



**HAL**  
open science

## Focus sur trois substances phytopharmaceutiques impliquées dans les cas d'intoxication graves rapportés aux centres antipoison et de toxicovigilance (2013-2017)

Aurore Czerwiec

### ► To cite this version:

Aurore Czerwiec. Focus sur trois substances phytopharmaceutiques impliquées dans les cas d'intoxication graves rapportés aux centres antipoison et de toxicovigilance (2013-2017). Sciences pharmaceutiques. 2020. hal-03298156

**HAL Id: hal-03298156**

**<https://hal.univ-lorraine.fr/hal-03298156>**

Submitted on 23 Jul 2021

**HAL** is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.



## AVERTISSEMENT

Ce document est le fruit d'un long travail approuvé par le jury de soutenance et mis à disposition de l'ensemble de la communauté universitaire élargie.

Il est soumis à la propriété intellectuelle de l'auteur. Ceci implique une obligation de citation et de référencement lors de l'utilisation de ce document.

D'autre part, toute contrefaçon, plagiat, reproduction illicite encourt une poursuite pénale.

Contact : [ddoc-thesesexercice-contact@univ-lorraine.fr](mailto:ddoc-thesesexercice-contact@univ-lorraine.fr)

## LIENS

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 122. 4

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 335.2- L 335.10

[http://www.cfcopies.com/V2/leg/leg\\_droi.php](http://www.cfcopies.com/V2/leg/leg_droi.php)

<http://www.culture.gouv.fr/culture/infos-pratiques/droits/protection.htm>

## DEMANDE D'IMPRIMATUR

Date de soutenance : 18/09/2020

DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR  
EN PHARMACIE

présenté par : Aurore CZERWIEC

Sujet : Focus sur trois substances phytopharmaceutiques impliquées dans les cas d'intoxication graves rapportés aux centres antipoison et de toxicovigilance (2013-2017)

Jury :

**Président** : Luc FERRARI, docteur en pharmacie et professeur des Universités

**Directeur** : Céline MOULUT, docteur en pharmacie et praticien attaché au Centre Antipoison et de Toxicovigilance Est

**Juges** : Christine MOUILLARD, docteur en pharmacie et praticien attaché au Centre Antipoison et de Toxicovigilance Est

Olivier JOUBERT, docteur en pharmacie et maître de conférences

Vu,

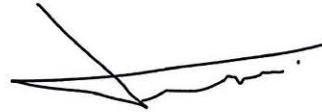
Nancy, le 18/08/2020

Le Président du Jury

Directeur de Thèse

M. FERRARI

M. MOULUT



Vu et approuvé,

Nancy, le 21.08.2020

Doyen de la Faculté de Pharmacie  
de l'Université de Lorraine,

Vu,

Nancy, le 31.08.2020

Le Président de l'Université de Lorraine,



N° d'enregistrement : 11296 C

**N° d'identification :**

**TITRE**

Focus sur trois substances phytopharmaceutiques impliquées dans les cas d'intoxication graves rapportés aux centres antipoison et de toxicovigilance (2013-2017)

**Thèse soutenue le 18/09/2020**

**Par Aurore CZERWIEC**

**RESUME :**

La phytopharmacovigilance est une des missions de santé publique confiée à l'Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail (ANSES) qui a pour objectif de faire émerger des signaux liés aux effets indésirables des produits phytopharmaceutiques.

Sur une période de cinq ans (2013-2017), les cas graves d'intoxication connus des Centres Antipoison et de Toxicovigilance (CAP-TV) français liés aux produits phytopharmaceutiques ont été analysés.

Cette étude a permis de recenser 189 cas graves d'intoxication humaine dont 53 décès. La répartition annuelle des cas d'exposition a montré une tendance à la diminution du nombre de cas d'exposition depuis 2013. Les circonstances d'exposition étaient majoritairement volontaires. Les expositions accidentelles et chroniques étaient surtout liées à un contexte professionnel.

Une large part des mélanges commerciaux retrouvés dans les intoxications graves ne possédait plus d'Autorisation de Mise sur le Marché (AMM) valide.

Les trois substances les plus représentées parmi les mélanges commerciaux possédant encore une AMM valide étaient la deltaméthrine, le fluroxypyr et le glyphosate. L'évaluation des cas d'intoxication grave impliquant ces substances ainsi qu'une revue de la littérature ont permis d'appréhender la toxicité humaine de ces substances.

**MOTS CLES :**

<b>Directeur de thèse</b>	<b>Intitulé du laboratoire</b>	<b>Nature</b>
Céline MOULUT	Centre Antipoison et de Toxicovigilance (CAP-TV) de Nancy	<b>Expérimentale</b> <input checked="" type="checkbox"/> <b>Bibliographique</b> <input type="checkbox"/> <b>Thème</b> <input type="checkbox"/>

**Thèmes**

**1 – Sciences fondamentales**  
**3 – Médicament**  
**5 – Biologie**

**2 – Hygiène/Environnement**  
**4 – Alimentation – Nutrition**  
**6 – Pratique professionnelle**



UNIVERSITÉ  
DE LORRAINE



FACULTÉ  
DE PHARMACIE

UNIVERSITE DE LORRAINE  
2019

---

FACULTE DE PHARMACIE

# THESE

Présentée et soutenue publiquement

Le 18/09/2020, sur un sujet dédié à :

Focus sur trois substances phytopharmaceutiques impliquées  
dans les cas d'intoxication graves rapportés aux centres  
antipoison et de toxicovigilance (2013-2017)

pour obtenir

**le Diplôme d'Etat de Docteur en Pharmacie**

par Aurore CZERWIEC

née le 29/07/1995

## Membres du Jury

Président : Mr Luc FERRARI, Professeur des Universités

Juges : Mme Céline MOULUT, Docteur en pharmacie  
Mme Christine MOUILLARD, Docteur en pharmacie  
Mr Olivier JOUBERT, Maître de conférences

**UNIVERSITÉ DE LORRAINE**  
**FACULTÉ DE PHARMACIE**  
**Année universitaire 2019-2020**

***DOYEN***

Raphaël DUVAL

***Vice-Doyen***

Julien PERRIN

***Directrice des études***

Marie SOCHA

***Conseil de la Pédagogie***

Présidente, Brigitte LEININGER-MULLER

Vice-Présidente, Alexandrine LAMBERT

***Collège d'Enseignement Pharmaceutique Hospitalier***

Présidente, Béatrice DEMORE

***Commission Prospective Facultaire***

Président, Christophe GANTZER

Vice-Président, Jean-Louis MERLIN

***Commission de la Recherche***

Présidente, Caroline GAUCHER

***Chargés de Mission***

***Communication***

Marie-Paule SAUDER

***Innovation pédagogique***

Alexandrine LAMBERT

***Référente ADE***

Virginie PICHON

***Référente dotation sur projet (DSP)***

Marie-Paule SAUDER

***Responsabilités***

***Filière Officine***

Caroline PERRIN-SARRADO

***Filière Industrie***

Julien GRAVOULET

Isabelle LARTAUD,

Jean-Bernard REGNOUF de VAINS

***Filière Hôpital***

Béatrice DEMORE

Marie SOCHA

***Pharma Plus ENSIC***

Jean-Bernard REGNOUF de VAINS

***Pharma Plus ENSAIA***

Xavier BELLANGER

***Pharma Plus ENSGSI***

Igor CLAROT

***Cellule de Formation Continue et Individuelle***

Luc FERRARI

***Commission d'agrément des maîtres de stage***

François DUPUIS

***ERASMUS***

Mihayl VARBANOV

***DOYENS HONORAIRES***

Chantal FINANCE

Francine PAULUS

Claude VIGNERON

***PROFESSEURS EMERITES***

Jeffrey ATKINSON

Max HENRY

Pierre LEROY

Claude VIGNERON

***PROFESSEURS HONORAIRES***

Jean-Claude BLOCK

Pierre DIXNEUF

Chantal FINANCE

***MAITRES DE CONFERENCES HONORAIRES***

Monique ALBERT

Mariette BEAUD

François BONNEAUX

Marie-Madeleine GALTEAU  
Thérèse GIRARD  
Pierre LABRUDE  
Vincent LOPPINET  
Philippe MAINCENT  
Alain NICOLAS  
Janine SCHWARTZBROD  
Louis SCHWARTZBROD

**ASSISTANTS HONORAIRES**

Marie-Catherine BERTHE  
Annie PAVIS

Gérald CATAU  
Jean-Claude CHEVIN  
Jocelyne COLLOMB  
Bernard DANGIEN  
Marie-Claude FUZELLIER  
Françoise HINZELIN  
Marie-Hélène LIVERTOUX  
Bernard MIGNOT  
Blandine MOREAU  
Dominique NOTTER  
Francine PAULUS  
Christine PERDICAKIS  
Marie-France POCHON  
Anne ROVEL  
Gabriel TROCKLE  
Maria WELLMAN-ROUSSEAU  
Colette ZINUTTI

**ENSEIGNANTS**

Section CNU

\*

Discipline d'enseignement

**PROFESSEURS DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS**

Danièle BENSOUSSAN-LEJZEROWICZ	82	Thérapie cellulaire
Béatrice DEMORE	81	Pharmacie clinique
Jean-Louis MERLIN	82	Biologie cellulaire
Jean-Michel SIMON	81	Economie de la santé, Législation pharmaceutique
Nathalie THILLY	81	Santé publique et Epidémiologie

**PROFESSEURS DES UNIVERSITES**

Ariane BOUDIER ♂	85	Chimie Physique
Christine CAPDEVILLE-ATKINSON	86	Pharmacologie
Igor CLAROT	85	Chimie analytique
Joël DUCOURNEAU	85	Biophysique, Acoustique, Audioprothèse
Raphaël DUVAL	87	Microbiologie clinique
Béatrice FAIVRE	87	Hématologie, Biologie cellulaire
Luc FERRARI	86	Toxicologie
Pascale FRIANT-MICHEL	85	Mathématiques, Physique
Christophe GANTZER	87	Microbiologie
Frédéric JORAND	87	Eau, Santé, Environnement
Isabelle LARTAUD	86	Pharmacologie
Dominique LAURAIN-MATTAR	86	Pharmacognosie
Brigitte LEININGER-MULLER	87	Biochimie
Patrick MENU	86	Physiologie
Jean-Bernard REGNOUF de VAINS	86	Chimie thérapeutique
Bertrand RIHN	87	Biochimie, Biologie moléculaire

**MAITRES DE CONFÉRENCES DES UNIVERSITÉS - PRATICIENS HOSPITALIERS**

Alexandre HARLE	82	<i>Biologie cellulaire oncologique</i>
Julien PERRIN	82	<i>Hématologie biologique</i>
Loïc REPPPEL	82	<i>Biothérapie</i>
Marie SOCHA	81	<i>Pharmacie clinique, thérapeutique et biotechnique</i>

