

COMITE DE COORDINATION DE TOXICOVIGILANCE

Président : Dr Robert GARNIER (CAPTV Paris)
Dr Jacques MANEL (CAPTV Nancy), Dr Jean-Christophe GALLART (CAPTV Toulouse), Dr Magali LABADIE (CAPTV Bordeaux),
Dr Corine PULCE (CAPTV Lyon)

Secrétariat scientifique : Dr Sandra SINNO-TELLIER (InVS)

CAPTV Angers, CAPTV Bordeaux, CAPTV Lille, CAPTV Lyon, CAPTV Marseille, CAPTV Nancy, CAPTV Paris, CAPTV Strasbourg, CAPTV Toulouse
ANSM, Anses, InVS, MSA, DGS

Expositions à des préparations herbicides contenant du paraquat

Etude rétrospective des observations enregistrées par les Centres
antipoison et de toxicovigilance français (2008-2013)

Rapporteur : Dr Patrick NISSE, Centre antipoison et de toxicovigilance de LILLE

Tél. : 01 40 05 43 28; mèl : patrick.nisse@chru-lille.fr

Groupe de travail « Phytovaille »

Coordination : C Pulce (CAPTV Lyon), D Viriot (InVS)

Experts : D Boels (CAPTV Angers), J Langrand (CAPTV Paris), C Hermouet (MSA),
P Nisse (CAPTV Lille), X Pineau (CAP vétérinaire de Lyon), E Puskarczyk (CAPTV Nancy),
M.O. Rambourg (Anses)



Contributions

Ce travail a été rendu possible du fait de :

- l'enregistrement par les centres antipoison et de toxicovigilance (CAPTV) des données de l'activité quotidienne de réponse aux demandes de prises en charge et de suivi de dossiers
- l'interrogation de la Base Nationale des Cas d'Intoxication (BNCI) par Ingrid Blanc-Brisset (CAPTV Paris)

Ce travail a été réalisé dans le cadre d'un partenariat entre l'Institut de veille sanitaire et l'Office national de l'eau et des milieux aquatiques pour l'exploitation des données sur les produits phytopharmaceutiques, dans le cadre de l'action 114 - Données sur les produits phytopharmaceutiques – Réseau « Phytovveille » pilotée par le Ministère chargé de l'agriculture dans le cadre du plan d'action national « Ecophyto 2018 ». Ce rapport a été produit avec l'appui financier de l'Office national de l'eau et des milieux aquatiques, par les crédits issus de la redevance pour pollutions diffuses attribués au financement du plan Ecophyto 2018.

Les membres du GT ont déclaré l'absence de conflit d'intérêt dans le cadre de ce travail.

Validation

Ce rapport a été :

- validé par le GT Phytovveille le : 29 avril 2014
- validé par la cellule opérationnelle le : 9 juin 2014
- validé par le comité de coordination de la toxicovigilance le : 16 juillet 2014

Diffusion

DGS, InVS, Anses, DGCCRF, DGT, DGAL, ONEMA
Site des CAPTVs

SOMMAIRE

PRINCIPALES ABREVIATIONS.....	3
INTRODUCTION.....	4
MATERIEL ET METHODES.....	4
RESULTATS.....	5
DISCUSSION ET CONCLUSION.....	10
REFERENCES.....	11

Principales abréviations

BNCI	Base Nationale de Cas d'Intoxication
BNPC	Base Nationale des Produits et Compositions
CAPTIV	Centre antipoison et de toxicovigilance
CCTV	Comité de coordination de toxicovigilance
DGAL	Direction générale de l'alimentation
DGS	Direction générale de la santé
DOM	Département d'outre-mer
NAC	N-acétylcystéine
SICAP	Système d'information commun des centres antipoison
SDRA	Syndrome de détresse respiratoire aiguë

Introduction

En 2008, en réponse à la saisine DGS-DGAL, le Comité de coordination de la toxicovigilance (CCTV) a réalisé une étude concernant les cas d'intoxication par le paraquat enregistrés en France par les centres antipoison et de toxicovigilance, entre 2004 et 2006 [1], complété par un *addendum* pour l'année 2007 [2].

Compte tenu de l'interdiction en 2007 de l'utilisation du seul produit phytopharmaceutique contenant du paraquat (R Bix)¹, il était intéressant de suivre l'évolution des cas d'exposition au paraquat durant les six années qui ont suivi.

Les données ci-dessous concernent les cas rapportés au système français de toxicovigilance entre le 1^{er} janvier 2008 et le 31 décembre 2013.

Matériel et méthodes

Il s'agit d'une étude rétrospective des cas enregistrés dans le système d'information commun des CAPTV (Sicap) du 1^{er} janvier 2008 au 31 décembre 2013.

Définitions des cas et des spécialités d'intérêt

Un cas correspondait à un patient exposé à l'une des spécialités d'intérêt ayant fait l'objet d'un appel à un centre antipoison et de toxicovigilance (CAPTV) entre le 1^{er} janvier 2008 et le 31 décembre 2013.

Une spécialité d'intérêt correspondait à un mélange à base de la substance active « paraquat ».

Sélection des spécialités d'intérêt et des cas

Les spécialités ont été identifiées par interrogation de la base nationale des produits et des compositions (BNPC) à partir des compositions déclinées et d'une recherche textuelle. A partir de cette sélection initiale ont été retenues les seules spécialités à base de paraquat ou paraquat-dichlorure ou paraquat diméthylsulfate.

La sélection des cas de la population d'étude a été réalisée par l'interrogation de la base nationale des cas d'intoxication (BNCI) à partir des spécialités d'intérêt.

