

COMITE DE COORDINATION DE TOXICOVIGILANCE

Président : Dr Robert GARNIER (CAP Paris) ; Vice-président : Dr Philippe SAVIUC (CTV Grenoble)
Secrétariat : Dr Philippe TUPPIN et Amandine COCHET (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
Afssa, Afssaps, Afsset, InVS
DGS

Expositions aux spécialités phytopharmaceutiques contenant du METHIDATHION

**Cas signalés à la MSA et au réseau de toxicovigilance
de 2000 à 2006**

Rapport fait à la demande de Syngenta France

Juillet 2008

Rapporteur : Patricia Boltz, Centre antipoison et de toxicovigilance du CHU de Nancy

Tél : 03 83 85 85 18 ; mèl : p.boltz@chu-nancy.fr

Groupe de travail « phytopharmaceutiques »

Coordination : P. Harry
Coordination technique : C. Lorente, P. Tuppin, A. Verrier
Experts : P. Boltz, P. Harry, R. Garnier, P. Nisse

Contributions

Ce travail a été rendu possible du fait de l'enregistrement par les centres antipoison et de toxicovigilance des données de l'activité quotidienne de réponse aux demandes de prises en charge et de suivi de dossiers.

Validation

- Groupe de travail Phytopharmaceutiques : le 15 avril 2008
- Cellule opérationnelle : le 20 juin 2008

Diffusion

- Emetteur de la saisine : Syngenta France
- Membres du CCTV : CAPTV Angers, CAPTV Bordeaux, CTV Grenoble, CAPTV Lille, CAPTV Lyon, CAPTV Marseille, CAPTV Nancy, CAPTV Paris, CTV Reims, CAPTV Rennes, CTV Rouen, CAPTV Strasbourg, CAPTV Toulouse, Afssa, Afssaps, Afsset, InVS, MSA, Direction générale de la santé (DGS).

RESUME

Le Comité de coordination de la toxicovigilance a été saisi par la société Syngenta France, pour recenser et analyser les cas français d'exposition humaine au méthidathion survenus de 2000 à 2006, soit 5 ans avant et 2 ans après la restriction d'usage intervenue fin 2004. La date limite d'utilisation des produits commerciaux contenant du méthidathion en France a été fixée au 31 décembre 2007.

Méthodes

Les 10 centres antipoison et de toxicovigilance (CAP-TV) et le réseau Phyt'attitude de la Mutualité sociale agricole (MSA) ont été interrogés et invités à transmettre les cas d'exposition dont ils avaient connaissance et qui sont survenus entre le 1^{er} janvier 2000 et le 31 décembre 2006 en France.

Résultats

Soixante-sept (67) dossiers ont été collectés. L'analyse a porté sur 59 cas rapportés sur les 7 années d'étude retenues. Ont été éliminés de l'étude :

- 1 cas survenu en dehors de la période d'étude,
- 1 cas survenu à l'étranger (Gabon),
- 6 dossiers correspondant à des demandes d'information, donc sans cas d'exposition notifié.

Pendant la période d'observation, 39 personnes ont été exposées lors de l'utilisation du produit, le plus souvent à l'occasion d'une activité de jardinage (30 cas sur 39 – 77 %). La moitié des exposés sont des utilisateurs amateurs de spécialités à base de méthidathion, alors que le produit est destiné à un usage professionnel. Les expositions sont surtout survenues à la fin du printemps et au début de l'été, périodes de présence dans les cultures des insectes sensibles au méthidathion.

Environ un quart des patients ont été asymptomatiques (13 cas sur 59). Les symptômes les plus fréquents étaient neurologiques (n = 21 – 25 %) et digestifs (n = 21 – 25 %), puis ORL ou pulmonaires (n = 9 – 11 %). La prise en charge médicale a comporté le plus souvent le recours à un médecin généraliste (27 cas sur 59). L'hospitalisation et le traitement antidotique ont été systématiques lors des 2 cas d'ingestion volontaire. Il n'y a pas de cas de décès ou de séquelles imputable au méthidathion dans cette série.

Après la fin décembre 2004, date de restriction d'utilisation, le nombre de cas d'expositions notifiés n'a pas diminué (p = 0,25) : les circonstances d'exposition professionnelle et surtout lors d'activités de jardinage restent majoritaires.

Conclusion

Les cas d'exposition accidentelle ou volontaire par le méthidathion sont peu fréquents (moins de 1 cas notifié par mois pendant la période d'observation). La gravité des cas d'intoxication colligés est faible. Seuls les cas d'ingestion volontaire ont nécessité un traitement hospitalier spécifique par atropine et pralidoxime. Lorsque l'évolution est connue, elle a toujours été favorable. Aucun cas de séquelle ou de décès imputable au méthidathion n'est rapporté.

La restriction d'usage fin 2004 n'a pas permis de réduire significativement le risque d'exposition. Sur la totalité de la période de recueil, l'utilisation au domicile des spécialités phytopharmaceutiques contenant du méthidathion est fréquent bien que ces produits ne soient pas destinés à un usage domestique.

Sommaire

| | |
|--|----|
| 1. Rappel du contexte..... | 6 |
| 2. Objectif de l'étude..... | 6 |
| 3. Méthode..... | 6 |
| 3.1. Bases de données..... | 6 |
| 3.2. Spécialités phytopharmaceutiques..... | 7 |
| 3.3. Définition de cas..... | 7 |
| 3.4. Période de recueil..... | 7 |
| 3.5. Acquisition des données..... | 7 |
| 3.6. Traitement statistique..... | 7 |
| 4. Résultats..... | 8 |
| 4.1. Données générales..... | 8 |
| 4.1.1 Dénombrement de cas rapportés à la MSA et aux CAP-TV..... | 8 |
| 4.1.2 Produits en cause..... | 9 |
| 4.1.3 Date d'exposition..... | 9 |
| 4.1.4 Circonstances d'exposition..... | 12 |
| 4.1.5 Age et sexe des individus exposés en fonction des circonstances..... | 13 |
| 4.1.6 Voies d'exposition..... | 14 |
| 4.1.7 Symptômes..... | 14 |
| 4.1.8 Analyses toxicologiques..... | 16 |
| 4.1.9 Prise en charge..... | 17 |
| 4.1.10. Evolution..... | 18 |
| 4.2. Description des cas rapportés de suicide..... | 18 |
| 4.3. Description des cas rapportés d'accident domestique..... | 19 |
| 4.4. Description des cas d'exposition liés à l'utilisation du produit..... | 20 |
| 4.4.1 Contact indirect avec le produit..... | 20 |
| 4.4.2 Contact direct de l'utilisateur avec le produit..... | 22 |
| 5. Comparaison avant et après la restriction d'usage..... | 23 |
| 5.1. Volumes de vente..... | 23 |
| 5.2. Dénombrement des cas..... | 24 |
| 5.3. Circonstances de survenue..... | 24 |
| 5.4. Gravité..... | 25 |
| 6. Discussion..... | 26 |
| 6.1. Dénombrement..... | 26 |
| 6.2. Circonstances de survenue..... | 27 |
| 6.3. Gravité..... | 27 |
| 6.4. Effets de la restriction d'usage du méthidathion..... | 27 |
| 7. Conclusion..... | 28 |
| Références..... | 29 |
| Annexes..... | 30 |
| Annexe 1 : Rappels toxicologiques..... | 30 |
| Annexe 2 : Caractéristiques du méthidathion..... | 33 |
| Annexe 3 : Cas d'exposition au méthidathion signalés à Syngenta France de 2000 à 2006 .. | 34 |

1. Rappel du contexte

Le méthidathion est un insecticide appartenant à la classe des organophosphorés dont les mécanismes d'action et la toxicité bien connus sont brièvement résumés en Annexe 1.

Les usages homologués en agriculture du méthidathion sont : insecticide et acaricide. Les caractéristiques du méthidathion (nuisibles cibles, indications, modalités d'utilisation, spécialités disponibles) figurent en Annexe 2.

En France, la date limite d'utilisation des produits commerciaux contenant du méthidathion a été fixée au 31 décembre 2004, sauf pour la lutte contre les cochenilles dans les cultures des pommes, poires, prunes et agrumes. Pour cet usage, l'interdiction a été reportée au 31 décembre 2007. La société Syngenta a arrêté définitivement la vente de spécialités phytopharmaceutiques à base de méthidathion en juin 2007.

Durant l'année 2004, la société Syngenta France a été informée de 3 incidents imputables au méthidathion chez l'homme (annexe 3) : deux cas professionnels et un cas d'ingestion volontaire. Alors, cet industriel qui commercialise les spécialités à base de méthidathion a souhaité savoir si, concomitamment à la restriction d'usage, la Mutualité sociale agricole (MSA) et les Centres antipoison et de toxicovigilance (CAP-TV) avaient recensé des cas d'exposition au méthidathion.

2. Objectif de l'étude

L'objectif de cette étude est de :

- dénombrer les dossiers d'exposition aux spécialités phytopharmaceutiques, existantes ou ayant existé sur le marché français, contenant du méthidathion comme principe actif,
- de décrire les circonstances et les caractéristiques de ces expositions,
- de comparer le nombre d'expositions, leurs circonstances et leurs conséquences cliniques, avant et après la date de restriction d'utilisation du 31 décembre 2004.

3. Méthode

Il s'agit d'une étude rétrospective réalisée à partir de l'interrogation des bases de données des CAP-TV et de la MSA, selon les modalités suivantes.

3.1. Bases de données

Les bases de données consultées ont été :

Pour les spécialités phytopharmaceutiques :

- BNPC (Base nationale des produits et compositions des CAP-TV) pour documenter les produits commerciaux contenant la substance étudiée et réaliser l'extraction de la BNCl,

Pour les cas cliniques :

- BNCI (Base nationale des cas d'intoxication des CAP-TV) et BLCI (Bases locales des cas d'intoxication des CAP-TV),
- base de données du réseau Phyt'attitude de la MSA (Mutuelle sociale agricole).

3.2. Spécialités phytopharmaceutiques

La recherche s'est effectuée sur la substance METHIDATHION et les spécialités phytopharmaceutiques suivantes :

- SUPRATHION[®],
- ULTRACIDE[®] 20 bouillie,
- ULTRACIDE[®] 20 liquide.

3.3. Définition de cas

La définition de cas est la suivante : toute exposition (aiguë, subaiguë, chronique) au méthidathion ou à l'une des spécialités en contenant (Suprathion[®], Ultracide[®] 20 bouillie, Ultracide[®] 20 liquide) déclarée à l'une des sources de données identifiées précédemment a été retenue, sans aucune sélection de cas en fonction des circonstances (volontaires, accidentelles ou professionnelles) ou des symptômes (absents ou présents).

Les populations étudiées sont la population générale et les professionnels agricoles.

3.4. Période de recueil

La période d'étude retenue correspond à la période janvier 2000 - décembre 2006. Cette période correspond à une grande hétérogénéité des systèmes de recueil et de conservation des informations dans les CAP-TV.

Les données issues de la base de données Phyt'Attitude ont été recueillies pendant la même période.

3.5. Acquisition des données

Un questionnaire de recueil spécifique a été rédigé lors de la phase initiale d'étude, mais compte tenu du faible nombre de dossiers cliniques détectés, il n'a pas été utilisé afin simplifier le travail des déclarants. Chaque CAP-TV et la MSA ont adressé à Nancy à leur guise par fax, courriel ou courrier les informations brutes. L'absence de fiche de recueil a conduit à des données disparates, allant du dossier clinique ou du courrier d'expertise complet à un résumé succinct du cas. Les données ont été saisies dans Excel (Microsoft).

