

Les argiles
dans le traitement
de l'intoxication par le paraquat.

Auteure : Jade Allègre

En Novembre 2003 notre gouvernement bloquait l'interdiction par l'Union Européenne du Paraquat, un herbicide extrêmement toxique, au grand scandale des toxicologues français de la «com-tox» - commission d'étude des produits antiparasitaires à usage agricole, constituée de scientifiques indépendants commissionnés par le ministère de l'Agriculture - qui s'étaient prononcés unanimement pour son bannissement. L'usage de ce produit fut donc reconduit pour les dix prochaines années.

Pourquoi cette « fausse note » ? Parce que les préoccupations sanitaires pèsent peu en regard des impératifs économiques. En effet, ce poison, cause de nombreuses intoxications mortelles accidentelles et volontaires (54 morts en moins de quatre ans en France métropolitaine), permet-il de désherber en moins de quarante-huit heures une surface qui ne pourrait l'être qu'en un mois avec la plupart des produits concurrents. Remplacer rapidement ce pesticide aurait été trop coûteux, ont estimé nos politiques.

Cette décision, très controversée, a attiré mon attention pour deux raisons : la première est que j'envisage d'effectuer une année d'internat aux Antilles dans un service d'urgences. La deuxième est ce surprenant conseil donné dans le livre du professeur Philippe Ecalard *100 gestes de médecine d'urgence sans matériel*, éditions Arnette : « en cas d'empoisonnement par le paraquat, le neutralisant le plus accessible est la terre banale. Faites en absorber 150 grammes... à défaut, on peut faire ingérer de la litière à chat à base de bentonite. ».

Le traitement préconisé par le *Dorosz* (édition 2000) est la « terre à foulon », un produit dont la plupart des toxicologues français ignorent la composition. Renseignements pris, la terre à foulon est un minéral usuel du sol. Il existe à ce sujet un ouvrage passionnant : *Fuller's earth, a history*, de Robert H.S. Robertson, un minéralogiste écossais érudit qui a rédigé les « entrées » sur ces matériaux dans *l'Encyclopedia Britannica*, et cite de façon extensive les anciens médecins grecs et romains dont il a effectué personnellement de nombreuses traductions.

Tout ceci me mena droit au sujet que je vous propose aujourd'hui :

Les argiles dans le traitement de l'intoxication par le paraquat.

1---MÉTHODOLOGIE ET DÉROULEMENT DE LA RECHERCHE

1.1 – Mots-clefs

paraquat, fuller's earth, poisoning, intoxication, treatment, adsorbents, aluminium silicate, chelation, activated charcoal

1.2 – Bases de données Pubmed, Cochrane, moteur de recherche Google

Publications médicales étudiées in extenso : une soixantaine
Retenues : une dizaine.

Critères de sélection : Hiérarchisation classique de la force des preuves, telle qu'elle est décrite par le Dr Greenhalgh, les synthèses méthodiques et méta-analyses étant les publications généralement les plus intéressantes.

Notre fil conducteur dans ce travail sera justement une excellente « review » de Meredith et Vale, de Londres (réf1) qui, malgré son ancienneté, s'avèrera le document le plus complet, le plus précis et le plus argumenté sur le sujet.

1.3 – Livres

- Dr Trisha Greenhalgh, *Savoir lire un article médical pour décider*, éditions RanD, 2000
- R.H.S.Robertson, *Fuller's earth, a history of calcium montmorillonite*, Volturna press, 1986
- Dr Philippe Ecalard, *100 gestes de médecine d'urgence sans matériel*, éditions Arnette, 2002

1.4 – Autres documents

Xème conférence de consensus en réanimation et médecine d'urgence :
Épuration digestive lors des intoxications aiguës. Novembre 1992.

1.5 – Contacts et Personnes-Ressources

- Centre Antipoison Fernand Widal, avec l'aide de Madame Damboise
 - Bibliothèque Inter Universitaire de Médecine de l'Odéon
 - Bibliothèque Inter Universitaire de Pharmacie de Paris
 - Laboratoire S.C.A.T, charbon activé Carbomix (2000 m2/g)
 - Laboratoire SERB, charbon activé Toxicarb (2000 m2/g)
 - Laboratoire I.C.I, Terre de Fuller (introuvable)
 - Laboratoire IPSEN, Silicate d'aluminium Smecta
 - Docteur Patrick Harry, chef du service de toxicologie du Centre Antipoison et de Toxicovigilance de la région Centre et Pays de la Loire, à Angers
- Etude de ses publications, et d'une trentaine de travaux associés, contacts personnels :
- Monsieur Antoine Montiel, SAGEP (épuration d'eau pour la région parisienne, adsorbants)
 - Docteur Philippe Ecalard, auteur du livre *100 gestes de médecine d'urgence*, Médecin-Assistant au Centre Hospitalier de Mauriac, Cantal.

2---RAPPELS PHYSIO-PATHOLOGIQUES

2.1. – Le produit et sa toxicité

Le paraquat, 1,1-diméthyle-4, 4-bipyridinium dichloride, est le deuxième herbicide non-sélectif le plus utilisé dans le monde. Il est acheté par les agriculteurs et horticulteurs sous forme liquide à des concentrations de 10 à 20% (marques Gramoxone, Gramixel, Priglone, Reglex, Reglone) - et jusqu'à 42% dans certains pays -, et par les jardiniers sous forme de granulés à 2,5%. Lors de l'épandage, il est rapidement inactivé par les bactéries du sol et par sa liaison avec des minéraux, les silicates d'alumine (argiles).