Analyse des cas

Les circonstances d'exposition codées dans les dossiers ont été systématiquement revues. Après lecture du dossier, le codage a été le cas échéant modifié. Ces circonstances correspondent à des situations définies dans les recommandations pour l'amélioration et l'harmonisation des pratiques de codage de l'information dans Sicap (V8.6 du 26 décembre 2011) :

- accident de la vie courante (classique) : événement imprévu survenu au cours des activités quotidiennes, différent de ceux prévus par les items du thésaurus ;
- défaut de perception du risque (circonstance accidentelle lié à un) : exposition accidentelle liée à l'incapacité du patient à analyser la dangerosité potentielle de la situation (enfant, dément, autiste ou patient ayant un autre trouble neuropsychiatrique, etc.) ;
- jardinage (accident de) : exposition à des produits chimiques ou des plantes lors d'une activité d'entretien de jardins privés, effectuée par des particuliers ;
- professionnel (accident) : exposition à des substances au cours d'une activité professionnelle donc rémunérée, et en lien avec cette activité ;
- suicide (conduite suicidaire) : intoxication volontaire destinée à : mourir, se faire du mal, alerter son entourage sur ses difficultés à vivre ou son « mal-être ».

¹ Avis du ministère de l'agriculture et de la pêche du 4 août 2007

L'imputabilité des effets aux expositions a été déterminée, d'après la méthode proposée par le CCTV (version 7.2, avril 2013), comme :

- nulle (I_0), en présence d'une exposition nulle, une chronologie formellement incompatible avec l'exposition et/ou un diagnostic différentiel validé ;
- non exclue (I_1), en présence d'un tableau clinique et/ou paraclinique peu compatible avec l'exposition et/ou sa chronologie ;
- au moins plausible (possible I_2 , très probable I_3) dans les autres cas.

Les cas d'imputabilité nulle ont été exclus de l'analyse.

La gravité a été établie à partir de l'annexe 13 des recommandations produites par les travaux du CCTV (version du 15 janvier 2014).

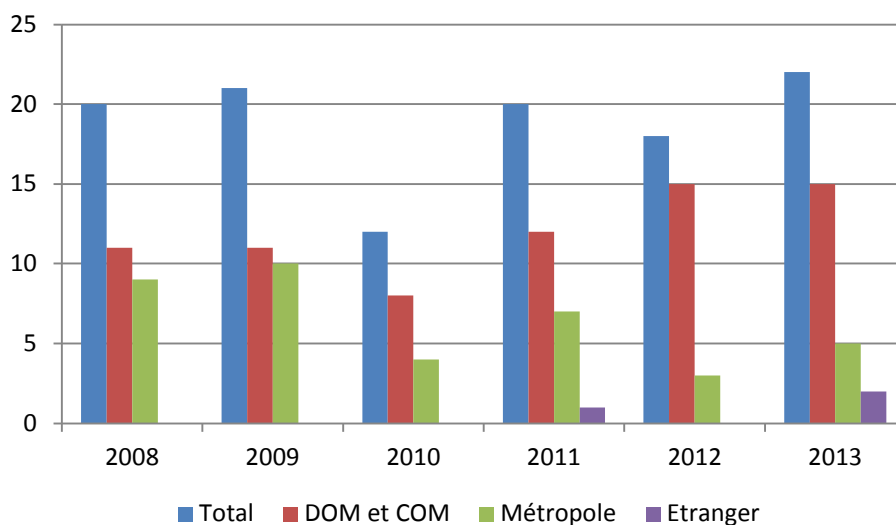
La répartition géographique des demandeurs², la répartition annuelle des cas, le nombre de cas symptomatiques, le nombre de cas graves ainsi que l'âge et le sexe des exposés ont été analysés pour la totalité des expositions de la population d'étude.

Les doublons ont été recherchés par retour aux dossiers et comparaison multicritère (nom, âge, période d'exposition, localisation géographique).

Résultats

Après élimination des doublons et des dossiers de demande d'informations (11 dossiers), 113 cas d'exposition avérée ou supposée au paraquat ont été dénombrés (figure 1).

Figure 1 : Répartition annuelle des cas d'exposition par le paraquat, France, 2008-2013



Source : Sicap

La décroissance du nombre de cas enregistrés par le réseau de toxicovigilance qui avait été observée pendant la période 2004-2007 [1 ; 2] s'est globalement poursuivie jusqu'en 2013 pour les cas notifiés en métropole. Pour le nombre de cas notifiés dans les DOM et en Polynésie française³, on observe une tendance à une augmentation modérée des cas, notamment en Guyane (voir tableau I ci-dessous).

La dénomination de la préparation phytopharmaceutique contenant du paraquat est connue dans 59 des 113 cas rapportés : il s'agit de Gramoxone plus[®] (11 cas), Gramoxone spécial[®] (3 cas), Gramoxone 2000[®] (2 cas), R-Bix[®] (2 cas), Giror[®] (1 cas) et d'une forme non précisée de Gramoxone[®]

