

COMITE DE COORDINATION DE TOXICOVIGILANCE

Président : Dr Robert GARNIER (CAP Paris) ; Vice-président : Dr Philippe SAVIUC (CTV Grenoble)
Secrétariat scientifique : Dr Sandra SINNO-TELLIER (InVS)
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, DGS

Cas d'exposition à l'aminotriazole seul ou associé à un thiocyanate (ammonium, sodium)

Rédigé à la demande de l'Anses

Novembre 2012

Rapporteurs :
Patrick Nisse, CAPTV de Lille
Emmanuel Puskarczyk, CAPTV de Nancy
Marie-Odile Rambourg, Anses

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 téléphonique à l'urgence toxicologique et de suivi de dossiers. L'interrogation de la Base Nationale de Produits et Composition (BNPC) du Sicap a été réalisée par Emmanuel Puskarczyk, et celle de la Base Nationale de Cas d'Intoxication (BNCI) par Philippe Saviuc. L'interrogation de la base des cas de Phyt'Attitude a été réalisée par Christine Hermouet. La rédaction a été principalement portée par Patrick Nisse.

Validation

Ce rapport a été :

- validé par le GT Phytovveille le : 28 novembre 2012
- validé par la cellule opérationnelle le : 07 janvier 2013
- validé par le Comité de coordination de la toxicovigilance le : 20 mars 2013

Diffusion

- CAPTVs, Ansm, Anses, DGS, InVS, MSA
- Site des CAPTVs

Table des matières

PRINCIPALES ABREVIATIONS	4
RESUME	5
1. CONTEXTE	6
2. MATERIEL ET METHODE	6
2.1. CAS ENREGISTRES DANS LE SYSTEME D'INFORMATION DES CAPTV	6
2.2. CAS ENREGISTRES PAR LA MSA	7
2.3. ANALYSE DES CAS	7
3. RESULTATS	7
3.1. CAS DES CAPTV	8
3.2. CAS DE LA MSA	8
3.3. ANALYSE DE L'ENSEMBLE DES CAS D'EXPOSITION SYMPTOMATIQUES	8
3.4. ANALYSE DES CAS D'EXPOSITION PROFESSIONNELLE	10
3.5. ANALYSE DES CAS D'EXPOSITION ACCIDENTELLE	11
3.6. ANALYSE DES CAS D'EXPOSITION VOLONTAIRE	11
3.7. EVOLUTION DES CAS	12
4. DONNEES BIBLIOGRAPHIQUES	12
4.1. PROPRIETES.....	12
4.2. DONNEES TOXICOLOGIQUES ANIMALES	12
4.2.1. <i>Toxicocinétique</i>	12
4.2.2. <i>Toxicité aiguë</i>	12
4.2.3. <i>Toxicité subaiguë</i>	13
4.2.4. <i>Toxicité chronique</i>	13
4.2.5. <i>Toxicité pour la reproduction</i>	13
4.2.6. <i>Valeurs toxicologiques de référence, classement</i>	13
4.3. DONNEES TOXICOLOGIQUES HUMAINES	13
4.3.1. <i>Toxicité aiguë</i>	13
4.3.2. <i>Toxicité chronique</i>	14
5. DISCUSSION	14
6. REFERENCES	15
7. ANNEXES	16
7.1. ANNEXE 1 : SAISINE.....	16
7.2 ANNEXE 2 : LISTE DES AGENTS D'INTERET SELECTIONNES EN BNPC.....	17

Principales abréviations

ADI	Acceptable Daily Intake (cf DJA)
ADME	Absorption, Distribution, Métabolisme, Elimination
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 (cf NEAO)
ARfD	Acute Reference Dose (cf DRfA)
BNCI	Base Nationale des Cas d'Intoxication
BNPC	Base Nationale des Produits et Compositions
CAPTIV	Centre Antipoison et de Toxicovigilance
CAS	Chemical Abstract Service
CCTV	Comité de Coordination de Toxicovigilance
CTV	Centre de Toxicovigilance
CIRC	Centre International de Recherche sur le Cancer (cf IARC)
CMR	Cancérogène, Mutagène, Reprotoxique
DGS	Direction Générale de la Santé
DJA	Dose Journalière Admissible (cf ADI)
DRfA	Dose de Référence Aiguë (cf ARfD)
DSI	Dose Supposée Ingérée
DSENO	Dose Sans Effet Nocif Observable (cf NOAEL)
FC	Fréquence Cardiaque
GCS	Glasgow Coma Score (Score de Glasgow)
GT	Groupe de Travail
HTA	Hypertension Artérielle
IARC	International Agency for Research on Cancer (cf CIRC)
IMV	Intoxication Médicamenteuse Volontaire
MSA	Mutualité Sociale Agricole
NEAO	Niveau d'Exposition Acceptable pour l'Opérateur (cf AOEL)
NOAEL	No Observable Adverse Effect Level (cf DSENO)
PA	Pression Artérielle
PAS	Pression Artérielle Systolique
PAD	Pression Artérielle Diastolique
SA	Substance Active
SICAP	Système d'Information des Centres Antipoison

Résumé

L'aminotriazole est une substance dotée de propriétés herbicides, famille des triazolés.