**MAITRES DE CONFÉRENCES**

Xavier BELLANGER <sup>H</sup>	87	<i>Parasitologie, Mycologie médicale</i>
Emmanuelle BENOIT <sup>H</sup>	86	<i>Communication et Santé</i>
Isabelle BERTRAND	87	<i>Microbiologie</i>
Michel BOISBRUN <sup>H</sup>	86	<i>Chimie thérapeutique</i>
Cédric BOURA <sup>H</sup>	86	<i>Physiologie</i>
Sandrine CAPIZZI BANAS	87	<i>Parasitologie</i>
Antoine CAROF <sup>M</sup>	85	<i>Informatique</i>
Sébastien DADE	85	<i>Bio-informatique</i>
Dominique DECOLIN	85	<i>Chimie analytique</i>
Natacha DREUMONT <sup>H</sup>	87	<i>Biochimie générale, Biochimie clinique</i>
Florence DUMARCAY <sup>H</sup>	86	<i>Chimie thérapeutique</i>
François DUPUIS <sup>H</sup>	86	<i>Pharmacologie</i>
Reine EL OMAR	86	<i>Physiologie</i>
Adil FAIZ	85	<i>Biophysique, Acoustique</i>
Anthony GANDIN	87	<i>Mycologie, Botanique</i>
Caroline GAUCHER <sup>H</sup>	86	<i>Chimie physique, Pharmacologie</i>
Stéphane GIBAUD <sup>H</sup>	86	<i>Pharmacie clinique</i>
Thierry HUMBERT	86	<i>Chimie organique</i>
Olivier JOUBERT <sup>H</sup>	86	<i>Toxicologie, Sécurité sanitaire</i>

*Section CNU*

\*

**ENSEIGNANTS (suite)***Discipline d'enseignement*

Alexandrine LAMBERT	85	<i>Informatique, Biostatistiques</i>
Julie LEONHARD	86/01	<i>Droit en Santé</i>
Christophe MERLIN <sup>H</sup>	87	<i>Microbiologie environnementale</i>
Maxime MOURER	86	<i>Chimie organique</i>
Coumba NDIAYE	86	<i>Epidémiologie et Santé publique</i>
Arnaud PALLOTTA	86	<i>Bioanalyse du médicament</i>
Marianne PARENT	85	<i>Pharmacie galénique</i>
Caroline PERRIN-SARRADO	86	<i>Pharmacologie</i>
Virginie PICHON	85	<i>Biophysique</i>
Sophie PINEL <sup>H</sup>	85	<i>Informatique en Santé (e-santé)</i>
Anne SAPIN-MINET <sup>H</sup>	85	<i>Pharmacie galénique</i>
Marie-Paule SAUDER	87	<i>Mycologie, Botanique</i>
Guillaume SAUTREY	85	<i>Chimie analytique</i>
Rosella SPINA	86	<i>Pharmacognosie</i>
Sabrina TOUCHET	86	<i>Pharmacochimie</i>
Mihayl VARBANOV	87	<i>Immuno-Virologie</i>
Marie-Noëlle VAULTIER	87	<i>Mycologie, Botanique</i>
Emilie VELOT <sup>H</sup>	86	<i>Physiologie-Physiopathologie humaines</i>
Mohamed ZAIYOU <sup>H</sup>	87	<i>Biochimie et Biologie moléculaire</i>

**PROFESSEUR ASSOCIE**

Julien GRAVOULET	86	<i>Pharmacie clinique</i>
------------------	----	---------------------------

**PROFESSEUR AGREGÉ**

Christophe COCHAUD

11      *Anglais*

✕ *En attente de nomination*

Ⓜ *Maître de conférences titulaire HDR*

*\*Disciplines du Conseil National des Universités :*

*80 : Personnels enseignants et hospitaliers de pharmacie en sciences physico-chimiques et ingénierie appliquée à la santé*

*81 : Personnels enseignants et hospitaliers de pharmacie en sciences du médicament et des autres produits de santé*

*82 : Personnels enseignants et hospitaliers de pharmacie en sciences biologiques, fondamentales et cliniques*

*85 ; Personnels enseignants-chercheurs de pharmacie en sciences physico-chimiques et ingénierie appliquée à la santé*

*86 : Personnels enseignants-chercheurs de pharmacie en sciences du médicament et des autres produits de santé*

*87 : Personnels enseignants-chercheurs de pharmacie en sciences biologiques, fondamentales et cliniques*

*11 : Professeur agrégé de lettres et sciences humaines en langues et littératures anglaises et anglo-saxonnes*

# SERMENT DE GALIEN

**En présence des Maitres de la Faculté, je fais le serment :**

**D'honorer ceux qui m'ont instruit(e) dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle aux principes qui m'ont été enseignés et d'actualiser mes connaissances**

**D'exercer, dans l'intérêt de la santé publique, ma profession avec conscience et de respecter non seulement la législation en vigueur, mais aussi les règles de Déontologie, de l'honneur, de la probité et du désintéressement ;**

**De ne jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers la personne humaine et sa dignité**

**En aucun cas, je ne consentirai à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser des actes criminels.**

**De ne dévoiler à personne les secrets qui m'auraient été confiés ou dont j'aurais eu connaissance dans l'exercice de ma profession**

**De faire preuve de loyauté et de solidarité envers mes collègues pharmaciens**

**De coopérer avec les autres professionnels de santé**

**Que les Hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses.**

**Que je sois couvert(e) d'opprobre et méprisé(e) de mes confrères si j'y manque.**

« LA FACULTE N'ENTEND DONNER AUCUNE APPROBATION, NI IMPROBATION AUX OPINIONS EMISES DANS LES THESES, CES OPINIONS DOIVENT ETRE CONSIDEREES COMME PROPRES A LEUR AUTEUR ».

# Remerciements

Je tiens d'abord à remercier toutes les personnes qui ont contribué à la rédaction et à l'élaboration de cette thèse :

**Monsieur le professeur Luc Ferrari,**

de me faire l'honneur de présider le jury de cette thèse. Je vous remercie également de m'avoir intéressée à la toxicologie pendant ces années à la faculté de pharmacie par la qualité de vos enseignements.

**Madame la docteur Céline Moulut,**

d'avoir accepté d'être la directrice de cette thèse. Je vous remercie pour la confiance que vous m'avez accordée dans la réalisation de ce travail. Votre patience, votre écoute et vos conseils n'ont cessé de me faire progresser.

**Madame la docteur Christine Mouillard,**

pour vos remarques pertinentes et votre disponibilité tout au long de la réalisation de cette étude. J'ai beaucoup appris à vos côtés.

**Monsieur le maître de conférences Olivier Joubert,**

d'avoir accepté de faire partie des membres du jury et de m'avoir donné l'opportunité de réaliser mon stage de recherche en toxicologie qui a confirmé mon souhait de me spécialiser dans ce domaine.

**A l'équipe du CAP-TV Est et plus particulièrement à Monsieur le docteur Emmanuel Puskarczyk,**

de m'avoir chaleureusement accueillie en stage et de m'avoir donné l'opportunité de travailler à vos côtés sur ce projet que j'ai eu plaisir de mener à bien.

**A l'équipe du CAP-TV de Lyon,**

pour leur présence et leur soutien lors de la dernière phase d'écriture de cette thèse.

Je tiens également à remercier toutes les personnes qui me sont chères :

**Amandine**, d'être mon amie depuis toujours, unies par notre passion commune (presque malade) pour Amélie Poulain et par notre attrait désormais indélébile pour les lunettes rouges et les bandeaux nounours.

**Juliette**, d'être la plus parfaite maitresse de cérémonie du Burger Quizz. Je n'oublierai jamais les fou-rires que l'on traîne depuis le collège.

**Justine**, dont la porte est toujours ouverte pour venir prendre l'apéro, un couscous ou un pique-nique, sur fond de doowapadoo accompagné de tutu tutuuuu.

**Kaoutar**, pour la bonne humeur que tu apportes partout où tu vas, surtout quand tu pratiques la danse de la pluie.

**Léa J**, pour les heures passées au téléphone et ces week-end ensemble qui passent trop vite, pour ta générosité et ta force de caractère qui m'impressionnent (sauf quand il s'agit de faire une pesée).

**Nina**, d'être une passionnante baroudeuse qui finit toujours par revenir avec des histoires, des musiques (et beaucoup de rhum).

**Sarah**, pour les soirées mémorables que tu nous as offertes (avec des spectacles de Noël en juillet parfois aussi plaisants qu'inattendus) et pour tes poèmes bucoliques.

**Suzy**, dont les conseils shamaniques m'ont beaucoup aidée tout au long de cette thèse (et plus largement depuis que l'on se connaît).

**Anne-Lise** et **Morgane**, les copines à distances que j'ai toujours autant plaisir à revoir dès que l'occasion se présente.

**Léa F**, d'avoir été une si chouette binôme, plus soudées que jamais lorsque l'on renversait notre poudre si laborieusement synthétisée en TP de chimie orga. Inutile de te dire que tu m'as beaucoup manqué par la suite.

**Thanh Mai**, **Klajdi** et **Charles**, d'avoir été de si bons compagnons de route lors de ces études de pharmacie dont on se souviendra. J'ai toujours autant de plaisir à vous revoir, les épiciers.

**La meute**, de m'avoir montré que les belles rencontres se font lorsqu'on s'y attend le moins. Merci à **Alice** qui est capable de me faire exploser de rire en un regard, à **Caroline** de m'avoir appris ce qu'un « sous ton chaud » voulait dire, à **Cécolène** d'être une si fine stratège dans l'élaboration de plans de guerres de cours de récréation, à **Roxane** pour les histoires qui faisaient passer beaucoup trop vite les pauses du midi, à **Mathilde** pour le soleil marseillais que tu nous apportes à chaque sourire.

J'adresse également tout mon amour à :

Mes grands-parents **Alfred, Christiane, Gilles** et **Irène** pour leur énorme soutien et tout le bonheur qu'ils m'ont apportée depuis ma naissance.

**Patrick** et **Christine**, pour les bons moments échangés en famille, en tous lieux et toutes circonstances.

**Clément**, en ta qualité de chemise, pour être mon acolyte depuis notre enfance. Merci pour tous ces souvenirs sous les étoiles, sur les rochers ou près des framboisiers.

**Romain**, pour nous avoir offert de si beaux romichets qui ont marqué à jamais mon sens de l'humour.

**Tanguy**, pour être ce catcheur de sable exceptionnel au grand cœur (proportionnel à ta taille).

**Quentin**, pour chacun de tes conseils qui m'ont permis de me construire. Je ne le dirai qu'une fois, tu es un grand-frère de talent.

Mes parents **Isabelle** et **Thierry** d'avoir été les modèles qui m'ont permis d'en arriver ici aujourd'hui. Merci maman d'avoir toujours été présente, même dans les périodes les plus difficiles. Merci papa pour les moments de complicité partagés à vélo, en cuisine ou lors d'une partie de chapette.

