

TOXICOLOGIE ENVENIMENTS/TOXICOLOGY ENVENOMATIONS



Syndrome de Tako-Tsubo associé à une intoxication aiguë aux carbamates en Tunisie: une complication cardiaque rare et multifactorielle

Tako-Tsubo syndrome associated with acute carbamate poisoning in Tunisia: a rare, multifactorial cardiac complication

Sabrine BRADAI*, Oussema HADDAR, Yosr BEN TAHER, Mabrouk BAHLOUL

RÉSUMÉ

Introduction. Les intoxications aux insecticides de type carbamates anticholinestérasiques peuvent entraîner un tableau grave associant des troubles digestifs, respiratoires et neurologiques. Nous rapportons un cas rare de syndrome de Tako-Tsubo (TTS) survenu en Tunisie de manière concomitante à une intoxication volontaire grave à ce type d'insecticide.

Observation. Une patiente, âgée de 18 ans, a été admise en réanimation pour un coma suite à une ingestion volontaire de méthomyl. Elle présentait initialement des signes cholinergiques. L'évolution a été marquée par l'installation au 2^e jour d'un état de choc associé à une crise convulsive. L'échocardiographie a révélé une hypokinésie des segments basaux avec un strain longitudinal global altéré, évoquant un syndrome de TTS inversé. Le bilan biologique a montré des troponines et des taux de NT-proBNP (prohormone N-terminale du peptide natriurétique cérébral) élevés plaidant en faveur du diagnostic. Un contrôle échographique 48 h plus tard a montré une récupération complète de la fonction cardiaque. La patiente a survécu sans séquelles.

Discussion. Le TTS observé après intoxication aux carbamates pourrait résulter d'une triade spasme coronarien, toxicité myocardique directe par stress oxydatif et stimulation sympathique excessive, expliquant la dysfonction ventriculaire aiguë.

Conclusion. Ce cas illustre l'implication possible des carbamates dans la genèse d'un TTS via un mécanisme multifactoriel associant déséquilibre autonome et atteinte endothéliale. Il souligne la nécessité d'une vigilance accrue et l'apport déterminant du strain échographique pour affiner le diagnostic et guider la prise en charge.

Mots clés: Carbamates, Intoxication, Réanimation, Syndrome de Tako-Tsubo, Cardiomyopathie de stress, Tunisie, Afrique du Nord

ABSTRACT

Introduction. Poisoning by carbamate-type anticholinesterase insecticides can result in severe clinical symptoms involving the gastrointestinal, respiratory, and neurological systems. Here, we present a rare case of Tako-Tsubo syndrome (TTS) that occurred in Tunisia alongside severe intentional poisoning by this type of insecticide.

Case report. An 18-year-old female patient was admitted to the intensive care unit in a coma after intentionally ingesting methomyl. She initially presented with cholinergic symptoms. On the second day, she went into shock and had a seizure. Echocardiography revealed hypokinesis of the basal segments and impaired global longitudinal strain, which is suggestive of reverse TTS. Laboratory tests showed elevated troponin and NT-proBNP levels, which supported the diagnosis. A follow-up echocardiogram 48 hours later showed complete recovery of cardiac function. The patient survived without sequelae.

Discussion. TTS following carbamate poisoning may result from a triad of coronary spasm, direct myocardial toxicity due to oxidative stress, and excessive sympathetic stimulation, which explains the acute ventricular dysfunction.

Conclusion. This case illustrates the possible involvement of carbamates in the pathogenesis of TTS via a multifactorial mechanism combining autonomic imbalance and endothelial damage. The case underscores the need for increased vigilance and the critical role of echocardiographic strain in refining diagnosis and guiding management.

Keywords: Carbamates, Poisoning, Resuscitation, Tako-Tsubo syndrome, Stress cardiomyopathy, Tunisia North Africa

Introduction

Les carbamates anticholinestérasiques, une classe d'insecticides largement utilisée en agriculture, sont responsables d'intoxications graves, en particulier dans les pays en développement d'Afrique et d'Asie, où leur usage reste souvent insuffisamment réglementé [18].

Bien qu'il n'existe pas d'études épidémiologiques spécifiques évaluant la mortalité liée exclusivement aux carbamates, les intoxications par les pesticides anticholinestérasiques (incluant organophosphorés et carbamates), survenant le plus souvent dans des contextes d'ingestions volontaires ou d'expositions professionnelles accidentelles, sont associées à une mortalité rapportée entre 10 et 20 % dans les formes graves [1].

Bien que leur mécanisme d'action soit réversible, elles peuvent entraîner des complications graves, notamment cardiovasculaires, nécessitant une prise en charge urgente et spécialisée. Parmi ces complications, le syndrome de Tako-Tsubo (TTS), également appelé cardiomyopathie de stress, constitue une entité rare mais grave, caractérisée par une dysfonction transitoire du ventricule gauche, généralement déclenchée par un stress physique ou émotionnel intense [10]. Bien que diverses étiologies toxiques du TTS aient été rapportées, son lien avec une intoxication aux carbamates demeure exceptionnel [5]. À ce jour, un seul cas de TTS secondaire à une intoxication aux carbamates a été rapporté dans la littérature [12]. Nous rapportons ici le deuxième cas documenté de TTS associé à une intoxication grave aux carbamates.

Observation

Une patiente de 18 ans, sans antécédents, a été admise en réanimation (J1), 2 h après une ingestion volontaire, estimée à environ 30 ml de Lannate contenant 25 % de méthomyl, dans un contexte de conflit familial. À l'examen clinique initial, la patiente avait un score de Glasgow (GCS) à 10/15, était polypnéique à 29 cycles/min, stable sur le plan hémodynamique avec une pression artérielle à 110/70 mmHg et une tachycardie sinusale à 100 battements par minute (bpm). Elle présentait des pupilles en myosis, une hypersialorrhée, des diarrhées et des fasciculations musculaires. Une recherche toxicologique standard a été réalisée à l'admission, les résultats n'étant disponibles qu'après 24 h en raison des délais analytiques. Devant la détresse respiratoire et le risque

Introduction

Anticholinesterase carbamates are a class of insecticides that are widely used in agriculture and are responsible for serious poisonings, particularly in developing countries in Africa and Asia, where their use is often insufficiently regulated [18].

