

## Article original / Original article

# Intoxications au paraquat en Guyane française : utilisation persistante lors de comportements suicidaires en outre-mer

## *Self poisonings with paraquat in French Guiana: persistent use during suicidal behavior in French overseas territories*

Morgane Kervégant<sup>1</sup>, Corinne Schmitt<sup>1,\*</sup>, Elise Martin<sup>2</sup>, Lucie Merigot<sup>1</sup>, Lucia Tichadou<sup>1</sup>, Philippe Bonnet<sup>2</sup>, Luc de Haro<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Centre Antipoison, Hôpital Sainte Marguerite, 270 boulevard Sainte-Marguerite, 13009 Marseille, France

<sup>2</sup> Service de pédiatrie, Centre hospitalier Rosemon, Av. des flamboyants, BP 6006, 97306 Cayenne, France

**Résumé – Objectif :** Le paraquat, herbicide qui a été largement employé dans le monde, est très toxique en cas d'ingestion avec atteinte hépatorenale en phase aiguë et fibrose pulmonaire retardée. De ce fait, cet herbicide a été retiré du marché européen en juillet 2007. Cependant, malgré l'interdiction, les accidents surviennent toujours : les auteurs rapportent le cas d'une intoxication collective volontaire en Guyane française survenue en 2011. **Méthode :** Un adolescent de 14 ans et sa mère ont développé, après une prise volontaire de paraquat, des symptômes caractéristiques de l'intoxication avec une atteinte hépatorenale chez le garçon et une défaillance multiviscérale chez sa mère. Le jeune homme a reçu un protocole immunosuppresseur pour prévenir le risque de complication pulmonaire. **Résultats :** L'atteinte hépatorenale du fils a été d'évolution rapidement favorable. Après 16 jours d'hospitalisation et 2 mois de surveillance, aucune séquelle n'a été décelée. Sa mère ayant ingéré une plus grande quantité d'herbicide, celle-ci est décédée en 48 h. **Conclusion :** Le paraquat tue encore aujourd'hui en France d'outre-mer, malgré l'interdiction de la commercialisation datant de 5 ans.

**Mots clés :** Paraquat, insuffisance rénale, cytololyse, fibrose pulmonaire, Guyane

**Abstract – Objective:** Paraquat is a pesticide widely used around the world as herbicide. The toxicity of this molecule on human beings is high as it induces after ingestion liver and renal failure with possible delayed pulmonary fibrosis. After numerous reports about this major toxicity the European authorities decided to withdraw this herbicide of the market in July 2007. The authors report a collective case of poisoning with paraquat in French Guiana in 2011. **Method:** A teenager boy and his mother ingested paraquat deliberately. Hepatic and renal failures were observed for the young male who was treated with the immunosuppressive protocol treatment in order to prevent the pulmonary complications. His mother rapidly developed multi-organ failure. **Results:** The young boy's hepatic and renal failure evolved quickly favorably. No respiratory disturbances were reported with him allowing a discharge after 16 days of hospitalization. His mother who ingested higher quantities of paraquat died in 2 days. **Conclusion:** This collective case proves that 4 years after the prohibition of paraquat in French Guiana it is still possible to observe life-threatening poisonings induced by such a dangerous herbicide.

**Key words:** Paraquat, acute renal failure, cytolysis, pulmonary fibrosis, French Guiana

Reçu le 28 mars 2013, accepté après modifications le 3 juin 2013

Publication en ligne le 17 septembre 2013

## 1 Introduction

Le paraquat, herbicide de contact, a été largement utilisé en agriculture du fait de son faible coût, de sa facilité

d'utilisation et de sa rémanence limitée dans l'environnement. On le retrouvait dans plusieurs spécialités : Gramoxone plus<sup>®</sup>, Giror<sup>®</sup>, Speeder<sup>®</sup>, Suzaxone<sup>®</sup>... Ce pesticide est particulièrement toxique pour l'homme. Des cas d'intoxications mortelles ont été rapportés après ingestion d'une seule gorgée de produit chez des adultes [1], car il peut induire une défaillance

\* Correspondance : Corinne Schmitt, [corinne.schmitt@ap-hm.fr](mailto:corinne.schmitt@ap-hm.fr)

multiviscérale avec atteinte hépatorénale et cardio-circulatoire, puis dans un second temps une fibrose pulmonaire souvent fatale [2, 3]. L'utilisation et la vente du paraquat sont interdites en Europe depuis le 11 juillet 2007 [4]. Cependant des cas d'intoxications sont toujours colligés en France, notamment en outre-mer [5]. Afin d'illustrer la dangerosité de cette substance, voici deux cas d'intoxication volontaire au paraquat chez une mère et son fils guyanais, rapportée au Centre Antipoison de Marseille en février 2011.