Une interrogation a été conduite durant la période du 1^{er} janvier 1999 au 20 juin 2012, sur la base des cas enregistrés par les centres antipoison et de toxicovigilance et sur la période 1997-2012 pour les cas enregistrés par le réseau Phyt'Attitude de la Mutualité Sociale Agricole. Elle a permis de recenser 41 cas d'expositions humaines à l'aminotriazole seul ou associé à du thiocyanate d'ammonium ou de sodium parmi lesquels 12 patients présentaient des symptômes dont l'imputabilité était possible.

Compte tenu de la faiblesse des effectifs, il est difficile d'interpréter la répartition géographique et la distribution annuelle des cas. Depuis 2010, aucun cas n'a été signalé aux CAPTV et un cas a été déclaré à la MSA.

Le sex ratio Homme/Femme était de 6. L'âge médian était de 44 ans, l'âge moyen de 44,7 ans. Les extrêmes étaient de 3 ans et 78 ans.

La spécialité n'a pas pu être déterminée dans 42% des cas (5/12). Quatre spécialités sont mises en cause pour les 7 autres cas.

Les circonstances d'exposition étaient celles prévisibles ; hormis 1 défaut de perception du risque, 2 expositions alimentaires, 1 exposition au cours du jardinage, 2 tentatives de suicide, les 6 circonstances professionnelles représentaient la moitié des expositions (5 aiguës et 1 chronique).

Les 6 expositions professionnelles concernaient des hommes. L'exposition par voie cutanée était le plus souvent en cause. La plupart des symptômes entraient dans le cadre d'une irritation cutanée ou d'une intolérance aux odeurs.

Pour les autres expositions accidentelles, la symptomatologie observée n'est pas spécifique et l'imputabilité douteuse (non exclue) dans les 4 cas.

Les tentatives de suicide étaient au nombre de deux. Dans un cas, une simple irritation oropharyngée a été observée. Dans le deuxième cas, le patient a présenté un syndrome confusionnel pour lequel l'imputabilité de l'aminotriazole est non exclue.

Un cas seul cas d'évolution fatale, où l'aminotriazole était associé à du thiocyanate d'ammonium a été publié dans la littérature (Legras et al, 1996). Sur la base de cette étude, il apparaît que cette substance, quand elle est seule en cause, n'induit ni des intoxications fréquentes, ni des intoxications graves lors d'une exposition aiguë. Cependant le faible nombre de cas d'expositions recensés ne permet pas d'être affirmatif quant à l'innocuité de l'aminotriazole.

1. Contexte

L'Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail (Anses) a sollicité le Comité de coordination de toxicovigilance (CCTV) pour que soit réalisée une évaluation des cas d'intoxication par l'aminotriazole, seul ou associé au thiocyanate d'ammonium ou de sodium, notamment lors de l'exposition professionnelle. Cette demande s'inscrit dans le cadre du ré-examen à 10 ans des substances actives entrant dans la composition des produits phytopharmaceutiques, conformément au règlement CE 2009/1107 (cf. saisine du 19 janvier 2012 en annexe 1).

L'aminotriazole (amitrole) est un herbicide de la famille des triazoles (3-amino-1,2,4-triazole). C'est un désherbant non sélectif utilisé en France contre les graminées et les dicotylédones, dans les vignobles et les vergers, dans les voiries (route, voies ferrées, trottoirs) et les aires industrielles, dans les allées et jardins publics et les jardins particuliers [1]. Il peut être utilisé en association avec d'autres herbicides (diuron, glyphosate, acifluorfen, 2,4-D, isoxaben, oxyfluorfen). L'association avec le thiocyanate d'ammonium (ou de sodium) est d'un intérêt toxicologique particulier car ce dernier, qui agit en tant qu'activateur sur les végétaux partage le même organe-cible, la thyroïde, chez les mammifères et chez l'homme.

Le but de ce travail est d'analyser les cas d'exposition à des spécialités à base d'aminotriazole, associé ou non à du thiocyanate d'ammonium (ou de sodium) au sein de la même spécialité, collectés et enregistrés par les centres antipoison et de toxicovigilance (CAPTV) dans leur système d'information (Sicap) et par la MSA, dans son réseau Phyt'Attitude.

2. Matériel et méthode

Il s'agit d'une étude rétrospective des cas enregistrés dans le système d'information des CAPTV et de la MSA.

2.1. Cas enregistrés dans le système d'information des CAPTV

Définitions

- Un cas est un patient symptomatique exposé à l'une des spécialités d'intérêt qui a fait l'objet d'un appel à un centre antipoison entre le 1^{er} janvier 1999 et le 20 juin 2012, à l'exclusion de l'association de toute autre spécialité.
- Une spécialité d'intérêt est un mélange à base d'aminotriazole associé ou non à du thiocyanate d'ammonium ou de sodium, à l'exclusion d'une association à une autre matière active dans la même spécialité.