La toxicité cutanée de ce produit est telle qu'elle impose le port de vêtements de protection (poncho, bottes, gants) lors de l'épandage. En pays tropical, les utilisateurs se contaminent fréquemment parce que la chaleur rend le port de ces vêtements désagréable, ou plus simplement parce que leur coût est trop élevé : au Kenya, par exemple, l'achat de gants adéquats correspond à la paie d'une journée entière de travail. Les utilisateurs s'intoxiquent également parce que l'étiquetage de ces produits est insuffisant ou parce qu'ils n'ont pas un niveau d'études leur permettant de bien lire et comprendre les précautions d'emploi et consignes (l'OMS a même fait état de décès dus à une utilisation volontaire du produit sur la peau pour éliminer des poux corporels !). Souvent les ouvriers agricoles n'ont pas accès à l'eau courante pour se doucher et décontaminer leurs vêtements. Enfin, il faut signaler que ce produit est largement utilisé pour les autolyses. Le paraquat occasionne ainsi de nombreux décès en Espagne, au Brésil, Mexique, États-Unis, Japon, Malaisie, Thaïlande, Sri Lanka et Australie.

En cas d'ingestion une grande gorgée suffit à entraîner la mort d'un homme. Absorbé par le système digestif entre 5 et 20%, absorbé par la peau entre 2 et 10% en cas de contact, le paraquat s'accumule sélectivement dans le tissu pulmonaire par un mécanisme de transport actif contre gradient de concentration (approximativement 10 :1 versus les autres tissus). La courbe d'élimination sanguine est bi-exponentielle. Bio-transformé à 30%, il est excrété principalement par l'urine (70%), filtration glomérulaire et sécrétion active. Les études animales ont montré que 80 à 90% de la dose ingérée étaient éliminés dans les 6 heures, et près de la totalité dans les 24 heures, lorsque le rein n'est pas dysfonctionnel. En cas de nécrose tubulaire induite par le paraquat, l'élimination peut se prolonger pendant dix à vingt jours.

La toxicité du paraquat est due à son habilité à accepter un électron provenant de l'oxygène, ce qui rend ce dernier très réactif, et lui permet de se lier aux acides gras poly insaturés des membranes phospholipidiques, formant des lipides hydroperoxydés instables, qui vont se décomposer en radicaux libres lipidiques. Ces radicaux libres réagissent à leur tour avec d'autres acides gras poly insaturés, initiant une cascade auto catalytique de peroxydation des lipides. Les membranes cellulaires sont détruites, et la mort cellulaire est inéluctable.

Première phase : destruction des cellules alvéolaires épithéliales de type I et II, alvéolite, œdème pulmonaire, infiltration par les neutrophiles L'œdème aigu du poumon et la destruction parenchymateuse peuvent prendre place en quelques heures.

Deuxième phase : fibrose extensive réactionnelle à l'alvéolite, prolifération des fibroblastes et précipitation de collagène qui réduisent encore l'échange gazeux. Cette fibrose s'installe en 3 à 14 jours, elle provoque la mort par anoxie.

La toxicité est locale et systémique, dose dépendante

Toxicité locale : atteinte de tout tissus épithélial ayant été en contact avec le paraquat

Contact prolongé avec les formes concentrées ou diluées : Œil : ulcération et opacification de la cornée, conjonctivite sévère. Peau : abrasion, ulcération, dermatite, fissuration et déshydratation des téguments, modification et chute des ongles (réaction allergique systémique possible)

Inhalation de poussière, vapeur ou spray : œdème et saignement des muqueuses nasales, irritation du pharynx (mais sans effet systémique)

Ingestion des solutions à 20 ou 24% : Nausées, vomissements, douleur abdominale, diarrhée (dès l'ingestion) Gonflement, œdème de l'oropharynx (dans l'heure suivant l'ingestion), Ulcération des lèvres, langue, bouche, pharynx, œsophage, estomac, intestins : apparition retardée (36 à 48 heures, jusqu'à 5 jours)

Toxicité systémique :

Insuffisance rénale (après 1 à 5 jours selon la dose ingérée)

Fibrose pulmonaire (3à 14 jours après l'exposition) due à la prolifération alvéolaire et bronchiolite. Méthémoglobinémie et cyanose (hémoglobine oxydée, fer trivalent)

associées à une anémie par lyse des globules rouges.

Déficience multiviscérale : foie, rein, myocarde, poumon, tissus sanguin.

Pour une ingestion faible (10 ml de concentré à 20 ou 24%, moins de 20 mg de paraquat par kilo) vomissement dû au produit émétique associé à l'herbicide par le fournisseur, diarrhée. Récupération complète le plus souvent, après une phase de troubles pulmonaires.