3.6. Traitement statistique

Pour les besoins de l'analyse :

- Les circonstances ont été codées en exposition accidentelle domestique, environnementale, alimentaire, professionnelle, jardinage amateur et en exposition volontaire suicidaire ;
- L'âge a été recodé en classes de 10 ans : [0 – 10[, [10 – 20[... ;
- Les symptômes ont été regroupés en neurologiques, digestifs, ORL/pulmonaires, généraux, oculaires, sécrétoires, cutanés, musculaires et cardiaques.

L'analyse a porté principalement sur les circonstances d'exposition (usage normal professionnel versus autres circonstances d'expositions) et sur l'évolution après la restriction d'usage (exposition avant 2004 versus exposition après 2004). Les comparaisons ont été testées avec le Chi2 (test exact de Fisher le cas échéant). Le seuil de significativité a été retenu pour $p < 0,05$.

4. Résultats

4.1. Données générales

4.1.1 Dénombrement de cas rapportés à la MSA et aux CAP-TV

Dix CAP-TV et le réseau Phyt'attitude ont participé à l'étude. Sur la période concernée (2000 – 2006), 67 dossiers impliquant le méthidathion ont été identifiés, et 59 dossiers concernaient une exposition en France (tableau 1).

La suite de l'analyse porte sur ces 59 dossiers.

Tableau 1 : Dénombrement des dossiers méthidathion rapportés à la MSA et aux CAP-TV

| Période de 2000 à 2006 | Nombre de dossiers rapportés | Nombre d'expositions retenues | Motif d'exclusion |
|------------------------|------------------------------|-------------------------------|---|
| CAP-TV | 64 | 56 | |
| Angers | 2 | 2 | |
| Bordeaux | 3 | 3 | |
| Lille | 2 | 2 | |
| Lyon | 7 | 7 | |
| Marseille | 34 | 29 | 5 cas de demande d'information |
| Nancy | 1 | 1 | |
| Paris | 7 | 5 | 1 cas d'exposition en 1999 et 1 cas d'exposition à l'étranger (Gabon) |
| Rennes | 1 | 0 | 1 cas de demande d'information |
| Strasbourg | 0 | 0 | |
| Toulouse | 7 | 7 | |
| MSA | 3 | 3 | |
| TOTAL | 67 | 59 | 8 exclusions (12 %) |

4.1.2 Produits en cause

Le produit en cause est, le plus souvent, l'Ultracide[®], toutes formes confondues (51 cas sur 59). Six (6) cas font référence à la substance active et non à la préparation commerciale.

Tableau 2 : Produits en cause

| Agent | Substance méthidathion | Suprathion [®] | Ultracide [®] non précisé | Ultracide [®] 20 bouillie | Ultracide [®] 20 liquide | Total |
|--------|------------------------|-------------------------|------------------------------------|------------------------------------|-----------------------------------|-------|
| Nombre | 6 | 2 | 38 | 4 | 9 | 59 |

4.1.3 Date d'exposition

La figure 1 indique la distribution mensuelle des cas. Elle montre un plus grand nombre de notifications pendant les mois de mai, juin et juillet qui regroupent près de 50 % des cas.

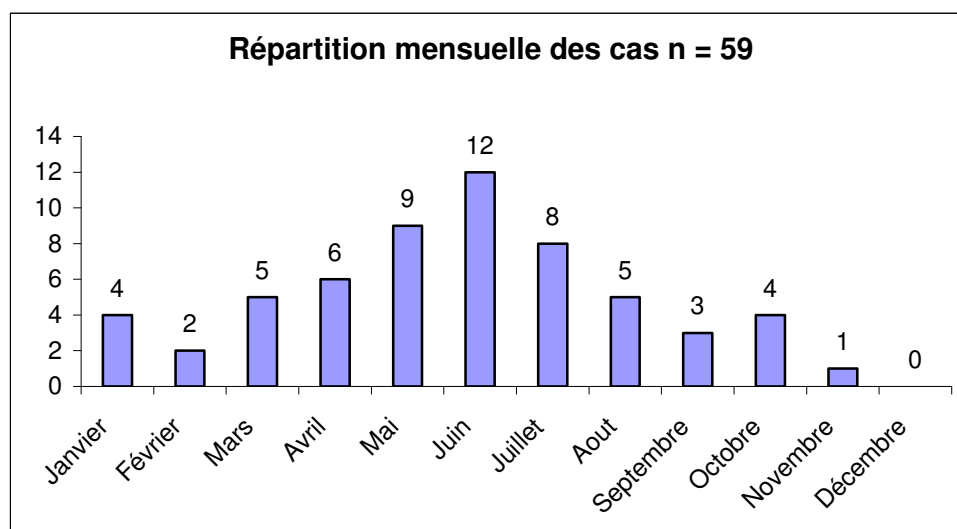


Figure 1 : Distribution mensuelle des cas d'exposition

La figure 2 indique la distribution annuelle des cas sur la période de recueil. Le nombre de signalements est plus élevé en 2003, année caractérisée par des conditions météorologiques particulières, avec un printemps précoce et un été caniculaire jusqu'au début du mois d'août sur l'ensemble du territoire français, conditions favorables au développement des insectes dans les vergers et donc à la multiplication des traitements phytopharmaceutiques.

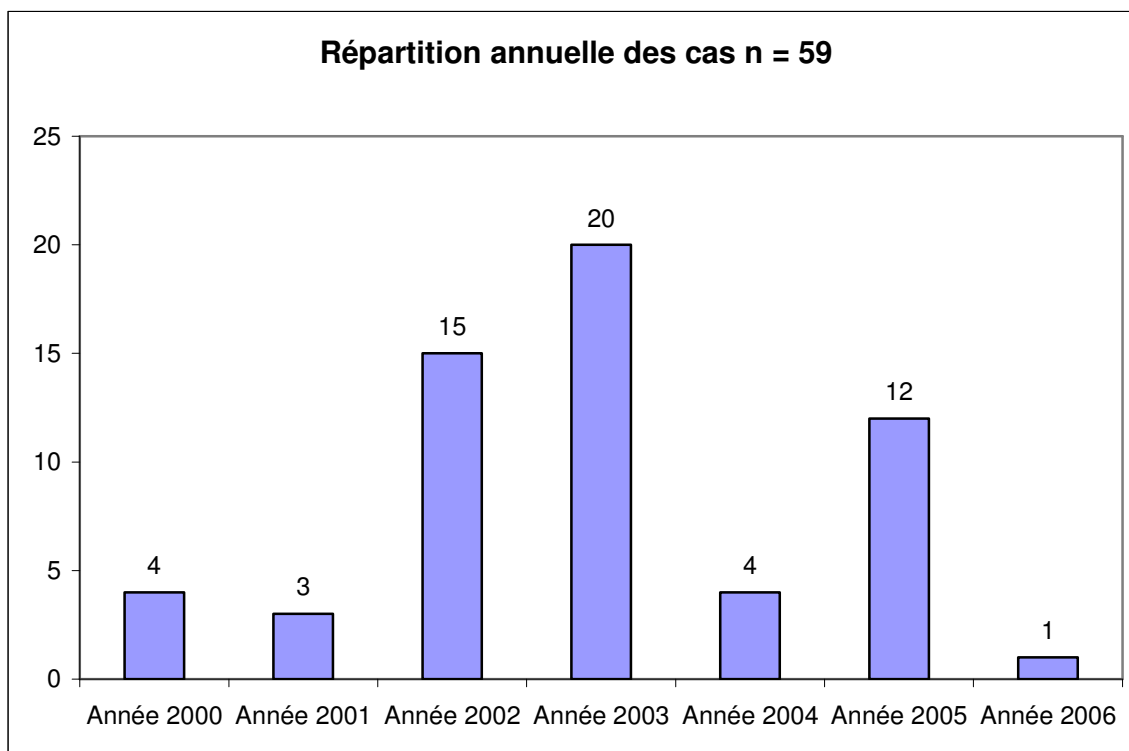


Figure 2 : Distribution annuelle des cas d'exposition de 2000 à 2006

Le tableau 3 ci-dessous rapporte l'évolution contemporaine du nombre total de cas d'exposition humaine rapportés aux centres antipoison, tous agents confondus, et du nombre de cas d'exposition humaine aux insecticides, dont le méthidathion.

Tableau 3 : Comparaison entre la fréquence des intoxications au méthidathion versus insecticides

| Année | 2000 | 2001 | 2002 | 2003 | 2004 | 2005 | 2006 |
|---|--------|--------|--------|--------|--------|--------|--------|
| Cas CAP Total | 66 762 | 65 330 | 90 526 | 88 243 | 91 200 | 96 698 | 95 986 |
| Cas insecticide | 1043 | 971 | 1526 | 1552 | 1659 | 1387 | 1404 |
| Cas méthidathion | 4 | 3 | 15 | 20 | 4 | 12 | 1 |
| Rapport Cas insecticide / Cas total | 1,56 % | 1,49 % | 1,69 % | 1,56 % | 1,76 % | 1,43 % | 1,46 % |
| Rapport Cas méthidathion / Cas insecticide | 0,38 % | 0,31 % | 0,98 % | 1,29 % | 0,24 % | 0,86 % | 0,07 % |

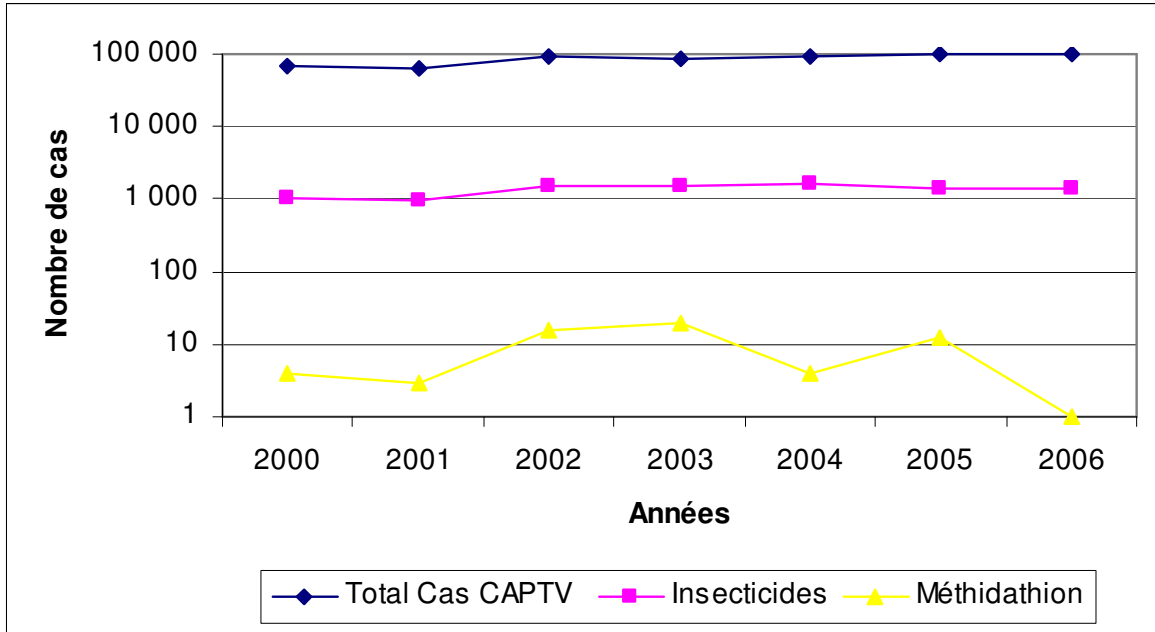


Figure 3 : Evolution comparée des cas totaux, des cas insecticides et des cas méthidathion (n = 59)

Sur la période d'étude retenue, le nombre de personnes exposées aux insecticides rapporté au nombre total d'expositions humaines est stable (1,43 % à 1,76 % des cas), alors que le nombre de cas imputables au méthidathion est très variable au fil des ans. Des conditions météorologiques, particulières durant une année, auraient des effets identiques sur le nombre d'expositions, aussi bien pour les insecticides en général que pour le méthidathion en particulier. Le pic de fréquence de 2003 ne peut donc pas être expliqué par la météorologie.