² Professionnel de santé ou particulier signalant le cas au CAPTV

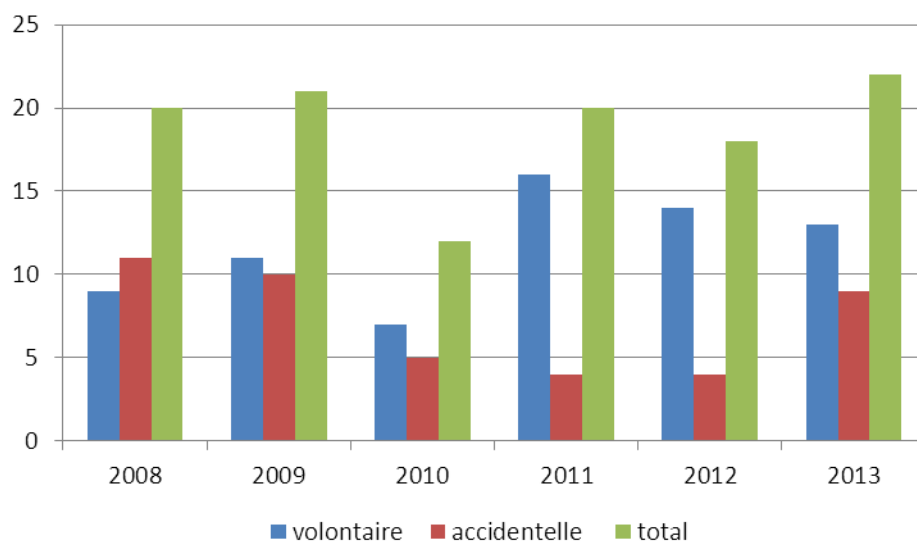
³ La Polynésie française est une collectivité d'outre-mer de la République française

(40 cas). Pour les cas restants, il s'agit d'une spécialité non précisée à base de paraquat (48 cas) et d'une spécialité contenant du paraquat importée de l'étranger (Farmixone® du Surinam) (6 cas).

Le lieu géographique de l'intoxication est connu pour l'ensemble des cas : département métropolitain (38 cas), département d'outre-mer ou collectivité d'outre-mer (72 cas) et pays étranger (3 cas) (Liban, Vietnam et Tchad).

Les circonstances sont accidentelles dans 43 cas (dont 18 expositions au décours d'une activité professionnelle, 10 lors d'une activité de jardinage et 15 accidents domestiques/défaut de perception du risque) et volontaires dans 70 cas (68 tentatives de suicide, une soumission chimique et une agression criminelle) (figure 2).

Figure 2 : Répartition annuelle des circonstances d'exposition au paraquat, France, 2008-2013



Source : Sicap

Cinq personnes ont été victimes d'une projection oculaire responsable de conjonctivite. Dans 4 des 5 cas, il s'agissait d'une projection au cours d'une activité de « jardinage ». L'évolution de cette atteinte oculaire s'est faite vers la guérison sans séquelle. Aucun cas de kératite n'est rapporté. Le traitement a reposé dans tous les cas sur le lavage oculaire.

Huit personnes ont eu une contamination cutanée ; celle-ci a été rapidement suivie d'une décontamination à l'eau claire. Dans 6 des 8 cas, les patients ont présenté une brûlure chimique du 1^{er} degré avec une guérison sans séquelle ni passage systémique (dosage urinaire négatif pour les 2 cas où un dosage a été effectué). Dans un cas, le patient n'a pas présenté de lésion objective mais s'est plaint de paresthésies durant 72 heures. Un seul cas est resté asymptomatique.

Deux personnes se sont piquées lors de la manipulation de seringue contenant du paraquat lors d'une activité professionnelle. En dehors de l'effraction cutanée, elles n'ont présenté aucun symptôme.

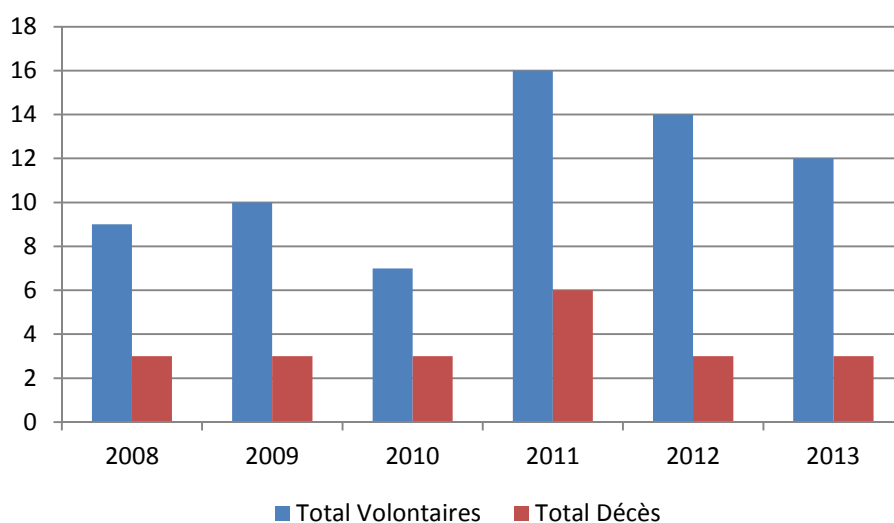
Trois personnes ont été exposées par voie inhalatoire. L'une est restée asymptomatique alors qu'elle s'était exposée lors de son activité professionnelle, les deux autres se sont plaintes de sensations vertigineuses associées à des vomissements pour l'une des deux alors qu'elles exerçaient une activité de jardinage.

Tous les décès ont fait suite à une tentative de suicide par ingestion d'une préparation phytopharmaceutique à base de paraquat. Il n'a pas été possible, à partir des données des dossiers, de préciser si le produit ingéré était pur ou dilué.

