



Intoxication aiguë aux organophosphorés au Centre Hospitalier Universitaire Joseph Ravoahangy Andrianavalona, Antananarivo : profil épidémiologique et thérapeutique des patients.

Acute Organophosphate Poisoning at Joseph Ravoahangy Andrianavalona University Hospital, Antananarivo: Epidemiological, Clinical, and Therapeutic Profile of Patients.

A R N RAMAROLAHY^{(1,5)*}, H M RIVOARIMANANA⁽¹⁾, N M P RAHANITRINAINA⁽²⁾, R C N RAKOTOARISON⁽³⁾, N E RAVELOSON^(4,5)

- (1) Service de Réanimation Médicale et Toxicologie Clinique, Centre Hospitalier Universitaire Joseph Ravoahangy Andrianavalona, Antananarivo, Madagascar
(2) Service de Réanimation Chirurgicale, Centre Hospitalier Universitaire Joseph Ravoahangy Andrianavalona, Antananarivo, Madagascar
(3) Service des Urgences Chirurgicales, Centre Hospitalier Universitaire Joseph Ravoahangy Andrianavalona, Antananarivo, Madagascar
(4) Service Accueil—Triage—Urgence—Réanimation, Centre Hospitalier Universitaire Joseph Raseta Befelatanana, Antananarivo, Madagascar
(5) Faculté de Médecine d'Antananarivo Madagascar

Soumis le 12 Septembre 2024
Accepté le 23 Novembre 2024

RESUME

Introduction : L'intoxication aiguë par les organophosphorés (OP) est un problème de santé publique majeur dans les pays en développement, souvent associée à une mortalité élevée. Cette étude vise à décrire les caractéristiques épidémiologiques, cliniques et évolutives des patients admis pour intoxication aux OP, et à identifier les facteurs associés à la mortalité et à un séjour prolongé en réanimation. **Méthodes :** Une étude rétrospective, descriptive et analytique a été menée dans le service de réanimation médicale et toxicologie clinique du CHU JRA. Tous les patients admis pour intoxication aiguë aux OP entre le 1er janvier 2015 au 31 décembre 2020 ont été inclus. Les données démographiques, cliniques, thérapeutiques et évolutives ont été recueillies et analysées. **Résultats :** Sur 4642 admissions pour intoxication aiguë, 966 (20,8%) étaient liées aux OP, et 461 patients ont été inclus. L'âge moyen était de 25,8 ± 13,4 ans, avec une prédominance féminine (54%). L'intoxication était volontaire dans 95% des cas. Le syndrome muscarinique était le plus fréquent (92%). L'insuffisance respiratoire (17,4%) et le syndrome central (25,5%) étaient significativement associés à une mortalité de 5,6% (p=0,0009 et p=0,008, respectivement). La durée moyenne de séjour était de 1,5 jours, dont un score de Glasgow ≤ 8 (p<0,0001), l'insuffisance respiratoire (p=0,0005) et l'insuffisance circulatoire (p=0,0005) comme facteurs de séjour prolongé. **Conclusion :** L'intoxication aux OP touche principalement les jeunes adultes dans un contexte de tentative de suicide. La présence d'un syndrome central et d'une insuffisance respiratoire sont des facteurs prédictifs majeurs de mauvais pronostic. Un diagnostic précoce et une prise en charge symptomatique agressive sont essentiels.

Mots clés : Atropine ; Facteurs pronostiques ; Intoxication aiguë ; Organophosphorés, Réanimation.