While there are no epidemiological studies exclusively assessing mortality linked to carbamates, poisonings from anticholinesterase pesticides (including organophosphates and carbamates) are associated with a reported mortality rate of 10-20% in severe cases of intentional ingestion or accidental occupational exposure [1].

Their mechanism of action is reversible, but they can lead to severe complications, particularly cardiovascular ones, requiring urgent, specialized care. One such complication is Tako-Tsubo syndrome (TTS), also known as stress cardiomyopathy. This rare but severe condition is characterized by transient left ventricular dysfunction and is typically triggered by intense physical or emotional stress [10]. While various toxic etiologies of TTS have been reported, its association with carbamate poisoning is rare [5]. To date, only one case of TTS secondary to carbamate poisoning has been reported in the literature [12].

Here, we report the second documented case of TTS associated with severe carbamate poisoning.

Case report

An 18-year-old female patient with no prior medical history was admitted to the intensive care unit on Day 1 (D1), two hours after voluntarily ingesting an estimated 30 mL of Lannate, which contains 25% methomyl. The ingestion occurred following a family dispute. Initial clinical examination revealed a Glasgow Coma Scale (GCS) score of 10/15, tachypnea at 29 breaths per minute, hemodynamic stability with a blood pressure of 110/70 mmHg, and sinus tachycardia at 100 beats per minute (bpm). The patient presented with miosis, hypersalivation, diarrhea, and muscle fasciculations. Standard toxicology testing was performed upon admission, but the results were not available for 24 hours due to laboratory turn-around times.

d'aggravation neurologique, une intubation oro-trachéale a été réalisée sous induction par étomidate (0,3 mg/kg) et succinylcholine (1 mg/kg), pour sécuriser les voies aériennes et permettre le lavage gastrique. La sédation a été entretenue par l'association midazolam-fentanyl. La patiente a été mise sous ventilation mécanique invasive en mode contrôlé volumétrique, avec un volume courant de 7 ml/kg, une fréquence respiratoire de 14 cycles/min, une FiO₂ initiale de 50 %, et une PEP de 5 cm H₂O. L'hypersialorrhée a nécessité des aspirations fréquentes, sans argument clinique de bronchospasme.

Un lavage gastrique a été réalisé trois heures après l'ingestion, compte tenu du délai court, de la quantité ingérée et de la gravité potentielle du toxique. Sur la base du tableau clinique évocateur et sans attendre les résultats toxicologiques, un traitement antidotique par pralidoxime méthylsulfate (Contrathion) a été initié par voie intraveineuse, avec une dose de charge de 400 mg, suivie de 200 mg toutes les six heures, poursuivie pendant 48 heures.

À l'admission (J1), l'activité cholinestérasique sérique était à 4 252 UI/l. Les marqueurs cardiaques étaient élevés, avec un NT-proBNP (prohormone N-terminale du peptide natriurétique cérébral) à 503 pg/ml et des troponines ultrasensibles à 209 ng/l. L'électrocardiogramme à 12 dérives initial a objectivé une tachycardie sinusale à 150 bpm, sans trouble du rythme ni anomalie de la conduction.

Au 2^e jour d'hospitalisation (J2), l'évolution a été marquée par l'apparition d'un état de choc, avec une hypotension artérielle à 80/50 mmHg, une tachycardie à 120 bpm et des marbrures, associée à la survenue d'une crise convulsive tonico-clonique généralisée, spontanément résolutive. Une échocardiographie transthoracique a été demandée afin d'identifier l'origine du choc. L'examen, réalisé par un cardiologue, a montré un ventricule gauche non dilaté, non hypertrophié, avec une fraction d'éjection ventriculaire gauche à 50 %, associée à une hypokinésie des segments basaux. L'analyse par strain longitudinal global (SLG) a objectivé une altération à 14,5 %, prédominante au niveau des segments basaux, avec un aspect en cocarde, caractérisé par un strain altéré aux bases contrastant avec un strain conservé aux segments apicaux. Ces anomalies échographiques étaient évocatrices d'un TTS inversé (Fig. 1).

Les données biologiques à J2 ont montré une baisse de l'activité cholinestérasique sérique à 2 974 UI/L, une augmentation modérée des

Due to respiratory distress and the risk of neurological deterioration, orotracheal intubation was performed with etomidate (0.3 mg/kg) and succinylcholine (1 mg/kg) induction to secure the airway and enable gastric lavage. Sedation was maintained with midazolam and fentanyl. The patient was placed on invasive mechanical ventilation in volume-controlled mode with a tidal volume of 7 mL/kg, a respiratory rate of 14 breaths per minute, an initial fraction of inspired oxygen (FiO₂) of 50%, and a positive end-expiratory pressure (PEEP) of 5 cm H₂O. Hypersalivation required frequent suctioning with no evidence of bronchospasm.

Gastric lavage was performed three hours after ingestion due to the short time elapsed, the amount ingested, and the potential severity of the toxin. Based on the suggestive clinical presentation, antidote therapy with pralidoxime methylsulfate (Contrathion) was initiated intravenously without waiting for toxicological results. The initial dose was 400 mg, followed by 200 mg every six hours for 48 hours.

Upon admission on D1, serum cholinesterase activity was measured at 4,252 IU/L. Elevated cardiac markers were present, including an NT-proBNP level of 503 pg/mL and high-sensitivity troponin level of 209 ng/L. The initial 12-lead electrocardiogram revealed sinus tachycardia at 150 beats per minute (bpm), with no arrhythmia or conduction abnormalities.

On the second day (D2) of hospitalization, the patient's condition deteriorated with the onset of shock, characterized by arterial hypotension at 80/50 mmHg, tachycardia at 120 beats per minute (bpm), and mottling. The patient also experienced a generalized tonic-clonic seizure that resolved spontaneously. A transthoracic echocardiogram was ordered to identify the cause of the shock. The cardiologist who performed the examination revealed a non-dilated, non-hypertrophied left ventricle with a left ventricular ejection fraction of 50%, associated with hypokinesis of the basal segments. Global longitudinal strain (GLS) analysis revealed a reduction of -14.5%, predominantly in the basal segments, with a rosette pattern, which is characterized by reduced strain at the bases that contrasts with preserved strain in the apical segments. These echocardiographic abnormalities were suggestive of inverted TTS (Fig. 1).