## 2 Observation

Un adolescent de 14 ans ingère au cours d'un raptus suicidaire l'équivalent d'un bouchon de Gramoxone® (soit environ 6 mL) en présence de sa mère. Pour « accompagner » son fils, la mère en ingère également mais en quantité plus importante. Réalisant la gravité de ce geste, ils avertissent les secours et sont rapidement pris en charge. La mère présente une insuffisance rénale et respiratoire aiguës conduisant au décès à J2 par défaillance multiviscérale. L'adolescent présente des vomissements répétés qui sont traités à H6 aux urgences par métoclopramide. Le bilan biologique initial est normal. À J2, il présente une odynophagie et une dysphagie haute traitées par paracétamol. Cependant la fibroscopie digestive haute et la radiographie thoracique sont normales, sans aucune atteinte lésionnelle. La concentration sanguine en paraquat n'est pas recherchée par faute de moyen, ce qui complique l'évaluation du pronostic. Mais à visée préventive, un protocole immunosuppresseur (méthylprednisolone 3 jours, dexaméthasone 13 jours et cyclophosphamide 2 jours) proposé dans les intoxications mineures et modérées au paraquat, est débuté dès J2 [2, 6, 7]. À J5, une insuffisance rénale aiguë s'installe avec élévation de la créatininémie à 140  $\mu\text{mol/L}$ , qui diminue à 100  $\mu\text{mol/L}$  à J6, après réhydratation. À J10, le bilan hépatique est perturbé, avec une élévation des transaminases à 4 fois la normale. Après 16 jours d'hospitalisation, l'adolescent rentre à son domicile, mais est suivi en hôpital de jour. Une première EFR (Exploration Fonctionnelle Respiratoire) à J22 évoque le doute d'un syndrome restrictif débutant avec une CVF (Capacité Vitale Forcée) à 70 % de la théorique, un DEP (Débit Expiratoire de Pointe) à 69 % de la théorique et un VEMS (Volume Expiratoire Maximal par Seconde) à 84 % de la théorique. Après un mois, les constantes biologiques se normalisent. La surveillance est arrêtée à partir du second mois, car l'EFR de suivi est normale (CVF : 88 % de la valeur théorique).

## 3 Discussion

Le paraquat est un herbicide non sélectif de la famille des dipyridiliums. Lorsqu'il est ingéré, il induit la formation de molécules réactives à l'oxygène responsables de dommages cellulaires *via* la peroxydation des lipides membranaires et la déplétion en NADPH. De plus, il présente une forte affinité pour les poumons, privilégiant l'atteinte des cellules alvéolaires [2, 6]. Le profil toxicologique du paraquat ainsi que l'absence d'antidote en font une substance dangereuse et responsable de nombreuses intoxications mortelles volontaires.

Pour exemple, entre 2004 et 2006, 43 intoxications volontaires ont été notifiées aux Centres Antipoison français dont 58 % de décès [8]. Du fait de sa toxicité, cet herbicide a été retiré du marché européen, en juillet 2007 [4].

Les conséquences des intoxications dépendent de la quantité de produit ingérée. Lors de tentatives de suicide, l'ingestion de paraquat est souvent massive (>50 mg/kg de poids corporel). Le pronostic vital est alors mis en jeu en moins de 48 h : vomissements et diarrhée sévères, perforation œsophagienne, insuffisance rénale, arythmie cardiaque, coma, convulsions, puis décès par défaillance multiorgane et collapsus cardiovasculaire [3, 6, 9, 10]. Lors d'accidents ou de prises volontaires sans véritable intention suicidaire, les quantités ingérées sont généralement plus faibles (20 à 40 mg/kg de poids corporel), car les spécialités à base de paraquat sont additionnées de substances répulsives et émétisantes. On observe alors une intoxication à évolution triphasique [2, 11] :

- phase précoce avec lésions caustiques (douleurs pharyngées et abdominales, vomissements et intolérance digestive) ;
- phase de cytolysé hépatique et d'insuffisance rénale tubulaire aiguë à partir de J1, pouvant conduire au décès par défaillance multiviscérale ;
- phase de fibrose pulmonaire entre J5 et J20, conduisant parfois à un syndrome de détresse respiratoire aiguë puis au décès du patient en quelques semaines [12].