**Alex**, d'avoir été le compagnon idéal depuis que l'on se connaît. Merci « pour tout, absolument tout ».

# Table des matières

Liste des tableaux.....	4
Liste des figures .....	5
Liste des abréviations et des acronymes .....	6
1. Introduction .....	9
1.1. Les produits phytopharmaceutiques .....	10
1.2. La phytopharmacovigilance .....	10
1.3. Organisation des Centres Antipoison et de Toxicovigilance.....	10
1.3.1. Missions communes des Centres Antipoison et de Toxicovigilance .....	11
1.3.2. Spécificités de deux Centres Antipoison et de Toxicovigilance .....	12
2. Matériel et méthodes.....	13
2.1. Source des données.....	13
2.1.1. La Base Nationale des Produits et Compositions .....	13
2.1.2. La Base Nationale des Cas d'Intoxications .....	13
2.2. Définition de cas.....	13
2.3. Traitement des données.....	13
2.3.1. Evaluation de la gravité .....	14
2.3.2. Evaluation de l'imputabilité .....	14
2.3.3. Critères d'exclusion des cas .....	15
2.4. Analyse des données.....	17
2.5. Recherche documentaire .....	17
2.5.1. Sources d'informations.....	17
2.5.2. Critères d'exclusion.....	18
3. Résultats .....	20
3.1. Répartition annuelle des cas d'exposition .....	20
3.2. Répartition géographique des cas d'exposition.....	21
3.3. Répartition par sexe et par tranche d'âge des exposés .....	22
3.4. Répartition par circonstance d'exposition .....	22

3.5.	Répartition par durée d'exposition.....	23
3.6.	Répartition par voie d'exposition.....	23
3.7.	Répartition par type d'exposition.....	24
3.8.	Substances actives impliquées.....	26
3.9.	Statut réglementaire des produits phytopharmaceutiques.....	26
3.10.	Imputabilité des cas.....	27
3.11.	Effets des substances actives autorisées les plus impliquées.....	28
3.11.1.	Effets observés lors d'une exposition à la deltaméthrine.....	28
3.11.2.	Effets observés lors d'une exposition au fluroxypyr.....	28
3.11.3.	Effets observés lors d'une exposition au glyphosate.....	29
3.12.	Recherche documentaire.....	29
4.	Discussion.....	31
4.1.	La deltaméthrine.....	31
4.1.1.	Structure chimique et toxicocinétique de la deltaméthrine.....	32
4.1.2.	Mécanisme d'action de la deltaméthrine.....	33
4.1.3.	Toxicité de la deltaméthrine.....	34
4.1.4.	Prise en charge des cas d'intoxication à la deltaméthrine.....	39
4.2.	Le fluroxypyr.....	41
4.2.1.	Structure chimique et toxicocinétique du fluroxypyr.....	41
4.2.2.	Mécanisme d'action du fluroxypyr.....	42
4.2.3.	Toxicité du fluroxypyr.....	42
4.2.4.	Prise en charge des cas d'intoxication au fluroxypyr.....	46
4.3.	Le glyphosate.....	47
4.3.1.	Structure chimique et toxicocinétique du glyphosate.....	47
4.3.2.	Mécanisme d'action du glyphosate.....	48
4.3.3.	Toxicité du glyphosate.....	50
4.3.4.	Prise en charge des cas d'intoxication au glyphosate.....	60
4.4.	Limites de cette étude.....	63
4.4.1.	Limites liées à la collecte des données.....	63
4.4.2.	Limites liées à l'analyse.....	63
4.4.3.	Limites liées aux substances étudiées.....	64
4.4.4.	Limites liées à l'évolution de la réglementation.....	65

5. Conclusion .....	66
Bibliographie.....	68
Liste des annexes .....	81
Annexe 1 : Poisoning Severity Score.....	82
Annexe 2 : Méthode d'imputabilité en toxicovigilance.....	86
Annexe 3 : Recensement des substances actives phytopharmaceutique présentes dans les mélanges commerciaux possédant une AMM valide (au 01/08/2019) impliqués dans les intoxications graves (2013-2017) .....	88
Annexe 4 : Tableau recensant les effets observés dans les intoxications graves (SGT3-SGT4) par deltaméthrine, fluroxypyr et glyphosate (2013-2017).....	89
Annexe 5 : Description des cas graves (SGT3-SGT4) d'intoxication par deltaméthrine, fluroxypyr et glyphosate (2013-2017) .....	91

## Liste des tableaux

<u>Tableau I</u> : Répartition des cas graves d'intoxication aux PPP selon la circonstance d'exposition (2013-2017).....	22
<u>Tableau II</u> : Répartition des cas graves d'intoxication aux PPP en fonction de la durée d'exposition (2013-2017).....	23
<u>Tableau III</u> : Répartition des cas graves d'intoxication aux PPP en fonction de la voie d'exposition (2013-2017).....	24
<u>Tableau IV</u> : Répartition des cas graves d'intoxication aux PPP selon le type d'exposition (mono/poly-exposition) (2013-2017).....	24
<u>Tableau V</u> : Répartition des cas graves de poly-exposition impliquant au moins un PPP en fonction du type d'association (2013-2017).....	25
<u>Tableau VI</u> : Répartition des cas graves survenus après une poly-exposition accidentelle impliquant au moins un PPP (2013-2017).....	25

## Liste des figures

<u>Figure 1</u> : Organigramme représentant l'ensemble des tâches menant au traitement des données et à leur exploitation.....	16
<u>Figure 2</u> : Répartition annuelle des cas graves d'intoxication aux PPP (2013-2017).....	20
<u>Figure 3</u> : Répartition géographique des cas graves d'intoxication aux PPP (2013-2017) en valeur absolue et rapportée au nombre d'habitants par territoire.....	21
<u>Figure 4</u> : Répartition par classe d'âge des cas graves d'intoxication aux PPP (2013-2017).....	22
<u>Figure 5</u> : Statut réglementaire actuel des PPP impliqués dans les cas graves d'intoxications aux PPP (2013-2017).....	26
<u>Figure 6</u> : Imputabilité des cas graves impliquant la deltaméthrine, le fluroxypyr et le glyphosate (2013-2017).....	27
<u>Figure 7</u> : Diagrammes de flux PRISMA utilisés pour effectuer une recherche bibliographique concernant les données d'intoxication humaine à la deltaméthrine, au fluroxypyr et au glyphosate.....	30
<u>Figure 8</u> : Structure chimique de la deltaméthrine.....	32
<u>Figure 9</u> : Structure chimique du fluroxypyr.....	41
<u>Figure 10</u> : Structure chimique du glyphosate.....	47

## Liste des abréviations et des acronymes

- ADP** : Adénosine diphosphate
- AMM** : Autorisation de Mise sur le Marché
- AMPA** : Acide aminométhylphosphonique
- ANSES** : Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail
- ANSM** : Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé
- ATP** : Adénosine triphosphate
- AVC** : Accident Vasculaire Cérébral
- BAV** : Bloc Auriculo-Ventriculaire
- BNCI** : Base Nationale des Cas d'Intoxication
- BNPC** : Base Nationale des Produits et Compositions
- BPM** : Battements Par Minute
- CAP-TV** : Centre Antipoison et de Toxicovigilance
- CCTV** : Comité de Coordination de Toxicovigilance
- CES** : Carboxylestérase
- CHRU** : Centre Hospitalier Régional Universitaire
- CPK** : Créatinine phosphokinase
- CRD** : Convention de Recherche et Développement
- CSP** : Code de la Santé Publique
- CYP** : Cytochrome P450
- DL** : Dose Létale
- EAPCCT** : European Association of Poisons Centres and Clinical Toxicologists
- ECG** : Electrocardiogramme
- EDTA** : acide éthylènediaminetétraacétique
- EEG** : Electroencéphalogramme
- EPI** : Equipement de Protection Individuelle
- FC** : Fréquence Cardiaque

**FOGD** : Fibroscopie Oeso-Gastro-Duodénale

**FR** : Fréquence Respiratoire

**GABA** : Acide  $\gamma$ -aminobutyrique

**HEK293** : Human Embryonic Kidney 293

**HepG2** : Lignée cellulaire hépatique HepG2

**HPLC** : High Performance Liquid Chromatography

**INERIS** : Institut national de l'environnement industriel et des risques

**INRS** : Institut National de Recherche et de Sécurité

**INSEE** : Institut National de la Statistique et des Etudes Economiques

**IRM** : Imagerie par Résonance Magnétique

**ISRS** : Inhibiteurs Sélectifs de la Recapture de la Sérotonine

**MSA** : Mutualité Sociale Agricole

**OMS** : Organisation Mondiale de la Santé

**PA** : Pression Artérielle

**PAS** : Pression Artérielle Systolique

**PNN** : Polynucléaires neutrophiles

**POE** : Polyoxyéthylène

**POEA** : Polyoxyéthylène amine

**PP** : Phytopharmaceutique

**PPP** : Produit phytopharmaceutique

**PPV** : Phytopharmacovigilance

**PRISMA** : Preferred Reporting Items for Systematic reviews and Meta-Analyses

**PSS** : Poisoning Severity Score

**RP** : Radio Pulmonaire

**RTU** : Réponse Téléphonique à l'Urgence toxicologique

**SAMU** : Service d'Aide Médicale Urgente

**SAU** : Service d'Accueil des Urgences

**SDRA** : Syndrome de Détresse Respiratoire Aiguë

**SGT** : Score de Gravité en Toxicovigilance

**SK-N-MC** : Lignée cellulaire de neuroblastome humain

**SPF** : Santé Publique France

**SICAP** : Système d'information commun des centres antipoison

**TA** : Trou Anionique

# 1. Introduction

L'Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail (ANSES) est un établissement public chargé d'assurer la sécurité sanitaire humaine dans les domaines de l'environnement, du travail et de l'alimentation. Elle exerce, pour les produits phytopharmaceutiques (PPP), les adjuvants et les biocides, des missions relatives à la délivrance, à la modification et au retrait des différentes Autorisation de Mise sur le Marché (AMM).

L'ANSES s'est vue confier en 2015 une mission de phytopharmacovigilance (PPV) dont l'objectif est de déceler et de surveiller les effets indésirables des PPP sur l'homme, la faune, la flore et l'environnement. Pour cela, elle détecte précocement les signaux qui peuvent amener à prendre des mesures de prévention ou de limitation des risques liés aux PPP. De par sa mission de PPV et de coordination du dispositif national de toxicovigilance, l'ANSES sollicite régulièrement les Centre Antipoison et de Toxicovigilance (CAP-TV) afin d'obtenir des données de vigilance.

C'est dans le cadre de la Convention de Recherche et Développement (CRD) « PHYTO-GRAVES », établie entre l'ANSES et le CAP-TV Est du Centre Hospitalier Régional Universitaire (CHRU) de Nancy, que cette thèse a vu le jour.

Un programme de recherche a ainsi été initié avec pour finalité l'évaluation des cas graves d'intoxication humaine par PPP connus des CAP-TV français entre le 01/01/2013 et le 31/12/2017.

L'objectif de cette analyse était la caractérisation des expositions et du profil des patients exposés. Dans cette thèse, les trois substances actives les plus représentées ont ensuite été retenues et les effets qui leurs sont associés ont été étudiés pour définir les mécanismes toxiques en cause.

Ainsi, les cas graves associés à une exposition à la deltaméthrine, au fluroxypyr et au glyphosate ont été analysés. Une recherche exhaustive de la toxicité humaine de ces molécules dans la littérature a permis de compléter cette thèse.

### 1.1. Les produits phytopharmaceutiques

Les produits phytopharmaceutiques (PPP) sont des mélanges visant à protéger les végétaux et les produits de culture. En effet, selon la directive européenne 91/414/CEE (Code rural, article L.253-1 et suivants, juillet 1991) [Légifrance, 1991] qui régit les autorisations de mise sur le marché des PPP, leur utilisation est destinée à « protéger les végétaux contre tous les organismes nuisibles [...], exercer une action sur les processus vitaux des végétaux [...], assurer la conservation des produits végétaux, détruire les végétaux indésirables, [...] freiner ou prévenir une croissance indésirable des végétaux » [Légifrance, 1991].