Laboratory data on day two showed decreased serum cholinesterase activity at 2,974 IU/L, a moderate increase in troponins at 924 ng/L, and a significant increase in NT-proBNP at 10,511 pg/mL. Additionally,

troponines à 924 ng/L et une élévation marquée du NT-proBNP à 10 511 pg/ml. Par ailleurs, aucune anomalie électrique n'a été observée sur l'électrocardiogramme. Une perfusion de noradrénaline a été instaurée immédiatement (2 mg/h, sevrée en 72 h).

Le score diagnostique de l'*International Takotsubo Registry* (InterTAK), calculé à J2 à partir des données cliniques et électrocardiographiques disponibles, était de 83 points, confirmant une probabilité très élevée de TTS (Tableau I).

Un contrôle échographique avec analyse par strain, réalisé 48 heures plus tard (J4), a montré une récupération de la fonction cardiaque avec une FEVG à 60 %, un SLG redevenu normal à -16,4 %, ainsi qu'une amélioration du strain au niveau des segments basaux et médians (Fig. 2). En se basant sur l'ensemble des données cliniques, biologiques, échographiques et évolutives, le diagnostic de TTS inversé a été retenu chez cette patiente intoxiquée par les carbamates.

La ventilation mécanique invasive a été poursuivie jusqu'au 10^e jour d'hospitalisation en raison d'une faiblesse neuromusculaire persistante.

La patiente a récupéré complètement sur le plan neurologique et a été extubée et sevrée de la ventilation mécanique le jour suivant (J11) après rééducation respiratoire. Une prise en charge psychologique a été réalisée avant le retour à domicile, à J13.

no electrical abnormalities were observed on the electrocardiogram. A noradrenaline infusion was initiated immediately (2 mg/h, tapered off over 72 hours).

The International Takotsubo Registry (InterTAK) diagnostic score, calculated on D2 based on available clinical and electrocardiographic data, was 83 points, confirming a very high probability of TTS (Table I).

Forty-eight hours later (D4), an echocardiogram with strain analysis showed recovery of cardiac function, with an LVEF of 60%, a normalized LVST of -16.4%, and improved strain in the basal and mid-segments (Fig. 2).

A diagnosis of reverse TTS was established in this patient with carbamate poisoning based on combined clinical, laboratory, echocardiographic, and clinical course data.

Invasive mechanical ventilation continued until the tenth day of hospitalization due to persistent neuromuscular weakness.

The patient made a complete neurological recovery, was extubated, and was weaned from mechanical ventilation the following day (D11) after undergoing respiratory rehabilitation. Psychological counseling was provided prior to discharge on D13.

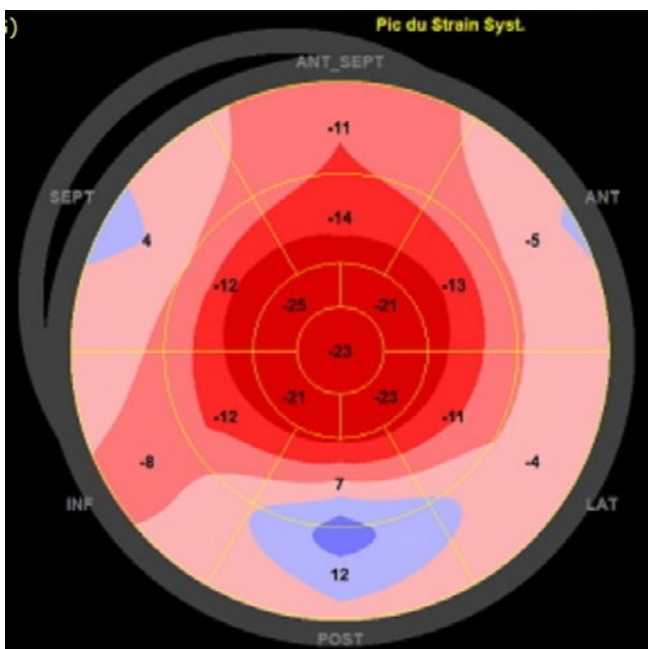


Figure 1 : Altération du SLG avec présence de gradient base-apex (aspect en cocarde) à l'échographie cardiaque initiale

Figure 1: Lesion of the GLS with a base-to-apex gradient (rosette pattern) on the initial echocardiogram

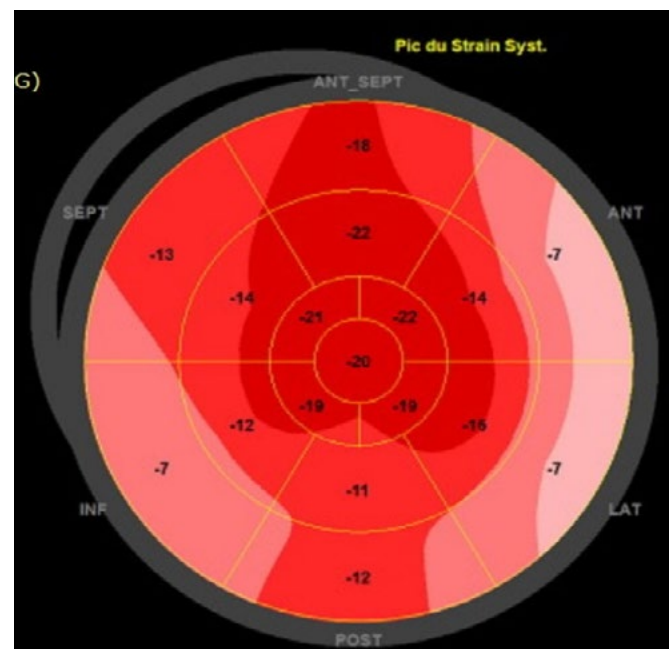


Figure 2: Amélioration du strain myocardique au niveau des segments basaux et médians, 48 h après installation de l'état de choc

Figure 2: Improved myocardial strain in the basal and mid-segments, 48 hours after the onset of shock

