



UNIVERSITE LILLE 2 DROIT ET SANTE
FACULTE DE MEDECINE HENRI WAREMBOURG

Année : 2016

THESE POUR LE DIPLOME D'ETAT
DE DOCTEUR EN MEDECINE

**Intoxication au paraquat en Guyane française de 2008 à 2015 :
une étude de 62 cas.**

:

Présentée et soutenue publiquement le 17 octobre 2016 à 18h00
Au Pôle Formation
Par Caroline Merlin

JURY

Président :

Monsieur le Professeur Daniel MATHIEU

Assesseurs :

Monsieur le Professeur Jean-Marc LEFEBVRE

Madame le Docteur Monique MATHIEU-NOLF

Monsieur le Docteur Benoit RAECKELBOOM

Directeur de Thèse :

Monsieur le Docteur Narcisse ELENGA

Avertissement

La Faculté n'entend donner aucune approbation aux opinions émises dans les thèses : celles-ci sont propres à leurs auteurs.

Liste des abréviations

AKIN : Acute Kidney Injury Network

CCTV : Comité de Coordination de Toxicovigilance

CDPS : Centres délocalisés de prévention et de soin

CHAR : Centre Hospitalier Andrée Rosemon

CHOG : Centre Hospitalier de l'Ouest Guyanais

CMCK : Centre Médico-Chirurgical de Kourou

DFG : Débit Filtration Glomérulaire

DROM : Département et une Région d'Outre-Mer

FAO : Organisation des Nations unies pour l'alimentation et de l'agriculture

(Food and Agriculture Organization of the United Nations)

FOGD : Fibroscopie Oeso-Gastro-Duodénale

HAD : Hospitalisation A Domicile

IDE : Infirmiers Diplômés d'Etat

IRA : Insuffisance Rénale Aigue

MPTP : méthylphényltétrahydropyridine

OMS : Organisation Mondiale de la Santé

SIPP : Severity Index of Paraquat Poisoning

SLM : Saint Laurent-du-Maroni

SICAP : Système d'Information Commun des centres antipoison

SSR : Soins de Suite et de Réadaptation

Table des matières

Remerciements.....	1
Introduction	2
I. Présentation de la Guyane	2
II. La santé en Guyane	6
III. Suicide par ingestion de pesticides dans le monde	9
IV. Le paraquat	11
Matériels et méthodes.....	16
I. Type d'étude et population étudiée	16
II. Définitions.....	17
III. Données recueillies	20
IV. Analyse statistique.....	21
Résultats	22
I. Caractéristiques générales de la population	22
II. Diagnostic d'intoxication au paraquat	36
III. Complications	36
IV. Traitements.....	44
V. Comparaison Survie/Décès	54
Discussion	67
I. Recueil des données	67
II. Analyse des caractéristiques personnelles et environnementales.....	67
III. Analyse des données médicales	71
IV. Perspectives	78
D. Conclusion	82
DI. Références bibliographiques.....	83
D. Annexes.....	89

Résumé

Contexte : Le paraquat est l'herbicide le plus mortel et le plus vendu au monde. Malgré son interdiction en France en 2007, il existe des cas d'intoxication en Guyane, liés à sa vente dans les pays frontaliers. Cette étude vise à établir un état des lieux des intoxications au paraquat en Guyane française et à rechercher des facteurs prédictifs de mortalité.

Méthode : Cette étude rétrospective multicentrique décrit tous les patients hospitalisés dans l'un des trois hôpitaux de Guyane, pour intoxication au paraquat, de janvier 2008 à décembre 2015. Le diagnostic principal, des patients inclus, était coté : T60, T603 ou T608 (dans la CIM 10), avec une paraquaturie positive et/ou un interrogatoire concordant.

Résultats : L'incidence était de 3.8 cas/100000hab/an. Parmi les 62 patients inclus, l'âge moyen était de 27.4 ans \pm 15.9. 75% des patients provenaient du Maroni, à la frontière Surinamaise (41/55). Il y avait 29% des moins de 16 ans et 48% d'hommes. L'intoxication était volontaire dans 85% des cas et 84% des patients n'avaient aucun antécédent psychiatrique. Seulement 66% des patients avaient réalisé une paraquaturie. Les enfants étaient hospitalisés plus longtemps que les adultes, 13.5 jrs \pm 8.1 versus 4.6 jrs \pm 5.7 ($p < 0.01$). Ils ingéraient moins de produit, en moyenne 9.3 g de paraquat \pm 14 chez les enfants, contre 32.8 g \pm 54 chez les adultes ($p = 0.05053$). Le taux de mortalité était de 51.7%. Il était significativement plus important chez les adultes (65% vs 22%, $p < 0.01$). Le délai de survenue du décès était de 3.07 jrs en moyenne \pm 3.76. Les patients décédés avaient ingéré, en moyenne, plus de paraquat, 43.4 g \pm 58.2 vs 8.2 g \pm 22.1 ($p < 0.01$). La présence d'une cytolyse hépatique ou d'une insuffisance rénale à l'admission étaient un facteur de mauvais pronostic ($p < 0.05$). Aucun traitement n'avait montré de bénéfice sur la survie sauf le traitement par méthylprednisolone (64% de survie, $p = 0.015$). Cependant, 73% de ces patients (11/15) étaient des enfants (biais de confusion).

Conclusion : Avec une incidence de 3.8 cas/100000hab/an, la Guyane Française représente la plus grande cohorte d'intoxication au paraquat de l'Union Européenne. Les facteurs influençant le pronostic des patients étaient l'âge et la quantité ingérée. Aucun traitement ne semblait être efficace dans cette étude. La meilleure façon de diminuer la mortalité liée à l'ingestion du paraquat serait d'interdire sa commercialisation.

INTRODUCTION

L'OMS (Organisation Mondiale de la Santé) rapporte que l'ingestion de pesticides est la méthode d'autolyse la plus utilisée au monde, en 2005 (1). Le paraquat est d'ailleurs l'herbicide de contact le plus utilisé dans le monde, le plus mortel par ingestion et n'a pas d'antidotes à ce jour. En raison de sa forte toxicité, il sera interdit dans l'union Européenne dès 2007 (2).

Une étude rétrospective des observations enregistrées par les centres antipoison et de toxicovigilance français, de 2008 à 2013 sur les expositions à des herbicides contenant du paraquat, révèle que 64% des appels concernaient les DOM et la Polynésie française, (3). Le paraquat tue encore aujourd'hui en Guyane, malgré l'interdiction de sa commercialisation il y a presque 10 ans. La présente étude vise à établir un état des lieux de ces intoxications entre 2008 et 2015 sur le territoire guyanais et à rechercher des facteurs prédictifs de mortalité.

I. Présentation de la Guyane

A. Géographie

Située en Amérique Latine, la Guyane est actuellement un DROM : Département et Région d'Outre-Mer. C'est le seul territoire continental de l'Union européenne en Amérique du Sud (**Figure 1**)



Figure 1. Situation de la Guyane française en Amérique latine (a). Carte de la Guyane française (b)

La Guyane est frontalière avec le Suriname et le Brésil, séparée respectivement par les deux fleuves Maroni et Oyapock sur une distance de plus de 500 km. Elle est composée de 98% de forêt vierge. La population se répartit très majoritairement sur le littoral atlantique, soit sur seulement 10 % du territoire– **Figure 2.**

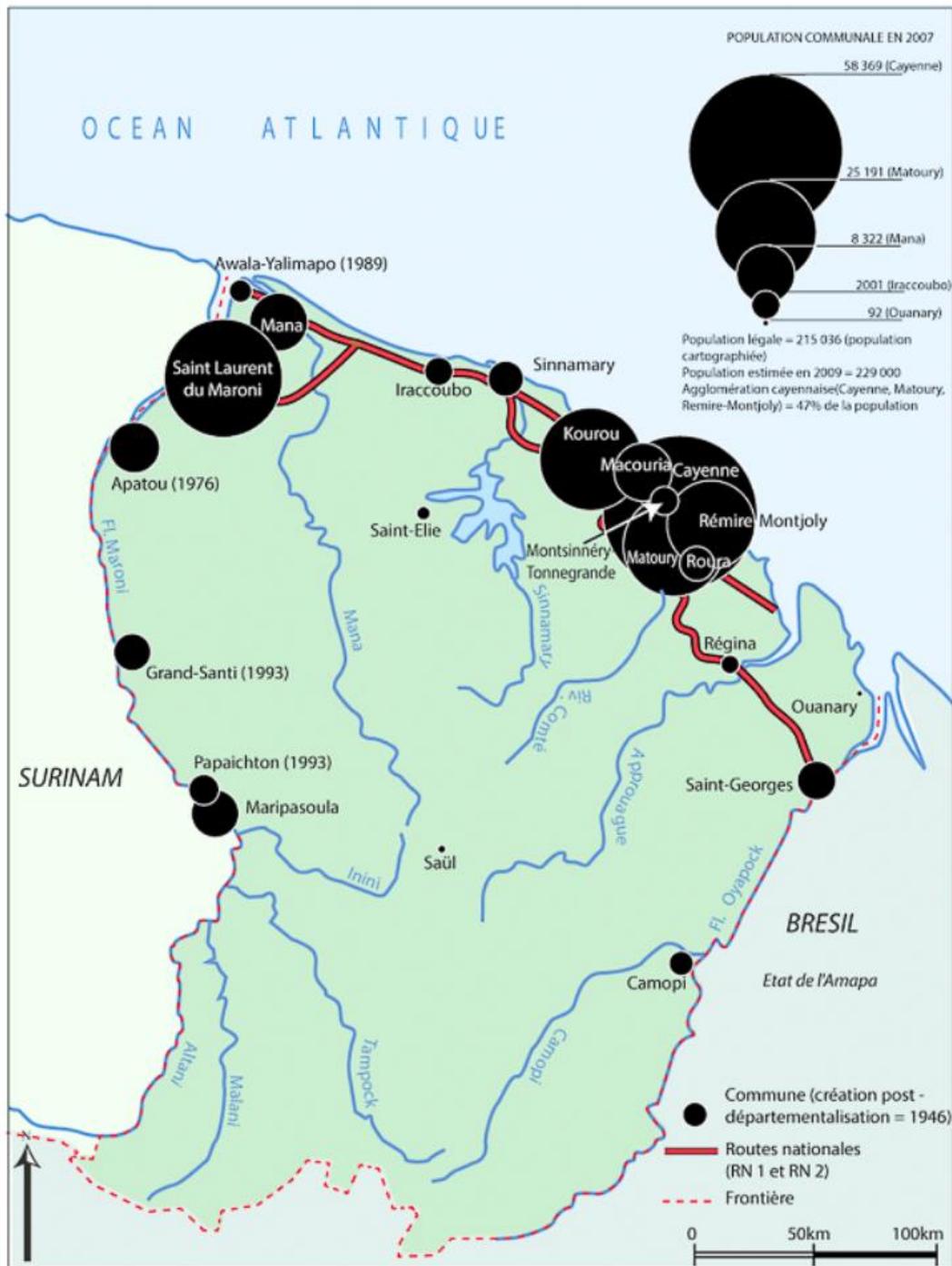


Figure 2. Polarisation de la population guyanaise sur le littoral

B. Population

La Guyane recense 246 507 habitants au premier janvier 2013(4). Le nombre total d'habitants en Guyane est cependant largement sous-évalué, en raison de la présence de milliers de clandestins employés, pour la plupart dans l'orpaillage, et l'émigration à laquelle elle est confrontée (8).

La Guyane connaît une croissance démographique comparable à celle de certains pays en voie de développement. C'est une population jeune : l'âge médian est de 28,6 ans. En 1999, 43,3 % de la population avait moins de 20 ans (**Figure 3**)

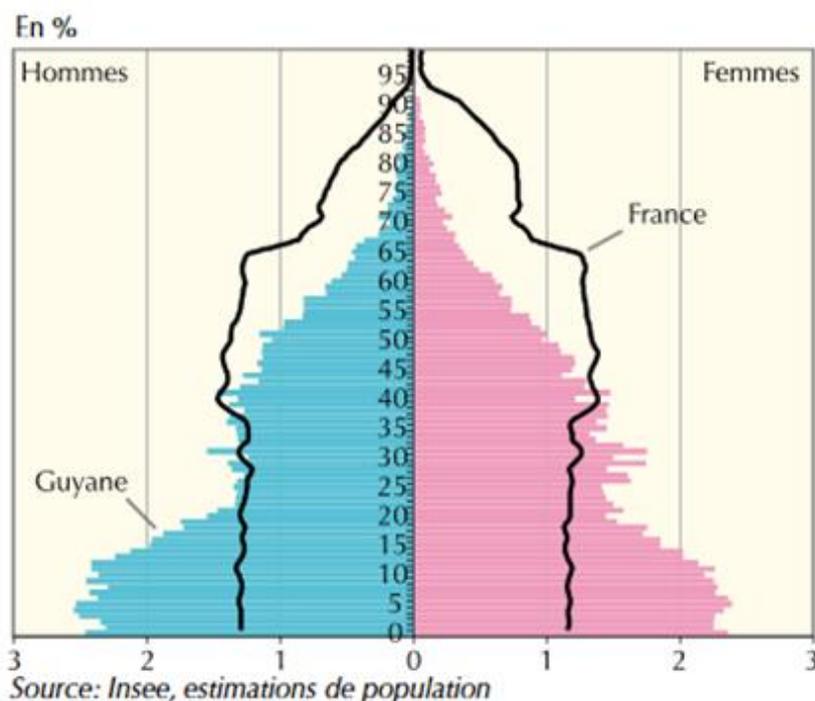


Figure 3. Pyramide des âges de la Guyane et de la France métropolitaine au janvier 2012

La Guyane compte plus de 25 ethnies différentes ayant chacune une langue qui leur est propre(5):

- les Créoles guyanais (environ 40 % de la population)
- les Amérindiens : ils représentent entre 6 000 et 7 000 personnes (soit 5% de la population).
- les Bushinengés, (« bushi » : la forêt, « nengue » le peuple) descendent des Noirs Marrons (esclaves africains ayant fuis les plantations, surtout au Suriname). Ils représentent au moins 67 000 personnes en 2014 côté français soit 26% de la population Guyanaise. La population Noire Marron est quasi-exclusivement située le long du fleuve Maroni à l'ouest du département. A titre de comparaison, elle représente 36% de la population surinamaïse(6)
- les H'mongs, originaires du Laos, représentent environ 2 000 personnes, sont arrivés dans les années 70 après la guerre d'Indochine.

- les Français originaires de France métropolitaine représentent actuellement environ 12 % de la population.

Les autres populations (Chinois, Brésiliens, Haïtiens, Surinamais, Guyaniens, Javanais du Suriname, etc.) sont également parties intégrantes de la population guyanaise. Cette importante pluralité culturelle et linguistique est l'une des difficultés principales dans la prise en charge des patients guyanais.

II. La santé en Guyane

A. Accès aux soins

Si la Guyane se singularise dans sa prise en charge par une population très hétérogène, elle doit également se confronter à des difficultés d'inégalités d'accès aux soins.

La Guyane compte deux structures hospitalières publiques : le Centre Hospitalier de l'Ouest Guyanais (CHOG) à Saint Laurent du Maroni, le Centre Hospitalier Andrée Rosemon (CHAR) à Cayenne et trois hôpitaux privés : le Centre médico-chirurgical de Kourou établissement de La Croix Rouge Française (CMCK), la Clinique Véronique (médico-chirurgical et obstétrique) à Cayenne et la Clinique Saint Paul à Cayenne également (médecine, SSR : Soin de suite et de réadaptation et HAD : Hospitalisation à domicile).

B. Les centres délocalisés de prévention et de soins (CDPS)

Une spécificité Guyanaise : les CDPS. Ces CDPS représentent une structure proche d'un centre de santé ou dispensaire, composés majoritairement d'un médecin généraliste, de plusieurs infirmiers et aides-soignants, et dépendent du CHAR. Sur les 18 centres que compte la Guyane, 9 sont accessibles par la route et les 9 autres sont uniquement accessibles par avion et/ou pirogue (3 sont uniquement accessibles par pirogue) (**Figure 5.a**). Seuls 7 CDPS sont médicalisés (avec une astreinte 24h sur 24) et ce sont 18 médecins généralistes qui y sont employés. En moyenne, un médecin des CDPS réalisera près de 4100 consultations par an et 32876 patients étaient suivis dans un CDPS en Guyane courant l'année 2015.

Lors d'une urgence, les patients sont rapatriés au CHOG ou au CHAR le plus souvent par hélicoptère. Le temps minimum d'une intervention est de 3 heures (temps largement majoré par l'impossibilité pour les équipes urgentistes de venir la nuit en cas de météo incertaine). 16 communes sur 22 sont à plus de 30 minutes d'une structure d'urgence/SMUR en Guyane(**Figure 4**). En termes de population, cela représente 50 101 personnes, soit près de 22 % de la population guyanaise. **Figure 5.b**

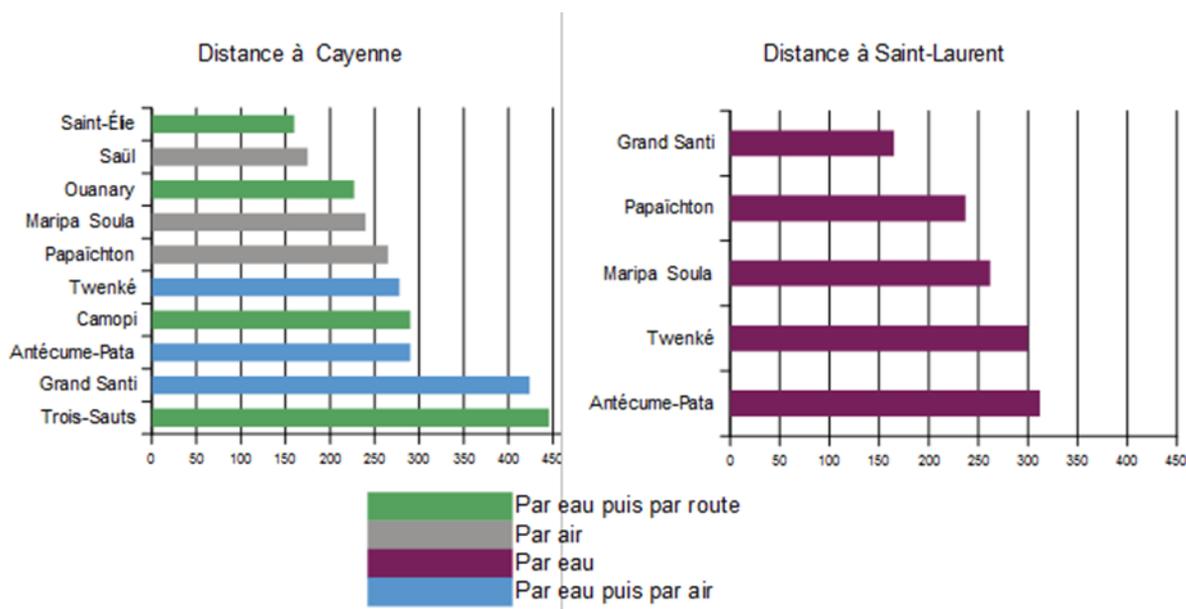
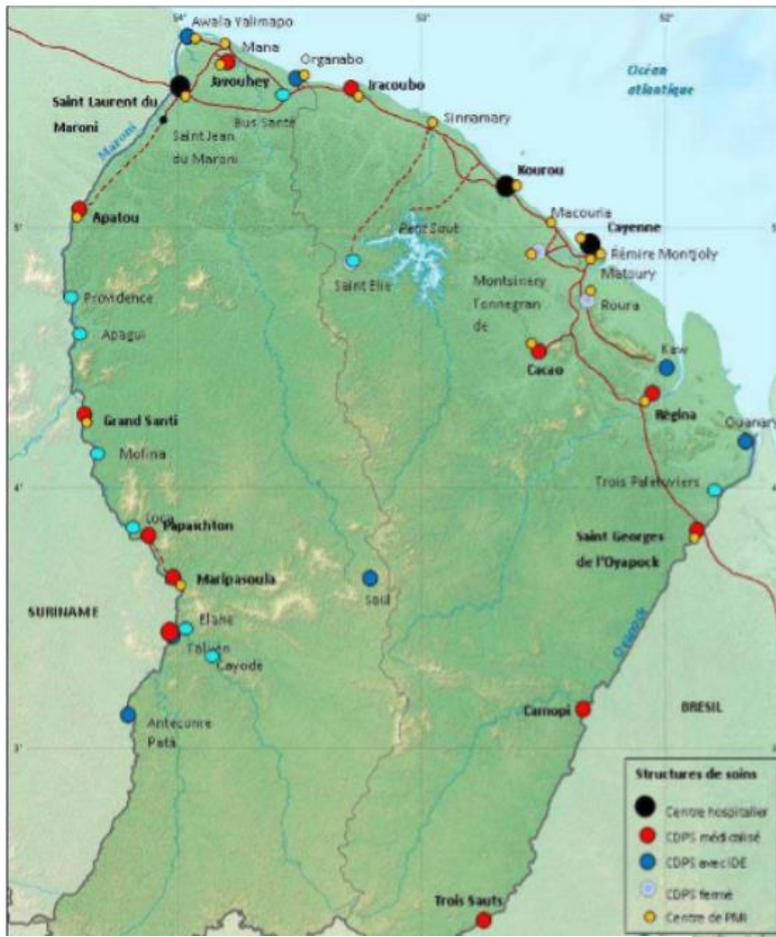
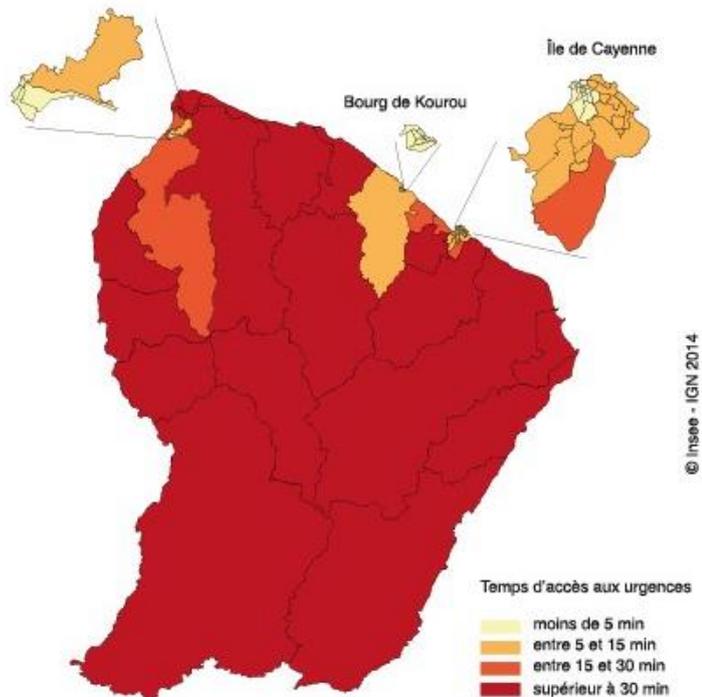


Figure 4 : Evaluation des distances en kilomètres entre les communes de l'intérieur et les centres hospitaliers (7).



a
Bourg de Saint-Laurent-du-Maroni



b
Source : RIL, ARS, Calculs Insee Guyane.

Figure 5. Localisation des CDPS (a). Temps d'accès aux urgences selon la localisation en Guyane (b)

C. La mortalité en Guyane

Le projet régional de santé insiste sur la surmortalité observée en Guyane par rapport à la métropole, dans toutes les tranches d'âge et notamment chez le nouveau-né et le jeune enfant de moins de 4 ans. Le taux brut de mortalité y est respectivement 3,4 et 5,5 fois supérieur à celui constaté en France métropolitaine.(8)

D. Le suicide en Guyane française

Avec 16,2 suicides pour 100 000 habitants, la France se situe dans le groupe des pays européens à taux élevés de suicide (après la Finlande, la Belgique et les pays de l'Est), avec un niveau nettement supérieur à la moyenne européenne, qui s'établit à 10,2 suicides pour 100 000 habitants) (9).

En Guyane, la situation des amérindiens et des Bushinengués est alarmante. Entre décembre 2012 et janvier 2013, en à peine un mois, sept amérindiens se sont suicidés (8). Quelques cas publiés confirment que des comportements suicidaires utilisant du paraquat sont toujours observés en Guyane (10).

L'ARS a fait de la prévention du suicide, un enjeu majeur de santé publique, avec la mise en œuvre du programme national d'actions contre le suicide 2011-2014, mais les moyens ne suivent pas cette volonté (8).

III. Suicide par ingestion de pesticides dans le monde

En 1990 déjà, l'OMS estimait à 3 millions le nombre d'intoxication par pesticides chaque année dont 220 00 décès (11). En 2002, il y avait 873000 suicides par an dans le monde (12). Une extrapolation des résultats de plusieurs pays du sud-est asiatique, estime à environ 300000 le nombre de décès par an dans ces régions (13). Il existe très peu de valeurs concernant les autres continents. Ainsi ce chiffre est sans doute sous-estimé, mais l'OMS estime que les pesticides sont responsables de la 1^{ère} cause de suicide dans le monde. (1)

Ce phénomène est connu depuis longtemps. Dans les années 45 à 85, 56% des décès liés aux pesticides, en Angleterre et au Pays de Galles, étaient imputables au paraquat, celui-ci étant responsable d'environ 13 décès par an (14). Aujourd'hui 99% des cas rapportés proviennent des pays en développement (PED) (15). De 1990 à 2007, la proportion de suicide à l'aide de pesticides varie de 4% en Europe à plus de 50% dans le Pacifique (suivant la région) (16).

Quelques études en Amérique latine confirment également ce phénomène (**Figure 6**). Chez nos voisins surinamais, une étude sur deux ans (1985 et 1986) révélait une incidence de 140 cas/millions d'habitants/an de décès dû aux pesticides dont 76% étaient des tentatives d'autolyse. Le taux de létalité était de 71% (79% chez les hommes et 57% chez les femmes) (6). Une étude de 2015, montrait que le taux de suicide avait doublé au Suriname de 2000 à 2014, dont 70% des cas étaient liés aux pesticides. Il a été mis en évidence que 73% des patients concernés étaient Hindous, donc d'origine asiatique. Les Bushinengués représentaient 17% de ces patients (soit la 2^{ème} communauté la plus touchée (15). Au Guyana, 65% des tentatives d'autolyse sont dues également aux pesticides (17). Enfin, à Trinidad et Tobago, une étude entre 1996 et 1997, révélait que 76% des suicides étaient dû aux pesticides dont 68% imputés au paraquat (18).

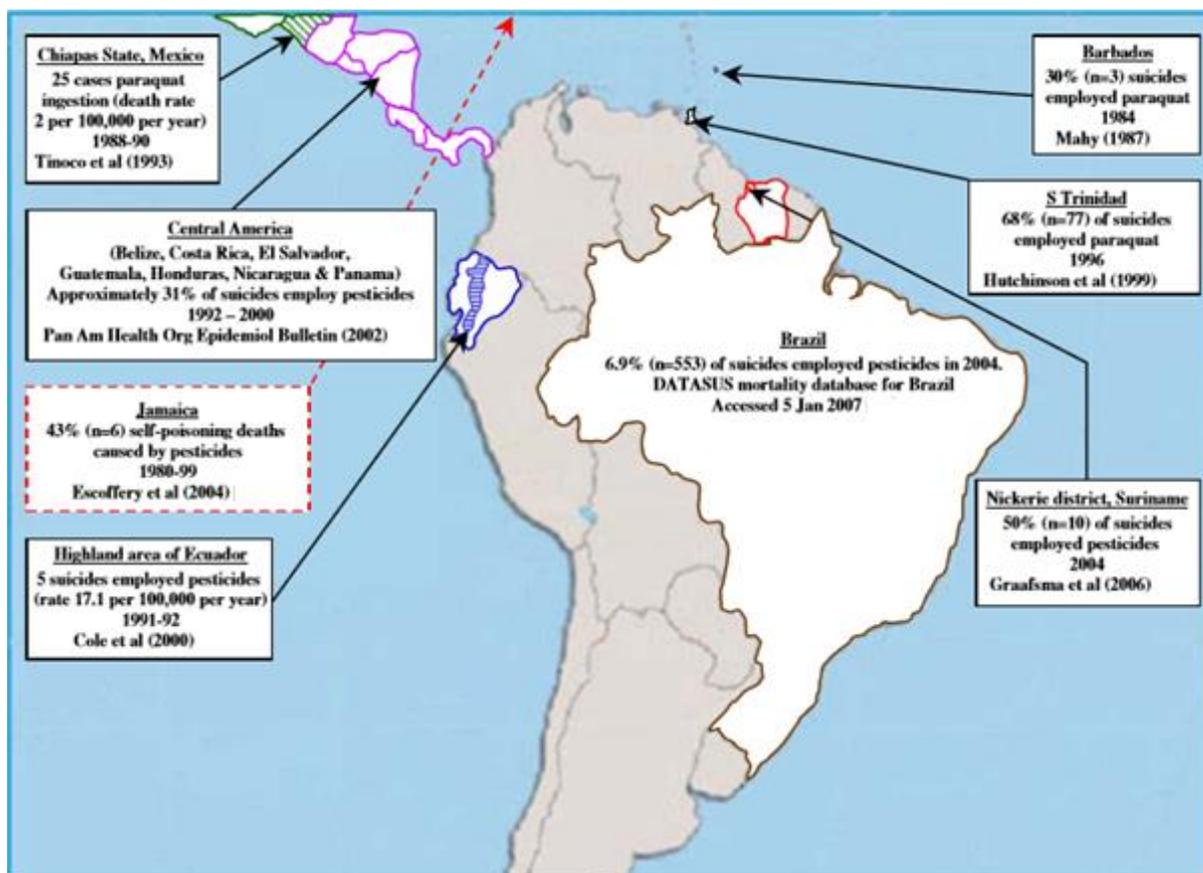


Figure 6 : Les suicides par pesticides en Amérique central et du sud. (16)

Au Brésil, il y a peu de données, mais le taux de suicide élevé dans les cultures de tabac pourrait s'apparenter à la vaste utilisation et la grande disponibilité des pesticides (20). En 2002-2004, à Campinas (commune de 1 080 000 habitants dans l'état de Sao Polo au Brésil), 18% des hommes et 7% des femmes admis pour tentative d'autolyse dans les structures d'urgences (21).