Les PPP font partie de la famille des « pesticides », parmi lesquels on compte également les biocides et les antiparasitaires à usage humain et vétérinaire [ANSES, 2017].

### 1.2. La phytopharmacovigilance

La phytopharmacovigilance (PPV) repose sur la collecte et l'analyse de données provenant de trois types de sources :

- un réseau de surveillance regroupant notamment les Centres Antipoison et de Toxicovigilance (CAP-TV), les ministères en charge de l'agriculture, la santé, la consommation et l'environnement, Santé Publique France et le dispositif Phyt'attitude de la Mutualité Sociale Agricole (MSA),
- des études scientifiques ponctuelles réalisées afin de préciser certaines données fournies par les partenaires du réseau,
- le signalement spontané auprès de l'ANSES par les industriels et/ou par les utilisateurs de PPP de toute information pertinente relative à ces mélanges.

Ce dispositif permet la mutualisation permanente d'informations nécessaires à l'évaluation des risques, à la délivrance des AMM et à la gestion transversale des risques liés à ces mélanges tout au long de leur mise à disposition. Ainsi, la PPV est un moyen d'anticiper, de détecter, d'analyser et de prévenir les effets nocifs des PPP, en complément de l'évaluation des risques.

### 1.3. Organisation des Centres Antipoison et de Toxicovigilance

Le premier Centre Antipoison (Paris) a été créé en 1956.

Aujourd'hui, il existe 8 Centres Antipoison et de Toxicovigilance (CAP-TV) en France : Angers, Bordeaux, Lille, Lyon, Marseille, Nancy, Paris et Toulouse.

### 1.3.1. Missions communes des Centres Antipoison et de Toxicovigilance

Les CAP-TV sont des services médicaux présents dans un CHRU et constitués de plusieurs unités fonctionnelles (réponse téléphonique à l'urgence, toxicovigilance...). Ils gèrent près de 200 000 cas d'exposition par an. Ces expositions sont accidentelles dans 80% des cas.

Les CAP-TV ont pour missions l'évaluation du risque toxicologique et la toxicovigilance.

#### L'évaluation du risque toxicologique, notamment dans le cadre de la réponse téléphonique à l'urgence

Les CAP-TV apportent des conseils aux professionnels de santé ainsi qu'au grand public sous la forme de téléconsultations spécialisées en toxicologie clinique, appelées Réponse Téléphonique à l'Urgence (RTU).

Ils participent également à la prévention, au diagnostic, à l'évaluation de risques et à la prise en charge des urgences concernant « *des intoxications humaines, accidentelles ou volontaires, individuelles ou collectives, aiguës ou non, provoquées par tout produit ou substance d'origine naturelle ou de synthèse, disponible sur le marché ou présent dans l'environnement* », comme stipulé dans l'article D6431-59 du Code de la Santé Publique.

#### La toxicovigilance

L'objectif de la toxicovigilance est la surveillance des effets toxiques pour l'homme, aigus ou chroniques, de l'exposition à un mélange ou une substance, naturelle ou de synthèse, disponible sur le marché ou présent dans l'environnement, aux fins de mener des actions d'alerte et de prévention (article L. 1340-2. du Code de la santé publique). La toxicovigilance concerne les produits qui n'entrent pas dans le champ des autres vigilances nationales réglementées (pharmacovigilance, addictovigilance, cosmétovigilance, phytopharmacovigilance, nutrivigilance, etc.).

### 1.3.2. Spécificités de deux Centres Antipoison et de Toxicovigilance

#### Gestion de la Base Nationale des Produits et Compositions

Le CAP-TV Est a notamment pour mission spécifique la gestion de la Base Nationale des Produits et Composition (BNPC) [Blanc-Brisset et Puskarczyk, 2012].

La BNPC rassemble les informations validées des compositions des mélanges et agents impliqués dans une exposition ou susceptible de l'être. D'après l'arrêté du 18 juin 2002 relatif au système informatique commun des centres antipoison, « la base nationale des produits et compositions comprend [...] les informations relatives aux préparations disponibles sur le marché, aux substances les constituant et à tout agent susceptible de donner lieu à un appel auprès des centres antipoison. Elle comporte notamment pour chaque produit ou composition référencé, les informations suivantes : désignation du produit par son fabricant ou distributeur, usage, composition, conditionnements, dates de mise sur le marché (ou date de retrait), référence du fabricant ou du distributeur » [Légifrance, 2002].

La BNPC est principalement constituée des différents agents responsables d'intoxications tels que les produits naturels (plantes, animaux, champignons) ou synthétisés par l'homme (produits domestiques, industriels, cosmétiques, médicaments, ...).

#### Gestion de la Base Nationale des Cas d'Intoxication

Le CAP-TV de Paris a notamment pour mission spécifique la gestion de la Base Nationale des Cas d'Intoxication (BNCI) qui recense tous les cas d'expositions et toutes les demandes d'informations toxicologiques colligés par les CAP-TV français.

Elle constitue un corpus de données indispensables pour les travaux en toxicovigilance et pour la contribution des CAP-TV aux autres vigilances à cible produit. Les informations disponibles, rendues anonymes, sont entre autres :

- des informations sur la personne exposée ou intoxiquée : sexe, âge, poids, taille, code postal, antécédents médicaux et traitement actuel,
- la caractérisation de l'exposition : mélange en cause (désignation commerciale, composition considérée), voie d'exposition du ou des mélange(s) impliqué(s), quantité, durée d'exposition, chronologie, contexte (lieux et circonstances de l'exposition),
- la description des effets observés : présence ou non de symptômes, description de ceux-ci (intensité, durée), éléments paracliniques (examens complémentaires), gravité estimée de l'exposition...,
- l'imputabilité et l'analyse causale lorsque celle-ci est réalisable.

## **2. Matériel et méthodes**

### **2.1. Source des données**

Le Système d'information des centres antipoison (SICAP) est un outil permettant l'activité des CAP-TV, notamment lors de la RTU. Son architecture comporte deux bases de données nationales : la Base Nationale des Produits et Compositions (BNPC) gérée par le CAP-TV Est (CHRU de Nancy), et la Base Nationale de Cas d'Intoxications (BNCI) gérée par le CAP-TV de Paris. Ces deux bases sont liées aux bases locales de cas d'intoxication et de produits et compositions actuellement déployées dans les CAP-TV français. Les échanges de données inter bases sont pluriquotidiens [Blanc-Brisset et Puskarczyk, 2012].

#### **2.1.1. La Base Nationale des Produits et Compositions**

Comme pour tout produit de la BNPC, les PPP sont référencés et classés selon une hiérarchie principale basée sur l'usage (exemple des PPP : herbicide, engrais, insecticide...).

L'interrogation de la BNPC a permis d'identifier les différents mélanges et substances PP impliqués dans un cas grave. L'objectif était d'établir une liste de substances actives préoccupantes pour la santé humaine.

#### **2.1.2. La Base Nationale des Cas d'Intoxications**

L'interrogation rétrospective de la BNCI du SICAP a été conduite pour la période du 01/01/2013 au 31/12/2017 à partir des cas graves associés à un PPP. L'objectif était de mettre en évidence les déterminants potentiels de ces cas graves.

### **2.2. Définition de cas**

Les cas retenus pour l'étude sont liés à un agent phytopharmaceutique (PP) de la BNPC considérés comme graves, connus des CAP-TV français entre le 1<sup>er</sup> janvier 2013 et le 31 décembre 2017, d'imputabilité non nulle, correspondant à une exposition humaine suspectée ou avérée, aiguë, subaiguë ou chronique.

### **2.3. Traitement des données**

Les agents de la BNPC appartenant à la famille des « pesticides » ont été revus et caractérisés d'un point de vue réglementaire (distinction entre PPP et biocide notamment). Seuls les PPP ont été pris en considération dans cette étude.

Sur cette période, 38 521 cas d'exposition liés à au moins un mélange hiérarchisé dans le nœud de la hiérarchie principale « pesticides » de la BNPC ont été répertoriés.

### 2.3.1. Evaluation de la gravité

La gravité de chaque cas a été établie à partir du Score de Gravité en Toxicovigilance (« SGT »), lui-même décliné à partir du Poison Severity Score (PSS) (*Annexe 1*).

Le PSS est un système normalisé pour évaluer la gravité d'une intoxication aiguë en fonction d'éléments cliniques et paracliniques, par organes ou systèmes. Il a été validé par un groupe d'experts de la Communauté Européenne, l'OMS (International programme on chemical safety) et l'European Association of Poisons Centres and Clinical Toxicologists (EAPCCT) [Persson, Sjöberg, Haines *et al.*, 1998]. Ce score de gravité est évalué à chaque moment de la prise en charge par le CAP-TV. Pour un cas considéré, la valeur maximale de l'ensemble de ses évaluations est retenue.

Il se décline en 5 niveaux de gravité :

- Nulle (SGT0) soit aucun effet clinique ou paraclinique observé,
- Faible (SGT1),
- Modérée (SGT2),
- Sévère (SGT3),
- Décès (SGT4).

Dans notre analyse, les niveaux SGT3 (symptômes sévères ou mettant en jeu le pronostic vital) et SGT4 (décès) de ce score approchent au mieux la description des cas graves dans leur globalité. Les cas correspondant ont donc été retenus.

Tous les cas impliquant au moins un PPP, codés comme étant de gravité modérée (SGT2) ou indéterminée, ont été relus afin de réviser les déterminants du score de gravité pour écarter toute exclusion à tort de l'analyse des cas dont la gravité réelle serait forte (scores SGT3 et SGT4).

Au total, 40 cas de gravité initialement codée SGT2 ou indéterminée ont été considérés in fine comme étant de gravité forte et ont été réintégrés dans l'analyse.

### 2.3.2. Evaluation de l'imputabilité

L'imputabilité en toxicovigilance est un indicateur probabiliste scalaire de la force du lien entre une exposition à un xénobiotique et l'apparition d'un symptôme, d'un syndrome ou d'une maladie. L'imputabilité des expositions des CAP-TV a été déterminée en utilisant la méthode d'imputabilité en toxicovigilance (version 7.2, avril 2013, groupe « méthode en toxicovigilance, comité de coordination de toxicovigilance » (*Annexe 2*)).

Cet indicateur possède 6 modalités :

- Imputabilité très probable (I4),
- Imputabilité probable (I3),
- Imputabilité possible (I2),
- Imputabilité non exclue (I1),
- Imputabilité nulle (I0),
- Imputabilité non applicable (Ii).

Les déterminants permettant d'établir une imputabilité sont au nombre de 6 : l'exposition, la symptomatologie, la chronologie, la présence ou non d'éléments objectifs de caractérisation causale, l'existence d'une autre hypothèse diagnostique et le lien extrinsèque.

L'évaluation de l'imputabilité n'est réalisée qu'une fois l'évolution des cas stabilisée et que tous les éléments concourant à la qualification des différents facteurs sont connus.

Initialement, 34 cas de gravité forte (SGT3-SGT4) impliquant au moins un PPP étaient codés comme étant d'imputabilité nulle ou indéterminée. Ces cas ont été révisés, afin de s'affranchir d'erreurs de codage éventuelles et de n'exclure effectivement que les cas avérés d'imputabilité nulle.

