-5 EFFETS DU NICKEL SUR L'ACTIVITE DE LA PSEUDACHOLINESTERASE

Comme le montre le tableau 5, la moyenne de l'activité dans une première série de dosage en absence du nickel est de 30200,12 U/L. Une deuxième série de dosage en présence de solutions de nickel a donné des activités liées à la concentration du métal. Les pourcentages d'effet sont obtenus à partir de la différence entre la première série et chaque élément de la deuxième série.

Tableau 5 : Activités de la PChE avec ou sans nickel

Concentration (en μM)	Activé PChE (avec Ni^{2+})	Activé PChE (sans Ni^{2+})	Pourcentage (%) d'effet	Ecart-type
0 μM	30200,12 U/L	30200,12 U/L	0	
10 μM	30104,02 U/L	30200,12 U/L	0,31	$\pm 103,83$
30 μM	30099,11 U/L	30200,12 U/L	0,33	$\pm 73,86$
50 μM	29829,03 U/L	30200,12 U/L	1,22	$\pm 271,07$
1000 μM	29332,08 U/L	30200,12 U/L	2,87	$\pm 647,90$
1500 μM	29332,08 U/L	30200,12 U/L	2,87	$\pm 793,80$

La courbe dose-effet ci-dessous matérialise l'activité de la PChE selon la concentration en nickel.

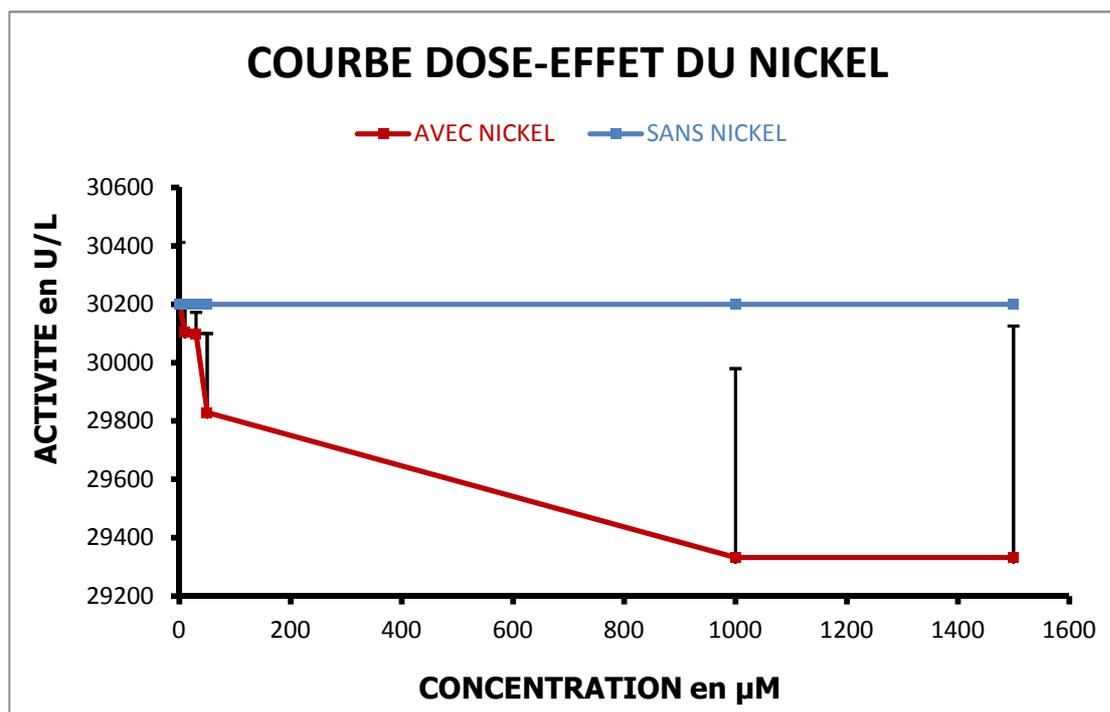


Figure 10 : Courbe dose-effet traduisant l'activité de la PChE en fonction de la concentration en nickel



DISCUSSIONS

IV/ DISCUSSIONS

IV-1 LIMITES ET CONTRAINTES DE L'ETUDE

- Une enquête exhaustive, il est évident aurait donné certes des résultats plus fiables, mais nécessiterait un temps plus long et des moyens matériels et de personnels plus importants.
- Notre étude n'a pas bénéficié d'un financement rendant ainsi l'acquisition de réactifs de travail très contraignante.
- Le principal réactif de travail utilisé n'est pas disponible sur place. Il fallait passer la commande et patienter plusieurs mois.

En dépit de ces difficultés, nous sommes parvenus à des résultats que nous discuterons grâce aux données de la littérature.