ABSTRACT

Introduction: Acute organophosphate (OP) poisoning is a major public health issue in developing countries, often associated with high mortality. This study aims to describe the epidemiological, clinical, and outcome characteristics of patients admitted for OP poisoning and to identify factors associated with mortality and prolonged ICU stay. **Methods :** A retrospective, descriptive, and analytical study was conducted in the medical ICU and clinical toxicology unit of the JRA teaching hospital. All patients admitted for acute OP poisoning between January 1, 2015, and December 31, 2020, were included. Demographic, clinical, therapeutic, and outcome data were collected and analyzed. **Results :** Of 4642 admissions for acute poisoning, 966 (20.8%) were related to OPs, and 461 patients were included. The mean age was 25.8 ± 13.4 years, with a female predominance (54%). Poisoning was voluntary in 95% of cases. The muscarinic syndrome was the most frequent (92%). Respiratory failure (17.4%) and the central syndrome (25.5%) were significantly associated with a mortality rate of 5.6% (p=0.0009 and p=0.008, respectively). The mean length of stay was 1.5 days, with the Glasgow Coma scale ≤ 8 (p<0,0001), respiratory failure (p=0.0005) and circulatory failure (p=0,0001) as factors for prolonged stay. **Conclusion:** OP poisoning mainly affects young adults in the context of suicide attempts. The presence of a central syndrome and respiratory failure are major predictors of poor prognosis. Early diagnosis and aggressive symptomatic management are essential.

Keywords : Acute poisoning ; Atropine ; Intensive care ; Organophosphonates ; Prognosis factors.

INTRODUCTION

Les intoxications aiguës par les pesticides représentent un problème de santé publique mondial, avec une incidence particulièrement élevée dans les pays en développement [1]. Les organophosphorés (OP), utilisés comme insecticides et raticides, sont parmi les produits les plus toxiques et les plus fréquemment incriminés, en particulier dans les tentatives de suicide [2]. Leur mécanisme d'action repose sur l'inhibition irréversible des acétylcholinestérases (AChE), entraînant une accumulation d'acétylcholine dans les synapses cholinergiques. Cette accumulation est responsable du tableau clinique caractéristique de la "crise cholinergique", associant des syndromes muscarinique, nicotinique et central [3]. Selon l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS), on estime entre un et cinq millions le

nombre annuel d'intoxications par les pesticides dans le monde, avec environ 200 000 décès [2]. Dans les pays à vocation agricole comme Madagascar, l'accès facile à ces produits et leur vente libre contribuent à une fréquence élevée d'intoxications, souvent dans un contexte de conflit familial ou social [4]. La prise en charge de ces patients est une urgence diagnostique et thérapeutique. Elle repose sur un traitement sympto-

Du Service de Réanimation Médicale et Toxicologie Clinique
CHU Joseph Ravoahangy Andrianavalona

Auteur correspondant :

Dr. Andriatiaray Rija Niaina RAMAROLAHY

Adresse : Service de Réanimation Médicale et Toxicologie Clinique
CHU Joseph Ravoahangy Andrianavalona
Antananarivo, Madagascar

Téléphone : +261 34 03 917 59

E-mail : andriatiaray@yahoo.fr

matique de soutien (réanimation respiratoire et circulatoire) et un traitement spécifique par l'atropine, un antidote compétitif des récepteurs muscariniques [5]. Malgré les progrès dans la prise en charge, la morbidité et la mortalité restent élevées, en particulier en l'absence de moyens de confirmation biologique et d'antidotes comme les oximes [6]. Face à la fréquence et à la gravité de ce type d'intoxication dans notre contexte, notre étude a été menée avec deux objectifs principaux : (1) décrire les caractéristiques démographiques, cliniques et évolutives des patients admis pour intoxication aiguë aux OP dans le Service de Réanimation Médicale et Toxicologie Clinique du CHU JRA ; (2) identifier les facteurs associés à la mortalité et à un séjour prolongé en réanimation, afin d'améliorer la prise en charge thérapeutique.