IV. Le paraquat

A. Histoire du paraquat

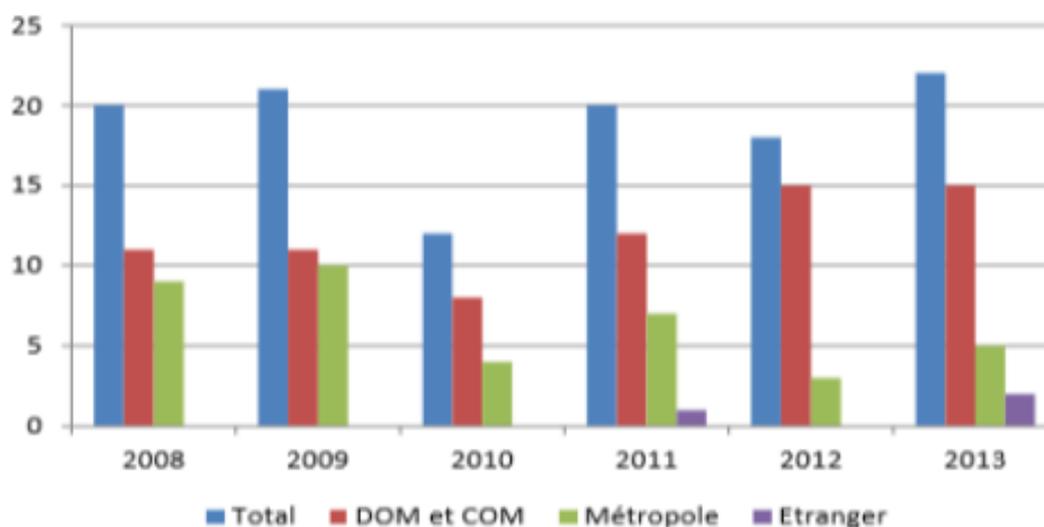
Le paraquat est le pesticide phare de la plus grande multinationale agroalimentaire du monde : Syngenta, qui est né en 2000 de la fusion des secteurs agroalimentaires entre deux groupes pharmaceutiques : AstraZeneca et Novartis. Il occupe actuellement en volume, le 7ème rang des produits phytosanitaires, et a été commercialisé dès les années 60. Aujourd'hui Syngenta représente 24% de la

production internationale, ce qui en fait le premier producteur de pesticide au monde (19).

Devant l'augmentation exponentielle de l'utilisation des pesticides depuis les années 50, la FAO (Organisation des Nations Unies pour l'alimentation et l'agriculture a publié un premier « code de conduite » pour la distribution et l'utilisation des pesticides, en 1985(22). Selon les critères de la FAO, le paraquat de Syngenta fait partie des pesticides les plus dangereux, et elle demande son retrait progressif de la distribution et des exploitations (23).

Devant la forte toxicité pour l'homme, l'Europe interdit son utilisation en juillet 2007 (2), cependant il reste commercialisé dans 90 pays dont le Brésil et le Suriname. Son usage est matière à controverse en raison d'un taux élevé de mortalité (50 à 90 %) à la suite de son ingestion, selon les différentes études (6) (18).

Malgré cette interdiction en France, une étude rétrospective des observations enregistrées par les Centres Antipoison (CAP) et de toxicovigilance français (2008-2013) (3) révèle une tendance à l'augmentation des cas, notamment dans les DOM et la Polynésie française. (**Figure 7**)



Source : Sicap

Figure 7 : répartition annuelle des cas d'exposition par le paraquat, France 2008 – 2013

B. Physiopathologie du paraquat

Le Paraquat, ou 1,1 diméthyl 4,4' bipyridylium est un herbicide non sélectif, dont les qualités environnementales étaient mises en avant (**Annexe 1**). En effet, dans le sol, son absorption est rapide sur les particules argileuses, ainsi son impact sur la faune et la flore local est limité. Il y a peu de résidus sur les récoltes et il pénètre difficilement dans les plantes (notamment les racines). Enfin, les ultra-violets dégradent rapidement le paraquat à la surface des feuilles (24).

1. Biotransformation

Le paraquat subit des cycles d'oxydoréductions successifs dans les cellules. On observe d'une part la transformation de l'oxygène moléculaire en anion superoxyde entraînant une péroxydation des lipides membranaires (25) qui auto-entretient la formation des radicaux libres. Cette peroxydation lipidique compromet la fonction de la membrane cellulaire et peut déclencher l'apoptose (26).

2. Absorption

L'absorption digestive du paraquat est faible, estimée à moins de 5% avec une vitesse rapide de 1 à 6h après l'intoxication. Le pic plasmatique est atteint entre 2 et 4h (27). La présence d'un bol alimentaire dans l'estomac avant l'ingestion diminue l'absorption (28).

3. Distribution

Le paraquat présente une distribution ubiquitaire, dont le volume de distribution est estimé à 1.4 L/Kg chez l'homme. Les concentrations les plus élevées sont retrouvées dans les reins et les poumons majoritairement. Cette concentration massive dans le parenchyme pulmonaire (jusque 6 à 10 fois plus que dans le plasma) (29) s'explique par une grande vascularisation du poumon, une forte capacité à fixer le paraquat et entretient les mécanismes d'oxydo-réduction grâce à l'oxygène.

Il est également retrouvé dans les muscles qui semblent être un réservoir important. Cela pourrait expliquer la persistance du paraquat dans le plasma et l'urine pendant plusieurs semaines après l'intoxication (27).

4. Elimination

Elle se fait par voie urinaire principalement sous forme quasiment inchangée (la réabsorption est peu marquée). Sa demi-vie est d'environ 12h sur un rein sain puis on observe une nécrose tubulaire aiguë, allongeant la demi-vie à 84h. (30)

5. Toxicocinétique

La dose létale ingérée de paraquat est estimée à 35 mg/kg, et une gorgée de GRAMOXONE® (principal produit commercial contenant du paraquat), contient 200 g/l. Pour exemple, un homme de 70 kg ingérant une gorgée de GRAMOXONE® (environ 20 ml), reçoit donc 4 grammes de paraquat soit 57 mg/kg. La concentration dans le parenchyme pulmonaire atteint, jusque 10 fois, la concentration plasmatique (26).

6. Neurotoxicité

Le paraquat traverse la barrière hémato-encéphalique en très petite quantité (31) et pourrait avoir un lien avec la survenue de la maladie de Parkinson en entraînant l'apoptose de neurones essentiellement dopaminergiques. De plus, sa structure chimique est proche de la méthylphényltétrahydropyridine (MPTP), connue comme pouvant induire un syndrome parkinsonien (32).

C. Clinique de l'intoxication au paraquat

1. Sur le plan digestif

Les premiers signes cliniques sont la conséquence de l'atteinte caustique gastro-intestinale qui se manifestent par des vomissements (souvent induits par les agents émétisants rajoutés dans les préparations commerciales), des diarrhées et des ulcérations des muqueuses (33).

2. Sur le plan rénal

Dans un premier temps, on note une insuffisance rénale aiguë fonctionnelle, secondaire à l'hypovolémie, elle-même dû aux pertes digestives et à l'anorexie

occasionnées par les brûlures chimiques du tractus digestif. Puis l'atteinte devient organique, la nécrose tubulaire est souvent de bon pronostic si le patient ne décède pas de ses lésions pulmonaires (30).

3. Sur le plan respiratoire

Dès le premier jour de l'intoxication, la destruction des cellules alvéolaires provoque une alvéolite aigüe qui entraîne une réaction inflammatoire locale importante. Le parenchyme pulmonaire est alors lésé, la fibrose pulmonaire s'installe rapidement (allant, le plus souvent, de 5 jours à plusieurs semaines selon la quantité ingérée). Dans les formes subaiguës (<30 mg/kg), le patient peut survivre avec un tableau d'insuffisance respiratoire chronique restrictive (29).

4. Le décès

Le décès survient dans un tableau de défaillance multi-viscérales, avec insuffisance rénale, hépatique, troubles cardiaques (33). Si le patient survit à la phase aiguë, il peut décéder d'une hypoxie secondaire à une fibrose pulmonaire (29).

MATERIELS ET METHODES

I. Type d'étude et population étudiée

Cette étude rétrospective et multicentrique, a été réalisée dans les Hôpitaux de Guyane : le CHAR à Cayenne, le CHOG à Saint Laurent du Maroni, le CMCK à Kourou et dans les CDPS. Elles concernaient tous les patients hospitalisés pour intoxication au paraquat dans les trois services hospitaliers de Guyane de janvier 2008 à décembre 2015. Avant 2008, les dossiers n'étaient pas classés informatiquement.

A. Identification des patients

Les patients ont été identifiés rétrospectivement dans les registres informatiques grâce à la Classification Internationale des Maladies (CIM 10) sous trois thésaurus retenus.

- T60 : effet toxique de pesticides.
- T603 : ingestion/intoxication de paraquat, intoxication de Chlorate soude, intoxication systémique au monochloroacétate, ingestion de ROUND UP®
- T608 : effets toxiques d'autres pesticides.

Ces données ont été recoupées avec celles des laboratoires respectifs du CHOG et du CHAR, concernant la réalisation de la paraquaturie. En effet 4 patients dont la paraquaturie était positive, n'avaient pas été classés selon ces trois thésaurus et nous les avons considérés comme T603.

Enfin, nous avons contacté les médecins travaillant dans les centres de santé afin de recouper les patients admis pour intoxications au paraquat avec les listes obtenues des trois hôpitaux.

Les dossiers médicaux des patients sélectionnés ont ensuite été consultés individuellement sur le site de chaque hôpital afin de valider l'inclusion et recueillir les informations. Tous les dossiers recueillis étaient en versions papier et manuscrit.

B. Critères d'inclusion

Les patients inclus dans l'étude devaient respecter les critères suivants :

- Intoxication au Paraquat comme diagnostic principal répondant à l'un des thésaurus suivant : T60, T603, T608
- Avoir été hospitalisé dans l'un des deux hôpitaux publics de Guyane (CHAR et CHOG) ou au CMCK.
- Période s'étalant de janvier 2008 à décembre 2015

C. Critères d'exclusion

Les patients étaient exclus de l'étude, malgré le thésaurus CIM10 respecté :

- Si le paraquat n'avait pas été retenu comme étiologie de la tentative d'autolyse dans les dossiers
- Si la paraquatémie était négative.

D. Cadre réglementaire

Conformément à la législation en vigueur en France sur les études non interventionnelles, nous n'avons pas soumis de protocole à un comité d'éthique. Néanmoins les bases de données hospitalières, nous ayant permis de recueillir les compte-rendu d'hospitalisations, sont toutes notifiées à la CNIL.

II. Définitions

A. Définitions des caractéristiques de la population

- **Enfants** : mineur de 16 ans
- **Origine** : sont considérés des « villes », les patients provenant de Cayenne et ses environs, Saint Laurent du Maroni et Kourou, et provenant des

« communes », les patients vivant dans des villages isolés où il y a un centre de santé (voire certain, non pas de centre de santé).

- **Délai de prise en charge** : durée entre l'heure d'ingestion et l'arrivée aux urgences.
- **Mode d'intoxication** : intoxication volontaire/accidentelle/criminelle.
- **Trouble psychiatrique** : antécédent de tentative d'autolyse et/ou antécédent de maladie psychiatrique connu avant l'hospitalisation.
- **Perdu de vu** : patient hospitalisé mais absence d'informations sur le devenir ou patient sortie contre avis médical.
- **Quantité ingérée** : La quantité ingérée a été calculée en g de paraquat et en mg de paraquat par kg. Les quantités décrites comme « faible » dans les dossiers ont été considérées comme équivalent à 3 ml, soit 0.6 g de paraquat. Un bouchon était considéré comme équivalent à 6 ml, une gorgée à 20 ml et un verre à 200ml.
- **Gravité de l'intoxication** : Classement selon la quantité ingérée (mg de paraquat /Kg) : intoxication massive >70mg/Kg, intoxication aigue : 35-70mg/Kg, intoxication subaiguë : <35mg/kg.
Sachant que dans la littérature, la dose létale est considérée comme >35mg/Kg et que dans le protocole recommandé par le CAP de Paris, il est conseillé une abstention thérapeutique si la quantité ingérée est supérieur à 70mg/Kg.

B. Définitions des complications

- **Insuffisance rénale aigue au cours de l'hospitalisation** : les patients ont été classés selon les critères de la classification AKIN (Acute Kidney Injury Network).

Classification AKIN : critères DFG

Sean M. Bagshaw, NDT 2008

- **Stade 1 :**
 - Élévation de la créatininémie $\geq 26.2\mu\text{mol/L}$
ou $\geq 1,5\text{créat}$ de base
 - **Stade 2 :**
 - Élévation de la créatininémie $\geq 2\text{créat}$ de base
 - **Stade 3 :**
 - Élévation de la créatininémie $\geq 3\text{créat}$ de base ou
créat $\geq 354\mu\text{mol/L}$ avec un élévation de plus de
 $44\mu\text{mol/L}$ ou épuration extra-rénale
- **Définition d'une cytolyse hépatique :** augmentation d'au moins 1.5 fois la normale des valeurs des transaminases (valeur normale : ASAT<35 et ALAT<45)
 - **Lésions visualisées à la FOGD :** toutes lésions visibles lors de la FOGD sont considérées comme ayant un lien avec le paraquat.
 - **Score de Yamaguchi : $I = K \times (RA/(\text{créat} \times 0,088))$**

Indice pronostic spécifique à l'intoxication au paraquat.

K : Kaliémie en mmol/L, RA : réserve alcaline en mmol/L, créatininémie en mg/dL,

T : délai entre la prise du paraquat et le prélèvement sanguin (la date du prélèvement sanguin est considéré comme étant la même que la date de la prise en charge).

- si $I > 1500 - (399 \times \log T)$: probabilité de survie > 90%
- si $I < 930 - (399 \times \log T)$: probabilité de décès > 95%

C. Définitions des traitements :

(Détail des protocoles en Annexes 2 et 3)

- 1. Traitement incomplet :** sont les traitements n'ayant pas suivi les recommandations des protocoles en termes de durée et/ou de posologie.

Ainsi que les traitements n'ayant pu être réalisés jusqu'à la fin en raison du décès précoce du patient.

2. Traitement par méthylprednisolone :1g IV dans 200cc de G5% IVL sur 2h pendant 3 jours consécutifs.

3. Traitement associant cyclophosphamide et dexaméthasone

- Cyclophosphamide : 15mg/Kg/jour, dans 200cc de G5%, IVL sur 2 heures, 2 jours consécutifs
- PUIS, dexaméthasone : 10mg/8heures, pendant 2 semaines tant que PaO₂<80mmHg

Au CHAR, il proposait une plus forte dose de dexaméthasone les trois premiers jours à 1g/jr.

4. Traitement par N-acétylcystéine :

- Traitement d'attaque : 150mg/Kg dans 250 cc de G5%, en 1heure
- Traitement d'entretien : 50mg/Kg dans 500cc de G5% en 4heures puis 100mg/Kg dans 1000cc de G5% en 16heures.

III. Données recueillies

A. Données démographiques

L'âge, le sexe, le poids, le lieu de l'intoxication, et les facteurs de comorbidité ont été recensés.

B. Données épidémiologiques

Le mode d'intoxication, les antécédents psychiatriques ainsi que la date et l'heure de l'intoxication et celles de la prise en charge hospitalière ont été recherchées.

C. Données concernant la prise en charge

1. Prise en charge diagnostique :

Diagnostic positif :

- quantité ingérée du produit commercial
- mode d'administration : intoxication volontaire/accidentelle/criminelle
- paraquatémie, paraquat dans le liquide gastrique
- paraquatémie

Diagnostic des complications :

- complication du tractus digestif : réalisation d'une fibroscopie oesogastro-duodénale et résultats
- complication pulmonaire : réalisation d'un scanner thoracique et résultats
- complication rénale : recherche insuffisance rénale à l'admission et au cours de l'hospitalisation
- complication hépatique : recherche cytolysé hépatique à l'admission et au cours de l'hospitalisation

2. Prise en charge thérapeutique :

Chaque traitement recueilli a été classé selon qu'il soit complet, incomplet ou non réalisé.

IV. Analyse statistique

L'analyse statistique des données a été réalisée à l'aide du logiciel R (citation = R Core Team (2015)). La comparaison des variables catégorielles a été effectuée à l'aide d'un test exact de Fisher ou d'un test de χ^2 . Un test de Wilcoxon a été utilisé pour comparer les variables numériques. Une valeur de $p < 0.05$ était considérée significative.

RESULTATS

I. Caractéristiques générales de la population

Au total, 101 patients correspondaient aux critères CIM 10 (T60, T603 ou T608). Pour 28 d'entre eux, le paraquat n'était pas retenu comme l'étiologie de l'intoxication. Cinq patients ont été admis dans deux hôpitaux différents. Concernant les 4 patients transférés du CHOG vers CHAR, 2 d'entre eux l'étaient pour la réalisation d'une FOGD, un autre (en 2008) pour la mise en place du protocole par cyclophosphamide, et enfin le dernier avait été transféré en réanimation. Le patient du CMCK avait également été transféré en réanimation au CHAR. Initialement, ce dernier avait été pris en charge pour intoxication à un pesticide utilisé dans les bananeraies, et ce n'est que secondairement que le lien avec le paraquat avait été prouvé. (**Figure 8 et 9**)

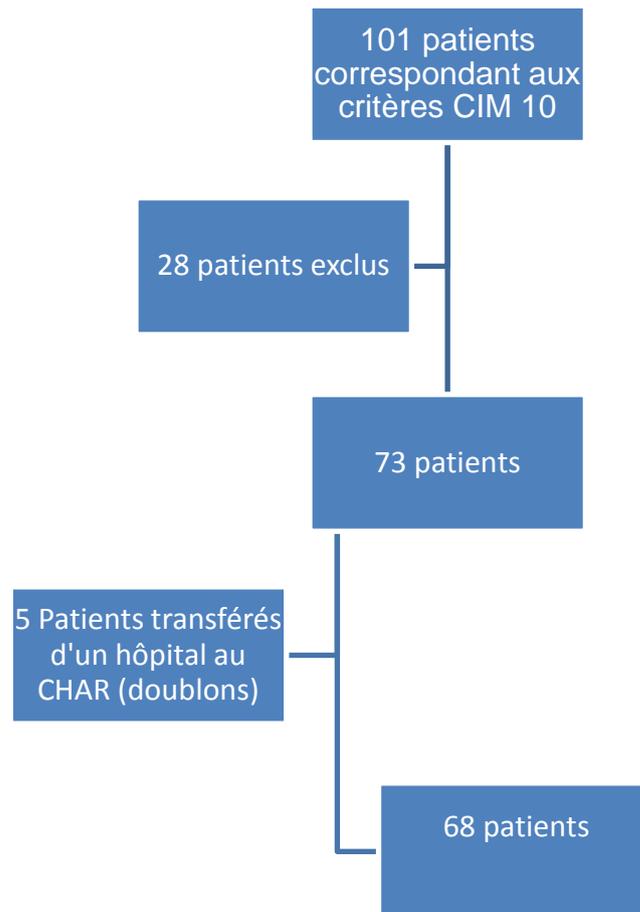


Figure 8 : schéma d'inclusion des patients de l'étude

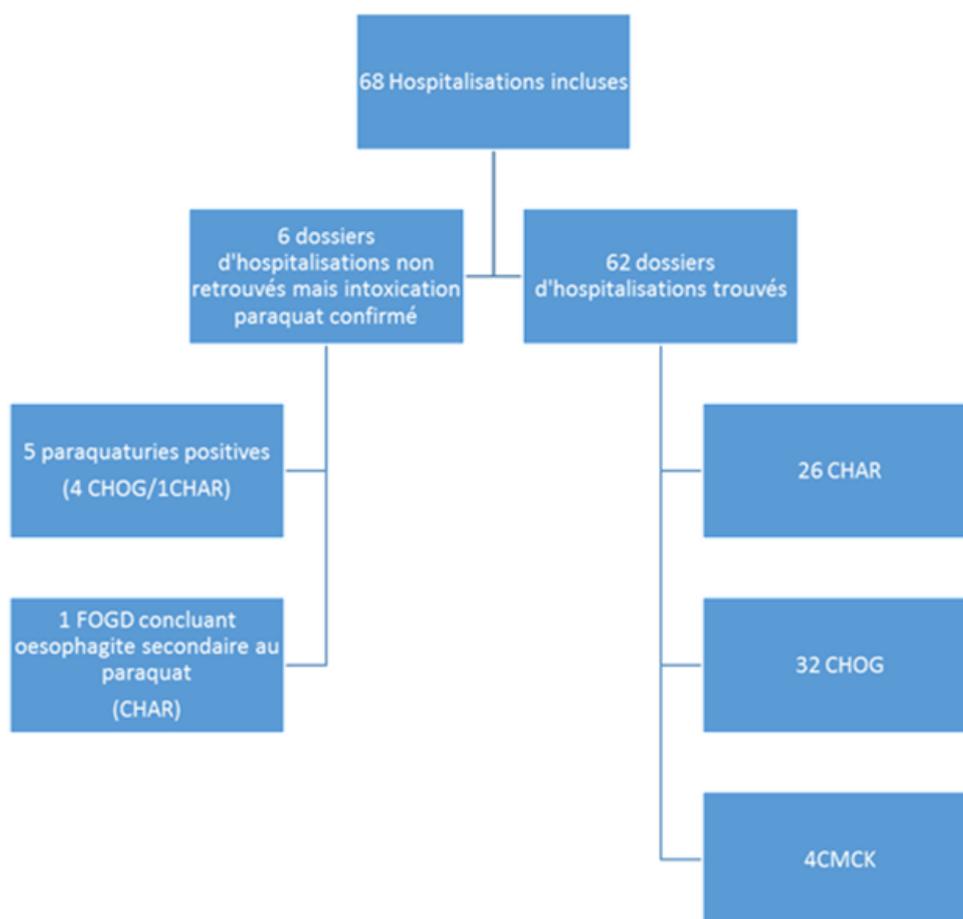


Figure 9 : Répartition des patients inclus

Parmi les 62 dossiers, 2 patients avaient été hospitalisé deux fois pour tentative d'autolyse au paraquat.

A. Caractéristiques de la population

Parmi les 62 patients de l'étude, on retrouve quasiment autant d'hommes que de femmes. 71% sont des majeurs de plus de 16 ans. L'âge médian est de 25,3 ans. (**Tableau 1**). On retrouve une augmentation du nombre de cas entre 2008 et 2015 (**Figure 10**)

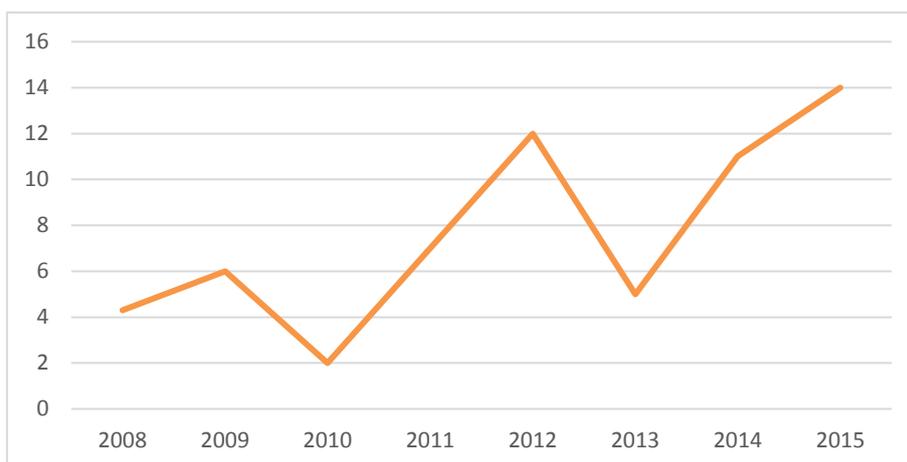


Figure 10 : Nombre annuel de patients hospitalisés pour intoxication au paraquat en Guyane de 2008 à 2015.

Soixante-six patients ont été hospitalisé sur les 7 dernières années, soit environ 9.4 patients/an. L'incidence était de 3.8 cas/100000hab/an.

Tableau 1 : Caractéristiques générales des 62 cas d'intoxication au paraquat

Caractéristiques	n (%)
Femme	32 (51.6)
Homme	30 (48.4)
Adulte	44 (71)
Enfant	18 (29)
Lieu de l'intoxication	
- Commune	24 (38.7)
- Ville	27 (43.5)
- Suriname	4 (6.5)
- Non connu	7 (11.3)
Lieu d'hospitalisation	
- CHAR	26 (41.9)
- CHOG	32 (51.6)
- CMCK	4 (6.5)
Age (en années)	
- Moyenne \pm SD	27.4 \pm 15.9
- Médiane [range]	25.3 [0.75-75.25]

Durée d'hospitalisation (en jours), n=60	
- Moyenne \pm SD	7.28 \pm 7.63
- Médiane [range]	4.5 [1-30]
Délai de prise en charge (heure), n=51	
- Moyenne	4.51
- Médiane [range]	2 [0.2-31]

Deux patients présentaient une comorbidité à type de diabète.

Comparaison Adultes/Enfants

Tableau 2 : Caractéristiques comparant le groupe « adulte » et le groupe « enfant ».

	Adultes	Enfants
Age (année), n=62	44	18
- Moyenne \pm SD	34 \pm 14	11 \pm 4.9
- Médiane [range]	31 [18.08-75.25]	13.4 [0.75-15.08]
Durée d'hospitalisation (jours), n=60	42	18
- Moyenne \pm SD	4.6 \pm 5.7	13.5 \pm 8.1
- Médiane [range]	2 [1-30]	15.5 [1-24]
% de patient provenant des villes (n=55)	49 (39)	50 (16)

Les enfants étaient significativement hospitalisés plus longtemps que les adultes (médiane à 15.2 versus 2, **p<0.01**).

Comparaison Hommes/Femmes

Il n'y avait pas de différence significative quant à la répartition des patients, selon leur sexe, dans les différents centres hospitaliers ($p=0.67$) – **Tableau 3**

Tableau 3 : Age des patients de l'étude selon leur sexe

	Hommes	Femmes
Age (année), n=62	30	32
- Moyenne \pm SD	27.25 \pm 17.2	27.5 \pm 14.9

- Médiane [range]	26.8 [0.75-75.2]	23.7 [5.7-70.9]
-------------------	------------------	-----------------

B. Lieux d'intoxication et d'hospitalisation des patients

1. Généralités

Pour 7 patients, le lieu d'intoxication était inconnu. Parmi les 4 patients venant du Suriname, 3 provenaient d'Albina (village frontière en face de Saint Laurent) et un d'un village isolé sur le fleuve, tous étaient hospitalisés au CHOG.

44% des patients (24/55) provenaient de communes, dont 46% (11/24) ayant été hélicoptérés au CHAR (principalement Maripasoula et Papaïchton)

Le CHAR avait une proportion significativement plus importante de patients provenant des communes que les autres ($p=0.0015$). **Figure 11,12,13 et 14**

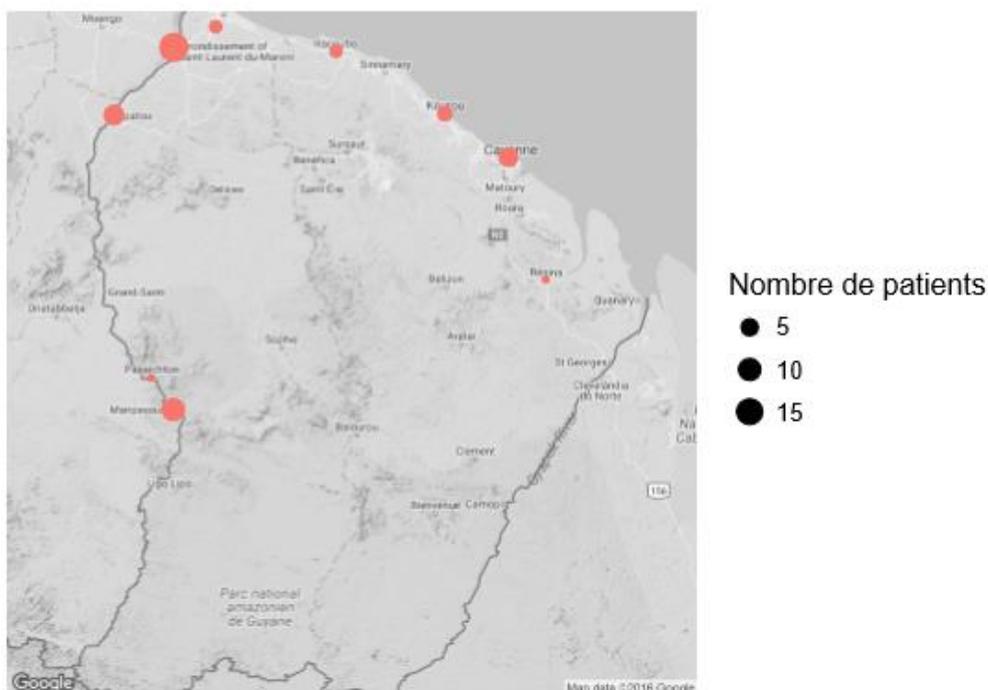


Figure 11 : Lieu d'intoxication des patients de l'étude

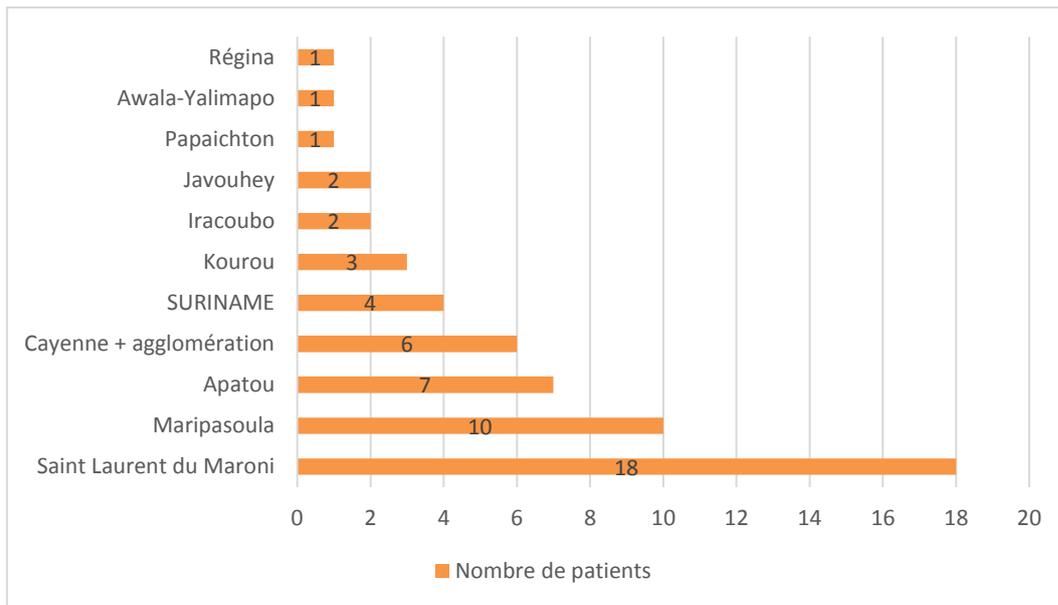


Figure 12 : Nombre de patients par lieu d'intoxication.