Tableau I : Le score diagnostique de l'InterTAK calculé chez la patiente

Table I: InterTAK diagnostic score calculated for the patient

Critère / Criterion	Présence / Present	Points / Points
Sexe féminin / Female	Oui / Yes	25
Stress émotionnel / Emotional stress	Oui (conflit familial) / Yes (family conflict)	24
Stress physique / Physical stress	Oui (intoxication grave, état de choc) / Yes (severe poisoning, shock)	13
Atteinte neurologique aiguë / Acute neurological impairment	Oui (crise convulsive) / Yes (seizure)	9
Absence de sous-décalage ST à l'ECG / Absence of ST-segment depression on the ECG	Oui / Yes	12
Antécédent psychiatrique / History of psychiatric disorders /	Non / No	0
QTc prolongé / Prolonged QTc	Non / No	0
Total / Total		83

Discussion

À notre connaissance, ce cas est le deuxième rapporté à l'échelle mondiale décrivant une présentation atypique de TTS inversé dans un contexte d'intoxication grave aux carbamates. Le premier cas publié par Lin *et al.* rapportaient également une intoxication grave aux carbamates et pyrethroides, caractérisée par un coma profond (GCS à 3), un syndrome cholinergique majeur, une hypokaliémie profonde, et la nécessité d'une intubation et ventilation mécanique [12]. Ce cas clinique souligne l'importance d'approfondir la compréhension des mécanismes physiopathologiques sous-jacents et d'évaluer les implications spécifiques de la prise en charge thérapeutique. Le méthomyl, ou méthyl N-[(méthyl-amino)carbonyl] oxyéthanimidothioate (Lannate, bidon de 20 l), est un carbamate anticholinestérasique utilisé en Tunisie depuis 1976. Bien qu'il soit couramment utilisé en milieu professionnel à visée insecticide, il est également largement utilisé à des fins domestiques. Les carbamates, progressivement substitués aux organochlorés, sont privilégiés pour leur faible rémanence environnementale et leur absence de bioaccumulation dans la chaîne alimentaire [2]. Cependant, leur accessibilité en vente libre et leur faible coût en font un produit fréquemment utilisé lors de tentatives d'autolyse, notamment chez les jeunes adultes. Une étude rétrospective menée au Centre d'assistance médicale urgente (CAMU) de Tunis, entre 2009 et 2012, a révélé que la majorité des intoxications aux carbamates étaient volontaires, survenant principalement chez des femmes jeunes, avec une mortalité hospitalière de 13 % [2].

Le tableau clinique classiquement décrit lors des

Discussion

To our knowledge, this is the second reported case worldwide of an atypical presentation of reverse TTS in the context of severe carbamate poisoning. The first case, published by Lin *et al.*, involved severe carbamate and pyrethroid poisoning. It was characterized by deep coma (GCS 3), major cholinergic syndrome, severe hypokalemia, and the need for intubation and mechanical ventilation [12]. This case emphasizes the need to improve our understanding of the underlying pathophysiological mechanisms and to evaluate the implications for therapeutic management. Methomyl (Lannate, 20-liter container), also known as methyl N-[(methylamino)carbonyl]oxyethanimidothioate, is an anticholinesterase carbamate that has been used in Tunisia since 1976. It is commonly used in professional settings as an insecticide but is also widely used for domestic purposes. Carbamates have gradually replaced organochlorines due to their low environmental persistence and lack of bioaccumulation in the food chain [2]. However, their over-the-counter availability and low cost make them frequently used in suicide attempts, particularly among young adults. A retrospective study conducted at the Emergency Medical Assistance Center (CAMU) in Tunis from 2009 to 2012 revealed that most carbamate poisonings were intentional and primarily occurred in young women. The hospital mortality rate was 13% [2].

The clinical picture typically associated with carbamate poisoning results from reversible inhibition of acetylcholinesterase, which leads to an accumulation of acetylcholine at cholinergic synapses. This combination of signs includes

intoxications aux carbamates résulte de l'inhibition réversible de l'acétylcholinestérase, responsable d'une accumulation d'acétylcholine au niveau des synapses cholinergiques. Le tableau clinique associe des signes muscariniques (hypersalivation, myosis, bradycardie, bronchorrhée, diarrhée, vomissements), des signes nicotiques (fasciculations, faiblesse musculaire, paralysie respiratoire) et des manifestations centrales (agitation, confusion, convulsions, coma) [2].

Le diagnostic de TTS a été retenu sur la base d'arguments cliniques, biologiques, échocardiographiques et évolutifs concordants. Le TTS, décrit pour la première fois en 1990 par Hikaru Sato, correspond à une cardiomyopathie transitoire caractérisée par une dysfonction réversible du ventricule gauche, le plus souvent déclenchée par un stress physique ou émotionnel intense [6]. Selon les recommandations de l'*European society of cardiology*, le diagnostic repose sur la mise en évidence d'une altération transitoire de la fonction systolique du ventricule gauche en l'absence de lésion coronarienne significative. Les anomalies électrocardiographiques sont fréquentes mais non constantes, et le profil biologique associe une élévation modérée des troponines à une augmentation marquée du NT-proBNP, comme observé chez notre patiente [6].

L'échocardiographie transthoracique est l'examen de première intention pour le diagnostic du TTS, car elle permet d'évaluer la fonction systolique du ventricule gauche et de détecter les anomalies segmentaires du mouvement pariétal [3]. Cependant, certaines formes atypiques, telles que les variantes inversées ou médio-ventriculaires, peuvent échapper à une analyse conventionnelle. Dans ce contexte, le strain myocardique, une technique avancée d'échocardiographie, constitue un outil diagnostique utile. Il mesure la déformation longitudinale du myocarde au cours du cycle cardiaque, fournissant une évaluation sensible et régionale de la fonction myocardique. En cas de TTS, le strain met en évidence un gradient base-apex et des altérations de la déformation touchant plusieurs segments, répartis de manière non systématisée, c'est-à-dire dépassant le territoire d'une seule artère coronaire, à la différence des syndromes coronariens aigus [4,9]. Le strain permet ainsi non seulement d'affiner le diagnostic et de typifier la variante anatomique, mais aussi de suivre l'évolution de la récupération myocardique. La physiopathologie du TTS reste incomplètement élucidée, mais l'hyperactivation du système sympathique et la libération excessive de catécholamines jouent un rôle central, associées à des