MATÉRIELS ET MÉTHODES

Il s'agit d'une étude rétrospective, descriptive et analytique, menée dans le Service de Réanimation Médicale et Toxicologie Clinique du Centre Hospitalier Universitaire Joseph Ravoahangy Andrianavalona (CHU JRA) d'Antananarivo, Madagascar. Ce service est un centre de référence pour la prise en charge des intoxications aiguës dans la région. L'étude a porté sur une période de 6 ans, du 1er janvier 2015 au 31 Décembre 2020. La population d'étude était constituée de tous les patients admis pour intoxication aiguë durant la période d'étude. Les critères d'inclusion étaient tous les dossiers de patients admis pour intoxication aiguë aux OP. Les patients asymptomatiques à l'admission et non hospitalisés ; les dossiers avec des données manquantes ; les patients ayant quitté l'hôpital avant la fin de la prise en charge (décharge) ont été exclus. Les données ont été recueillies à partir des dossiers médicaux sur une fiche de collecte standardisée. Les variables étudiées comprenaient : les caractéristiques démographiques (âge, sexe), le contexte de l'intoxication (accidentelle ou volontaire), le délai de prise en charge, les paramètres cliniques à l'admission (pression artérielle, Glasgow Coma Scale - GCS), les signes de gravité (insuffisance respiratoire, circulatoire), les syndromes toxiques (muscarinique, nicotinique, central), les modalités de prise en charge (lavage gastrique, intubation orotrachéale, remplissage vasculaire, atropine), la durée de séjour et l'issue (guérison/décès). L'analyse statistique a été réalisée à l'aide des logiciels Excel et Epi Info version 3.5.4. Les résultats ont été exprimés en pourcentages, moyennes et écarts-types. Les comparaisons ont été effectuées à l'aide du test du Chi² ou du test exact de Fisher pour les variables qualitatives. Une valeur de $p < 0,05$ a été considérée comme statistiquement significative. La confidentialité des données des patients a été strictement respectée. L'étude a été approuvée par le chef du service de réanimation.

RESULTATS

Durant la période d'étude, 4642 patients ont été admis pour intoxication aiguë. Parmi eux, 966 (20,8 %) étaient liés aux OP. Après application des critères d'exclusion, 461 patients ont été inclus dans l'analyse (figure 01).

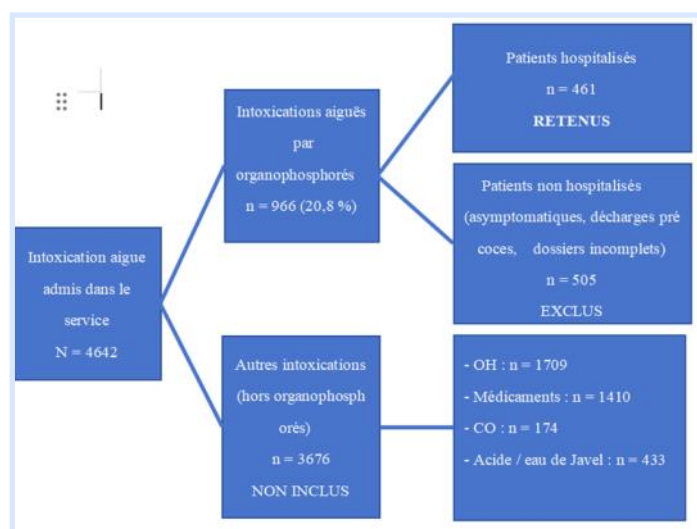


Figure 1 : Diagramme de flux

L'âge moyen était de $25,8 \pm 13,4$ ans (extrêmes : 1-72 ans). Une prédominance féminine a été observée avec 249 femmes (54,0%) et 212 hommes (46,0%), soit un sex-ratio de 0,85. La tranche d'âge la plus touchée était celle des adultes de 20 à 75 ans (59,6%), suivie des adolescents de 15 à 19 ans (31,6%). Les enfants de moins de 5 ans ne représentaient que 3,1% des cas. L'intoxication était volontaire dans 95% des cas (438 patients), dans un but d'autolyse. La voie de contamination était exclusivement digestive (ingestion). Le délai de prise en charge était inférieur à deux heures pour 39,1% des patients.