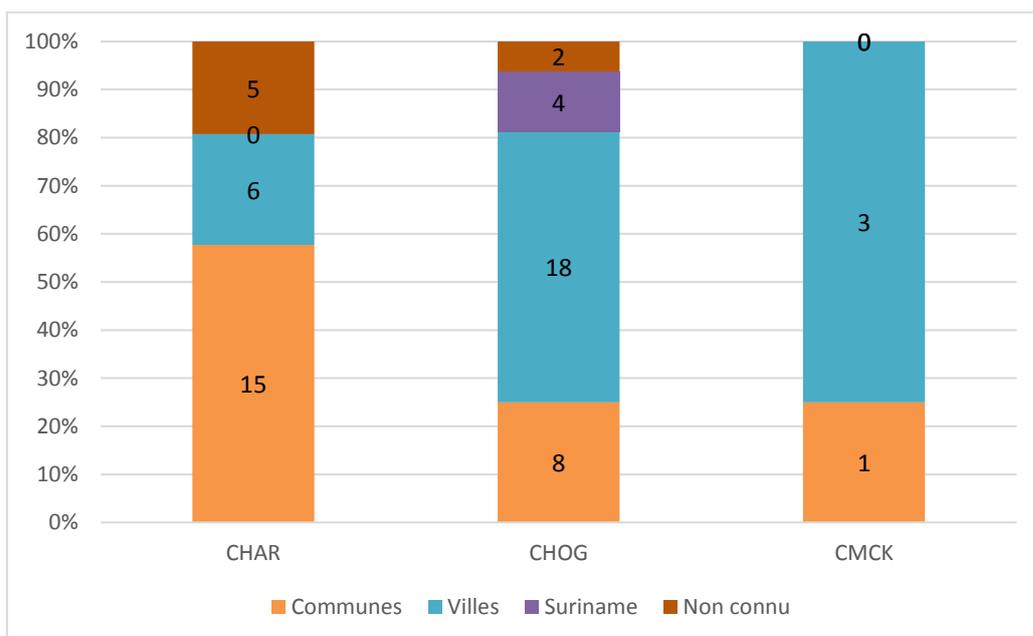


Figure 13 : Pourcentage de patients hospitalisés en fonction du lieu d'intoxication.

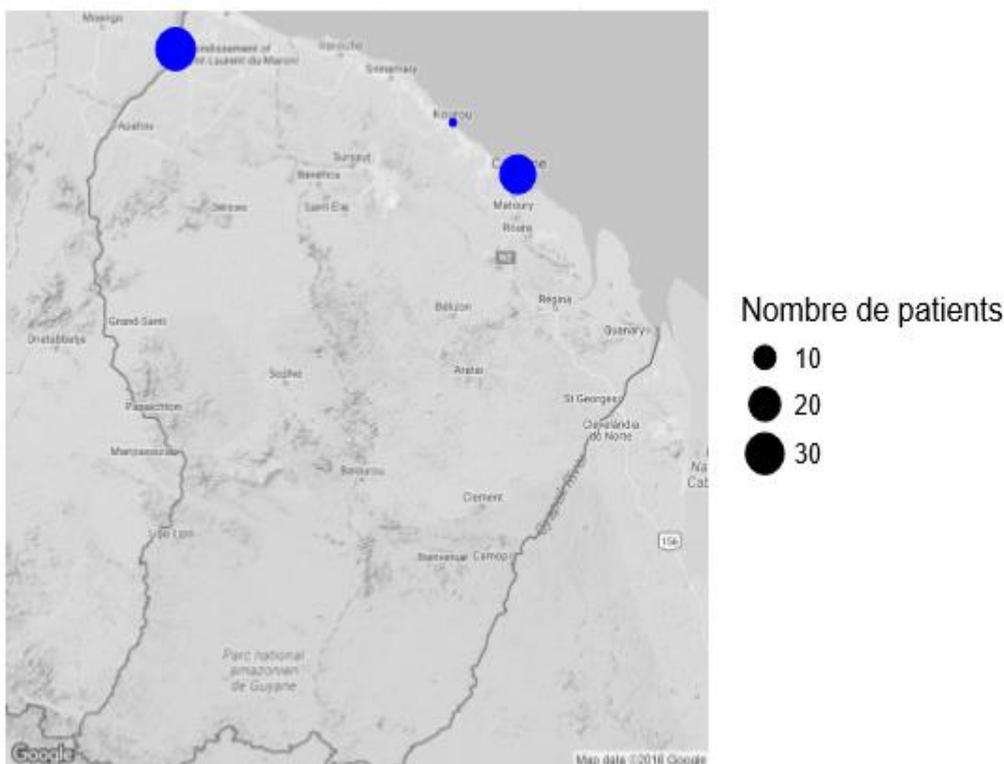


Figure 14 : Lieu d’hospitalisation des patients inclus

2. Comparaison Adultes/Enfants

Les enfants représentaient 28% de l’effectif du CHOG, contre 35% de celui du CHAR. Il n’y avait pas de différence significative sur la répartition des adultes et enfants selon l’hôpital ($p=0.46$). La répartition selon l’origine : ville/commune était également la même.

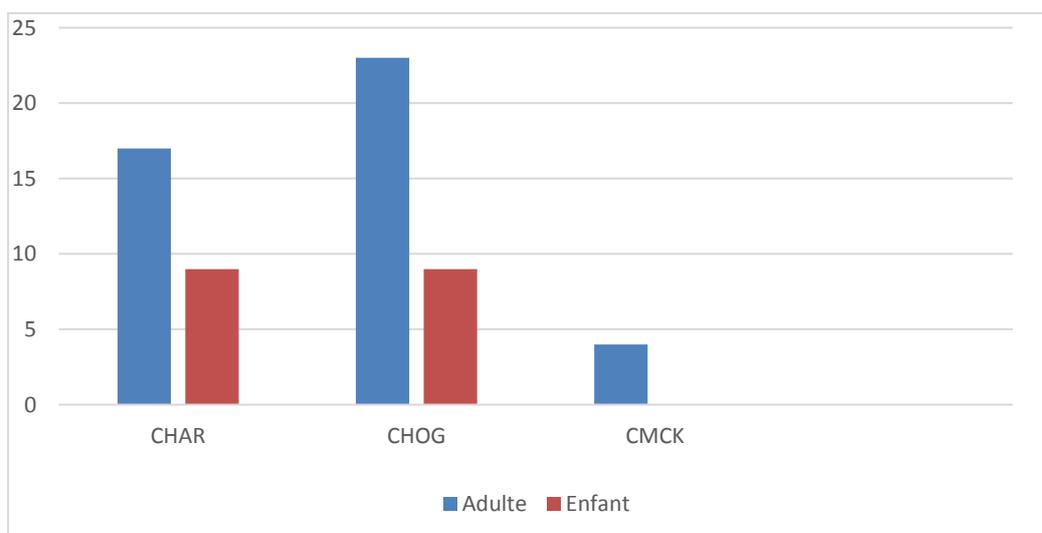


Figure 15 : Nombres de patients Adultes/Enfants en fonction du lieu d’hospitalisation

C. Mode d'intoxication

Si la grande majorité des patients a ingéré du paraquat de manière volontaire (83,9%), nous retrouvons également une part non négligeable d'intoxications d'origine accidentelle et criminelle. Ces dernières prédominent chez les enfants (**Tableau 2 ; Figure 16**).

Tableau 2 : Mode d'intoxication des 62 patients

Mode d'intoxication	
- Volontaire	52 (83.9)
- Accidentelle	6 (9.7)
- Criminelle	3 (4.8)
- Non connu	1 (1.6)

1. Comparaison Adultes/Enfants

87% des enfants se sont intoxiqués volontairement (13/18), seul un de ces enfants avaient moins de 10 ans (9.75 ans), contre 91% des adultes. L'âge moyen des enfants, dont l'intoxication était accidentelle (3/18), était de 2,7 ans, médiane à 1.6 [0.75-5.7]. L'intoxication criminelle représentait 17% (2/18) et les enfants avaient moins de 8 ans.

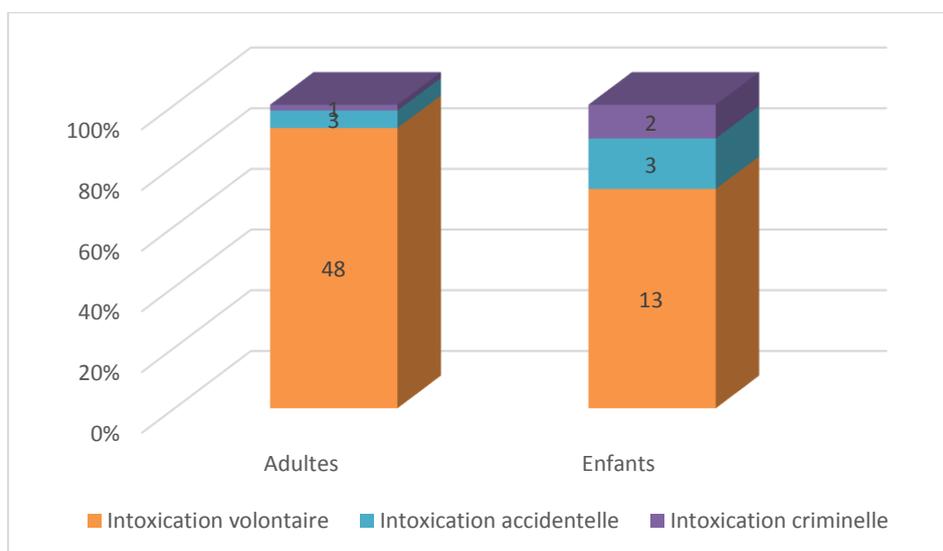


Figure 16 : Pourcentage de patients en fonction du mode d'intoxication et de l'âge.

Une mère avait fait boire du paraquat à ses deux enfants, de 5 et 8 ans, avant d'en boire elle-même. L'enfant de 8 ans, avait immédiatement recraché le produit et avait alerté les voisins. Ils vivaient à 20 min du CHAR. Les deux enfants ont survécu mais la mère est décédée en 48h.

D. Délai de prise en charge en fonction de l'hôpital : (n=51)

Le délai de prise en charge était **significativement** plus faible en moyenne au CHOG qu'au CHAR ($p<0.01$).

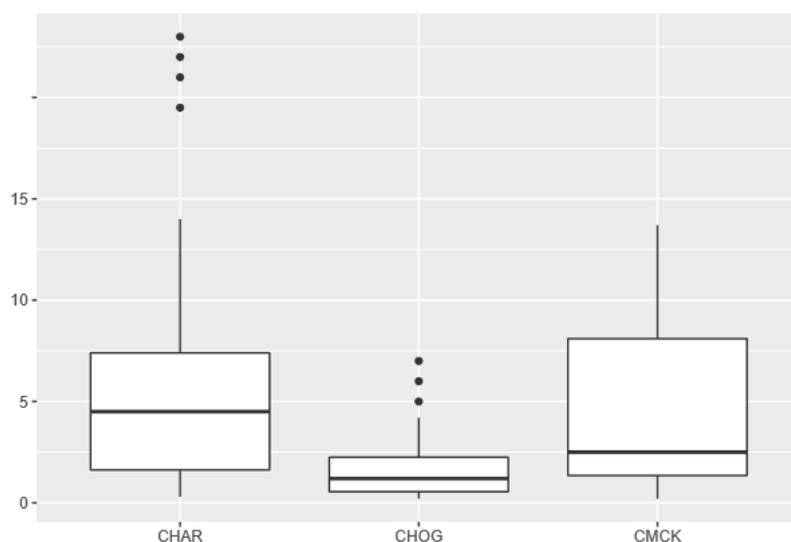


Figure 17 : Délai de prise en charge (en heure) en fonction du lieu d'hospitalisation.

Tableau 3 : Délai de prise en charge selon le lieu d'hospitalisation

Délai de prise en charge en heure (n=51)	Moyenne \pm SD	Médiane [range]
CHAR (n=21)	6.4 \pm 7.23	4 [0.3-23]
CHOG (n=27)	1.8 \pm 1.8	1.2 [0.2-7]
CMCK (n=3)	5.47 \pm 7.22	2.5 [0.22-13.7]

Pour 10 patients, l'heure de l'intoxication n'était pas connue (dont 3 enfants). Nous avons également exclu, du calcul du délai de prise en charge, un patient de 15 ans qui avait consulté deux fois au centre de santé de Maripasoula pour douleur épigastrique, et où il avait reçu un traitement symptomatique. Ce n'est que lors de la

2^{ème} consultation que l'adolescent avait parlé de la prise de paraquat 3 jours plutôt. Il avait ensuite été transféré au CHAR, soit 76.5 h après l'ingestion. Son bilan complet était sans particularité sauf une paraquatémie positive, et il était retourné à Maripasoula 24h après son admission au CHAR.

E. Quantités ingérées

Pour 16 patients, la quantité ingérée n'était pas connue. Pour 6 patients, on retrouvait une quantité ingérée « faible » sans précision (dont 4 enfants). Deux patients avaient ingéré conjointement de l'alcool et du paraquat.

1. Comparaison en fonction du lieu d'hospitalisation

Quantité ingérée en g de paraquat, (n=44)	Moyenne \pm SD	Médiane [range]
CHAR (n=19)	19.7 \pm 45.9	4 [0.6-200]
CHOG (n=22)	32.6 \pm 50.4	6.5 [0.6-200]
CMCK (n=3)	28.5 \pm 44.6	4 [1.5-80]

Tableau 4 : quantité de paraquat ingérée en fonction du lieu d'hospitalisation

Il n'y avait **pas de différence significative** de la quantité ingérée selon le lieu d'hospitalisation ($p=0.212$).

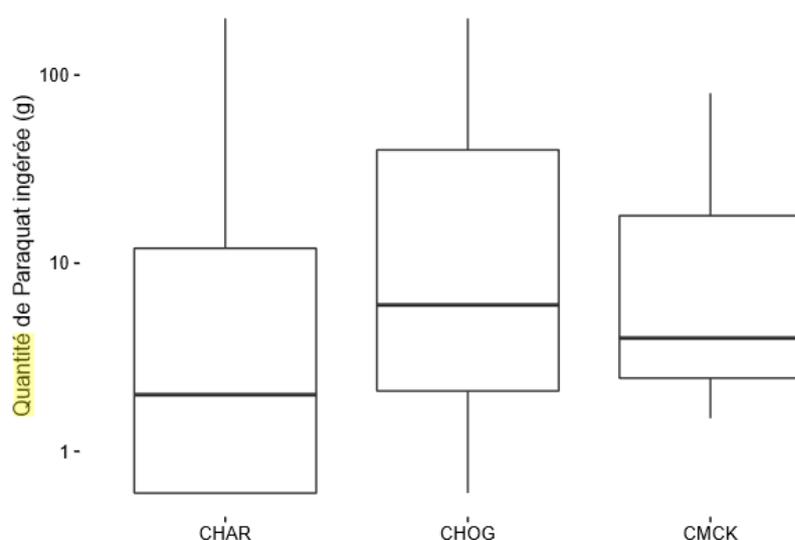


Figure 18 : Quantité de paraquat ingérée en g en fonction de l'hôpital d'accueil.

2. Comparaison Adultes/Enfants

Pour 47% des patients (29/62, dont 2 enfants), nous n'avions pas le poids, et pour 8 d'entre eux nous n'avions pas non plus la quantité ingérée. Ainsi, il manquait 61% des poids des adultes. C'est pourquoi, nous n'avons pu calculer que pour 23% des patients (25/62), la quantité en mg de paraquat/Kg.

Tableau 5 : Quantité ingérée de paraquat selon l'âge

	Adultes	Enfants
Quantité ingérée (g de paraquat), n=46	32	14
- Moyenne \pm SD	32.8 \pm 54	9.3 \pm 14
- Médiane [range]	4 [0.6-200]	13.4 [0.6-40]
Quantité ingérée (mg paraquat/kg), n=25	13	12
- Moyenne \pm SD	784.3 \pm 1015.4	140.7 \pm 180.7
- Médiane [range]	595.8 [6-3636.4]	48.8 [10-571.1]

Il existe une **différence quasi statistiquement significative** dans la quantité de paraquat ingérée entre les enfants et les adultes (**p=0.05053**). Si l'on rapporte la quantité au poids, alors il y a une nette différence entre la quantité ingérée en mg/Kg, entre les adultes (13) et les enfants (12) concernés (médiane 595.8 versus 48.8, p=0.029).

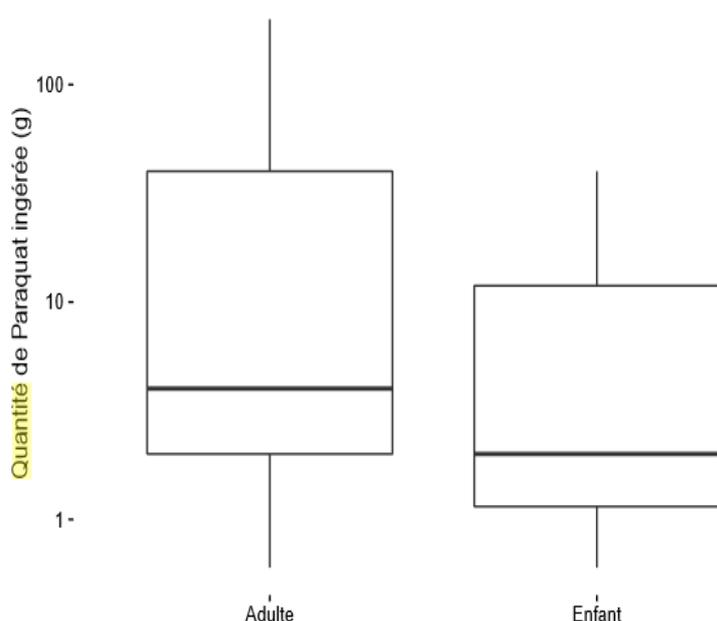


Figure 19 : Comparaison de la quantité ingérée de paraquat en gramme : adultes vs enfants

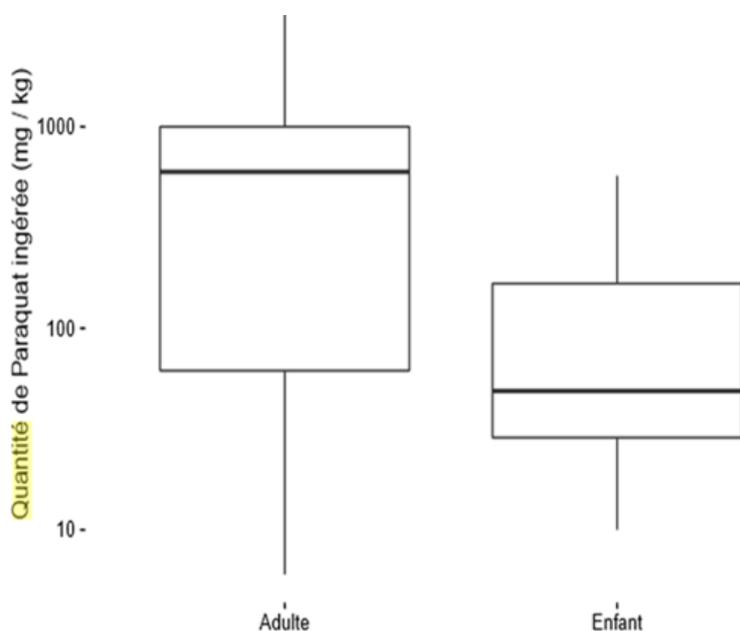


Figure 20 : Comparaison de la quantité ingérée de paraquat en mg/kg : adultes vs enfants

3. Comparaison Hommes/Femmes

Il n'y avait **pas de différence significative** entre les hommes et les femmes sur la quantité de paraquat ingérée ($p=0.17$), ni sur la quantité en fonction du poids ($p=0.6885$).

Tableau 6 : Quantité ingérée de paraquat selon le sexe

n=46	Hommes	Femmes
Quantité ingérée (en g de paraquat)	n=24	n=22
- Moyenne \pm SD	16.2 \pm 29.5	36 \pm 59
- Médiane [range]	4 [0.6-100]	10 [0.6-200]
Quantité ingérée (en mg paraquat/kg)	n=12	n=13
- Moyenne \pm SD	294 \pm 431.2	642.7 \pm 1021.2
- Médiane [range]	71.7 [23-1428.6]	137 [6-3636.4]

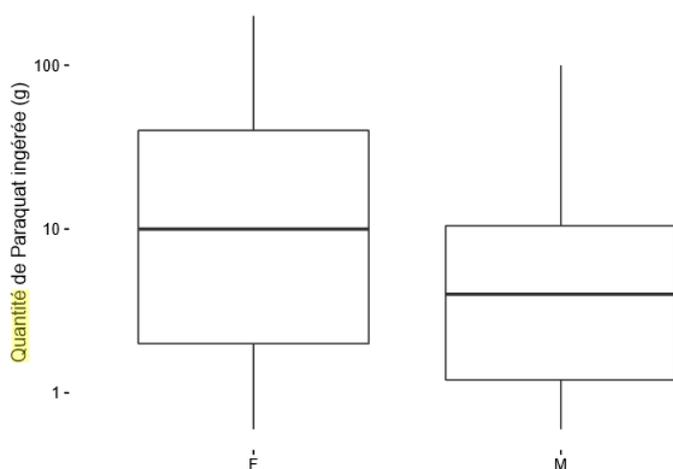


Figure 21 : Quantité de paraquat ingérée en fonction du sexe.

F. Antécédents psychiatriques

11 patients (16,1%) présentaient des antécédents psychiatriques, dont 6 avaient déjà effectué une tentative d'autolyse.

Tableau 7 : Antécédents psychiatriques

Antécédents psychiatriques	
- Aucun	52 (83.9)
- Tentative d'autolyse	6 (9.7)
- Maladie psychiatrique	5 (8.1)

Deux enfants avaient un antécédent psychiatrique : l'un avait déjà réalisé une phlébotomie et l'autre présentait un trouble du comportement d'allure psychotique qui a été traité par Risperdal à sa sortie.

Deux patients ont réalisé deux tentatives de suicide au paraquat. 18.8% des femmes avaient un trouble psychiatrique contre 13% des hommes.

Parmi les 5 patients présentant une maladie psychiatrique sous-jacente, on retrouvait 3 hommes. L'un souffrait de schizophrénie, l'autre d'un syndrome dépressif majeur connu et enfin le dernier présentait des hallucinations visuelles et auditives. Une femme souffrait de troubles bipolaires et la deuxième de troubles du comportement d'allure psychotique.

II. Diagnostic d'intoxication au paraquat

1. Paraquaturie :

66% des patients ont bénéficié d'une paraquaturie (41/62). Les patients du CHOG ont **significativement** plus de paraquaturie réalisées ($p<0.01$), soit 90% des patients du CHOG contre 38% au CHAR et aucun au CMCK.

2. Paraquat dans le liquide gastrique :

Les résultats montrent que la recherche de paraquat dans le liquide gastrique était réalisée uniquement chez les patients hospitalisés au CHOG ($p<0.01$), soit 21% des patients (13/62).

3. Paraquatémie :

Seulement 4 patients ont bénéficié de cette recherche, 3 au CHOG (dont 2 enfants) et 1 au CMCK, ce qui représente 9.3% des patients du CHOG et 25% de ceux du CMCK ($p=0.0712$).

Tableau 8 : Caractéristiques des patients ayant bénéficié d'une paraquatémie.

Quantité (g)	Age (ans)	Délai paraquatémie	Résultat (mg/L)	Délai du contrôle	Résultats du contrôle (mg/L)	Devenir
NC	12	H4	0.7			Décès
NC	53	H8	269			Décès
<0.6	15	H0.5	0	H24	0	Survie
1.2	20	H4	1.53	H27	0.31	Décès

III. Complications

A. Complications digestives

Les patients hospitalisés au CHAR ont bénéficié, de manière significative, plus souvent d'une FOGD ($p=0.009$). Parmi les 46 patients n'ayant pas bénéficié d'une FOGD, 15 étaient décédés dans les 24 heures après l'ingestion.

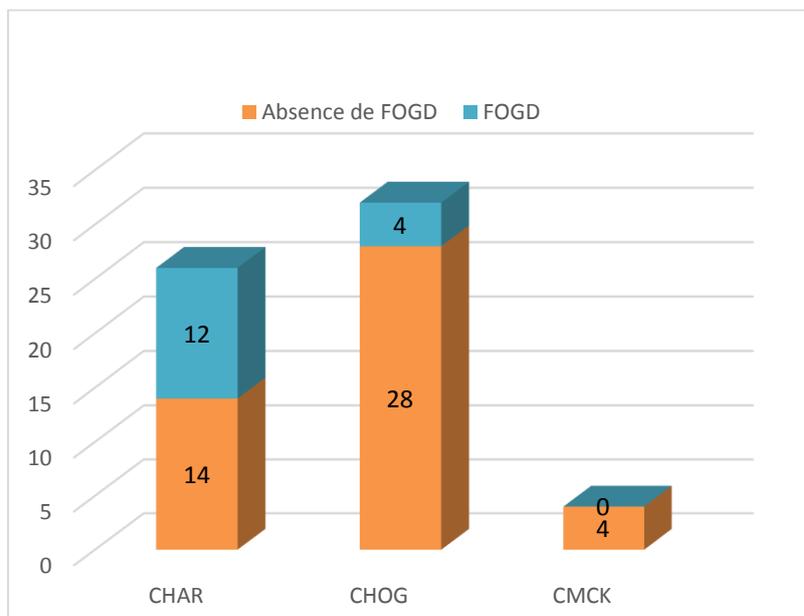


Figure 22 : Nombre de patients ayant réalisés une FOGD selon le lieu d'hospitalisation.

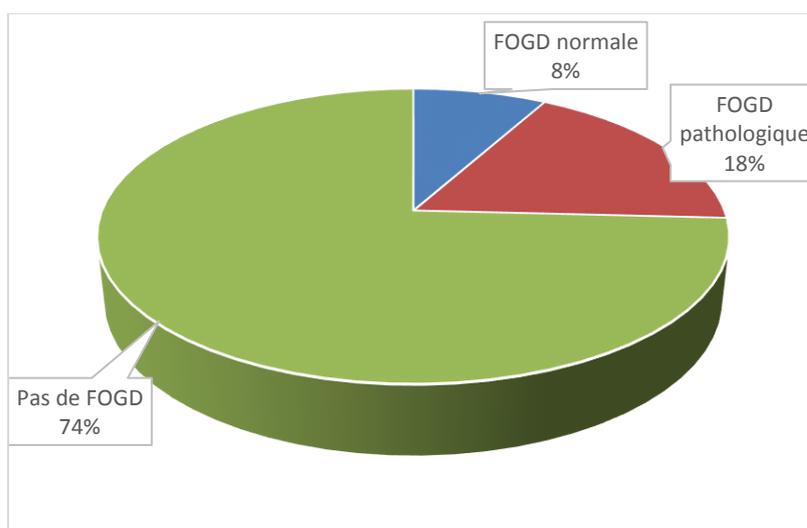


Figure 23 : Pourcentage de patients selon le résultat de la FOGD

2 patients du CHAR, présentaient des lésions décrites cliniquement dans les dossiers. L'un des patients avait 15.3 ans, et était hospitalisé pendant 17 jours. Dès J3, il présentait une odynophagie associée à une épigastralgie. A J15, il présentait un ulcère nécrosant du palais. La FOGD n'a été réalisée qu'à J16 et était sans particularité. Le 2^{ème} patient, adulte, présentait une langue dépaillée sans autre lésion bucco-pharyngée visible. Il est décédé 2 jours après l'ingestion et n'avait pas bénéficié de FOGD.

Enfin, un patient, n'ayant pas réalisé de FOGD, présentait une œsophagite caustique décrite au scanner Thoracique réalisé à J2 de l'intoxication. Ce patient avait été hospitalisé 30 jours au CMCK, et un transfert en réanimation au CHAR n'avait pas été accepté par le service d'accueil, et aucun contrôle des lésions n'a été prévu par une FOGD.

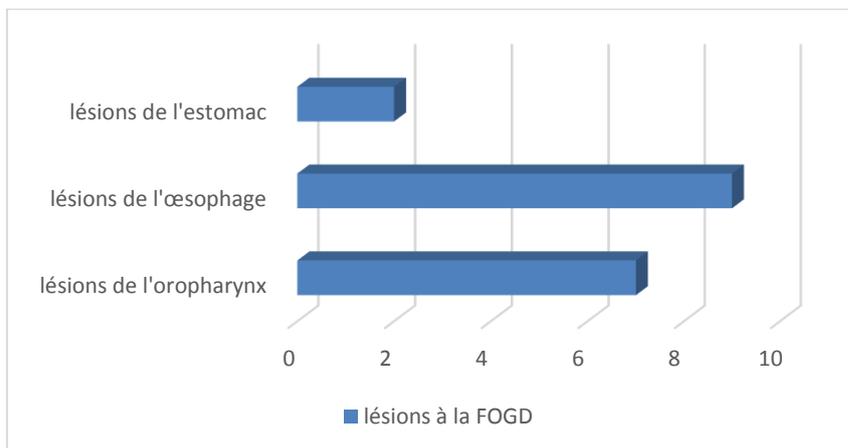


Figure 24 : Nombre de patients ayant des lésions visualisées à la FOG

Age	Quantité ingérée (g)	Délai FOGD-intoxication (jours)	Lésions oesophagiennes	Lésions Gastriques	Lésions oropharynx
12	NC	16	Candidose oesophagienne		
18	4	4 SCAN THO	Oesophagite caustique		
34	<0.6	2	Oesophagite caustique desquamative sans zone de nécrose	Gastrite fundique	Œdème pharyngé
34	<0.6	6			Ulcère de l'épiglotte, lésions ulcéreuses diffuses hémorragiques couvertes d'un enduit blanchâtre dans la cavité buccale, œdème jugal gauche
35	12	1	Discret œdème du bas œsophage, quelques pétéchies dans la grosse tubérosité		
14	1	4			Lésions ulcérées uniformes et continues étendues au niveau pharyngé postérieur jusqu'à la bouche œsophagienne respectant le larynx face antérieur.
18	NC	3	Œsophagite modérée à minima sans érosion		Mucite et stomatite érosive
0.75	<0.6	3	Œsophagite superficielle sans nécrose ni ulcération	Gastrite chronique banale érythémateuse dans la partie basse du fundus	
1.6	<0.6	4	Œsophagite circonférentielle fonctionnelle stade 2b		Stomatite et glossite
4.75	NC	60	3 petites érosions du bas œsophage, pas de sténose cicatricielle		Stomatite
28	NC	7	Œsophagite superficielle sur tout le long du bas œsophage, muqueuse hyperhémée mais pas de nécrose ni de suintement hémorragique		Œdème des aryténoïdes et stase salivaire, lésions ulcéreuses des parois pharyngées
71	NC	5 (de l'entrée)	Erosion superficielle de la muqueuse congestive au niveau du tiers supérieur de l'œsophage		

Tableau 5 : descriptif des lésions observées lors de la FOGD

B. Complications hépatiques (n=61)

1. Généralités

14.7% des patients présentaient une cytolyse hépatique dès l'admission (9/61) dont un enfant, et pour 24 d'entre eux, la cytolyse hépatique apparaîtra durant l'hospitalisation. Au total, 54% des patients ont présenté une cytolyse hépatique au cours de l'hospitalisation

	Moyenne \pm SD	Médiane [range]
Délai d'apparition du pic de la cytolyse hépatique (en jours)	4.1 \pm 4.96	2 [0-18]

2. Comparaison Adultes/Enfants

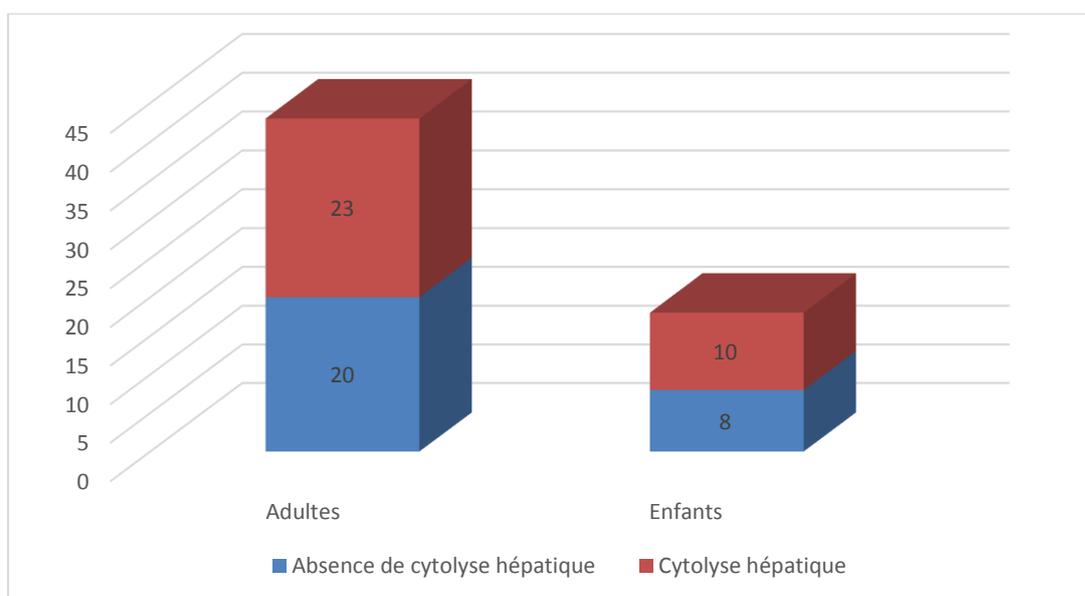


Figure 25 : Nombre de patients ayant une cytolyse au cours de l'hospitalisation en fonction de l'âge

L'apparition d'une cytolyse hépatique était la même chez les adultes et les enfants (50% des adultes et 50% des enfants). Le pic de la cytolyse hépatique maximale apparaît plus tard chez les enfants que chez les adultes (médiane à 7 jours versus 1 jours, $p=0.002$).