Au total, cette révision a permis d'inclure 19 cas dans l'analyse. Les 15 autres cas ont été exclus de l'analyse (cf. 2.3.3. Critères d'exclusion des cas).

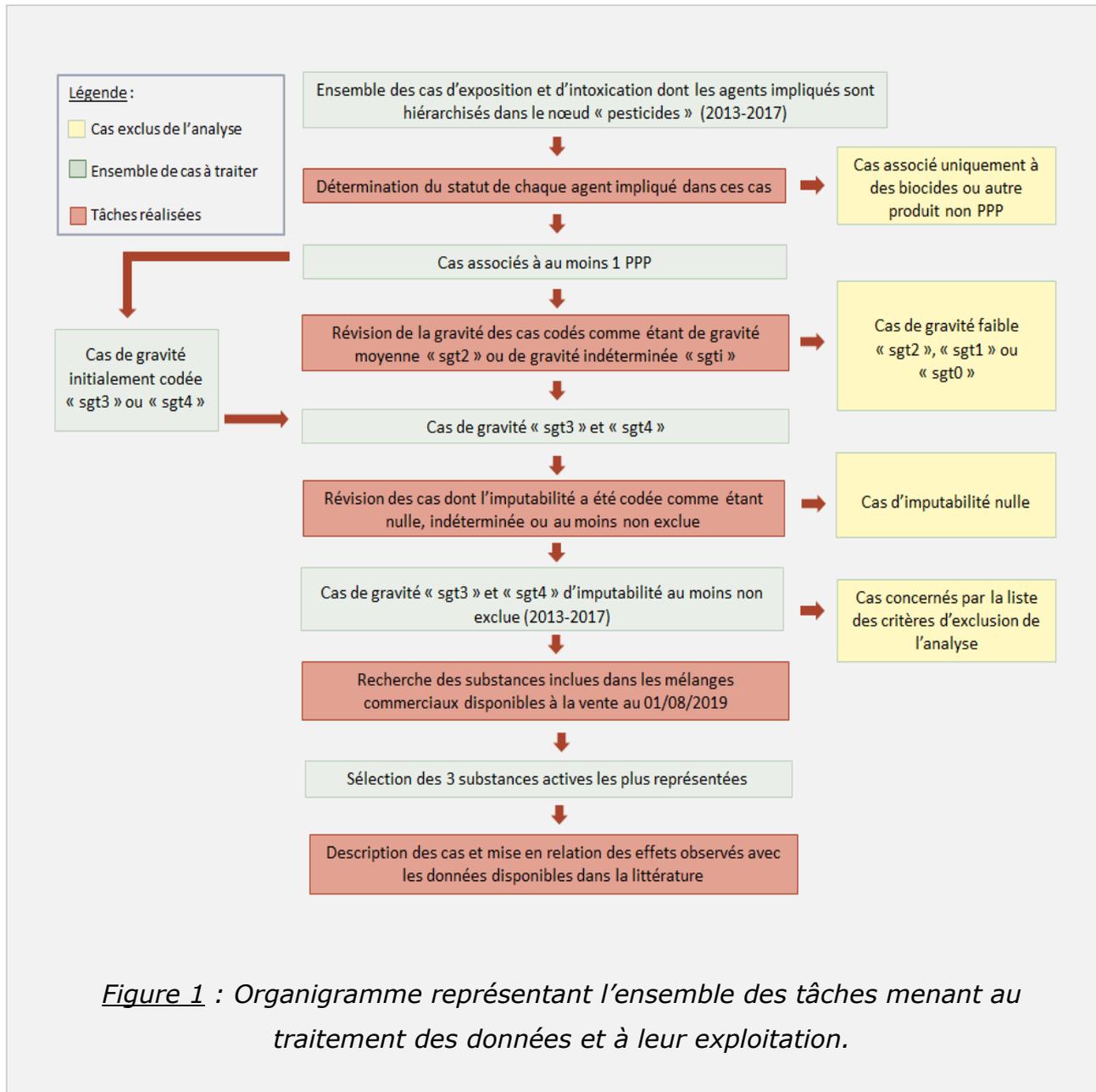
Pour chaque cas de gravité forte (SGT3-SGT4) retenu dans l'analyse, l'imputabilité a été revue et les cas d'imputabilité nulle ont été exclus de l'analyse. Par ailleurs, 3 cas de gravité forte (SGT3-SGT4) initialement codés comme étant d'imputabilité non nulle ont été considérés comme étant d'imputabilité nulle et ont été exclus de l'analyse.

### 2.3.3. Critères d'exclusion des cas

Suite à la révision des cas de gravité forte (SGT3-SGT4) impliquant au moins un PPP sur la période 2013-2017, certains cas ont été exclus de l'analyse :

- des cas d'exposition animale aux PPP, les doublons de cas ayant été saisis dans la BNCI (le cas échéant, le dossier du cas le plus ancien a été pris en compte dans l'analyse en l'enrichissant des informations disponibles dans ses versions postérieures),
- des cas pour lesquels des imprécisions de codage ont été identifiées (par exemple codage d'un rodenticide AVK alors que l'observation médicale rédigée précisait qu'il s'agissait d'un AVK médicamenteux),
- des cas initialement considérés comme de gravité forte (SGT3-SGT4) et révisés a posteriori comme étant de gravité modérée (SGT2),
- des cas initialement considérés comme d'imputabilité non nulle et révisés a posteriori comme étant d'imputabilité nulle,
- des cas d'exposition antérieurs à la période de l'étude.

L'ensemble des étapes menant à l'analyse des données de cette étude a été synthétisé dans la Figure 1.



## 2.4. Analyse des données

L'analyse des cas d'intoxication grave aux PPP a porté, dans un premier temps, sur différents paramètres dont les répartitions annuelle et géographique des intoxications, la classe d'âge et le sexe des intoxiqués, les circonstances, la durée et la voie d'exposition.

Dans un deuxième temps, lorsque l'agent codé faisait référence à un mélange commercial, celui-ci a été recherché dans la BNPC afin de définir quelle(s) étai(en)t la(es) substance(s) active(s) associée(s). Ces dernières ont ensuite été classées en s'appuyant sur la hiérarchie secondaire des PPP (hiérarchie permettant de classer les agents PPP de la BNPC selon les grandes classes chimiques de leur(s) substance(s) active(s) et leur mode d'action toxique chez l'homme). Les effets observés pour chaque substance ont été étudiés puis regroupés en entités médicales.

Par ailleurs, le statut réglementaire des mélanges commerciaux a été vérifié afin de valider les substances actives présentes dans les PPP possédant toujours une AMM valide et donc potentiellement à risque pour la santé humaine.

## 2.5. Recherche documentaire

Dans notre étude, la recherche documentaire avait pour objectif d'identifier les informations disponibles relatives aux données d'intoxication humaine des trois substances étudiées. Cette recherche documentaire ne prend donc pas en compte les résultats de toxicocinétique, métabolisme, toxicité préclinique etc. pouvant être présentés dans cette thèse.

La méthodologie appliquée s'inspire de la méthode PRISMA (Preferred Reporting Items for Systematic reviews and Meta-Analyses) qui est utilisée comme un standard de revue de la littérature (notamment pour créer des rapports de revue systématique) [Gedda, 2015].

### 2.5.1. Sources d'informations

#### Bases de données

- Medline

Medline est une base de donnée (accessible par le biais du moteur de recherche Pubmed) rassemblant des articles de recherche biomédicale. Les requêtes suivantes ont été effectuées sur cette base de données le 30/04/2020 :

**Deltaméthrine** (951 résultats) : ((((((52918-63-5) AND toxicity)) OR ((52918-63-5) AND poisoning)) OR ((deltamethrin) AND toxicity)) OR ((deltamethrin) AND poisoning))

**Fluroxypyr** (12 résultats) : ((((((81406-37-3) AND toxicity)) OR ((81406-37-3) AND poisoning)) OR ((fluroxypyr) AND toxicity)) OR ((fluroxypyr) AND poisoning))

**Glyphosate** (1937 résultats) : ((((((1071-83-6) AND toxicity)) OR ((1071-83-6) AND poisoning)) OR ((glyphosate) AND toxicity)) OR ((glyphosate) AND poisoning))

- Ulysse

Ulysse est un moteur de recherche permettant l'accès aux collections documentaires en ligne de l'Université de Lorraine. Les requêtes suivantes ont été effectuées sur ce moteur de recherche le 30/04/2020 :

**Deltaméthrine** (1892 résultats): « N'importe quel champ contient deltamethrin ET N'importe quel champ contient toxicity » OU « N'importe quel champ contient 52918-63-5 ET N'importe quel champ contient toxicity » OU « N'importe quel champ contient deltamethrin ET N'importe quel champ contient poisoning »

**Fluroxypyr** (58 résultats) : « N'importe quel champ contient fluroxypyr ET N'importe quel champ contient toxicity » OU « N'importe quel champ contient 81406-37-3 ET N'importe quel champ contient toxicity » Ou « N'importe quel champ contient fluroxypyr ET N'importe quel champ contient poisoning »

**Glyphosate** (2409 résultats) : « N'importe quel champ contient glyphosate ET N'importe quel champ contient toxicity » OU « N'importe quel champ contient 1071-83-6 ET N'importe quel champ contient toxicity » OU « N'importe quel champ contient glyphosate ET N'importe quel champ contient poisoning »

### Documents complémentaires (littérature grise)

Ces documents désignent toutes les autres sources documentaires relatives à la toxicité humaine des substances et qui n'ont pas été retrouvés dans les deux bases de données consultées. Il peut s'agir d'ouvrages, d'articles, de rapports scientifiques, de fiches toxicologiques...

#### 2.5.2. Critères d'exclusion

Après la suppression des doublons de documents retrouvés dans les deux bases de données, des critères d'exclusions ont été appliqués pour affiner la recherche afin de sélectionner uniquement les documents concernant des données de toxicité humaine.

- Documents exclus selon l'abstract :
  - Tous les documents ne concernant pas des données humaines (documents concernant des données de toxicité sur les animaux, les plantes, l'environnement...)
  - Tous les documents ne concernant pas la substance étudiée (études menées sur des substances de la même classe physico-chimique...)
  