IV-2 LA METHODE DE DOSAGE

L'adaptation au spectrophotomètre PRIM Advanced a nécessité au préalable l'adoption d'une procédure pour valider nos résultats. De ce fait, nous avons choisi 20 échantillons qui ont été soumis à des dosages dans des conditions similaires durant 2 semaines. Cela a permis de vérifier l'exactitude et la reproductibilité de notre méthode de dosage avec le spectrophotomètre. Aussi, chaque trois jours et ce jusqu'au dernier jour des analyses, nous procédions à un contrôle de qualité grâce au dosage du SPINTROL normal et pathologique (contrôles fournis par le fabricant) ainsi que le dosage d'un échantillon choisi.

Les 203 échantillons étudiés ont été dosés doublement afin de fournir des moyennes qui sont plus fiables. Il en a été de même lors de l'étude de la sensibilité aux métaux.

IV-3 LES CARACTERISTIQUES DE L'ECHANTILLON

IV-3-1 Le sexe

Nous constatons la prédominance des femmes (61,58 %) dans notre série. Cette situation peut être liée aux activités menées dans les sites de l'étude. En effet, une discipline comme la gynécologie-obstétrique est l'une des principales activités du CMA du secteur 30.

IV-3-2 L'âge

La tranche d'âge de 20 à 30 ans concentrait 33,50 % de nos enquêtés. Cette grande représentation de la franche jeune pourrait trouver son explication dans le fait que la population du Burkina-Faso comme celle de la plupart des pays africains est jeune. Une autre explication plausible est aussi le fait que c'est la tranche d'âge où la demande en service de la santé de la reproduction est plus grande.

IV-4 L'ACTIVITE DE LA PSEUDOCHOLINESTERASE

Notre étude a trouvé 7 personnes ayant une activité comprise entre 3806 et 5329 U/L soit 3,4 % de notre population d'étude. Cet intervalle représente la classe B qui correspond à une diminution de 30 % de l'activité par rapport à l'activité normale de la pseudocholinestérase. Aucun individu de notre étude n'a eu une activité diminuée d'au moins 50 % par rapport à la normale (classe A).

L'existence de classes A et B pourrait être attribuée à des causes génétiques (présence de variantes héréditaires dites anormales) [24] et acquises comme les cas d'hépatite aiguë ou d'hépatite chronique de longue durée [17,29]; la grossesse dès la dixième semaine et jusqu'à la deuxième semaine du postpartum [19,23];

certaines circonstances pathologiques (atteintes rénales sévères, la malnutrition, les collagénoses, les infections aiguës) [12,17,21]; l'imprégnation par des composés organophosphorés [12,15] et certains médicaments (les anticholinestérasiques utilisés dans le traitement de la myasthénie, de l'atonie intestinale, la maladie d'Alzheimer, les contraceptifs oraux,...) [17].

En 1996, l'étude de Domo Yakouba avait obtenue 3 et 2 individus n'ayant pas effectué de traitement insecticide avant le premier prélèvement respectivement pour les classes A= [150 ; 2561] U/L et B= [2562 ; 3586] U/L. Ces résultats diffèrent des nôtres tant sur les activités de chaque classe que sur les proportions des individus. En effet, un déplacement des moyennes d'activité vers une augmentation est noté dans notre étude et cela peut être lié aux réactifs utilisés, aux méthodologies adoptées et aux caractéristiques de nos populations d'étude.

La classe C est considérée normale (33 individus) et les classes D (21 individus) et E (142 individus) correspondent à une augmentation d'activité de 30 % et 50 % par rapport à l'activité normale. Une élévation du taux plasmatique des cholinestérasés est observée dans plus de 90 % des cas d'infarctus du myocarde à la phase aiguë [27].

Au regard de la proportion des individus des classes D et E, il est justifié de penser à une hypothèse d'influence de l'activité par des éléments activateurs. Nous pensons à l'action des éléments métalliques qui ont plusieurs rôles dans l'organisme dont une action de régulation ; un rôle structural ; un rôle de transfert d'électrons ; rôle de transport d'oxygène ; surtout un rôle dans les activités enzymatiques [23,44]. Le plomb, le zinc, le nickel ont d'ailleurs été analysés dans la suite de l'étude pour établir la sensibilité de la PChE à ces métaux. Il est aussi possible d'envisager une hypothèse de polymorphisme génétique des individus d'une même population du fait de la présence dans la nature d'éléments capables de présenter des effets génotoxiques responsables d'altération de l'ADN ; exemple de l'induction du cytochrome P450 1A caractérisée par une liaison covalente entre un métabolite électrophile d'un benzo[a]pyrène (HAP=polluant génotoxique) bioactivé par les CYP450 et un

nucléotide induisant des mutations et une altération de la structure de l'ADN [45]. D'ailleurs, grâce aux progrès scientifiques, le gène de la PChE a été identifié et localisé. Il est situé sur le locus E₁ du chromosome 3 (3q26.1-q26.2) et de multiples variants atypiques dus à des mutations du gène mais caractérisés plutôt par une baisse de l'activité enzymatique ont été identifiés [14,43].

Des analyses d'ADN des sérums étudiés (réalisables grâce à la technique de la polymérase chain reaction : PCR) auraient permis d'établir le polymorphisme génétique de l'enzyme au sein de la population.