muscarinic symptoms such as hypersalivation, miosis, bradycardia, bronchorrhea, diarrhea, and vomiting; nicotinic symptoms such as fasciculations, muscle weakness, and respiratory paralysis; and central nervous system symptoms such as agitation, confusion, convulsions, and coma [2]. The diagnosis of TTS was made based on concordant clinical, laboratory, echocardiographic, and course of illness findings. First described in 1990 by Hikaru Sato, TTS is a transient cardiomyopathy characterized by reversible left ventricular dysfunction, most often triggered by intense physical or emotional stress [6]. According to the European Society of Cardiology's recommendations, the diagnosis is based on demonstrating transient impairment of left ventricular systolic function in the absence of significant coronary artery disease. Electrocardiographic abnormalities are common but not constant. The laboratory profile shows moderate troponin elevation combined with a significant NT-proBNP increase, as observed in our patient [6].

Transthoracic echocardiography is the primary test used to diagnose TTS because it enables the evaluation of left ventricular systolic function and the identification of abnormalities in wall motion [3]. However, certain atypical forms, such as inverted or mid-ventricular variants, may escape conventional analysis. In these cases, myocardial strain, an advanced echocardiographic technique, is a useful diagnostic tool. It measures longitudinal myocardial deformation during the cardiac cycle, providing a sensitive regional assessment of myocardial function. In cases of TTS, strain reveals a base-to-apex gradient and alterations in deformation affecting multiple, non-systematically distributed segments—unlike acute coronary syndromes [4,9]. Thus, strain allows for refining the diagnosis, characterizing the anatomical variant, and monitoring the progression of myocardial recovery.

The pathophysiology of TTS is not fully understood, but hyperactivation of the sympathetic nervous system and excessive release of catecholamines play a central role. This is associated with predisposing factors, such as hormonal susceptibility or a history of psychiatric disorders [6]. In light of these findings, we propose the following hypotheses to explain the pathophysiology of TTS in cases of carbamate poisoning.

First, transient epicardial and microvascular coronary spasms, which have been identified as a potential mechanism of TTS [5,14], could be exacerbated by carbamate interaction with the

facteurs prédisposants tels qu'une susceptibilité hormonale ou des antécédents psychiatriques [6]. À la lumière de ces éléments, nous proposons désormais des hypothèses pour expliquer la physiopathologie du TTS en cas d'intoxication aux carbamates.

D'abord, le spasme coronarien épicardique et microvasculaire transitoire, récemment identifié comme un mécanisme pathogénique probable du TTS [5,14], pourrait être exacerbé par l'effet des carbamates en raison de leur interaction avec le système cholinergique, particulièrement chez un patient présentant un dysfonctionnement endothélial transitoire [11,15,16].

En effet, les carbamates, en inhibant l'acétylcholinestérase, augmentent les concentrations d'acétylcholine dans la synapse, intensifiant l'activation des récepteurs muscariniques M3 présents sur les cellules musculaires lisses vasculaires. Dans des conditions normales, l'activation des récepteurs M3 par l'acétylcholine favorise la libération de monoxyde d'azote (NO) par l'endothélium fonctionnel, induisant une vasodilatation *via* la voie de la GMPc (guanosine monophosphate cyclique). Toutefois, en cas de dysfonctionnement endothélial suite à un stress aigu ou chronique, l'activation des récepteurs M3 engendre une surcharge calcique intracellulaire dans les cellules musculaires lisses vasculaires, ce qui active la calmoduline kinase. Cette activation induit la phosphorylation de la chaîne légère de la myosine, entraînant une constriction coronarienne intense [19]. Ainsi, l'exposition aux carbamates peut amplifier ce mécanisme en augmentant la stimulation cholinergique, contribuant au spasme coronarien épicardique et microvasculaire.

Le 2^e mécanisme physiopathologique envisagé concerne la toxicité directe des carbamates sur les cardiomyocytes, *via* la production de radicaux libres et le stress oxydatif. Les carbamates ont été identifiés comme des inducteurs de dysfonctionnement mitochondrial, d'inflammation et de stress oxydatif [7]. Ce dernier contribue à l'augmentation de la perméabilité vasculaire, favorise l'adhésion des leucocytes et perturbe la transduction du signal endothélial [17]. De plus, YS Jung *et al.* ont rapporté que les carbamates ont induit la mort cellulaire par apoptose dans les cellules endothéliales microvasculaires cérébrales [8], ce qui pourrait expliquer les manifestations neurologiques, telles que la crise convulsive observée chez notre patiente. Ce mécanisme de toxicité endothéliale pourrait également être impliqué au niveau des artères coronaires, favorisant une dysfonction microvasculaire susceptible de contribuer à la genèse du TTS.

cholinergic system, particularly in patients with transient endothelial dysfunction [11,15,16].

By inhibiting acetylcholinesterase, carbamates increase acetylcholine concentrations in the synapse, thereby intensifying the activation of M3 muscarinic receptors on vascular smooth muscle cells. Under normal conditions, activation of these receptors by acetylcholine promotes nitric oxide (NO) release by the functional endothelium, inducing vasodilation via the cGMP pathway. However, in the event of endothelial dysfunction following acute or chronic stress, activation of the M3 receptors leads to an intracellular calcium overload in the vascular smooth muscle cells, activating the calmodulin-dependent protein kinase. This induces the phosphorylation of the myosin light chain, resulting in intense coronary constriction [19]. Therefore, exposure to carbamates can amplify this mechanism by increasing cholinergic stimulation and contributing to epicardial and microvascular coronary spasms. The second pathophysiological mechanism involves the direct toxicity of carbamates on cardiomyocytes via free radical production and oxidative stress. Carbamates have been identified as inducers of mitochondrial dysfunction, inflammation, and oxidative stress [7]. The latter contributes to increased vascular permeability, promotes leukocyte adhesion, and disrupts endothelial signal transduction [17]. Furthermore, YS Jung *et al.* reported that carbamates induce apoptosis in cerebral microvascular endothelial cells [8], which could explain the seizure observed in our patient and other neurological manifestations. This mechanism of endothelial toxicity may also affect the coronary arteries, promoting microvascular dysfunction that could contribute to the development of TTS.