Sélection des spécialités d'intérêt

Elles ont été identifiées par interrogation de la base nationale des produits et des compositions (BNPC) à partir des compositions déclinées et d'une recherche textuelle. A partir de cette sélection initiale ont été retenues les seules spécialités à base d'aminotriazole ou associant à l'aminotriazole exclusivement du thiocyanate d'ammonium ou de sodium (spécialités/agents d'intérêt). Cette sélection a été validée à partir des informations issues de la base phy2x (Anses).

Sélection des cas

Elle a été réalisée par l'interrogation de la base nationale des cas d'intoxication à partir des spécialités/agents d'intérêt, en retenant les seuls cas symptomatiques survenus à la suite d'une mono exposition à l'un de ces agents.

2.2. Cas enregistrés par la MSA

Toute personne exposée au cours de son activité professionnelle en agriculture à au moins une spécialité commerciale contenant de l'aminotriazole seul ou associé à du thiocyanate d'ammonium ou de sodium, et présentant une symptomatologie aiguë ou chronique 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. Analyse des cas

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) : événement imprévu survenu au cours des activités quotidiennes, différent de ceux prévus par les items du thésaurus
- défaut de perception du risque (circonstance accidentelle lié à un) : exposition accidentelle liée à l'incapacité du patient à analyser la dangerosité potentielle de la situation (enfant, dément, autiste ou patient ayant un autre trouble neuropsychiatrique...)
- 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, 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) 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 de pharmacovigilance [2]. Elle est cotée comme :

- exclue : I_0
- douteux : I_1
- plausible I_2
- vraisemblable I_3
- très vraisemblable I_4

Les dossiers d'imputabilité nulle ou exclue 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. Les cas seuls survenus dans un contexte professionnel sont analysés conjointement avec ceux de la MSA.

3. Résultats

3.1. Cas des CAPTV

Sélection des agents

L'interrogation de la BNPC a permis d'identifier 246 mélanges contenant de l'aminotriazole, parmi lesquels :

- 5 contenaient de l'aminotriazole seul ;
- 24 de l'aminotriazole associé à du thiocyanate d'ammonium ;
- 1 de l'aminotriazole associé à du thiocyanate de sodium.

Les 30 mélanges ainsi sélectionnés sont listés en annexe 2.

Sélection des cas

Tous les CAPTV français ont participé à cette étude. L'interrogation de la BNCI a été conduite sur la période 1999-2012 (bornée au 20 juin), ce qui a permis d'identifier :

- 129 cas d'exposition à une spécialité contenant de l'aminotriazole associé ou non à une ou plusieurs autres spécialités parmi lesquels 38 étaient symptomatiques. Aucun décès n'a été identifié.
- 39 cas d'exposition mono agent (à un agent d'intérêt) parmi lesquels 22 étaient symptomatiques.

Ces 22 cas ont fait l'objet d'une consultation du dossier numérique individuel, à l'issue de laquelle, 10 cas symptomatiques ont été retenus, après élimination d'erreurs ou d'approximations de codage.

Au total, à partir du système d'information des CAPTV, 10 cas symptomatiques d'imputabilité non nulle ont été analysés.

3.2. Cas de la MSA

Sélection des cas

L'interrogation de la base de données du réseau Phyt'Attitude de la MSA a été conduite sur la période 1997-2012, ce qui a permis d'identifier 13 cas symptomatiques d'exposition à une spécialité contenant de l'aminotriazole associé ou non à une ou plusieurs autres spécialités. Seuls 2 cas correspondaient à une exposition à une préparation ne contenant que de l'aminotriazole comme substance active.

3.3. Analyse de l'ensemble des cas d'exposition symptomatiques

Répartition annuelle

La répartition des cas d'exposition symptomatique est présentée dans le tableau 1.

Tableau 1. Répartition par année des 12 cas d'exposition symptomatique.

Années	Effectif
2000	1
2001	1
2002	1
2003	1
2004	-
2005	1
2006	1
2007	3
2008	-
2009	2
2010	-
2011	-
2012*	1
Total	12

* Recueil borné au 20 juin 2012

Compte tenu de la montée en charge progressive du système d'information et de la faiblesse des effectifs, il est difficile d'interpréter cette distribution annuelle en termes de tendance, sinon à constater l'absence de cas depuis 2010 enregistré auprès des CAPTV, le cas de 2012 étant issu de la base de données Phyt'Attitude de la MSA.

Dans cinq cas, la spécialité n'a pu être déterminée, le produit était alors référencé sous le nom de la substance active, « aminotriazole ».

Circonstances d'exposition

La répartition des cas d'exposition symptomatique en fonction des circonstances d'exposition est présentée dans le tableau 2.

Tableau 2. Répartition par circonstances des 12 cas d'exposition symptomatique.