Les classes D et E de notre population d'étude sont à la base d'une haute moyenne d'activité **15727,37 U/L (écart type = 6624,68)** obtenue avec notre échantillon.

Une étude épidémiologique des intoxications aux pesticides dans la province cotonnière du Mouhoun au BF a été réalisée en 1996. Pour mieux approcher l'impact réel de ces intoxications aux pesticides sur la santé des utilisateurs, l'auteur Domo Yakouba avait entrepris de doser les pseudocholinestérases avant et après imprégnation anticholinestérasique selon la technique à la butyrylthiocholine à 30 °C. **5123 U/L (écart type = 1500)** était la moyenne de l'activité de la PChE de l'échantillon témoin, c'est-à-dire les individus n'ayant pas effectué de traitement insecticide avant le premier prélèvement. Cette différence d'avec nos résultats pourrait s'expliquer par une imprégnation anticholinestérasique qui est plus marquée en campagne qu'en ville à cause de l'emploi des pesticides dans l'agriculture. En comparant les personnes vivant en zone urbanisée et celles vivant dans les villages, Domo Yakouba avait noté une différence nette entre les proportions d'utilisateurs d'organophosphorés et pyréthrinoides : 90,4 % des « ruraux » contre seulement 5,9 % des « urbains ». Ces constats s'expliquent aisément si nous considérons la forte proportion des producteurs de coton dans les villages contrairement à la ville. Ces producteurs étant pratiquement obligés d'employer les organophosphorés-pyréthrinoides comme facteurs de production tandis qu'en ville les insecticides sont en général utilisés pour l'assainissement de l'environnement [15].

La moyenne de la valeur de référence fournie avec la notice du réactif de travail (7613,50 U/L à 30 °C) a été obtenue en étudiant les sérums chez des caucasiens. Cette différence d'avec notre moyenne pourrait être liée aux critères établis ainsi qu'aux caractéristiques des deux peuples. Ainsi donc, ne doit-on pas établir notre propre valeur de référence au regard des proportions d'individus obtenues dans chaque classe ? Ce d'autant plus que la notice mentionne la possibilité pour chaque laboratoire d'établir ses propres valeurs de référence [39].

Cependant, une haute activité de la PChE n'aurait-elle pas un impact sur le métabolisme de la succinylcholine ? On le rappelle, après une administration unique par voie IV chez l'homme, la résolution musculaire, souvent précédée de fasciculations apparaît en moins d'une minute et disparaît en moins de trois minutes. Cette brièveté d'action de la succinylcholine est la conséquence de son hydrolyse par les cholinestérases sériques. Si l'on désire obtenir une curarisation plus longue, il faut l'administrer en perfusion intraveineuse [8].

La conséquence serait donc une augmentation de la quantité de succinylcholine à perfuser d'où une perspective d'étude des effets de la succinylcholine à envisager dans ce groupe de personnes.

Avec le logiciel EPI INFO, nous avons effectué des croisements de l'activité de la PChE selon le sexe et aussi selon des tranches d'âge (0-40 ans et 41-80 ans) dont l'objectif est de déterminer si la proportion élevée des femmes ainsi que la jeunesse de notre échantillon n'ont pas influencé la haute moyenne d'activité obtenue.

En effet, notre échantillon comptait plus de femmes que d'hommes (125 contre 78). La moyenne obtenue chez les femmes est sensiblement similaire à celle chez les hommes. Cependant les modes ont été de 8145,79 U/L (femmes) et 11970,77 U/L (hommes). Nous concluons que la haute moyenne obtenue serait plus liée à l'activité de la PChE des hommes.

L'âge moyen de notre échantillon était de 38,34 ans. La moyenne obtenue dans la tranche de 0-40 ans est légèrement supérieure à celle obtenue dans la tranche 41-80 ans. Les modes ont été de 11404,11 U/L (0-40 ans) et 8145,79 U/L (41-80 ans), donc la jeunesse de notre échantillon aurait influencé la moyenne de l'activité obtenue.

IV-5 SENSIBILITE DE LA PSEUDOCHOLINESTERASE AUX METAUX

L'étude des effets des métaux lourds sur l'activité de la PChE avait pour but de vérifier l'hypothèse d'une variation de l'activité de l'enzyme en cas d'exposition à des ions comme le plomb, le zinc et le nickel.

Il faut souligner qu'il existe des techniques de dosage direct des métaux lourds dans les milieux biologiques à l'exemple de la spectrophotométrie d'absorption atomique. Cependant, des contraintes financières n'ont pas permis leur mise en œuvre.

IV-5-1 Sensibilité au plomb

A l'inverse d'autres métaux et métalloïdes, le plomb ne constitue pas un élément nécessaire à la vie des cellules eucaryotes. Par contre, son introduction modifie la biologie de la cellule en perturbant une myriade de voies métaboliques et de processus physiologiques. C'est à l'état libre ionisé dans l'organisme que le plomb exerce ses effets toxiques dans la cellule selon plusieurs mécanismes dont l'interaction avec de nombreuses protéines influant ainsi sur l'activité de nombreuses enzymes. Un point d'impact majeur se situe au niveau des enzymes de la biosynthèse de l'hème [45].