The third proposed pathophysiological mechanism is based on multifactorial sympathetic stimulation. This stimulation is initially triggered by acute stress and pre-existing psychiatric disorders before poisoning occurs, promoting coronary hypercontraction [13]. Furthermore, carbamates induce cholinergic toxicity by inhibiting acetylcholinesterase, which leads to an accumulation of acetylcholine at neuronal synapses and the neuromuscular junction. Activation of nicotinic receptors in the sympathetic ganglia can lead to adrenergic effects, such as tachycardia, hypertension, and mydriasis, thereby contributing to sympathetic stimulation [13].

We propose a triad that summarizes the pathophysiology of TTS secondary to carbamate poisoning (Fig. 3).

Le 3^e mécanisme physiopathologique envisagé repose sur une stimulation sympathique multifactorielle. Cette stimulation est d'abord déclenchée par un stress aigu et des troubles psychiatriques préexistants avant l'intoxication, ce qui favorise l'hyper-contraction coronarienne [13]. Par ailleurs, le carbamate induit une toxicité cholinergique en inhibant l'acétylcholinestérase, entraînant une accumulation d'acétylcholine au niveau des synapses neuronales et de la jonction neuromusculaire. L'activation des récepteurs nicotiques dans les ganglions sympathiques peut entraîner des effets adrénérgiques, tels que la tachycardie, l'hypertension et la mydriase [13], contribuant ainsi à la stimulation sympathique. Nous proposons une triade qui résume la physiopathologie du TTS secondaire à une intoxication au carbamate (Fig. 3).

La prise en charge du TTS, en particulier dans le cadre d'une intoxication aux carbamates, doit être rapide et ciblée. Chez notre patiente, la prise en charge a combiné le traitement du choc cardiogénique et celui de l'intoxication cholinergique. Le méthylsulfate de pralidoxime (Contrathion) a été administré précocement. Malgré la controverse entourant son efficacité dans les intoxications aux carbamates, il a été utilisé pour restaurer l'activité cholinestérasique et limiter l'hypercharge cholinergique. L'atropine n'a pas été utilisée en raison d'une dysfonction myocardique, car son effet chronotrope positif pourrait augmenter la consommation d'oxygène myocardique. Nous avons initié le traitement par norepinephrine intraveineuse pour corriger l'hypotension persistante et maintenir une pression artérielle moyenne d'au moins 65 mmHg. Cette approche thérapeutique combinée a géré les manifestations cliniques du TTS et traité la cause sous-jacente de l'intoxication. Cela a permis une récupération plus rapide et plus complète de la fonction cardiaque.

The management of TTS, particularly in cases of carbamate poisoning, requires a rapid and targeted approach. For our patient, treatment for cardiogenic shock was combined with treatment for cholinergic poisoning. Given the severity of the clinical presentation and the possibility of concomitant organophosphate poisoning, pralidoxime methyl sulfate (Contrathion) was administered early. Despite the controversy surrounding its efficacy in carbamate poisonings, it was used to restore cholinesterase activity and limit cholinergic overload. Atropine was not used due to myocardial dysfunction because its positive chronotropic effect could increase myocardial oxygen consumption. We initiated treatment with intravenous norepinephrine to correct persistent hypotension and maintain a mean arterial pressure of at least 65 mmHg. This combined therapeutic approach managed the clinical manifestations of TTS and treated the underlying cause of the poisoning. This facilitated a faster and more complete recovery of cardiac function.