Parmi les 68 tentatives de suicide, 21 ont abouti au décès du patient (31%) (figure 3). Cependant, si la guérison semble effective pour 25 patients, il est à préciser que dans 10 de ces 25 cas, neuf ont une paraquatémie initiale (voire une seconde à J+1) négative et cinq d'entre eux un index de Yamaguchi [3] calculé de très bon pronostic ; dans un cas, la paraquatémie n'a pas été mesurée, mais l'index était

très « favorable ». Pour rappel, cet index de Yamaguchi permet une évaluation pronostique à partir de 3 paramètres biochimiques (kaliémie, réserve alcaline et créatinémie) à un instant « t » après l'ingestion, sans prendre en compte les dosages du paraquat. Des séquelles pulmonaires (fibrose) sont rapportées pour 3 personnes et l'évolution n'est pas connue dans les 19 derniers cas. Parmi ces derniers, il est à noter pour 7 sur 19, une symptomatologie sévère associant, en plus des troubles digestifs initiaux (vomissements, dysphagie, diarrhée), une insuffisance rénale aiguë nécessitant parfois une ou des séances de dialyse, une cytolyse hépatique, un test à la dithionite positif dans le liquide gastrique et les urines (3 cas) ou une recherche de paraquat positive (sans quantification) dans les urines (3 cas) et donc un pronostic plutôt péjoratif. Dans 3 dossiers, les patients guyanais avaient été récusés par les réanimateurs, compte tenu du très mauvais pronostic clinique et en accord avec les familles, les patients étaient retournés à leur domicile.

Figure 3 : Répartition annuelle des décès parmi les cas d'intoxication volontaire au paraquat, France, 2008-2013



Source : Sicap

Points spécifiques concernant les cas survenus dans les départements d'outre-mer et la Polynésie française

Sur la période d'étude, les appels concernant les DOM et la Polynésie française représentaient près de 64% des cas (72/113). Dans 52 cas, il s'agissait d'une exposition volontaire (72%). Parmi les DOM, une nette prédominance des expositions provenant de Guyane a été mise en évidence soit 69,5% des cas (50/72), notamment de Saint Laurent du Maroni (tableau I ci-après). Au total 73% des expositions suicidaires dans les DOM et en Polynésie française sont survenues en Guyane (38/52).

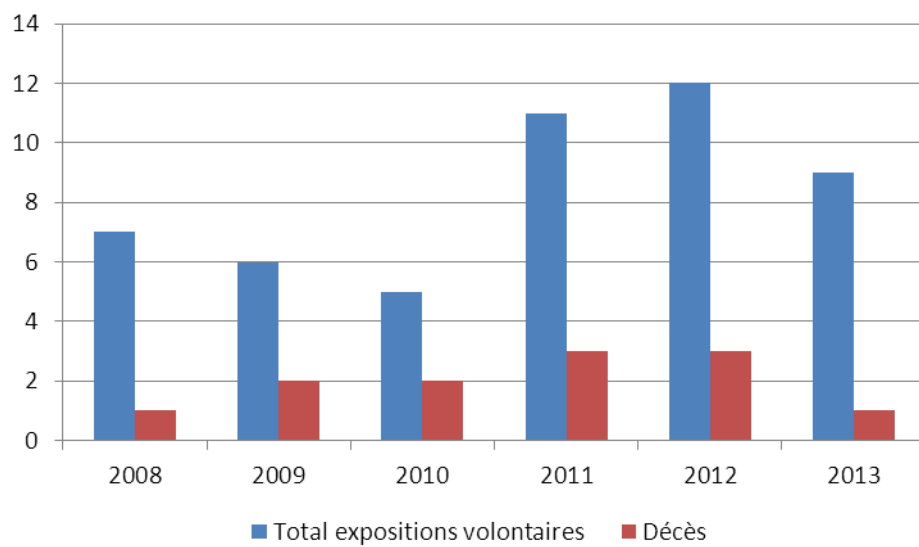
Tableau I : Répartition annuelle des cas d'exposition au paraquat dans les DOM et en Polynésie française, France, 2008-2013

Année	DOM Polynésie	Total	Accidentelle/jardinage	Professionnel	Suicide/criminel
2008	Guyane	6	2		4
	Réunion	1			1
	Polynésie	3	2		1
	Antilles	1			1
2009	Guyane	5			5
	Réunion	0			
	Polynésie	5	3	1	1
	Antilles	1			1
2010	Guyane	6		2	4
	Réunion	2		1	1
	Polynésie	0			
	Antilles	0			
2011	Guyane	9	1		8
	Réunion	1			1
	Polynésie	1			1
	Antilles	1			1
2012	Guyane	12	1	1	10
	Réunion	1			1
	Polynésie	1	1		
	Antilles	1			1
2013	Guyane	12	3	2	7
	Réunion	2			2
	Polynésie	1			1
	Antilles	0			
Total	Guyane	50	7	5	38
	Réunion	7	0	1	6
	Polynésie	11	6	1	4
	Antilles	4	0	0	4

Source : Sicap

La répartition annuelle des décès parmi les expositions volontaires dans les DOM et en Polynésie française est résumée dans la figure 4.

Figure 4 : Répartition annuelle des décès parmi les expositions volontaires dans les DOM et en Polynésie française, France, 2008-2013



Source : Sicap

Discussion et conclusion

Les cas d'exposition au paraquat signalés aux centres antipoison français continuent de diminuer en Métropole mais n'ont pas disparu, alors que six années sont passées depuis l'interdiction de l'utilisation des spécialités phytopharmaceutiques à base de paraquat dans l'Union européenne. Comme indiqué dans les rapports précédents [1 ; 2], il est très probable que les données collectées par les CAPTV sous-estiment l'incidence réelle des intoxications survenant dans les départements d'outre-mer, notamment en raison de la connaissance de la gravité des cas d'intoxication volontaire pour lesquelles il n'est parfois pas proposé de prise en charge hospitalière du fait d'une évaluation du risque et d'un pronostic trop péjoratifs. Il pourrait être proposé une recherche proactive des cas survenus dans les départements d'outre-mer, en demandant aux structures hospitalières et aux autorités sanitaires locales d'identifier les cas, même si ceux-ci n'ont pas donné lieu à la consultation d'un CAPTV.