	Adultes	Enfants
Délai apparition du pic de la cytolyse hépatique (jrs), n=31	22	9
- Moyenne \pm SD	2.23 \pm 2.79	8.67 \pm 6.22
- Médiane [range]	1 [0-8]	7 [2-18]

C. Complications rénales

1. Insuffisance rénale à l'admission (IRA) : n=61 (une biologie manquante)

32.8% des patients présentaient une insuffisance rénale à l'admission (20/61), dont 3 enfants.

2. Insuffisance rénale au cours de l'hospitalisation :

68.3% des patients ont présenté une insuffisance rénale pendant l'hospitalisation (41/60) dont 10 enfants. 2 patients étaient exclus car l'un est décédé en <24h avec un seul bilan initial normal et pour le 2^{ème} patient, la biologie n'a pas été retrouvée.

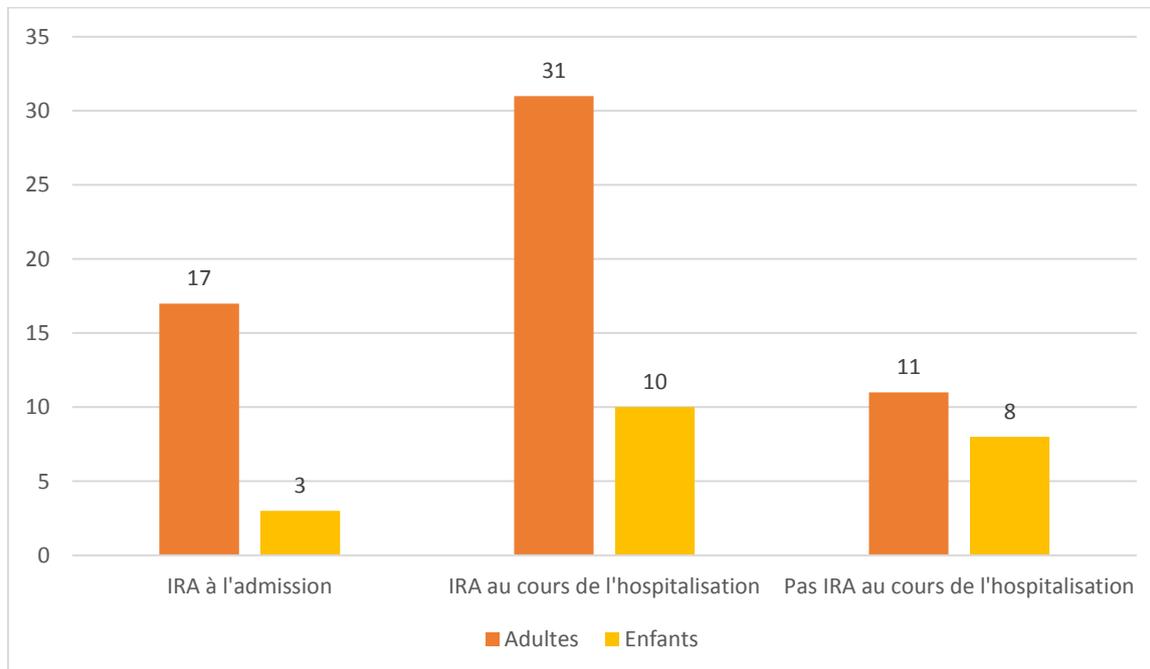


Figure 26 : Nombre de patients présentant une IRA à l'admission ou au cours de l'hospitalisation, selon l'âge.

3. Délai d'apparition du pic d'insuffisance rénale au cours de l'hospitalisation :

Sur les 35 patients présentant une IRA pendant l'hospitalisation, 4 sont décédés dans les 24 heures et n'avaient eu qu'un bilan biologique à l'entrée, et pour 2 autres patients la date de l'intoxication n'était pas connue.

n=29	Moyenne \pm SD	Médiane [range]
Délai d'apparition du pic de l'IRA (en jours)	3.24 \pm 2.1	3 [0-18]

Il n'y avait pas de différence significative entre le délai d'apparition de l'IRA en fonction de l'âge (médiane à 2 pour les adultes et 3 pour les enfants, $p=0.46$).

D. Complications pulmonaires

Sur les 62 patients, 15 ont bénéficié d'un scanner thoracique soit 24.2%.

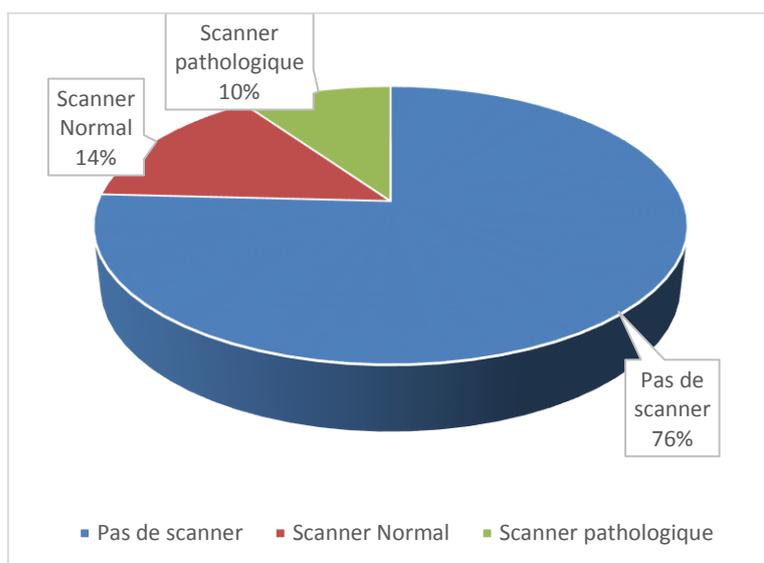


Figure 27 : Nombre de patients en fonction de la réalisation d'un scanner thoracique et du résultat.

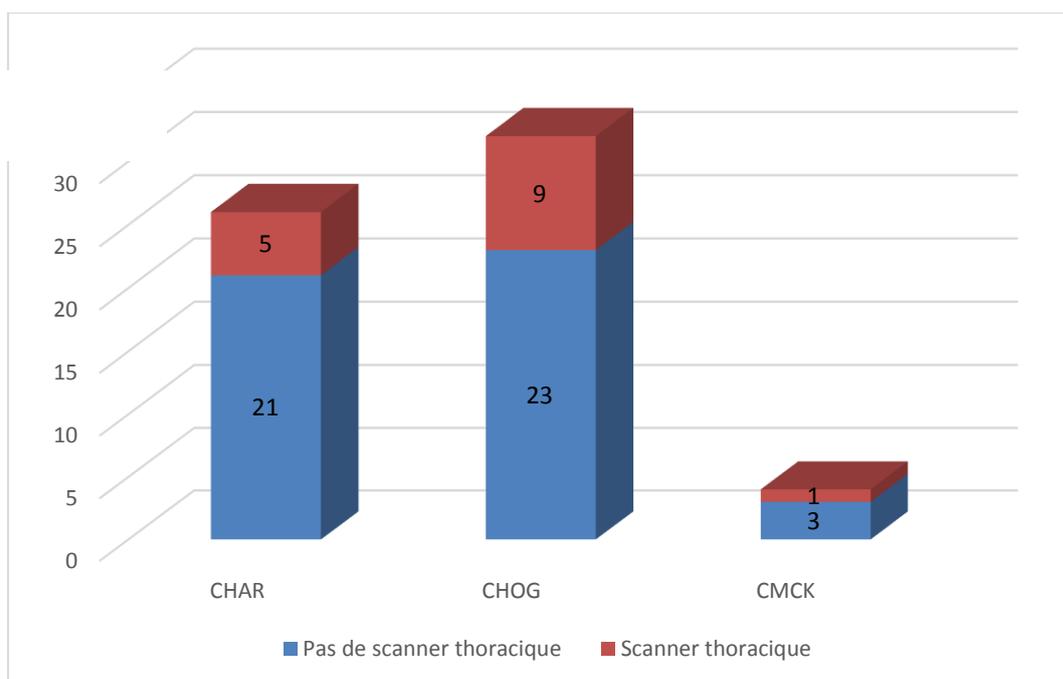


Figure 28 : Nombres de patients ayant réalisé un scanner thoracique en fonction du lieu d'hospitalisation.

Il n'y avait donc pas de différence significative entre la réalisation du scanner thoracique et le lieu d'hospitalisation ($p=0.8$) puisque seulement 28% des patients du CHOG avaient réalisé un scanner thoracique, contre 19% au CHAR et 25% au CMCK.

Tableau 6 : Description des lésions retrouvées sur le scanner thoracique

	Délai entre l'ingestion et la réalisation du scanner thoracique (en jours)	Description des lésions retrouvées
1	1	Foyer de comblement alvéolaire du lobe moyen et inférieur droit
2	9	Pneumothorax modéré antérieur gauche avec pneumomédiastin, images en verre dépoli occupant 50% des deux lobes supérieurs
3	11	Images en verres dépolis disséminées aux deux poumons
4	11	Images en verres dépolies bilatérales
5	2	Syndrome interstitiel bilatéral
6	4	Fibrose pulmonaire, œsophagite caustique

64% (39/61) des patients avaient bénéficié d'un gaz du sang à l'admission et pour 4 d'entre eux, il était perturbé ($pH < 7.3$). 53.8% (21/39) ont eu un contrôle dont 5 présentaient des anomalies de l'équilibre acido-basique.

IV. Traitements

Pour 3 patients, le traitement médicamenteux n'était pas retrouvé dans les dossiers, ces patients avaient été hospitalisés au CHAR (en 2009 pour deux d'entre eux, et en 2012).

A. Traitement Lavage gastrique/Charbon activé

1. Généralités

58% des patients ont reçu le protocole lavage gastrique + charbon activé (36/62), et 29% n'ont reçu aucun des deux traitements (18/62).

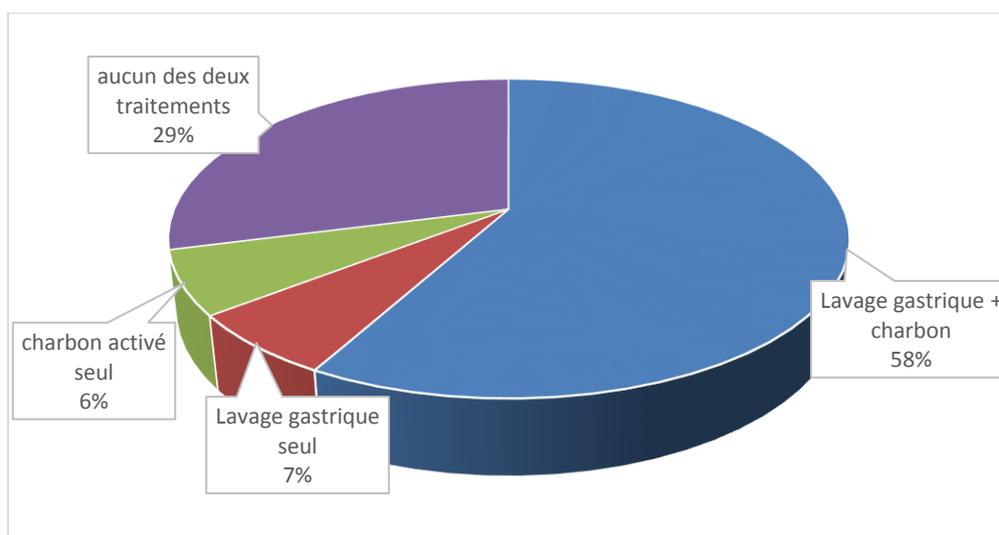


Figure 29 : Répartition du nombre de patients ayant reçu un traitement par lavage gastrique et/ou charbon activé.

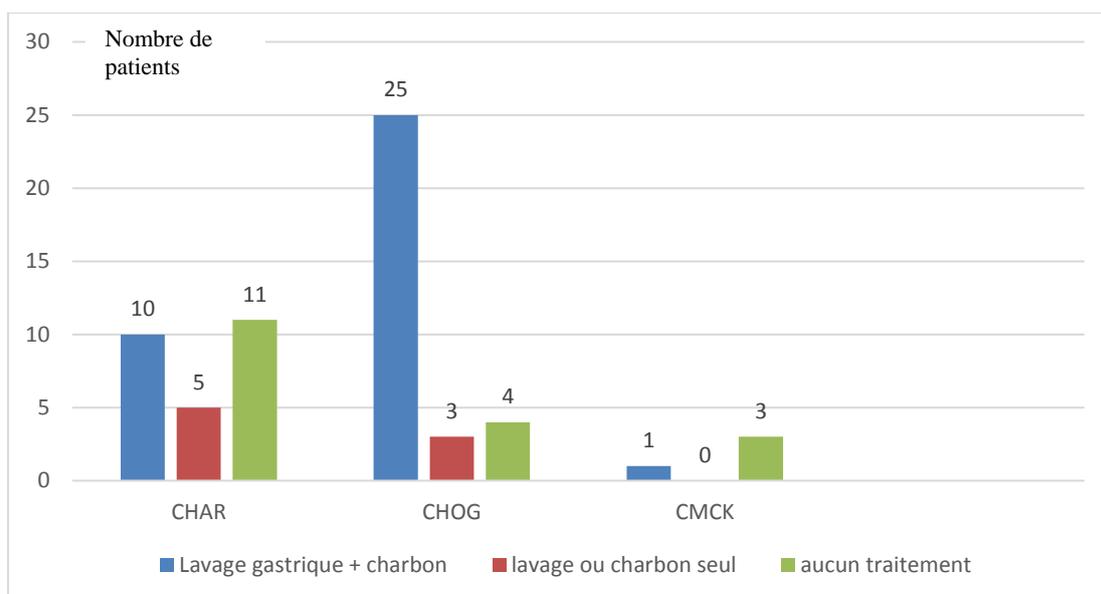


Figure 30 : Nombre de patients ayant reçu un traitement par lavage gastrique et/ou charbon, en fonction du lieu d'hospitalisation.

Il existe une différence significative ($p=0.00018$) entre la réalisation du lavage gastrique et le lieu d'hospitalisation. En effet, 87.5% (28/32) des patients hospitalisés au CHOG bénéficiaient d'un lavage gastrique, contre 42% (11/26) au CHAR et 25% (1/4) au CMCK.

Pour le traitement par charbon activé, une différence significative est également retrouvée ($p=0.0378$), le CHAR réalisait un traitement par charbon activé à 78% (25/32) de ses patients, contre 53,8% (14/26) au CHOG et 25% (1/4) au CMCK.

2. Comparaison Adultes/Enfants (n=62)

56.8% des adultes et 61% des enfants ont reçu conjointement un traitement par charbon activé et un lavage gastrique.

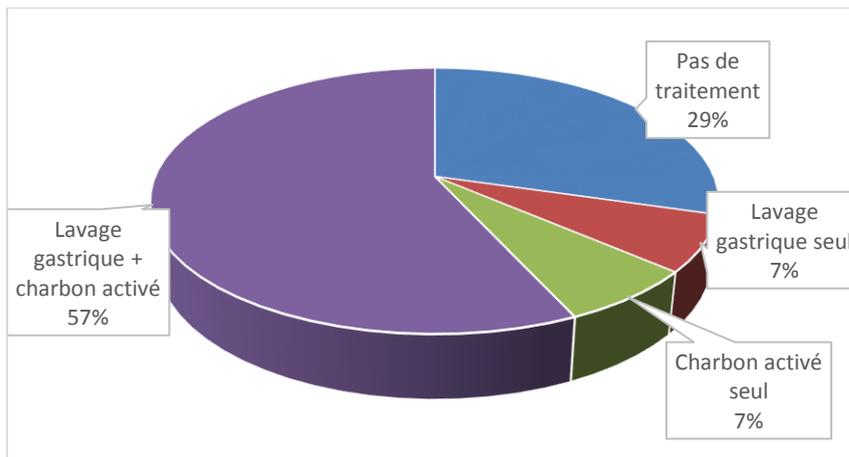


Figure 31 : Pourcentage des patients adultes ayant reçu ou non un traitement par lavage gastrique et/ou charbon activé.

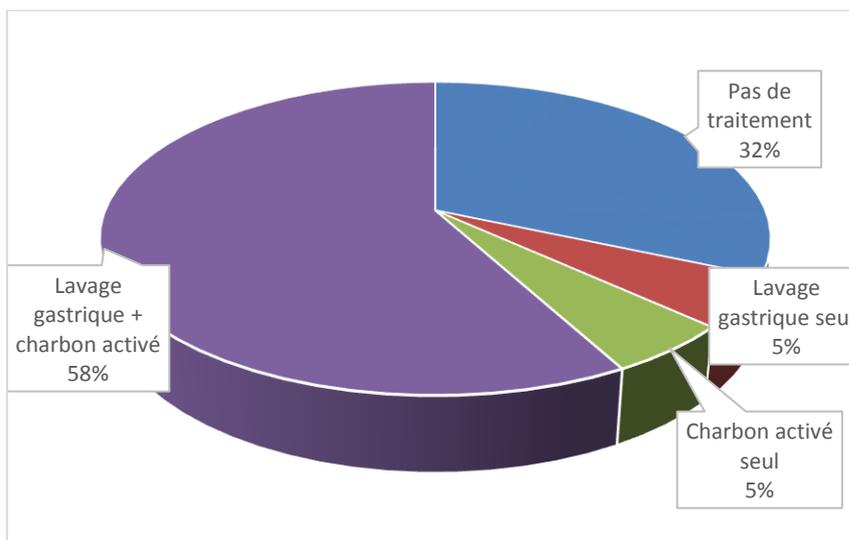


Figure 32 : Pourcentage des patients enfants ayant reçu ou non un traitement par lavage gastrique et/ou charbon activé.

Les patients, qu'ils soient adultes ou enfants, recevaient les mêmes traitements (p=1).

B. Traitement par N-acétylcystéine

1. Généralités

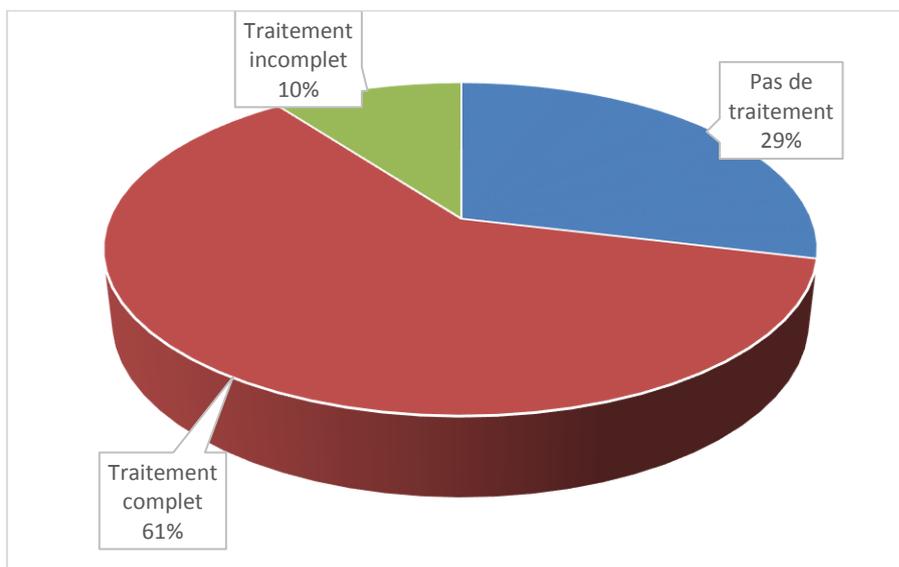


Figure 33 : Pourcentage des patients ayant reçu ou non un traitement par N-acétylcystéine.

Parmi les patients ayant bénéficié du traitement pas N-acétylcystéine (42/59), 14.3% d'entre eux ne l'ont pas reçu en entier. En effet, ces patients sont décédés avant la fin du traitement.

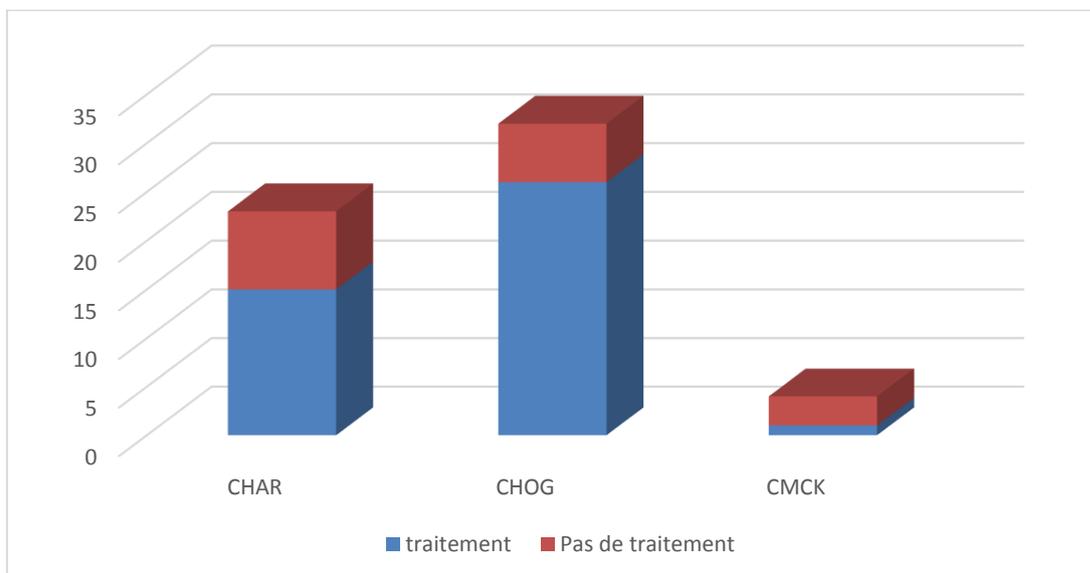


Figure 34 : Nombre de patients ayant reçu ou non un traitement par N-acétylcystéine, en fonction du lieu d'hospitalisation.

On remarque que 81% des patients du CHOG ont bénéficié de ce traitement, contre 35% au CHAR et 25% au CMCK ($p= 0.043$).

2. Comparaison Adultes/Enfants

78% des enfants (14/18) recevaient un traitement complet par N-acétylcystéine. 68% des adultes bénéficiaient de ce traitement (dont 80% l'ont reçu en entier).

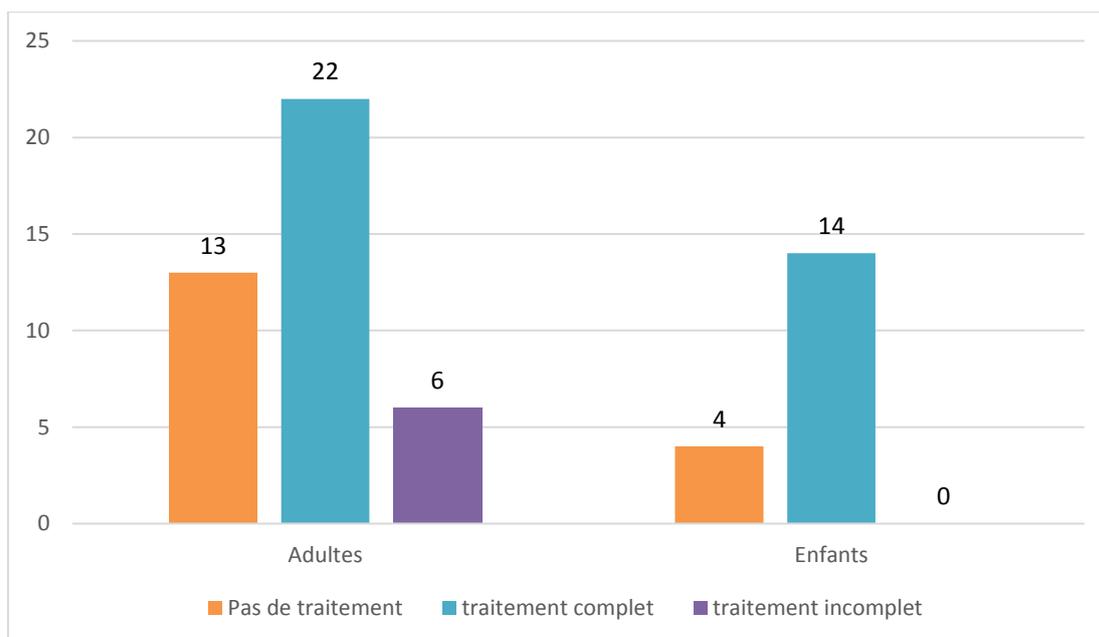


Figure 35 : Nombre de patients ayant reçu ou non un traitement par N-acétylcystéine en fonction de l'âge.

C. Traitements Immunosuppresseurs

1. Traitement par Méthylprednisolone

a) Généralités

51% des patients ont reçu ce traitement (n=59).

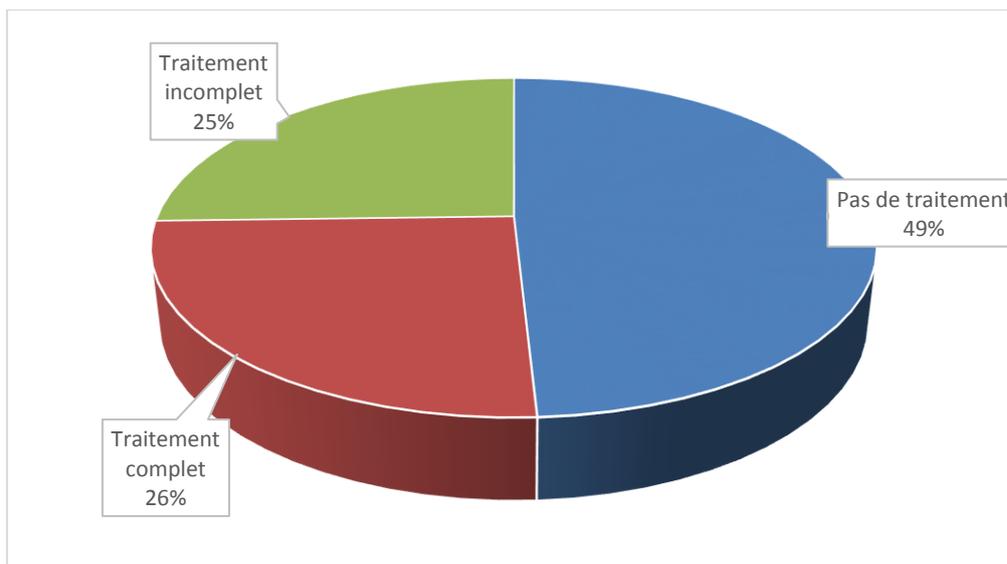


Figure 36 : Pourcentage de patients ayant bénéficié ou non d'un traitement par Méthylprednisolone.

54% des patients n'ayant pas reçu ce traitement en entier étaient décédés avant la fin.

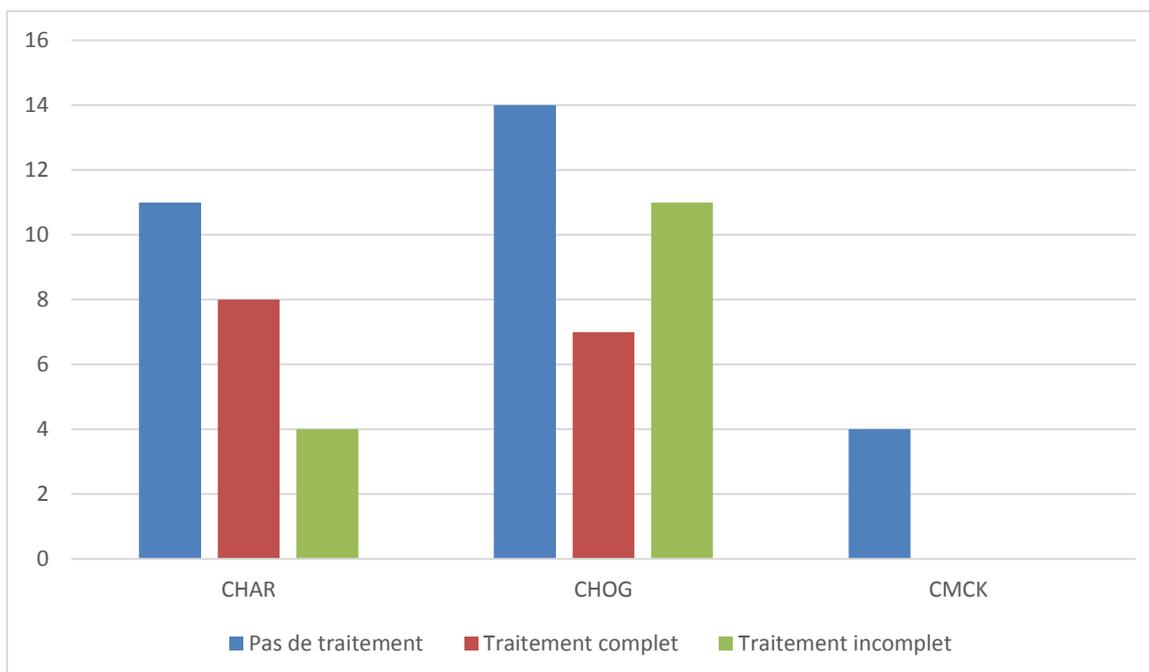


Figure 37 : Nombre de patients ayant reçu un traitement par Méthylprednisolone, en fonction du lieu d'hospitalisation.

