

COMITE DE COORDINATION DE TOXICOVIGILANCE

Président : Dr Robert GARNIER (CAP Paris) ; Vice-président : Dr Philippe SAVIUC (CTV Grenoble)
Secrétariat scientifique : Dr Sandra SINNO-TELLIER
CAP Angers, CAP Bordeaux, CTV Grenoble, CAP Lille, CAP Lyon, CAP Marseille, CAP Nancy, CAP Paris, CTV Reims, CAP
Rennes, CTV Rouen, CAP Strasbourg, CAP Toulouse, MSA
Anses, ANSM, InVS, DGS

Abamectine : étude rétrospective des expositions aux produits phytopharmaceutiques à base d'abamectine

recueillies par les Centres antipoison et de toxicovigilance (CAPTV)
et le Réseau Phyt'attitude de la Mutualité Sociale Agricole (MSA)
entre 1999 et 2012

Rédigé à la demande de l'ANSES

Octobre 2012

Rapporteurs :
Corine Pulce, CAPTV de Lyon
Christine Hermouet, CC MSA

Groupe de travail « Phytovaille »

Coordination : Dr Corine Pulce (CAPTV Lyon) / Delphine Viriot (InVS)

Experts : David Boels (CAPTV Angers), Dominique Chataigner (CAPTV Paris), Christine Hermouet (MSA),
Patrick Nisse (CAPTV Lille), Xavier Pineau (CNITV Lyon), Emmanuel Puskarczyk (CAPTV Nancy),
Marie-Odile Rambourg (ANSES), Philippe Saviuc (CTV Grenoble).

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 de Produits et Compositions (BNPC) du Sicap a été réalisée par Emmanuel Puskarczyk, celle de la Base Nationale de Cas d'Intoxication (BNCI) par Philippe Saviuc. Les dossiers de Ciguë, base de données propre au CAPTV de Lille, ont été transmis par Patrick Nisse ;
- l'enregistrement par le Réseau Phyt'attitude des données de l'activité des services de santé-sécurité au travail et des équipes Phyt'Attitude des caisses de MSA. L'interrogation de la base de données Phyt'Attitude a été réalisée par Nadia Berson et Jean-Paul Larrat.

Validation

Ce rapport a été :

- relu par : Patrick Nisse, Dominique Chataigner, David Boels, Emmanuel Puskarczyk, Xavier Pineau, Marie-Odile Rambourg, Delphine Viriot.
- validé par le GT Phytovveille le : 14 novembre 2012
- validé par la cellule opérationnelle le : 23 novembre 2012
- validé par le comité de coordination de la toxicovigilance le : 6 décembre 2012

Diffusion

CAPTVs, Anses, ANSM, MSA, DGS, InVS
Sites des CAPTVs

Table des matières

| | |
|---|-----------|
| PRINCIPALES ABREVIATIONS | 5 |
| RESUME | 6 |
| 1. INTRODUCTION..... | 7 |
| 2. MATERIEL ET METHODE..... | 7 |
| 2.1. SOURCES DES DONNEES | 7 |
| 2.2. DEFINITION DE CAS | 7 |
| 2.3. RECUEIL D'INFORMATION..... | 7 |
| 2.4. ANALYSE..... | 7 |
| 3. RESULTATS | 8 |
| 3.1. AGENTS IDENTIFIES | 8 |
| 3.1.1. <i>Agents identifiés en BNPC</i> | 8 |
| 3.1.2. <i>Agents identifiés dans la base phyt'attitude</i> | 8 |
| 3.2. ANALYSE DE L'ENSEMBLE DES DOSSIERS | 9 |
| 3.2.1. <i>Dossiers recensés par l'ensemble des structures</i> | 9 |
| 3.2.2. <i>Répartition géographique des demandeurs et déclarants</i> | 9 |
| 3.2.3. <i>Répartition annuelle des cas d'exposition</i> | 10 |
| 3.2.4. <i>Agents en cause</i> | 10 |
| 3.2.5. <i>Sexe et âge des exposés</i> | 11 |
| 3.2.6. <i>Circonstances d'exposition</i> | 11 |
| 3.2.7. <i>Voie d'exposition</i> | 12 |
| 3.3. ANALYSE PAR CIRCONSTANCES | 12 |
| 3.3.1. <i>Expositions de type accident domestique</i> | 12 |
| 3.3.1.1. <i>Accident de la vie courante</i> | 12 |
| 3.3.1.2. <i>Défaut de perception du risque</i> | 13 |
| 3.3.1.3. <i>Accident de jardinage</i> | 13 |
| 3.3.2. <i>Expositions professionnelles</i> | 13 |
| 3.3.2.1. <i>Année de survenue</i> | 13 |
| 3.3.2.2. <i>Sexe et classes d'âge des exposés</i> | 14 |
| 3.3.2.3. <i>Zone géographique de survenue des cas</i> | 14 |
| 3.3.2.4. <i>Nombre de produits mis en œuvre</i> | 15 |
| 3.3.2.5. <i>Voies d'exposition</i> | 16 |
| 3.3.2.6. <i>Symptomatologie</i> | 16 |
| 3.3.2.7. <i>Evolution des cas</i> | 17 |
| 3.3.3. <i>Expositions volontaires</i> | 17 |
| 4. DONNEES BIBLIOGRAPHIQUES | 18 |
| 4.1. PROPRIETES | 19 |
| 4.2. MECANISME D'ACTION..... | 19 |
| 4.3. DEVENIR DANS L'ENVIRONNEMENT | 19 |
| 4.4. DONNEES TOXICOLOGIQUES ANIMALES (4) | 19 |
| 4.5. DONNEES TOXICOLOGIQUES HUMAINES..... | 20 |
| 4.5.1. <i>Données toxicocinétiques</i> | 20 |
| 4.5.2. <i>Données de toxicologie aiguë</i> | 21 |
| 4.5.3. <i>Cas humains publiés</i> | 21 |
| 4.5.3.1. <i>Exposition professionnelle</i> | 21 |
| 4.5.3.2. <i>Tentatives de suicide</i> | 21 |
| 5. DISCUSSION | 21 |
| BIBLIOGRAPHIE | 23 |
| ANNEXE..... | 24 |
| ANNEXE 1. SAISINE..... | 24 |
| ANNEXE 2. SYSTEME D'INFORMATION DES CAPTV : DATE DE DISPONIBILITES DES DONNEES..... | 25 |
| ANNEXE 3. RESUMES DES CAS D'EXPOSITION LIES A UN ACCIDENT DE LA VIE COURANTE. | 26 |
| ANNEXE 4. RESUMES DES CAS D'EXPOSITION LIES A UN DEFAUT DE PERCEPTION DU RISQUE. | 26 |
| ANNEXE 5. RESUMES DES CAS D'EXPOSITION LIES A UN ACCIDENT DE JARDINAGE. | 26 |

| | |
|--|----|
| ANNEXE 6. RESUMES DES CAS D'EXPOSITIONS PROFESSIONNELLES..... | 27 |
| ANNEXE 7. RESUMES DES CAS D'EXPOSITIONS LIES A UNE TENTATIVE DE SUICIDE..... | 31 |

Principales abréviations

| | |
|--------|---|
| ADI | : Acceptable Daily Intake (dose journalière admissible=DJA en français) |
| ADME | : Absorption, Distribution, Métabolisme, Excrétion |
| AMM | : Autorisation de mise sur le marché |
| ANSES | : Agence Nationale de Sécurité Sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail |
| AOEL | : Acceptable Operator Exposure Level (niveau d'exposition acceptable pour l'opérateur = NEAO en français) |
| ARfD | : Acute Reference Dose (Dose de référence aiguë=DRfA en français) |
| BNCI | : Banque Nationale de Cas d'Intoxication |
| BNPC | : Base Nationale des Produits et Compositions |
| CAPTIV | : Centre antipoison et de toxicovigilance |
| CCTV | : Comité de coordination de toxicovigilance |
| CTV | : Centre de toxicovigilance |
| DGS | : Direction générale de la santé |
| DJA | : Dose journalière admissible (ADI= Acceptable Daily Intake en anglais) |
| DRfA | : Dose de référence aiguë (ARfD = Acute Reference Dose en anglais) |
| DSI | : Dose supposée ingérée |
| FC | : Fréquence cardiaque |
| GCS | : Score de Glasgow |
| GT | : Groupe de travail |
| HTA | : Hypertension Artérielle |
| IMV | : Intoxication médicamenteuse volontaire |
| MSA | : Mutualité sociale agricole |
| NEAO | : Niveau d'exposition acceptable pour l'opérateur (AOEL = Acceptable Operator exposure level en anglais) |
| NOAEL | : No Observable Adverse Effect Level (dose sans effet observable) |
| PA | : Pression artérielle |
| PAS | : Pression artérielle systolique |
| PAD | : Pression artérielle diastolique |
| SICAP | : Système d'Information des centres antipoison |

Résumé

L'abamectine est une substance dotée de propriétés acaricides et insecticides qui agit en empêchant la transmission de l'influx nerveux des nerfs aux muscles chez les ravageurs sur lesquels elle est utilisée entraînant une paralysie rapide, un arrêt de l'alimentation et leur mort.

Une interrogation a été conduite durant la période 1999 à avril 2012, sur la base des cas enregistrés par les centres antipoison et de toxicovigilance et sur la période 1997-2011 pour les cas enregistrés par le réseau Phyt'attitude de la Mutualité Sociale Agricole. Elle a permis de recenser 50 cas d'expositions humaines à l'abamectine et aux spécialités cibles parmi lesquels 45 patients présentaient des symptômes dont l'imputabilité était possible.

La répartition géographique a montré un nombre de foyers d'exposition plus important dans la région Provence-Alpes-Côte d'Azur. Les 10 foyers d'exposition à l'abamectine de cette région représentaient 22% des cas (soit 2 cas pour 1 million d'habitants). Les départements et territoires d'Outre-mer comptaient 4 cas soit 2,2 cas par million d'habitants.

La répartition annuelle des cas d'exposition a montré une diminution du nombre des expositions depuis 2008.

Le sex-ratio Homme/Femme est de 3,2. L'âge médian était de 36 ans, l'âge moyen de 37,7 ans. Les extrêmes étaient de 13 mois et 63 ans.

Les circonstances d'exposition étaient celles attendues ; hormis 5 accidents domestiques, 1 exposition au cours du jardinage, 2 tentatives de suicide, les 42 expositions professionnelles représentent la grande majorité des expositions.

La spécialité mise en cause le plus souvent était le Vertimec® (43 cas). L'absence de données sur les chiffres de vente ne permet pas d'interpréter cette surreprésentation.

Les expositions de type accident domestique étaient rares : deux accidents d'inhalation de Vertimec® par un adulte et un adolescent ayant entraîné des signes cliniques de gravité mineure ; trois accidents d'ingestion de quantité faible de Vertimec®, associé à d'autres produits phytopharmaceutiques dans 2 cas sur 3, chez des enfants, qui sont restés asymptomatiques ; une contamination par voie cutanée par une faible quantité de Vertimec®, sur une petite surface et de courte durée dans le cadre du jardinage chez un adulte qui est resté asymptomatique.

Les 42 expositions professionnelles étaient symptomatiques dans 41 cas. Le sex ratio H/F était de 3,7. La prédominance de la région Provence-Alpes-Côte d'Azur persistait dans ce contexte puisque 10 cas provenaient de cette région. Les expositions étaient la plupart du temps (76% des cas) des poly-expositions. L'inhalation est le plus souvent en cause. La plupart des symptômes entrainés dans le cadre d'un syndrome ébrié compatible avec une intoxication aiguë par les solvants présents dans la spécialité commerciale contenant l'abamectine. Des signes locaux à type d'irritation cutanée ou muqueuse sont également compatibles avec l'action de la N-méthylpyrrolidone présente il y a peu de temps encore dans la spécialité commerciale.

Les tentatives de suicide sont au nombre de deux. Dans ces deux cas, plusieurs produits phytopharmaceutiques avaient été ingérés. Dans un cas, seules des douleurs digestives ont été observées. Dans le deuxième cas (co-ingestion de méthomyl), l'évolution s'est faite vers le décès. Le tableau clinique et biologique (cholinestérasas plasmatiques de J1 à 283 (N 4000) était typiquement celui d'un inhibiteur des cholinestérasas. Les analyses toxicologiques ont montré un dosage du méthomyl négatif, mais différentes raisons peuvent expliquer la négativité, et un taux élevé d'abamectine à H12. L'imputabilité de l'abamectine est I1 (non exclue).

Cette substance ne semble donc induire ni des intoxications fréquentes, ni des intoxications graves. Cependant le faible nombre de cas d'expositions volontaires recensés invite à conclure prudemment pour ces circonstances d'exposition.

Il serait intéressant de suivre l'évolution des cas déclarés en milieu professionnel afin de voir si le remplacement de la N- méthylpyrrolidone par un alcool permet de limiter les effets indésirables.