- Documents évalués en texte intégral exclus :
  - Tous les documents concernant des données de métabolisme, de toxicocinétique, de toxicité préclinique
  - Tous les documents ne concernant pas une exposition directe avec la substance active (exposition pas le biais d'aliments, de l'eau de boisson...)
  - Tous les documents rédigés dans une autre langue que l'anglais et le français

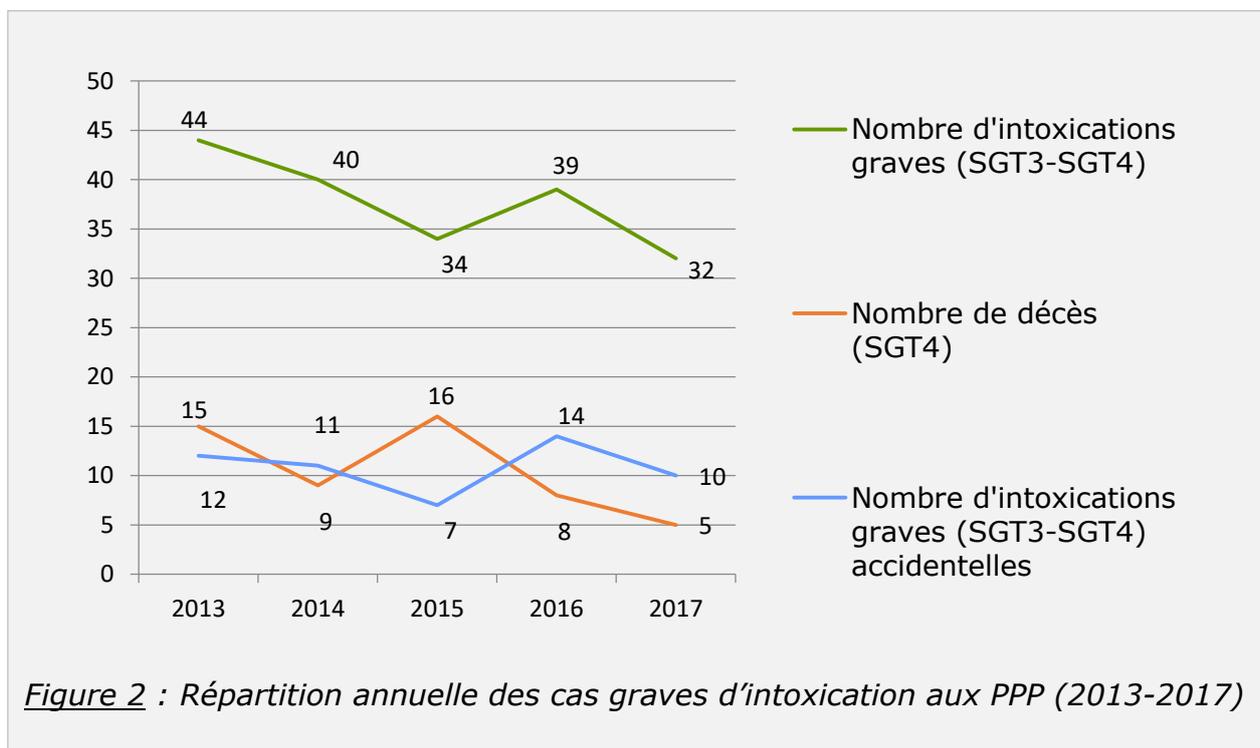
### 3. Résultats

Suite à une relecture approfondie des cas d'intoxication aux PPP recensés par l'ensemble des CAP-TV français, 189 cas de gravité forte (SGT3-SGT4) et d'imputabilité non nulle ont été retenus dans l'étude.

#### 3.1. Répartition annuelle des cas d'exposition

Les 189 cas d'intoxication ont été ventilés par année de survenue (*Figure 2*). Sur la période 2013-2017, le nombre moyen d'intoxication grave à au moins un PPP par année était de 37,8 (écart-type : 4,8).

Une diminution des cas graves (SGT3-SGT4) toute circonstance confondue entre 2013 et 2017 a été observée. Le nombre de décès suite à une exposition à au moins un PPP était également en baisse depuis 2013 (excepté en 2015 où le nombre de décès était le plus important) et a même été divisé par 3 entre 2013 (15 décès) et 2017 (5 décès). En revanche, le nombre d'intoxications graves accidentelles était resté stable entre 2013 et 2017.



### 3.2. Répartition géographique des cas d'exposition

La répartition géographique a été réalisée selon le territoire d'origine de la personne intoxiquée, le plus souvent une région (Figure 3). Deux intoxications survenues à l'étranger (Suisse, Thaïlande) et prises en compte dans l'étude n'ont pas été représentées sur le schéma. Le nombre de cas graves d'intoxication aux PPP entre 2013 et 2017 par région variait de zéro (Guadeloupe, Mayotte, Wallis et Futuna) à vingt-six (Nouvelle Aquitaine). Les régions comptabilisant le plus de cas étaient la Nouvelle Aquitaine (13,8%), les Hauts de France (12,7%) et les Pays de la Loire (9,5%). Les intoxications graves dans les DOM-TOM représentaient 12,7% du total des intoxications connues des CAP-TV (Figure 3-a). Le nombre de cas a également été rapporté à la population des régions sur les chiffres du dernier recensement 2016 de l'Institut National de la Statistique et des Etudes Economiques (INSEE) [INSEE, 2016]. En prenant en compte la population des régions, Saint-Pierre et Miquelon, la Réunion et la Polynésie Française ont comptabilisé le plus de cas graves (SGT3-SGT4) par habitant entre 2013 et 2017 (Figure 3-b).

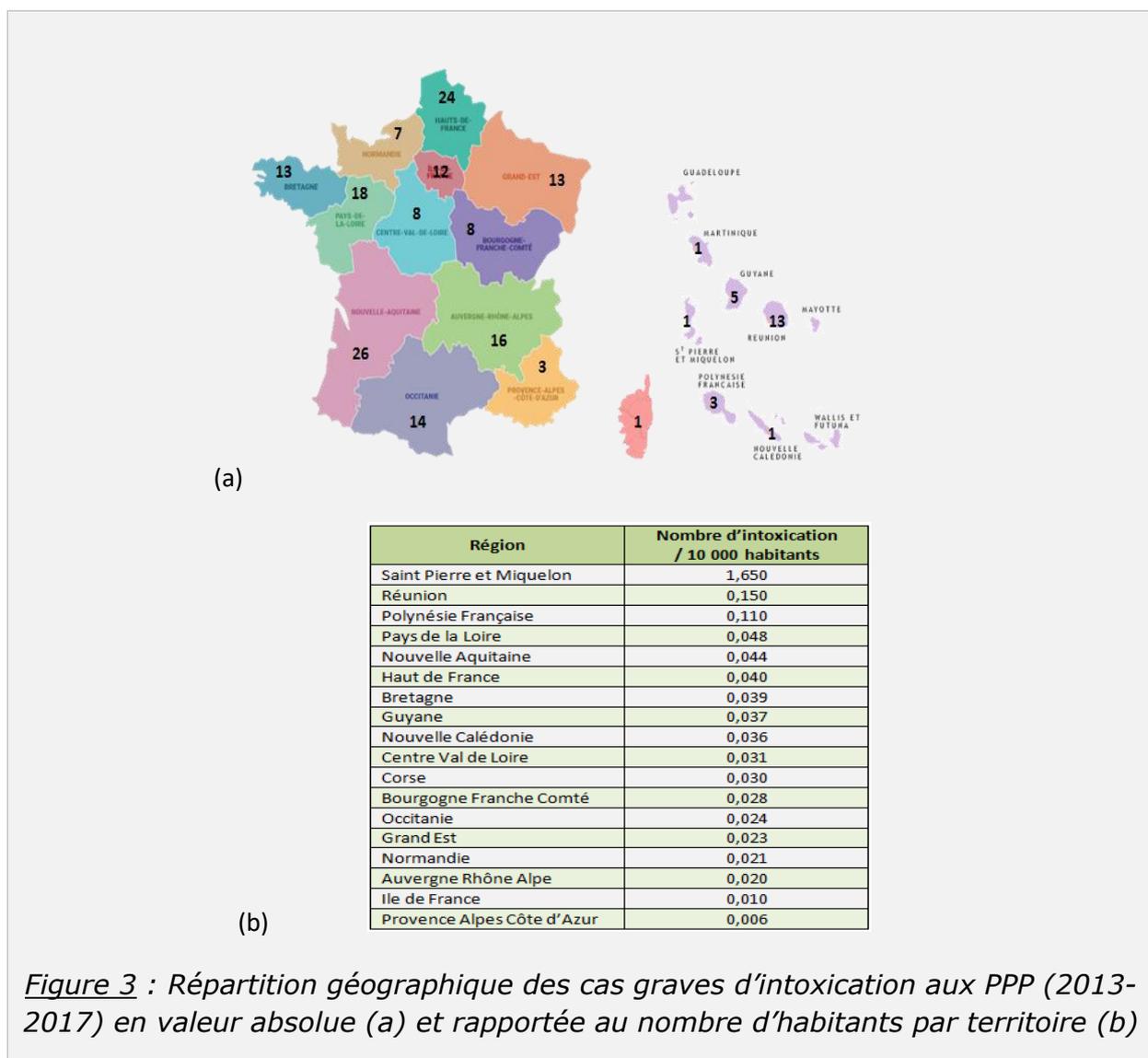
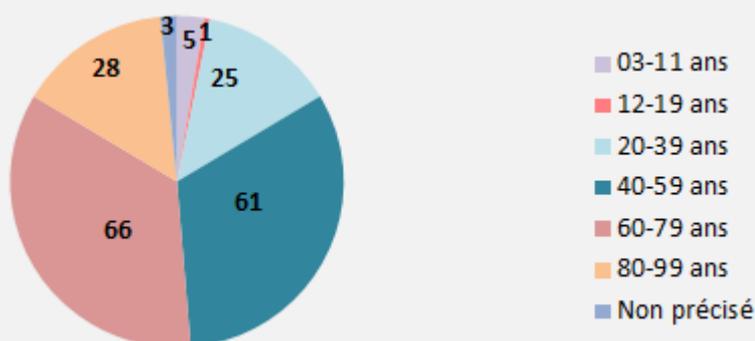


Figure 3 : Répartition géographique des cas graves d'intoxication aux PPP (2013-2017) en valeur absolue (a) et rapportée au nombre d'habitants par territoire (b)

### 3.3. Répartition par sexe et par tranche d'âge des exposés

Le sexe ratio était de 3,7 soit 149 hommes pour 40 femmes.

La répartition des cas a été réalisée par classe d'âge (*Figure 4*). L'âge des intoxiqués était inconnu dans 3 cas. L'âge moyen était de 57,2 ans (écart-type 19,6). Les classes d'âge les plus représentées étaient celle des [60-79 ans] puis celle des [40-59 ans]. Les âges extrêmes étaient de 4 ans et de 93 ans.



*Figure 4 : Répartition par classe d'âge des cas graves d'intoxication aux PPP (2013-2017)*

### 3.4. Répartition par circonstance d'exposition

Les cas graves ont été répartis en fonction de la circonstance d'exposition (*Tableau I*). Toute circonstance confondue, les cas de gravité sévère (SGT3) étaient plus nombreux que les décès (SGT4). Concernant les cas de gravité SGT3 et SGT4, les expositions volontaires étaient les plus fréquentes dans l'étude, représentant 71,4% du total des expositions aux PPP. Une large majorité des décès était liée à une exposition volontaire aux PPP, dans un but suicidaire (86,8% des décès). Seuls 7 cas de décès ont été enregistrés suite à une exposition accidentelle (dont 4 cas pour lesquels l'imputabilité était jugée douteuse).

*Tableau I : Répartition des cas graves d'intoxication aux PPP selon la circonstance d'exposition (2013-2017)*

Gravité / Circonstance	SGT3	SGT4	Nombre de cas total	%
Accidentelle	47	7	54	28,6
Volontaire	89	46	135	71,4
<b>Total général</b>	<b>136</b>	<b>53</b>	<b>189</b>	<b>100</b>

### 3.5. Répartition par durée d'exposition

Les cas d'intoxication ont été répartis en fonction de leur durée d'exposition (*Tableau II*). Une exposition aiguë est caractérisée par l'administration unique du toxique ou sur une période courte de quelques jours. L'exposition subaiguë est définie par une exposition réitérée pendant au maximum 28 jours. Enfin, une exposition est dite chronique lorsque l'exposition est réitérée pendant plus de 90 jours [Lauwerys, Haufroid, Hoet *et al.*, 2007].