Circonstances	Effectif
Accident de la vie courante (Classique)	0
Alimentaire	2
Jardinage (accident de)	1
Professionnel (accident) (CAPTV+MSA)	6 (4+2)
Suicide (Conduite suicidaire)	2
Accidentelle autre (circonstance)	0
Accidentelle indéterminée (circonstance)	0
Non renseigné	1
Total	12

Les expositions étaient pour moitié d'origine professionnelle. Les tentatives de suicide restent rares même si elles représentent près de 17% des circonstances (2 cas sur 12). Compte tenu de la faiblesse des effectifs, aucune autre interprétation ne peut être faite, sinon à retenir la présence des six cas d'exposition survenus dans un contexte professionnel (5 aigus et 1 chronique).

Sexe et âge des exposés

Le sexe des patients était connu dans les 12 cas. Le sexe ratio Homme/Femme est de 6. L'âge moyen était de 44,7 ans, l'âge médian de 44 ans. Les extrêmes étaient de 3 ans et 78 ans. L'âge n'était pas précisé dans un cas. 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	1
10 - 14 ans	0
15 - 19 ans	0
20 - 29 ans	0
30 - 39 ans	2
40 - 49 ans	5
50 - 59 ans	0
60 - 69 ans	2
> 70 ans	1
Adulte non précisé	1
Total	12

Les classes enfants et adolescents ne sont quasiment pas représentées. Les classes d'âges des 30 – 49 ans représentent plus de 63% des cas, ce qui semble cohérent avec les circonstances, pour moitié d'origine professionnelle (période active).

Voie d'exposition

La voie d'exposition des patients symptomatiques est précisée dans le tableau 4.

Tableau 4. Répartition selon les voies d'exposition.

Voie d'exposition	n		
Respiratoire	1		
Cutanée	2		
Oculaire	0		
Orale	6		
Voie mixte	3	Cutanée + respiratoire	2
		Cutanée + orale	1
Total	12		

La voie orale était la principale voie d'exposition des patients symptomatiques, puisqu'elle était en cause de façon isolée dans 6 cas et associée à une autre voie dans 1 cas, soit pour la moitié des expositions. La voie cutanée est impliquée dans 5 cas (isolée 2 et associée 3).

3.4. Analyse des cas d'exposition professionnelle

Tableau 5. Résumé des cas avec une exposition professionnelle.

Année	Sexe Age (ans)	Substances/ spécialités Voie	Signes cliniques et biologiques Gravité	Imputabilité	Commentaires
2000	M 46	Cidax TL Cutanée	Tremblement général / frissons, myalgies Faible	Non exclue	Viticulteur ayant passé ce produit dans ses vignes puis s'est promené dans ces vignes ces derniers jours. Depuis crampes musculaires et tremblements
2002	M 47	Aminotriazole Orale	Erythème / rash Faible	Possible (ou très probable?)	Projection de désherbant à base d'aminotriazole chez un ouvrier agricole. A pris un bain dans la 1/2 heure. Apparition rapide d'un érythème cutané du visage persistant. Pas de signe orl ou de signe oculaire; pas de signe respiratoire.
2007	M 34	Aminotriazole Cutanée	Irritation cutanée Faible Possible (ou très probable?)		Jardinier horticulteur qui a eu un contact cutané avec un herbicide à base d'aminotriazole. Il a pris place sur un tracteur dont le siège était imbibé de produit et a présenté initialement une rougeur des fesses qui s'est transformée le lendemain en érythème.
2007	M 42	Aminotriazole Orale + Cutanée	Odeur anormale des urines Fièvre Rectorragie Faible	Non exclue	Pas lavé les mains avant de manger tout de suite après. VS élevée. Bilan thyroïdien et colonoscopie demandés.
2005	M 44	Weedazol T Orale	Nausées Faible	Possible	Exposition pendant trois jours d'un salarié agricole de 44 ans. Au troisième jour de traitement (désherbage de vignes) est apparu un état nauséux, qui a duré près de trois jours.
2012	M 41	Weedazol T Respiratoire	Céphalées Faible Possible		Salarié agricole en viticulture, ayant traité pendant 5 heures des vignes avec un désherbant, à l'aide d'un pulvérisateur à dos et sans aucun équipement de protection individuel. Il réalise peu de traitements phytosanitaires sauf ponctuellement sur une parcelle où il fait régulièrement des traitements. Il est aussi exposé de façon indirecte lorsqu'il arrache l'herbe à la main à défaut de matériel. Le jour du traitement il était en short et tee-shirt avec des bottes mais sans gants ni masque respiratoire. Une heure après le début du traitement, il a ressenti des céphalées qui ont duré deux heures et régressé sans séquelle. Il a pris du paracétamol en rentrant chez lui. Il a de nouveau été réexposé à ce produit et a ressenti les mêmes signes. Il signale également des antécédents similaires mais non systématiques, les conditions ambiantes pouvant être favorisantes (vent, chaleur, fatigue).

L'exposition professionnelle représente 50% des cas symptomatiques. Les classes d'âge touchées sont celles de personnes dans la vie active (34 à 47 ans). La voie d'exposition principalement mise en cause est le contact cutané et l'imputabilité de la responsabilité de l'aminotriazole dans la survenue des symptômes est plausible dans les 2/3 des cas. Aucun cas sévère n'est rapporté. Les symptômes observés sont soit en rapport avec une irritation de la peau suite à un contact direct avec le produit, soit une réaction d'intolérance olfactive à la préparation (tableau 5).