Pour une ingestion modérée (10 à 20 ml de concentré à 20 ou 24%, 20 à 40 mg de paraquat par kilo), insuffisance rénale et hépatique après deux ou trois jours, acidose et anurie. Lésions muqueuses. Crépitations et lésions pulmonaires, visibles en imagerie après une semaine d'évolution, puis fibrose pulmonaire massive entraînant une dyspnée progressive. Décès probable après deux à quatre semaines d'évolution.

Pour une ingestion conséquente (20 ml de concentré à 20 ou 24%, plus de 40 mg de paraquat par kilo), mort en 24 à 48 heures par déficience multi-viscérale. Épuisement rénal, arythmie cardiaque, coma, convulsions, perforation œsophagienne et mort.

Les patients qui ont passé les deux premières semaines sans trouble majeur peuvent récupérer en un ou deux mois, le plus souvent ad integrum.

2.2. – La clinique

Le patient peut se présenter avec :

- sensation de brûlure douloureuse de la bouche, gorge, thorax, abdomen
- difficulté à avaler, dysphagie
- nausées, vomissements, diarrhée, avec ou sans saignement, douleur abdominale
- -dyspnée, tachypnée, crépitations, cyanose, œdème pulmonaire, SDRA avec ou sans hémoptysie
- insuffisance rénale
- -troubles du système nerveux central, vertiges, céphalées, fièvre, myalgie, léthargie, convulsions, coma.

Une heure après ingestion, le patient se présente généralement avec des vomissements, une diarrhée et une pharyngite douloureuse. A l'examen clinique, l'oropharynx est érythémateux.

2.3. – Les examens complémentaires

Confirmation du diagnostic :

L'intoxication au paraquat peut être mise en évidence par le « spot-test » une analyse qualitative de l'urine (1ml d'urine avec 1 ml d'une solution à 1% de dithionate de sodium dans de l'hydroxide de sodium : en cas de positivité le mélange tourne au bleu). Le résultat peut être négatif en cas d'absorption de doses subléthales de paraquat, il est positif au delà de 1 microg/l. Le test doit être fait si possible dans les douze heures, à défaut dans les quarante huit heures au maximum. Des taux bas de paraquat peuvent subsister pendant plusieurs semaines.

Évaluation du pronostic :

Le temps est un facteur déterminant : Une concentration de 2mg par litre quatre heures après l'ingestion correspond à un pronostic de 70% de chances de survie, la même concentration vingt heures après ingestion est corrélée à moins de 10% de chances de survie. Selon les travaux de Proudfoot and colleagues (1979) des taux sanguins inférieurs à 2.0, 0.6, 0.3, 0.16, et 0.1mg à 4, 6, 10, et 24 heures, sont compatibles avec la survie.

La concentration du paraquat peut être évaluée quantitativement dans le sang par spectrophotométrie, chromatographie gazeuse, chromatographie liquide ou méthodes radio immunologiques. Important : les prélèvements ne doivent pas être mis dans des récipients en verre, car le paraquat s'adsorberait sur les parois. Prélever 20 cc de sang dans un tube plastifié hépariné.

3---PRISE EN CHARGE

3.1. – Principes généraux

Comme toujours en situation d'urgence, les mesures symptomatiques sont essentielles (équilibre hémodynamique, normalisation du pH)

La réhydratation par les solutés cristalloïdes (sérum salé isotonique, ringer lactate, glucosé à 5%) permet d'augmenter l'élimination rénale du produit et surtout de diminuer sa concentration dans les tubules rénaux. Elle permet également de diminuer l'acidose métabolique.

Le point essentiel à connaître est qu'il ne faut en aucun cas administrer d'oxygène. En effet, la concentration élevée d'oxygène (FiO₂) au niveau pulmonaire va augmenter l'ampleur des lésions. Des essais de mise en atmosphère hypoxique, à une concentration d'oxygène entre 15 et 16%, ont donné des résultats controversés.

En revanche une assistance par aide inspiratoire et pression expiratoire positive est bénéfique, car la compliance des poumons est souvent compromise. L'oxygénothérapie ne peut être administrée qu'en phase terminale, à titre palliatif.

Lorsque le paraquat est présent dans le sang, les mesures visant à augmenter son excrétion - réhydratation avec des cristalloïdes, diurèse forcée par le furosémide 20 mg IV toutes les 4 à 8 heures, hémoperfusion sur charbon actif ou à défaut hémodialyse - se sont avérées décevantes. Même lorsqu'elles contribuent peu ou prou à l'élimination du produit, elles semblent avoir peu d'impact sur la protection des tissus pulmonaires. La raison en est que cette élimination est dérisoire en regard de l'intensité du transport actif vers ces tissus où la

substance se retrouve rapidement surmultipliée. En effet il existe un seuil de concentration du paraquat dans le sang à partir duquel le transport actif vers le poumon prend place. C'est la raison pour laquelle il est essentiel d'agir rapidement en amont, et de mettre tout en œuvre pour empêcher et/ou limiter l'absorption sanguine.

En cas d'ingestion, il n'existe pas d'antidote. Le paraquat est peu absorbé mais il l'est rapidement, la présence dans les urines étant détectable en une heure, et la contamination du poumon complète en six heures. Comme il s'agit la plupart du temps d'empoisonnements par tentatives de suicide, il n'est pas aisé d'agir dès les premières heures, et cependant la survie est à ce prix. Il est vital de mettre en place dès le domicile toute mesure permettant d'enlever le paraquat du tractus gastro-intestinal.