De même, cette augmentation en 2003 ne peut pas être expliquée par les volumes de vente du méthidathion (figure 4 et tableau 4).

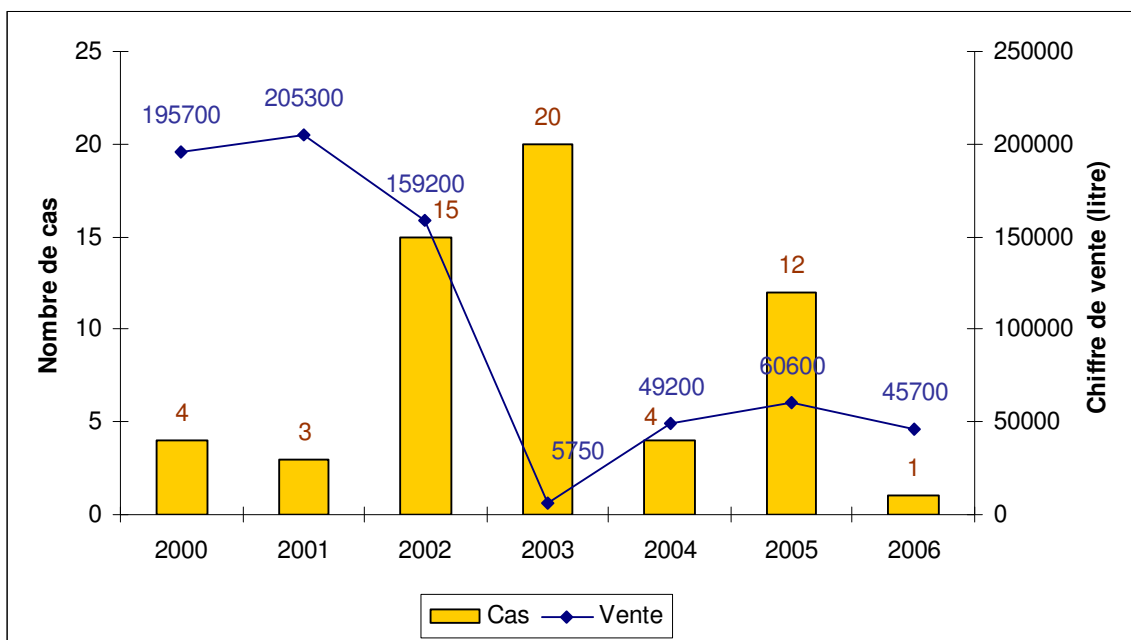


Figure 4 : Distribution annuelle des expositions (n = 59) et volume des ventes de 2000 à 2006 (source Syngenta)

Tableau 4 : Nombre de cas par litre de méthidathion vendu (source Syngenta)

| Année | 2000 | 2001 | 2002 | 2003 | 2004 | 2005 | 2006 | Total |
|------------------------------|-----------------------|-----------------------|-----------------------|-------------------------|-----------------------|------------------------|-----------------------|-----------------------|
| Vente (litres) | 195 700 | 205 300 | 159 200 | 5 750 | 49 200 | 60 600 | 45 700 | 721450 |
| Cas méthidathion | 4 | 3 | 15 | 20 | 4 | 12 | 1 | 59 |
| Nombre de Cas / Litres vendu | 20,4.10 ⁻⁶ | 14,6.10 ⁻⁶ | 94,2.10 ⁻⁶ | 3478,3.10 ⁻⁶ | 81,3.10 ⁻⁶ | 198,0.10 ⁻⁶ | 21,9.10 ⁻⁶ | 81,8.10 ⁻⁶ |

Il n'y a pas de corrélation entre les ventes et le nombre de cas (tableau 4).

En effet, ce qui détermine les expositions et probablement les nombres de cas réels et notifiés, c'est l'utilisation du produit professionnel. Il est donc nécessaire de prendre en compte, non le volume des ventes de l'année, mais le volume disponible pour l'utilisateur professionnel ou amateur, qui dépend tout à la fois des ventes de l'année et des stocks restant des années précédentes. Ce dernier paramètre, sûrement influencé par les restrictions d'usage et les interdictions, n'est pas quantifiable.

4.1.4 Circonstances d'exposition

Les circonstances d'exposition sont renseignées pour la quasi-totalité des cas (58 cas sur 59). La figure 5 indique la répartition des cas en fonction des circonstances de survenue.

Les expositions pendant l'utilisation du produit sont majoritaires (93.1% des cas renseignés) : il convient d'en distinguer quatre types :

- exposition de jardiniers utilisant la spécialité phytosanitaire à base de méthidathion :
 - soit en milieu professionnel (9 cas),
 - soit dans le jardin du domicile (30 cas) ;
- exposition de personnes au voisinage des lieux traités avec du méthidathion :
 - soit par un contact environnemental (8 cas),
 - soit par un contact alimentaire (7 cas).

En outre, 2 enfants ont été victimes d'accidents domestiques et 2 adultes ont ingéré le produit lors d'une tentative de suicide.

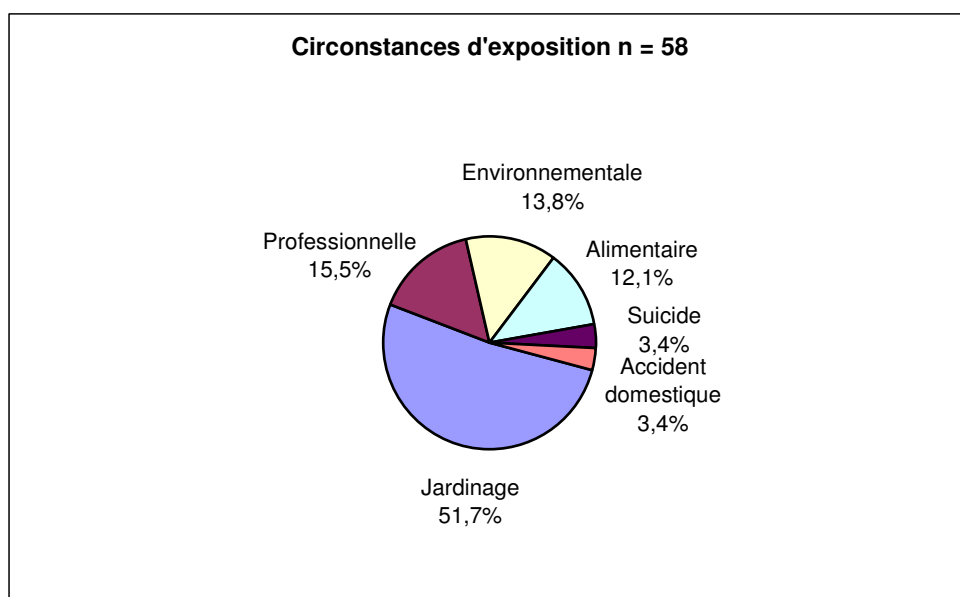


Figure 5 : Circonstances d'exposition

4.1.5 Age et sexe des individus exposés en fonction des circonstances

L'âge moyen global de l'ensemble des exposés est de 45,3 ans (n = 57 car 2 cas d'enfants d'âge non précisé). La médiane est de 50 ans. Le tableau 5 montre la répartition par classes d'âge des exposés selon les circonstances (n = 56 car 1 cas d'âge connu mais circonstance indéterminée).

Les enfants de moins de 10 ans ont été exposés lors d'un accident domestique ou après un contact alimentaire indirect.

Parmi les 29 adultes de 50 ans et plus exposés, 22 sont des jardiniers amateurs. Leur activité professionnelle, présente ou antérieure, et leur possibilité d'accès au produit ne sont pas précisées.

Tableau 5 : Répartition des cas exposés par circonstances et classes d'âge (n = 56)

| Age (ans) | 0-9 | 10-19 | 20-29 | 30-39 | 40-49 | 50-59 | 60-69 | 70-79 | Total |
|-----------------|----------|----------|----------|----------|----------|-----------|-----------|----------|-----------|
| Suicide | | | 1 | | 1 | | | | 2 |
| Acc. domestique | 1 | 1 | | | | | | | 2 |
| Environnemental | | | | | 4 | 1 | 1 | 1 | 7 |
| Alimentaire | 4 | 1 | | | | | 2 | | 7 |
| Professionnel | | 1 | 2 | 3 | 1 | 2 | | | 9 |
| Jardinage | | | 1 | 5 | 1 | 7 | 9 | 6 | 29 |
| Total | 5 | 3 | 4 | 8 | 7 | 10 | 12 | 7 | 56 |

Le tableau 6 montre la répartition des cas selon le sexe des exposés. Les hommes sont plus exposés, sauf lors de geste suicidaire.

Tableau 6 : Répartition par sexe des exposés (n = 55)

| Sexe | Homme | Femme |
|-----------------|-----------|-----------|
| Suicide | 1 | 1 |
| Acc. domestique | 2 | 0 |
| Environnemental | 5 | 3 |
| Alimentaire | 2 | 2 |
| Professionnel | 7 | 2 |
| Jardinage | 26 | 4 |
| Total | 43 | 12 |

4.1.6 Voies d'exposition

Elles sont connues pour 43 patients (figure 6).

Trente-sept (37 – 86 %) patients ont une voie unique d'exposition. Pour 6 patients, il existe deux voies principales d'exposition : cutanée et oculaire (2 cas), cutanée et par inhalation (4 cas).

La voie d'exposition n'est pas précisée dans plus du quart des dossiers. L'hypothèse la plus probable est que la majorité de ces cas comporte une exposition aéroportée.