Le syndrome muscarinique était le plus fréquent, présent chez 429 patients (91,9%), dominé par l'hypersecretion bronchique. Le syndrome nicotinique (fasciculations, mydriase) était observé chez 100 patients (21,7%). Le syndrome central (GCS < 9) était présent chez 343 patients (74,5%), sans crises convulsives rapportées (tableau I). Une insuffisance respiratoire aiguë (hypersécrétion, désaturation) a été notée chez 80 patients (17,4%) et une insuffisance circulatoire (hypotension ≤ 80 mmHg, bradycardie < 50 bpm) chez 37 patients (8,1%).

Un lavage gastrique a été réalisé chez 398 patients (86,3%). Une intubation orotrachéale a été nécessaire pour 54 patients (11,8%), sur des critères neurologiques (GCS ≤ 8), respiratoires ou les deux. Un remplissage vasculaire a été administré à 37 patients (8,1%), avec recours aux catécholamines (dopamine, adrénaline) chez 12 patients (2,5%). Le sulfate d'atropine a été utilisé chez tous les patients, avec une dose moyenne de $6,4 \pm 6,1$ mg (extrêmes : 3-54 mg). La pralidoxime n'a pas été utilisée.

La durée moyenne de séjour en réanimation était de $1,5 \pm 1,1$ jours (extrêmes : 1-12 jours). L'évolution a été favorable pour 435 patients (94,4%) mais 26 patients (5,6%) sont décédés.

L'analyse statistique a révélé que l'insuffisance respiratoire ($p = 0,0009$) et le syndrome central ($p = 0,008$) étaient significativement associés à une augmentation de la mortalité. Aucune association significative n'a été trouvée avec l'insuffisance circulatoire ($p = 1,18$) (Tableau II).

Tableau I : Fréquence des syndromes

Syndrome	Présent n (%)	Absent n (%)
Muscarinique	424 (91,9)	37 (8,1)
Nicotinique	100 (21,7)	361 (78,3)
Central	118 (25,5)	343 (74,5)

Tableau II : Facteurs associés à la mortalité

Variable	Décédés n=26	Survivants n=435	p
Syndrome central	17	100	0,008
Syndrome muscarinique	26	398	0,45
Syndrome nicotinique	9	91	0,3
Insuffisance respiratoire	63	17	0,0009
Insuffisance circulatoire	17	20	1,18

Le score de Glasgow ≤ 8 ($p < 0,0001$), l'insuffisance respiratoire ($p = 0,0005$) et l'insuffisance circulatoire ($p = 0,0001$) étaient également corrélés à une durée de séjour prolongée.

DISCUSSION

Notre étude, menée sur une période de 6 ans (2015-2020) dans le service de réanimation du CHU JRA d'Antananarivo, a inclus 461 patients admis pour intoxication aiguë par organophosphorés. Elle confirme que ces intoxications restent un problème majeur de santé publique à Madagascar, avec une prévalence de 20,8 % parmi l'ensemble des intoxications aiguës.

L'âge moyen de 25,8 ans et la prédominance féminine (54 %) sont superposables aux données de la littérature africaine. Une étude éthiopienne récente a rapporté un âge médian de 26 ans avec une prédominance féminine de 59,7 % [7]. De même, en Afrique du Sud, une étude menée à Johannesburg a retrouvé un âge médian de 26 ans, avec une répartition similaire des intoxications volontaires [8].

La très haute proportion d'intoxications volontaires (95 %) souligne la dimension psychosociale et suicidaire, déjà largement rapportée dans les pays à ressources limitées où les pesticides sont facilement accessibles. Dans la littérature, 89,8 % à 95 % des intoxications par OP sont intentionnelles [7]. Les conflits sociaux et les troubles psychiatriques sous-jacents constituent les principaux facteurs déclenchants [9]. La quasi-totalité des intoxications était volontaire (95%), ce qui souligne l'importance des conflits familiaux et sentimentaux comme facteurs déclencheurs. Ce résultat est cohérent avec les données de la région [10]. L'accès facile et le faible coût de ces produits, notam-

ment le dichlorvos (Nuvan), un OP hautement toxique (classe Ib OMS), sont des facteurs déterminants de cette épidémie [11].