1. Introduction

Ce rapport fait suite à une saisine de l'ANSES dans le cadre du dossier de réexamen de 5 produits phytopharmaceutiques à base d'abamectine (Agrimec[®] ; Agrimec Gold[®] ; Hortimec[®] ; Vertimec Gold[®] ; Vertimec Horti[®]).

L'abamectine est une molécule utilisée en agriculture pour ses propriétés acaricides et insecticides. Les objectifs de ce travail sont de préciser le nombre de cas d'exposition, le nombre de cas symptomatiques, le nombre de cas symptomatiques/nombre de cas d'exposition, de décrire le profil des patients, la répartition du nombre de cas par circonstances et lieux d'exposition, les nombres de décès et de cas graves, en lien avec un produit d'intérêt, enregistré dans le système d'information des Centres antipoison et de toxicovigilance (CAPTV), ou recensés par le réseau Phyt'attitude de la mutualité sociale agricole (MSA). (Saisine cf. annexe 1)

2. Matériel et méthode

2.1. Sources des données

L'interrogation de la Base nationale des produits et compositions (BNPC) du système d'information des centres antipoison (Sicap) a permis d'identifier les différentes entrées impliquant l'abamectine. L'objectif était d'identifier les produits phytopharmaceutiques en contenant, ainsi que la ou les dénominations chimiques qui auraient pu être utilisées par défaut en l'absence de connaissance du nom exact de la spécialité. Des spécialités antifourmis et anticafards contenant de l'abamectine ont été identifiées. Les proportions d'abamectine de ces spécialités variaient de 0,03 à 0,05%, et les spécialités ne contenaient que quelques grammes de préparation soit quelques milligrammes de principes actifs. Du fait des faibles quantités disponibles, des circonstances d'expositions différentes et de l'objectif de ce rapport, les expositions à ces spécialités n'ont donc pas été retenues dans cette étude.

L'interrogation rétrospective de la Base nationale des cas d'intoxication (BNCI) du Sicap (base qui rassemble les données de 10 CAPTV (cf. annexe 2) et de Ciguë (données du CAPTV de Lille) a été conduite pour la période 1999-2012 à partir des substances et spécialités identifiées.

L'interrogation de la base Phyt'attitude a porté sur les cas de symptomatologie aiguë enregistrés dans la base de données de la CCMSA sur la période 1997-2011, pour les spécialités commerciales contenant de l'abamectine.

2.2. Définition de cas

- Cas d'exposition Sicap : toute personne exposée à l'un des agents sélectionnés en BNPC, quelle que soit la voie d'exposition et d'imputabilité non nulle.

Un dossier d'exposition peut inclure un ou plusieurs cas et un ou plusieurs agents impliquant l'abamectine.

- Cas d'exposition MSA : toute personne exposée au cours de son activité professionnelle en agriculture à au moins une spécialité commerciale contenant de l'abamectine, et présentant une symptomatologie aiguë et dont l'imputabilité n'est pas cotée comme « exclue ». Tous les cas sont par définition symptomatiques. Les expositions sans symptomatologie ne sont pas recueillies dans le réseau Phyt'Attitude.

2.3. Recueil d'information

Compte tenu du faible nombre de cas, identifié à partir d'un coup de sonde initial, aucune feuille de recueil spécifique n'a été créée. Les dossiers sources ont été recueillis dans leur intégralité soit à partir de la BNCI (accès aux dossiers numérisés complets), soit à partir des dossiers sources transmis par les CAPTV, lorsqu'un complément d'information a été jugé nécessaire. L'élimination des doublons a été réalisée après lecture des dossiers sélectionnés, à partir de l'âge (à 1 an près) et du sexe des exposés et de la date d'exposition (à 1 jour près). Le cas échéant le contenu de dossiers doublonnés a été fusionné. Les dossiers de demande d'information (sans cas d'exposition humaine) n'ont pas été considérés. Les dossiers d'exposition animale n'ont pas été retenus.

2.4. Analyse

Les circonstances 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) : évènement 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...)
- 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 »

Les dossiers de la MSA relèvent de l'exposition professionnelle en milieu agricole.

L'imputabilité des expositions des CAPTV a été déterminée d'après les travaux du CCTV (version 5.6, janvier 2012, annexe 3) 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 difficilement compatible avec l'exposition et/ou sa chronologie ;
- au moins plausible (possible I_2 , très probable I_3) dans les autres cas.

L'imputabilité des dossiers de la MSA est dérivée de la méthode d'imputabilité française (1) de pharmacovigilance. Elle est cotée comme :

- exclu : I_0
- douteux : I_1
- plausible I_2
- vraisemblable I_3
- très vraisemblable I_4
- Les dossiers d'imputabilité nulle ou exclu ont été exclus de l'analyse des cas.

La gravité a été établie à partir de l'annexe 13 des recommandations produites par les travaux du CCTV.

La répartition géographique des demandeurs, 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.

Une analyse détaillée des cas a été réalisée en fonction des circonstances d'exposition.

3. Résultats

3.1. Agents identifiés

3.1.1. Agents identifiés en BNPC

Dans la BNPC, l'abamectine est :

- présente sous la dénomination ABAMECTINE B1 A ;
- Elle est aussi présente dans 3 spécialités phytopharmaceutiques sous les dénominations :
- AGRIMEC® ;
 - VERTIMEC® ;
 - VERTIMEC Horti®.

L'interrogation, en particulier de la BNCI, a donc été conduite à partir des 4 entrées ci-dessus.

3.1.2. Agents identifiés dans la base phyt'attitude

Dans la base de données Phyt'Attitude, l'abamectine est présente dans 3 spécialités commerciales :

- AGRIMEC® ;
- VERTIMEC® ;
- VERTIMEC Horti®.

3.2. Analyse de l'ensemble des dossiers

3.2.1. Dossiers recensés par l'ensemble des structures

Après exclusion de 2 expositions d'imputabilité nulle, un total de 28 exposés a été dénombré dans les CAPTV et 23 dans le réseau Phyt'attitude.

Au total, 1 doublon inter structures a été détecté. Le nombre d'exposés retenus était donc de 50, parmi lesquels une exposition collective ayant impliqué 6 patients, soit 45 situations d'exposition.

3.2.2. Répartition géographique des demandeurs et déclarants

La répartition géographique (tableau 1) était celle des demandeurs pour les centres antipoison et de toxicovigilance et celle des déclarants pour la MSA. Il n'est pas possible de rapporter le nombre de cas à un dénominateur autre que la population en raison des sources hétérogènes des données (CAPTV et MSA) ainsi que du faible nombre de cas.

Tableau 1. Répartition des cas d'exposition et des cas symptomatiques selon la région d'origine du demandeur (dénombrement et taux pour un million d'habitants)

| Régions | Foyer d'exposition | | | Foyer avec patients symptomatiques | |
|---|--------------------|-------------|--------------------------|------------------------------------|--------------------------|
| | n | % | Taux pour 1 000 000 hab. | n | Taux pour 1 000 000 hab. |
| Alsace | 1 | 2,2 | 0,5 | 1 | 0,5 |
| Aquitaine | 1 | 2,2 | 0,3 | 1 | 0,3 |
| Auvergne | 1 | 2,2 | 0,7 | 1 | 0,7 |
| Basse-Normandie | 0 | 0,0 | 0,0 | 0 | 0,0 |
| Bourgogne | 2 | 4,4 | 1,2 | 1 | 0,6 |
| Bretagne | 2 | 4,4 | 0,6 | 2 | 0,6 |
| Centre | 4 | 8,9 | 1,5 | 3 | 1,2 |
| Champagne-Ardenne | 0 | 0,0 | 0,0 | 0 | 0,0 |
| Corse | 0 | 0,0 | 0,0 | 0 | 0,0 |
| Franche-Comté | 0 | 0,0 | 0,0 | 0 | 0,0 |
| Haute-Normandie | 0 | 0,0 | 0,0 | 0 | 0,0 |
| Île-de-France | 0 | 2,2 | 0,0 | 0 | 0,0 |
| Languedoc-Roussillon | 2 | 4,4 | 0,8 | 2 | 0,8 |
| Limousin | 0 | 0,0 | 0,0 | 0 | 0,0 |
| Lorraine | 0 | 0,0 | 0,0 | 0 | 0,0 |
| Midi-Pyrénées | 4 | 8,9 | 1,4 | 3 | 1,0 |
| Nord-Pas-de-Calais | 2 | 4,4 | 0,5 | 2 | 0,5 |
| Pays de la Loire | 6 | 13,3 | 1,7 | 6 | 1,7 |
| Picardie | 0 | 0,0 | 0,0 | 0 | 0,0 |
| Poitou-Charentes | 2 | 4,4 | 1,1 | 1 | 0,6 |
| Provence-Alpes-Côte d'Azur | 10 | 22,2 | 2,0 | 10 | 2,0 |
| Rhône-Alpes | 4 | 8,9 | 0,6 | 4 | 0,6 |
| Départements et Territoires d'Outre-Mer | 4 | 6,7 | 2,2 | 3 | 1,6 |
| Total des cas | 45* | 100,0 | | 40 | |

* La présence d'un cas collectif survenu en Alsace et incluant six patients impliquait que le nombre de foyers d'exposition soit de 45, correspondant à 50 cas d'exposition.

Parmi les 45 foyers d'exposition, des patients étaient symptomatiques dans 40 d'entre eux. Le nombre de cas par région variait de 0 à 10, soit 0 à 22,2%. Les taux pour 1 000 000 d'habitants variaient de 0 à 2,2. Deux régions (Provence-Alpes-Côte d'Azur et départements et territoires d'Outre-mer) présentent des taux par million d'habitant supérieurs ou égal à 2. Les 10 cas d'exposition à l'abamectine de Provence-Alpes-Côte d'Azur représentaient 22% des cas (soit 2 cas pour 1 000 000 d'habitants). Les départements et territoires d'Outre-mer ne comptaient eux que 4 cas (6,7%), mais ceux-ci représentaient 2,2 cas par million d'habitant. La région des Pays de Loire comptabilisait 6 cas soit 13,3 % des cas de la série et 1,7 cas par million d'habitants.

3.2.3. Répartition annuelle des cas d'exposition

La répartition annuelle des expositions et des expositions symptomatiques est présentée dans le tableau 2. Les données étant agglomérées avec celles de la MSA, l'ajustement annuel par rapport aux expositions tout venant n'a pas été effectué. Un ajustement des 28 expositions des CAPTV par rapport aux expositions annuelles tout venant des CAPTV ne paraît pas pertinent du fait du faible nombre d'expositions.

Tableau 2. Répartition annuelle et selon la présence ou non de symptômes des 50 expositions symptomatiques ou non.

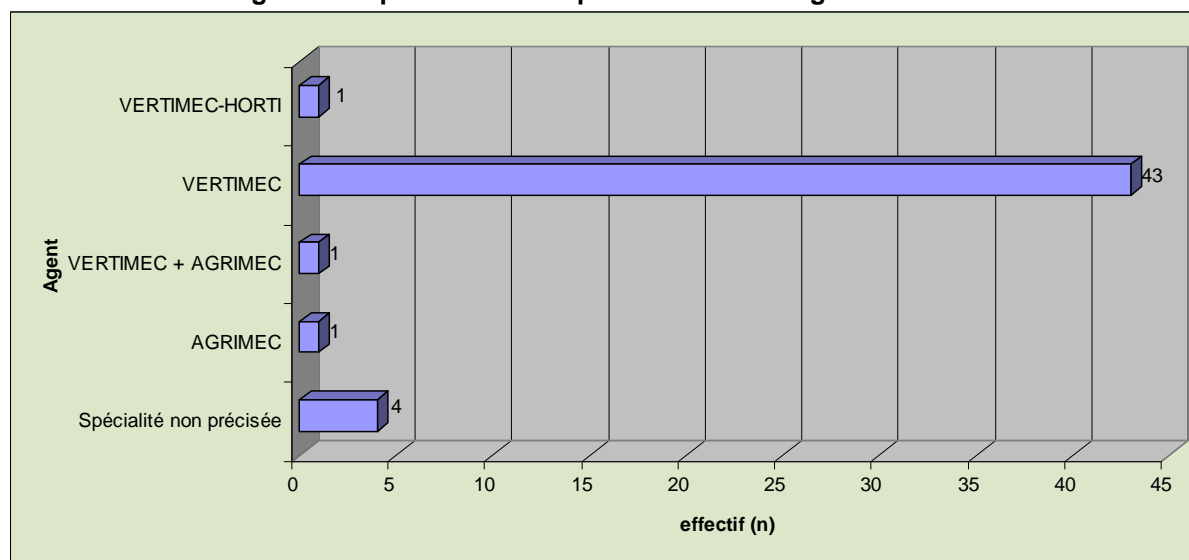
| Année | Expositions | | Cas symptomatiques | |
|--------------|-------------|------------|--------------------|--------------|
| | n | % | n | % |
| 1998 | 3 | 6 | 3 | 6,7 |
| 1999 | 2 | 4 | 1 | 2,2 |
| 2000 | 3 | 6 | 3 | 6,7 |
| 2001 | 7 | 14 | 6 | 13,3 |
| 2002 | 3 | 6 | 3 | 6,7 |
| 2003 | 4 | 8 | 3 | 6,7 |
| 2004 | 3 | 6 | 3 | 6,7 |
| 2005 | 6 | 12 | 6 | 13,3 |
| 2006 | 3 | 6 | 3 | 6,7 |
| 2007 | 6 | 12 | 6 | 13,3 |
| 2008 | 2 | 4 | 2 | 4,4 |
| 2009 | 4 | 8 | 2 | 4,4 |
| 2010 | 2 | 4 | 2 | 4,4 |
| 2011 | 1 | 2 | 1 | 2,2 |
| 2012 | 1 | 2 | 1 | 2,2 |
| Total | 50 | 100 | 45 | 100,0 |

La répartition annuelle des expositions montrait un nombre variant de un à sept expositions par an avec un total de **45 exposés symptomatiques** pour 50 patients exposés (90%). La plus grande partie des exposés étant symptomatiques, les deux courbes étaient assez superposables. Le pic modéré observé pour l'année 2001 (7 patients exposés) était lié à une exposition collective avec 6 patients, tous symptomatiques. Des pics plus marqués se situeraient donc en 2005 et 2007. Le nombre d'exposition et le nombre d'exposition symptomatique diminuent depuis 2008.