3.5. Analyse des cas d'exposition accidentelle

Tableau 6. Résumé des cas avec une exposition accidentelle.

Année	Sexe Age (ans)	Substances/ spécialités Voie	Signes cliniques et biologiques Gravité	Imputabilité	Commentaires
2001	M 61	Radoxone TL Orale	Douleurs abdominales Faible	Non exclue	Douleurs abdominales depuis l'ingestion de légumes sur lesquels un désherbant a été pulvérisé: RCE peu probable
2003	F 60	Aminotriazole Cutanée	Dermite de contact Faible	Non exclue	Contact cutané indirect, la dermite apparaît 48 heures après l'exposition
2006	M 3	KB désherbant synthétique	Vomissements Faible	Non exclue	Enfant qui a vomi. Le père a traité il y a 24h une pelouse où les enfants n'ont pas droit d'aller. Supposition de jeu sur la pelouse avec main à la bouche. Rechercher autre cause

Le défaut de perception du risque n'est retenu que dans un seul cas chez un jeune garçon âgé de 3 ans. L'enfant est possiblement allé jouer sur une pelouse qui avait été préalablement traitée 24h auparavant avec un herbicide à base d'aminotriazole et de thiocyanate d'ammonium. Il a présenté 3 épisodes de vomissements isolés à 24h, 72 et 96h de l'exposition supposée.

Le contexte d'accident de la vie courante n'est retenu qu'à 2 reprises.

Dans le 1^{er} cas, il s'agit d'un médecin généraliste appelant pour l'un de ses patients qui a ingéré des légumes sur lesquels un herbicide à base d'aminotriazole aurait été pulvérisé avant récolte. Le patient s'est plaint de douleurs abdominales isolées.

Dans le second cas, il s'agit d'une femme qui aurait été exposée indirectement durant 4 heures à l'herbicide et qui aurait présenté une dermite de contact 48 heures plus tard et pour laquelle l'évolution n'est pas connue (tableau 6).

Accidents de jardinage

Un accident de jardinage n'est retrouvé que dans un seul cas. Il concernait une femme d'âge indéterminé qui aurait pu inhaler du désherbant alors qu'elle appliquait le produit à l'extérieur. Elle s'est ensuite plainte de nausées et d'une hypertension localisée. Il n'y a pas eu de suivi ultérieur et l'évolution est restée inconnue (tableau 7).

Tableau 7. Résumé des cas avec un accident de jardinage

Année	Sexe Age (ans)	Substances/ spécialités Voie	Signes cliniques et biologiques Gravité	Imputabilité	Commentaires
2009	F	Aminotriazole Inhalation	Nausée Hypertonie localisée Faible	Non exclue	A inhalé du désherbant lors de son utilisation en extérieur

3.6. Analyse des cas d'exposition volontaire

Tableau 8. Résumé des cas avec une exposition volontaire.

Année	Sexe Age (ans)	Substances/ spécialités Voie	Signes cliniques et biologiques Gravité	Imputabilité	Commentaires
2000	M 36	Tridiazole TA Orale	Irritation oro- pharyngée Faible	Possible	Annoncé comme exposition volontaire orale à du paraquat
2009	M 78	Radoxone TL Orale	Confusion mentale TSH basse Forte	Non exclue	TS. Confusion initiale de produit avec Gramoxone mais aucun symptôme et dosage négatif Aux urgences, patient confus 24h après l'ingestion supposée – hospitalisé en psy – Ré-adressé aux urgences au 4è jour pour agitation confuse avec hallucinations – Décès de survenue brutale à J+10 de la prise (probable accident ischémique myocardique ou embolie pulmonaire; la responsabilité de l'aminotriazole dans la survenue du décès n'est pas retenue) (TDM cérébral normal) Prélèvement pour dosage T3 et T4 effectué, résultats non communiqués.

Une tentative de suicide était en cause pour 2 dossiers (tableau 8). Dans les 2 cas, il s'agissait de sujets masculins qui avaient lors de l'appel initial ingéré de la Gramoxone (herbicide à base de paraquat). Dans les 2 cas, il y avait eu une erreur d'identification de l'herbicide du fait d'un nom commercial phonétiquement proche et pouvant prêter à confusion.

Dans le 1^{er} cas, il s'agissait d'un jeune homme de 36 ans qui avait ingéré volontairement une faible quantité de l'herbicide et qui n'a présenté qu'une irritation oro-pharyngée d'intensité modérée.

Dans le second cas, il s'agissait d'une personne âgée de 78 ans qui avait présenté un syndrome confusionnel dans les suites d'une ingestion d'herbicide. La recherche de toxiques dans les urines avait permis d'éliminer définitivement une éventuelle prise de paraquat. Le patient avait été rapidement transféré en service de psychiatrie. Devant une aggravation des troubles psychiatriques (hallucination, agitation, confusion), le diagnostic de pré-delirium tremens avait été avancé. Le patient est décédé brutalement 10 jours après l'ingestion de l'herbicide et la cause probable du décès retenue était soit une embolie pulmonaire soit un accident ischémique coronarien.