La prédominance du syndrome muscarinique (91,9 %) est classique. Le syndrome central (25,5 %) et l'insuffisance respiratoire (17,4 %) constituent les principaux marqueurs de gravité. Selon les recommandations internationales, le diagnostic est avant tout clinique, basé sur le toxidrome muscarinique associé à des signes neurologiques et respiratoires [12]. La confirmation peut être apportée par la mesure de l'activité cholinestérasique érythrocytaire, non disponible dans notre contexte [12].

L'absence de pralidoxime dans notre protocole thérapeutique mérite discussion. Bien que l'atropine ait été systématique (dose moyenne 6,4 mg), l'OMS et les recommandations internationales préconisent l'association des deux antidotes pour les formes modérées à sévères [12, 13]. L'évolution favorable dans 94,4 % des cas malgré l'absence de pralidoxime pourrait s'expliquer par une gravité initiale modérée (durée moyenne de séjour courte : 1,5 jour) et une prise en charge symptomatique efficace incluant l'intubation (11,8 %) et le remplissage vasculaire (8,1 %).

Cependant, des données récentes d'Afrique du Sud rapportent une mortalité de 13,4 % avec des doses d'atropine beaucoup plus élevées (médiane à 100 mg), associées à une incidence importante d'effets indésirables (78,6 % de complications liées à l'atropine) [8]. Dans cette même étude, la durée médiane de séjour était de 8 jours, significativement plus longue chez les patients intubés (11 vs 5 jours, $p < 0,05$). Ces différences avec notre série (séjour moyen de 1,5 jour) suggèrent que notre population présentait probablement une gravité initiale moindre.

Nos résultats montrent que l'insuffisance respiratoire et le syndrome central sont des facteurs prédictifs indépendants de mortalité. Ces résultats sont en parfait accord avec les données de la littérature. La dépression respiratoire, due à l'encombrement bronchique (effet muscarinique) et à la paralysie des muscles respiratoires (effet nicotinique), est la principale cause de décès dans ces intoxications [14]. De même, la présence d'un coma (GCS < 9) est un critère de gravité bien établi dans les scores de sévérité comme l'IPCS Poison Severity Score [15].

Une étude éthiopienne a également identifié le délai d'arrivée ≥ 1 heure (OR = 7,02) et l'absence de support oxygénique (OR = 6,64) comme facteurs de risque de décès [7]. L'absence d'association significative avec l'insuffisance circulatoire ($p = 1,18$) pourrait être liée à un faible effectif de patients hypotendus ($n = 37$) ou à une prise en charge précoce du choc.

Le taux de mortalité de 5,6% restait préoccupant par rapport aux données américaines (0,11%) [17]. Dans d'autres études, le taux de survie chez les patients empoisonnés par organophosphorés et ventilés variait entre 13 et 66,67 % [18,19].

Notre étude présente plusieurs limites. Le caractère rétrospectif et monocentrique limite la généralisation des résultats. L'absence de données paracliniques (dosage des cholinestérases) est une faiblesse majeure. L'identification précise du produit incriminé n'était pas toujours possible, et l'utilisation d'oximes n'a pas été évaluée.

CONCLUSION

L'intoxication aiguë aux organophosphorés est une pathologie fréquente et grave dans notre contexte, touchant principalement les jeunes adultes dans un cadre de tentative de suicide. Le diagnostic est clinique. La présence d'un syndrome central (coma) et d'une insuffisance respiratoire sont des facteurs prédictifs majeurs d'un mauvais pronostic, soulignant la nécessité d'une prise en charge en réanimation rapide et agressive, centrée sur le support respiratoire et l'atropinisation. Des actions préventives, telles que la réglementation de la vente de ces produits et des campagnes de sensibilisation, sont indispensables. Sur le plan thérapeutique, l'accès aux antidotes comme les oximes et aux dosages biologiques des cholinestérases devrait être une priorité pour améliorer la prise en charge et réduire la mortalité.