La première mesure à envisager, si l'on est à moins de deux heures de l'ingestion, est l'administration de cathartiques, par exemple le sulfate de magnésium, le citrate de magnésium, le sorbitol. Ceux-ci pourront être donnés toutes les quatre heures, en alternance avec les adsorbants ou en même temps qu'eux.

Le plus urgent, ce sont donc les adsorbants : Administrés précocement, ils modifient le pronostic. On utilisera les silicates d'alumine (dénomination « terre à foulon », bentonite, montmorillonite calcique, smectites) et les charbons activés. Ces chélateurs doivent impérativement être administrés dans les premières 24 heures suivant l'ingestion du produit, idéalement pendant les quatre premières heures.

Des traitements par corticostéroïdes, immunosuppresseurs, bêta bloquants (propranolol), agents alkylants, superoxyde dismutase, glutathion, acétylcystéine, oxyde nitrique, sulfate de magnésium, alpha-tocophérol, acide ascorbique, clofirate, sélénium, des essais d'irradiation pulmonaire et de transplantation se sont avérés décevants sur des personnes ayant ingéré des doses létales.

La prévention des complications pulmonaires par la cyclophosphamide et la dexaméthasone a été préconisée mais son efficacité n'a pas été prouvée.

3.2. – Mesures globales

Dès la découverte de l'intoxication, à domicile, si le patient ne vomit pas, lui administrer du sirop d'ipéca ou d'autres vomitifs, malgré que le paraquat soit un caustique et risque de léser l'œsophage. Puis, dans la mesure où cela est possible, lui faire ingérer un adsorbant.

Yeux : immédiatement laver abondamment à grande eau pendant quinze minutes. Puis enlever les lentilles de contact et laver encore pendant au moins 15 autres minutes

Peau : enlever immédiatement tout vêtement contaminé et laver la peau à fond avec du savon et de l'eau, en insistant sur les zones poilues, les espaces sous les ongles et autres replis peu accessibles

Inhalation : sortir la victime de la zone contaminée, la mettre dans l'air propre. Si arrêt respiratoire, bouche à bouche. Ne pas administrer d'oxygène.

Transférer à l'hôpital en urgence, service de soins intensifs.

- À l'hôpital, pose d'une sonde gastrique, lavage gastrique puis administration d'adsorbants associés à des purgatifs. Monitorer et compenser les pertes hydriques - dues à la diarrhée, aux vomissements et aux purgatifs - par du sérum salé isotonique, corriger l'acidose et maintenir un bon équilibre acido-basique

- Faire pratiquer le « spot test » pour confirmer le diagnostic, et prélever du sang pour évaluer le pronostic
- L'oxygénothérapie est contre-indiquée, elle n'est administrée qu'en situation palliative pour soulager la dyspnée d'un patient en fin de vie
- Hémodialyse ou dialyse péritonéale si insuffisance rénale chez un patient dont l'intoxication au paraquat est modérée, à effectuer dans les 6 à 18 heures suivant l'ingestion
- Traitement symptomatique des ulcérations buccales (lavages, boissons réfrigérées, anesthésiques locaux), antibiotiques si infection secondaire
- Toute effraction de peau doit être lavée abondamment et traitée comme une brûlure
- Yeux, après le lavage abondant et prolongé, prévention d'une contamination bactérienne secondaire par topique antibiotique, consultation ophtalmologique dans les 24 heures,
- Laisser à jeun jusqu'à l'endoscopie, qui permettra de vérifier l'intégrité des voies digestives

A l'arrivée du patient, faire :

NFS, Groupe Rh

Urée, créatinine, iono

Fonction hépatique

Gazs du sang

Test qualitatif et quantitatif

Rx des poumons, ECG

3.3. – Adsorbants

Les produits adsorbants le paraquat sont :

La terre à foulon (smectite calcique) : 250 à 500 ml d'une suspension liquide à 30% comprenant 300 grammes de terre à foulon et 50 grammes de sulfate de magnésium par litre d'eau : administrer toutes les deux heures à quatre heures pendant deux à trois jours. Pour un enfant, 10 ml de la suspension par kilo de poids. Pour les patients présentant une déficience rénale, remplacer le sulfate de magnésium par du mannitol. La terre à foulon étant peu disponible dans les services, on peut utiliser une suspension liquide à 7,5% (poids/volume) de bentonite, ou de toute autre silicate d'aluminium à forte Cec (voir plus loin), tel que les produits smecta, bédelix ou actapulgit.

Mieux connu, le charbon, que l'on peut utiliser en dose unique, ou en multidoses, MDAC, (multiple dose activated charcoal): première dose de 100 grammes dans 100 ml d'eau - associée à un laxatif, sulfate de magnésium, sorbitol ou mannitol (200 ml de mannitol à 20%) - puis 50 grammes toutes les quatre heures. Pour un enfant 2 mg par kilo de charbon actif pour la première dose.

Les adsorbants seront répétés jusqu'à ce que le spot-test soit négatif, c'est à dire jusqu'à ce que le paraquat soit indétectable dans les urines.