La majorité des intoxications connues des CAP-TV sont survenues après une exposition aiguë aux PPP (environ 90%). Les expositions chroniques (environ 9,5%) sont fréquemment retrouvées dans un contexte d'exposition professionnelle agricole (environ 78% des expositions chroniques).

*Tableau II : Répartition des cas graves d'intoxication aux PPP en fonction de la durée d'exposition (2013-2017)*

Exposition		Nombre de cas total	%
Aiguë		170	89,9
Subaiguë		1	0,5
Chronique	Professionnelle agricole	14	7,4
	Jardinage	2	1,1
	Pollution de l'environnement	2	1,1
<b>Total</b>		<b>189</b>	<b>100</b>

### 3.6. Répartition par voie d'exposition

La voie orale était la principale voie d'exposition, puisqu'elle était en cause de façon isolée dans 142 cas et associée à une autre voie dans 2 cas, soit environ 76% des expositions. Les expositions par voie respiratoires n'étaient pas rares (20 cas isolés et 22 cas en association avec une autre voie) puisqu'elles correspondaient à 22% des expositions. Par ailleurs, tous les cas d'exposition par voie respiratoire étaient associés à des circonstances accidentelles tandis que la voie orale était fortement associée à une exposition volontaire. Les expositions par injection, par contact cutané ou par projections oculaire étaient peu fréquentes (*Tableau III*).

*Tableau III : Répartition des cas graves d'intoxication aux PPP en fonction de la voie d'exposition (2013-2017)*

Voie d'exposition		Accidentelle	Volontaire	Nombre de cas total	%
Orale		9	133	142	75
Respiratoire		20	0	20	10
Cutanée		3	0	3	2
Injection/Injection sous-cutanée		0	2	2	1
Voie mixte	Respiratoire+ cutanée	19	0	22	12
	Respiratoire + orale	2			
	Respiratoire + oculaire	1			
<b>Total général</b>		<b>54</b>	<b>135</b>	<b>189</b>	<b>100</b>

### 3.7. Répartition par type d'exposition

Le type d'exposition a été analysé en fonction des circonstances d'intoxication (*Tableau IV*). Les poly-expositions font référence aux expositions pour lesquelles plusieurs mélanges commerciaux étaient impliqués. Les mono-expositions se rapportaient aux expositions pour lesquelles un seul mélange commercial était impliqué. Cependant, plusieurs substances actives peuvent être présentes dans un mélange et donc dans une mono-exposition. Dans notre étude, les mono-expositions étaient les plus fréquentes (65% du total des expositions).

*Tableau IV : Répartition des cas graves d'intoxication aux PPP selon le type d'exposition (mono/poly-exposition) (2013-2017)*

Type d'exposition \ Circonstance	Accidentelle	Volontaire	Nombre de cas total	%
	Poly-exposition	25	42	67
Mono-exposition	29	93	122	65
<b>Total général</b>	<b>136</b>	<b>53</b>	<b>189</b>	<b>100</b>

Parmi les 67 cas de poly-exposition, 38 cas d'exposition à plusieurs PPP ont été recensés. Les autres cas de poly-exposition, associant un seul PPP à d'autres substances (le plus fréquemment l'alcool et les médicaments), étaient au nombre de 29 (*Tableau V*).

*Tableau V : Répartition des cas graves de poly-exposition impliquant au moins un PPP en fonction du type d'association (2013-2017)*

Poly-expositions		Nombre de cas	%
Association de plusieurs PPP		38	57
1 seul PPP associé à d'autres substances	Médicament(s)	9	13
	Alcool	7	11
	Autre (biocide, solvant...)	9	13
	Alcool et médicament(s)	2	3
	Médicament(s) et autre	2	3
<b>Total général</b>		<b>67</b>	<b>100</b>

Sur les 25 poly-expositions accidentelles (*Tableau IV*), 68% étaient en lien avec une exposition professionnelle agricole (*Tableau VI*).

*Tableau VI : Répartition des cas graves survenus après une poly-exposition accidentelle impliquant au moins un PPP (2013-2017)*

Profession exercée lors de l'exposition		Nombre de cas	%
Exposition professionnelle agricole	Agriculteur	9	68
	Agriculteur/Viticulteur	1	
	Démonstrateur PPP	1	
	Employé de mairie exposé PPP	1	
	Employée parc exposés PPP	1	
	Jardinier	1	
	Mécanicien/Conducteur de tracteur	1	
	Viticulteur	2	
Non déterminée		8	32
<b>Total général</b>		<b>25</b>	<b>100</b>

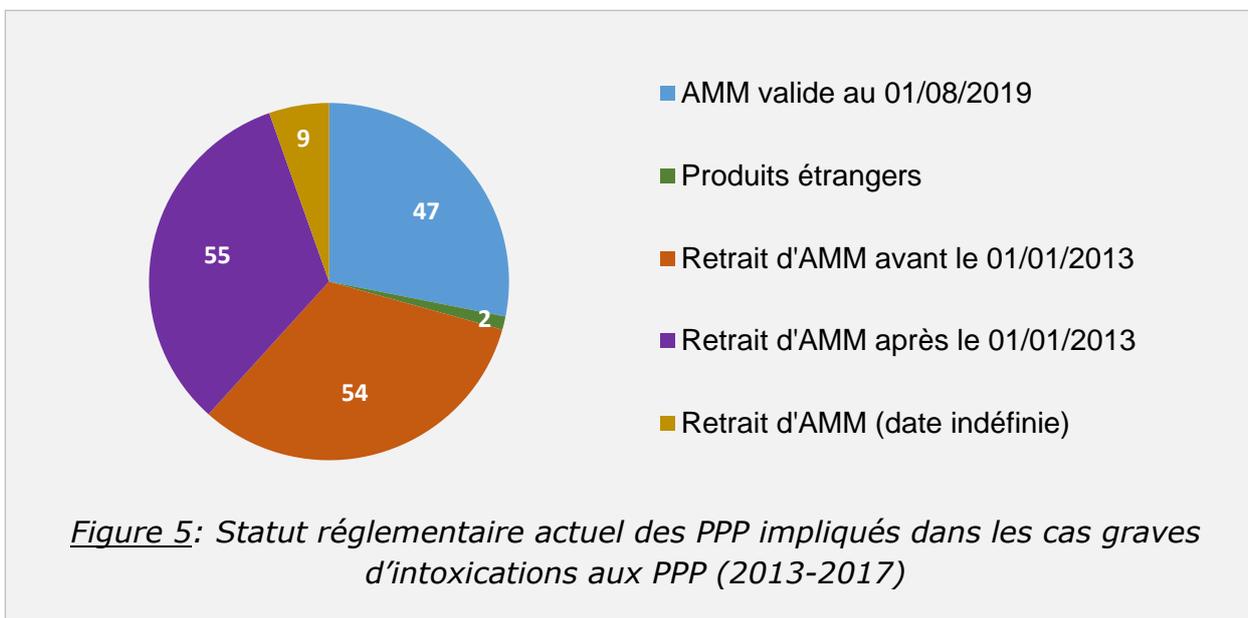
### 3.8. Substances actives impliquées

Les substances actives impliquées dans les cas d'intoxication aux PPP ont été recensées. Au total, 139 substances actives différentes ont été comptabilisées.

### 3.9. Statut réglementaire des produits phytopharmaceutiques

Le nombre de mélanges commerciaux responsables d'intoxications graves aux PPP est de 167. Le statut réglementaire a été défini pour chacun d'entre eux en fonction de leur AMM (*Figure 5*). Cette analyse ne tient donc pas compte des agents codés directement sur une substance active (substance chimique conceptuelle) ou sur une famille chimique.

Ainsi, 72% des mélanges commerciaux impliqués dans les cas graves d'intoxication aux PPP ne possèdent plus d'AMM au 01/08/2019. Parmi les retraits d'AMM, la moitié ont eu lieu avant la date du début de l'étude (01/01/2013). Il est cependant à noter que l'article 46 du Règlement CE n°1107/2009 prévoit qu'en cas de retrait d'AMM, l'Etat membre peut accorder un délai limité dans le temps et n'excédant pas six mois pour la vente et la distribution et dix-huit mois pour l'élimination, le stockage et l'utilisation des stocks existants [INERIS, 2009].



Parmi les 47 mélanges commerciaux encore sur le marché au 01/08/2019, 48 substances actives ont été impliquées une ou plusieurs fois dans les intoxications graves aux PPP (*Annexe 3*).

Les substances présentes dans les mélanges commerciaux possédant toujours une AMM valide et impliqués dans les cas graves sont susceptibles d'induire une forte toxicité lors d'expositions futures car leur utilisation et leur accès est toujours d'actualité.

Pour cette raison, les trois substances les plus présentes dans les mélanges commerciaux possédant toujours une AMM valide et les cas grave se rapportant à ces substances (quel que soit le statut de leurs AMM) ont fait l'objet d'une analyse plus approfondie.

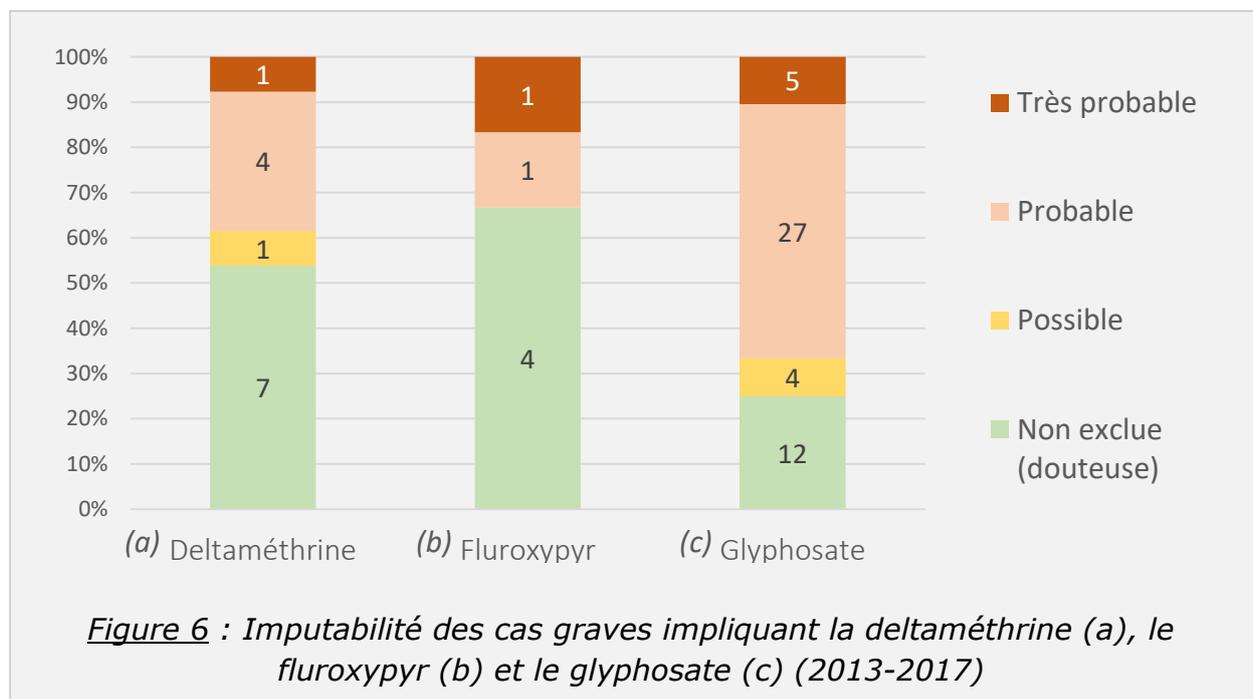
Ces trois substances étaient :

- la deltaméthrine (impliquée dans 13 cas d'intoxication grave),
- le fluroxypyr (impliqué dans 6 cas d'intoxication grave),
- le glyphosate (impliqué dans 48 cas d'intoxication grave).