Par ailleurs, ce complément d'étude confirme :

- la bénignité habituelle des projections oculaires, des contaminations cutanées et des inhalations aiguës d'aérosols de paraquat puisque que toutes ont guéri sans complication ; nous n'avons pas recensé dans cette série d'ingestion accidentelle.
- la gravité des ingestions volontaires avérées, notamment celles avec un index de Yamaguchi de mauvais pronostic et/ou une recherche positive du paraquat dans le sang et les urines, voire dans le liquide gastrique (annexe 1).

La persistance de cas d'intoxication par des spécialités retirées du marché, notamment lors d'activité de jardinage ou pour des usages dits « professionnels » montre que d'anciens utilisateurs disposent encore de stocks de l'herbicide en quantité non quantifiable et souvent pour leur usage personnel.

Ce complément d'étude confirme l'existence (déjà notée dans les précédents rapports) de cas d'intoxication dus à l'importation illégale de spécialités étrangères, et plus précisément dans les départements d'outre-mer.

La persistance de cas d'intoxication après le retrait du marché français des spécialités herbicides contenant du paraquat invite à poursuivre la surveillance entreprise par le réseau de toxicovigilance, qui devrait être améliorée, à la faveur de la mise en place d'une toxicovigilance ciblée des produits phytopharmaceutiques dans les départements d'outre-mer (Antilles-Guyane et la Réunion) ainsi qu'en Polynésie française qui sont des zones à risque élevé d'intoxication par le paraquat. Cet herbicide étant encore autorisé dans au moins 90 pays dont le Surinam et le Brésil qui ont des frontières communes avec la Guyane française, une attention particulière devrait être portée sur les importations illégales dans ce département.

Références

1. Garnier R. Groupe de travail Phytovveille – Comité de coordination de toxicovigilance. Intoxications par des préparations herbicides contenant du paraquat - Etude rétrospective des observations notifiées au système français de toxicovigilance (2004-2006) – Septembre 2007 ; 66p.
http://www.centres-antipoison.net/cctv/rapport_cctv_paraquat_2007.pdf
2. Garnier R. Groupe de travail Phytovveille – Comité de coordination de toxicovigilance. Intoxications par des préparations herbicides contenant du paraquat - Etude rétrospective des observations notifiées au système français de toxicovigilance (2004-2006) – Addendum : Données 2007 - Avril 2008 ; 17p.
http://www.centres-antipoison.net/cctv/Complement_Rapport_CCTV_Paraquat_2007.pdf
3. Yamaguchi H, Sato S, Watanabe S, Naito H. Pre-embarkment prognostication for acute paraquat poisoning. Hum Exp Toxicol. 1990 Nov;9(6):381-4.
4. Senarathna L, Eddleston M, Wilks MF, Woollen BH, Tomenson JA, Roberts DM, Buckley NA. Prediction of outcome after paraquat poisoning by measurement of the plasma paraquat concentration. QJM. 2009 Apr;102(4):251-9.
5. Proudfoot AT, Stewart MS, Levitt T, Widdop B. Paraquat poisoning: significance of plasma-paraquat concentrations. Lancet. 1979 Aug 18;2(8138):330-2.

Annexe 1 : Décès par ingestion volontaire de paraquat (France, 2008-2013, source Sicap)

Année de l'exposition Département	Age* Sexe**	Effets observés – Biométrie Traitement - Evolution
2008 66	44 M	Coma, insuffisance rénale anurique, vomissements, cytolysé hépatique, syndrome de détresse respiratoire aigu (SDRA) Traitement par lavage gastrique, charbon activé, n-acétylcystéine (NAC), cyclophosphamide, corticoïde, hémoperfusion sur colonne de charbon Fibroscopie œsogastroduodénale (FOGD) : gastrite IIb Alcoolémie 1,70 g/L - Paraquatémie* (H+10) : 19,14 µmol/L – paraquatémie* (H+10) : 123,65 µmol/L Décès H+48
2008 75	60 F	Ingestion de 2 cuillères à soupe Vomissements, douleurs abdominales, Insuffisance rénale aiguë, fibrose pulmonaire (début à J+5), pneumothorax (J+29) puis SRDA Traitement par lavage, charbon activé, NAC, corticoïdes, cyclophosphamide, hémodialyse Hypokaliémie à 2,9 mmol/L Paraquatémie* : 2,86 µmol/L et Paraquatémie* : 215 µmol/L (H8), 0,43 µmol/L (J17), 0,19 µmol/L (J26) Décès à M+4
2008 97	13 F	Dispute avec sa mère, ingestion de 2 gorgées Vomissements, Insuffisance rénale aiguë, double pneumothorax, SDRA, Traitement : lavage gastrique, charbon activé, déféroxamine, corticoïdes, NAC, cyclophosphamide, Décès J+22
2009 37	56 M	Ingestion de 2 à 3 gorgées vers 23h Vomissements répétés, prise en charge à H+17 Hypoxie avec PaO2 66 mmHg, lactate 2.6 mmol/l, insuffisance rénale aiguë oligurique Score de Yamaguchi (H+20) : 423 meq/L (35% survie) FOGD : œsophagite IIB – gastrite IIIA Test à la dithionite dans les urines : +++ Paraquatémie* : 3,76 µmol/L (H20) – paraquatémie* : 774,19 µmol/L (H20) Décès à J+3
2009 97	38 M	Ingestion Tableau d'hépatonéphrite à J+3, dyspnée Traitement : lavage gastrique, corticoïde, cyclophosphamide Paraquatémie : positive Décès à J+7
2009 97	35 M	Ingestion de grande quantité de gramoxone Œdème pharyngé, diarrhée profuse, agitation, vomissements, choc, insuffisance rénale aiguë, dyspnée Traitement : Lavage gastrique à H+1 ; cyclophosphamide, corticoïde ; remplissage vasculaire, adrénaline