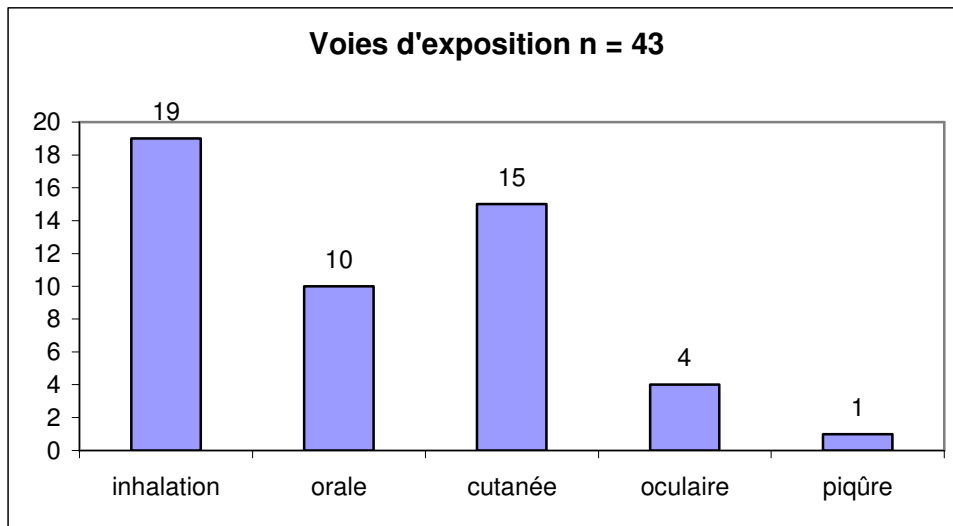


Figure 6 : Voies d'exposition

4.1.7 Symptômes

Environ 1 patient sur 4 (13 cas sur 59) n'a pas présenté de symptômes après une exposition au méthidathion. Il s'agit alors surtout de cas d'accident domestique ou de contamination alimentaire.

En revanche, tous les cas d'intoxication volontaire et les cas d'exposition professionnelle notifiés ont été symptomatiques.

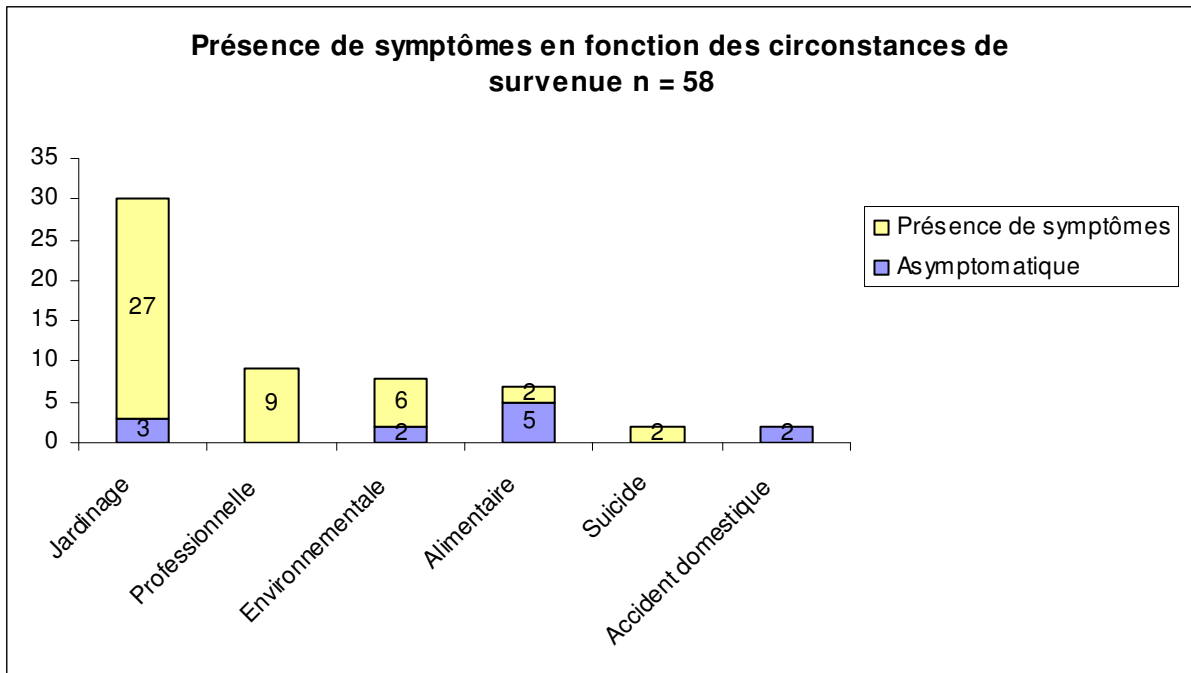


Figure 7 : Présence de symptômes en fonction des circonstances d'exposition

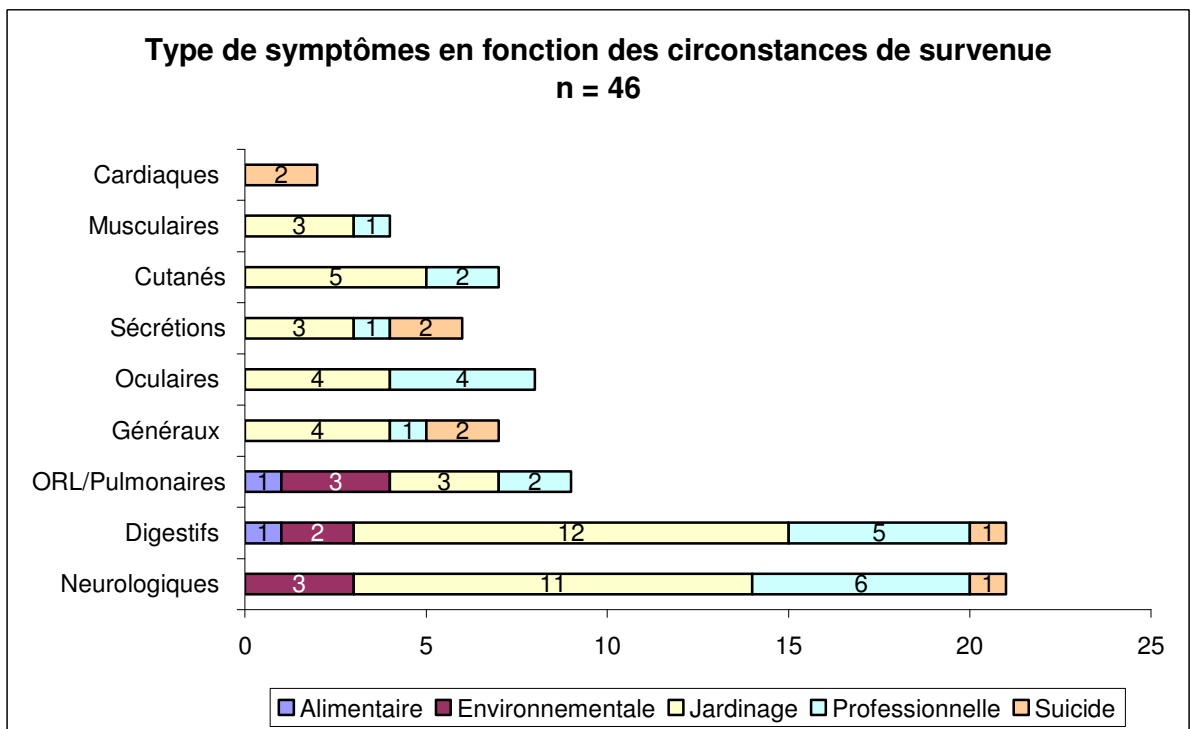


Figure 8 : Type de symptômes en fonction des circonstances

Tableau 7 : Détails des symptômes (patients symptomatiques n= 46)*

* Plusieurs symptômes possibles pour une même personne exposée

| Symptômes | Nombre de symptômes (n= 85) relatifs à : | | | |
|---|--|-----------------------|-----------------|-----------|
| | Cas accidentels non professionnels | Cas professionnels | Cas volontaires | Total |
| Symptômes cardiaques | 0 | 0 | 2 | 2 |
| Bradycardie | 0 | 0 | 2 | |
| Symptômes musculaires | 3 | 1 | 0 | 4 |
| Troubles mictionnels | 1 | 0 | 0 | |
| Myalgies | 3 | 1 | 0 | |
| Symptômes cutanés | 5 | 2 | 0 | 7 |
| Vésicules | 1 | 0 | 0 | |
| Douleur cutanée | 1 | 0 | 0 | |
| Irritation cutanée | 2 | 0 | 0 | |
| Erythème / dermite | 2 | 2 | 0 | |
| Symptômes oculaires | 4 | 4 | 0 | 8 |
| Troubles de la vision | 2 | 1 | 0 | |
| Conjonctivite | 3 | 3 | 0 | |
| Hypersécrétion | 3 | 1 | 2 | 6 |
| Rhinorrhée | 1 | 0 | 0 | |
| Hypersialhorrhée | 0 | 1 | 1 | |
| Sueurs | 2 | 0 | 1 | |
| Symptômes généraux | 4 | 1 | 2 | 7 |
| Myosis | 0 | 1 | 2 | |
| Hyperthermie | 4 | 0 | 0 | |
| Symptômes ORL/Pulmonaires | 8 | 1 | 0 | 9 |
| Irritation voies aériennes supérieures | 2 2 1 | 0 0 1 | 0 0 0 | |
| Toux | 4 | 0 | 0 | |
| Dyspnée | | | | |
| Irritation ORL | | | | |
| Symptômes digestifs | 15 | 5 | 1 | 21 |
| Douleurs abdominales | 5 | 2 | 0 | |
| Diarrhées | 5 | 1 | 0 | |
| Nausées | 7 | 3 | 0 | |
| Vomissements | 6 | 2 | 1 | |
| Symptômes neurologiques | 15 | 5 | 1 | 21 |
| Malaise | 0 | 1 | 0 | |
| Convulsions | 0 | 0 | 1 | |
| Coma | 0 | 0 | 1 | |
| Confusion – agitation | 2 | 0 | 0 | |
| Paresthésies | 0 | 2 | 0 | |
| Tremblements | 2 | 1 | 0 | |
| Asthénie | 2 | 1 | 0 | |
| Vertiges | 6 | 1 | 0 | |
| Céphalées | 5 | 4 | 0 | |

4.1.8 Analyses toxicologiques

Il n'existe pas de valeur de référence dans la population générale pour l'Acétyl Choline Estérase globulaire vraie (AChE présente dans les érythrocytes) et la Butyryl Choline Estérase plasmatique (BuChE) dite pseudo-cholinestérase.

Le dosage de la pseudo-cholinestérase plasmatique (BuChE) est réalisé le plus souvent en première intention. Les valeurs habituelles d'activité de cette enzyme sont fonction des fluctuations inhérentes aux techniques de laboratoires, mais aussi, des variations individuelles physiologiques chez un même individu, des variations interindividuelles (âge, sexe, poids et surtout phénotype) et à certaines

situations (prise de pilules contraceptives, grossesse, insuffisance hépatique...). Le dosage de la choline estérase globulaire est un meilleur reflet du degré d'inhibition de l'acétylcholinestérase du système nerveux central. En pratique les résultats sont le plus souvent exprimés en pourcentage de l'activité d'un échantillon témoin. [8]

Chez un patient, la nette diminution d'activité des cholinestérases confirme l'intoxication aux composés organophosphorés. L'intoxication est dite "modérée" pour une inhibition de l'ACHé comprise entre 50 et 80 %, elle est dite "sévère" pour une inhibition supérieure à 80 %.

La mesure de l'activité des cholinestérases sériques / globulaires a été conseillée lors de la prise en charge de 4 intoxiqués (1 cas de jardinage, 1 cas professionnel et 2 gestes suicidaires).

Ce dosage d'activité a été réalisé précocement dans un cas, pour un patient ayant fait une tentative de suicide sur son lieu de travail (résultats ci-dessous).

Tableau 8 : Cinétique des cholinestérases plasmatiques et globulaires chez un patient suicidant au travail

| Délai après la prise en charge | Cholines estérases globulaires | Cholines estérases plasmatiques |
|--------------------------------|--------------------------------|---------------------------------|
| H 4 | 1,8 U / L | 0,45 U / L |
| H 20 | 2,5 U / L | 1,1 U / L |
| J 3 | 7,5 U / L | 3,4 U / L |

Remarque: pas d'indication de la technique utilisée ou des valeurs normales retenues.