Environ la moitié des patients hospitalisés au CHAR et au CHOG ont bénéficié de ce traitement, respectivement 52% et 56% ($p=0.1162$). Aucun patient du CMCK n'a été traité par Méthylprednisolone.

b) Comparaison Adultes/Enfants

Les enfants bénéficiaient plus souvent d'un traitement par Méthylprednisolone (complet ou incomplet) que les adultes, respectivement 72% contre 41% ($p < 0.05$).

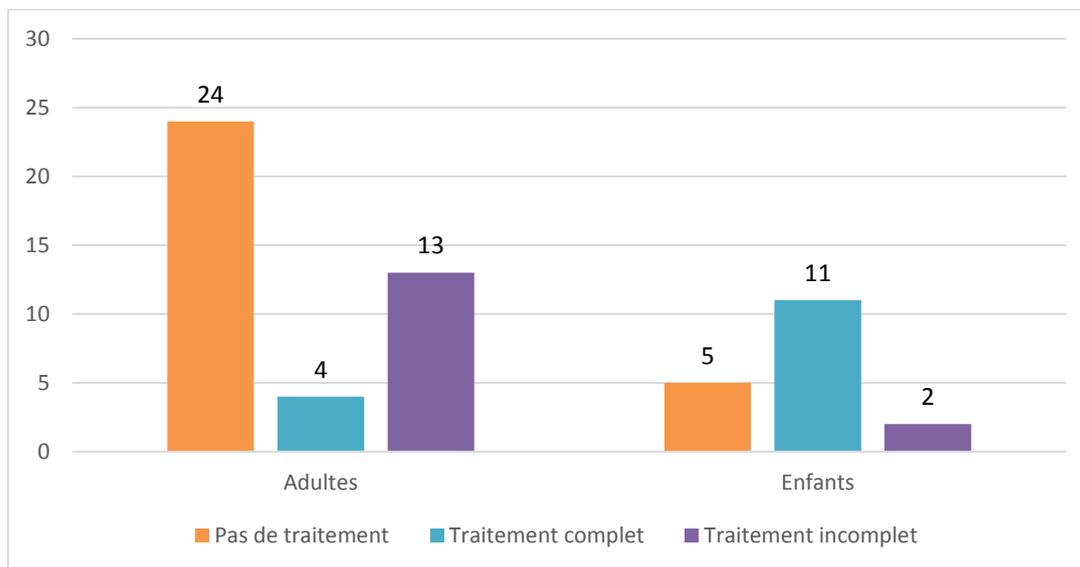


Figure 38 : Nombre de patients ayant reçu ou non le traitement par Méthylprednisolone en fonction de l'âge.

2. Traitement par Cyclophosphamide

57.6% (34/59) des patients ont reçu ce traitement, et pour 47% d'entre eux il était associé à la Dexaméthasone (16/34).

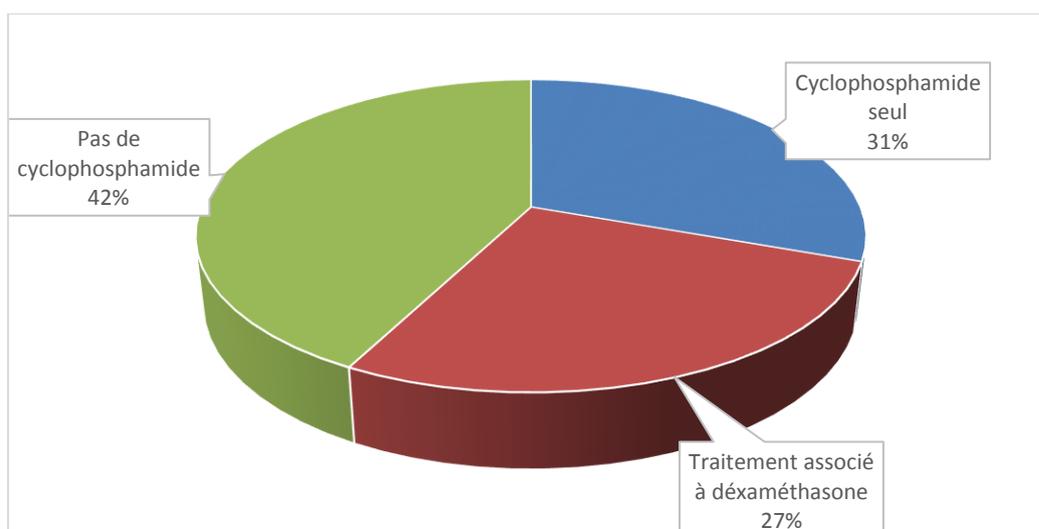


Figure 39 : Pourcentage des patients ayant reçu ou non un traitement par cyclophosphamide

72% des patients hospitalisés au CHOG ont reçu ce traitement contre 48% au CHAR et aucun au CMCK.

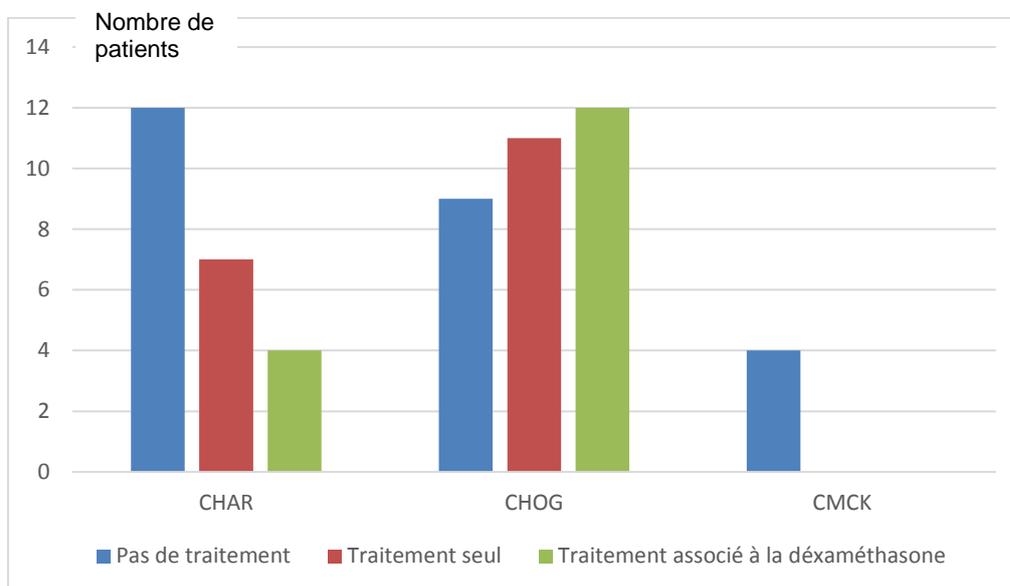


Figure 40 : Patients ayant reçu ou non un traitement par cyclophosphamide en fonction du lieu d'hospitalisation.

Les patients hospitalisés au CHOG, bénéficiaient plus souvent du traitement par cyclophosphamide ($p=0.0099$).

2. Traitement par Dexaméthasone

32% des patients ont reçu un traitement par Dexaméthasone dont 74% étaient hospitalisés au CHOG, cependant il n'y a pas de différence significative ($p=0.0767$).

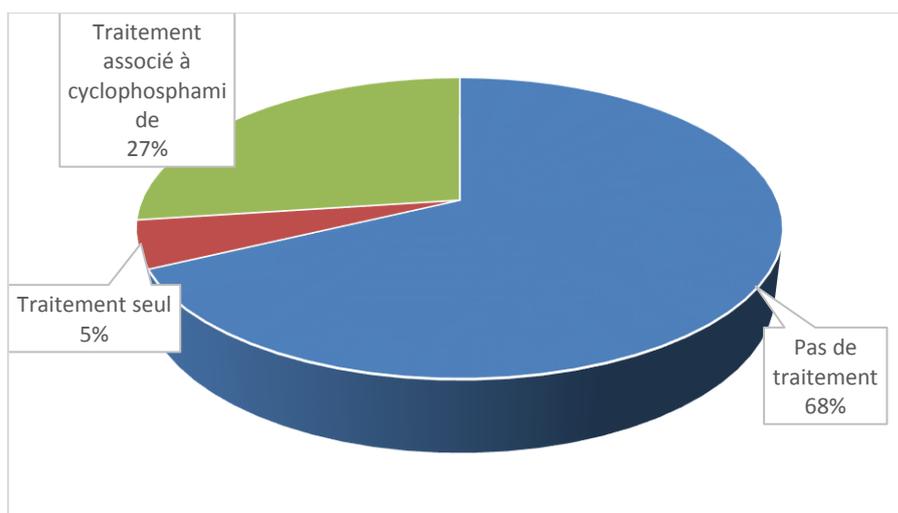


Figure 40 : Pourcentage de patients ayant reçu ou non un traitement par dexaméthasone.

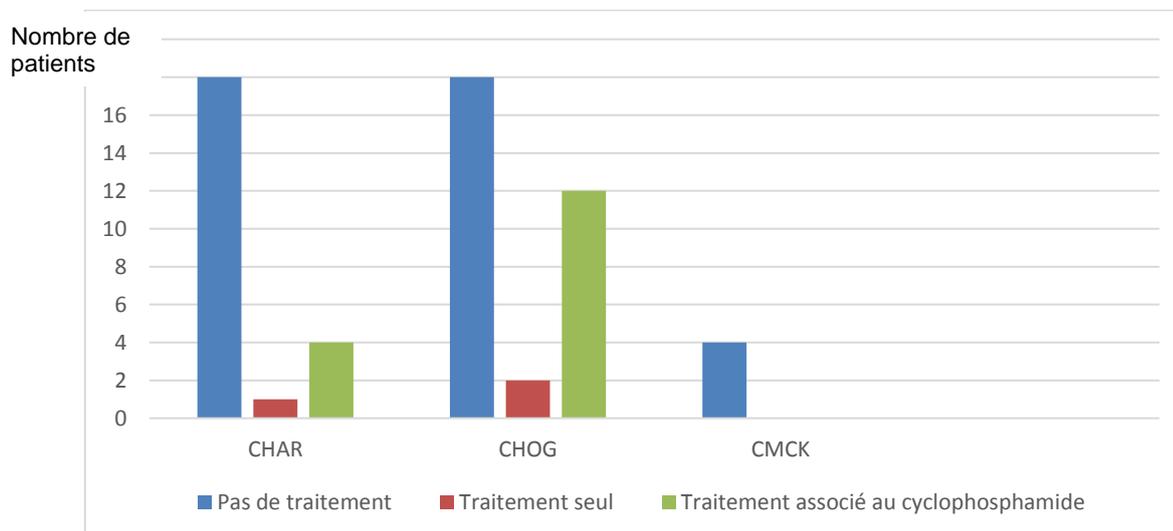


Figure 41 : Patients ayant reçu un traitement par dexaméthasone en fonction du lieu d'hospitalisation.

3. Traitement par Cyclophosphamide et Dexaméthasone (protocole C+D)

85% des patients ayant bénéficié du protocole C+D étaient hospitalisés au CHOG, contre 25% des patients du CHAR et aucun au CMCK ($p=0.0044$).

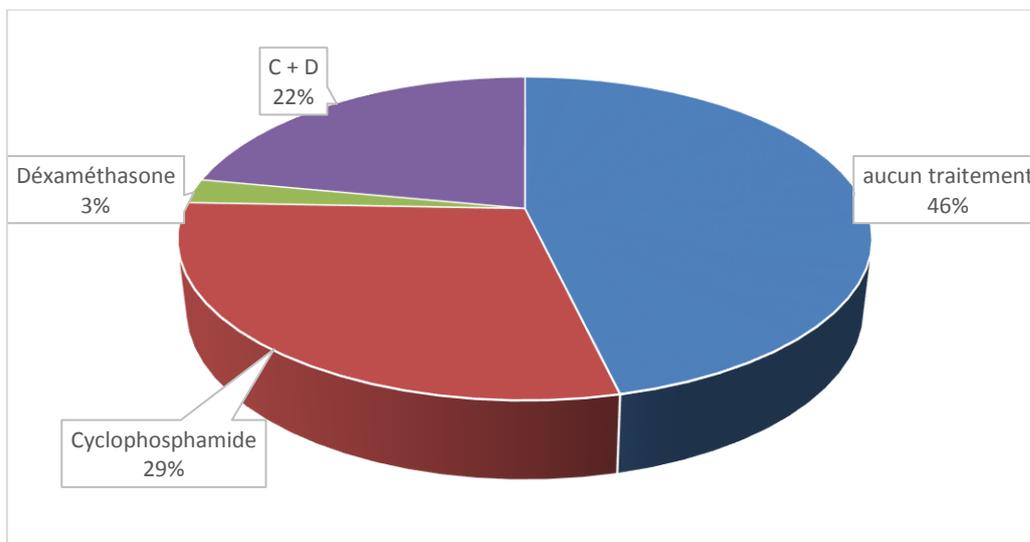


Figure 42 : Pourcentage des patients adultes ayant reçu ou non un traitement par Cyclophosphamide et/ou Dexaméthasone.

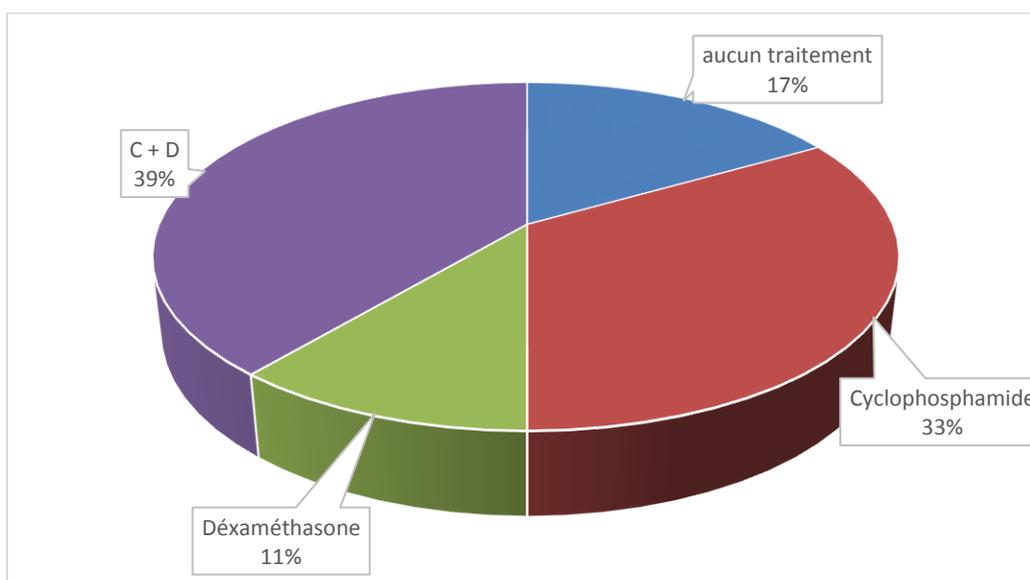


Figure 43 : Pourcentage des patients enfants ayant reçu ou non un traitement par Cyclophosphamide et/ou Dexaméthasone.

D. Hémodialyse

Seul un patient (1/59) a bénéficié d'une dialyse soit 1.7% de la population étudiée.

V. Comparaison Survie/Décès

A. Généralités

4 patients ont été perdus de vue : l'un a été transféré à Paramaribo au Suriname, un autre a été transféré dans un service mais sans précision, et deux patients sont sortis contre avis médical. 51.7% des patients sont décédés (30/58), dont la moitié en moins de 24h.

n=58	Moyenne	Médiane [range]
Délai entre l'intoxication et le décès (jours)	3.38	1 [0-14]

62% des patients du CHOG sont décédés, contre 40% au CHAR et 50% au CMCK. Il n'y avait pas de différence significative entre la survenue d'un décès et le lieu d'hospitalisation ($p=0.3465$). 25.9% des patients (15/58) sont décédés en moins de 24h.

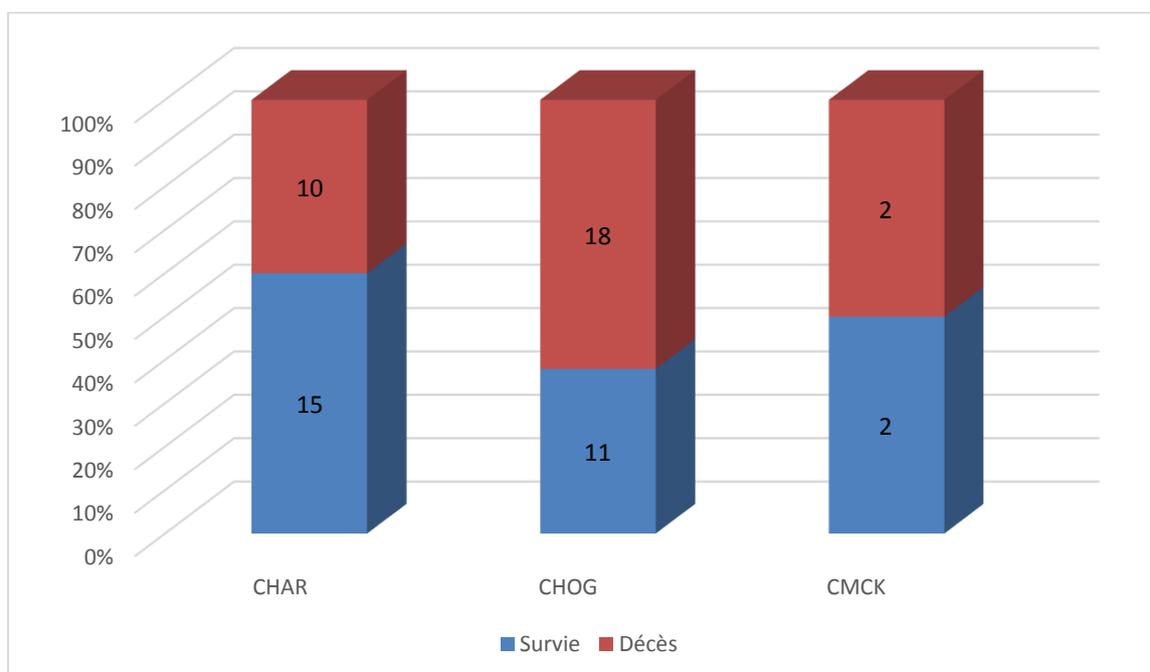


Figure 44 : Pourcentage de patients décédés ou non, en fonction du lieu d'hospitalisation.

1. Survenue du décès en fonction du sexe :

50% des hommes sont décédés contre 53% des femmes ($p=1$).

2. Survenue du décès en fonction de l'âge

Il y a **significativement moins de décès chez les enfants**, 22%(4/18) contre 65% des adultes (26/40) ($p=0.00407$).

3. Survenue du décès en fonction de la quantité ingérée :

Tableau 7 : Devenir des patients selon la quantité de paraquat ingérée

	Décès	Survie	p
Quantité ingérée (g de paraquat), n=43	n=23	n=20	p<0.01
- Moyenne \pm SD	43.4 \pm 58.2	8.2 \pm 22.1	
- Médiane [range]	20 [0.6-200]	1.8 [0.6-100]	
Quantité ingérée (mg paraquat/Kg), n=25	n=13	n=12	p<0.01
- Moyenne \pm SD	832.7 \pm 987	88.2 \pm 121.9	
- Médiane [range]	597 [34.3-3636.4]	43 [6-384.6]	

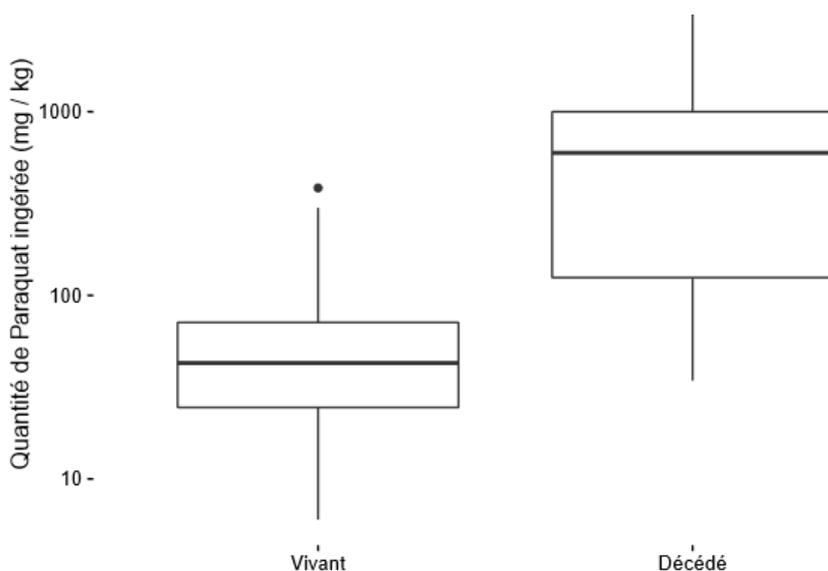


Figure 45 : Quantité de paraquat ingérée en mg/Kg en fonction du devenir des patients.

Une importante quantité ingérée de paraquat est significativement liée à une mortalité plus importante (médiane 20g versus 1.75g, $p < 0.01$).

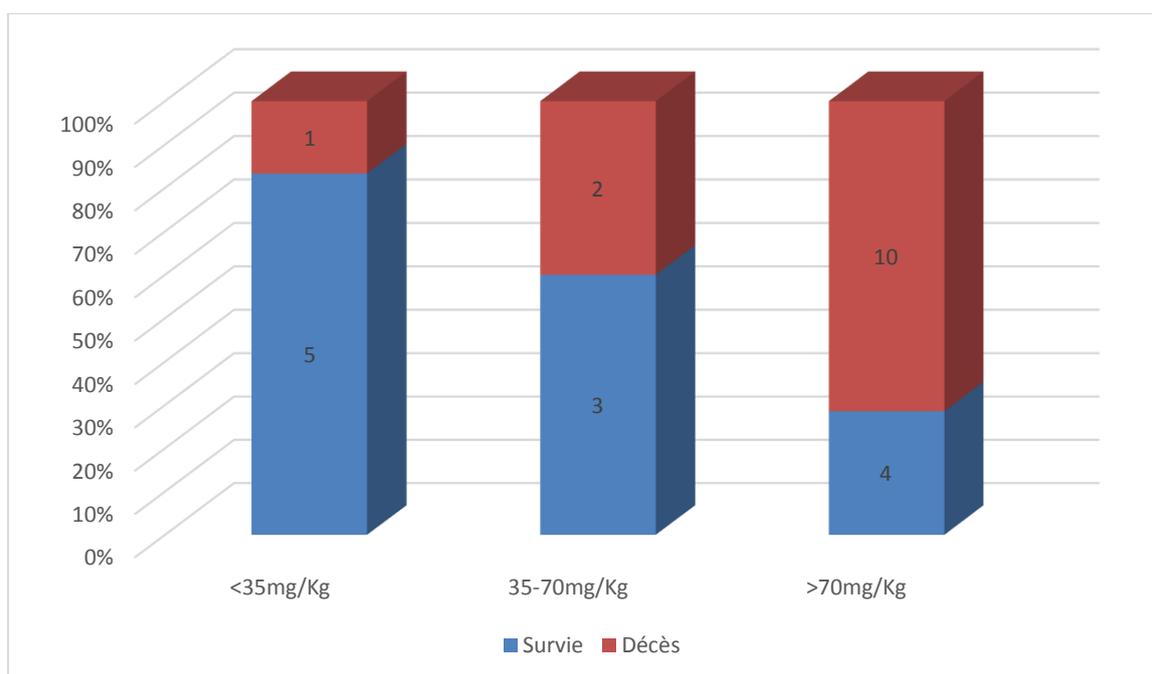


Figure 46 : Devenir des patients (survie / décès) en fonction de la quantité de paraquat ingérée (mg/kg).

77% des patients ayant consommé plus de 70mg/kg de paraquat sont décédés.

B. En fonction des complications

1. Complication hépatique : (n=58)

- A l'admission :

Les patients présentant une cytolysse hépatique dès l'admission décédaient (8/8), alors que 44% (22/50) des patients, dont le bilan hépatique était normal à l'entrée, sont décédés ($p < 0.01$).

- Pendant l'hospitalisation :

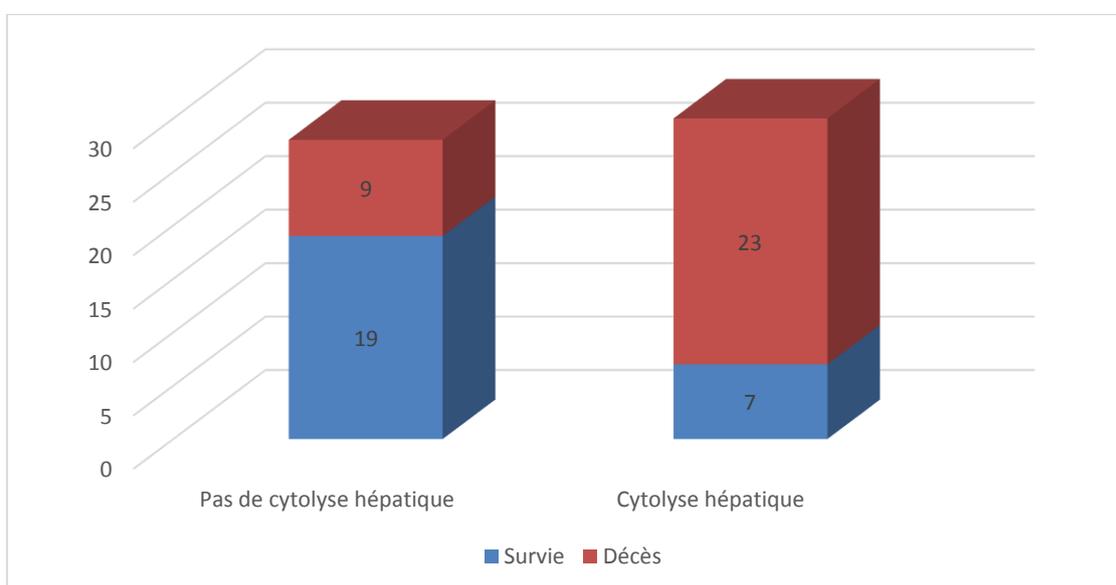


Figure 47 : Devenir des patients (survie / décès) en fonction de la survenue ou non d'une cytolysse hépatique au cours de l'hospitalisation.

La présence d'une cytolysse hépatique au cours de l'hospitalisation est associée à une surmortalité ($p < 0.01$). 28% des patients avec une cytolysse hépatique ont survécu.

2. Complications rénales

La présence d'une IRA à l'admission est associée à une mortalité élevée ($p < 0.01$), 84% de ces patients n'ont pas survécu. Par ailleurs, 63% des patients présentant une fonction rénale initiale normale ont survécu (sachant que 5/14 sont décédés en moins de 24h, avec une seule biologie).

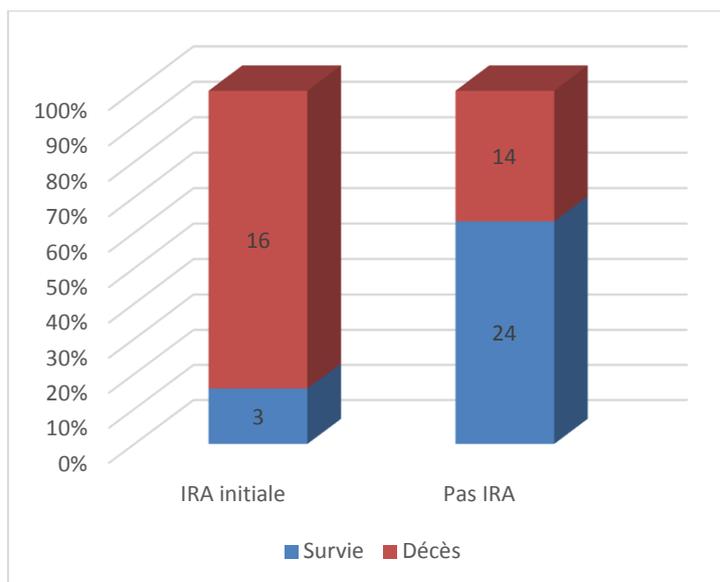


Figure 48 : Devenir des patients en fonction de la présence d'une IRA dès l'admission ou non (en %)

Parmi les 10 enfants ayant une insuffisance rénale au cours de l'hospitalisation, 3 d'entre eux la présentaient dès l'admission. Ces 3 enfants sont décédés ($p < 0.01$).

Classification AKIN (Acute Kidney Injury Network)

Il y avait 4 perdus de vue et pour 7 patients, cette classification n'a pu être réalisée car ils étaient décédés en moins de 24h et nous n'avions qu'une seule créatininémie.