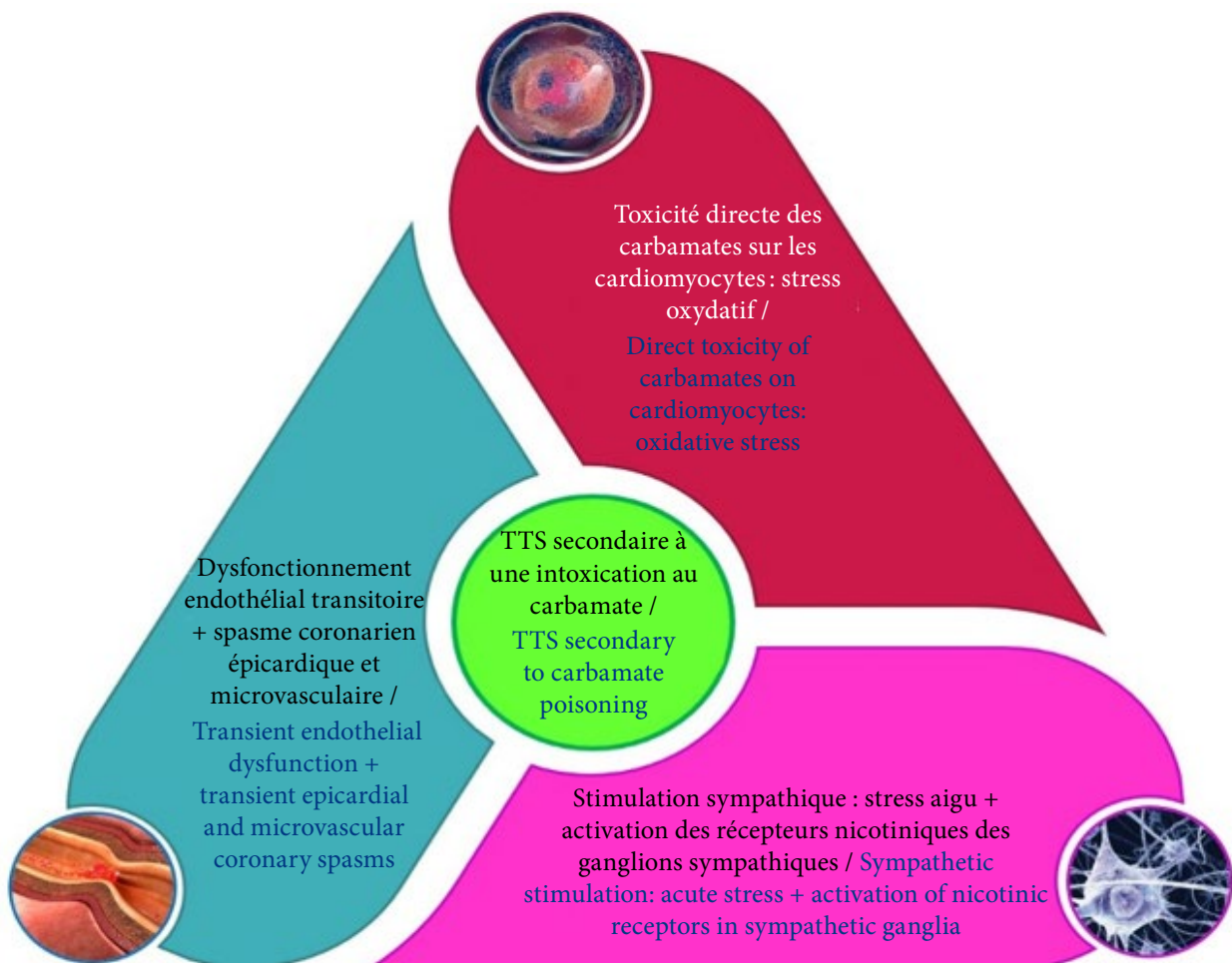


Figure 3 : Triade physiopathologique du TTS secondaire à une intoxication aux carbamates
Figure 3: Pathophysiological triad of TTS secondary to carbamate poisoning

a été administré précocement, compte tenu de la sévérité du tableau et de la possibilité d'une intoxication associée aux organophosphorés. Malgré une efficacité controversée dans les intoxications aux carbamates, son utilisation visait à restaurer l'activité cholinestérasique et à limiter la surcharge cholinergique. L'atropine n'a pas été utilisée en raison de la dysfonction myocardique, son effet chronotrope positif pouvant majorer la consommation myocardique en oxygène. Un traitement par noradrénaline intraveineuse a été instauré pour corriger l'hypotension persistante et maintenir une pression artérielle moyenne \geq 65 mmHg. Cette approche thérapeutique combinée a permis non seulement de gérer les manifestations cliniques du TTS, mais aussi de traiter la cause sous-jacente de l'intoxication, facilitant ainsi une récupération plus rapide et complète de la fonction cardiaque.

Conclusion

Ce cas illustre la nécessité de considérer le TTS parmi les complications possibles des intoxications aiguës aux carbamates, en particulier devant un état de choc inexpliqué. Il souligne la valeur diagnostique du strain myocardique dans la détection précoce et le suivi de la dysfonction ventriculaire transitoire. Au-delà de l'intérêt clinique, cette observation met en évidence la complexité physiopathologique du lien entre toxicité cholinergique et atteinte myocardique. Enfin, dans le contexte tunisien, la large accessibilité des carbamates impose de renforcer les mesures de régulation et de sensibilisation afin de prévenir les intoxications volontaires et leurs complications cardiovasculaires parfois graves.

Contribution des auteurs et autrices

Sabrine Bradai: conception, rédaction, révision et validation du manuscrit.

Oussema Haddar: conception, rédaction et révision du manuscrit.

Yosr ben Taher: rédaction et révision du manuscrit.

Mabrouk Bahloul: rédaction, révision et validation du manuscrit.

Conclusion

This case highlights the importance of considering TTS as a possible complication of acute carbamate poisoning, especially when unexplained shock is present. It also emphasizes the diagnostic value of myocardial strain for the early detection and monitoring of transient ventricular dysfunction. Beyond its clinical relevance, this case emphasizes the pathophysiological complexity of the relationship between cholinergic toxicity and myocardial damage. In the Tunisian context, where carbamates are widely available, strengthening regulatory measures and public awareness efforts is crucial to prevent intentional poisoning and its severe cardiovascular complications.

Authors' contributions

Sabrine Bradai: conception, drafting, revision, and validation of the manuscript.

Oussema Haddar: conception, drafting, and revision of the manuscript.

Yosr Ben Taher: Drafting and revising the manuscript.

Mabrouk Bahloul: Drafting, revising, and validating the manuscript.

Conflits d'intérêts et principes éthiques

Aucun conflit d'intérêt lié à ce travail n'a été déclaré. Nous n'avons pas de financement lié à ce travail.

Conflicts of Interest and Ethical Principles

No conflicts of interest related to this work were reported. We received no funding related to this work.

Remerciements

Nous tenons à exprimer notre profonde gratitude pour leurs contributions à la rédaction et la révision de cet article au Professeur Chokri Ben Hamida, chef du service de réanimation médicale du CHU Habib Bourguiba, et au Professeur Laila Abid, cheffe du service de cardiologie du CHU Hedi Chaker.

Acknowledgments

We would like to express our deepest gratitude to Professor Chokri Ben Hamida, Head of the Medical Intensive Care Unit at Habib Bourguiba University Hospital, and to Professor Laila Abid, Head of the Cardiology Department at Hedi Chaker University Hospital, for their contributions to drafting and revising this article.

Auteurs et autrices / Authors

Sabrina BRADAI*, Oussema HADDAR (haddaroussama13@gmail.com), Yosr BEN TAHER (yoser.bentaher@gmail.com), Mabrouk BAHLOUL (bahloumab@gmail.com)

Service de réanimation polyvalente, CHU Habib Bourguiba Sfax, 3029, Sfax, Tunisie