En situation d'urgence, il est courant de confirmer la présence du paraquat dans les urines, par le test au dithionite de sodium, méthode colorimétrique [7]. Si ce test s'avère positif, le meilleur facteur pronostique reste la paraquatémie. Mais le dosage est difficile à mettre en œuvre dans un contexte d'urgence, car il nécessite un matériel particulier, la maîtrise de méthode radio-immunologique et la concentration plasmatique obtenue doit être interprétée avec un nomogramme [13]. Il existe également un indice de sévérité, le SIPP (*Severity Index of Paraquat Poisoning*), obtenu en multipliant la paraquatémie à l'admission (mg/L) par le délai écoulé depuis l'intoxication [14].

Il n'existe pas d'antidote aux intoxications au paraquat et le traitement est basé sur la décontamination digestive associée à un traitement symptomatique. En effet, tout geste permettant de limiter l'absorption digestive d'une molécule aussi toxique doit être tenté. Le lavage gastrique (pratique le plus souvent abandonnée dans la prise en charge d'autres types d'intoxication) garde donc une place dans l'arsenal thérapeutique. Si l'intoxication est prise en charge précocement, un traitement adsorbant, à base de terre à foulon (150 g/L d'eau) ou de charbon activé (1 g/kg) doit être initié. Tant que le patient présente une ventilation spontanée correcte, il est préférable de retarder l'intubation/ventilation le plus possible pour ne pas aggraver les lésions par une pneumonie infectieuse iatrogène mais aussi pour éviter l'oxygénothérapie car elle est susceptible d'accroître le risque de fibrose pulmonaire en potentialisant la formation de radicaux libres dans les alvéoles [2, 15].

Le protocole immunosuppresseur mis en place chez notre patient est préconisé, suite à une étude randomisée taïwanaise [7], dans les cas d'ingestion de quantités minimales à modérées, afin de réduire le risque de décès par fibrose pulmonaire. Il comporte un antimétabolite, le cyclophosphamide et deux anti-inflammatoires stéroïdiens (méthylprednisolone

et dexaméthasone), dont les posologies varient selon les auteurs [2, 6, 16–18]. Il faut bien insister sur le fait que l'intoxication par le paraquat reste caractérisée par une mortalité élevée et ce, malgré l'instauration du protocole immunosuppresseur à l'efficacité inconstante. Pour illustrer cette notion, les auteurs rapportent un autre cas colligé par le centre antipoison de Marseille et toujours en Guyane française en mai 2008 : une adolescente de 13 ans a ingéré volontairement deux gorgées de paraquat ; à J6, elle a présenté une insuffisance rénale majeure (créatininémie : 680  $\mu\text{mol/L}$ ) qui s'est normalisée à J10, mais les jours suivants et malgré la mise en place du même protocole immunosuppresseur, une fibrose pulmonaire s'est développée, conduisant au décès de cette jeune fille à J23 par double pneumothorax asphyxiant. Ce protocole ne fait donc pas l'unanimité, et plusieurs équipes spécialisées ne le recommandent toujours pas. Cependant, en l'absence d'alternative thérapeutique validée, il est préférentiellement utilisé en France d'outre-mer, pour limiter le nombre de décès par fibrose. L'ultime recours en cas de fibrose pulmonaire grave reste la greffe pulmonaire mais son succès est aléatoire [2, 12]. Certaines publications font état de travaux en cours sur d'autres molécules, comme des antioxydants tels que la N-acétylcystéine, la vitamine C, l'acide salicylique, la déféroxamine ou encore l'ambroxol [15, 19–21].

## 4 Conclusion

Ces observations soulignent le fait que les comportements suicidaires avec du paraquat sont toujours observés en Guyane française et ce, malgré une interdiction européenne [5]. On peut trouver plusieurs explications à ce phénomène. Premièrement, la végétation luxuriante liée au climat équatorial de ce département impose l'emploi d'herbicide. Le paraquat, qui y a été largement utilisé, doit encore être présent plusieurs années après son interdiction car il doit persister des stocks chez les particuliers. De plus, ce pesticide reste toujours disponible sans restriction légale dans les pays voisins que sont le Brésil et surtout le Surinam où les agriculteurs guyanais ont désormais coutume de s'approvisionner. Nos observations montrent que cette pratique illégale n'est pas sans conséquence sanitaire.