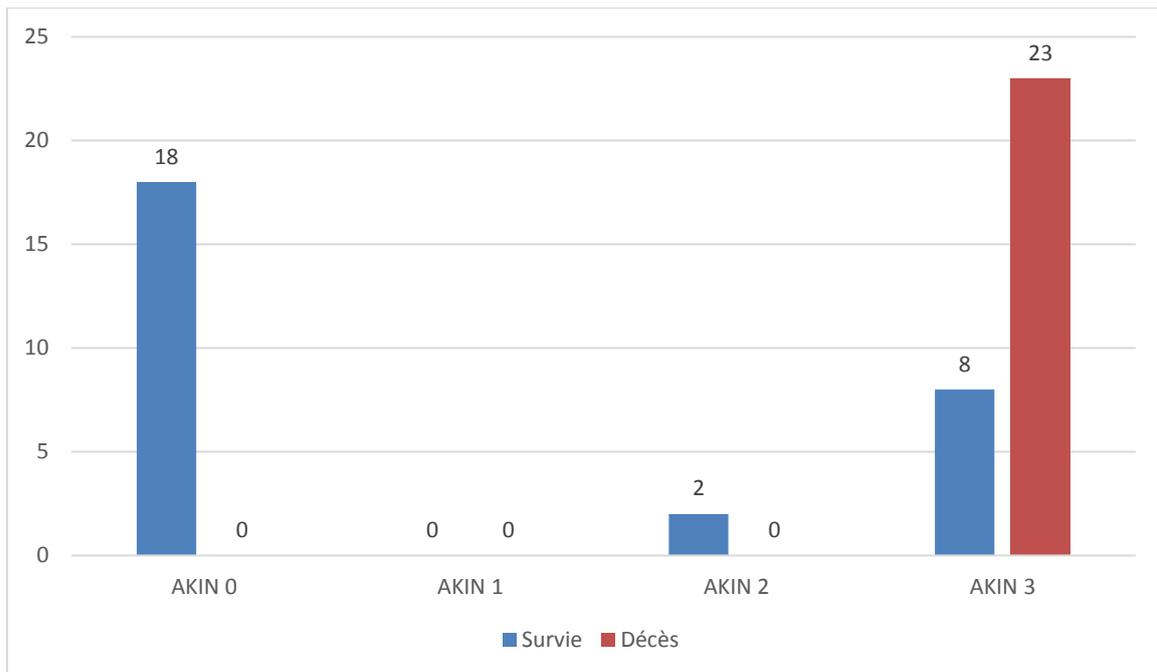


Figure 49 : Devenir des patients en fonction de la classification AKIN : n=51

Le stade AKIN 3 est significativement associé à une surmortalité chez les patients ($p < 0.01$), notamment chez les adultes avec 90.5% de décès chez les patients en stade 3 ($p < 0.01$)

Chez les enfants, il n'y avait pas de différence significative sur le devenir selon le stade AKIN ($p = 0.0915$). 60% des enfants, ayant une IRA stade AKIN 3, avaient survécu (6/10).

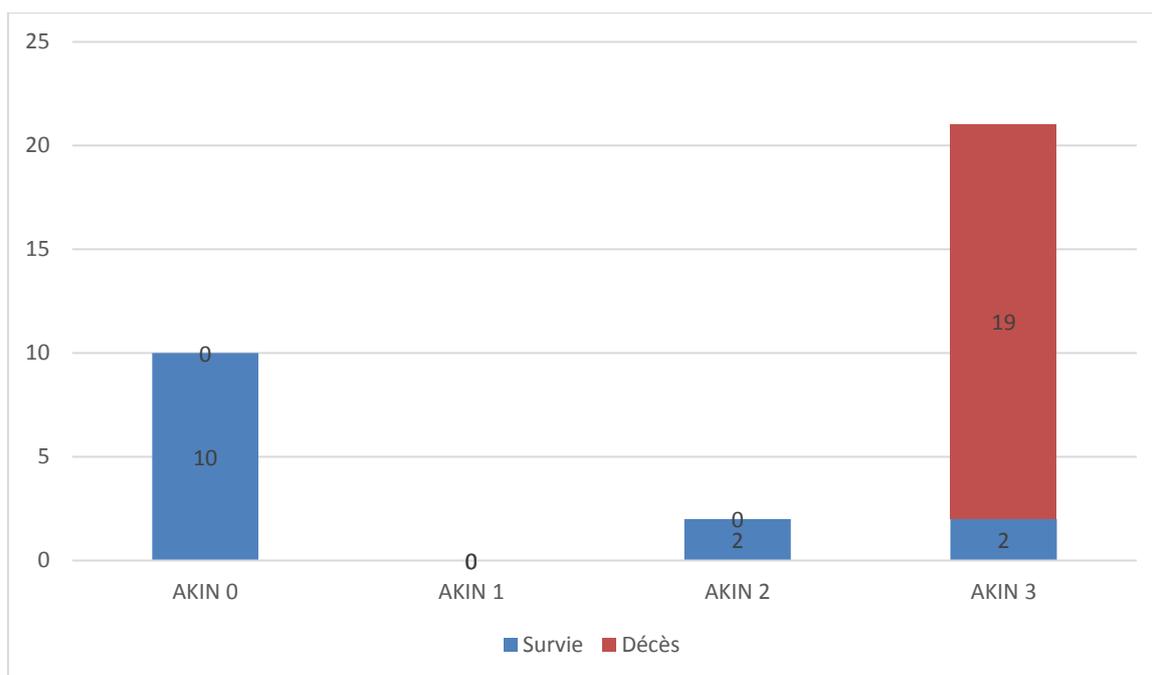


Figure 50 : Devenir des patients adultes, en fonction du stade d'IRA selon la classification AKIN.

C. En fonction des traitements

1. Traitement par lavage et/ou charbon activé :

56.3%(18/32) des patients ayant reçu le traitement par lavage gastrique et charbon activé sont décédés contre 39%(7/18) de ceux n'ayant reçu aucun des deux. Cependant, il n'y avait aucune différence significative ($p=0.0992$) sur la survie.

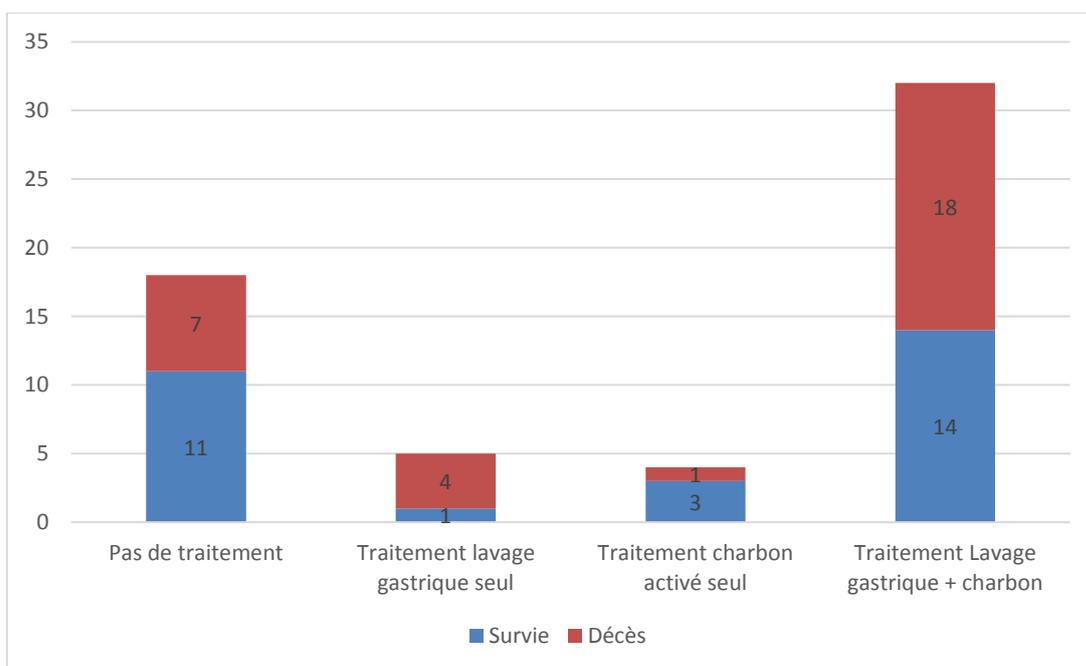


Figure 51 : Devenir des patients en fonction du traitement reçu : lavage gastrique et/ou charbon activé.

2. Traitement par N-acétylcystéine :

La survenue du décès, chez les patients ayant reçu ou non ce traitement, était la même ($p=0.3812$). 58% (22/38) des patients ayant reçu ce traitement sont décédés.

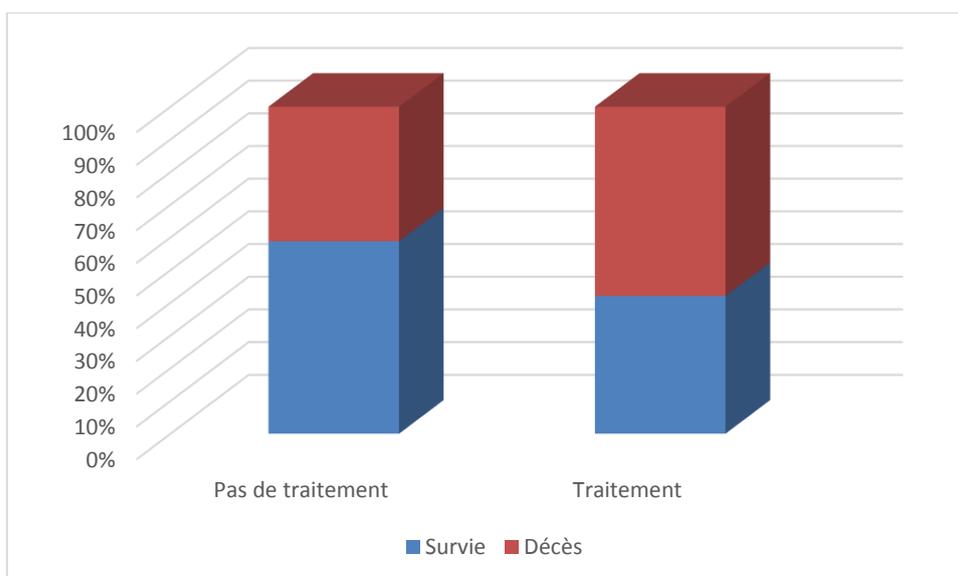


Figure 52 : Devenir des patients en fonction du traitement reçu : N-acétylcystéine vs absence de N-acétylcystéine.

3. Traitement par méthylprednisolone :

64% des patients ayant reçu la méthylprednisolone ont survécu ($p=0.015$), qui apparaît comme facteur protecteur. 80% (12/15) des patients ayant reçu un traitement complet par méthylprednisolone ont survécu, contre 29% (8/27) de ceux n'ayant rien reçu. Parmi ceux n'ayant pas bénéficié du traitement complet (13/55), 7 étaient décédés avant la fin du traitement, 2 étaient perdus de vue, et 4 l'ont reçu sans répondre aux recommandations des protocoles.

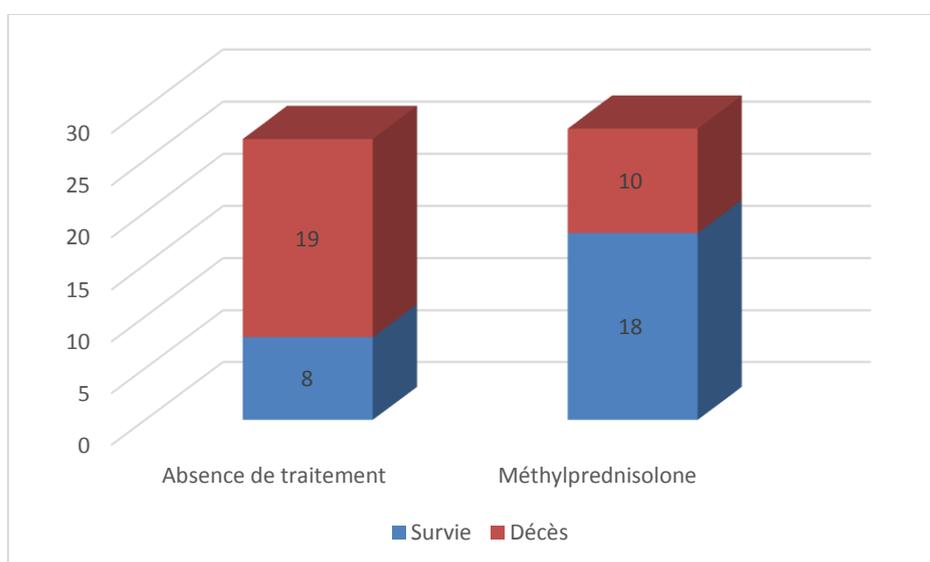


Figure 53 : Devenir des patients selon le traitement reçu : méthylprednisolone VS absence de méthylprednisolone.

Au total, 46% des patients ayant survécu (12/26) avaient bénéficié du traitement complet. Les patients, qui ont reçu le traitement complet par méthylprednisolone, avaient une meilleure survie ($p=0.00711$)

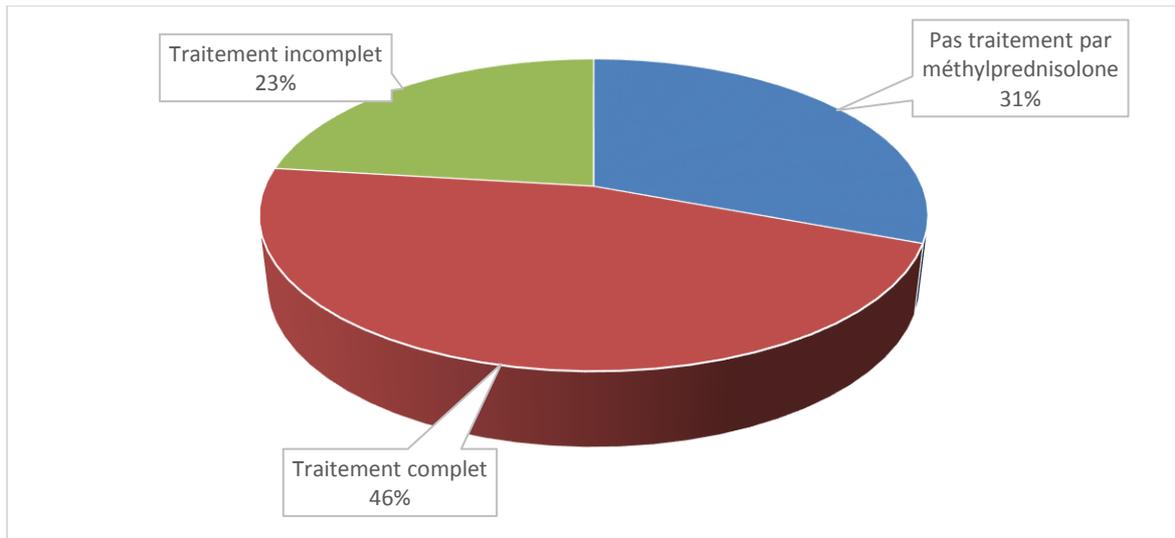


Figure 54 : Présence d'un traitement par méthylprednisolone (complet ou incomplet) ou non, parmi les patients ayant survécu

4. Traitement associant C+D :

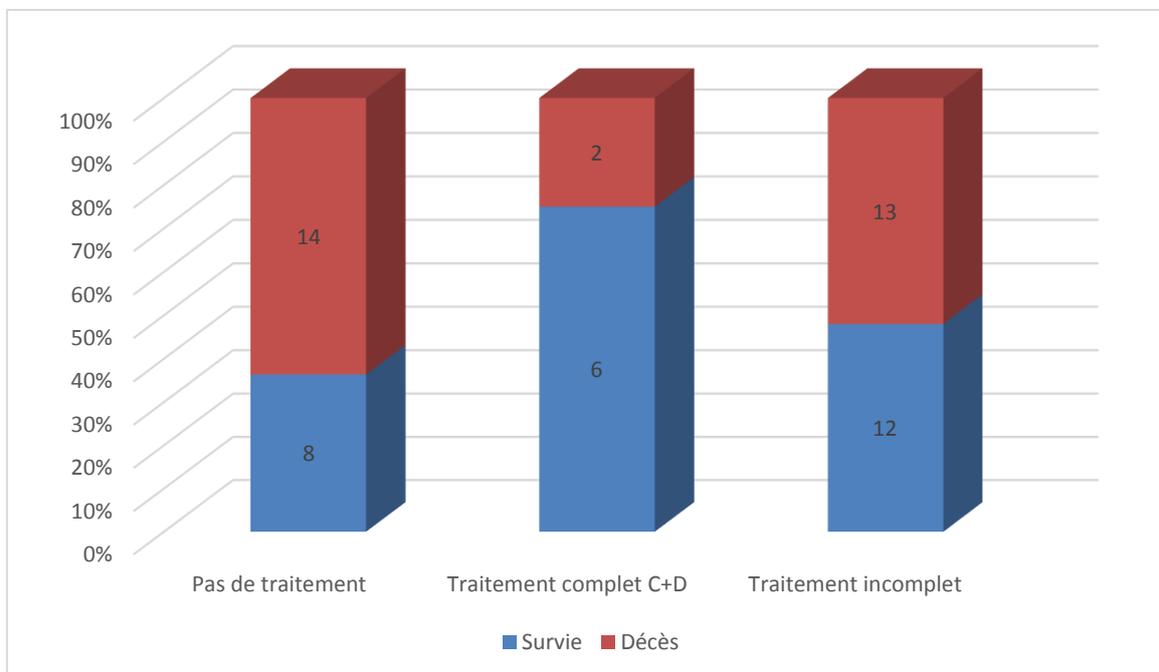


Figure 55 : Devenir des patients, en fonction de la réalisation du traitement immunosuppresseur (complet ou incomplet).

La réalisation ou non du protocole immunosuppresseur (complet ou incomplet) n'avait pas d'impact sur la mortalité ($p=0.2002$). 45% des patients ayant bénéficié de ce protocole (complet ou incomplet) sont décédés, contre 63.6 % des patients n'ayant reçu aucun traitement immunosuppresseur.

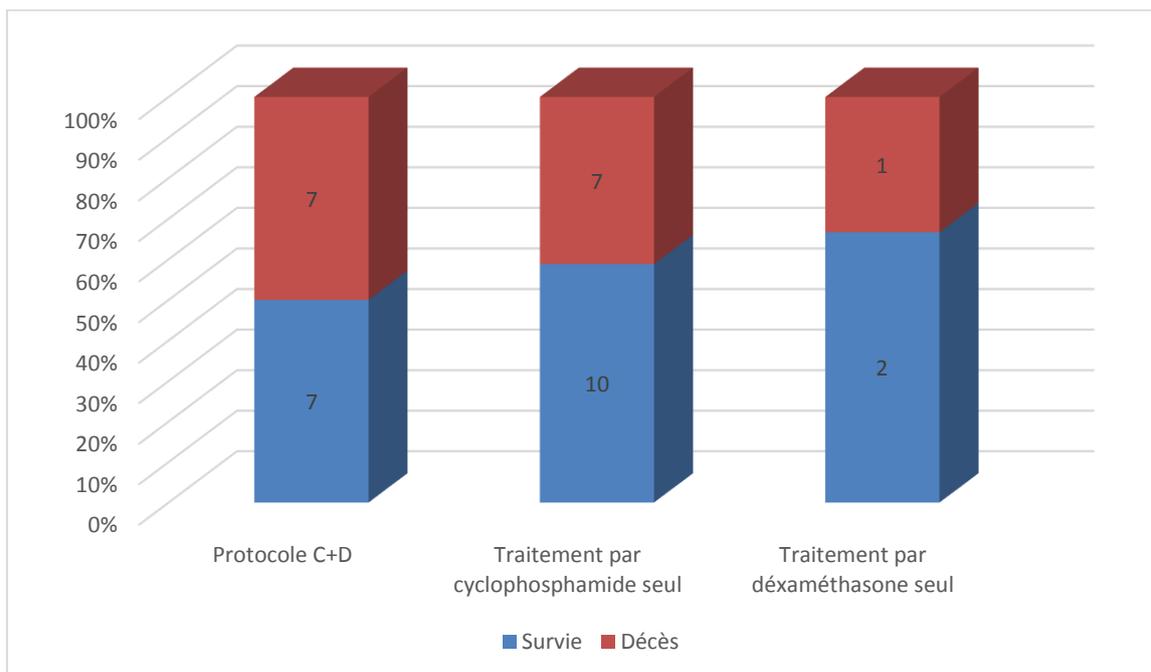


Figure 56 : Survie des patients en fonction de la réalisation conjointe ou non des traitements C + D.

Ainsi, aucun de ces traitements, qu'ils soient associés ou non, n'est associé à une diminution de la mortalité ($p=0.882$).

D. Indice de Yamaguchi

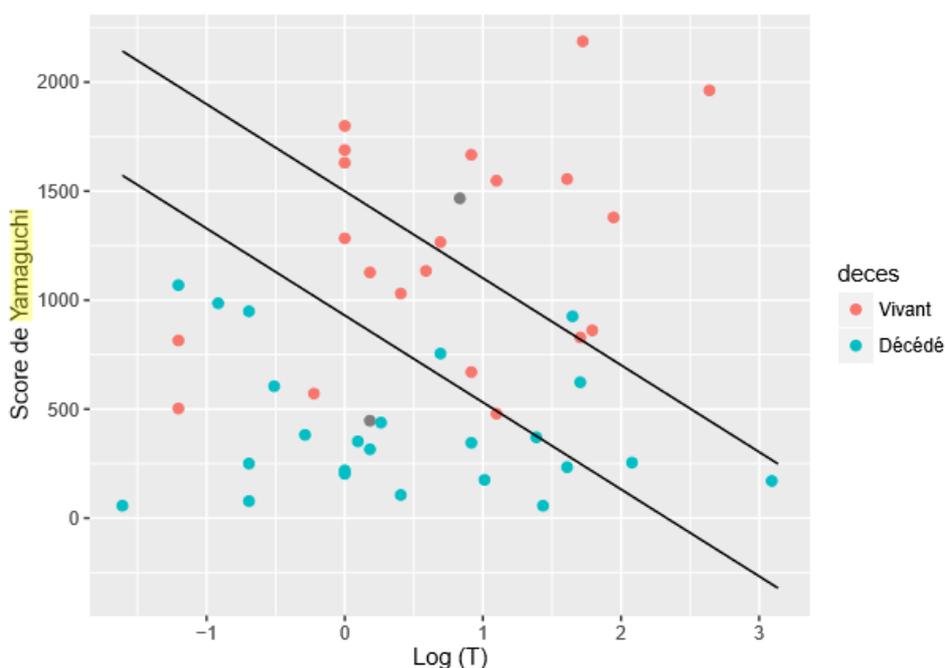


Figure 57 : Devenir des patients selon leur score de Yamaguchi

92% des patients, ayant un score de Yamaguchi $I > 1500 - 399 \log T$, ont survécu.

82% des patients, ayant un score de Yamaguchi $I < 930 - 399 \log T$, sont décédés.

Entre ces deux valeurs, 56% des patients ont survécu.

E. Tableau Récapitulatif

Tableau 8 : Pourcentage selon différents critères, comparant le groupe survie versus le groupe décès

	Décès	Survie	p
Fonction de l'hôpital :			p=0.3165
- CHAR	40	60	
- CHOG	62	38	
- CMCK	50	50	
Fonction du traitement :			
- Lavage gastrique + charbon activé	56	44	P=0.099
- N-acétylcystéine	58	42	p=0.3812
- Méthylprednisolone	36	64	p=0.01512
- Cyclophosphamide	45	55	p=0.278

- Déxaméthasone	47	53	p=0.77
- Protocole C+D	46	54	p=0.2709
Fonction du sexe			p=1
- Hommes	50	50	
- Femmes	53	47	
Fonction de l'âge :			p=0.00407
- Adultes	65	35	
- Enfants	22	78	
Fonction de l'IRA à l'admission	16	3	P<0.01
Selon la stade 3 AKIN	23	8	P<0.01
Fonction de la cytolysse hépatique à l'admission	8	0	
Fonction de la cytolysse hépatique pendant l'hospitalisation	23	7	P<0.01

DISCUSSION

Cette étude est la première étude descriptive d'intoxications au paraquat en Guyane française. Elle permet ainsi d'en décrire l'épidémiologie dans ce territoire.

I. Recueil des données

Cette étude est confrontée à un **biais de sélection**. D'une part, le mode de classement des dossiers ainsi que les lieux de stockage ont évolué depuis 2008 dans les 3 hôpitaux (CHAR, CHOG et CMCK). D'autre part, il a été très difficile de recueillir toutes les informations des CDPS. En effet, les dossiers des patients de ces centres isolés ne sont pas informatisés. Si la plupart des patients reçus dans ces centres ont ensuite été transférés en ville (et donc inclus), on ne peut exclure que certains patients soient restés sur place, à cause d'un transfert refusé ou impossible. Enfin, le territoire très étendu de la Guyane laisse également à penser que des patients pourraient être décédés d'intoxication au domicile sans avoir le temps de consulter dans un centre de soin. Ainsi, il y a très probablement **une sous-estimation importante du nombre de cas d'intoxication au paraquat en Guyane**.

Ensuite, l'étude est soumise à un **biais de caractérisation** avec une incertitude diagnostique. Certains patients ont été inclus en se fiant à l'interrogatoire seul, car le diagnostic positif biologique n'était pas toujours effectué. En effet, la paraquaturie n'a pas été réalisée chez 62% des patients du CHAR et aucun au CMCK. La paraquaturie n'était pas réalisée au CHAR avant 2014. 90% des patients hospitalisés au CHAR depuis 2014 (9/10) avaient effectivement réalisé une paraquaturie. Au CHOG, celles-ci sont réalisées depuis 2008.

II. Analyse des caractéristiques personnelles et environnementales

A. Caractéristiques générales

Notre population d'étude était jeune, 27,4 ans de moyenne d'âge et mixte (51,6% d'hommes). Il existe peu d'étude sur les enfants dans la littérature, mais l'âge moyen des adultes était tout de même inférieur (moyenne à 34 ans). Les auto-intoxications sont devenues une réponse de plus en plus fréquente à la détresse émotionnelle de jeunes adultes (12).

1. En fonction de l'âge

Peu d'études concernent les enfants. Une étude prospective de février 2016 portait sur 146 enfants chinois hospitalisés pour intoxication au paraquat. Elle rapporte des résultats comparables à notre étude (34). Les enfants de plus de 10 ans s'intoxiquaient, majoritairement, de façon volontaire.

Il existe également deux études rétrospectives, l'une en Chine sur 22 cas (35) et l'autre à Taiwan sur 6 cas (36). Notre population d'étude était plus âgée avec 11 ans de moyenne (respectivement 6.8 ans et 8.8ans). Les taux de décès étaient comparables (22% en Guyane, contre 22.7% en Chine et 33.3% à Taiwan). De même, la survenue d'une cytolyse hépatique était comparable dans les trois études. (55% en Guyane, 68% en Chine et 66% à Taiwan).

Concernant la survenue d'une insuffisance rénale, la comparaison n'est pas possible, car les classifications utilisées n'étaient pas les mêmes. En Chine, seule la créatininémie moyenne et médiane a été calculée, et à Taiwan, nous n'avons pas le détail de la classification (33% présentent une insuffisance rénale mais nous ne savons pas si c'est à l'admission ou non). Même si la classification AKIN (37) est reconnue en pédiatrie, le score pRIFLE (**Annexe 4**) serait un précieux marqueur de la morbi-mortalité chez les enfants(38), mais il nous manquait des données pour le calculer (taille de l'enfant, anurie etc...) Il serait nécessaire d'uniformiser la classification des IRA chez l'enfant. Dans notre étude, tous les enfants qui avaient présenté une IRA pendant l'hospitalisation sont décédés (4/18).

On note que près de 84% des enfants n'avaient pas d'antécédents psychiatriques. Ainsi on peut suspecter un mode d'action majoritairement impulsif chez nos patients, ce qui corroborerait avec une étude au Suriname en 2009, montrant que 82% des patients hospitalisés pour tentatives de suicides avaient réalisé un geste impulsif (39).

2. Quantité ingérée

Le paraquat est distribué sous différents produits, avec une concentration s'étalant de 100g/L (R-BIX®) à 200g/L (GRAMOXONE®). Le plus souvent les patients étaient intoxiqués par le GRAMOXONE® (principal produit vendu au Suriname). Nous avons retrouvé seulement un patient intoxiqué par l'R-BIX®, et dont la concentration retenue était de 100g/L. Ainsi, il persiste un biais d'information puisque chez plusieurs patients seul le terme de paraquat était mentionné. Nous avons donc décidé d'estimer leur concentration à 200g/L.

Pour les enfants, la quantité ingérée était « supposée » dans une majorité des cas. Chez les enfants de moins de 10 ans, en général, la quantité n'était pas précisée, (car souvent accidentelle). Les informations retrouvaient : « vêtements et bouche mouillés, faible quantité, a recraché tout de suite... ». Pour limiter les biais du calcul de la quantité ingérée, nous avons décidé de les comptabiliser dans inférieur ou égal à 3 ml (environ la moitié d'une cuillère à café). Il serait nécessaire d'uniformiser la manière de calculer cette quantité (gorgée, bouchon etc...). Dans les études sur la population pédiatrique, le détail des quantités supposées ingérées n'était pas décrit.

Il était plus étonnant de constater que pour 27% des adultes, nous n'avions pas la quantité ingérée. Chez 3 adultes, la quantité était précisée comme étant « faible ». Un adulte avait bu une gorgée mélangée à du rhum, une autre fortement alcoolisée, avait bu accidentellement du paraquat et l'aurait recraché tout de suite. Tous ont survécu. Enfin, un orpailleur avait bu accidentellement une quantité faible de paraquat, aurait recraché immédiatement et s'est fait vomir. Etant donné que le camp d'orpillage était loin d'un CDPS, il avait été pris en charge à Maripasoula 3 heures après l'intoxication et transféré en hélicoptère au CHAR le lendemain. Il est décédé.

Comme dans de nombreuses études, le lien entre la quantité ingérée et le décès est ici statistiquement significatif (40).

3. Délai de prise en charge

Le délai de prise en charge des patients du CHAR était plus long, cependant il s'agissait des patients les plus éloignés. Pour ces 11 patients hélicoptérés, 5 avaient été transférés à plus de 12h de l'intoxication (dont 4 à plus de 21h). Le délai de prise en charge était en moyenne de 19h [1.5-76.5].

4. Type d'intoxication

Parmi les 3 intoxications criminelles, on notait deux enfants de 5 et 8 ans, dont la mère leur a fait boire du paraquat avant d'en consommer elle-même. Les deux enfants ont survécu et la mère est décédée en 24h. L'autre patient décrivait une intoxication criminelle au travail, il est décédé, 14 jours après avoir consommé l'équivalent d'un verre.

B. Lieux d'intoxication et lieux d'hospitalisation

Le choix de définir la date de la prise en charge comme celle de la date d'arrivée au sein des urgences, pourrait entraîner un biais dans les résultats attendant aux traitements, notamment la mise en place d'un lavage gastrique et/ou du charbon activé. Nous retrouvions peu d'informations dans les dossiers quant à la prise en charge dans les CDPS. Un seul de ces 5 patients a reçu du charbon activé à son arrivée aux urgences, les autres n'ont bénéficié d'aucune de ces deux thérapeutiques (étant souvent arrivés aux urgences après le délai justifiant du lavage gastrique et/ou du charbon activé). Cependant, nous pouvons penser qu'ils ont reçu ces traitements dès leur prise en charge dans les CDPS, mais nous manquons de ces informations.

Pour les autres traitements (cyclophosphamide, Dexaméthasone...), ils ne sont pas disponibles dans les CDPS ainsi il n'y a pas de biais quant à leur interprétation.