		Lactacidémie : 3,9 mmol/L ; acidose métabolique (pH = 7,03) Décès à H+8
2010 97	19 F	Ingestion de 200mL Lavage gastrique dans l'heure, Charbon activé et NAC Score de Yamaguchi : groupe B (34% survie) Evolution : hématémèse, insuffisance rénale oligurique J+7 : fibrose pulmonaire, hypoxie Décès à J+10
2010 97	39 M	Ingestion de 2 gorgées Vomissements, douleurs abdominales, insuffisance rénale aiguë, dyspnée Traitement symptomatique Recherche paraquat positive (urines et liquide gastrique) Paraquatémie* : 3,81 µmol/L (H+13) Décès à J+7
2010 37	63 F	Retrouvée au domicile décédée avec bidon de Gramoxone plus Autopsie : œsophagite ; poumons congestifs Liquide vert dans l'estomac
2011 Liban	28 H	Ingestion 100 mL Neuropathie de réanimation, sepsis, pneumothorax, pneumomédiastin, SDRA Score de Yamaguchi : 967 mEq/L (34% survie) Lavage gastrique (liquide bleu) à H+2 Traitement par corticoïde, cyclophosphamide Décès à J+26
2011 49	82 M	Ingestion d'un verre de Gramoxone Plus Agitation, dyspnée, insuffisance rénale aiguë, SDRA Lactacidémie : 12,4 mmol/L – kaliémie : 2,6 mmol/L Paraquatémie* : 8,06 µmol/L (H+2) et 16,13 µmol/L (H+5) Paraquatémie* : 123,65 µmol/L (H+2) Score de Yamaguchi (H+13) : 337 mEq/L Traitement : cyclophosphamide, corticoïdes, charbon activé Décès à J+1
2001 97	27 M	Ingestion supposée de 1 litre Diarrhée, vomissements, SDRA et choc Décès dans la nuit de l'intoxication (moins de 8h post ingestion)
2011 97	? F	Ingestion d'une gorgée Insuffisance rénale aiguë, SDRA sur fibrose

		Traitement : corticoïde, cyclophosphamide, Décès à J+3
2011 66	41 M	Ingestion de 150 mL Vomissements, insuffisance rénale aigue anurique, choc réfractaire, cytolysé hépatique, acidose métabolique (pH : 6,95) FOGD : gastrite IIb ; Lactates sanguins > 10 mmol/L Traitement : desféral, NAC, cyclophosphamide, corticoïdes, Mesna, hémodialyse, Décès à H+28
2011 97	75 M	Ingestion 2 gorgées Vomissements ; insuffisance rénale aigue anurique Traitement : Charbon activé (H+1,5), NAC Décès J+2
2012 97	13 F	Ingestion 3 gorgées (Farmixone 200 g/L) (DSI 128 mg/kg) Vomissements, douleurs abdominales, insuffisance rénale, hépatite Test dithionite : positif (urines et liquide gastrique) Traitement : lavage gastrique, charbon activé, NAC, corticoïdes Décès
2012 97	30 F	Ingestion de 700 mL (Farmixone) Agitation, hypersialorrhée, vomissements, Insuffisance rénale et cytolysé hépatique, SDRA Traitement : lavage gastrique, NAC Décès à H+14
2012 97	24 M	Ingestion de 1 litre Vomissements, diarrhée, insuffisance rénale aigue, Hypokaliémie à 2,1 mmol/L Traitement : Lavage gastrique, charbon activé, NAC Test à la dithionite : positif (liquide gastrique) Paraquatémie +++ Décès à H+20
2013 58	53 F	Ingestion d'1/2 verre de gramoxone plus H+4 : diarrhée, vomissements, Insuffisance rénale, fibrose pulmonaire, somnolence Paraquatémie : 7,60 µmol/L – paraquatémie : 1175 µmol/L Traitement par lavage gastrique, carbomix, corticoïdes, dialyse péritonéale Décès à J+25
2013 97	29 M	Ingestion de 500 mL de paraquat (4g/kg) Agitation, douleur abdominale, vomissements, insuffisance rénale aigue, cytolysé hépatique Traitement : Lavage gastrique (H+3), charbon activé, NAC, cyclophosphamide, corticoïdes

		Paraquatémie +++ Décès à H+32
2013 66	90 M	Ingestion Agitation, vomissements et diarrhée (H+3) Lactacidémie 9 mmol/L ; acidose métabolique Traitement : aspiration gastrique, charbon activé Décès H+7

***Facteur de conversion Paraquat en unité SI ($\mu\text{mol/L}$) : $\times 186 =$ ancienne unité ($\mu\text{g/L}$)**



Méthode d'imputabilité en toxicovigilance

– Version 7.2 –

L'imputabilité en toxicovigilance est un indicateur probabiliste scalaire de la force du lien existant entre une exposition à un xénobiotique et l'apparition d'un symptôme, d'un syndrome ou d'une maladie. L'indicateur a 6 modalités et 5 niveaux ; on distingue :

- Imputabilité très probable [I₄]
- Imputabilité probable [I₃]
- Imputabilité possible [I₂]
- Imputabilité non exclue [I₁]
- Imputabilité nulle [I₀]
- Imputabilité non applicable [I_i]

Cette évaluation n'est réalisée qu'une fois l'évolution stabilisée et tous les éléments concourant à la qualification des différents facteurs connus.