En étudiant *in vitro* l'influence du plomb sur l'activité de la PChE humaine, nous voulions identifier la place de cette activité enzymatique parmi la myriade de voies métaboliques modifiées après introduction de plomb.

La moyenne obtenue en absence de plomb est de 30208,56 U/L. la comparaison d'avec les activités obtenues pour chaque concentration de plomb a donné des pourcentages d'effet allant de 0,11 % à 0,41 %.

Les résultats montrent que les différentes solutions de plomb utilisées n'ont pas de propriétés inhibitrices de l'activité mais laissent penser plutôt à de probables propriétés activatrices de la pseudo-cholinestérase. La courbe dose-effet générée indique que la moyenne d'activité en présence de chaque solution de plomb évolue parallèlement à l'augmentation de la concentration du métal.

Les effets du plomb obtenus sur la PChE (< 1 %) sont peu importants et cela peut avoir plusieurs explications :

D'une part, nos conditions expérimentales in vitro à savoir la température de travail et le temps d'incubation ne constituent probablement pas des situations optimales.

D'autre part, le plomb une fois en contact avec le courant sanguin, se lie aux érythrocytes (90 à 95 %). La composante plasmatique est transportée en grande partie par l'albumine et les gammaglobulines vers des tissus cibles et une petite portion reste libre et diffusible. C'est à l'état ionisé que cette portion libre exerce ses effets toxiques [45]. Ainsi donc, la dose retrouvée dans l'échantillon d'étude de même que la nature du plomb dans le standard pourraient influencer sur cette portion libre et diffusible.

Aussi, le plomb exerce ses effets sur de nombreuses enzymes d'une part, grâce aux interactions qu'il établit avec ces protéines par l'intermédiaire de leurs groupements thiols généralement fournis par un acide aminé, la cystéine [45] ; d'autre part grâce à une perturbation de l'homéostasie calcique du fait d'une analogie structurale. En ce sens, le plomb possède une densité de charge, c'est-à-dire un rayon ionique et une charge de valence, identique à celle du calcium [49]. La structure moléculaire de la PChE peut donc aussi servir d'explications. En effet, il s'agit d'une molécule de poids moléculaire très élevé dont l'activité ne requiert pas la présence clé du calcium et qui présente deux sites fonctionnels séparés : un site anionique fourni par le glutamate et un site estérasique fourni par la sérine [46,47].

Enfin, il est possible que le plomb agisse de façon indirecte sur la PChE en ayant une plus grande affinité pour des molécules impliquées dans la biosynthèse de la cholinestérase à l'image de la biosynthèse de l'hème qui est modifiée lors d'une exposition au plomb. En effet, l'acide delta-amino-levulinique déshydratase (ALAD : très sensible au plomb) catalyse la condensation de deux molécules d'acide delta-amino-levulinique pour former une molécule de porphobilinogène [45].

IV-5-2 Sensibilité au zinc et au nickel

Le zinc et le nickel sont des oligoéléments, substances chimiques de structure simple (ions métalliques), présentes dans l'organisme en très faible quantité.

Les oligoéléments interviennent dans des réactions chimiques de l'organisme et jouent un rôle indispensable même s'ils ne représentent que moins de 1 % (ils sont à l'état de traces dans l'organisme) de la masse du corps humain [1]. Une de leurs particularités est qu'ils peuvent tous provoquer des désordres importants lorsqu'ils sont apportés à des taux trop élevés dans l'organisme. Parmi les multiples réactions chimiques de l'organisme auxquelles ils sont impliqués, figurent les réactions enzymatiques. Le seul atome de zinc est impliqué dans plus de deux cent réactions enzymatiques. Le mécanisme d'action est lié à leur capacité à se fixer sur les protéines (enzymes), en changeant leur forme dans l'espace, et donc en modifiant leur vitesse de réaction.

Cette particularité de former des complexes qu'ont les oligoéléments, provient du fait qu'il s'agit en majorité d'éléments de transition, qui à l'état ionisé possèdent des orbitales incomplètes. Ils peuvent donc former des orbitales d'hybridation avec des atomes voisins appelés ligands fournissant par coordinance les électrons occupant la nouvelle orbitale. Les ligands fournissant les atomes de coordination qui se lient au métal seront, soit des hétéroatomes des groupements fonctionnels de la protéine (groupes aminés, thiols), soit les atomes impliqués dans la liaison peptidique elle-même, soit les atomes d'un groupement prosthétique de type

héménique ou corrinique lui-même fixé à la protéine comme l'hème de l'hémoglobine [44].

- **Zinc**

30572,74 U/L est la moyenne de l'activité pseudo-cholinestérasique obtenue en absence de zinc. La comparaison d'avec les activités pour chaque concentration de zinc a donné des pourcentages d'effet allant de 1,23 % à 6,95 %.