REFERENCES

- Boedeker W, Watts M, Clausing P, Marquez E. The global distribution of acute unintentional pesticide poisoning: estimations based on a systematic review. *BMC Public Health* 2020; 20(1): 1875.
- Mew EJ, Padmanathan P, Konradsen F, et al. The global burden of fatal self-poisoning with pesticides 2006-15: Systematic review. *J Affective Disorders* 2017; 219: 93—104.
- Eddleston M. Novel clinical toxicology and pharmacology of organophosphorus insecticide self-poisoning. *Ann Rev Pharmacol Toxicol* 2020; 60: 479—99.
- Raobelle EN, Ratobimanankasina HH, Rafehivola IH, et al. Epidémiologie des patients suicidants dans le service de Réanimation médicale du Centre Hospitalier Universitaire d'Antananarivo. *Rev Méd Madag* 2012; 2(1): 90—4.
- Sungur M, Güven M. Intensive care management of organophosphate insecticide poisoning. *Crit Care* 2001; 5(4): 211—5.
- Marrs TC, Rice P, Vale JA. The role of oximes in the treatment of nerve agent poisoning in civilian casualties. *Toxicol Rev* 2006; 25(4): 297—323.
- Teym A, Meles M, Fenta E, et al. Patterns, Clinical Outcome, and Factors Associated with Poisoning Outcomes among Poisoned Patients in Northwest Ethiopia. *SAGE Open Nurs* 2024; 10: 1—9.
- Eddleston M, Buckley NA, Eyer P, Dawson AH. Management of acute organophosphorus pesticide poisoning. *Lancet* 2008; 371(9612): 597—607.
- Rhalem N, Khattabi A, Achour S, Soulaymani A. Facteurs prédictifs de gravité de l'intoxication aux pesticides. Expérience du Centre Antipoison du Maroc. *Ann Toxicol Anal* 2009; 21(2): 79—84.
- Eddleston M, Eyer P, Worek F, et al. Difference between organophosphorus insecticides in human self-poisoning: a prospective cohort study. *Lancet* 2005; 366(9495): 1452—8.
- Karile L, Boss V, Layet L. *Psychiatrie de l'adulte, de l'enfant et de l'adolescent*. Paris: Ellipse; 2002.
- O'Malley GF, O'Malley R. Organophosphate Poisoning and Carbamate Poisoning. MSD Manual Professional Edition. <https://www.msmanuals.com/professional/injuries-poisoning/poisoning/organophosphate-poisoning-and-carbamate-poisoning>. Consulté le 3 Mars 2023.
- World Health Organization. Clinical management of acute pesticide intoxication: prevention of suicidal behaviours. Geneva: WHO; 2008. URL : <https://www.who.int/publications/item/9789241597456>. Consulté le 3 mars 2023.
- Eddleston M et Roberts D. Management of acute organophosphorus pesticide poisoning in low-resource settings. *Intensive Care Medicine*. 2022; 48(6), 775-777.
- Davies JO et Eddleston M. Predicting outcome in acute organophosphorus poisoning with a poison severity score or the Glasgow Coma Scale. *QJM: An International Journal of Medicine*. 2023; 116(8), 641-645.
- Adekola OO, Oladimeji MA, Kolawole GA, Olanipekun SO. Intensive care management of organophosphate insecticide (sniper) poisoning: a Preventable death—a case series. *Res Opinion Anesth Intensive Care* 2024; 11(2): 140—5.
- Gummin DD, Mowry JB, Beuler MC, et al. 2021 annual report of the national poison data system© (NPDS) from America's poison centers : 39th annual report. *Clin Toxicol (Phile)* 2022; 60(12): 1381—1643.
- Supriya S, Bidri RC, Veeresh B. Comparative study of commonly practiced atropinization regimens in acute organophosphorus compound poisoning. *Int J Clin Biomed Res* 2018; 4: 56—64.
- Perera PMS, Shahmy S, Gawarammana I, Dawson AH. Comparison of two commonly practiced atropinisation regimens in acute organophosphorus and carbamate poisoning, doubling doses vs 'ad hoc'-a prospective observational study. *Hum Exp Toxicol* 2008; 27: 513—8.