Les déterminants (ou critères) qui concourent à l'imputabilité sont au nombre de 6

- **L'exposition :** Elle doit être possible [E₁] ou très probable [E₂] c'est-à-dire constatée éventuellement sans certitude métrologique ou analytique. L'imputabilité est nulle si elle n'existe pas [E₀].
- **La symptomatologie :** Elle doit être présente [S₁] et spécifiée. Si ce n'est pas le cas [S₀], l'imputabilité est non applicable. Elle concerne tant des effets cliniques que paracliniques.
- **La chronologie :** La chronologie de l'apparition des symptômes par rapport à l'exposition est déterminée sur une échelle à 3 niveaux. Elle peut être évocatrice [C₂], possible [C₁] ou incompatible [C₀].
- **La présence d'éléments objectifs de caractérisation causale :** Le lien causal est renforcé par des éléments objectifs : tests fiables, dosages du xénobiotique concordant avec le tableau observé.... Elle est évaluée sur une échelle à 3 niveaux : présence d'éléments probants [L₂], absence d'éléments probants [L₁] ou présence d'éléments contraires [L₀].
- **L'existence d'autres hypothèses diagnostiques (diagnostics différentiels) :** L'existence ou non d'une autre hypothèse diagnostique conduisant au tableau considéré doit être prise en compte et influe sur la force du lien causal... Elle est évaluée sur une échelle à 3 niveaux : Aucune autre hypothèse ne peut être retenue [D₂], absence d'éléments probants d'une autre hypothèse diagnostique ou hypothèses autres non formulées [D₁] ou une autre hypothèse diagnostique est confirmée [D₀].
- **Le lien extrinsèque :** Il est estimé en fonction des données de la littérature (bibliographie). Ce lien est évalué sur une échelle à 3 niveaux : lien probable [B₂], lien possible [B₁], jamais décrit [B₀].

Définitions détaillées des modalités des déterminants :

• Exposition [E]

Très probable	[E ₂]	Exposition constatée, le cas échéant sans certitude analytique / métrologique.
Possible	[E ₁]	L'exposition est possible mais aucun élément ne l'atteste formellement
Exclue	[E ₀]	Présence d'éléments objectifs permettant d'exclure toute possibilité d'exposition (comprimé in fine retrouvé, etc...)

• Symptomatologie [S]

Présente	[S ₁]	Symptôme/syndrome clinique ou paraclinique observé ou allégué.
Absente	[S ₀]	Aucune symptomatologie n'est observée ou alléguée. L'imputabilité d'une absence de symptôme (probabilité de ne rien observer) n'est pas considérée dans cette version de la méthode.

• Chronologie [C]

Evocatrice	[C ₂]	<i>Relation chronologique directe Exposition - Symptômes... C'est à dire :</i> Reproduction des effets après une réexposition OU Atteinte survenant durant l'exposition ou dans un délai au plus égal à celui du pic plasmatique attendu
Compatible	[C ₁]	Survenue des symptômes après l'arrêt de l'exposition mais à distance de façon compatible avec la nature des effets OU Persistance des symptômes sans modulation malgré la rythmicité de l'exposition OU Persistance des symptômes après la fin de l'exposition
Incompatible	[C ₀]	Survenue des symptômes avant le début de l'exposition OU Survenue des symptômes trop précocement ou trop tardivement compte tenu de la nature des effets et de leur mécanisme lorsque celui-ci est connu

• **Eléments objectifs de caractérisation causale [L]**

Présence d'éléments probants	[L ₂]	<p>Test diagnostique spécifique ou test thérapeutique spécifique positif : par exemple, test de transformation lymphoblastique positif en cas de suspicion de béryllose</p> <p style="text-align: center;">OU</p> <p>Concentrations du toxique ou de ses métabolites dans des liquides biologiques ou des tissus à des niveaux pour lesquels des effets semblables à ceux observés sont rapportés</p> <p style="text-align: center;">OU</p> <p>Donnée métrologique environnementale (atmosphérique ou de surface par exemple) probante associée à l'exposition</p> <p style="text-align: center;">OU</p> <p>Situation probante par référence à une matrice emploi-exposition disponible</p> <p style="text-align: center;">OU</p> <p>En cas d'effet local, topologie évocatrice</p>
Absence d'éléments probants	[L ₁]	<p>Pas de test diagnostique spécifique</p> <p style="text-align: center;">OU</p> <p>Test diagnostique spécifique non fait</p> <p style="text-align: center;">OU</p> <p>Concentrations du toxique ou de ses métabolites dans des liquides biologiques ou des tissus non mesurées ou ininterprétables (pas de valeur de référence)</p>
Présence d'éléments contraires	[L ₀]	<p>Test diagnostique spécifique sensible NEGATIF</p> <p style="text-align: center;">OU</p> <p>Concentrations du toxique ou de ses métabolites dans des liquides biologiques ou des tissus à des niveaux incompatibles avec les effets observés</p>

• **Hypothèses diagnostiques autres (diagnostics différentiels) [D]**

Exclusion	[D ₂]	Les hypothèses diagnostiques tierces ont été étudiées et rejetées
Absence	[D ₁]	<p>Absence de confirmation formelle d'une autre hypothèse diagnostique</p> <p style="text-align: center;">OU</p> <p>Hypothèses tierces non évoquées</p>
Confirmation	[D ₀]	Une hypothèse diagnostique tierce est retenue

• **Liaison extrinsèque [B]**

Lien probable	[B ₂]	<p>Preuves cliniques ou épidémiologiques suffisantes chez l'homme</p> <p style="text-align: center;">OU</p> <p>(Preuves suffisantes chez l'animal ET preuve limitée chez l'homme)</p>
Lien possible	[B ₁]	<p>Preuves limitées cliniques ou épidémiologiques chez l'homme</p> <p style="text-align: center;">OU</p> <p>Preuves suffisantes chez l'animal</p>
Jamais décrit	[B ₀]	Tableau non encore mentionné dans la littérature



Comité de Coordination de la Toxicovigilance

Groupe de travail Qualité et Méthodes

Un calculateur de l'imputabilité est mis à disposition à l'adresse <http://tv.toxalert.fr>...