Il a été réalisé tardivement, 2 mois après l'exposition, lors du cas d'exposition professionnelle en 2006 (activité normale). Il n'a pas été réalisé dans les deux autres cas.

4.1.9 Prise en charge

Elle n'a été renseignée que pour 45 cas.

Plus de la moitié des patients ont été pris en charge par un médecin généraliste, soit au domicile (4 cas), soit majoritairement au cabinet médical (23 cas).

Six (6) personnes exposées ont été hospitalisées, dont les 2 cas d'ingestion volontaire.

La moitié (4/8) des patients présentant des symptômes oculaires, de type conjonctivite ou troubles de la vue, a bénéficié d'une consultation auprès d'un ophtalmologue.

Tableau 9 : Type de traitement*

* Plusieurs traitements possibles pour une même personne

| Traitement | Nombre de cas n = 45 |
|---------------------------------------|----------------------|
| Abstention | 4 |
| Surveillance entourage/automédication | 6 |
| Consultation généraliste au cabinet | 23 |
| Consultation généraliste à domicile | 4 |
| Consultation ophtalmologique | 4 |
| Surveillance hospitalière | 6 |

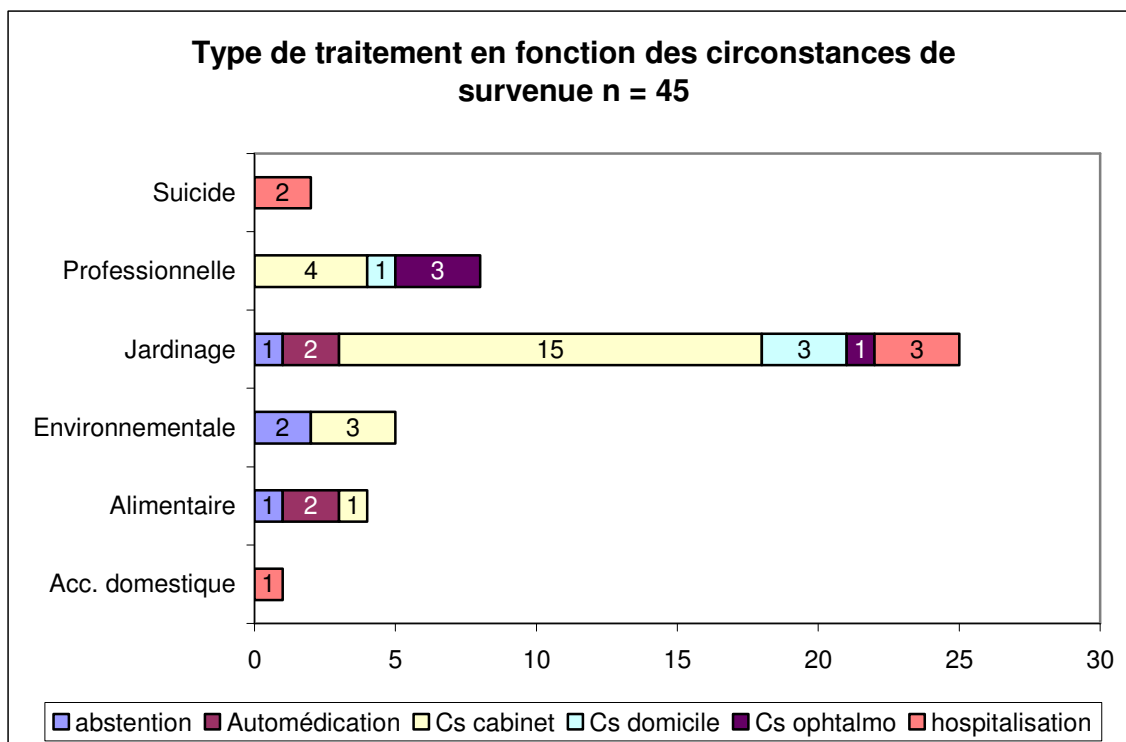


Figure 9 : Type de traitement en fonction des circonstances de survenue

Décontamination

A 13 reprises, il a été conseillé de réaliser une décontamination cutanéomuqueuse.

Traitement spécifique

Lors des formes sévères, correspondant aux deux tentatives de suicide, les patients ont bénéficié d'un traitement spécifique par pralidoxime et atropine dans les 2 cas.

4.1.10. Evolution

La réalisation d'un suivi est une information fournie par 6 centres de recueil (Angers, Lille, Nancy, Paris, Toulouse, MSA). Dans ces structures, 11 cas sur 20 ont bénéficié d'un suivi, soit 55 %.

Aucun cas de décès, ni de séquelles n'est survenu lors de la période d'étude parmi les cas collectés ayant fait l'objet d'un suivi.

4.2. Description des cas rapportés de suicide

Les 2 cas d'intoxication volontaire par ingestion de méthidathion sont résumés ci-dessous. Tous deux ont été symptomatiques, ils ont bénéficié d'une prise en charge hospitalière, avec un traitement spécifique par atropine et pralidoxime. L'évolution a été favorable dans les 2 cas.

Cas 1 CAP-TV d'Angers année 2003

Tentative de suicide sur le lieu de travail (SARL agricole) d'un homme de 27 ans

Patient symptomatique ayant présenté coma, convulsions, myosis, hypersialorrhée, bradycardie

Prise en charge hospitalière

Traitement par atropine et pralidoxime

Le résultat du dosage des cholinestérases plasmatiques et globulaires a été rapporté tableau 8.

Dosage du méthidathion réalisé par Chromatographie Liquide Haute Performace (HPLC) et Chromatographie gazeuse couplée Spectrométrie de masse (GC-MS) : pic présent lors de l'analyse du liquide gastrique

Evolution : guérison

Cas 2 CAP-TV de Marseille année 2003

Tentative de suicide d'une femme de 49 ans

Patiente symptomatique ayant présenté vomissements, sueurs, myosis, bradycardie

Prise en charge hospitalière

Traitement par atropine et pralidoxime

Dosage des cholinestérases plasmatiques et globulaires conseillé

Evolution : guérison

4.3. Description des cas rapportés d'accident domestique

Deux cas d'intoxication accidentelle domestique ont été rapportés chez des enfants, ils sont décrits ci-dessous :

- un enfant de 18 mois qui a porté un flacon à sa bouche qui sentait le produit, mais la quantité ingérée est inconnue ce qui a motivé une surveillance hospitalière,
- un enfant de 12 ans qui a reçu accidentellement une projection du produit sur le visage.

Les 2 patients sont demeurés asymptomatiques. L'évolution est favorable dans le seul cas où elle est connue.

Tableau 10 : Résumés des cas d'exposition accidentelle domestique

| | |
|--|---|
| Cas 1 CAP-TV de Lille Homme 1,5 ans Ingestion accidentelle à domicile Asymptomatique Surveillance hospitalière Guérison | Cas 2 CAP-TV de Paris Homme 12 ans Projection cutanée accidentelle à domicile Asymptomatique Décontamination à domicile Evolution inconnue |
|--|---|

4.4. Description des cas d'exposition liés à l'utilisation du produit

On peut distinguer différents types d'exposition liés à l'utilisation du produit (figure 10) :

- les accidents par contact direct de l'utilisateur, lors de ses activités de jardinage privé (30 cas) ou professionnel (9 cas),
- les accidents par contact indirect avec le produit, lors de contamination soit de l'environnement (8 cas), soit des aliments (7 cas).

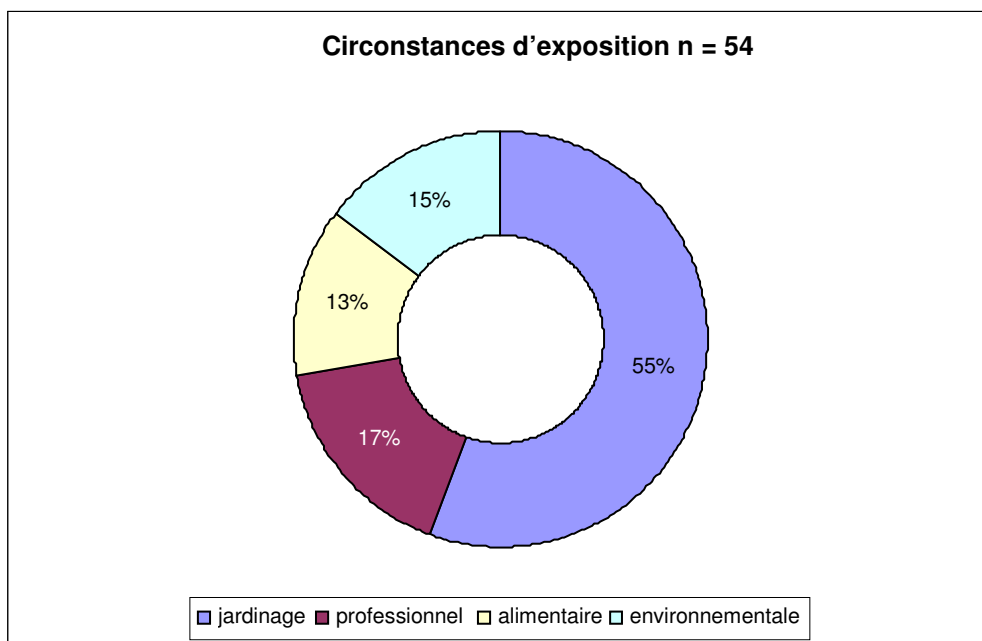


Figure 10 : Circonstances d'exposition

4.4.1 Contact indirect avec le produit

- **Exposition « alimentaire »**

Sept cas d'ingestion d'aliments (fruits d'été) potentiellement contaminés par du méthidathion sont rapportés pendant la période d'étude et résumés ci-dessous. Ce type d'exposition touche surtout des enfants âgés de 2 à 12 ans.

Deux cas ont été symptomatiques :

- paresthésies de la bouche chez une femme adulte,
- troubles digestifs mineurs chez un enfant ; ce dernier cas a bénéficié d'une consultation auprès d'un médecin généraliste.

Les autres cas n'ont pas nécessité de prise en charge médicale. Le suivi de ces expositions « alimentaires » est dans la quasi-totalité des cas non réalisé (« suivi jugé inutile »), en raison de leur caractère bénin.

Tableau 11 : Résumé des cas lors d'une contamination alimentaire

| | Cas 1 | Cas 2 | Cas 3 | Cas 4 | Cas 5 | Cas 6 | Cas 7 |
|---------------------------|-------------------|---------------------------------|---------------------------------|-------------------|------------------|---------------------------|-------------------|
| CAP-TV | Bordeaux | Marseille | Marseille | Marseille | Paris | Toulouse | Toulouse |
| Sexe | femme | np | np | np | homme | femme | homme |
| Age (ans) | 60 | 12 | 9 | 2 | 2 | 60 | 4 |
| Aliment | Fruit | Mure de platane | Mure de platane | Cerise | Framboise | Fruit | Fraise |
| Voie | Orale | Orale | Orale | Orale | Orale | Orale | Orale |
| Symptômes | absent | absent | Douleurs abdominales nausées | absent | absent | Paresthésies de la langue | absent |
| Traitement | np | Surveillance Décontamination | Consultation | Surveillance | Abstention | Décontamination | Décontamination |
| Lieu de traitement | np | Domicile | Cabinet médical | Domicile | Sans objet | Domicile | Domicile |
| Evolution | Classé sans suivi | Classé sans suivi | Classé sans suivi | Classé sans suivi | Guérison | Classé sans suivi | Classé sans suivi |

np : non précisé.