*Atrice correspondante: sabrine.bradaï2@gmail.com

Références / References

- Boucaud-Maitre D, Rambourg MO, Sinno-Tellier S, Puskarczyk E, Pineau X, Kammerer M, Bloch J, Langrand J. Human exposure to banned pesticides reported to the French Poison Control Centers: 2012-2016. *Environ Toxicol Pharmacol*. 2019 Jul;69:51-56. doi: 10.1016/j.etap.2019.03.017.
- Chaouali N, Amira D, Zitouni E, Gana I, Nouioui A, Khelifi F, Belwaer I, Masri W, Ghorbal H, Hedhili A. Intoxications aiguës aux pesticides anti-cholinestérasiques de type carbamate : méthomyllannate*. *Ann Biol Clin (Paris)*. 2014 Nov-Dec;72(6):723-9. doi: 10.1684/abc.2014.0999.
- Citro R, Lyon AR, Meimoun P, Omerovic E, Redfors B, Buck T, Lerakis S, Parodi G, Silverio A, Eitel I, Schneider B, Prasad A, Bossone E. Standard and advanced echocardiography in takotsubo (stress) cardiomyopathy: clinical and prognostic implications. *J Am Soc Echocardiogr*. 2015 Jan;28(1):57-74. doi: 10.1016/j.echo.2014.08.020.
- David-Cojocariu A, de Hemptinne Q, Vandenbossche JL, Unger P. Assessment of variant forms of Takotsubo cardiomyopathy by two-dimensional speckle tracking echocardiography. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2014 Jun;15(6):712. doi: 10.1093/ehjci/jet270.
- Dote K, Sato H, Tateishi H, Uchida T, Ishihara M. [Myocardial stunning due to simultaneous multivessel coronary spasms: a review of 5 cases]. *J Cardiol*. 1991;21(2):203-14. Japanese.
- Ghadri JR, Wittstein IS, Prasad A, Sharkey S, Dote K, Akashi YJ, Cammann VL, Crea F, Galiuto L, Desmet W, Yoshida T, Manfredini R, Eitel I, Kosuge M, Nef HM, Deshmukh A, Lerman A, Bossone E, Citro R, Ueyama T, Corrado D, Kurisu S, Ruschitzka F, Winchester D, Lyon AR, Omerovic E, Bax JJ, Meimoun P, Tarantini G, Rihal C, Y-Hassan S, Migliore F, Horowitz JD, Shimokawa H, Lüscher TF, Templin C. International Expert Consensus Document on Takotsubo Syndrome (Part I): Clinical Characteristics, Diagnostic Criteria, and Pathophysiology. *Eur Heart J*. 2018 Jun 7;39(22):2032-2046. doi: 10.1093/eurheartj/ehy076.
- Janowska JI, Piel S, Saliba N, Kim CD, Jang DH, Karlsson M, Kilbaugh TJ, Ehinger JK. Mitochondrial respiratory chain complex I dysfunction induced by N-methyl carbamate ex vivo can be alleviated with a cell-permeable succinate prodrug. *Toxicol In Vitro*. 2020 Jun;65:104794. doi: 10.1016/j.tiv.2020.104794.
- Jung YS, Kim CS, Park HS, Sohn S, Lee BH, Moon CK, Lee SH, Baik EJ, Moon CH. N-nitrosocarbonylurea induces apoptosis in mouse brain microvascular endothelial cells (bEnd.3). *J Pharmacol Sci*. 2003 Dec;93(4):489-95. doi: 10.1254/jphs.93.489.

- Kobayashi Y, Okura H, Kobayashi Y, Fukuda S, Hirohata A, Yoshida K. Left ventricular myocardial function assessed by three-dimensional speckle tracking echocardiography in Takotsubo cardiomyopathy. *Echocardiography*. 2017 Apr;34(4):523-529. doi: 10.1111/echo.13492.
- Kurusu S, Sato H, Kawagoe T, Ishihara M, Shimatani Y, Nishioka K, Kono Y, Umemura T, Nakamura S. Tako-tsubo-like left ventricular dysfunction with ST-segment elevation: a novel cardiac syndrome mimicking acute myocardial infarction. *Am Heart J*. 2002 Mar;143(3):448-55. doi: 10.1067/mhj.2002.120403.
- Lima BB, Hammadah M, Kim JH, Uphoff J, Shah A, Levantsevych O, Almuwaqqat Z, Moazzami K, Sullivan S, Ward L, Kutner M, Ko YA, Sheps DS, Bremner JD, Quyyumi AA, Vaccarino V. Association of Transient Endothelial Dysfunction Induced by Mental Stress With Major Adverse Cardiovascular Events in Men and Women With Coronary Artery Disease. *JAMA Cardiol*. 2019 Oct 1;4(10):988-996. doi: 10.1001/jamacardio.2019.3252.
- Lin CC, Lai SY, Hu SY, Tsan YT, Hu WH. Takotsubo cardiomyopathy related to carbamate and pyrethroid intoxication. *Resuscitation*. 2010 Aug;81(8):1051-2. doi: 10.1016/j.resuscitation.2010.04.035.
- Numata Y, Ogata Y, Oike Y, Matsumura T, Shimada K. A psychobehavioral factor, alexithymia, is related to coronary spasm. *Jpn Circ J*. 1998 Jun;62(6):409-13. doi: 10.1253/jcj.62.409.
- Pelliccia F, Kaski JC, Crea F, Camici PG. Pathophysiology of Takotsubo Syndrome. *Circulation*. 2017 Jun 13;135(24):2426-2441. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.116.027121.
- Pereañez JA, Granados J, Agudelo R. Tako-tsubo cardiomyopathy in clinical toxicology: A systematic review. *Toxicol*. 2022 Nov;219:106929. doi: 10.1016/j.toxicol.2022.09.015.
- Poitras VJ, Pyke KE. The impact of acute mental stress on vascular endothelial function: evidence, mechanisms and importance. *Int J Psychophysiol*. 2013 May;88(2):124-35. doi: 10.1016/j.ijpsycho.2013.03.019.
- Scioli MG, Storti G, D'Amico F, Rodríguez Guzmán R, Centofanti F, Doldo E, Céspedes Miranda EM, Orlandi A. Oxidative Stress and New Pathogenetic Mechanisms in Endothelial Dysfunction: Potential Diagnostic Biomarkers and Therapeutic Targets. *J Clin Med*. 2020 Jun 25;9(6):1995. doi: 10.3390/jcm9061995.
- Silberman J, Taylor A. Carbamate Toxicity. 2023 May 1. In: *StatPearls* [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2026 Jan-.
- Strang CE, Long Y, Gavrikov KE, Amthor FR, Keyser KT. Nicotinic and muscarinic acetylcholine receptors shape ganglion cell response properties. *J Neurophysiol*. 2015 Jan 1;113(1):203-17. doi: 10.1152/jn.00405.2014.