Table de décision du calculateur

Imputabilité	Exposition	Symptomatologie	Chronologie	El. Objectifs Car Causale	Diagnostic différentiel	Lien extrinsèque	Profil
Très probable	E1	S1	C1	L1	D2	B2	E1S1C1L1D2B2
Très probable	E1	S1	C1	L2	D2	B2	E1S1C1L2D2B2
Très probable	E1	S1	C2	L1	D2	B2	E1S1C2L1D2B2
Très probable	E1	S1	C2	L2	D1	B2	E1S1C2L2D1B2
Très probable	E1	S1	C2	L2	D2	B1	E1S1C2L2D2B1
Très probable	E1	S1	C2	L2	D2	B2	E1S1C2L2D2B2
Très probable	E2	S1	C1	L1	D2	B2	E2S1C1L1D2B2
Très probable	E2	S1	C1	L2	D1	B1	E2S1C1L2D1B1
Très probable	E2	S1	C1	L2	D1	B2	E2S1C1L2D1B2
Très probable	E2	S1	C1	L2	D2	B1	E2S1C1L2D2B1
Très probable	E2	S1	C1	L2	D2	B2	E2S1C1L2D2B2
Très probable	E2	S1	C2	L1	D2	B2	E2S1C2L1D2B2
Très probable	E2	S1	C2	L2	D1	B1	E2S1C2L2D1B1
Très probable	E2	S1	C2	L2	D1	B2	E2S1C2L2D1B2
Très probable	E2	S1	C2	L2	D2	B1	E2S1C2L2D2B1
Très probable	E2	S1	C2	L2	D2	B2	E2S1C2L2D2B2
Probable	E1	S1	C1	L1	D2	B1	E1S1C1L1D2B1
Probable	E1	S1	C1	L2	D1	B2	E1S1C1L2D1B2
Probable	E1	S1	C1	L2	D2	B0	E1S1C1L2D2B0
Probable	E1	S1	C1	L2	D2	B1	E1S1C1L2D2B1
Probable	E1	S1	C2	L1	D1	B2	E1S1C2L1D1B2
Probable	E1	S1	C2	L1	D2	B0	E1S1C2L1D2B0
Probable	E1	S1	C2	L1	D2	B1	E1S1C2L1D2B1
Probable	E1	S1	C2	L2	D1	B1	E1S1C2L2D1B1
Probable	E1	S1	C2	L2	D2	B0	E1S1C2L2D2B0
Probable	E2	S1	C1	L1	D1	B2	E2S1C1L1D1B2
Probable	E2	S1	C1	L1	D2	B1	E2S1C1L1D2B1
Probable	E2	S1	C1	L2	D1	B0	E2S1C1L2D1B0
Probable	E2	S1	C1	L2	D2	B0	E2S1C1L2D2B0
Probable	E2	S1	C2	L1	D1	B2	E2S1C2L1D1B2
Probable	E2	S1	C2	L1	D2	B1	E2S1C2L1D2B1
Probable	E2	S1	C2	L2	D1	B0	E2S1C2L2D1B0
Probable	E2	S1	C2	L2	D2	B0	E2S1C2L2D2B0
Possible	E1	S1	C1	L1	D1	B1	E1S1C1L1D1B1
Possible	E1	S1	C1	L1	D1	B2	E1S1C1L1D1B2
Possible	E1	S1	C1	L1	D2	B0	E1S1C1L1D2B0
Possible	E1	S1	C1	L2	D1	B0	E1S1C1L2D1B0
Possible	E1	S1	C1	L2	D1	B1	E1S1C1L2D1B1
Possible	E1	S1	C2	L1	D1	B1	E1S1C2L1D1B1
Possible	E1	S1	C2	L2	D1	B0	E1S1C2L2D1B0
Possible	E2	S1	C1	L1	D1	B1	E2S1C1L1D1B1
Possible	E2	S1	C1	L1	D2	B0	E2S1C1L1D2B0

Possible	E2	S1	C2	L1	D1	B1	E2S1C2L1D1B1
Possible	E2	S1	C2	L1	D2	B0	E2S1C2L1D2B0
Non exclu	E1	S1	C1	L1	D1	B0	E1S1C1L1D1B0
Non exclu	E1	S1	C2	L1	D1	B0	E1S1C2L1D1B0
Non exclu	E2	S1	C1	L1	D1	B0	E2S1C1L1D1B0
Non exclu	E2	S1	C2	L1	D1	B0	E2S1C2L1D1B0
Non exclu	-	S1	-	L2	D0	-	-S1-L2D0-
Nulle	E0	-	-	-	-	-	E0-----
Nulle	-	-	C0	-	-	-	--C0---
Nulle	-	-	-	L0	-	-	---L0--
Nulle	-	-	-	-	D0	-	----D0-
Non applicable	-	S0	-	-	-	-	-S0----

Remarques :

- [S_o] implique une imputabilité *indéterminable*.
- [E_o], [C_o] ou [L_o] impliquent une imputabilité *nulle*.
- [D_o] implique une imputabilité nulle en l'absence d'élément objectif de caractérisation causale et une imputabilité non exclue sinon (cas de rencontre simultané d'une étiologie non toxicologique et d'une étiologie toxicologique).



Comité de Coordination de la Toxicovigilance

Groupe de travail Qualité et Méthodes

Calcul de l'imputabilité : arbre décisionnel v7.2