- **Exposition « environnementale ».**

Les cas notifiés sont consécutifs à :

- l'inhalation d'air modérément contaminé par un épandage proche (6 cas),
- la manipulation d'aliments traités pendant la préparation d'un repas (1 cas),
- la blessure au jardin au contact de végétaux traités (1 cas).

Lors des 6 premiers cas sont apparus une irritation ORL et des voies aériennes supérieures avec toux (3 cas), des signes neurologiques mineurs avec céphalées, vertiges (3 cas), et digestifs avec nausées et vomissements (2 cas).

Les 2 derniers cas étaient asymptomatiques et n'ont pas fait l'objet d'une prise en charge médicale.

Tableau 12 : Résumé des cas d'exposition environnementale

| | |
|--|---|
| <p>Cas 1 CAP-TV de Bordeaux Homme 48 ans Inhalation durant la nuit suivant le traitement des plantes de la chambre au domicile Vertiges 8 heures après exposition Traitement non précisé</p> | <p>Cas 2 CAP-TV de Marseille Homme 46 ans Inhalation dans le garage du domicile après la fuite d'un bidon dans un placard Vomissements Décontamination à domicile</p> |
| <p>Cas 5 CAP-TV de Marseille Homme 42 ans Inhalation après le traitement des plantes au travail, dans des bureaux Irritation voies aériennes supérieures Consultation médicale</p> | <p>Cas 8 CAP-TV de Paris Femme 51ans Inhalation lors du ménage dans un local fermé après le traitement par des professionnels Céphalées Traitement non précisé</p> |

Tableau 12 : Résumé des cas d'exposition environnementale (suite)

| | |
|---|--|
| <p>Cas 6 CAP-TV de Marseille Homme 41ans « Sous le vent » lors du traitement du jardin du voisin Irritation voies aériennes supérieures, céphalées et nausées Consultation médicale</p> | <p>Cas 3 CAP-TV de Marseille Femme 61ans « Sous le vent » lors du traitement du jardin du voisin Irritation ORL et Toux Consultation médicale</p> |
| <p>Cas 7 CAP-TV de Marseille Homme de 70 ans Piqûre du doigt avec épine de rosiers traités la veille Asymptomatique Abstention thérapeutique</p> | <p>Cas 4 CAP-TV de Marseille Femme d'âge non précisé Préparation et cuisson d'aliments = choux traités la veille (pas d'ingestion) Asymptomatique Abstention thérapeutique</p> |

4.4.2 Contact direct de l'utilisateur avec le produit

- **Exposition lors d'activités de jardinage**

Trente patients ont été exposés à leur domicile, lors d'une activité non professionnelle de jardinage.

Le sexe ratio est de 6,5 en faveur des hommes (26 hommes / 4 femmes).

Les individus exposés à domicile sont plus âgés ; l'âge moyen est de 54,7 ans versus 45,3 ans toutes circonstances confondues. La médiane est égale à 60 ans.

- **Exposition professionnelle**

A 9 reprises, des professionnels ont été exposés lors de leur travail, dont une jeune femme de 19 ans qui a été victime d'une projection oculaire lors de travaux pratiques en lycée agricole.

Le sexe ratio est de 3,5 en faveur des hommes (7 hommes / 2 femmes).

Les individus exposés au travail sont jeunes ; leur âge moyen est de 34,4 ans versus 45,3 ans toutes circonstances confondues. La médiane est de 30 ans.

- **Circonstances**

L'exposition des jardiniers, professionnels ou non, utilisant une spécialité phytopharmaceutique à base de méthidathion, peut se produire à toutes les étapes du traitement, en premier lieu pendant la phase de pulvérisation (4 cas professionnel et 12 cas amateurs), puis pendant la préparation du mélange (1 cas de jardinage) et à la réentrée en parcelle traitée (2 cas professionnels). Ainsi, un cas professionnel est survenu lors d'une opération de taille commencée immédiatement après la pulvérisation des arbres fruitiers et un autre cas après une entrée en serres trop tôt après le traitement.

- **Port des équipements de protection**

L'information concernant le port des équipements de protection et leur nature est le plus souvent absente des dossiers collectés. Lorsque cette information est disponible (17 cas détaillés figure 11), elle est le plus souvent parcellaire, par exemple précisant seulement l'élément manquant ou défectueux.

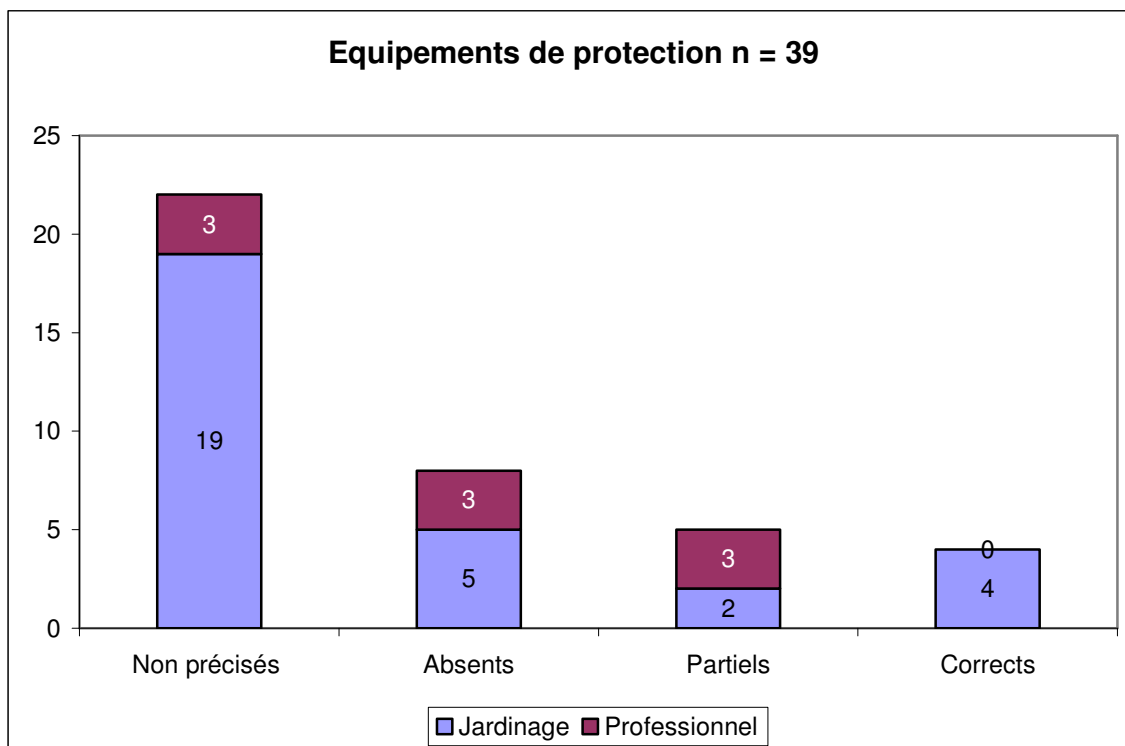


Figure 11 : Equipements de protection individuels

- **Répercussion sociale**

Deux cas d'intoxication professionnelle collectés par la MSA ont justifié un arrêt de travail, de 7 jours dans un cas et de 13 dans l'autre.

5. Comparaison avant et après la restriction d'usage

5.1. Volumes de vente

La date limite d'utilisation des produits commerciaux contenant comme principe actif du méthidathion en France a été fixée au 31 décembre 2004, sauf pour la lutte contre les cochenilles dans les cultures de pommes, poires, prunes et agrumes. Pour ces dernières cultures, l'interdiction d'usage par les professionnels a été reportée de 3 ans pleins, soit au 31 décembre 2007.

Pendant les années 2000, 2001 et 2002, la société Syngenta commercialisait 2 spécialités à base de méthidathion :

- ULTRACIDE[®] Liquide,
- ULTRACIDE[®] Bouillie.

A partir de 2003, seul l'ULTRACIDE[®] Bouillie avec sachets hydrosolubles a été vendu. Cette formulation permet de diminuer l'exposition de l'opérateur pendant la phase de préparation de la bouillie, le sachet hydrosoluble étant directement déposé dans le pulvérisateur.

Selon la société Syngenta, les ventes faibles de 2003 s'expliquent par le retrait d'un certain nombre d'usages. Les stocks de 2002 ont donc été écoulés en 2003 sur les seuls usages autorisés.

L'ULTRACIDE® Bouillie n'est plus vendu depuis mi-2007, en raison de l'interdiction d'usage en fin d'année.

Tableau 13 : Volumes de vente moyens par an avant et après 2004 (source Syngenta)

| Année | 2000-2004 | 2005-2006 | Total |
|---------------------------------|----------------------|-----------------------|--|
| Vente annuelle moyenne (litres) | 123 030 L/an | 53 150 L/an | 103 064 L/an |
| Cas méthidathion / an | 46 cas sur 5 ans | 13 cas sur 2 ans | 59 cas sur 7 ans |
| Cas méthidathion / litre vendu | $74,8 \cdot 10^{-6}$ | $122,3 \cdot 10^{-6}$ | $81,8 \cdot 10^{-6}$ |

Après la restriction d'usage ayant conduit à une diminution des ventes annuelles (division par 2,5 environ), on ne retrouve pas ce facteur de décroissance au niveau des cas d'exposition au méthidathion. Au contraire, le nombre d'exposition par litre vendu est en augmentation.

5.2. Dénombrement des cas

Sur la période de recueil, le nombre total de cas d'exposition au méthidathion collectés est de 59, avec un nombre annuel variant de 1 à 20. Le nombre de cas collectés avant la date de restriction est égal à 46, répartis sur 5 ans. Leur nombre en 2005-2006 après la restriction d'usage est de 13 cas sur 2 ans. (Figure 2)

Tableau 14 : Fréquence des cas méthidathion versus insecticides avant et après 2004

| Personnes exposées | Avant le 31/12/04 | Après le 31/12/04 | Total |
|--|--------------------------|--------------------------|-------------------------|
| Méthidathion | 46 cas sur 5 ans | 13 cas sur 2 ans | 59 cas sur 7 ans |
| Insecticides | 6751 cas sur 5 ans | 2791 cas sur 2 ans | 9542 cas |
| Taux methidathion / total Insecticides | 0,68 % | 0,47 % | 0,61 % |

La fréquence des cas d'exposition au méthidathion versus la totalité des insecticides n'est pas significativement différente après la restriction d'usage ($p = 0,25$).

5.3. Circonstances de survenue

Jusqu'en 2005 inclus, les expositions lors d'une activité de jardinage au domicile étaient plus nombreuses que celles survenant durant une activité professionnelle.

En 2006, un seul cas a été déclaré, il s'agit d'une exposition professionnelle (MSA). Ce dernier cas concerne un usage non autorisé depuis le 31/12/2004 (pulvérisation sur des plantes ornementales d'espaces verts).