4---ÉVALUATION COMPARATIVE DES DIFFERENTS ADSORBANTS

Il n'est pas facile d'étudier les adsorbants lorsque l'on n'est ni chimiste ni physicien, de se plonger dans l'évaluation de terres lorsque l'on n'est ni minéralogiste ni pédologue, et d'en estimer l'impact en thérapeutique lorsque l'on n'est ni physiologiste ni pharmacien. néanmoins je vous propose une approximation des sujets complexes intriqués dans ce thème.

4.1. – Éléments concernant la terre à foulon

le neutralisant préconisé par le *Dorosz* est la terre à foulon (fuller's earth). Ce produit est tellement tombé en désuétude qu'il est introuvable, et que les toxicologues ignorent totalement de quoi il s'agit.

Le docteur Ecalard écrit : « les produits type bentonite, terre de Fuller, charbon activé, montmorillonite, sont des neutralisants du paraquat, et peuvent modifier le pronostic de l'intoxication lorsqu'ils sont administrés précocement, sur les lieux du drame.... Le neutralisant le plus accessible à domicile est la terre banale. Faites en absorber 150 grammes, l'équivalent d'un verre à whisky rempli à ras bord. Un autre neutralisant facilement accessible est la litière à chat à base de bentonite, la plupart en contiennent. »

Etudions cela de près.

Le terme « terre à foulon » est en fait une dénomination industrielle désignant divers minéraux utilisés pour adsorber le suif de la laine de mouton, et, par extension dégraisser des tissus. Il s'agit de silicates d'aluminium naturels. Constituants principaux des roches argileuses ou argiles, ils résultent de la transformation des granites de l'écorce terrestre. Ce sont des poudres fines dont les constituants sont inférieurs à deux microns, ce qui leur confère des propriétés colloïdales.

Imaginez ces milliers de microparticules. Lorsqu'elles sont ingérées, elles s'étalent et se lient avec le mucus, et forment un véritable film qui va tapisser la surface de la muqueuse gastro-intestinale. Un seul gramme de bedellite peut ainsi couvrir la surface considérable de 80 m², un gramme d'attapulgite (palygorskite) 140 m² !

Encore faut-il ajouter à cette surface externe ou surface de recouvrement une énorme surface interne. En effet chaque particule est constituée d'un empilement de quelques dizaines ou centaines de feuillets, formés par la répétition horizontale d'unités élémentaires en couches planes : couches de tétraèdres à coeur de silicium et couches d'octaèdres à coeur d'aluminium. Entre les feuillets vont pouvoir se loger, dans certaines conditions, des toxines, des virus, des contaminants divers.

- kaolinite : surface externe = 10 à 30 m², surface interne = 0

- smectite : surface externe = 80 m², surface interne = 800 m²

Ajoutez à cela l'existence de charges. Car ces micelles sont chargées, principalement de charges négatives dues aux substitutions d'atomes des silicium ou d'aluminium par des atomes de valences plus faibles. L'espace interlamellaire compris entre deux feuillets consécutifs rassemble alors des cations qui neutralisent l'excès de charges négatives du feuillet. La localisation et l'abondance des charges varient d'un type d'argile à un autre. Ainsi

une smectite montmorillonite a-t-elle une capacité d'échange et de fixation élevée, dix à quinze fois plus élevée que celle d'une kaolinite, les ions pouvant se fixer et s'échanger sur les surfaces extérieures, mais aussi intérieures, des feuillets. Cette capacité d'échange cationique est évaluée par le taux d'adsorption d'un colorant, le bleu de méthylène.

Cec d'une kaolinite : 2 à 3 milliéquivalents de cations échangeables pour 100 grammes

Cec d'une illite : 20 milliéquivalents pour 100 grammes

Cec d'une smectite : 40 à 80 milliéquivalents pour 100 grammes

En résumé, leur pouvoir d'adsorption est donc du à leur multiplicité, à leur importante surface spécifique ou surface d'échange, ainsi qu'à l'existence des charges, les interactions avec les éléments du milieu pouvant se faire en trois sites différents :

- dans les feuillets pour les ions simples,
- entre les feuillets pour les molécules plates ou petites,
- à la périphérie pour les macromolécules.

Grâce à tous ces éléments vous pouvez comprendre aisément que les capacités d'adsorption varient considérablement d'un minéral à un autre, même si elles sont stables et reproductibles pour une même espèce minérale. Les silicates d'aluminium diffèrent par leur structure moléculaire et cristalline, et leur composition chimique. Pour les reconnaître, on effectue principalement une diffractométrie aux rayons X, les autres analyses possibles telles que chimiques, thermiques différentielles, microscopie électronique, ne servant qu'à préciser tel ou tel point sur une argile donnée.

Maintenant, que se passe-t-il lorsque vous les ingérez ?

Parvenus dans l'estomac, les silicates d'aluminium vont désorber les minéraux qu'ils avaient récupérés lors de leur parcours géologique, et larguer du calcium, du fer, du magnésium, du zinc, etc..., car ils vont se charger en H⁺, d'où leur activité anti-acide bien documentée. Arrivant dans l'intestin, ils vont désorber en fonction de la remontée du pH, et s'attaquer aux autres cations du milieu.