Les résultats montrent que les différentes solutions de zinc utilisées n'ont pas de propriétés inhibitrices mais probablement des propriétés activatrices. La courbe dose-effet indique que la moyenne d'activité en présence de chaque solution de zinc évolue en fonction de l'augmentation de la concentration du métal.

Les effets obtenus certes sont peu importants (< 7 %), cependant la comparaison d'avec les effets du plomb (< 1 %) montre des propriétés activatrices plus marquées avec le zinc.

Nous pensons que cette incidence peu importante obtenue pourrait être liée à nos conditions expérimentales (la température de travail et le temps d'incubation). Le manque d'affinité entre ces métaux et la PChE, la dose de métaux retrouvée dans l'échantillon d'étude, la nature des métaux étudiés sont autant d'hypothèses.

D'ailleurs en 1971, une étude comparée des effets du zinc et du cadmium sur les activités cholinestérasiques (totale, vraie, pseudo) des différents tissus du rat (sang, cerveau, cœur, foie, rate et rein) confirmait déjà l'importance de la dose de métaux administrée. En effet, les expériences ont mis en évidence des actions manifestes in vitro et in vivo dans les intoxications immédiates. Cependant dans les intoxications à terme par administration de doses faibles répétées quotidiennes, les effets du zinc et du cadmium sur les activités cholinestérasiques des tissus des animaux intoxiqués n'étaient pas significatifs [48].

- **Nickel**

30200,12 U/L est la moyenne obtenue en absence de nickel. La comparaison a donné des pourcentages d'effet allant de 0,31 % à 2,87 %.

Les résultats laissent penser probablement à des propriétés inhibitrices des solutions de nickel utilisées. La courbe dose-effet générée indique l'activité en fonction de la concentration du métal.

Les effets du nickel obtenus sur la PChE (3 %) sont peu importants et cela pourrait s'expliquer par nos conditions expérimentales (la température de travail et le temps d'incubation). Le manque d'affinité entre ces métaux et la PChE, la dose de métaux retrouvée dans l'échantillon d'étude, la nature des métaux étudiés sont aussi autant d'hypothèses.

Il serait alors intéressant de comparer nos résultats d'étude des trois métaux avec ceux obtenus dans des conditions expérimentales *in vivo* comme l'étude de populations exposées dans leur pratique professionnelle à ces métaux (exemple des travailleurs des sites miniers et des industries). Des travaux qui permettront de tirer des conclusions quant à l'incidence réelle des métaux sur l'activité de la pseudocholinestérase humaine.



CONCLUSION

VI/ CONCLUSION

Au terme de notre étude sur la description du profil pseudocholinestérasique d'un échantillon de personnes recrutées dans la ville de Ouagadougou, des informations ont été rapportées.

Bien qu'ayant des limites avérées, cette étude a permis de diagnostiquer 203 personnes. Elle a l'avantage de nous donner différentes classes d'activité pseudocholinestérasique dans la population. Ainsi, il a été noté la présence de personnes dans la classe B à hauteur de 3,4 % et la majorité des enquêtés se trouvait dans la classe E à hauteur de 70 %. Les classes C et D ont concentré respectivement 16,3 % et 10,3 % des enquêtés.

L'étude in vitro de la sensibilité de la pseudocholinestérase aux métaux lourds montre de probables propriétés activatrices pour le plomb et le zinc ; et de probables propriétés inhibitrices pour le nickel avec des pourcentages d'effet obtenus peu importants (< 1 % ; 7 % ; 3 % respectivement pour le plomb, le zinc, le nickel). Une étude dans des conditions in vivo d'une population exposée à ces métaux semble indiquée.

Toutes ces informations nous font estimer que des mesures s'imposent manifestement afin de prévenir le risque anesthésique lié à l'utilisation de la succinylcholine et du mivacurium.



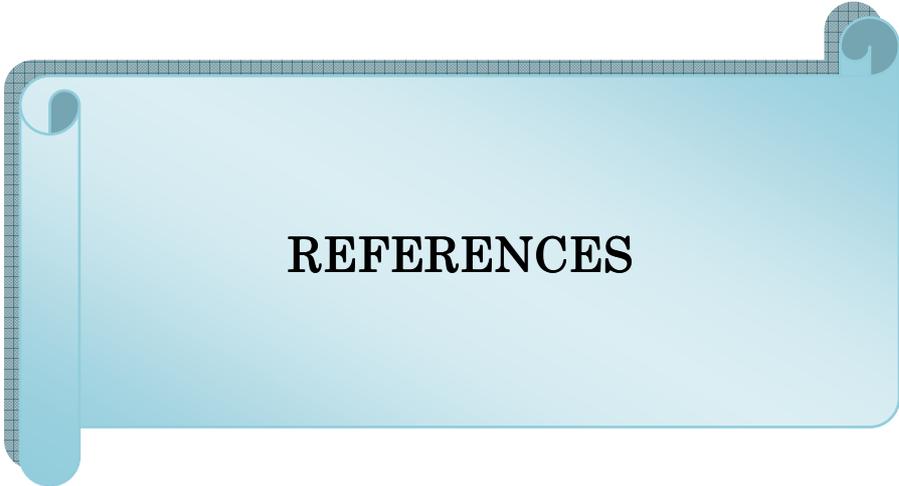
VI/ SUGGESTIONS :

Aux autorités politiques :

- Encourager ce type d'étude en finançant l'acquisition des réactifs.
- Effectuer des contrôles périodiques de l'activité cholinestérasique des personnes exposées dans leur pratique professionnelle aux anticholinestérasiques de concert avec les ministères concernés.