3.2.4. Agents en cause

Les 3 spécialités phytopharmaceutiques retrouvées dans ces expositions sont l'AGRIMEC® ; le VERTIMEC® ; le VERTIMEC Horti®. Dans certains cas la spécialité n'a pu être déterminée, le produit était alors référencé sous le nom du principe actif.

Figure 1. Répartition des expositions selon l'agent en cause



L'agent en cause était majoritairement le Vertimec® (43 expositions). En l'absence de données sur les chiffres de vente, aucune hypothèse ne peut être avancée pour expliquer cette surreprésentation. Dans un cas il s'agissait d'une exposition à deux produits contenant de l'abamectine. La spécialité en cause n'était pas précisée dans 4 cas.

Sur les 50 expositions, 14 étaient "monoagent" et 36 "multiagents". Dans ces 36 poly-expositions, le nombre des co-produits variait de 1 à 21. Les co-produits seront détaillés dans l'analyse par circonstance d'exposition.

3.2.5. Sexe et âge des exposés

Le sexe des patients était connu dans les 50 cas. Le sex-ratio Homme/Femme est de 3,2. Si l'on calcule le sex-ratio H/F des expositions venant de chaque structure, on constate qu'ils sont peu différents : respectivement 3,5 et 2,7 pour les CAPTV et la MSA. Un examen de ce critère en fonction des circonstances d'exposition permettra peut-être de constater des disparités.

L'âge n'était pas précisé dans deux cas (2 des 6 exposés du cas collectif). L'âge médian était de 36 ans. Les extrêmes étaient de 13 mois et 63 ans.

La répartition par classe d'âge est présentée dans le tableau 3.

Tableau 3. Répartition des exposés selon leur classe d'âge.

| Classe d'âge | n | % |
|--------------|-----------|------------|
| 01 - 4 ans | 2 | 4 |
| 10 - 14 ans | 1 | 2 |
| 15 - 19 ans | 2 | 4 |
| 20 - 29 ans | 9 | 18 |
| 30 - 39 ans | 12 | 24 |
| 40 - 49 ans | 7 | 14 |
| 50 - 59 ans | 13 | 26 |
| 60 - 69 ans | 2 | 4 |
| Non précisé | 2 | 4 |
| Total | 50 | 100 |

Les classes enfants et adolescents sont peu représentées. La répartition des âges est probablement en lien avec les circonstances d'intoxication.

3.2.6. Circonstances d'exposition

Les circonstances d'intoxication sont synthétisées dans le tableau 4.

Tableau 4. Répartition des expositions selon les circonstances de survenue.

| Exposition | Circonstances | Nombre | % |
|---------------------------|--------------------------------|-----------|------------|
| Accidentelle | Accident de la vie courante | 2 | 4 |
| | Défaut de perception du risque | 3 | 6 |
| | Jardinage | 1 | 2 |
| | Professionnelle | 42 | 84 |
| Total Accidentelle | | 48 | 96 |
| Volontaire | Tentative de suicide | 2 | 4 |
| Total Volontaire | | 2 | 4 |
| Total | | 50 | 100 |

Les tentatives de suicide étaient rares (2 cas). Les accidents domestiques étaient peu fréquents (6 cas), qu'il s'agisse d'un accident de la vie courante, d'une activité de jardinage ou d'un accident causé par un défaut de perception chez le petit enfant. Les expositions professionnelles étaient les plus fréquentes (42 cas).

3.2.7. Voie d'exposition

Les voies d'exposition à l'agent contenant l'abamectine sont précisées dans le tableau 5.

Tableau 5. Répartition selon les voies d'exposition.

| Voie d'exposition | n | % | | |
|---------------------------|-----------|------------|---------------------------------|---|
| Inhalation (Respiratoire) | 19 | 38 | | |
| Cutanée | 12 | 24 | | |
| Oculaire | 2 | 4 | | |
| Orale | 5 | 10 | | |
| Voie mixte | 10 | 20 | Cutanée + inhalation | 7 |
| | | | Cutanée + oculaire | 1 |
| | | | Cutanée + inhalation + orale | 1 |
| | | | Cutanée + inhalation + oculaire | 1 |
| Non précisée | 2 | 4 | | |
| Total | 50 | 100 | | |

L'inhalation était la principale voie d'exposition, puisqu'elle était en cause de façon isolée dans 19 cas et associée à une autre voie dans 9 cas, soit plus de la moitié des expositions. Les expositions par voie cutanée n'étaient pas rares, 12 cas en voie isolée et 10 cas en association à une autre voie. Les projections oculaires étaient peu fréquentes. Les expositions par voie orale étaient minoritaires et correspondaient aux trois cas liés à un défaut de perception du risque et aux deux tentatives de suicide. Une étude des voies d'exposition en fonction des circonstances sera détaillée plus loin.

3.3. Analyse par circonstances

L'analyse a été conduite séparément pour les différentes circonstances.

3.3.1. Expositions de type accident domestique

Les accidents domestiques (annexe 3) étaient au nombre de 6. Ils ont été subdivisés en 3 catégories : 2 accidents de la vie courante, 3 défauts de perception du risque et 1 accident au cours de jardinage.

3.3.1.1. Accident de la vie courante

Un contexte d'accidents de la vie courante était en cause dans 2 cas. Il s'agissait d'inhalation de Vertimec[®] seul, par deux patients de 17 et 50 ans. Les dossiers sont détaillés en annexe 3.

- Dans le premier cas, l'exposition, en milieu confiné (produit renversé dans une voiture), a duré plusieurs heures. Le patient a présenté des signes de gravité faible à type de somnolence, céphalées et asthénie qui peuvent être imputables aux co-formulants volatils, connus pour entraîner ce type de symptômes.
- Dans le second cas, un adolescent avait inhalé le produit dans des conditions mal déterminées et a présenté une anxiété qui au moment des faits, a été mise sur le compte

d'une crise d'angoisse liée à l'inhalation du produit.

Dans ces deux cas les signes de gravité faible sont plus probablement à mettre sur le compte soit de la situation d'exposition, soit sur le compte des excipients.

3.3.1.2. Défaut de perception du risque

Un contexte de défaut de perception du risque était en cause dans 3 cas. Il s'agissait d'ingestion de Vertimec[®], seul dans un cas, associé à Lannate[®] (méthomyl) et Polyaxe[®] (imidaclopride) dans un autre et à Rubigan 4[®] (fénarimol) dans le dernier, par trois enfants de 13 mois, 3 ans et demi et 12 ans (enfant en institut de réadaptation). Les dossiers sont détaillés en annexe 4.

- Dans le premier cas, un enfant de 12 ans en institut de réadaptation avait ingéré 1 à deux gouttes du liquide d'une seringue ayant contenu Lannate[®], Polyaxe[®] et Vertimec[®] dilués. Il est resté asymptomatique.
- Le deuxième cas concernait l'ingestion, par un enfant de 3 ans et demi, de 25 ml d'un mélange contenant du Vertimec[®] dilué (5 ml dans 75 ml d'eau), additionné de quelques gouttes de Rubigan 4[®] dilué (20 ml dans 50 ml d'eau). A H1, l'enfant était asymptomatique, sa réserve alcaline était à 16,9 mmol/l. Une surveillance clinique et un bilan biologique ont été proposés à J0 et J2, ainsi qu'un bilan thyroïdien à J7. L'enfant est resté asymptomatique. Les bilans biologiques (NFS, ALAT, ASAT, glycémie, PAL, T3 - T4, TSH) de J0 et J2 sont restés normaux. Le bilan thyroïdien de J7 était, lui aussi, normal.
- Dans le dernier cas, un enfant de 13 mois a ingéré 10 ml de Vertimec[®]. Il était asymptomatique 2 heures 30 plus tard.

Ces trois intoxications par voie orale ont mis en jeu des quantités faibles de Vertimec[®], seul ou associé à d'autres produits phytopharmaceutiques. Les trois enfants sont restés asymptomatiques, cependant, le recul, pour le troisième enfant n'était que de quelques heures.

3.3.1.3. Accident de jardinage

Un accident de jardinage a été allégué, dans un cas. Il concernait une femme de 36 ans qui s'inquiétait d'un contact sur les mains avec du Vertimec[®]. Le rinçage avait déjà été effectué lors de l'appel. L'évolution a confirmé l'absence de signe clinique. Le dossier est détaillé en annexe 5.

Cet accident de jardinage concernait une projection cutanée ponctuelle sur une faible surface cutanée, rincée immédiatement. La patiente est restée asymptomatique.

En résumé, dans cette étude, les expositions accidentelles domestique sont rares :

- **2 accidents d'inhalation de Vertimec[®] par un adulte et un adolescent. Les signes cliniques ont été de gravité mineure.**
- **3 accidents d'ingestion de quantités faibles de Vertimec[®], associées à d'autres produits phytopharmaceutiques dans 2 cas sur 3, chez des enfants, qui sont restés asymptomatiques**
- **1 exposition cutanée à une faible quantité de Vertimec[®], sur une petite surface et de courte durée dans le cadre du jardinage chez une adulte qui est restée asymptomatique**

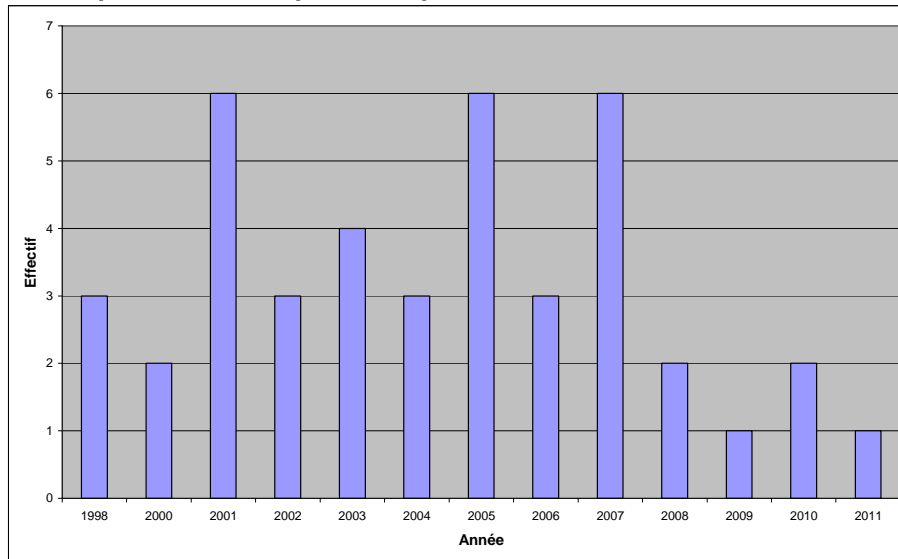
3.3.2 Expositions professionnelles

Après suppression des cas d'imputabilité exclue et élimination des doublons, il reste 42 cas survenus au cours ou au décours de l'activité professionnelle. Parmi les 42 cas, un seul était asymptomatique. Six cas concernaient une exposition collective survenue dans les mêmes circonstances d'exposition.

3.3.2.1. Année de survenue

Ces 42 cas ont été ventilés par année de survenue dans la figure 2.