Pourquoi recommandait-on les terres à foulon (smectites calciques) et les bentonites ? Parce que ces espèces avaient un considérable pouvoir d'échange ionique, ce qui s'avère précieux lorsqu'il s'agit de bloquer une substance fortement cationique comme le paraquat.

Les tests in vitro avaient largement confirmé cet intérêt dès 65 (réf 2), les tests sur rats et chats en 75 (Clark réf 3).

Pourquoi sont-ils tombés en désuétude ? Parce qu'en 1982, Bismuth et al les jugèrent peu efficaces sur une série de 13 patients, dont 10 moururent. Malheureusement, cette étude ayant été mal référencée (la référence de 82 citée par Meredith n'étant pas celle du travail en question), nous n'avons pu l'étudier en détail, et en particulier connaître la dose de paraquat qui avait été ingérée. Puis parce qu'Okonek, la même année, (réf 4) put démontrer une activité égale du charbon activé (cet article, inaccessible par la documentation de Fernand Widal, est rédigé en allemand) Bramley et Hart, en 83, (réf 5) firent une étude extensive de 262 cas d'intoxication au paraquat référencés en Grande Bretagne, et ne purent démontrer une amélioration du pronostic lorsque les patients étaient traités par la terre à foulon : cependant il n'y avait pas de groupe contrôle dans la mesure où très peu de patients n'avaient pas reçu ce médicament. Enfin Gaudreault (réf 6) porta-t-il le coup de grâce en 85, en démontrant une

activité supérieure du charbon activé lorsqu'il était associé au citrate de magnésium, par opposition au charbon activé utilisé seul, dont les résultats équivalaient à ceux des bentonites et terres à foulon.

J'ai pu accéder à l'étude de Clark sur le sujet - « inhibition of the absorption of paraquat from the gastrointestinal tract by adsorbents » - un travail majeur, excellent, et largement cité, concernant plusieurs expérimentations animales faites sur une centaine de rats. Il prouve une efficacité des adsorbants bentonite et terre à foulon sur l'intoxication au paraquat, même lorsqu'ils sont administrés trois heures après l'ingestion. Ils sont comparés à une résine l'amberlite, qui s'avère inefficace. Malgré que le journal soit une revue industrielle, le *British Journal of Industry and Medicine*, cette étude suit un protocole rigoureux et utilise des critères d'appréciation – SAC, quantité de paraquat adsorbée par 100 grammes d'adsorbant à l'état d'équilibre, et MAC, quantité maximum de paraquat adsorbable par 100 grammes d'adsorbant – reconnus par ses collègues médicaux de l'époque. L'intérêt de cette étude est qu'il est le seul scientifique à avoir utilisé une définition rigoureuse, minéralogique, de la terre à foulon.

4.2. – Éléments concernant le charbon activé

Le charbon est une poudre noire insoluble, sans odeur ni saveur, obtenue par pyrolyse de substrats organiques (écorces de noix de coco, tourbe, lignite charbon, bois). Elle est lavée à l'acide inorganique pour éviter tout relargage de produit toxique, puis activée par un courant gazeux oxydant à haute température (600 à 900°C) permettant d'obtenir un fin réseau de pores, ce qui augmente la surface spécifique du charbon de 1000 à 3500 m²/g et multiplie 2 à 3 fois son pouvoir d'adsorption. L'adsorption est un processus non spécifique. Le processus est réversible mais l'étendue et l'impact clinique de cette désorption n'ont pas fait l'objet d'études suffisantes. L'équilibre entre adsorption et désorption est atteint en moins de trente minutes.

On peut administrer le charbon activé en dose unique afin de diminuer l'absorption digestive des substances présentes dans l'intestin grêle en fixant ces substances par adsorption, ce qui a pour effet de minimiser leur passage systémique.(interrompt l'entéro-entérique). Depuis quelques années on s'intéresse également à l'administration itérative du charbon activé, dénommée dialyse intestinale ou entérodialyse. Ce processus permet de limiter le phénomène de désorption de substances initialement captées et de fixer les molécules à cycle entéro-hépatique ou entéro-entérique. Il semblerait qu'il puisse également contribuer à éliminer des toxiques déjà absorbés. Dans ce cas la colonne de charbon présente dans l'intestin grêle réalise une dialyse intestinale rétrograde des molécules présentes dans le sang grâce à la création d'un gradient de concentration de la substance entre le sang et la lumière digestive (réf 7). La dialyse des toxiques peut donc être expliquée par une diffusion passive, un transport facilité, une sécrétion active ou une sécrétion biliaire.

Les doses répétées de charbon activé permettent d'augmenter la clairance digestive de certaines substances présentes dans l'organisme à dose thérapeutique ou toxique. Il diminue ainsi la demi-vie plasmatique de la carbamazépine, de la chlordécone, de la dapsonne, du diazépam, de la digitoxine et de la digoxine, du nadolol, du phénobarbital, de la théophylline, et diminue l'élimination urinaire des salicylés. Il s'avère également efficace dans le traitement des intoxications par la quinine et le disopyramide.(réf 8)

Les indications de la dialyse intestinale sont les intoxications sévères par des substances adsorbables ayant une diffusion à travers le tube digestif ou une circulation entérohépatique, ayant un faible volume de distribution, une faible fixation aux protéines plasmatiques, dont la demi-vie est longue, non éliminables par une autre voie et dont la clairance endogène

spontanée est lente. De sorte que malgré que de nombreuses substances soient adsorbables par le charbon activé, l'intérêt thérapeutique n'est patent que pour quelques-unes. Les principales sont les antidépresseurs, les barbituriques, la carbamazépine, la chloroquine et la quinine, la dapsone, le dextropropoxyphène, le diazépam, les digitaliques, la théophylline, les salicylés, le valproate.