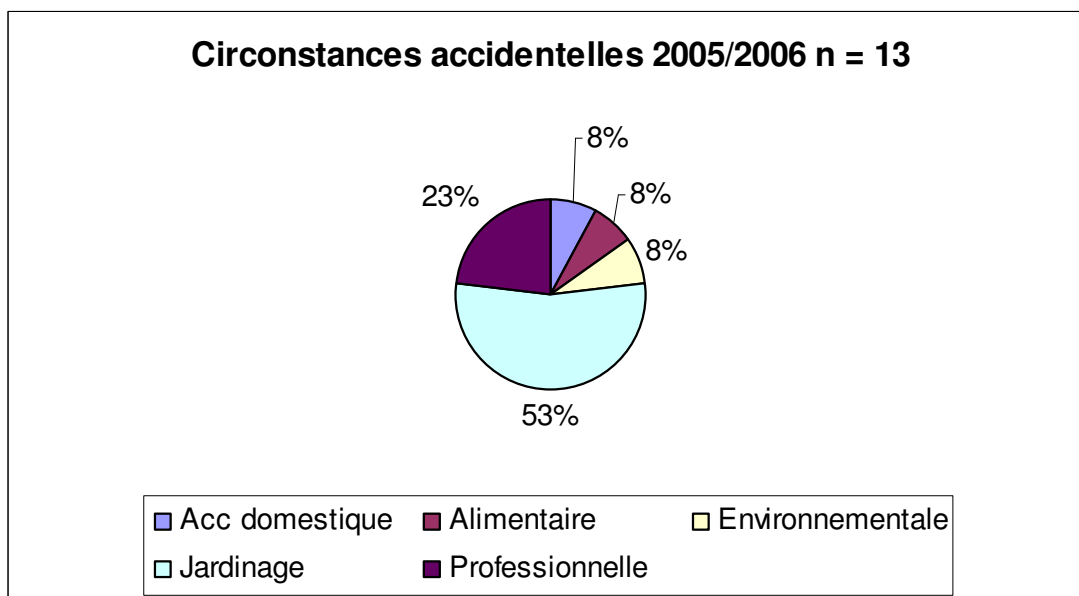
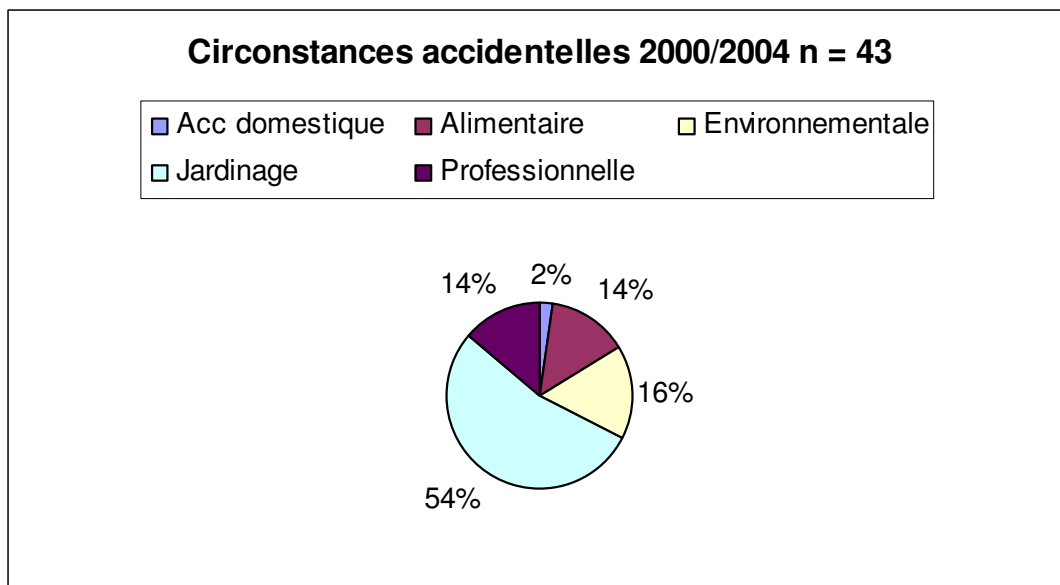


Figure 12 : Expositions accidentelles avant et après la restriction (hors 2 gestes suicidaires et 1 cas de circonstance indéterminée soit n = 56)

Que ce soit avant ou après la restriction d'usage, la moitié des cas d'expositions accidentelles survient lors de l'utilisation au domicile lors d'activités de jardinage (figure 12).

5.4. Gravité

Une prise en charge médicale a été réalisée auprès de 37 patients, soit lors d'une consultation à domicile ou en cabinet (31 cas), soit lors d'une hospitalisation (6 cas).

Avant et après la restriction d'usage, le recours à l'hospitalisation est respectivement de 10,9 % (5/46 cas) versus 7,7 % (1/13 cas) et les consultations médicales de 47,8 % (22/46 cas) versus 69,2 % (9/13 cas) [différence non significative $p > 0,05$].

Aucun cas de décès n'est survenu lors de la période d'étude parmi les cas notifiés ayant fait l'objet d'un suivi.

Le seul cas signalant la présence de séquelles est celui survenu en 2006. Il s'agit d'un exploitant agricole exposé lors de l'application avec une lance manuelle d'Ultracide® bouillie, dans une serre de culture florale sous une chaleur importante, pendant 3 heures. Ses vêtements étaient trempés à la fois par la transpiration et le produit et, il a manipulé à plusieurs reprises les équipements de protection souillés, en particulier le masque respiratoire. Ensuite, il a touché à mains nues les végétaux traités. L'exploration fonctionnelle respiratoire réalisée au 3^e mois retrouve un déficit ventilatoire obstructif modéré avec un test de réversibilité au salbutamol négatif. Pour ces troubles respiratoires, l'imputabilité du méthidathion et des autres substances phytopharmaceutiques manipulées dans les jours suivants (glyphosate,...) n'a pas été retenue.

Tableau 15 : Comparatif avant et après la restriction d'usage

| Items | Avant le 31/12/04 | Après le 31/12/04 | Total |
|---------------------------|-------------------|-------------------|-------|
| Nombre | 46 | 13 | 59 |
| Circonstances de survenue | | | |
| ▪ Tentative de suicide | 2 | 0 | 2 |
| ▪ Accident domestique | 1 | 1 | 2 |
| ▪ Alimentaire | 6 | 1 | 7 |
| ▪ Environnementale | 7 | 1 | 8 |
| ▪ Professionnelle | 6 | 3 | 9 |
| ▪ Jardinage | 23 | 7 | 30 |
| ▪ Indéterminée | 1 | 0 | 1 |
| Symptômes | | | |
| ▪ Présents | 37 | 10 | 47 |
| ▪ Absents | 10 | 3 | 13 |
| Gravité | | | |
| ▪ Consultation médicale | 22 | 9 | 31 |
| ▪ Hospitalisation | 5 | 1 | 6 |
| ▪ Séquelles | 0 | 0 | 0 |
| ▪ Décès | 0 | 0 | 0 |

6. Discussion

6.1. Dénombrement

L'objectif de ce travail était une analyse rétrospective des cas d'exposition par méthidathion en France entre 2000 et 2006.

Cette interrogation des bases de cas de la MSA et des CAPTV permet de colliger 59 cas d'exposition par méthidathion sur la période de 7 ans retenue, avec un nombre de cas annuel fluctuant de 1 à 20 (médiane = 4, moyenne = $8,4 \pm 7,2$ cas par an).

Pendant la période de recueil est intervenue une restriction d'usage professionnel fin 2004. Après ce changement d'utilisation, il n'y a pas de réduction du nombre des cas d'exposition.

6.2. Circonstances de survenue

Malgré la restriction d'usage survenue en décembre 2004, il apparaît que la majorité des cas survenus lors de la période retenue sont des expositions lors d'activités de jardinage au domicile. Ces cas se produisent alors que le méthidathion est une substance active réservée à des usages professionnels de moins en moins nombreux. Cela implique que les préparations à base de méthidathion soient rapportées du travail au domicile par des personnes en contact avec le milieu agricole ou achetées directement par des jardiniers amateurs. Le recueil rétrospectif n'a pas permis de connaître les conditions d'accessibilité aux produits commerciaux pour ces cas de jardinage amateur.

Lorsque l'exposition se produit sur le lieu de travail, on met en évidence des anomalies telles que :

- défaut de port d'équipements de protection,
- non respect des délais après application du méthidathion pour la réentrée en parcelles,
- non respect de la restriction d'usage (utilisation sur des plantes ornementales).

6.3. Gravité

Aucun cas de décès, ni de séquelles imputables au méthidathion survenu pendant de la période de recueil n'a été observé. Seuls les 2 cas d'ingestion volontaire ont conduit à la mise en œuvre d'un traitement antidotique.

6.4. Effets de la restriction d'usage du méthidathion

Il est difficile de conclure sur l'impact de la restriction d'usage du méthidathion en raison :

- des faibles effectifs annuels,
- de la courte durée d'analyse avant et surtout après la restriction d'usage,
- d'un possible effet « stock » lors de l'année 2005 et pendant les années antérieures.

Ce possible effet "stock" serait un facteur expliquant la mauvaise corrélation entre les ventes annuelles et le nombre de cas notifiés. En effet, ce qui paraît déterminer l'utilisation, donc les expositions et probablement les nombres de cas réels et notifiés, ce n'est pas le volume des ventes de l'année, mais le volume disponible dépendant tout à la fois des ventes annuelles et des stocks restant des années précédentes.

Il semble que, malgré la restriction d'usage, les habitudes d'utilisation des spécialités à base de méthidathion soient restées inchangées, aussi bien au jardin que dans les exploitations agricoles, sans intégration par exemple des restrictions d'utilisation à certaines cultures et avec toujours autant de détournement à partir des exploitations professionnelles. Cela a entraîné une absence de diminution du risque d'exposition, qui ne sera probablement impactée que par l'épuisement progressif des produits présents dans les exploitations.

7. Conclusion

De l'analyse des cas recensés, il apparaît que les cas d'exposition par méthidathion sont peu fréquents. Le dénombrement réalisé met en évidence seulement 59 cas sur une période de 7 ans.

La gravité est faible. Seuls les cas d'intoxication volontaire, qui ont tous présenté un tableau clinique de moyenne gravité, ont nécessité un traitement hospitalier spécifique par atropine et pralidoxime. Lorsque l'évolution est connue, elle a toujours été favorable.

Après la restriction d'usage fin 2004, le risque d'exposition n'a pas significativement diminué.

Parmi les circonstances, sur l'ensemble de la période d'étude, on objective une prédominance des expositions par contact direct de l'utilisateur avec des spécialités à base de méthidathion. Ce sont surtout les activités de jardinage amateur qui sont concernées, bien que ces produits ne soient pas destinés à un usage domestique.

Les expositions surviennent :

- pour les jardiniers amateurs, lors de l'apport et l'utilisation à domicile d'un produit à usage professionnel strict, visé en 2008 par une interdiction totale d'utilisation.
- pour les professionnels, lors d'utilisation sans port d'équipements de protection individuelle adaptés, ainsi que lors de pratiques professionnelles défectueuses (délais non respectés pour la réentrée dans les cultures traitées, par exemple).

Vis-à-vis de ces circonstances de survenue repérées lors de notre recueil, aussi bien en milieu professionnel qu'en jardinage amateur, des actions correctives auraient pu être envisagées (information par étiquetage du produit ou sur le lieu de vente...).

Cependant, compte tenu de la disparition totale du méthidathion du marché professionnel en France depuis juin 2007 et du faible nombre d'expositions annuelles, ces actions ne semblent pas justifiées.