On remarque également que 67 % des patients provenaient du Maroni, c'est-à-dire de Saint Laurent jusqu'au Haut Maroni (commune de Papaïchton, Maripasoula). Étant donné, la grande proportion de Bushinengués dans cette zone, et qu'aucun cas n'a été retrouvé dans l'est (principalement peuplé par les amérindiens qui eux utilisaient un autre mode de suicide comme la pendaison), on peut penser que cette

intoxication concerne principalement les Bushinengués, même si l'appartenance ethnique est difficilement prouvable. Au Suriname, 70% des patients qui se suicident, utilisent un pesticide. Et 17% des patients qui se suicidaient étaient des Bushinengués (représentant 36% des surinamais principalement à l'est du pays contre 30% en Guyane) (6).

III. Analyse des données médicales

A. Diagnostic

1. Intérêt de la réalisation du paraquat gastrique

Les 13 patients du CHOG ayant eu une recherche de paraquat gastrique positive avaient une paraquaturie positive. On peut discuter de l'intérêt de cette recherche, d'autant qu'aucune étude ne parle de l'intérêt de rechercher le paraquat dans le liquide gastrique.

2. La paraquaturie

Le paraquat est réduit par le dithionite de sodium en milieu alcalin en un ion radical bleu. L'interprétation se fait alors le plus souvent à l'aide d'une gamme de couleur allant de 1mg/L à 100mg/L (41). Le test est réalisé à partir de 100mg de dithionite de sodium et 10 mL d'hydroxyde de sodium. On ajoute ensuite 2ml d'urine à 200uL de cette préparation. Ce test reste positif dans les 6 heures suivant l'ingestion et jusque plusieurs jours (42).

La réalisation de la paraquaturie n'était pas la même au CHAR et au CHOG. En effet, le CHOG utilisait le test semi-quantitatif au dithionite sur bandelette colorimétrique (bleu claire = positif, bleu foncé = fortement positif >1mg/L). 90% des patients du CHOG avaient une paraquaturie. Elle est réalisable depuis 2008 alors qu'au CHAR, elle n'est réalisée que depuis 2014. Au CHAR, les résultats étaient quantitatifs et les résultats étaient en mg/L (**Annexe 5**). Depuis que le CHAR réalise les paraquaturies, 9 des 10 patients hospitalisés au CHAR en ont bénéficié. Au CMCK, le matériel n'était pas encore à disposition du laboratoire mais étant donné la facilité de sa réalisation, il serait intéressant de le mettre en place.

3. Intérêt de la réalisation de la paraquatémie en Guyane

De manière globale, le seul intérêt de la paraquatémie est à visée pronostique. Une grande étude de cohorte prospective au Sri Lanka, concernant 451 patients, a évalué les 5 méthodes d'évaluation de l'indice de gravité en fonction de la paraquatémie (43). Les patients survivants avaient été suivis pendant 3 mois, afin de déceler les décès retardés. Toutes les méthodes sous-estimaient le nombre réel de décès (41) (44).

L'étude la plus récente avait montré que la paraquatémie était un bon marqueur de survie sauf lorsque les concentrations ingérées de paraquat étaient faibles (45).

De plus, étant donné le délai du résultat en Guyane (aller-retour en métropole, réalisation technique complexe et par conséquent un coût élevé), nous pouvons discuter de l'intérêt de réaliser ce dosage, à moins que ces techniques soient réalisables en Guyane. Les laboratoires qui effectuent les analyses quantitatives de paraquat sont rares et les résultats sont souvent connus plusieurs jours à plusieurs semaines après l'intoxication (souvent après le décès).

Une étude de 2009, visant à proposer une alternative au dosage plasmatique du paraquat (42), a montré qu'il suffisait d'utiliser la même méthode que pour la détection du paraquat urinaire, en remplaçant les 2 ml d'urine par 2 ml de plasma. Le changement de couleur définitive (bleu foncé) était associé à une mortalité dans 100% des cas, et seulement 50% si la couleur n'était pas franche. Cette méthode, simple d'utilisation pourrait être mise en place en Guyane.

B. Complications

1. Complications digestives

Seul 12% des patients du CHOG bénéficiaient d'une FOGD, car les patients devaient systématiquement être transférés au CHAR, par hélicoptère ou par la route. Mais les transferts en Guyane ne sont pas simples, et pour rallier le CHOG au CHAR, il y a la présence d'une douane à Iracoubo, ce qui pose le problème des papiers pour bon nombre de patients en situation administrative irrégulière sur le territoire. Ainsi, dans ce cas, il faut demander un laissez passer auprès de l'ARS et tout ce que peut retarder la prise en charge spécialisée. Cependant depuis 2016, les

FOGD pourront être réalisées sur place au CHOG et ainsi plus de patients pourront en bénéficier. La fibroscopie doit être réalisée entre la 6^{ème} et la 24^{ème} heure pour évaluer la gravité des lésions (46). En effet, si elle est réalisée trop précocement, on risque de sous-évaluer les complications, et si elle est réalisée après les 24 premières heures, il y a un risque de perforations en cas de lésions importantes, même si celle-ci sont exceptionnelles (le paraquat n'étant ni une base ni un acide).

Chez l'enfant, il n'est pas recommandé de réaliser une FOGD de principe comme chez l'adulte, car seul les symptômes cliniques sont prédictifs de lésions sévères de l'œsophage (47). Une FOGD doit être réalisée en présence de signes cliniques, tels que les vomissements et des lésions orales, et évidemment si des lésions plus graves sont présentes (dyspnée, dysphagie, hypersialorrhée, hématurie) (48).

2. Complications pulmonaires

Les complications pulmonaires n'ont pu être étudiées de façons précises lors de notre étude car nous ne disposons que de très peu d'informations. L'évolution de la saturation en oxygène était un élément difficile à trouver dans les dossiers, ainsi que la date de mise sous oxygène (et son débit), et les conditions de réalisation des gaz du sang. Dans la majorité des études, les décès étaient secondaires à l'atteinte pulmonaire : la fibrose (49). Une 1^{ère} étude chez l'animal mettait en évidence ces caractéristiques anti-inflammatoires et anti-oxydantes (50). Et une 2^{ème} étude, en 2007, confirmait que le salicylate était une molécule très intéressante pour la protection des lésions pulmonaires induites par le paraquat (51). Cependant, aucune étude n'a, à ce jour, été réalisée sur l'homme et les preuves sont encore insuffisantes (52).

3. Complications hépatiques

On notait plus de décès chez les patients ayant présenté une cytolyse hépatique pendant l'hospitalisation. Cependant les 7 patients décédés avec un bilan hépatique normal (7/26), l'étaient en moins de 24h, sans qu'un 2^{ème} bilan ne soit

contrôlé. Ainsi le nombre de patients décédés, avec une cytolyse hépatique, est sans doute sous-estimé. Ces données sont concordantes avec la littérature (53).

4. Complications rénales

La présence d'une IRA à l'admission est un facteur de mauvais pronostic (53). Une étude coréenne de 2009, portant sur 278 patients, montrait qu'une créatininémie à l'admission supérieur à $120\mu\text{mol/L}$ était un facteur significatif de mortalité ($p < 0.01$), 51.4% des patients étaient dans ce cas (54). Dans notre étude, ce n'était pas significatif chez les adultes, mais sans doute sous-estimé. En effet, parmi les 13 adultes décédés sans IRA à l'entrée, 6 étaient décédés en moins de 24h, et avaient eu leur premier bilan très rapidement après l'intoxication (sans contrôle). 50% des patients adultes présentant une créatininémie $>120\mu\text{mol/L}$ à l'admission, sont décédés. Chez l'enfant, la créatininémie n'a pas les mêmes valeurs de références et nous n'avons pu les classer en fonction de la créatininémie seule à l'admission

Dans une étude prospective, au Sri Lanka, les pics de créatininémie étaient en moyenne à 5 jours, et se déclaraient dans les 3 premières semaines chez les survivants (55). Dans notre étude, la moyenne chez les enfants était de 3.4 jours et chez les adultes de 3.2 jours.

Enfin, nous avons voulu classer l'insuffisance rénale aiguë et la classification de AKIN nous a semblé la plus adaptée (56). En effet, AKIN est utilisable autant chez les adultes que chez les enfants et ne nécessite pas de créatininémie de base. Elle est basée sur une différence entre deux créatininémies. Il est recommandé un intervalle de 48h entre ces deux valeurs. Dans cette étude, nous avons utilisé la créatininémie initiale et celle maximale (la médiane étant de 2 jours). Pour 2 patients, nous n'avons pas de 2^{èmes} créatininémies mais la valeur initiale étant très élevée ($737\mu\text{mol/L}$ et $446\mu\text{mol/L}$), nous les avons classées directement en stade AKIN3. Les patients stade AKIN 3 décédaient significativement plus que les autres ($p < 0.01$). Une étude rétrospective chinoise, de 2015(57), utilisait la classification AKIN sur ces 118 patients inclus. La différence entre le groupe survie et le groupe décès était significative ($p < 0.01$). Il y avait plus de décès chez les patients présentant une IRA. De même, la créatininémie moyenne était significativement plus élevée à l'admission chez les patients décédés (81.7 ± 34.4 vs 159.7 ± 42.8).

C. Traitements

1. Traitement par lavage gastrique et charbon activé

Il a été montré que les patients du CHOG bénéficiaient plus souvent du traitement par lavage gastrique et charbon que les autres centres hospitaliers. Cependant, la comparaison était biaisée par le délai de prise en charge. En effet, si les patients du CHAR bénéficiaient moins de ce traitement, c'est probablement parce qu'ils étaient pris en charge en moyenne plus tardivement. Nos résultats montraient qu'il n'y avait pas de différence significative quant à la survenue du décès en fonction de ces deux traitements qu'ils soient associés ou non.

- **Lavage gastrique :**

Il n'est pas conseillé de faire un lavage gastrique et des vomissements forcés (55)(52), surtout si la quantité ingérée est faible. Une étude récente, toujours au Sri Lanka, notait que le lavage gastrique était délétère chez les patients ayant ingérés de faibles quantités de paraquat (43). L'utilisation en grande quantité de liquide (500mL à 1L/h souvent utilisé dans les protocoles chez l'homme) pour le lavage gastrique peut augmenter la vidange gastrique, et propulser ainsi le produit dans l'intestin grêle où il sera absorbé (43) (59). De plus, le lavage avec une sonde gastrique peut s'avérer dangereux chez les patients qui ne coopèrent pas, avec des risques élevés de spasmes et/ou d'hypoxie laryngée (60).

- **Charbon activé :**

Dans la littérature, le charbon activé diminue de manière significative la mortalité en comparaison à la Terre de Foulon ou au Bentonite. En effet, le charbon activé est celui qui absorbe le plus de paraquat (tous n'ayant pas les mêmes capacités) (**Annexe 6**). Il reste recommandé d'utiliser le charbon activé le plus rapidement possible après l'ingestion de paraquat (58) (28) (notamment dans la première heure suivant l'ingestion).

2. Traitement N-acétylcystéine

L'utilisation du N-acétylcystéine visait à réduire l'apoptose induite par le paraquat (62) et à réduire la réponse inflammatoire dans les cellules pulmonaires (63). Dans notre étude, il n'y avait pas de différence significative quant à la survie des patients, ce qui était confirmé par d'autres études de la littérature (65).

3. Les traitements immunosuppresseurs

L'utilisation de glucocorticoïdes et de cyclophosphamide en association a été testé depuis les années 1970. Les agents immunosuppresseurs étaient destinés à stopper la progression de la fibrose, qui est une partie de la réaction immunitaire (64).

Le traitement par méthylprednisolone était uniquement mentionné dans le protocole du CHAR, pourtant, autant de patients l'avaient reçu au CHAR et CHOG. Dans notre étude, nous avons mis en évidence un lien entre la survie des patients et la réalisation du traitement par méthylprednisolone, ce qui est en désaccord avec la littérature. Cependant, il existe un facteur de confusion important puisque 11 des 15 patients ayant reçu un traitement complet par méthylprednisolone sont des enfants et que cette population consommait moins de paraquat.

De plus, aucune différence significative n'a été mis en évidence concernant la combinaison d'immunosuppresseurs : cyclophosphamide et dexaméthasone.

Dans les publications, il était recommandé un traitement par cyclophosphamide et méthylprednisolone puis un traitement par dexaméthasone (avec les mêmes posologies retrouvées dans les protocoles guyanais) (62)

Aucune étude animale n'a démontré un avantage sur la combinaison glucocorticoïde/cyclophosphamide (66). La preuve clinique est elle-aussi faible. L'engouement pour ces traitements provenait principalement de 3 études Taïwanaises dont la qualité était très discutable. La première, d'une faible cohorte (16 patients), avait démontré un bénéfice sur la mortalité, et avait encouragé la poursuite des investigations (67). La 2^{ème} n'avait montré une différence qu'après avoir exclu les patients décédés la première semaine après l'ingestion (68). La troisième, d'une petite cohorte de 23 patients, avait mis en avant une différence significative sur la mortalité entre la réalisation du traitement immunosuppresseur, tel qu'il était réalisé en Guyane, et une thérapie immunosuppressive : « pulse therapy ». Cette technique visait à réaliser une association cyclophosphamide (2jours à 15mg/kg/jr) et dexaméthasone (3jours à 1g/jr) initialement puis à répéter dès que la PaO₂<60mmHg. Il y avait un bénéfice quant à la survie des patients sous « pulse therapy » mais aucune puissance statistique n'avait été calculée (69).

Ainsi dans de nombreux protocoles du monde entier, le traitement par immunosuppresseurs associant cyclophosphamide, méthylprednisolone et dexaméthasone étaient recommandés (67).

En 2012, un essai contrôlé randomisé en double aveugle, traitement immunosuppresseur versus placebo était, réalisé au Sri Lanka chez 298 patients. L'étude avait été interrompue dès l'interdiction du paraquat dans le pays. Il n'y avait pas de différence dans le taux de mortalité (71% dans le groupe placebo vs 68%), ni dans le temps médian entre l'ingestion et le décès (2 jours pour le groupe placebo vs 1.92 jours) (65). Ainsi, notre étude est concordante avec les autres études et l'utilisation des immunosuppresseurs ne devrait plus être recommandée.

4. Traitement par hémoperfusion

En Guyane, l'hémoperfusion sur colonne de charbon n'est pas disponible et la dialyse n'est souvent pas proposé devant le pronostic pulmonaire sombre de cette intoxication. Le seul patient ayant bénéficié d'une dialyse, avait été admis en réanimation devant un tableau de défaillance multiviscérale sans qu'aucun diagnostic n'ait été évoqué. Le diagnostic d'intoxication au paraquat avait été fait en post-mortem.

Les traitements extracorporels, tels que l'hémodialyse et l'hémoperfusion, sont utilisés en cas d'intoxication, malgré un manque d'essai humains contrôlés démontrant leur efficacité (70). Concernant spécifiquement le paraquat, une étude, datant de 1980 et de faible cohorte (23 patients), montrait que l'hémoperfusion par colonne de charbon était efficace pour éliminer le paraquat du sang, mais il n'y avait pas de différence significative quant à la survie des patients (71). Une étude sur des chiens en 1993 n'avait pas montré de bénéfice de ce traitement, sauf s'ils étaient réalisés dans les 2 heures suivant l'ingestion (72). En 2002, une étude montrait que la durée de survie était plus longue chez les patients bénéficiant de l'hémoperfusion mais il n'y avait pas de différence significative sur la survie (73). Plus récemment, un groupe d'experts internationaux, ayant réalisé en 2011 une revue de la littérature, recommandait l'hémoperfusion dans les 4 premières heures suivant l'ingestion de paraquat mais le niveau de preuve restait faible (GRADE 2C) (70).

Le paraquat étant éliminé de façon rapide, il y a peu d'intérêt à réaliser ce traitement, car l'absorption par le poumon est souvent avancée et le pronostic engagé (52).

D. Scores prédictifs

1. Score de YAMAGUCHI (74)

92% des patients ayant un score $I > 1500-399$ log T ont survécu, alors que la définition même du score parle de 90%. En revanche, 82% des patients guyanais présentant un score $< 950-399$ log T sont décédés, alors que le score parle d'une probabilité de décès supérieur à 95%. Il existe donc un doute quant à la validité de ce score concernant la probabilité de survenue du décès.

2. Autres scores

Le score de SIPP et la paraquatémie sont de meilleurs scores pronostics mais non réalisable en Guyane (44).

Score SIPP : Délai ingestion/prise en charge (heure) x paraquatémie (mg/L)
(Annexe 7)

IV. Perspectives

A. Comment diminuer les tentatives de suicide au paraquat en Guyane française ?

Le mode d'approvisionnement, des guyanais en paraquat, se fait au Suriname dans la très grande majorité des cas. Plusieurs études ont tenté de répondre à cette problématique de plus en plus fréquente (12).

1. Des meilleures connaissances de la toxicité du paraquat ?

L'industrie des pesticides a mis en place des campagnes d'éducation pour une utilisation plus sûre des pesticides (75). Certaines études préconisent également une meilleure éducation du public sur les dangers de l'empoisonnement par les pesticides à travers des campagnes médiatiques et des étiquetages clairs des contenus des produits (76). Cependant, il est largement reconnu que cette médiatisation peut au contraire augmenter le nombre de suicide (77). Le renforcement des connaissances sur la toxicité de certains pesticides a même augmenté leur utilisation (78).

2. Améliorer la sécurité des produits commercialisés ?

C'est ainsi qu'une étude, de 1987, visait à évaluer l'impact sur la mortalité de l'ajout d'un émétique au produit commercial du paraquat. Les résultats divergeaient selon le pays d'études. En France, le bénéfice de cette nouvelle formule n'avait pas été prouvé alors qu'au Royaume-Uni, la mortalité avait diminué (76). Au Sri-Lanka, une étude prospective sur 586 patients ayant ingéré du paraquat, a comparé les patients ayant ingéré la nouvelle formule mise sous le marché : le GRAMOXONE INTEON® (addition d'un émétique, d'un purgatif et d'un alginat formant un gel dans le milieu acide de l'estomac). La mortalité était plus élevée chez ceux ayant la formule standard (36% versus 26%), et le délai de survie chez les patients ayant bu une dose létale était plus élevé (79). Cependant, malgré des résultats prometteurs, il est à noter que cette étude avait été financée par Syngenta. En 2010, toujours au Sri Lanka, une nouvelle étude est menée pour réévaluer cette nouvelle formule du GRAMOXONE INTEON®. Cette fois, le bénéfice n'était pas démontré (40.2% de survie vs 31% chez ceux ayant consommés la formule standard, $p=0.05$). Cependant, les quantités ingérées étaient plus faibles que la précédente étude et un nouveau pesticide avait été mis sur le marché avec une concentration inférieure de paraquat (de 67g/L). Mais là encore, cette étude était financée par Syngenta. Ainsi, l'impact du changement d'une formule sur la mortalité est difficilement interprétable (80).

3. Restreindre l'accès au paraquat en l'interdisant ?

Déjà dans les années 90, certains scientifiques dénonçaient le lien entre vente de pesticides et incidence des suicides. Dans une étude réalisée au Suriname, l'incidence du suicide induit par les pesticides était différente entre 1985 et 1986 (respectivement 211 cas/an/million d'habitants versus 68) sachant que les volumes d'importation du paraquat avaient nettement diminué en 1986(6). Au Sri Lanka, la diminution de l'importation des produits organophosphorés, dont le paraquat, dès les années 90, avait proportionnellement diminué le taux de suicide. Cependant, d'autres pesticides très toxiques les ont remplacés et l'incidence a de nouveau augmenté (81). Une autre étude du Sri Lanka a révélé que 85% des patients, qui

avaient ingéré des pesticides, le stockaient à leur domicile et plus de 50% des patients avaient ingéré le poison moins de 30 minutes après avoir décidé de l'automutilation (20).

Au Samoa, l'incidence du suicide en 1974 était de 10/100 000 habitants, et en 1982 il était de 50/100 000. Deux ans, après, alors que l'importation du paraquat avait diminué (en raison de problèmes financiers), l'incidence était de 15/100 000 habitants (82). Cependant, le paraquat était toujours le pesticide majoritairement utilisé (80% des suicide aux pesticides), du fait de sa forte toxicité. En effet, des campagnes visaient à informer le consommateur et à réduire son utilisation dans les intoxications aiguës (11). En Chine, une étude a montré que 65% des patients, ayant fait une tentative de suicide aux pesticides, le possédaient déjà à la maison(83). On ne peut nier que des actes impulsifs d'automutilation, chez des personnes ayant une faible intention de mourir, peut néanmoins être fatal si des pesticides extrêmement toxiques comme le paraquat, sont facilement accessibles (84). De plus, il est démontré que les méthodes utilisées, surtout chez les jeunes, sont celles facilement disponibles au moment de la détresse aiguë (85).

En France, une étude des centres antipoison de 2004 à 2006, montrait le parallélisme entre, la diminution de l'utilisation du paraquat et de ses ventes, et le taux d'incidence des tentatives de suicide (86).

Un dernier exemple simple permet d'étayer le lien entre la disponibilité des méthodes de suicide et les modes de suicide. En effet, aux Etats-Unis, chaque baisse de 10% de la présence d'une arme à feu dans le domicile, diminuait de 4.2% le taux de suicide par arme à feu dans la population générale, et précisément 8.3% chez l'enfant (87).

Ainsi, l'interdiction du paraquat au Suriname, où s'approvisionne la grande majorité des guyanais, serait une mesure indispensable à la diminution des cas d'intoxication de paraquat en Guyane et au Suriname.

B. Le Pemba, un moyen préventif de première intention au domicile ?

Deux patients avaient reçu un mélange d'eau et de Pemba immédiatement après l'ingestion de paraquat, en attendant d'arriver dans un centre hospitalier. Evidemment, nous manquons de détails sur cette prise et il est difficile d'établir un lien de causalité avec leur survie car il y a de nombreux facteurs de confusion (quantité ingérée faible par exemple).

Le Pemba est une argile locale, autrement appelé le Kaolin, utilisé le plus souvent chez les Bushinengués dans l'Ouest guyanais. Il est préparé de façon artisanale et est vendu sous forme de boules de différentes tailles. Initialement, le Pemba était surtout utilisé pour des cérémonies traditionnelles, représentant le lien entre le monde matériel et le monde spirituel, en application cutanée le plus souvent. Récemment, un usage plus addictif et dangereux était décrit, plus particulièrement chez les femmes enceintes où ces propriétés anti-reflux sont appréciées (88). En effet, une utilisation régulière entraîne des anémies par carence martiale.

En 1968, une étude montrait que 80% du paraquat était absorbé par le Kaolin dans l'environnement (89) (**Annexe 8**). Il serait intéressant d'évaluer dans un laboratoire, la capacité d'absorption du paraquat par le Pemba. Si ces tests étaient concluants, nous pourrions envisager de fournir les CDPS en Pemba, ou tout simplement de les informer qu'en cas d'intoxication au paraquat et en attendant l'évacuation sanitaire, le Pemba pourrait être utilisé en prévention pour diminuer l'absorption du paraquat par l'organisme. Par exemple, dans notre étude, 8 patients, hospitalisés moins de 3 heures après l'ingestion, n'avaient pas reçu de charbon activé.

C. Amélioration de la prise en charge en Guyane

Le recours à des médecins correspondants SAMU (MCS) est actuellement en cours de réflexion (compte tenu du déficit de la démographie des professionnels de santé) ainsi que la mise en place de protocoles, permettant à des professionnels non médecins de faire des soins d'urgence dans les CDPS et les villages isolés.

Il serait intéressant de diffuser plus largement le codage spécifique de l'intoxication au paraquat : T603, afin de faciliter la réalisation d'éventuelles futures études.

Des améliorations dans la prise en charge peuvent être effectuées en adaptant les protocoles aux dernières études, en l'uniformisant sur tout le territoire et en

suivant au long cour les patients afin de détecter les complications respiratoires. Très peu d'informations sur le suivi avaient été retrouvées. Un enfant du CHAR avait bénéficié d'un suivi rapproché pendant 2 mois avec des épreuves fonctionnelles respiratoires fréquentes et chez qui aucun syndrome restrictif n'avait été détecté.

D.CONCLUSION

La Guyane Française représente la plus grande cohorte d'intoxication au paraquat de l'Union Européenne malgré une sous-estimation des effectifs. L'incidence est de 3.8 cas/100000hab/an. Les facteurs influençant le pronostic des patients sont l'âge et la quantité ingérée. Aucun traitement n'a démontré sa réelle efficacité sur la mortalité.

L'uniformisation et l'adaptation des protocoles, en fonction des récentes études, est indispensable pour améliorer la prise en charge des patients en Guyane, bien que le taux de mortalité soit élevé (51.7%). La réalisation de la paraquaturie doit être systématique afin de garantir le diagnostic.

L'interdiction du paraquat, notamment au Suriname, semble être le meilleur moyen de diminuer le nombre d'intoxication.

DI. REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

1. Bertolote JM, Fleischmann A, De Leo D, Bolhari J, Botega N, De Silva D, et al. Suicide attempts, plans, and ideation in culturally diverse sites: the WHO SUPRE-MISS community survey. *Psychol Med.* 2005 Oct;35(10):1457–65.
2. Arrêt du tribunal de première instance du 11/07/2007 de la Cour de justice de l'union européenne, annulant la directive autorisant le paraquat comme substance active phytopharmaceutique.
3. Expositions à des préparations herbicides contenant du paraquat : étude rétrospective des observations enregistrées par les centres antipoison et de toxicovigilance français (2008-2013)
4. Insee - Recensement de la population légales à compter du 1er janvier 2016.
5. Groupe International de Travail pour les Peuples Autochtones : Amérindiens de Guyane. 2006
6. Perriens J, Van der Stuyft P, Chee H, Benimadho S, The epidemiology of paraquat intoxications in Surinam. *Tropical and Geographical Medicine.* 1989;41(3):266-269.
7. Accès aux soins hospitaliers en Guyane. INSEE Analyses Guyane N°02-octobre 2014.
8. Suicides des jeunes Amérindiens en Guyane française. Rapport à Monsieur le Premier Ministre. Nov 2015.
9. Insee - Population - Taux de décès par suicide dans l'Union européenne. 2012 Déc.
10. Intoxications au paraquat en Guyane française : utilisation persistante lors de comportements suicidaires en outre-mer. *Ann Toxicol Anal.* 2013 ;25(2):71-73.
11. Konradsen F, van der Hoek W, Cole DC, Hutchinson G, Daisley H, Singh S, et al. Reducing acute poisoning in developing countries—options for restricting the availability of pesticides. *Toxicology.* 2003 Nov 5;192(2–3):249–61.
12. Gunnell D, Eddleston M. Suicide by intentional ingestion of pesticides: a continuing tragedy in developing countries. *Int J Epidemiol.* 2003 Dec;32(6):902–9.
13. Buckley N, Karalliedde L, Dawson A, et al. Where is the Evidence for Treatments used in Pesticide Poisoning? - Is Clinical Toxicology Fiddling while the Developing World Burns? *J Toxicol Clin Toxicol* 2004;42(1):113-116.
14. Casey P, Vale JA. Deaths from pesticide poisoning in England and Wales: 1945-1989. *Hum Exp Toxicol.* 1994 Feb;13(2):95–101.
15. Graafsma T, Kerkhof A, Gibson D, Badloe R, Van de Beek L.M. High Rates of Suicide

- and Attempted Suicide Using Pesticides in Nickerie, Suriname, South America. *Crisis: Vol 27, No 2*
16. Gunnell D, Eddleston M, Phillips MR, Konradsen F. The global distribution of fatal pesticide self-poisoning: Systematic review. *BMC Public Health*. 2007;7:357.
 17. Harry B, Balseiro J, Harry I, Schultz A, Mc Bean R, Agency CPH. Profile of suicidal behaviour in Guyana. A retrospective study from 2010 -2012. *West Indian Med J Suppl*. 2015;1-75].
 18. Hutchinson G, Daisley H, Simeon D, Simmonds V, Shetty M, Lynn D. High rates of paraquat-induced suicide in southern Trinidad. *Suicide Life Threat Behav*. 1999;29(2):186-91.
 19. Grabosch R, LL.M, The distribution of paraquat : Does Syngenta Respect Human Right? European Center for Constitutional and Human Right, Berne Declaration. 2011 Déc.
 20. Bertolote JM, Fleischmann A, Eddleston M, Gunnell D. Deaths from pesticide poisoning: a global response. *Br J Psychiatry J Ment Sci*. 2006 Sep;189:201-3.
 21. Fleischmann A, Bertolote JM, Leo DD, Botega N, Phillips M, Sisask M, et al. Characteristics of attempted suicides seen in emergency-care settings of general hospitals in eight low- and middle-income countries. *Psychol Med*. 2005 Oct;35(10):1467-74.
 22. Organization WH, Nations F and AO of the U. International code of conduct on the distribution and use of pesticides: guidelines for the registration of pesticides. 2010
 23. Food and Agriculture Organization of the United Nations. Plant Production and Protection Division: Highly Hazardous Pesticides (HHPs). 2008 Oct.
 24. Homer R.F, Mees G.C, Tomlinson T.E. Mode of action of dipyridyl quaternary salts as herbicides. *Journal of the Science of Food and Agriculture*. 1960 Jun;(11):309-315.
 25. Bus JS, Aust SD, Gibson JE. Lipid peroxidation: a possible mechanism for paraquat toxicity. *Res Commun Chem Pathol Pharmacol*. 1975 May;11(1):31-8.
 26. Bismuth C, Garnier R, Baud FJ, Muszynski J, Keyes C. Paraquat poisoning. An overview of the current status. *Drug Saf*. 1990 Aug;5(4):243-51.
 27. Houzé P, Baud FJ, Mouy R, Bismuth C, Bourdon R, Scherrmann JM. Toxicokinetics of paraquat in humans. *Hum Exp Toxicol*. 1990 Jan;9(1):5-12.
 28. Meredith TJ, Vale JA. Treatment of Paraquat Poisoning in Man: Methods to Prevent Absorption. *Hum Exp Toxicol*. 1987 Jan 1;6(1):49-55.
 29. Dinis-Oliveira RJ, Duarte JA, Sánchez-Navarro A, Remião F, Bastos ML, Carvalho F. Paraquat Poisonings: Mechanisms of Lung Toxicity, Clinical Features, and Treatment. *Crit Rev Toxicol*. 2008 Jan;38(1):13-71.
 30. Dabir Vaziri N, Russel L, Ness MD, Ronald D, Fairshter MD, et al. Nephrotoxicity of Paraquat in Man. *Arch Intern Med*. 1979;139(2):172-174.