L'administration de doses répétées peut révéler toute son importance en cas de défaillance hépatique ou rénale, par exemple dans le cas d'un surdosage thérapeutique en digoxine chez un insuffisant rénal dont l'intoxication est modérée mais prolongée

Les contre-indications du charbon activé sont

- l'ingestion d'un produit caustique, de produits moussants, ou de dérivés pétroliers (même si le kérosène est adsorbable)
- la non protection des voies aériennes, les voies digestives amputées, non anatomiquement intègres,

La contre-indication temporaire est un coma chez un patient non intubé. Les contre-indications de l'entérodialyse par le charbon activé sont l'absence de bruits hydroaériques, témoignant d'un iléus, les signes de péritonite ou d'occlusion, un état de choc, une hématomérose.

Les complications abdominales sévères sont rares. Il s'agit d'obstruction colique par des conglomerats de charbon après administration de fortes doses ou d'un syndrome de pseudo obstruction colique, ce dernier favorisé par des médicaments qui ralentissent le transit intestinal tels que l'association théophylline opiacé, le vérapamil ou les médicaments anticholinergiques. Il n'y a pas de constipation suite à l'ingestion d'une dose unique.

Précautions à prendre : prévenir un syndrome d'inhalation, s'assurer de la protection des voies aériennes supérieures, (éviter chez le patient obnubilé lors d'une intoxication modérée). Pour les prises répétées : éviter la prise de médicaments ralentissant le transit, surveiller les bruits hydroaériques. Les autres traitements seront prescrits par voie intraveineuse s'ils sont fortement absorbés par le charbon activé (ampicilline, pénicilline, métronidazole, furosémide par exemple).

On administre de 50 à 100 grammes initialement chez l'adulte (1g/kg, répété toutes les quatre heures ou divisé en quatre pour chaque heure), suivie d'une administration horaire de 12,5 grammes, de préférence à une administration de 25 grammes toutes les 4 heures (effet cinétique supérieur et meilleure tolérance). Le ratio souhaité dose de charbon activé/ dose de toxique est de 10 :1. Chez l'enfant, la dose d'un gramme par kilo habituellement préconisée peut s'avérer insuffisante. Administrer 10 à 20 grammes chez l'enfant pesant moins de 10kg, 20 grammes de 10 à 15 kilos, 20 à 30 grammes de 15 à 20 kilos, 30 à 50 grammes pour les plus de 20 kg (donner dans un récipient opaque à bec verseur pour cacher la couleur noire, ou diluer dans du jus de fruits). La suspension de charbon est réalisée immédiatement avant l'emploi à raison de 10 ml d'eau par gramme de charbon. L'efficacité est maximale si le charbon est administré précocement, avant le lavage gastrique pour les substances très absorbables (chloroquine). Il est employé pour cette raison à domicile dans certains pays anglo-saxons après avis du médecin traitant ou du centre anti-poisons. Il est cependant efficace plusieurs heures après l'intoxication (réf 10). Il est nécessaire de laisser le patient à jeun les heures suivantes, la réplétion gastrique diminuant l'efficacité du charbon activé.

L'élimination est renforcée (aire sous la courbe), mais il reste à prouver que la morbidité et la mortalité sont diminuées (temps avant extubation, temps d'hospitalisation), et que les séquelles sont réduites ou abolies.

4.3. – Comparaison, évaluation et discussion

Les études comparatives auxquelles nous avons pu accéder sont totalement ininterprétables pour une raison simple :

Tant en ce qui concerne la terre à foulon qu'en ce qui concerne le charbon, LES PRODUITS UTILISES NE SONT PAS DEFINIS AVEC RIGUEUR.

En effet, les expérimentateurs se contentent de citer les fabricants, au lieu de définir clairement les produits.

Pour la terre à foulon, il n'est jamais – hormis l'étude de Clark – fait état de l'identité du minéral utilisé (dénomination, structure physique, capacité d'échange cationique) Même la composition chimique est allègrement ignorée. De sorte que les produits dont il est fait état sont, selon les experts que j'ai consulté, et en fonction de leur comportement en solution, des silicates d'alumine très différents, dont la capacité d'adsorption peut varier d'un facteur 100 !

Pour le charbon, même stupéfiante ignorance. Le minimum aurait été de signaler la surface d'échange, qui peut varier, selon les produits et les procédés de fabrication, de 1000 à 3.500 m² par gramme. Enfin il n'est jamais mentionné l'existence ou non de charges électriques.

Enfin, aussi ahurissant que cela puisse paraître, la dose de paraquat mesurée dans le sang n'est pas toujours mentionnée. Dire que le patient est décédé en dépit de la prise d'un adsorbant ne signifie pas grand chose lorsque la dose de toxique ingéré ne peut être appréhendée.