Au monde scientifique burkinabé :

- Etablir le polymorphisme génétique de l'enzyme dans la population grâce aux techniques de biologie moléculaire.
- Etudier les effets d'une activité pseudocholinestérasique élevée sur le métabolisme de la succinylcholine.



REFERENCES

VII/ REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

1. Larousse médical. Edition 2006
2. **Henderson A.R, Donald W.M.** Enzymes. fundamentals of clinical chemistry, 5è Ed, Burtis, C.A & Ashword, E.R.W.B. Saunders eds. Philadelphia USA, (2001), 352.
3. **Ward M.K., Cockayne S.** Enzymology. Clinical chemistry : Concepts and application, Anderson, S.C, Cockayne, S.W.B Saunders eds. Philadelphia USA, (1993), 238.
4. **Société Française d'Anesthésie et de Réanimation.** Conférence de consensus sur les indications de la curarisation en anesthésie. Ann Fr Anesth Réanim 2000 ; 19 :suppl 2 : 337-472.
5. **Gory C., Tannières M., Vourc'h G.** Etude clinique comparative des effets du vécuronium et du suxaméthonium au cours des chirurgies oto-rhino-laryngologique et trachéobronchique par laser. Ann Fr Anesth Réanim 1983 ; 2 : 32-4.
6. **Fernando P.U.E., Viby-Mogensen J., Bonsu A.K., Tamilarasan A., Muchhal K.K., Lanbourne A.** Relationship between posttetanic count and response to carinal stimulation during vecuronium-induced neuromuscular blockade. Acta Anaesthesiol Scand 1987; 31: 593-6.

7. **Cooper R., Mirakhur R.K., Clarke R.S.J., Boules Z.** Comparison of intubating conditions after administration of Org 9426 (rocuronium) and suxamethonium. *Br J Anesth* 1992; 69: 269-73.
8. **Pierre A.** Médicaments et messagers dans : Pierre A eds. *Pharmacologie : les médicaments*. Paris : ESTEM, 1996 : 50-145.
9. **Savarese J.J., Miller R.D., Lien C.A., Caldwell J.E.** Pharmacologie des myorelaxants et leurs antagonistes. In : Miller R.D., Ed. *Anesthésie*. Paris : Flammarion ; 1996. P. 417-89.
10. **Ngongang N.C.** Gestion et utilisation des produits anesthésiques dans le service d'Anesthésie Réanimation de l'hôpital Gabriel Touré de Bamako. Thèse de Pharmacie N°48, 2005, Université de Bamako.
11. **Dinding D.** Etude des produits anesthésiques utilisés dans les interventions chirurgicales en chirurgie orthopédique et traumatique de l'hôpital Gabriel Touré de Bamako. Thèse de Pharmacie N°21,2003, Bamako
12. **Beyazit Z.** Pseudocholinesterase enzyme deficiency : a case series and review of the littérature. *Cases J.* 2009 ; 2 : 9148. doi : 10.1186/1757-1626.
13. **Jensen F.S., Viby-Mogensen J.** Plasma cholinesterase and abnormal reaction to Succinylcholine: twenty years' experience with the Danish cholinesterase Research Unit. *Acta Anesthesiol Scand* 1995; 39: 150-6.
14. **Kalow W., Genest K.** A method for the detection of atypical forms of human serum cholinesterase, determination of dibucaine numbers. *Can J Biochem Physiol.* 1957; 35: 339-346.

15. **Domo Y.** Etude épidémiologique des intoxications aux pesticides dans la province cotonnière du Mouhoun au Burkina-Faso. Thèse de pharmacie N°6. Ouagadougou, 1996 : 93 p.

16. **Desmonts J.M.** Faut-il encore utiliser la succinylcholine ? Cah Anesthesiol 1981 ; 29 : 421-31.

17. **Lejus C., Blanloeil Y., Burnat P., Souron R.** Les cholinestérases. Ann Fr Anesth Réanim 1998 ; 17 : 1122-35.

18. **Daniel F.G.** Biochemical and genetic analysis of butyrylcholinesterase (BChE) in a family, due to prolonged neuromuscular blockade after the use of Succinylcholine. Genet Mol Biol. 2011 Jan-Mar; 34(1): 40-44. doi: 10.1590/S1415-47572011000100008

19. **Book W.J., Abel M., Eisenkraft J.B.** Adverse effects of depolarizing neuromuscular blocking agents. Incidence, prevention and management. Drug Saf 1994; 10: 331-49.