Figure 2. Répartition des expositions professionnelles selon l'année de survenue

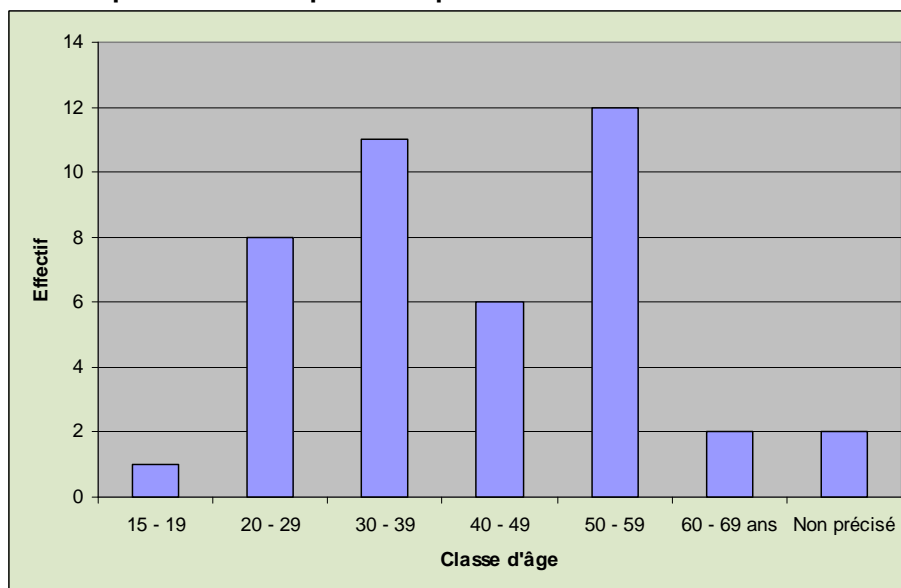


Les 6 cas déclarés en 2001 concernent l'exposition collective déjà signalée.

3.3.2.2. Sexe et classes d'âge des exposés

Le sex ratio H/F est de 3,7. Les classes d'âge sont représentées dans la figure 3.

Figure 3. Répartition des expositions professionnelles selon les classes d'âges



Les plus représentées sont celles correspondant aux âges d'activité professionnelle. Aucun dossier ne concerne un enfant.

3.3.2.3. Zone géographique de survenue des cas

Les expositions professionnelles à l'abamectine, les pourcentages d'accidents du travail des salariés des entreprises de cultures spécialisées et les pourcentages d'accidents du travail des salariés des entreprises horticoles et pépinières sont réparties par région du demandeur ou du déclarant dans le tableau 6.

Tableau 6. Répartition géographique des demandeurs ou déclarants pour les expositions professionnelles à l'abamectine, les accidents du travail des salariés des entreprises de cultures spécialisées et les accidents du travail des salariés des entreprises horticoles et pépinières.

| Région | Foyer d'exposition abamectine (n) | % | % d'accidents du travail des salariés* des entreprises de cultures spécialisées, selon les régions | % d'accidents du travail des salariés* des entreprises horticoles et pépinières selon les régions |
|----------------------------|-----------------------------------|------------|--|---|
| Provence-Alpes-Côte d'Azur | 9 | 24,3 | 16,5 | 17,6 |
| Pays de Loire | 6 | 16,2 | 13,0 | 16,8 |
| Rhône-Alpes Auvergne | 4 | 10,8 | 11,2 | 14,6 |
| Centre | 3 | 8,11 | 5,4 | 8,0 |
| Midi-Pyrénées | 3 | 8,11 | 4,7 | 3,0 |
| Bourgogne | 2 | 5,41 | 1,1 | 2,0 |
| Bretagne | 2 | 5,41 | 6,7 | 6,0 |
| Languedoc-Roussillon | 2 | 5,41 | 13,3 | 5,7 |
| Alsace | 1* | 2,7 | Non disponible | Non disponible |
| Aquitaine | 1 | 2,7 | 10,4 | 6,6 |
| Auvergne | 1 | 2,7 | cf. Rhône Alpes Auvergne | cf. Rhône Alpes Auvergne |
| Guadeloupe | 1 | 2,7 | Non disponible | Non disponible |
| Nord-Pas-de-Calais | 1 | 2,7 | 2,3 | 1,4 |
| Poitou-Charentes | 1 | 2,7 | 4,2 | 2,5 |
| Total | 37* | 100 | — | — |

*Un cas groupé concernant 6 personnes est survenu en Alsace. De ce fait le nombre de demandeurs ou déclarants est de 37 pour 42 exposés.

Le nombre de cas rapportés avec l'abamectine est plus élevé dans les régions à forte tradition horticole. Les 3 premières régions citées dans ce tableau correspondent également, dans le même ordre, à celles qui ont déclaré le plus d'accidents du travail en horticulture sur la période 2000-2011. Il est vraisemblable que le nombre d'accidents du travail par région est un bon reflet de l'activité horticole de la région.

3.3.2.4. Nombre de produits mis en œuvre

Ces expositions professionnelles étant très fréquemment le fait de poly-expositions, une répartition en fonction du nombre de produits mis en œuvre a été effectuée (tableau 7).

Tableau 7. Répartition par nombre de produits mis en œuvre

| Nombre de produits | Nombre de dossiers |
|--------------------|--------------------|
| 1 | 10 |
| 2 | 11 |
| 3 | 7 |
| 4 | 2 |
| 5 | 1 |
| 6 | 7 |
| 9 | 2 |
| 10 | 1 |
| 22 | 1 |
| Total | 42 |

Parmi les 42 dossiers, une spécialité contenant de l'abamectine a été mise en œuvre seule dans 10 cas. Dans les 32 autres cas, la spécialité contenant l'abamectine était associée à d'autres produits (jusqu'à 22 produits associés).

3.3.2.5. Voies d'exposition

La voie d'exposition est soit unique, soit mixte. Les données sont synthétisées dans le tableau 8.

Tableau 8. Répartition des expositions en fonction de la voie d'exposition

| Voie d'exposition | Nombre d'exposés | % |
|---|------------------|--------------|
| Conjonctivale | 2 | 4,8 |
| Cutanée | 11 | 26,2 |
| Cutanée + respiratoire | 7 | 16,7 |
| Cutanée + respiratoire + Oculaire | 1 | 2,4 |
| Cutanée + respiratoire + orale (manuportée) | 1 | 2,4 |
| Cutanée + Oculaire | 1 | 2,4 |
| Respiratoire | 17 | 40,5 |
| Non précisée | 2 | 4,8 |
| Total | 42 | 100,0 |

Les voies d'exposition sont principalement respiratoires (26), puis cutanée (21), ainsi qu'il est habituel en milieu de travail. Il n'y a pas d'exposition par voie digestive exclusive à proprement parler.

3.3.2.6. Symptomatologie

Les différents signes cliniques sont classés par ordre de fréquence dans le tableau 9. Il y a plus de symptômes (90) que d'expositions, puisqu'un même patient a pu présenter plusieurs symptômes.

Tableau 9. Répartition des symptômes en fonction du nombre d'exposés les ayant présentés

| Signes | n | Symptôme ou biologie | n | % |
|---------------|----|--|----|------|
| Neurologiques | 23 | Céphalées | 12 | 13,3 |
| | | Vertiges ou sensation vertigineuses | 6 | 6,7 |
| | | Dysesthésies | 2 | 2,2 |
| | | Tremblements | 1 | 1,1 |
| | | Troubles de la parole | 1 | 1,1 |
| | | Troubles du sommeil | 1 | 1,1 |
| Digestifs | 18 | Nausées | 9 | 10,0 |
| | | Vomissement | 3 | 3,3 |
| | | Diarrhées | 2 | 2,2 |
| | | Douleur épigastrique | 2 | 2,2 |
| | | Douleurs digestives | 2 | 2,2 |
| Cutanées | 17 | Irritation cutanée | 4 | 4,4 |
| | | Prurit | 3 | 3,3 |
| | | Erythème | 2 | 2,2 |
| | | Oedème local cutané | 2 | 2,2 |
| | | Autres symptômes (alopécie) | 1 | 1,1 |
| | | Dermatite de contact | 1 | 1,1 |
| | | Eczéma | 1 | 1,1 |
| | | Eruption non précisée | 1 | 1,1 |
| | | Erythème / rash | 1 | 1,1 |
| Pâleur | 1 | 1,1 | | |
| Généraux | 9 | Asthénie | 7 | 7,8 |
| | | Amaigrissement | 1 | 1,1 |
| | | Malaise | 1 | 1,1 |
| ORL | 7 | Irritation oropharyngée | 5 | 5,6 |
| | | Irritation des voies aériennes supérieures | 2 | 2,2 |
| Respiratoire | 5 | Gêne respiratoire non précisée | 2 | 2,2 |

| | | | | |
|---------------|-----------|---|-----------|--------------|
| | | Toux | 3 | 3,3 |
| Oculaire | 5 | Conjonctivite / érythème Conjonctival | 2 | 2,2 |
| | | Douleur oculaire | 1 | 1,1 |
| | | Kératite | 1 | 1,1 |
| | | Myosis | 1 | 1,1 |
| Cardiologique | 3 | Hypotension | 1 | 1,1 |
| | | FA paroxystique | 1 | 1,1 |
| | | Anomalie de repolarisation brugadiforme | 1 | 1,1 |
| Autre | 2 | Arthralgies | 1 | 1,1 |
| | | Infertilité | 1 | 1,1 |
| Hépatique | 1 | Augmentation des gamma-GT | 1 | 1,1 |
| Total | 90 | | 90 | 100,0 |

La plupart des symptômes entraient dans le cadre d'un syndrome ébrieux compatible avec une intoxication aiguë par les solvants présents dans la spécialité commerciale contenant l'abamectine. A noter que la N-méthylpyrrolidone a figuré comme solvant dans la spécialité VERTIMEC®. L'Anses a émis un avis le 5 juin 2008 relatif à la demande de changement de composition des préparations phytopharmaceutiques VERTIMEC® et VERTIMEC® Jardin, AGRIMEC® et VERTIMEC HORTI® ; la fiche de données de sécurité de la spécialité VERTIMEC® révisée le 15 mars 2011 ne mentionne plus la présence de N-méthylpyrrolidone. Les co-formulants mentionnés dans les fiche de sécurité récentes sont le cyclohexanol et la 1,2-propanediol. Des signes locaux à type d'irritation de la peau ou des muqueuses sont également compatibles avec la présence de N-méthylpyrrolidone dans la spécialité commerciale.

3.3.2.7. Evolution des cas

Les dossiers d'expositions professionnelles sont détaillés en annexe 6. La gravité est restée faible ou modérée dans tous les cas. L'évolution s'est faite vers la guérison, dans les 4 cas pour lesquels elle est connue. Dans 37 cas l'évolution est restée inconnue. Dans 1 cas elle a été considérée comme séquellaire mais en tout état de cause l'imputabilité des effets à l'abamectine qui n'est pas connu pour être reprotoxique, est douteuse pour ce cas. Il s'agissait d'un horticulteur de 36 ans, à son compte depuis 1994, qui désirait avoir un enfant et chez qui on a diagnostiqué une infertilité en 2006 (altération du spermogramme avec 99% de formes immobiles). Il utilisait depuis 1994 une dizaine de produits différents à base de glufosinate, lambda-cyhalothrine + pyrimicarbe, iprodione, alachlore, méthamidophos, deltaméthrine, paraquat, daminozide, imidaclopride et abamectine. L'exposition a surtout été notable en 1998 et 1999, mais l'infertilité a précédé la période de forte utilisation. L'évolution évaluée 14 mois plus tard montrait une persistance des anomalies mais on ignore de quel type (qualitative ou quantitative).

3.3.3. Expositions volontaires

Une tentative de suicide était en cause dans 2 cas (annexe 7).

- Dans le premier cas, il s'agissait d'une femme de 20 ans. Le nom commercial du produit contenant l'abamectine n'était pas identifié et il était associé à du pyrimiphos et de la perméthrine. La DSI était de 200 ml de l'association des trois principes actifs, sans donnée sur la répartition des trois substances ou sur leur dilution. La gravité était faible puisque seules des douleurs abdominales ont été décrites. La pauvreté du tableau clinique permet de mettre en doute la DSI.
- Dans le deuxième cas il s'agissait d'un patient de 49 ans arrivé chez ses parents en disant avoir ingéré du Lannate® ou du Vertimec® sans autre précision. Il aurait ensuite perdu connaissance. Il a été pris en charge par le SAMU qui à son arrivée a trouvé un patient conscient [Score de Glasgow (GCS) à 15] avec une hémodynamique normale. L'intoxiqué a ensuite vomie, et a eu une hypersialorrhée. Il n'a pas eu de myosis. Aux urgences à 23 heures 50 le patient avait des douleurs abdominales, une diarrhée, une PA à 110/80 mm de Hg, une saturation en oxygène à 98% en air ambiant, un dextrostix à 1,25 g/L, une radiographie pulmonaire normale, une hémoglobine à 17,1 g/dL, des plaquettes à 32 900/mm³, un taux de prothrombine à 100%, une natrémie à 140 mmol/L, une kaliémie à 3,4 mmol/L, une réserve alcaline à 23 mmol/L, des LDH à 413 UI/L, une amylasémie à 149 UI/L et des butyryl-cholinestérases à 342 (N > 4000). le

malade a été traité par Azantac[®], Rivotril[®], Spasfon[®] et Curéthyl[®] (présence de méthanol dans le Lannate[®], non confirmée ultérieurement).