**Conflits d'intérêts.** Les auteurs ne déclarent pas de conflit d'intérêts.

## Références

- Bismuth C, Baud F, Conso F, Dally S, Fréjaville JP, Garnier R, Jaeger A. Toxicologie clinique. Paris : Médecine-Science Flammarion 2000: 545–551.
- Mégarbane B. Paraquat. In : Danel V, Mégarbane B. Urgences toxicologiques de l'adulte : guide pratique à l'usage des services d'urgence et de réanimation. Rueil-Malmaison : Arnette 2009: 233–240.
- Flesch F, Tournoud C, Saviuc P. Paraquat et Diquat. In : Danel V, Barriot P. Intoxications aiguës en réanimation. 2<sup>e</sup> édition. Lassay-les-Châteaux : Arnette 1999: 241–248.
- Arrêt du Tribunal de première instance du 11 juillet 2007. Affaire T-229/04. Document consulté sur le site <http://curia.europa.eu/juris/liste.jsf?language=fr&num=T-229/04> le 15 mars 2013.
- Kervégant M, Merigot L, Glaizal M, Schmitt C, Tichadou L, de Haro L. Paraquat Poisonings in France during the European Ban: Experience of the Poison Control Center in Marseille. *J Med Toxicol.* 2013; 23: 144–147.
- Li LR, Sydenham E, Chaudhary B, You C. Glucocorticoid with cyclophosphamide for paraquat-induced lung fibrosis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2012; 11; 7: CD008084.
- Lin JL, Leu ML, Liu YC, Chen GH. A prospective clinical trial of pulse therapy with glucocorticoid and cyclophosphamide in moderate to severe paraquat-poisoned patients. *Am J Respir Crit Care.* 1999; 159: 357–360.
- Garnier R. Intoxications par des préparations herbicides contenant du paraquat. Étude rétrospective des observations notifiées au système français de toxicovigilance (2004–2006). Comité de coordination de Toxicovigilance. Document consulté sur le site [http://www.centres-antipoison.net/CCTV/Complement\\_Rapport\\_CCTV\\_Paraquat\\_2007.pdf](http://www.centres-antipoison.net/CCTV/Complement_Rapport_CCTV_Paraquat_2007.pdf) le 15 mars 2013.
- Yamamoto I, Saito T, Harunari N *et al.* Correlating the severity of paraquat poisoning with specific hemodynamic and oxygen metabolism variables. *Crit Care Med.* 2000; 28: 1877–1883.
- Garnier R. Bipyridylés. In : Testud F et Grillet J. Produits phytosanitaires : Intoxications aiguës et risques professionnels. Paris : Eska 2007: 255–280.
- Yamashita M, Yamashita M, Ando Y. A long-term follow-up of lung function in survivors of paraquat poisoning. *Hum Exp Toxicol.* 2000; 19: 99–103.
- Chen JG, Eldridge DL, Lodeserto FJ, Ming DY, Turner KM, Vanderford JL, Sporn TA, Schulman SR. Paraquat ingestion: a challenging diagnosis. *Pediatrics.* 2010; 125(6): e1505–1509. Epub 2010 May 17. DOI: 10.1542/peds.2009-2601.
- Proudfoot AT, Stewart MS, Levitt T, Widdop B. Paraquat poisoning: significance of plasma-paraquat concentrations. *Lancet.* 1979; 2: 330–332.
- Sawada Y, Yamamoto I, Hirokane T, Nagai Y, Satoh Y, Ueyama M. Severity index of paraquat poisoning. *Lancet.* 1988; 1: 1333.
- Zhang Q, Wu WZ, Lu YQ, Wang JZ, Shang AD, Yao F, Chen Y. Successful treatment of patients with paraquat intoxication: three case reports and review of the literature. *J Zhejiang Univ Sci B.* 2012; 13(5): 413–418.
- Agarwal R, Srinivas R, Aggarwal AN, Gupta D. Immunosuppressive therapy in lung injury due to paraquat poisoning: a meta-analysis. *Singapore Med J.* 2007; 48(11): 1000–1005.
- Afzali S, Gholyaf M. The effectiveness of combined treatment with methylprednisolone and cyclophosphamide in oral paraquat poisoning. *Arch Iran Med.* 2008; 11(4): 387–391.
- Lin JL, Lin-Tan DT, Chen KH, Huang WH. Repeated pulse of methylprednisolone and cyclophosphamide with continuous dexamethasone therapy for patients with severe paraquat poisoning. *Crit Care Med.* 2006; 34(2): 368–373.
- Gawarammana IB, Buckley NA. Medical management of paraquat ingestion. *Br J Clin Pharmacol.* 2011; 72: 745–757.
- Lugo-Vallín N, Maradei-Iratorza I, Pascuzzo-Lima C, Ramírez-Sánchez M, Montesinos C. Thirty-five cases of S-carboxymethylcysteine use in paraquat poisoning. *Vet Hum Toxicol.* 2003; 45: 45–46.
- Zhi QM, Yang LT, Sun HC. Protective effect of ambroxol against paraquat-induced pulmonary fibrosis in rats. *Intern Med.* 2011; 50: 1879–1887. Epub 2011 Sep 15. DOI:10.2169/internalmedicine.50.5407.