20. **Davis L., Britten J.J., Morgan M.** Cholinesterase. Its significance in anesthetic practice. Anesthesia. 1997; 52: 244-260. doi : 10.1111/j. 1365-2044. 1997. 084-az0080.x.

21. **Kumari R., Rao Y.N., Talukdar B., Agarwal S., Puri R.K.** Serum enzyme abnormalities in protein energy malnutrition. Ind Pediatr. 1993 ; 30 : 469-473.

22. **Aitkenhead A.R., Rowbotham D.J., Smith G.** Editor. Textbook of Anesthesia. 4. Spain : Churchill Livingstone ; 2001. Muscle function and neuromuscular blockade ; pp. 223-237.
23. **Georges J.** Répertoire d'analyses de biologie clinique.2009, 4è Ed.
24. **Kaplan L.A., Pesce A.J.** Clinical chemistry theory, analysis and correlation. St Louis, MO. CV Mosby Co ; 1984 ;1108 : 1109.
25. **Ellman G.L. et al.** A new and rapid colorimetric determination of acetylcholinesterase activity. Biochem Pharmacol 1961; 7: 88-95.
26. **Allderdice P.W., Gardner H.A., Galutira D., Lockridge O., La Du B.N., McAlpine P.J.** The cloned butyrylcholinesterase (BChE) gene maps to a single chromosome site, 3q26. Genomics. 1991; 11: 452-454. doi : 10.1016/0888-7543 (91) 90154-7.
27. **Chatterjea & Rana S.** Texbook of medical biochemistry. 2005, 6th Ed,565p.
28. **Vaisi-Raygani A., Rahimi Z., Kharazi H., Tavailani H., Aminiani M., Kiani A. et al.** Determination of butyrylcholinesterase (BChE) phenotypes to predict the risk prolonged apnea in persons receiving succinylcholine in the healthy population of western Iran. Clin Biochem. 2007; 40 (9-10): 629-33.
29. **Tietz N.W.** Clinical guide to laboratory tests. 3è Ed, W.B. Saunders eds. Philadelphia USA, 1995, 132.

30. Economie du Burkina-Faso [en ligne], disponible sur <<http://www.faso-dev.htm>> portail sur le développement du Burkina-Faso, consulté le 01/03/2012.
31. **Bulletin CountrySTAT Burkina** N°3-Mai 2010 [en ligne], disponible sur <<http://www.countrystat.org/bfa.htm>>, consulté le 03/03/2012.
32. **Organisation Mondiale de la Santé (OMS)/Programme des Nations Unies pour l'Environnement (P.N.U.E)**. L'utilisation des pesticides en agriculture et ses conséquences pour la santé publique. Genève (Suisse)/OMS, 1991 : 58p.
33. **Bismuth C., Band F.J., Conso F.** Toxicologie Clinique. 4^e Ed, Paris : Médecine-sciences Flammarion, 1989 : 409-47.
34. **Organisation Mondiale de la Santé (OMS)**. Exposition aux pesticides : limites recommandées d'exposition professionnelle à visée sanitaire. Série de rapports techniques, N°677. Genève (Suisse) : OMS, 1982 : 22p.
35. **Jacques D., François T., Patrick F.** Les urgences en toxicologie. Editions Maloine, Paris, 1992 : 309-525.
36. **Desmots J.M.** Risques anesthésiques et accidents de l'anesthésie. Encycl Med Chir (Elsevier, Paris). Anesthésie réanimation médicale, 1995, 35p
37. **Meistelman C., Debaene B., Donati F.** Pharmacologie des curares. Encycl Med Chir (Elsevier, Paris). Anesthésie-réanimation, 36.355-A-10 ; 1998, 24p.

- 38. Institut National des Statistiques et de la Démographie (INSD).** Recensement Général de la Population et de l'habitat (RGPH) 2006. INSD, Ouagadougou 2010.
- 39. Notice Spinreact.** Quantitative determination of cholinesterase (ChE), 2006.
- 40. Castaing C. et al.** Notice explicative de la carte géologique et minière du Burkina-Faso à 1/1 000 000, 2003, 3^e édition.
- 41. MINERGIE.** Trimestriel d'information du ministère des mines, des carrières et de l'énergie. Juin 2009, 4^{ème} édition.
- 42. Pr Pierre Aubry.** Déficits enzymatiques héréditaires du globule rouge. Médecine tropicale N°6, 2002, 77p
- 43. Pantuck E.** Plasma cholinestérase : gene and variations. Anesth analg. 1993; 77: 380-386.
- 44. Jean Lavollay.** Oligoéléments. Encyclopedia universalis 2011.
- 45. Bergdahl I.A., Grubb A., Schutz A., Desnick R.J., Wetmur J.G. et col.** Lead binding to delta-aminolevulinic acid dehydratase (ALAD) in human erythrocytes. Pharmacol Toxicol 1997 a, 81: 153-158.
- 46. Grisaru N., Villà J.** Eur. J. Biochem. 264, 672-686 (1999).
- 47. Lockridge O., Bartels C.F., Vaughan T.A., Wong C.K., Norton S.E., Johnson L.J.** Complete amino acid sequence of human serum cholinesterase. J. Biol Chem. 1987; 262: 549-557.
- 48. Pham-Huu-Chanh, Plancade Y.** Etude comparée des effets du zinc et du cadmium sur les activités cholinestérasiques tissulaires du rat. Biochem Pharmacol, Vol 20, Issue 4, avril 1971. P : 729-736.