A J1, au service des urgences, à 8 h 45 en pleine visite le patient a désaturé brusquement à 40 % sous O₂ (5L/mn), le GCS est passé à 7, avec un réflexe cornéen présent, une bronchorrhée, une hypersialorrhée, et des fasciculations du visage mais pas de convulsions. Il a fait une inhalation bronchique. Le rythme cardiaque était initialement sinusale à 140 bpm. Un arrêt respiratoire est apparu sur une hypersécrétion bronchique puis la FC est passée à 30 bpm, avant que ne survienne un arrêt cardiaque. Le patient a été intubé ventilé et rapidement massé par le réanimateur pendant 5 minutes. Il a reçu 5 mg X 3 d'adrénaline, associé à 1 mg d'atropine et une alcalinisation. La PA est remontée à 200/120 mm Hg avec un rythme sinusal à 180 bpm, sans reprise de la conscience.

Sur le plan biologique : les transaminases, la créatininémie, l'ionogramme et les CPK étaient sans particularité. Le patient a été transféré en réanimation, sédaté (Hypnovel[®], Fentanyl[®]) et mis sous antibiotiques à visée prophylactique. L'atropine a été administrée en fonction de l'état clinique. Les cholinestérases plasmatiques étaient à 283.

A J2 il n'y avait pas d'amélioration de la symptomatologie : GCS à 3, pupilles intermédiaires symétriques peu réactives, instabilité hémodynamique traitée par dopamine, 5 gamma/kg/mn, sans autre signe à l'examen clinique.

A J3 le Curéthyl[®] a été arrêté.

A J4 le patient était toujours sédaté, hémodynamiquement stable, apyrétique, sous Augmentin[®]. Une sérothèque a été prélevée. Le bilan hépatique était normal, les cholinestérases plasmatiques à 1700 (N > 4000). La sédation a été arrêtée. Le tracé électro-encéphalographique (EEG) est resté quasiment plat.

A J5 le patient était en mydriase bilatérale fixe, avec un GCS à 3, un EEG complètement plat (après arrêt de la sédation depuis 24 heures).

A J6 il a présenté une polyurie de 15 litres. Un diagnostic de mort cérébrale post-anoxique, secondaire à l'arrêt cardio-respiratoire a été posé.

A J8 la réanimation a été arrêtée.

Les analyses toxicologiques ont montré un dosage du méthomyl négatif, mais différentes raisons peuvent l'expliquer, et un taux élevé d'abamectine (1646 µg/L) à H12 de la prise en charge.

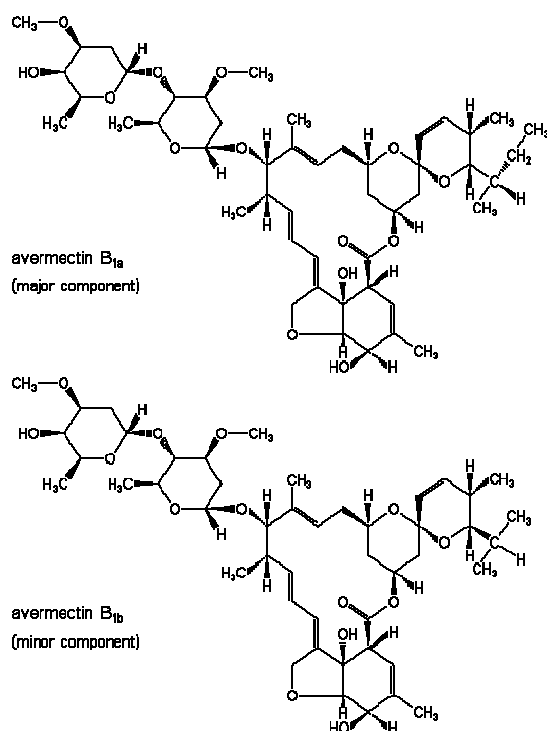
En résumé, deux intoxications volontaires, d'imputabilité non exclue, sont rapportées dans cette étude.

Dans le 1^{er} cas, le fait qu'il s'agisse d'une intoxication avec plusieurs produits phytopharmaceutiques et le manque de données sur la répartition des 3 substances alléguées, la dose totale réellement ingérée ou une dilution éventuelle ne permet pas de parfaire les connaissances sur la dangerosité de l'abamectine dans ce contexte.

Dans le 2^{ème} cas, les intoxications par le méthomyl et l'abamectine sont toutes deux analytiquement avérées ; les effets observés pourraient être complètement expliqués par la prise de méthomyl, même si l'on ne peut exclure. Une participation de l'abamectine et des excipients. L'arrêt cardio-respiratoire survenu une dizaine d'heures après l'admission pourrait expliquer les complications qui ont émaillé l'évolution.

4. Données bibliographiques

L'abamectine, utilisée pour le traitement des arbres fruitiers, légumes et cultures environnementales appartient à la famille des avermectines. L'abamectine que l'on trouve dans le commerce est un mélange de deux avermectines : avermectine B1a (>80%) et avermectine B1b (< 20%) (2), qui sont des lactones macrocycliques naturelles issues de la fermentation d'un actinomycète du sol (*Streptomyces avermitilis*) (3). Les deux composants ont les mêmes propriétés biologiques et toxicologiques (3-4). L'abamectine est chimiquement proche de l'ivermectine (liaison simple entre les carbones 22 et 23 au lieu de liaison double pour l'abamectine).



4.1. Propriétés

Elle est dotée de propriétés acaricides et insecticides. Elle agit par contact et ingestion. Elle pénètre dans la feuille sur laquelle elle a été appliquée ; elle y reste stockée et la protège contre les ravageurs piqueurs et broyeur, ce qui confère au produit une longue durée d'action. Les résidus de surface se dégradent par contact rapidement sous l'action de la lumière. L'abamectine manifeste, à doses réduites, une efficacité, spécialement contre les thrips, les araignées et les larves des mouches mineuses. L'activité contre les pucerons est en général moindre, car ceux-ci prélèvent la sève directement dans les vaisseaux du phloème. L'abamectine est active à tous les stades où le ravageur se nourrit ; elle prévient ou stoppe la formation de galeries par les larves des mouches mineuses. Une nette réduction de la fécondité et de la ponte a été observée chez les femelles entrées en contact avec le produit.

4.2. Mécanisme d'action

L'abamectine est neurotoxique. Elle empêche la transmission de l'influx nerveux des nerfs aux muscles. Les ravageurs sont rapidement paralysés, cessent de se nourrir et meurent après 3 à 4 jours. Elle a un double mécanisme d'action. Les avermectines, agissent en stimulant la production d'acide aminobutyrique, neurotransmetteur inhibiteur GABAergique responsable de l'arrêt de la transmission nerveuse. Contrairement au fipronil, l'avermectine active le canal chlore induisant un effet inhibiteur responsable d'un blocage de l'influx nerveux.

4.3. Devenir dans l'environnement

L'abamectine est faiblement à modérément persistante dans le sol en conditions aérobies avec une demi-vie variant de 14 à 60 jours. Elle est faiblement persistante dans l'eau (demi-vie = 4 jours) et dans les sédiments (demi-vie = 14 à 28 jours) (2). La principale voie de dégradation dans l'eau semble être la photodégradation avec des demi-vies variant de 3,5 à 12 heures. L'abamectine est stable à l'hydrolyse pour des pH entre 5 et 9.

Dans les plantes, l'abamectine subit une dégradation par photolyse.

4.4. Données toxicologiques animales (4)

L'abamectine est très toxique par ingestion chez le rat (DL50 la plus faible 8.7 mg/kg) et par inhalation (0.034 mg/L < CL50 < 0.051 mg/L), ce qui entraîne le classement T+ R26/28 : très toxique par inhalation et ingestion. Elle est en revanche peu toxique par voie cutanée (DL50 > 330 mg/kg chez le rat et > 2000 mg/kg chez le lapin). L'abamectine n'est pas irritante pour les yeux ni la peau et n'est pas un sensibilisant cutané.

Les études de cinétique chez le rat ont montré que l'abamectine est presque totalement absorbée par voie orale (biodisponibilité de l'ordre de 86 %) et est distribuée dans tous les organes et les tissus gras, mais ne possède pas de potentiel d'accumulation. La Cmax plasmatique est atteinte 4 à 8 h après l'administration ; l'abamectine est rapidement éliminée, presque exclusivement par voie fécale. Les principales voies métaboliques chez le rat comprennent des réactions de déméthylation, d'hydroxylation, de clivage du cycle oléandrosyl et d'oxydation (11 métabolites isolés).

Les études court terme menées chez le chien ont montré que la cible de l'abamectine est le système nerveux central (ataxie, tremblements, mydriase, hypersialorrhée) ainsi que le foie (modifications histologiques). La NOAEL de ces 2 études est de 0,25 mg/kg/j. Une étude de 30 jours par inhalation chez le rat a montré une NOAEL de 0,11 mg/kg/j. Une étude de neurotoxicité aiguë et une étude de 90 jours chez le rat ont montré des NOAELs de 0,5 mg/kg et 1,6 mg/kg/j respectivement. Les signes cliniques retrouvaient tremblements, ataxie, diminution des réflexes, respiration irrégulière et une perte de poids à 4 mg/kg/j. La toxicité subchronique élevée justifie le classement T R48/23/25 : risque d'effets graves pour la santé, en cas d'exposition prolongée par inhalation et par ingestion.

L'abamectine n'induit pas de mutations géniques, avec ou sans activation métabolique dans les tests in vitro et n'a pas d'effets clastogènes dans les tests in vitro ou in vivo.

Les études de toxicité chronique et de cancérogenèse ont été menées chez le rat et la souris. Des tremblements, une diminution du gain de poids et une augmentation de la mortalité ont été observés ; la NOAEL a été fixée à 1.5 mg/kg/j chez le rat et à 4 mg/kg/j chez la souris. Aucun effet cancérogène n'a été mis en évidence dans les 2 espèces.

L'étude sur 2 générations chez le rat n'a pas mis en évidence d'effets sur la fertilité, mais une augmentation de la mortalité des nouveaux-nés et des retards de croissance dans les 2 générations. Ces effets n'ont pas cependant pas été jugés suffisants pour entraîner un classement. Dans l'étude de tératogénicité chez le rat, des fentes palatines, des modifications du sexe ratio et une augmentation du nombre de foetus porteurs de variations numériques de côtes lombaires ont été observées. Chez le lapin, l'abamectine a également induit des fentes palatines, des omphalocèles ainsi que des retards d'ossification entraînant la proposition de classement Reprotoxique Catégorie 3 R63, risque possible pendant la grossesse d'effets néfastes pour l'enfant.

Une étude non réglementaire menée chez le singe rhésus juvénile a montré que les premiers signes de toxicité se manifestent par des vomissements pour des doses ≥ 2 mg/kg. Les signes de neurotoxicité à type de sédation et de mydriase marquée apparaissent à la dose de 24 mg/kg.

La dose journalière admissible (DJA ou ADI) et le niveau d'exposition acceptable pour l'opérateur (NEAO ou AOEL) ont été fixés à 0.0025 mg/kg/j, la dose de référence aiguë (DRfA ou ARfD) à 0.005 mg/kg.

Le classement pour AGRIMEC, VERTIMEC et VERTIMEC HORTI est le suivant :

- à partir du 5 juin 2008 : Xn R22 R37 ; N R50/53 ; S46 S60 S61
- avant le 5 juin 2008 : Xn R20/22 R36/38 R43 ; R50/53 DABE

4.5. Données toxicologiques humaines

4.5.1. Données toxicocinétiques

Les données humaines sont pauvres. L'absorption cutanée est probablement faible. L'absorption par inhalation est probablement négligeable compte tenu de la très faible tension de vapeur de la molécule et de la taille des particules dans l'aérosol lors de la pulvérisation ($> 15 \mu\text{m}$). L'absorption digestive est probablement très faible car l'abamectine serait dégradée en milieu acide. Les paramètres seraient en fait proches de ceux de l'ivermectine : absorption orale de 20 à 30% de la dose ingérée, fixation aux protéines plasmatiques d'environ 10%, large volume de distribution (5 L/Kg); faible passage de la barrière hémato-méningée, métabolisme hépatique avec excrétion fécale des métabolites, demi-vie d'élimination de 41 heures. (6)

4.5.2. Données de toxicologie aiguë

Les signes précoces de l'intoxication aiguë sont une mydriase, une ataxie et des tremblements. Des troubles digestifs y sont souvent associés (rôle des excipients). Pour des doses supérieures à 100 mg/kg, on peut observer un coma, une hypotension et des complications à type de pneumopathies d'inhalation possiblement en lien avec les excipients de type solvant.

4.5.3. Cas humains publiés

4.5.3.1. Exposition professionnelle

Des projections cutanées ou oculaires du concentré émulsionnable d'abamectine peuvent provoquer une brûlure chimique en cas de retard à la décontamination. C'est la N-méthylpyrrolidone présente dans l'excipient qui en est responsable (6).

Des vomissements et un état de malaise ont été rapportés chez une agricultrice taiwanaise de 26 ans ayant pulvérisé de l'abamectine dans des conditions non précisées ; il est de ce fait impossible de juger du rôle respectif des solvants et de l'abamectine (7).