3.7. Evolution des cas

La gravité imputable à l'aminotriazole est restée faible dans 11 cas.

L'évolution s'est faite vers la guérison dans 9 cas pour lesquels elle est connue.

Dans deux cas, le patient a été perdu de vue et l'évolution est restée inconnue.

Dans un cas, le patient est décédé 10 jours après une suspicion d'ingestion de produit contenant de l'aminotriazole. Les hypothèses diagnostiques retenues pour ce décès brutal sont une ischémie myocardique ou une embolie pulmonaire. La responsabilité de l'aminotriazole avait été exclue compte tenu de la chronologie des événements et de la sémiologie observée.

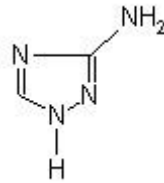
Aucun décès imputable à l'aminotriazole n'est donc rapporté à partir des données disponibles des CAPTV et de la MSA.

4. Données bibliographiques

4.1. Propriétés [1, 3]

L'aminotriazole (ou amitrole ou 3-amino-1,2,4-triazole: CAS 61-82-5 et EINECS 200-521-5) est un herbicide non sélectif, agissant principalement sur les feuilles et à une moindre mesure au niveau des racines et possédant une action systémique importante. Il est utilisé pour le désherbage total des vignes et vergers et des zones non agricoles telles qu'allées, trottoirs, voies ferrées. Il peut être utilisé en association avec d'autres herbicides (diuron, glyphosate, acclonifen, 2,4-D, isoxaben, oxyfluorfen). L'association avec le thiocyanate d'ammonium (ou de sodium) est d'un intérêt toxicologique particulier

car ce dernier, qui agit en tant qu'activateur sur les végétaux partage le même organe-cible, la thyroïde, chez les mammifères et chez l'homme.



4.2. Données toxicologiques animales [3, 4,5]

4.2.1. Toxicocinétique

Chez l'animal, l'absorption par voie orale est rapide et quasi complète (75-95%). L'aminotriazole est distribué rapidement dans tous les tissus et organes, les plus fortes concentrations étant retrouvées dans le foie. L'élimination est presque totale (90%) dans les 24 premières heures, principalement par voie rénale (95%). L'aminotriazole passe la barrière hémato-méningée et traverse le placenta.

4.2.2. Toxicité aiguë

L'aminotriazole possède une faible toxicité aiguë ; la DL50 par voie orale chez le rat est supérieure à 5000 mg/kg, la DL50 par voie cutanée est supérieure à 2500 mg/kg. L'aminotriazole n'est pas classé pour l'irritation, ni pour la sensibilisation cutanée.

4.2.3. Toxicité subaiguë

Les principaux effets observés dans les études de toxicité subaiguë comprennent une diminution du gain de poids corporel, une augmentation du poids de la thyroïde consécutive à une inhibition de la synthèse des hormones T3 et T4, ainsi qu'une inhibition de certaines enzymes hépatiques. La NOAEL dans l'étude de 90 jours chez le rat est de 0,1 mg/kg pc/j et de 0,3 mg/kg pc/j dans l'étude d'un an chez le chien.

4.2.4. Toxicité chronique

L'administration d'aminotriazole à long terme chez la souris entraîne une hyperplasie réversible de la thyroïde ; chez le rat elle s'accompagne d'une dysplasie et d'une diminution de la fixation d'iode ; chez la souris on observe en outre une hypertrophie hépatique avec cirrhose.

Chez le rat, des adénocarcinomes et des adénomes folliculaires de la thyroïde sont observés dans les 2 sexes, ainsi qu'une augmentation marginale de la fréquence des adénomes hypophysaires chez les femelles.

Chez la souris, en plus des tumeurs folliculaires, on observe des carcinomes hépatocellulaires.

L'aminotriazole n'est pas génotoxique in vivo.

Le mécanisme de formation des tumeurs de la thyroïde n'est pas génotoxique. Des études menées in vitro ont montré que l'aminotriazole inhibe l'activité catalase de divers tissus (thyroïde, foie, rein, hématies) ainsi que les peroxydases hépatiques et de la thyroïde. Les peroxydases de la thyroïde participeraient à la fixation de l'iode sur la thyroglobuline et la tyrosine pour former les hormones T3 et T4. L'altération de la synthèse de T3 et T4 induit une augmentation de la sécrétion de TSH qui provoque une hyperstimulation de la thyroïde se traduisant par une hyperplasie, avec secondairement apparition de tumeurs.

La NOAEL de l'étude 2 ans chez le rat est de 0,5 mg/kg pc/j.

4.2.5. Toxicité pour la reproduction

Une augmentation du poids de la thyroïde est observée dans l'étude sur 2 générations chez le rat, la NOAEL est de 0,9 mg/kg pc/j. Dans l'étude de tératogénicité menée chez le lapin, une diminution du poids des foetus ainsi que des malformations viscérales et squelettiques ont été mises en évidence. La NOAEL dans cette étude est de 5 mg/kg pc/j.