49. Alleman M.H., Cosendey B., Lob M., Saegesser F. Saturnisme par résorption cutanée médicamenteuse. *Schweiz Med Wschr* 1986, 116 : 888-891.

50. Garcia M., Viloça O. How enzymes work : Analysis by Modern Rate Theory and Computer simulations *Science*. 2004, P: 186-195

51. Krant D., Boyer D. Challenges in Enzyme Mechanism and Energetics. *Ann. Rev. Biochem.* 2003, P: 517-571



RESUME

RESUME

TITRE : Etude descriptive du profil pseudochoolinestérasique d'un échantillon de personnes de la ville de Ouagadougou.

INTRODUCTION : Le déficit en pseudochoolinestérase est une affection multifactorielle qui se distingue en déficit congénital et en déficit acquis. Il se manifeste par une apnée prolongée après administration de certains curares, notamment la succinylcholine et le mivacurium pouvant occasionner des accidents souvent mortels en anesthésiologie. Le but de l'étude était de décrire le profil de la pseudochoolinestérase d'un échantillon de personnes.

METHODE : Il s'est agi d'une étude descriptive de type transversal suivie d'une étude analytique de l'influence des métaux. L'étude s'est déroulée du 29 août 2011 au 31 janvier 2012 dans la ville de Ouagadougou.

RESULTATS : Un échantillon de 203 personnes a été constitué. Les femmes étaient les plus représentées avec 61,58 % et la tranche d'âge de 20 à 30 ans était la plus dominante avec 33,50 %. L'étude descriptive a révélé que 3,4 % de la population d'étude était dans la classe B considérée comme dangereuse car correspondant à une diminution de 30 % de l'activité par rapport à la normale et 70 % de la population se trouvait dans la classe E correspondant à une augmentation de 50 % de l'activité normale.

De l'étude analytique, il ressort de probables propriétés activatrices du plomb et du zinc (< 1 % et 7 %) et de probables propriétés inhibitrices du nickel (< 3 %) sur la PChE.

CONCLUSION : Notre étude en donnant un aperçu de l'activité de la pseudochoolinestérase d'un échantillon de personnes et en étudiant la sensibilité de cette activité enzymatique à certains métaux, se voulait une contribution pour prendre des mesures afin de prévenir les accidents liés à l'utilisation de la succinylcholine et du mivacurium.

MOTS CLES : cholinesterase, enzyme, genetics, succinylcholine, mivacurium, plomb, zinc, nickel

AUTEUR: Serge M. SAWADOGO E-mail : sergeviesawadogo@yahoo.fr

Cel : (00226) 70 09 07 29 / (00226) 78 50 90 09



ANNEXE 1

Fiche de consentement

J'ai compris les explications orales relatives à cette étude et les modalités de sa mise en pratique notamment le prélèvement. Je comprends que je suis sollicité(e) pour participer à cette étude et je suis informé(e) des implications relatives à cette participation.

Les acteurs de l'étude ont répondu de façon claire et satisfaisante à toutes mes questions concernant l'étude.

De façon libre et conscient(e), je donne mon accord pour participer à cette étude. En foi de quoi, cette déclaration est signée pour servir et valoir ce que de droit.

Nom :

Prénom(s) :

Sexe :

Age :

Date :/.../

Signature :

Directeur de l'étude : Pr ag. Elie KABRE

Co-directeur de l'étude : Dr Absatou BA/KY

ANNEXE 2

Résultats des individus de la classe B

IDENTIFIANTS	RESULTATS (U/L)
I-13	4816,64
I-14	4922,89
I-15	4745,81
I-17	5135,39
I-156	4852,06
I-187	4958,31
I-199	5312,47

SERMENT DE GALIEN

" Je jure en présence des maîtres de la faculté, des conseillers de l'Ordre des Pharmaciens et de mes condisciples :

D'honorer ceux qui m'ont instruit dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle à leur enseignement ;

D'exercer, dans l'intérêt de la santé publique, ma profession avec conscience et de respecter non seulement la législation en vigueur, mais aussi les règles de l'honneur, de la probité et du désintéressement ;

De ne jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers le malade et sa dignité humaine.

En aucun cas, je ne consentirai à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser des actes criminels.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses.

Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes confrères si j'y manque."