Bien sûr il est évident que ce type d'empoisonnement ne peut faire l'objet d'aucune étude répondant aux critères de l'EVIDENCE BASED MEDECINE – il n'est pas surprenant de constater que le paraquat ne figure pas dans les données de la Cochrane Library - mais un minimum de rigueur aurait été la bienvenue.

Avec les personnes-ressources qui m'ont aidée, je propose d'apporter quelques éléments de réflexion supplémentaires.

Les silicates d'aluminium semblent intéressants, à la condition – impérative - de ne pas les confondre. Or, de nombreuses études, même récentes, (réf 11) ont confondu sous le terme de terre à foulon des silicates d'aluminium totalement différents, des smectites et des kaolinites. Les kaolinites sont trop faibles, et ont prouvé leur inefficacité in vivo sur l'animal. En revanche on peut utiliser les smectites et les attapulgites. A disposition en pharmacie, les produits smecta, bédélix, actapulgite. La dose ? Difficile à évaluer. Si l'on se réfère à l'étude de Clark, cent grammes de smectite calcique (terre à foulon) ou de bentonite adsorbent, comme le charbon activé, cinq grammes de paraquat in vitro. Quel taux pourraient-elles adsorber in vivo ?

Dans son étude, la dose d'adsorbant administrée in vivo n'est pas claire. La dose de 150 mg/kg de paraquat s'est avérée correspondre à la LD50 chez le rat, puisque la moitié des animaux témoins est décédé : cependant, à ce taux aucun animal n'est décédé dans les deux groupes traités par adsorbant. Pour une administration de 200 mg/kg, tous les animaux non traités sont morts. En revanche, aucun des animaux traités (6 pour la terre à foulon, 6 pour la bentonite) n'est mort, même lorsque l'adsorbant n'a été donné qu'une heure après l'ingestion de paraquat. Pourtant, rappelez-vous : dans ce délai le paraquat est déjà présent dans les urines. Enfin, lorsque ces deux adsorbants sont donnés deux heures après l'empoisonnement par le paraquat, seul la moitié des animaux traités décèdent (3/6 dans chacun des deux groupes). Et lorsque la terre à foulon et la bentonite ne sont administrées que trois heures après le paraquat, un animal survit encore dans le groupe bentonite, deux dans le groupe terre à foulon.

On peut en conclure que ces études mériteraient d'être reproduites sur une plus grande échelle, avec une méthodologie moderne rigoureuse.

Quant au charbon activé, il semble bien plus efficace lorsqu'il est associé au citrate de magnésium, ce qui a été largement oublié dans la pratique. Et l'administration en doses itératives mériterait d'être tentée plus largement.

4.4. – Recommandations pratiques

A l'hôpital, le charbon reste l'adsorbant de choix actuellement, car il est mieux documenté, mieux connu et plus disponible que les silicates d'aluminium.

Sur le terrain, à domicile, la situation est bien différente. Soit la famille dispose de charbon activé de qualité pharmaceutique, et là elle doit être informée et formée afin de pouvoir en administrer une dose suffisante (100 grammes) dès la suspicion de l'intoxication, dose qui – in vitro – permet d'inactiver approximativement 5 grammes de paraquat (rapport 20 :1).

Soit ce produit n'est pas dans l'armoire à pharmacie, et alors que faire ? Une ingestion de terre banale peut-elle être recommandée ? Le sol de surface contient en moyenne quinze pour cent de silicates d'aluminium. Ceux-ci sont, le plus souvent, des silicates peu ionisés, mais en revanche la présence concomitante de carbonate de calcium les aidera à ne pas se saturer, lors du passage dans l'estomac, avec les H⁺ présents dans le liquide gastrique, et donc à rester directement disponibles pour l'adsorption, le cas échéant. 150 grammes de terre peut donc contenir approximativement 22 grammes de silicates d'aluminium, mais probablement des silicates peu puissants. En outre, il ne faudrait en aucun cas, comme cela est mentionné sur certains manuels, mettre cette terre dans l'eau bouillante, car les hautes températures effondreraient le réseau du minéral et lui feraient perdre ses propriétés thérapeutiques.

Le patient aurait davantage intérêt à se tourner vers les litières à chat présentes à son domicile ou à celui de ses voisins, car les silicates qui y sont utilisés sont toujours des silicates à fort pouvoir d'adsorption, dans la mesure où le but poursuivi est de capturer les odeurs des déjections. Si la composition mentionne les termes « smectite, montmorillinite, attapulгите, palygorskite, sépiolite, illite » ; la chance est avec lui. Il s'agit le plus souvent de silicates d'aluminium purs, et 150 grammes correspondront alors à 150 grammes de produit réellement actif.

Enfin il lui reste une dernière possibilité, bien moins désagréable : se procurer des silicates d'alumine en pharmacie, acheter et ingérer – en attendant l'arrivée des secours – cent grammes de smecta (33 sachets), de bedelix ou d'actapulгите.

En conclusion, et pour rester « dans la note » du Docteur P.Escalard, on pourrait recommander d'ingérer, non pas la terre, mais ... le pot de fleurs ! (très finement pulvérisé, bien entendu), car il est constitué, lui, de silicates d'alumine purs.

Paris, Juin 2004