4.2.6. Valeurs toxicologiques de référence, classement

La DJA et l'AOEL ont été fixés à 0,01 mg/kg/j

En raison des effets survenant à faible dose dans les études subchroniques, l'aminotriazole est classé Xn R48/22 : nocif par ingestion, risque d'effets graves pour la santé en cas d'exposition

prolongée. De plus il est classé reprotoxique de Cat 3 R63 : risque possible pendant la grossesse d'effets néfastes pour l'enfant.

En 2001, le CIRC a classé l'aminotriazole dans le groupe 3, « inclassable quant à sa cancérogénicité pour l'homme ».

Selon le classement CLP (règlement CE 2008/1272), l'aminotriazole est classé : Repr2-H361d ; STOTRE2-H373.

4.3. Données toxicologiques humaines

4.3.1. Toxicité aiguë [6, 7, 8, 9]

Malgré l'utilisation très large de l'aminotriazole, très peu de cas d'intoxications ont été rapportés dans la littérature.

L'administration d'une dose unique de 100 mg d'aminotriazole par voie orale entraîne une inhibition de la fixation d'iode 131 par la thyroïde pendant 24 h chez le sujet sain [7].

Aucun signe clinique n'a été observé après l'ingestion volontaire d'une dose de 20 mg/kg d'aminotriazole associé au diuron chez une femme de 39 ans ; les dosages urinaires ont retrouvé des concentrations de 1000 ppm d'aminotriazole sous forme inchangée [7].

Une seule observation d'ingestion concomitante d'aminotriazole et de thiocyanate d'ammonium, d'évolution fatale est décrite dans la littérature [8]. Un homme de 54 ans est hospitalisé pour un coma inexplicable avec myoclonies et collapsus cardiovasculaire. La fibroscopie retrouve une oesophagite œdémateuse et des lésions congestives de l'estomac. L'évolution est marquée par une insuffisance rénale oligurique, une acidose métabolique profonde aboutissant à un arrêt cardiaque fatal. Les taux sanguins de thiocyanate et aminotriazole sont mesurés plus de 12 heures après l'ingestion à 750 mg/l et 138 mg/l respectivement. Un bidon de Radoxone TL est retrouvé au domicile du patient. Le rôle du thiocyanate dans la symptomatologie cardio-circulatoire (et ses complications) est probablement prépondérant dans cette observation [7].

Selon Poisindex, l'ingestion d'aminotriazole peut entraîner des troubles digestifs (nausées, vomissements, douleurs abdominales, diarrhées), et des hémorragies de divers organes.

Des expectorations sanglantes après l'inhalation massive de brouillard de pulvérisation ont été rapportées ; cependant la relation causale est difficile à établir dans cette observation isolée [7].

Un cas de dermatite allergique de contact est rapporté (patch test positif) [5].

4.3.2. Toxicité chronique [10]

Une étude suédoise portant sur la mortalité d'une petite cohorte de travailleurs ayant appliqué de l'aminotriazole et différents herbicides (2,4-D, 2,4,5-T, diuron, monuron) pour le désherbage des voies ferrées a montré une augmentation significative de cancers, tous sites confondus ainsi que des cancers du poumon, chez les sujets exposés à la fois à l'aminotriazole et aux herbicides chlorophénoxy, mais pas chez les sujets exposés uniquement à l'aminotriazole.

5. Discussion

L'interrogation conduite auprès des centres antipoison et de toxicovigilance et auprès de la Mutualité Sociale Agricole sur la période 1999 – 2012 n'a permis de recenser que 12 cas d'expositions humaines symptomatiques à l'aminotriazole seul ou associé exclusivement à du thiocyanate d'ammonium ou de sodium et d'imputabilité non nulle.

Compte tenu des très faibles effectifs, il n'est pas possible d'interpréter la répartition temporelle et géographique des cas.

On note que les hommes sont bien plus exposés que les femmes (83%), ce qui est probablement imputable à la forte proportion des expositions professionnelles (50%).

Quelles que soient les circonstances, accidentelle ou volontaire, tous les cas sont de faible gravité et évoluent vers la guérison quand l'évolution est connue. Un seul cas grave est rapporté, d'imputabilité douteuse (non exclue, selon la nouvelle terminologie). Il s'agit d'un syndrome confusionnel persistant avec périodes d'agitation importante, survenu 24h après une exposition. Quant à l'issue fatale de ce présent cas, 10 jours après l'exposition, l'imputabilité de l'aminotriazole dans la survenue du décès est considérée comme nulle.

Les intoxications, qu'elles soient accidentelles, y compris en milieu professionnel, ou volontaires lors de tentatives de suicide sont en nombre très faible. Pour les quelques cas symptomatiques d'imputabilité non nulle, cette imputabilité est classée pour moitié "douteuse" (ou non exclue selon la nouvelle terminologie) et plausible (possible ou très probable) dans 5 cas sur 12.