Une évaluation de l'exposition a été conduite au début des années 90 en Hollande chez une cinquantaine d'ouvrières de serres florales dont 70% ne portaient pas de gants. L'étude a conclu à l'absence de risque aussi bien lors de l'application de l'insecticide que lors des opérations de coupe et d'assortiment des fleurs traitées, en raison des faibles concentrations d'emploi, de la rapide disparition de l'abamectine de la surface des végétaux et de sa très faible pénétration cutanée (6).

4.5.3.2. Tentatives de suicide

Une série de 19 cas d'exposition à une spécialité contenant 2% d'abamectine a été rapportée dans la littérature. Quatorze de ces intoxications étaient liées à une exposition suicidaire. Quatre de ces 14 patients sont restés asymptomatiques (DSI de 12,5 à 41,7 mg/kg), 4 cas étaient de faible gravité (DSI de 4,2 à 67 mg/kg), 6 étaient jugés sévères (38,5 à 227,3 mg/kg) dont un a évolué vers le décès (88,1 mg/kg) (7). Ces 6 cas ont été marqués par la survenue d'un coma dans les trois heures suivant l'ingestion, une acidose métabolique et une détresse respiratoire sont observées dans 4 cas, une hypotension dans 3 cas et une hypertension dans 1 cas.

Un cas d'intoxication orale avec une DSI de 108 mg/kg a été décrit. La patiente a présenté un coma (GCS = 6), un myosis non serré (3 mm). Une hypotension (< à 80 mm/Hg) qui n'a pas nécessité de prise en charge spécifique, a persisté pendant les 24 à 48 heures suivant l'ingestion, sans autre complication (8). Les pseudo-cholinestérasas plasmatiques étaient normales.

Une intoxication suicidaire a été rapportée chez un patient de 76 ans hypertendu traité. La DSI était de 414,2 mg/kg d'un mélange de diverses avermectine concentrées à 14,5% dont 2,5% était de l'abamectine. Le patient a développé un coma (GCS=3), une hypotension et une détresse respiratoire, un myosis (2,5 mm) une heure après l'ingestion, soit 20 minutes après un lavage gastrique. Des myoclonies des extrémités, puis généralisées sont survenues dans les 24 heures. Le coma a régressé en une dizaine de jours et les myoclonies ont complètement disparu au 8ème jour de l'hospitalisation, mais une polyneuropathie sévère avec persistance des troubles de la conduction nerveuse un mois après l'intoxication a été mise en évidence. (9)

5. Discussion

L'interrogation conduite auprès des centres antipoison et de toxicovigilance et de la Mutualité Sociale Agricole durant la période de 1999 à juin 2012 pour les premiers et 1997 à 2011 pour la seconde a permis de recenser 50 cas d'expositions humaines à l'abamectine parmi lesquels 45 patients présentaient des symptômes dont l'imputabilité était non exclue. Ce nombre de cas peut être considéré comme faible pour la période considérée.

Une surreprésentation géographique est constatée pour les régions Provence-Alpes-Côte d'Azur (22% des cas), Pays de Loire (13,3 %) et départements et territoires d'Outre-mer (2,2 cas par million d'habitant). Elle est difficile à interpréter en l'absence de données de ventes régionales du produit. Cependant le nombre plus élevé de cas rapportés avec l'abamectine pourrait être lié à la forte tradition arboricole et horticole de ces régions. Il est vraisemblable que le nombre d'accidents du travail par région soit un bon reflet de l'activité horticole de la région. Les poly-expositions sont fréquentes et sont principalement le fait des expositions professionnelles. Les hommes sont plus exposés que les femmes. Cette surreprésentation masculine est là encore imputable aux expositions professionnelles.

Les intoxications de la vie courante avec les produits phytopharmaceutiques à usage professionnel contenant de l'abamectine sont en faible nombre, témoignant de l'absence de ces produits sur les

lieux de vie. Elles sont par ailleurs toutes asymptomatiques ou bénignes dans ce contexte, et les symptômes observés sont probablement davantage imputables aux co-formulants qu'à la substance active. Les expositions professionnelles rapportées étaient presque toujours symptomatiques mais leur gravité restait faible ou modérée dans la plupart des expositions, et, là encore, les co-formulants (solvants et N-méthylpyrrolidone) pouvaient le plus souvent suffire à expliquer les effets observés. Les expositions chroniques sont souvent des expositions à de multiples produits avec des chronologies mal renseignées. L'imputabilité de ces quelques cas est d'évaluation difficile et souvent douteuse. Deux expositions volontaires, d'imputabilité non nulle, sont rapportées. Le 1^{er} cas est bénin, malgré l'association à un pyréthrianoïde de synthèse et à un organophosphoré mais le manque de données sur les quantités impliquées ne permet pas d'évaluer la responsabilité de l'abamectine dans ce contexte. Dans le 2^{ème} cas, les rôles respectifs du méthomyl et de l'abamectine dans le décès ne peuvent pas être exclus, mais sont difficilement évaluables. L'arrêt cardio-respiratoire survenu une dizaine d'heures après l'admission pourrait expliquer les complications qui ont émaillé l'évolution. Globalement cette substance ne semble induire ni des intoxications fréquentes, ni des intoxications graves. Cependant le faible nombre de cas d'exposition volontaire recensés invite à conclure prudemment pour ces circonstances d'exposition. Il serait intéressant de suivre l'évolution des cas déclarés avec les spécialités commerciales en milieu professionnel afin de vérifier si le remplacement de la N-méthylpyrrolidone par un autre solvant a permis de limiter les effets indésirables de type irritatif.

Bibliographie

1. Bégau B, Evreux J.C, Jouglard J, Lagier G. Imputabilité des effets inattendus ou toxiques des médicaments. Actualisation de la méthode utilisée en France. *Thérapie* 1985 ; 40 : 111–118
2. Compendium of Pesticide Common Names ; <http://www.alanwood.net/pesticides/abamectin.html>
3. Abamectin Pesticide Information Profiles. ExToxNet database, Oregon State University, USA 1996 ; <http://extoxnet.orst.edu/pips/abamecti.htm>
4. Lankas, G.R and L.R. Gordon. Toxicology in W.C. Campbell (ed.). 1989. Ivermectin and Abamectin. Springer-Verlag, NY.
5. EFSA Scientific Report (2008) 147, 1-106, Conclusion on the peer review of abamectin
6. Testud F, Grillet JP. Produits phytosanitaires : intoxications aiguës et risque professionnels. Chapitre 14 Abamectin. ESKA (ed): 2007 ; 153-156
7. Chung K, Yang CC, Wu ML, Deng JF, Tsai WJ. Agricultural avermectins: an uncommon but potentially fatal cause of pesticide poisoning. *Ann Emerg Med* 1999; 34: 51-57
8. Soyuncu S, Oktay C, Berk Y, Eken C. Abamectin intoxication with coma and hypotension. *Clin Toxicol* 2007; 45: 299-300
9. Sung YF, Huang CT, Fan CK, Lin CH, Lin SP. Avermectin intoxication with coma, myoclonus, and polyneuropathy. *Clin Toxicol* 2009; 47: 686-688

Annexe

Annexe 1. Saisine



signali DSE
pneu repense m
dmaine
copie de D
ca
Pw

Madame Françoise Wéber
Directrice générale
Institut de Veille sanitaire
12, rue du Val d'Osne
94415 Saint-Maurice cedex



Maons-Affort, le 28 JUIN 2012

Dossier suivi par :
Marie-Odile RAMBOURG

Ligne directe :
01 49 77 21 59

Fax direct :
01 49 77 21 80

E-mail :
marie.odile.rambourg@anses.fr

N. Réf. :
MOR/SC 12-0441

Objet : Filles de toxicogénicité sur des produits
de substances phytopharmaceutiques

Pour l'exercice de ses missions, l'Anses a besoin d'accéder à l'ensemble des signalements d'événements indésirables collectés par les CAP-TV, susceptibles d'être liés, notamment, à l'exposition à des produits phytopharmaceutiques, ceci afin d'examiner s'ils sont de nature à remettre en cause les évaluations réalisées.

L'Anses-DPR doit terminer le réexamen des produits phytopharmaceutiques à base d'abamectine au plus tard le 30 avril 2013, suite à l'approbation de cette substance active au titre du règlement (CE) n°1107/2009. Aussi a-t-elle besoin d'une synthèse de tous les cas cliniques enregistrés dans le SICAP, en détaillant :

- Le nombre de cas d'exposition,
- Le nombre de cas symptomatiques,
- Le nombre de cas symptomatiques/nombre de cas d'exposition,
- Le profil des patients,
- La répartition du nombre de cas par circonstance et lieu d'exposition,
- Le nombre de décès et de cas graves.

Par ailleurs l'Anses sera rapporteur du dossier européen de l'évaluation pour le renouvellement de l'approbation de l'amitrole. Il serait intéressant de compléter l'évaluation des données expérimentales par des données cliniques. Aussi l'Anses-DPR aura besoin d'une synthèse des cas cliniques enregistrés dans le SICAP en lien avec une exposition à une préparation à base d'amitrole, en produit unique, sans co-exposition, sauf si associé au thiocyanate d'ammonium ou de sodium.

Le retour de ces synthèses est souhaité expressément dans le courant de la semaine 38 pour la première, et de la semaine 42 pour la seconde.

Le Directeur général

Marc MORTUREUX

Annexe 2. Système d'information des CAPTV : date de disponibilités des données

Sicap

| Centre antipoison et de toxicovigilance | Période d'alimentation de la BNCI |
|--|--|
| Angers | Novembre 1999 – aujourd'hui |
| Bordeaux | Septembre 2007 – aujourd'hui |
| Lille | Septembre 2010 – aujourd'hui |
| Lyon | Novembre 1999 – aujourd'hui |
| Marseille | Janvier 2002 – aujourd'hui |
| Nancy | Novembre 1999 – aujourd'hui |
| Paris | Août 1999 – aujourd'hui |
| Rennes | Janvier 1999 – aujourd'hui |
| Strasbourg | Février 2007 – aujourd'hui |
| Toulouse | Janvier 2000 – aujourd'hui |

Ciguë

Le système d'information du CAPTV de Lille a fonctionné de 1988 à 2010.

Annexe 3. Résumés des cas d'exposition liés à un accident de la vie courante.

| Num Année | Sexe Age (ans) | Substances/spécialités Voie Imputabilité | Produits associés | Signes cliniques et biologiques Gravité | Commentaires |
|------------------------|----------------|---|-------------------|--|---|
| 1 438175*5 2012 | M 50 | Vertimec® Inhalation I ₂ | 0 | Céphalées Asthénie Somnolence Gravité faible | Produit renversé dans sa voiture (quantité inconnue) dans laquelle il est resté plusieurs heures (sans précision) lors d'un voyage pour rentrer à son domicile ce jour. Le patient appelle 3 heures après l'exposition ; les signes sont de faible intensité. |
| 2 146748 LL 1999 | M 17 | Vertimec® Inhalation I ₁ | 0 | Anxiété Gravité faible | L'adolescent a inhalé ce produit contenant des solvants, et a eu une crise d'angoisse. |

Annexe 4. Résumés des cas d'exposition liés à un défaut de perception du risque.

| Num Année | Sexe Age (ans) | Substances/spécialités Voie Imputabilité | Produits associés | Signes cliniques et biologiques Gravité | Commentaires |
|-----------------------|----------------|--|----------------------|---|---|
| 3 39541*1 2001 | M 12 | Vertimec® Orale | Lannate® Polyaxe® | Aucun Gravité nulle | Appel d'un Institut de réadaptation. Lors d'une visite chez un pépiniériste, un enfant de 12 ans a mis dans la bouche d'un autre élève, 1 ou 2 gouttes de liquide d'une seringue ayant contenu Lannate®, Polyaxe® et Vertimec® dilués. Le rinçage de la bouche a été fait aussitôt. L'enfant ne présente pas de symptôme 45 minutes après l'incident. Evolution : l'enfant va bien, il n'a pas présenté de symptôme. |
| 4 5915*7 1999 | F 3,5 | Vertimec® Orale | Rubigan 4® | Aucun Gravité nulle | Appel 1 heure après l'ingestion de 25 ml d'un mélange contenant Vertimec® dilué (5 ml dans 75 ml d'eau) additionné de quelques gouttes de Rubigan 4® dilué (20 ml dans 50 ml d'eau). A H1, aucun symptôme et réserve alcaline à 16,9. Une surveillance clinique et un bilan biologique sont proposés à J0 et J2, ainsi qu'un bilan thyroïdien à J7. Evolution : l'enfant est resté asymptomatique. Les bilans biologique (NFS, ALAT, ASAT, glycémie, PAL, T3, T4, TSH) de J0 et J2 sont restés normaux. Le bilan thyroïdien de J7 sera lui aussi normal. |
| 5 459759*7 2009 | M 1,1 | Vertimec® Orale | 0 | Aucun Gravité nulle | Enfant de 13 mois qui aurait bu, 2h30 auparavant, 10 ml de Vertimec®. L'enfant est asymptomatique, Une surveillance médicale est conseillée. L'évolution est inconnue |