31. Naylor JL, Widdowson PS, Simpson MG, Farnworth M, Ellis MK, Lock EA. Further evidence that the blood/brain barrier impedes paraquat entry into the brain. *Hum Exp Toxicol*. 1995 Jul;14(7):587–94.
32. Rudyk C, Litteljohn D, Syed S, Dwyer Z, Hayley S. Paraquat and psychological stressor interactions as pertains to Parkinsonian co-morbidity. *Neurobiol Stress*. 2015;2:85–93.
33. Vale J.A, Meredith T.J, Buckley B.M. Paraquat poisoning: clinical features and immediate general management. *Human Toxicol*. 1989,6:41-47.
34. Duan Y, Wang Z. To explore the characteristics of fatality in children poisoned by paraquat - with analysis of 146 cases. *Int J Artif Organs*. 2016;39(2):51–5.
35. Ge W, Wang H, Sun R. Clinical characteristics of paraquat poisoning in 22 Chinese children. *Indian J Pediatr*. 2014 Jul;81(7):670–4.
36. Hsieh Y-W, Lin J-L, Lee S-Y, Weng C-H, Yang H-Y, Liu S-H, et al. Paraquat poisoning in pediatric patients. *Pediatr Emerg Care*. 2013 Apr;29(4):487–91.
37. Sutherland SM, Byrnes JJ, Kothari M, Longhurst CA, Dutta S, Garcia P, et al. AKI in Hospitalized Children: Comparing the pRIFLE, AKIN, and KDIGO Definitions. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2015 Apr 7;10(4):554–61.
38. Soler YA, Nieves-Plaza M, Prieto M, García-De Jesús R, Suárez-Rivera M. pRIFLE identifies Acute Kidney Injury and predicts mortality in critically ill children : a prospective study. *Pediatr Crit Care Med J Soc Crit Care Med World Fed Pediatr Intensive Crit Care Soc*. 2013 May;14(4):e189–95.
39. van Spijker B a. j., Graafsma T, Dullaart H i. a., Kerkhof A j. f. m. Impulsive but Fatal Self-Poisoning with Pesticides Among South Asians in Nickerie, Suriname. *Crisis*. 2009 Mar 1;30(2):102–5.
40. Frelon JH, Merigot P, Garnier R, Bismuth C, Efthymiou ML. [Prognostic factors in acute paraquat poisoning. A retrospective study of cases registered by the Poison Control Center of Paris in 1981]. *Toxicol Eur Res Rech Eur En Toxicol*. 1983 Jul;5(4):163–9.
41. Scherrmann JM, Houze P, Bismuth C, Bourdon R. Prognostic Value of Plasma and Urine Paraquat Concentration. *Hum Exp Toxicol*. 1987 Jan 1;6(1):91–3.
42. Koo J-R, Yoon J-W, Han S-J, Choi M-J, Park I-I, Lee Y-K, et al. Rapid Analysis of Plasma Paraquat Using Sodium Dithionite As a Predictor of Outcome in Acute Paraquat Poisoning. *Am J Med Sci*. 2009 Nov;338(5):373–7.
43. Senarathna L, Eddleston M, Wilks MF, Woollen BH, Tomenson JA, Roberts DM, et al. Prediction of outcome after paraquat poisoning by measurement of the plasma paraquat concentration. *QJM Int J Med*. 2009 Apr;102(4):251–9.
44. Sawada Y, Yamamoto I, Hirokane T, Nagai Y, Satoh Y, Ueyama M. Severity index of paraquat poisoning. *Lancet Lond Engl*. 1988 Jun 11;1(8598):1333.
45. Gil H-W, Kang M-S, Yang J-O, Lee E-Y, Hong S-Y. Association between plasma paraquat level and outcome of paraquat poisoning in 375 paraquat poisoning patients. *Clin Toxicol*. 2008 Jan 1;46(6):515–8.

46. Ali Zargar S, Kochhar R, Mehta S, Kumar Mehta S. The role of fiberoptic endoscopy in the management of corrosive ingestion and modified endoscopic classification of burns. *Gastrointest Endosc.* 1991 Mar 1;37(2):165–9.
47. Betalli P, Falchetti D, Giuliani S, Pane A, Dall'Oglio L, de' Angelis GL, et al. Caustic ingestion in children: is endoscopy always indicated? The results of an Italian multicenter observational study. *Gastrointest Endosc.* 2008 Sep;68(3):434–9.
48. Lamireau T, Rebouissoux L, Denis D, Lancelin F, Vergnes P, Fayon M. Accidental Caustic Ingestion in Children. *J Pediatric Gastroenterology Nutr.* 2001 Jul;33(1):81-4.
49. Smith P, Heath D, Kay JM. The pathogenesis and structure of paraquat-induced pulmonary fibrosis in rats. *J Pathol.* 1974 Oct;114(2):57–67.
50. Dinis-Oliveira RJ, Sousa C, Remião F, Duarte JA, Navarro AS, Bastos ML, et al. Full survival of paraquat-exposed rats after treatment with sodium salicylate. *Free Radic Biol Med.* 2007 Apr 1;42(7):1017–28.
51. Dinis-Oliveira RJ, Sousa C, Remião F, Duarte JA, Ferreira R, Sánchez Navarro A, et al. Sodium salicylate prevents paraquat-induced apoptosis in the rat lung. *Free Radic Biol Med.* 2007 Jul 1;43(1):48–61.
52. Gawarammana IB, Buckley NA. Medical management of paraquat ingestion. *Br J Clin Pharmacol.* 2011 Nov;72(5):745–57.
53. Hong SY, Yang DH, Hwang KY. Associations between laboratory parameters and outcome of paraquat poisoning. *Toxicol Lett.* 2000 Dec 20;118(1–2):53–9.
54. Kim S, Gil H-W, Yang J-O, Lee E-Y, Hong S-Y. The clinical features of acute kidney injury in patients with acute paraquat intoxication. *Nephrol Dial Transplant.* 2009 Jan 4;24(4):1226–32.
55. Roberts DM, Wilks MF, Roberts MS, Swaminathan R, Mohamed F, Dawson AH, et al. Changes in the concentrations of creatinine, cystatin C and NGAL in patients with acute paraquat self-poisoning. *Toxicol Lett.* 2011 Apr 10;202(1):69–74.
56. Lopes JA, Jorge S. The RIFLE and AKIN classifications for acute kidney injury: a critical and comprehensive review. *Clin Kidney J.* 2013 Jan 2;6(1):8–14.
57. Zhonghua Wei Zhong Bing Ji Jiu Yi Xue. Analysis of risk factors for prognosis of patients with acute paraquat intoxication. *J Chin Crit Care Med.* 2015 Nov;27(11):906–10.
58. Krieger R. *Handbook of Pesticide Toxicology, Two-Volume Set: Principles and Agents.* Academic Press; 2001. 1025 p.
59. Eddleston M, Haggalla S, Reginald K, Sudarshan K, Senthilkumaran M, Karalliedde L, et al. The hazards of gastric lavage for intentional self-poisoning in a resource poor location. *Clin Toxicol Phila Pa.* 2007;45(2):136–43.
60. Thompson AM, Robins JB, Prescott LF. Changes in Cardiorespiratory Function During Gastric Lavage for Drug Overdose. *Hum Exp Toxicol.* 1987 Jan 5;6(3):215–8.
61. Okonek S, Weilemann LS, Majdandzic J, Setyadharma H, Reinecke HJ, Baldamus CA, et

- al. Successful treatment of paraquat poisoning: activated charcoal per os and “continuous hemoperfusion.” *J Toxicol Clin Toxicol.* 1982 Oct;19(8):807–19.
62. Cappelletti G, Maggioni MG, Maci R. Apoptosis in human lung epithelial cells : triggering by paraquat and modulation by antioxidants. *Cell Biol Int.* 1998 Sep 1;22(9):671–8.
63. Yeh ST-Y, Guo H-R, Su Y-S, Lin H-J, Hou C-C, Chen H-M, et al. Protective effects of N-acetylcysteine treatment post acute paraquat intoxication in rats and in human lung epithelial cells. *Toxicology.* 2006 Jun 15;223(3):181–90.
64. Eddleston M, Wilks MF, Buckley NA. Prospects for treatment of paraquat-induced lung fibrosis with immunosuppressive drugs and the need for better prediction of outcome: a systematic review. *QJM.* 2003 Nov 1;96(11):809–24.
65. Gawarammana I, Buckley NA, Mohammed F, Naser K, Jeganathan K, Munasinghe A, et al. A Randomised Controlled Trial of High-Dose Immunosuppression in Paraquat Poisoning. *Clin Toxicol.* 2012 Jun;50(4):278-278.
66. Dinis-Oliveira RJ, Duarte JA, Remião F, Sánchez-Navarro A, Bastos ML, Carvalho F. Single high dose dexamethasone treatment decreases the pathological score and increases the survival rate of paraquat-intoxicated rats. *Toxicology.* 2006 Oct 3;227(1–2):73–85.
67. Li LR, Sydenham E, Chaudhary B, Beecher D, You C. Glucocorticoid with cyclophosphamide for paraquat-induced lung fibrosis. *The Cochrane Library* 2010, Issue 6.
68. Lin JL, Wei MC, Liu YC. Pulse therapy with cyclophosphamide and methylprednisolone in patients with moderate to severe paraquat poisoning: a preliminary report. *Thorax.* 1996 Jan 7;51(7):661–3.
69. Lin J-L, Lin-Tan D-T, Chen K-H, Huang W-H. Repeated pulse of methylprednisolone and cyclophosphamide with continuous dexamethasone therapy for patients with severe paraquat poisoning: *Crit Care Med.* 2006 Feb;34(2):368–73.
70. Lavergne V, Nolin TD, Hoffman RS, Roberts D, Gosselin S, Goldfarb DS, et al. The EXTRIP (EXtracorporeal TReatments In Poisoning) workgroup: Guideline methodology. *Clin Toxicol.* 2012 Jun 1;50(5):403–13.
71. Tabei K, Asano Y, Hosoda S. Efficacy of Charcoal Hemoperfusion in Paraquat Poisoning. *Artif Organs.* 1982 Feb 1;6(1):37–42.
72. Pond SM, Rivory LP, Hampson EC, Roberts MS. Kinetics of toxic doses of paraquat and the effects of hemoperfusion in the dog. *J Toxicol Clin Toxicol.* 1993;31(2):229–46.
73. Koo J-R, Kim J-C, Yoon J-W, Kim G-H, Jeon R-W, Kim H-J, et al. Failure of continuous venovenous hemofiltration to prevent death in paraquat poisoning. *Am J Kidney Dis.* 2002 Jan;39(1):55–9.
74. Yamaguchi H, Sato S, Watanabe S, Naito H. Pre-embarkment prognostication for acute paraquat poisoning. *Hum Exp Toxicol.* 1990 Nov;9(6):381–4.
75. Murray DL, Taylor PL. Claim No Easy Victories: Evaluating the Pesticide Industry’s

- Global Safe Use Campaign. *World Dev.* 2000 Oct;28(10):1735–49.
76. Onyon LJ, Volans GN. The Epidemiology and Prevention of Paraquat Poisoning. *Hum Exp Toxicol.* 1987 Jan 1;6(1):19–29.
77. Medicine and the Media. *BMJ.* 1994 May 28;308(6941):1446–7.
78. Eddleston M. Patterns and problems of deliberate self- poisoning in the developing world. *QJM.* 2000 Nov 1;93(11):715–31.
79. Wilks MF, Fernando R, Ariyananda PL, Eddleston M, Berry DJ, Tomenson JA, et al. Improvement in Survival after Paraquat Ingestion Following Introduction of a New Formulation in Sri Lanka. *PLOS Med.* 2008 Feb 26;5(2):e49.
80. Wilks MF, Tomenson JA, Fernando R, Ariyananda P I, Berry DJ, Buckley NA, et al. Formulation changes and time trends in outcome following paraquat ingestion in Sri Lanka. *Clin Toxicol.* 2011 Jan 1;49(1):21–8.
81. Roberts DM, Karunarathna A, Buckley NA, Manuweera G, Sheriff MHR, Eddleston M. Influence of pesticide regulation on acute poisoning deaths in Sri Lanka. *Bull World Health Organ.* 2003;81(11):789–98.
82. Diekstra RFW. *Preventive Strategies on Suicide.* BRILL; 1995. 386 p.
83. Phillips MR, Yang G, Zhang Y, Wang L, Ji H, Zhou M. Risk factors for suicide in China: a national case-control psychological autopsy study. *The Lancet.* 2002 Nov;360(9347):1728–36.
84. Jeyaratnam J. Health problems of pesticide usage in the Third World. *Br J Ind Med.* 1985 Aug;42(8):505–6.
85. Jeyaratnam J. Acute pesticide poisoning: a major global health problem. *World Health Stat Q Rapp Trimest Stat Sanit Mond.* 1990;43(3):139–44.
86. Intoxications par des préparations herbicides contenant du paraquat : étude rétrospective des observations notifiées au système français de toxicovigilance (2004-2006).
87. Miller M, Azrael D, Hepburn L, Hemenway D, Lippmann SJ. The association between changes in household firearm ownership and rates of suicide in the United States, 1981–2002. *Inj Prev.* 2006 Jun;12(3):178–82.
88. Rapport sur l'enquête Pemba 2012 dans l'Ouest Guyanais auprès des femmes enceintes à risque et des lycéens, année 2012. Réseau Périnatal Guyane.
89. Weber JB, Weed SB. Adsorption and Desorption of Diquat, Paraquat, and Prometon by Montmorillonitic and Kaolinitic Clay Minerals¹. *Soil Sci Soc Am J.* 1968;32(4):485.

D.ANNEXES

Annexe 1 : Fiche toxicologique n°182, INRS

Formule Chimique	Nom	Numéro CAS	Numéro CE	Numéro index	Synonymes
C ₁₂ H ₁₄ N ₂	1,1-Diméthyl-4,4'-bipyridinium	4685-14-7	225-141-7	613-006-00-9	1,1'-Diméthyl-4,4'-bipyridyldylium, 1,1'-Diméthyl-4,4'-bipyridillium
	Dichlorure de 1,1'-diméthyl-4,4'-bipyridinium	1910-42-5	217-615-7	613-090-00-7	Paraquat-dichlorure
	Di(méthylsulfate) de 1,1'-diméthyl-4,4'-bipyridinium	2074-50-2	218-196-3	613-090-00-7	Paraquat-di(méthylsulfate), Paraquat-bis(méthylsulfate)



DICHLORURE DE PARAQUAT

Danger

- H330 - Mortel par inhalation
- H311 - Toxique par contact cutané
- H301 - Toxique en cas d'ingestion
- H372 - Risque avéré d'effets graves pour les organes à la suite d'expositions répétées ou d'une exposition prolongée
- H319 - Provoque une sévère irritation des yeux
- H335 - Peut irriter les voies respiratoires
- H315 - Provoque une irritation cutanée
- H410 - Très toxique pour les organismes aquatiques, entraîne des effets néfastes à long terme

Les conseils de prudence P sont sélectionnés selon les critères de l'annexe 1 du règlement CE n° 1272/2008, 217-615-7

Annexe 2 : Protocole du CHOG

A FAIRE DANS LES 24 HEURES

-Hospitalisation systématique

-examen biologique systématique :

- 2 tests urinaires au dithionite :
- test sensible et spécifique, positif dès 30min après ingestion, à faire à l'admission puis si négatif, à 6h de l'ingestion (si heure connue) ou de l'admission
- ionogramme, créatinine, urémie, ASAT, ALAT, LDH, TP/TCA, CPK, gazométrie artérielle, paraquatémie

-lavage-aspiration gastrique immédiate, à raison de **100ml/kg** (sonde de Fauchet)

- → jusqu'à la 1^{ère} heure suivant l'ingestion
- administration de 1litre de sérum physiologique suivie d'une réaspiration par syphonage, jusqu'à 10 litres pour un adulte

-administration immédiate (par la sonde) de **charbon activé**, à dose **1g/kg**

- jusqu'à la 2^{ème} heure suivant l'ingestion
- 25 à 100g chez l'adulte et enfant > 12 ans
- 25 à 50 chez enfant de 1 à 12 ans
- 1g/kg si < 1an

-traitement par N-acétylcystéine :

- aux mêmes posologies que pour l'intoxication au paracétamol, en privilégiant une durée de perfusion de la dose initiale de charge sur 1 heure (au lieu de 15minutes) pour diminuer le risque anaphylactique
- ttt d'attaque : **150mg/kg dans 250cc de G5% , en 1 heure**
- ttt d'entretien : **50 mg/kg dans 500cc de G5% en 4 heures** PUIS **100 mg/kg dans 1000cc de G5% en 16heures**

	<h2>INGESTION PARAQUAT</h2> <p>Prise en charge médicale</p>	N° Procédure
	Titre :	Date d'application :

- fibroscopie oesogastrique EN URGENCE, entre la 12 et la 48^{ème} heure
 - la présence de lésions oesophagiennes de stade = ou > à II est de mauvais pronostic
 - facteur de gravité pour mise en route du ttt immunosuppresseur par cyclophosphamide

-radiographie thoracique de référence et le plus rapidement possible, TDM pulmonaire (pour les ingestions avérées ! si possible dans les 48heures)

-appel au CENTRE ANTI-POISON (Paris, Fernand Widal) : 01.40.05.48.48

décision collégiale de prise en charge spécifique selon facteurs pronostiques et premiers éléments cliniques et para-cliniques

- calcul de l'**index de Yamaguchi I** :
- $I = \text{Kaliémie (mmol/l)} \times \text{HCO}_3^- \text{ (mmol/l)} / (\text{créatinine (mg/dl)} \times 0,088)$
- calcul de **probabilité de survie ou évolution fatale**

T= délai en heures écoulées entre l'ingestion et la prise en charge (bilan biologique)

Si I > 1500- (399 x logT), la probabilité de survie est > 90%
Si I < 930- (399 x logT), la probabilité d'évolution fatale est > 97%

-traitement immunosuppresseur

→ si test urinaire au dithionite positif

+

Q supposée ingérée > 30mg/kg ET/OU insuffisance rénale ET/OU acidose métabolique ET/OU probabilité d'évolution fatale avec index de Yamaguchi ET/OU lésions oeso-gastriques stade II et +
→ précisons que nous ne disposons pas au CHOG du dosage quantitatif de la paraquatémie en urgence (le test au dithionite permet un dosage semi-quantitatif) ni de la paraquaturie

→ **CYCLOPHOSPHAMIDE IV 15mg/kg/jour**, dans 200cc G5%, IVL sur 2 heures, 2 jours consécutifs

+

→ **DEXAMETHASONE IV 1g/jour**, dans 200cc G5%, IVL sur 2 heures, 3 jours consécutifs

PUIS

→ **DEXAMETHASONE IV 5mg / 6 heures**, tant que PaO₂ < 80mmHg

-traitement symptomatique : douleurs, mucite, oesophagite, épigastralgies, angoisse...

-épuration extra-rénale sur colonne à charbon, AVANT la 4^{ème} heure, pendant 8 heures LORSQUE cette technique d'hémo-perfusion sera disponible en Guyane...

-EVITER si possible l'Oxygénothérapie, qui aggrave la fibrose

APRES 24 HEURES

-SURVEILLANCE QUOTIDIENNE durant les 5 premiers jours

→ clinique

→ biologique: ionogramme, créatinine-urée, gazométrie, enzymologie hépatique

-traitement immunosuppresseur au-delà des 3 premiers jours

→ en cas d'apparition retardée de complications respiratoires (hypoxie)

- pour une 60 < PaO₂ < 80 mmHg
DEXAMETHASONE IV 5mg / 6 heures
à poursuivre (au-delà des 3 jours) pour une durée de 2 semaines ou à débiter

→ pour une 60 < PaO₂, protocole d'attaque ci-dessus soit :

DEXAMETHASONE IV 1g/jour, dans 200cc G5%, IVL sur 2 heures,

3 jours consécutifs

PUIS

DEXAMETHASONE IV 5mg / 6 heures, tant que PaO₂ < 80mmHg

+

CYCLOPHOSPHAMIDE IV 15mg/kg/jour, dans 200cc G5%, IVL sur 2 heures, perfusion unique sur 1 seul jour
SI cure précédente > 2 semaines ET GB > 3000/mm³

-SUIVI JUSQU'A 8 SEMAINES APRES INGESTION

→ TDM pulmonaire de contrôle selon évolution respiratoire, 'au moins à la 8^{ème} semaine

→ suivi clinique et biologique selon l'évolution : 1/semaine

Annexe 3 : Protocole CHAR

6. TRAITEMENT

Objectif: Diminuer la quantité ingérée et limiter l'oxydation créée par le Paraquat.

Tous les cas d'ingestion de paraquat doivent être hospitalisés, quelle que soit la dose supposée ingérée et la symptomatologie initiale.

Sur le lieu de l'intoxication (SMUR)

-Administration de **charbon activé** : 50 à 100g chez l'adulte et enfant > 12 ans
25 à 50g chez enfant de 1 à 12 ans
1g/kg si < 1an

-**Réanimation symptomatique** : le cas échéant

-**Collecte des informations utiles à la détermination du pronostic:**

- .heure de la prise
- .délai entre le dernier repas et la prise

Dosages qualitatif (résultat = positif ou négatif) et semi-quantitatif (1 à 100 mg/L) du paraquat réalisés 24/24 sur urines et liquide gastrique. Paraquatémie envoyée en Métropole.

-**Lavage gastrique** (sonde de Fauchet)

- . jusqu'à H6
- .100ml/kg : administration de 1litre de sérum physiologique suivie d'une réaspiration par siphonage (jusqu'à 10 litres pour un adulte)

-**Charbon activé** (par la sonde d'aspiration, dose unique)

- .50 à 100g chez l'adulte et enfant > 12 ans
- .25 à 50g chez enfant de 1 à 12 ans
- .1g/kg si < 1an

- **APOMORPHINE** / ajouter **10 sachets de Bédelix®**). But créer une diarrhée forcée.
Administer 500 mL toutes les 4 h pour adulte par la sond gastrique (10 mL/Kg/4h chez l'enfant)

-**Traitement symptomatique** :

- .des troubles hémodynamiques
- .des troubles hydroélectrolytiques
- .de l'insuffisance rénale
- .des douleurs (mucite, oesophagite, épigastralgies...) : **MORPHINE** si besoin
- .de l'angoisse

Reference OF 5200 / SMUR / 032a	PRISE EN CHARGE D'UNE INTOXICATION AU PARAQUAT	
Procédure : U	Service émetteur : SAMU / SMUR	Page :
Mode opératoire: B		Date d'émission :

PEC J2-J5

- Surveillance:

- .clinique (quotidienne)
- .biologique: ionogramme, créatinine-urée, enzymes hépatiques (quotidienne)
- .gazométrie (quotidienne)
- .paraquatémie
- .DLCO : indicateur sensible de l'atteinte alvéolaire
- .Imagerie pulmonaire (selon gazométrie +/- DLCO)

-Traitement Immunosuppresseur

- Cyclophosphamide (ENDOXAN) 15 mg/kg IV dans 200cc G5% IVL sur 2h (J2)
- + Methylprednisolone (SOLUMEDROL) 1g IV dans 200cc G5% IVL sur 2h (J2-J3)
- + Dexaméthasone (SOLUDECADRON) IV 1g/jr dans 200cc G5%, IVL sur 2h (J2-J3)
- puis 5mg /6h IV tant que PaO₂ < 80mmHg

-Penser à renseigner les **fiches de collecte d'informations** (réseau de toxicovigilance)

Surveillance de J5 à 8 semaines

-Surveillance selon l'évolution

- .clinique
- .biologique: créatinine, enzymes hépatiques (tant qu'il persiste des anomalies)
- .gazométrie (tant qu'il persiste des anomalies)
- .DLCO
- .**TDM pulmonaire** selon évolution respiratoire, au moins à la 8ème semaine

-Traitement Immunosuppresseur

- .Dexaméthasone (SOLUDECADRON) IV 5mg /6h tant que PaO₂ < 80mmHg
- .Si PaO₂ < 60mmHg:
 - .réaugmenter la dose de dexaméthasone et faire une nouvelle cure identique au traitement d'attaque : 1g/jr dans 200cc G5%, IVL sur 2h pendant 3 jours.
 - .puis à nouveau dexaméthasone IV 5mg /6h tant que PaO₂ < 80mmHg
- .Si la dernière perfusion de cyclophosphamide a été faite au moins 2 semaines auparavant et que leucos > 3000/mm³: perfusion unique supplémentaire de cyclophosphamide 15 mg/kg dans 200cc G5% IVL sur 2h.

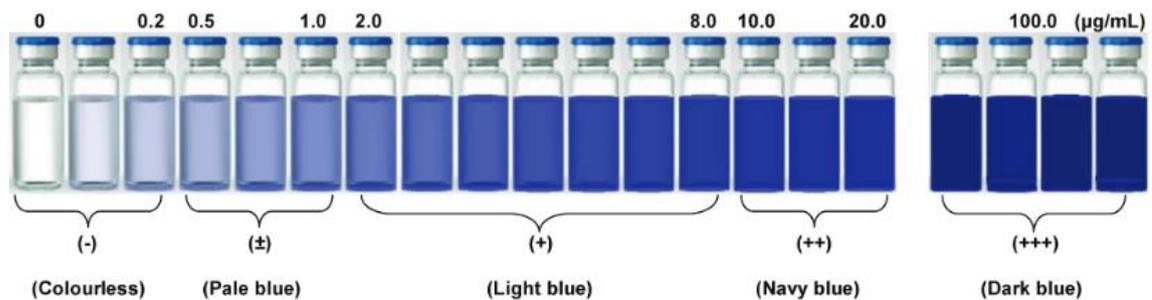
Annexe 4 : Classification pRIFLE (38)

pRIFLE Classification

Category	Estimated Creatinine Clearance*	Urine Output
Risk (R)	Decrease by 25%	< 0.5 mL/kg/hr for 8 h
Injury (I)	Decrease by 50%	< 0.5 mL/kg/hr for 16 h
Failure (F)	Decrease by 75% or < 35 mL/min/1.73 m ²	< 0.3 mL/kg/hr for 24 hr or anuric for 12 h
Loss (L)	Loss of renal function > 4 weeks	
End-Stage (E)	End Stage Renal Disease	

* Calculated with Schwartz equation: Length (cm) × K (constant) / serum creatinine

Annexe 5 : Test au dithionite (29)



Representative qualitative urinary test for paraquat. Correlation between the paraquat concentration ($\mu\text{g/ml}$) and the intensity of the blue color change.

Annexe 6 : Comparaison de la capacité d'absorption du paraquat par certains minéraux et différents charbon, in vitro (28).

Table 9 Maximum adsorption capacities (MAC) of activated charcoals and other materials [adapted from T. B. Hart, (personal communication)]

<i>Adsorbent</i>	<i>MAC (g of paraquat/100 g)</i>
Carbomix	9-10
Ultracarbon	8-9
Amoco AC	> 8
Medicoal	> 6
Norit AC	6
SK & F AC	< 1
Fuller's Earth	6
Kayexalate ^a	> 10
Kalimate ^b	> 10

^a Sodium polystyrene sulphate

^b Calcium polystyrene sulphate

Annexe 7 :

Score de SIPP (Severity Index of Paraquat Poisoning) : (44)

SIPP : Délai en heure (ingestion/prise en charge) x paraquatémie en mg/L

- si valeur > 10, les chances de survie sont élevées
- si valeur entre 10 et 50 : fibrose pulmonaire est quasi-inévitable
- si valeur > 50 : décès rapide

Annexe 8 : Comparaison de la capacité d'absorption du paraquat par certains minéraux chez l'animal (28).

Table 4 Strong adsorption capacities (SAC) of various minerals [adapted from D. G. Clark (1971) *Br. J. Indust. Med.*, **28**, 186-188]

<i>Adsorbent</i>	<i>SAC^a (g of paraquat/100 g)</i>
Kaolin	0.5
Decalso ^b	1.4
Amberlite	1.7
Bentonite	5.0
Fuller's Earth	5.0

^a Calculated on the basis of a 1 mg/l limit of detection

^b Synthetic sodium aluminium silicate

AUTEUR : Nom : MERLIN

Prénom : Caroline

Date de Soutenance : 17 octobre 2016

Titre de la Thèse : Intoxication au paraquat en Guyane française de 2008 à 2015 : étude de 62 cas

Thèse - Médecine - Lille 2016

Cadre de classement : Médecine générale

DES + spécialité : Médecine générale

Mots-clés : intoxication, pesticide, paraquat, Guyane, tentative d'autolyse

Contexte : Le paraquat est l'herbicide le plus mortel et le plus vendu au monde. Malgré son interdiction en France en 2007, il existe des cas d'intoxication en Guyane, liés à sa vente dans les pays frontaliers. Cette étude vise à établir un état des lieux des intoxications au paraquat en Guyane française et à rechercher des facteurs prédictifs de mortalité.

Méthode : Cette étude rétrospective multicentrique décrit tous les patients hospitalisés dans l'un des trois hôpitaux de Guyane, pour intoxication au paraquat, de janvier 2008 à décembre 2015. Le diagnostic principal, des patients inclus, était coté : T60, T603 ou T608 (dans la CIM 10), avec une paraquatémie positive et/ou un interrogatoire concordant.

Résultats : L'incidence était de 3.8 cas/100000hab/an. Parmi les 62 patients inclus, l'âge moyen était de 27.4 ans \pm 15.9. 75% des patients provenaient du Maroni, à la frontière Surinamaïse (41/55). Il y avait 29% des moins de 16 ans et 48% d'hommes. L'intoxication était volontaire dans 85% des cas et 84% des patients n'avaient aucun antécédent psychiatrique. Seulement 66% des patients avaient réalisé une paraquatémie. Les enfants étaient hospitalisés plus longtemps que les adultes, 13.5 jrs \pm 8.1 versus 4.6 jrs \pm 5.7 ($p < 0.01$). Ils ingéraient moins de produit, en moyenne 9.3 g de paraquat \pm 14 chez les enfants, contre 32.8 g \pm 54 chez les adultes ($p = 0.05053$). Le taux de mortalité était de 51.7%. Il était significativement plus important chez les adultes (65% vs 22%, $p < 0.01$). Le délai de survenue du décès était de 3.07 jrs en moyenne \pm 3.76. Les patients décédés avaient ingéré, en moyenne, plus de paraquat, 43.4 g \pm 58.2 vs 8.2 g \pm 22.1 ($p < 0.01$). La présence d'une cytololyse hépatique ou d'une insuffisance rénale à l'admission étaient un facteur de mauvais pronostic ($p < 0.05$). Aucun traitement n'avait montré de bénéfice sur la survie sauf le traitement par méthylprednisolone (64% de survie, $p = 0.015$). Cependant, 73% de ces patients (11/15) étaient des enfants (biais de confusion).

Conclusion : Avec une incidence est de 3.8 cas/100000hab/an, la Guyane Française représente la plus grande cohorte d'intoxication au paraquat de l'Union Européenne. Les facteurs influençant le pronostic des patients étaient l'âge et la quantité ingérée. Aucun traitement ne semblait être efficace dans cette étude. La meilleure façon de diminuer la mortalité liée à l'ingestion du paraquat serait d'interdire sa commercialisation.

Composition du Jury :

Président : Pr Daniel MATHIEU

Assesseurs : Pr Jean-Marc LEFEBVRE, Dr Narcisse ELENGA (DT), Dr Monique MATHIEU-NOLF, Dr Benoit RAECKELBOOM