La faible gravité des cas recensés dans cette série ne justifie pas de conseiller la mise en oeuvre, d'actions de collecte spécifique des spécialités phytopharmaceutiques à base de méthidathion auprès des exploitants agricoles (qui pourraient limiter l'effet stock et conduire à une disparition plus rapide du milieu professionnel, réduisant ainsi le risque d'exposition aussi bien au domicile qu'au travail).

Concernant le maintien de la surveillance et la réalisation d'un suivi ultérieur des cas résiduels en répétant cette étude à un an, cela ne nous semble pas utile compte tenu :

- du faible nombre de cas annuels notifiés (médiane à 4 cas),
- de l'absence de cas graves notifiés (hospitalisation d'un cas sur dix, aucune séquelle imputable, pas de décès rapporté),
- de la disparition totale du méthidathion de la vente en France en juin 2007,
- d'un possible effet "stock" limité sur les prochaines années à l'origine d'une utilisation donc d'expositions et de cas notifiés, mais dont le nombre devrait être inférieur à celui observé lors des périodes passées cumulant à la fois la vente et l'utilisation de produits stockés.

Cette étude ne sera donc pas reconduite sur les prochaines années.

Références

1. Les Urgences Toxicologiques. J. Descotes, F. Testud, P. Frantz. Librairie Maloine, Paris, 1992.
2. Goldfrank's Toxicologic Emergencies. 8th Edition. MacGraw-Hill Ed., NewYork, 2006.
3. WHO, Methidathion, IPCS, 1975.
4. TELETOX, Méthidathion [en ligne] Paris : Université Paris V. Disponible à l'adresse : <http://www.uvp5.univ-paris5.fr/TELETOX/TELMENU.asp>
5. IRIS, Methidathion [en ligne] Etats-Unis : National Library of Medecine. Disponible à l'adresse : <http://toxnet.nlm.nih.gov/cgi-bin/sis/search>
6. Toxicologie industrielle et intoxications professionnelles. R. Lauwerys, V. Haufroid, P. Hoet, D. Lison. (5^eédition) Elsevier Masson, Issy-les-Moulineaux, 2007.
7. IPCS- INCHEM. Pesticides residues in food. 1997. Disponible à l'adresse : <http://www.inchem.org/documents/jmpr/jmpmono/v097pr13.htm>
8. Testud F., Grillet J.-P. Insecticides organophosphorés, carbamates, pyréthriinoïdes de synthèse et divers. EMC (Elsevier Masson SAS, Paris), Toxicologie – Pathologie professionnelle, 16-059-C-10, 2007.

Annexes

Annexe 1 : Rappels toxicologiques [1,2,4,5]

Le méthidathion est un insecticide organophosphoré, classé hautement toxique (DL 50 chez le rat par voie orale entre 1-20 mg/kg). [6]

1. Mode d'action

Le méthidathion, comme les autres insecticides organophosphorés, agit en inhibant les estérases dont l'acétylcholinestérase avec, comme conséquence, une accumulation d'acétylcholine au niveau de la plaque motrice et des synapses. Cela se produit dans la plupart des tissus et notamment le système nerveux central (SNC), les muscles et le sang. Le méthidathion agit plus particulièrement par phosphorylation du résidu sérine de l'enzyme et par formation d'un complexe avec l'acétylcholinestérase, d'abord réversible, puis irréversible. L'accumulation d'acétylcholine au niveau de la synapse cause initialement une stimulation puis rapidement un épuisement des récepteurs post-synaptiques.

2. Cinétique

◆ Absorption

Le méthidathion est bien absorbé, quelle que soit la voie d'exposition, orale, cutanéomuqueuse ou respiratoire en raison de son caractère liposoluble.

◆ Distribution

Rapidement distribué dans l'ensemble de l'organisme, il franchit les barrières hémato-encéphalique et placentaire.

◆ Métabolisme

Pour être actif, le méthidathion qui est un dérivé soufré doit être d'abord métabolisé en oxon par substitution d'un atome de soufre par un atome d'oxygène. Le métabolisme ultérieur est une réaction d'hydrolyse des fonctions esters phosphoriques, catalysée par des estérases.

◆ Excrétion

L'élimination est urinaire et respiratoire.

Le méthidathion est rapidement excrété principalement sous forme de dioxyde de carbone et de métabolites urinaires de faible toxicité. Les analogues oxygénés ou les métabolites du méthidathion qui ont été retrouvés dans les plantes, n'ont pas été identifiés chez l'animal.

3. Toxicité aiguë

Quelle que soit la voie d'exposition, le méthidathion inhibe durablement les cholinestérases de la plupart des tissus et notamment du SNC, des muscles et du sang et entraîne une accumulation d'acétylcholine.

Une étude de toxicité chronique chez le chien par voie orale montre que la dose sans effet du méthidathion est de 0,14 mg/kg/jour. Une dose admissible journalière ou DJA est définie à 0-0,001 mg/kg chez l'homme sur la base de cette étude. [3, 7, 8] La dose sans effet de stimulation cholinergique chez l'homme est de 4 mg/kg. [3, 7]

Les premiers symptômes sont fonction de la voie d'exposition :

- digestifs (nausées, vomissements, douleurs abdominales et diarrhées) en cas d'ingestion,
- respiratoires (dyspnée) en cas d'inhalation,
- oculaires (myosis) ou cutanés (fasciculations, sueurs) en cas de contact cutané-muqueux.

En cas d'ingestion, la toxicité systémique se traduit par des signes muscariniques : hypersécrétion des glandes exocrines (salive, sueur, tube digestif et bronches), augmentation du tonus des muscles lisses (myosis, douleurs abdominales, diarrhées, défécations ou mictions involontaires, bronchoconstriction, nausées et vomissements), bradycardie et hypotension, voire troubles de la conduction ou du rythme cardiaque. Une pancréatite aiguë peut résulter de l'augmentation de pression dans les canaux excréteurs, elle-même secondaire à l'augmentation des sécrétions et à la diminution du calibre des voies excrétrices ; elle doit être recherchée systématiquement. Des signes nicotiniques peuvent aussi être observés : atteinte des muscles striés se traduisant par des fasciculations, des myoclonies, une asthénie intense, des parésies et paralysies notamment des muscles respiratoires ; hyperstimulation sympathique entraînant une tachycardie, une hypertension artérielle, une hypokaliémie et une hyperglycémie. Des signes centraux sont aussi attendus avec confusion, ataxie puis coma convulsif.

La mort peut résulter de troubles respiratoires (encombrement bronchique, bronchoconstriction, paralysie périphérique, dépression du système nerveux central) ou cardiovasculaires (troubles du rythme paroxystique, en particulier torsades de pointes).

Dans le cas d'inhalation, les symptômes respiratoires sont très précoces. En effet très rapidement, une toux, une gêne respiratoire puis une dyspnée asthmatiforme et une hypersécrétion bronchique apparaissent.

Si l'inhalation est importante, des signes systémiques (troubles digestifs, signes d'intoxication muscariniques et nicotiniques) apparaissent dans des délais variables allant de quelques minutes jusqu'à 12 h après le début de l'intoxication.

Si l'inhalation est modérée, les symptômes peuvent se limiter à des céphalées et des vertiges.

En cas de contact cutané aigu, il y a irritation de la zone touchée par les solvants présents dans les préparations commerciales et possible pénétration du méthidathion. Les effets systémiques peuvent survenir entre 2 et 12 heures après le contact.

Pour un contact oculaire, il y a irritation par les solvants des préparations commerciales avec apparition d'une conjonctivite. Les effets pharmacologiques sont un larmoiement, un myosis et des troubles de l'accommodation.

Annexe 2 : Caractéristiques du méthidathion

1. Spécialités phytopharmaceutiques disponibles

- SUPRATHION®
- ULTRACIDE® 20 bouillie
- ULTRACIDE® 20 liquide

2. Modalités d'utilisation

Les principaux insectes cibles du méthidathion sont : la cochenille, le puceron, le carpocapse, le charançon, la tordeuse orientale du pêcher, le pou de San José, la teigne de l'olivier, le doryphore, ainsi que les acariens.

Les produits se diluent dans l'eau (200 à 300 g de produit pour 1 hL d'eau). La quantité épanchée conseillée est de 100 L/ha en pulvérisation classique.

Les cultures concernées sont :

- Les arbres fruitiers à fruits à pépins = pommiers, poiriers, cognassiers,
- Les arbres fruitiers à fruits à noyaux = pêchers, abricotiers, pruniers,
- Les agrumes,
- Les oliviers,
- La vigne,
- Les crucifères oléagineux = colza, moutarde, navette,
- Les pommes de terre,
- Les légumineuses potagères = pois,
- Les arbres et arbustes d'ornement = rosiers.

3. Législation

En France, la date limite d'utilisation des produits commerciaux contenant du méthidathion a été fixée au 31 décembre 2004, sauf pour la lutte contre les cochenilles dans les cultures des pommes, poires, prunes et agrumes. Pour cet usage, l'interdiction est reportée au 31 décembre 2007.

La société Syngenta a arrêté définitivement la vente de spécialités phytopharmaceutiques à base de méthidathion en juin 2007.

Annexe 3 : Cas d'exposition au méthidathion signalés à Syngenta France de 2000 à 2006

1^{er} cas : Exposition professionnelle le 21 mai 2004

Homme d'âge non communiqué. Localisation non communiquée.

Circonstances : Suite à l'application d'ULTRACIDE 20 BOUILLIE soludose, 3 jours après le traitement phytopharmaceutique, apparition de signes cutanés sur le visage et les bras.

Signes cliniques : Possible réaction d'allergie de contact.

Prise en charge : Consultation médicale. Traitement par une pommade antihistaminique et un corticoïde.

Evolution : Après traitement, les signes ont disparu.

Imputabilité : Très vraisemblable

2^{ème} cas : Exposition professionnelle le 23 août 2004

Homme d'âge non communiqué. Localisation : 30670 Aigues-Vives.

Circonstances : Lors de l'utilisation d'ULTRACIDE (20 LIQUIDE ?) pour le traitement d'oliviers avec un appareil à dos, sans port d'équipement de protection, en short et torse nu, l'agriculteur était en sueur.

Signes cliniques : Les réactions cutanées se sont développées sur presque tout le corps après l'application du traitement phytopharmaceutique. Des lésions cutanées (eczéma, irritations) sont apparues sur la poitrine et les bras. Autres signes : nausées, douleur.

Prise en charge : Traitement par pommade sédatrice et pommade corticoïde.

Evolution : Une diminution du niveau des cholinestérases a été observée pendant environ 1 mois, avant rétablissement.

Imputabilité : Confirmée

3^{ème} cas : Ingestion volontaire le 1^{er} avril 2004

Jeune fille de 12 ans. Localisation : 97150 Saint Martin sur Antilles

Circonstances : Ingestion volontaire d'ULTRACIDE en solution diluée dans l'eau (1/50 à 1/100 ?) en mélange avec du Doliprane et du jus d'orange (volume de mélange ingéré de 60 ml ??).

Signes cliniques : Douleurs abdominales, tremblements et pâleur.

Prise en charge : Prescription de Bétaïne et Carbolevure.

Evolution : Rétablissement de la jeune fille

Remarque :

Hormis ces 3 cas survenus en 2004, aucun autre cas n'a été signalé à la société Syngenta France entre 2000 et 2006.