Si l'on s'en tient à ces quelques cas recensés auprès des centres antipoison et de toxicovigilance et de la Mutualité Sociale Agricole, on peut en conclure que les herbicides à base d'aminotriazole seul ne sont pas fréquemment responsables de cas d'intoxications aiguës et encore moins fréquemment de cas sévères. Aucun décès n'était imputable à l'aminotriazole dans cette série, mais un décès par suicide avait été identifié dans la littérature [8]. Les conséquences d'expositions répétées et/ou prolongées à cette substance active, notamment sur la thyroïde, ne peuvent être mises en évidence à partir des seuls cas enregistrés par ces deux structures. On peut cependant recommander une surveillance de la fonction thyroïdienne dans le cadre d'une utilisation professionnelle répétée et/ou prolongée.

6. Références

1. Index phytosanitaire. ACTA. Paris 2012
2. Begaud B, Evreux JC, Jouglard J, Lagier G. Imputabilité des effets inattendus ou toxiques des médicaments. *Therapie*. 1985 ;40 :111-8
3. Review report for the active substance amitrole. European Commission. http://ec.europa.eu/food/plant/protection/evaluation/existactive/list1_amitrol_en.pdf
4. Bonnard N, Jargot D, Falcy M, Fastier A, Oudar S. Aminotriazole. Inrs, Fiche toxicologique FT 200. Edition 2008. 6 pages : www.inrs.fr/accueil/dms/inrs/FicheToxicologique/FT-200/ft
5. <http://monographs.iarc.fr/ENG/Classification/ClassificationsAlphaOrder.pdf>
6. English JS, Rycroft RJ, Calnan CD. Allergic contact dermatitis from aminotriazole. *Contact Dermatitis*. 1986;14(4):255-6.
7. Poisindex. Micromedex
8. Legras A, Skrobala D, Furet Y, Kintz P, Forveille E, Dequin PF, Perrotin D. Herbicide: fatal ammonium thiocyanate and aminotriazole poisoning. *J Toxicol Clin Toxicol*. 1996; 34(4):441-6.
9. Balkisson R, Murray D, Hoffstein V. Alveolar damage due to inhalation of amitrole-containing herbicide. *Chest*. 1992;101(4):1174-6.
10. Axelson O, Sundell L, Andersson K, Edling C, Hogstedt C, Kling H. Herbicide exposure and tumor mortality. An updated epidemiologic investigation on Swedish railroad workers. *Scand J Work Environ Health*. 1980 Mar;6(1):73-9.

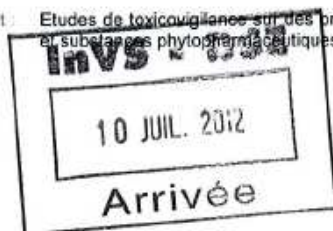
7. Annexes

7.1. Annexe 1 : Saisine



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

Objet : Etudes de toxicovigilance sur des produits
 et substances phytopharmaceutiques



Maisons-Alfort, le **28 JUIN 2012**

Dossier suivi par :
 Marie-Odile RAMBOURG

Ligne directe :
 01 49 77 21 59

Fax direct :
 01 49 77 21 60

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

N. Réf. :
 MOR/SC 12-0441

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'amtrole. Il serait intéressant de compléter l'évaluation des données expérimentales par des données cliniques. Aussi l'Anses-DPR aurait besoin d'une synthèse des cas cliniques enregistrés dans le SICAP en lien avec une exposition à une préparation à base d'amtrole, 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

7.2 Annexe 2 : Liste des agents d'intérêt sélectionnés en BNPC

Spécialités contenant de l'aminotriazole (A) associé ou non à du thiocyanate d'ammonium (ATA) ou du thiocyanate de sodium (ATS).

Libellé	A	ATA	ATS
AMINO DHAI	1		
AMITRIL		1	
AMITRIL TL		1	
AMITROL TECHNIQUE	1		
AMITROLE	1		
ATA BAYER 50	1		
BIOTERRA MAUVAISES HERBES LIQUIDE		1	
CIDAX TL		1	
CLAUSE JARDIN DESHERBANT CHIENDENT ET MAUVAISES HERBES		1	
CLAUSE JARDIN DESHERBANT CHIENDENT MAUVAISES HERBES WEEDAZOL		1	
COMPO DESHERBANT MAUVAISES HERBES		1	
CONTINENT MAUVAISES HERBES ACTION SYSTEMIQUE		1	
DIAZOLE DT		1	
DIAZOLE TL		1	
ESPACES VERTS HERBAQUAT		1	
FISONS MAUVAISES HERBES		1	
FLYTOX DESHERBANT LISERON CHIENDENT		1	
GESAL MAUVAISES HERBES LIQUIDE		1	
HERBAQUAT		1	
HERBIXOL LIQUIDE		1	
KB DESHERBANT SYNTHETIQUE		1	
KB MAUVAISES HERBES		1	
POLYXOL		1	
RADOXONE		1	
RADOXONE TL		1	
SEM DESHERBANT MAUVAISES HERBES LIQUIDE		1	
TRADIAZOLE TA	1		
VALIAZOL		1	
WEEDAZOL TL		1	
WEEDAZOL TS			1
Total	5	24	1