Annexe 5. Résumés des cas d'exposition liés à un accident de jardinage.

| Num Année | Sexe Age (ans) | Substances/spécialités Voie | Produits associés | Signes cliniques et biologiques Gravité | Commentaires |
|-----------------------|----------------|-----------------------------|-------------------|---|---|
| 6 283813*1 2009 | F 36 | Vertimec® Cutanée | 0 | Aucun Gravité nulle | Femme de 36 ans qui s'inquiète d'un contact sur les mains avec du Vertimec®. Le rinçage a déjà été effectué. Evolution guérison |

Annexe 6. Résumés des cas d'expositions professionnelles.

| Num Année | Sexe Age (ans) | Substances/ spécialités Voie | Produits associés | Signes cliniques et biologiques Gravité | Commentaires |
|------------------------|----------------------|---|---|---|---|
| 7 391683*5 2010 | M 38 | AGRIMEC Inhalation I ₂ | Chlorpyriphos éthyl | Vomissement Céphalées Tremblements Gravité faible | Trois jours avant, a traité des pommiers avec 2 produits. Trois jours après, travaille de nouveau dans la parcelle pendant 8 heures, en plein soleil. A 17 heures 30 apparition de vomissements, céphalées, tremblements d'intensité modérée persistant à h3. Evolution inconnue |
| 8 88337*1 2004 | M 49 | VERTIMEC Cutanée I ₁ | Lannate Techn'ufan Trigard Confidor Nimrod | Arythmie Gravité modérée | Horticulteur qui travaille sous serre avec méthomyl, endosulfan, cyromazine, abamectine, imidaclopride, bupirimate, avec masque autonome à adduction d'air, mais ne change pas toujours sa tenue de travail en cas de contamination. Depuis 2002, il a des épisodes de FA paroxystiques, traité par Sotalex, Préviscan, Zocor. Le généraliste demande si il y a un lien? |
| 9 240982*1 2007 | M 56 | VERTIMEC Inhalation I ₁ | | Trouble du rythme Gravité modérée | Agriculteur qui utilise Vertimec, l'exposition non précisée. Le cardiologue demande si l'exposition peut être responsable de malaise, faiblesse, asthénie et anomalie de repolarisation de type Brugadiforme. |
| 10 230893*1 2003 | M 36 | VERTIMEC Inhalation I ₁ | Basta LS Karaté K Rovral Alachlore Tamarin Decis protech Gramoxone Alar 85 Confidor | Infertilité Gravité modérée | Horticulteur qui désire avoir un enfant, chez qui on diagnostique une infertilité en 2006 (altération du spermogramme avec 99% de formes immobiles). Il utilise depuis 1994 différents produits à base de : glufosinate, lambda-cyhalothrine + pyrimicarbe, iprodione, alachlore, méthamidophos, deltaméthrine, paraquat, daminozide, imidaclopride et abamectine. L'exposition a été notable en 1998 et 1999, mais l'infertilité a précédé ces années là. L'évolution, 14 mois plus tard montrait une persistance des anomalies (qualitative ou quantitative ?). Depuis le patient n'est plus exposé au méthamidophos. Il utilise encore le laser mais avec des équipements de protection. Il ne fait plus ni suivi ni bilan car il souhaite adopter |
| 11 297504*1 2009 | M 20 | VERTIMEC Cutanée + Oculaire I ₃ | Karaté avec technologie zéon | Douleur oculaire Gravité faible | Ouvrier agricole travaillant en culture maraîchère sous serre qui a reçu, sur les cheveux et les vêtements, une projection d'un mélange dilué d'abamectine et de lambda-cyhalothrine (50 et 100 ml de respectivement dans 1000 L d'eau). Le patient a été douché et ne présente qu'une sensation d'irritation oculaire. Evolution : guérison |
| 12 111587*4 2003 | F 33 | VERTIMEC Cutanée | Aucun | Aucun | Traitait des gerbera avec une protection en textile non-tissé. Désadaptation du tuyau du pulvérisateur et projection cutanée ayant traversé la protection. Rinçage effectué 5 minutes après. Pas de symptôme 20 minutes après. |
| 13 323612*4 2008 | M 60 | VERTIMEC Inhalation I ₁ | Aucun | Vertiges Céphalées Asthénie Hypotension Gravité faible | Traitait sous serre et a inhalé pendant 15 minutes un aérosol de Vertimec. 24 heures plus tard, apparition de sensations vertigineuses, céphalées occipitales, asthénie et hypotension à 10. Les signes persistent à h 48. Evolution auprès du généraliste : guérison sans séquelles, sans examen complémentaire ni traitement |
| 14 315870*5 2007 | M 45 | VERTIMEC Cutanée I ₃ | Topsin Dithane duo | Irritation cutanée Gravité faible | A gardé plusieurs heures un T-shirt souillé par 3 produits dilués. A présenté une irritation cutanée (creux axillaire et mamelon) pendant 36 heures. Guérison |
| 15 317315*5 2007 | M 35 | VERTIMEC Cutanée I ₃ | Aucun | Irritation cutanée Gravité faible | Contact cutané en rangeant un bidon (en short). Apparition rapide, au niveau du creux poplité et de la cuisse, d'une brûlure du premier degré traitée par Biafine. |
| 16 63443*5 2004 | M 35 | VERTIMEC Cutanée + inhalation I ₁ | Aucun | Vertiges Asthénie Gravité faible | 24 heures après une exposition à de petite quantité de Vertimec, a présenté des vertiges et une asthénie. A déjà consulté son généraliste |
| 17 96856*5 2005 | F 45 | VERTIMEC Cutanée + Inhalation + Oculaire I ₂ | Lannate 25 WP Nimrod | Douleurs digestives Nausées Vertiges Gravité faible | A pulvérisé le mélange pendant 3 heures, avec une lance derrière le tracteur, sur des cucurbitacés, sous serre, avec masque mais sans combinaison. Présente des douleurs digestives, des nausées et des vertiges, et sent encore les produits, 7 heures après la fin de l'exposition, malgré la douche prise. CO négatif (3,8% chez un fumeur). |
| 18 339902*5 2008 | F 33 | ABAMECTINE Inhalation I ₂ | Orytis Beta-([1,1'- biphenyl]-4-yloxy)- alpha-tert-butyl- 1H-1,2,4-triazole- 1-éthanol | Vomissement Céphalées Gravité faible | A travaillé dans une serre chauffée où le produit Orytis avait été passé de façon habituelle 6 jours avant (20 personnes étaient exposés, 2 incommodées). Est revenue travailler 6 jours + tard, 3 produits ont été pulvérisés et elle présente des céphalées et des vomissements. Hospitalisation pour dosage CO |

| | | | | | |
|--|---------|---|---|---|--|
| 19 306887*5 2007 | M 52 | VERTIMEC Cutanée I₁ | Apollo 50 SC | Prurit Erythème Gravité faible | A reçu, la veille, une projection sur le visage d'un mélange de ces 2 produits. A h 24 présente une éruption cutanée prurigineuse. |
| 20 39154*5 2003 | M 24 | VERTIMEC Cutanée + inhalation I₁ | Lannate 25 WP | Myosis Nausées Asthénie Gravité faible | A passé ces 2 produits sous une serre, avec un pulvérisateur à main, sans protection pendant 1 heure. Les signes ont débuté 45 minutes après et persistent 2 heures après. |
| 21 85881*5 2005 | M 63 | VERTIMEC Cutanée + inhalation I₁ | Colchimax Allopurinol | Vertige Nausées Gravité faible | A pulvérisé dans une serre avec une lance (tracteur en dehors de la serre), pendant 1 heure, Il portait des manches longues et un masque à cartouche. Les signes ont débuté 5 heures après l'exposition et persistent à j3. Un traitement par Colchimax et allopurinol a été introduit 2 jours avant. Le généraliste penche pour un vertige organique mais a quand même arrêté le Colchimax. |
| 22 94778*5 2005 | M 58 | ABAMECTINE Inhalation I₂ | Apollo 50 C Techn'acid | Asthénie Céphalées Nausées Gravité faible | A pulvérisé ces trois produits sur des œilletons le matin même. Se plaint d'asthénie, céphalées et nausées |
| 23 76081*10 2002 | M 50 | VERTIMEC Inhalation | Aucun | Dysesthésies Trouble de la parole Nauséux Pâleur | Horticulteur a manipulé dans des conditions d'utilisation non spécifiées. Le soir même, apparition de dysesthésies du membre supérieur droit, sans parésie, accompagnées de trouble de la parole et sensation de propos incohérents, état nauséux et pâleur. Les symptômes ont duré environ 5 minutes, sans céphalée ni palpitation. Le patient a été hospitalisé le lendemain. L'examen neurologique initial était normal, ainsi que l'ECG. Devant ces dysesthésies passagères, les diagnostics d'AIT ou d'épilepsie partielle ont été évoqués. Un TDM cérébral était normal. Evolution 10 ans après, le patient ne se souvient pas de cet épisode. Depuis il se protège systématiquement lors de l'utilisation de Vertimec et n'a pas présenté d'épisode similaire depuis 10 ans. Guérison |
| 24 74652*10 MSA 200247085 2002 | M 38 | VERTIMEC Cutanée + Inhalation I₁ | ORYTIS (Pyréthrinés) | Erythème Prurit Gravité faible | Agriculteur, qui a pulvérisé ces pesticides dilués sous serre (application mécanisée) sans masque, pendant 2 heures. A eu un contact cutané direct du visage avec le feuillage traité. N'a pas d'ingéré d'alcool. A présenté une rougeur du visage avec prurit. A bénéficié d'une surveillance hospitalière et un arrêt de travail de 3 jours. |
| 25 335005*10 2010 | M 53 | ABAMECTINE Inhalation I₂ | Aucun | Gêne respiratoire non précisée Gravité faible | Agriculteur qui, la veille vers 10 heures, a travaillé dans son champ (durée d'exposition non précisée) avec un masque de mauvaise qualité. Il aurait présenté une gêne respiratoire au moment de l'exposition. |
| 26 Ciguë 568761 2005 | M 24 | VERTIMEC Inhalation I₂₁ | Confidor Lannate | Dysesthésies Douleurs digestives Céphalées Autres symptômes (alopécie) Gravité modérée | Ouvrier agricole (culture de melon à la Guadeloupe) utilisant sans protection Confidor, Vertimec et Lannate et présentant une alopécie, des céphalées et des douleurs digestives. Les symptômes sont apparus il y a 6 mois, de façon concordante avec l'utilisation nouvelle de ces produits |
| 29 2000 22020 | M 52 | VERTIMEC Inhalation I₁ | Cryptonol liquide Lannate 20 L Octave Valoris | Irritation des voies aériennes supérieures Troubles du sommeil Céphalées Arthralgies Gravité faible | Application manuelle de la bouillie. Epandage avec pulvérisateur manuel à réservoir dorsal, sans port de gants, mais port de masque à cartouche filtrante. Epandage pendant 1h30 à 2h. Apparition d'un syndrome grippal 12 heures après l'exposition. Imputabilité douteuse pour l'ensemble des préparations considérées |
| 30 2000 49123 | M 26 | VERTIMEC Inhalation I₃ | Aucune | Gêne respiratoire non précisée Gravité faible | Application manuelle de la bouillie. Exposition pendant 2 heures dans un local clos à température <25°C, d'un salarié en horticulture. Port de protections respiratoires et cutanées semblant adaptées. Gêne respiratoire survenant 2 heures après fin de l'exposition et récidivant à chaque exposition. |
| 31 2001 68019 | F 36 | VERTIMEC Inhalation I₂ | Agroxone 50 Hostaquick CE Lannate 20 L Saprol DC Techn'ufan | Toux Irritation oropharyngée Gravité faible | Intoxication collective de 6 salariés d'une entreprise horticole survenue en serre. Epandage sur le sol de restes de 2,4-M C P A, hepténophos, méthomyl, triforine, endosulfan. Lors du chauffage de la serre, les salariés ont ressentis des symptômes d'irritation des voies aériennes, toux et irritation oropharyngée, ayant disparu sans séquelle après arrêt de l'exposition. Les plantes n'ont pas résisté au traitement. |

| | | | | | |
|----------------------|---------|---|--|---|---|
| 32 2001 68020 | F ? | VERTIMEC Inhalation I₂ | Agroxone 50 Hostaquick CE Lannate 20 L Saprol DC Techn' ufan | Toux Irritation oropharyngée Gravité faible | Idem |
| 33 2001 68021 | M 36 | VERTIMEC Inhalation I₂ | Agroxone 50 Hostaquick CE Lannate 20 L Saprol DC Techn' ufan | Toux Irritation oropharyngée Gravité faible | Idem |
| 34 2001 68022 | M 31 | VERTIMEC Inhalation I₂ | Agroxone 50 Hostaquick CE Lannate 20 L Saprol DC Techn' ufan | Asthénie Foie - Induction Enzymatique Gravité faible | Idem mais asthénie et augmentation des gamma-GT. L'asthénie a disparu et les gamma-GT se sont normalisées après arrêt de l'exposition. |
| 35 2001 68023 | M 45 | VERTIMEC Inhalation I₂ | Agroxone 50 Hostaquick CE Lannate 20 L Saprol DC Techn' ufan | Irritation oropharyngée Douleur épigastrique Gravité faible | Idem + Survenue d'épigastralgies. Les symptômes ont régressé sans séquelle. |
| 36 2001 68024 | M ? | VERTIMEC Inhalation I₂ | Agroxone 50 Hostaquick CE Lannate 20 L Saprol DC Techn' ufan | Irritation oropharyngée Conjonctivite / érythème Conjonctival Gravité faible | Idem + conjonctivite ayant régressé sans séquelle |
| 37 2002 38069 | F 19 | VERTIMEC Cutanée + inhalation I₁ | Bonzy Lannate Rocky | Céphalées Irritation des voies aériennes supérieures Dermatite de contact Gravité faible | Intervention sur culture après traitement. Exposition indirecte lors du nettoyage de pots de géranium en serre. Contact cutané avec des plantes qui ont été traitées 24 à 48 heures auparavant. Responsabilité des produits phytosanitaires dans la survenue des céphalées et de l'irritation des voies aériennes : plausible. Responsabilité des produits phytosanitaires dans la survenue de la dermatite : douteuse. |
| 40 2003 45085 | M 26 | VERTIMEC HORTI Oculaire I₃ | Aucun | Conjonctivite / érythème Conjonctival Gravité faible | Application de la bouillie avec pulvérisateur à dos pendant 2 heures. Port de gants, demi-masque facial à cartouches. Irritation oculaire survenue immédiatement et qui a régressé sans séquelle en 1 journée. Récidive de la symptomatologie à chaque exposition. Symptomatologie attribuée aux solvants (hexanol et N-méthylpyrrolidone). |
| 41 2003 381007 | M 25 | VERTIMEC Inhalation I₁ | Baycor 300 | Céphalées Diarrhées Vertiges Nausées Gravité faible | Stockage, déstockage, déconditionnement. Préparation d'une bouillie. Transport du produit. Nettoyage, entretien du matériel et/ou d'un EPI. Exposition pendant 2 heures à l'intérieur d'un local. Port d'EPI adaptés. Survenue immédiate de céphalée, nausées, vertiges. Diarrhée survenue 24 heures plus tard; Imputabilité douteuse. |
| 42 2004 37200 | F 56 | VERTIMEC Cutanée I₃ | Confidor Dazide 85 Dicarzol 200 Lannate 20 L Mesuroil RF antilimace Sandozebe Saprol Talstar | Oedème local cutané Erythème / rash Gravité faible | Intervention sur culture après traitement. Salariée agricole en horticulture, exposée en serre à des plantes traitées 14 heures auparavant. Pas de port d'équipement de protection. Œdème et érythème des paupières et des joues, de chronologie professionnelle, récidivant lors du travail en serre. Pas de test épicutané réalisé avec les produits. |
| 43 2005 44055 | M 53 | VERTIMEC respiratoire, cutanée et digestive (manuportée I₁ | Mocap | Nausées Céphalées Asthénie Vomissement Gravité faible | Application mécanisée de la bouillie. Pulvérisation à jet projeté avec tracteur à cabine fermée. Exposition pendant 7 heures. Interruption du travail pour manger, sans changement de vêtements. Survenue de céphalées 5 heures après le début du traitement, puis survenue de nausées et de vomissements. Régression des symptômes en 12 heures, sans séquelles. Le rôle du VERTIMEC est douteux. |
| 44 2005 69168 | M 30 | VERTIMEC Oculaire I₂ | Aucun | Kératite Gravité modérée | Salarié agricole. Stockage, destockage, déconditionnement |
| 45 2006 16060 | M 52 | VERTIMEC Cutanée I₂ | Metover | Oedème local cutané Irritation cutanée Gravité faible | Application manuelle de la bouillie. Exposition pendant 4 heures à l'extérieur au brouillard de pulvérisation. Port de gants, et d'un demi-masque à cartouches. Survenue le lendemain d'un œdème du front et des paupières, compatible avec l'exposition aux solvants présents dans le VERTIMEC (hexanol et N-méthylpyrrolidone). |

| | | | | | |
|---------------------|---------|---|---|--|--|
| 46 2006 62112 | M 59 | VERTIMEC Cutanée I₁ | Kelthane- MF miticide | Eruption non précisée Gravité faible | Stockage, destockage, déconditionnement. Eruption cutanée survenant chaque année après manipulation de chrysanthèmes traités 1 mois auparavant. Absence de réalisation de tests épicutanés avec les produits. Le rôle des chrysanthèmes est suspecté dans la survenue de la symptomatologie. Cependant, le rôle du traitement des plantes par Vertimec est également plausible en raison de la répétition de la symptomatologie. Les plantes traitées étaient conservées emballées dans des films plastiques et on ne sait pas si elles étaient exposées à la lumière : donc une éventuelle photodégradation de l'abamectine à la lumière ne peut être affirmée. |
| 47 2007 03164 | M 51 | VERTIMEC Cutanée I₁ | Chima-endo 350 Enduro Insegar Nexter Pro Pirimor G Techn'ufan Ultracide 20 liquide Zolone FLO | Céphalées Diarrhées Vertiges Nausées Douleur épigastrique Gravité faible | Stockage, destockage, déconditionnement. Préparation d'une bouillie. Application manuelle de la bouillie. Application mécanisée de la bouillie. Nettoyage, entretien du matériel et/ou d'un EPI. Intervention à proximité d'un traitement en cours. Remplissage du matériel. Arboriculture. |
| 48 2007 34113 | M 47 | VERTIMEC Cutanée I₁ | Acryptane Anvil liquide Bouillie bordelaise sans précision Cascade, Corail Delfin, Dursban 2 Forum Gusathion XL Karate avec technologie zéon Lannate, Legend Masai, Nissorun Panthéos Pirimor G, Prosper Quadris max, Score Syllit, Topaze | Altération de l'état général Amaigrissement Irritation cutanée Prurit Gravité faible | Stockage, destockage, déconditionnement. Préparation d'une bouillie. Transport du produit. Application manuelle de la bouillie. Application mécanisée de la bouillie. Nettoyage, entretien du matériel et/ou d'un EPI. Destruction emballage ou reliquat de bouillie. Intervention à proximité d'un traitement en cours. Intervention sur culture après traitement. |
| 49 2011 26011 | M 41 | VERTIMEC Inconnue I₁ | Topsin | Céphalées Gravité faible | Application manuelle de la bouillie. Exposition durant 2 heures en station de semences légumières. Application à la lance. EPI adaptés. |
| 50 1998 44022 | F 25 | VERTIMEC Inhalation I₂ | Apollo 50 SC Lanate 20 L Nimrod | Céphalées Nausées Gravité faible | Application mécanisée de la bouillie par une salariée en horticulture, exposée pendant 3 heures dans un local clos avec température ambiante >25°C. Elle portait des protections cutanées et respiratoires adaptées. Survenue 1 heure après la fin de l'exposition, de céphalées et nausées ayant régressé sans séquelle. Mêmes symptômes lors d'une utilisation antérieure. Imputation plausible au solvant présent dans le Vertimec. |
| 51 1998 49020 | F 22 | VERTIMEC Cutanée I₃ | Trigard 75 WP | Eczéma | Intervention sur culture après traitement. Eczéma chronique du poignet droit, de chronologie professionnelle chez une salariée en floriculture chargée de la cueillette de plantes qui sont traitées par d'autres personnes. Intervalle de temps entre traitement et cueillette des plantes : 48heures. |
| 52 1998 69230 | H 51 | VERTIMEC Inhalation + Cutanée I₃ | Lannate 20 L PEG 200 | Malaise Acouphènes/Bour donnements d'oreilles Asthénie Gravité faible | Intervention sur culture après traitement. Exposition en serre par forte chaleur, 4 jours après traitement par canons ultra-bas volumes. Exposition par voie respiratoire et cutanée (mains, bras et jambes nus) lors de l'éboutonnage de rosiers. Récidive des symptômes après chaque exposition. Arrêt de travail de 5 jours. Guérison sans séquelle. |

Annexe 7. Résumés des cas d'expositions liés à une tentative de suicide.

| Num Année | Sexe Age (ans) | Substances/ spécialités Voie Imputabilité | Produits associés | Signes cliniques et biologiques Gravité | Commentaires |
|------------------------|----------------|--|-------------------------------------|--|--|
| 27 355123*5 2009 | F 20 | Abamectine Orale I ₂ | Perméthrine Pirimiphos méthyl | Douleur abdominale basse Gravité Faible | Tentative de suicide, avec pyrimiphos, perméthrine et abamectine. La DSI est de 200 ml. La patiente aurait présenté des douleurs abdominales. Evolution : la patiente va bien, elle n'a pas présenté de signe de type organophosphorée, ni de convulsions et pas de lésion corrosive locale (contrairement aux allégations initiales). J0 : Le patient est arrivé chez ses parents en disant qu'il en avait ingéré du Lannate [®] ou du Vertimec [®] sans autre précision, aurait ensuite perdu connaissance. Dans la nuit du, il est pris en charge par le Samu qui à son arrivée trouve un patient avec un Score de Glasgow (SG) à 15 et une hémodynamique normale. Il a vomi, et a une hypersialorrhée. Il n'a pas de myosis. Aux urgences à 23 heures 50 locale : Douleurs abdominales, diarrhée, TA=11/8, SaO ₂ =98%, dextostix=1,25 g/L, RP normale, Hb=17,1 g/dL, GB=11400, plaquettes=32 9000, TP=100%, Na=140, K=3,4, RA=23, Buthyl-cholinestérases=342 (N 4000), LDH=413, amylasémie=149. Traité par Azantac [®] , Rivotril [®] , Spasfon [®] , Curéthyl [®] . J1 : au service des urgences, à 8 h 45 en pleine visite le patient a désaturé brusquement à 40 % sous O ₂ (5 L/mn), le SG est passé à 7, avec un réflexe cornéen présent, une bronchorrhée, une hypersialorrhée, une inhalation bronchique et des fasciculations du visage mais pas de convulsions. La FC était initialement sinusale à 140 bpm. Un arrêt respiratoire est apparu sur une hypersécrétion bronchique puis la FC est passée à 3 bpm avant qu'un arrêt cardiaque ne s'installe. Le patient a été intubé ventilé et rapidement massé par le réanimateur pendant 5 minutes. Il a reçu 5 mg X 3 d'adrénaline + 1 mg d'atropine + alcalinisation. La TA est remontée à 20/12 avec un rythme sinusal à 180 bpm, sans reprise de la conscience depuis ce jour. |
| 27 28268*7 2000 | M 49 | Vertimec [®] Orale I ₁ | Lannate 25 WP [®] | Vomissements Coma Détresse respiratoire Diarrhée Douleur abdominale basse Encombrement / hypersécrétion Fasciculations / myoclonies Hypersialorrhée Mydriase Polyurie Tachycardie Hypertension artérielle Hypotension artérielle inférieure à 80mm Hg, Trouble du rythme cardiaque Arrêt cardiaque Décès Gravité forte | Sur le plan biologique : les transaminases, la créatininémie, le ionogramme et les CPK étaient sans particularité. Le patient a été transféré en réanimation, sédaté (Hypnovel [®] , Fentanyl [®]) et mis sous antibiotiques à visée prophylactique. Il était toujours sous Curéthyl [®] . L'atropine a été administrée en cas de besoin. Les cholinestérse plasmatique étaient à 283 J2 : pas d'amélioration de la symptomatologie : SG à 3, pupilles intermédiaires symétriques peu réactives, instabilité hémodynamique traitée par de dopamine, 5 gamma/kg/mn. Pas d'autres signes à l'examen clinique. J3 : arrêt du Curéthyl [®] J4 : patient sédaté, hémodynamique stable. Apyrétique, sous Augmentin [®] . Sérothèque prélevée. BH normal, Cholinestérases plasmatiques = 1700 (N 4000). Arrêt de la sédation. Le tracé EEG était quasiment plat J5 : Mydriase bilatérale fixe, SG à 3, EEG complètement plat (après arrêt sédation depuis 24 heures) J6 : a eu une polyurie insipide de 15 litres. Diagnostic de mort cérébrale post-anoxique, secondaire à l'arrêt cardio-respiratoire J7 : diurèse abondante (rôle de la dopamine) ; dopamine arrêtée. Stabilité hémodynamique sous 5 mg/h d'adrénaline. Dans la soirée, hypokaliémie importante, compensée au PSE, injection de Minirin [®] . J8 : arrêt de la réanimation ; SG à 3, mydriase bilatéral, bradycardie, hypotension puis arrêt cardiaque Résultats toxicologiques : Dosage du méthomyl négatif, mais différentes raisons peuvent l'expliquer ; abamectine taux élevé à H12. |