### 3.10. Imputabilité des cas

L'imputabilité des cas de gravité forte (SGT3-SGT4) impliquant les trois substances étudiées a été évaluée.

L'imputabilité des cas impliquant la deltaméthrine et le fluroxypyr était majoritairement jugée non exclue (douteuse), tandis que l'imputabilité des cas impliquant le glyphosate était plutôt considérée comme étant probable ou très probable (*Figure 6*).



### 3.11. Effets des substances actives autorisées les plus impliquées

Les effets observés lors des intoxications graves ont été regroupés sous la forme d'entités médicales, facilitant ainsi leur interprétation. Les effets ont été décrits pour les trois substances les plus représentées possédant une AMM valide au 08/2019. Les chiffres donnés entre parenthèse correspondent aux nombres de personnes ayant présenté l'effet (*Annexe 4*).

Il est à noter que la deltaméthrine, le fluroxypyr et le glyphosate se comportent comme des toxiques fonctionnels, c'est-à-dire qu'ils induisent une atteinte purement suspensive d'une fonction vitale, liée à sa présence en concentration suffisante au niveau des organes-cibles. A l'inverse, les toxiques lésionnels (comme le paracétamol) provoquent des lésions (tissulaires, moléculaires, cellulaires...) irréversibles et sont majoritairement à l'origine d'intoxications sévères [Descotes, Testud, Frantz, 1992].

#### 3.11.1. Effets observés lors d'une exposition à la deltaméthrine

La deltaméthrine a été impliquée dans 13 cas d'intoxication grave (1 décès), dont 6 pour lesquels l'imputabilité était jugée comme au moins « possible ». La deltaméthrine a été impliquée dans 6 cas graves d'exposition accidentelle.

Lorsque la concentration en deltaméthrine était connue, celle-ci était comprise entre 15 et 25 g/L. A ces concentrations, les effets les plus fréquemment observés étaient des troubles du système nerveux central et du système oro-digestif. Toutefois, certains effets inattendus ont été rapportés avec des mélanges commerciaux formulés à base de deltaméthrine, tels qu'une anémie, une pancytopenie, une thrombopénie, une leucopénie, un trouble de l'acuité visuelle (cécité corticale) et un syndrome extrapyramidal (*Annexe 4*).

#### 3.11.2. Effets observés lors d'une exposition au fluroxypyr

Le fluroxypyr a été impliqué dans 6 cas d'intoxication grave (0 décès) dont 4 cas pour lesquels l'imputabilité était jugée comme non exclue (douteuse).

Le fluroxypyr a été impliqué dans 4 cas d'exposition accidentelle et était toujours associée à d'autres substances dans ces 6 cas d'intoxications graves.

Lorsque la concentration en fluroxypyr était connue, celle-ci était comprise entre 20 et 200 g/L. A ces concentrations, les effets les plus fréquemment rapportés étaient des troubles du système respiratoire et du système cardiovasculaire (*Annexe 4*).

### 3.11.3. Effets observés lors d'une exposition au glyphosate

Le glyphosate a été impliqué dans 48 cas d'intoxication grave (10 décès) dont 13 cas d'intoxication accidentelle et 34 cas d'exposition par voie orale. L'imputabilité de 12 de ces cas a été jugée non exclue (douteuse).

D'autre part, 4 mélanges commerciaux contenant du glyphosate et possédant une AMM valide (au 01/08/2019) ont été impliqués dans des cas graves.

Lorsque la concentration en glyphosate était connue, celle-ci était comprise entre 7,2 et 480 g/L.

Une large majorité des expositions concernaient le glyphosate sous forme de sel d'isopropylamine (360 g/L). Les symptômes les plus rapportés dans les intoxications graves étaient des troubles digestifs, des troubles neurologiques et des troubles cardio-respiratoires. Des atteintes rénales et hépatiques ont également été décrites (*Annexe 4*).

### 3.12. Recherche documentaire

Une recherche exhaustive de la littérature a été réalisée afin d'identifier les informations disponibles concernant les données d'intoxications humaines par la deltaméthrine, au fluroxypyr et au glyphosate.

En appliquant la méthode PRISMA, seuls les documents relatifs aux intoxications humaines lors d'exposition aux substances étudiées ont été sélectionnés. Le diagramme de flux représentant les différentes étapes de la recherche bibliographique est présenté ci-après (*Figure 7*).

Ainsi, concernant la toxicité humaine de la deltaméthrine, du fluroxypyr et du glyphosate, respectivement 13, 1 et 57 documents ont été retrouvés dans la littérature (*Figure 7*). Ces documents permettent de confronter et de discuter les effets observés dans notre étude avec les informations disponibles à ce jour dans la littérature.

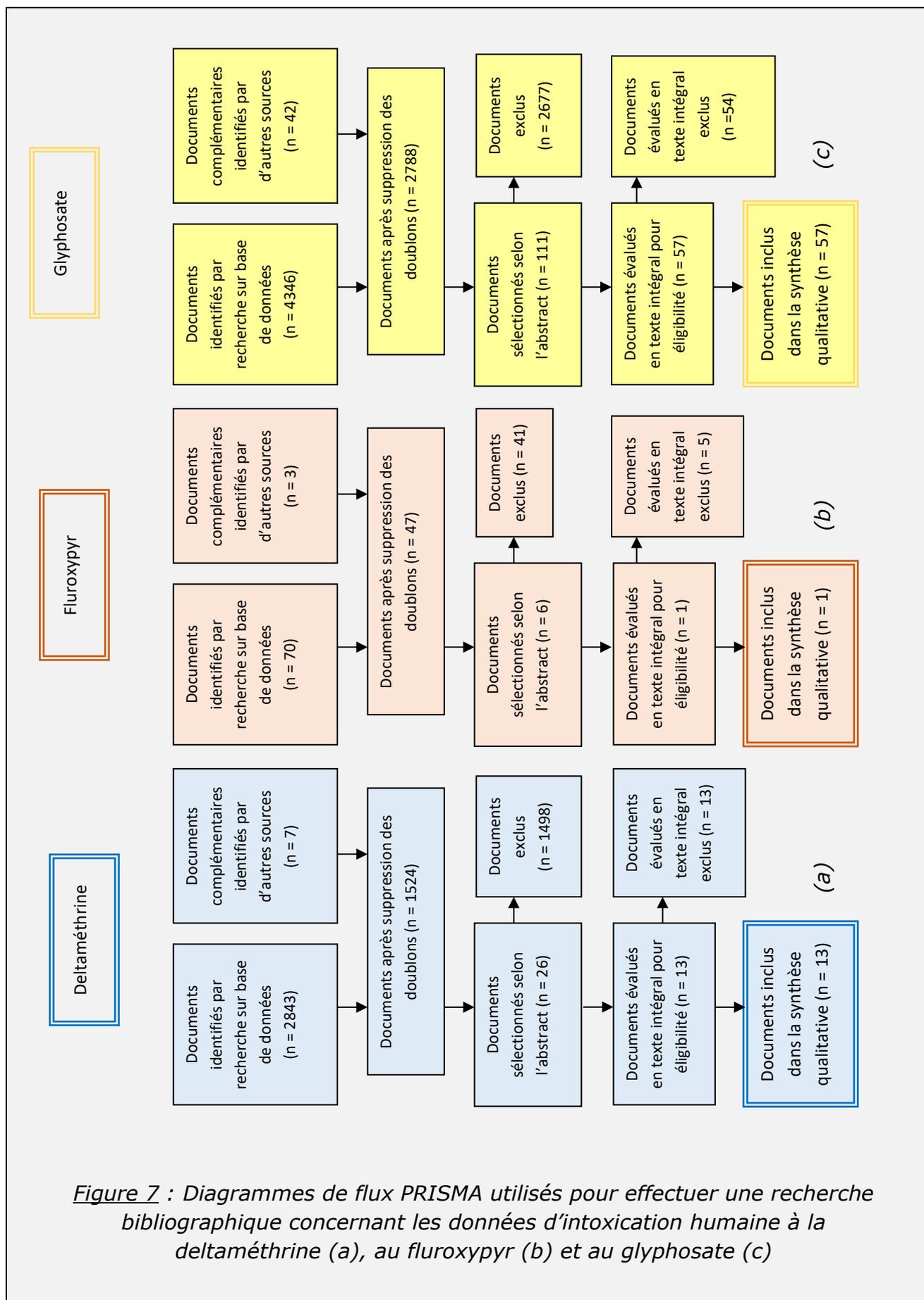


Figure 7 : Diagrammes de flux PRISMA utilisés pour effectuer une recherche bibliographique concernant les données d'intoxication humaine à la deltaméthrine (a), au fluroxypyr (b) et au glyphosate (c)

## 4. Discussion

### 4.1. La deltaméthrine

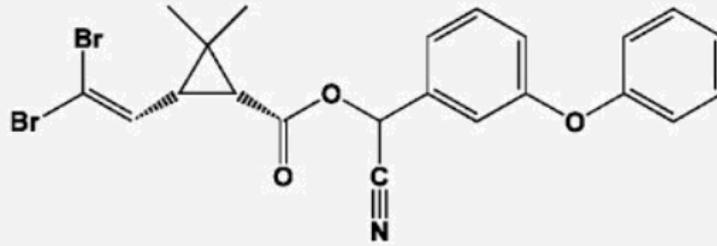
La deltaméthrine appartient à la famille des pyréthrinoïdes de synthèse. Initialement, les pyréthrines d'origine naturelle étaient extraites de la plante *Chrysanthemum cineraraefolium*. Ces substances étant rapidement inactivées par la lumière, des analogues de synthèse ont progressivement remplacé les pyrèthres naturels [Lauwerys, Haufroid, Hoet et *al.*, 2007]. L'allethrine, mis au point en 1949, est le premier dérivé synthétique. Entre 1960 et 1970, de nouvelles molécules sont développées apportant une meilleure puissance d'action et une photostabilité augmentée. Leur efficacité à faible dose, la faible toxicité chez les mammifères et une persistance limitée dans l'environnement ont nettement contribué au développement et à l'utilisation des pyréthrinoïdes de synthèse [Testud et Grillet, 2007].

Par ailleurs, la gravité des intoxications par les carbamates et les organophosphorés (dix à cent fois plus toxiques que les pyréthrinoïdes) a favorisé leur utilisation à grande échelle. Ils deviennent ainsi les insecticides de référence toutes applications confondues [Baud et Garnier, 2017]. En 2007, les pyréthrinoïdes représentaient plus de la moitié du marché mondial des insecticides, soit dix milliards de dollars par an [Testud et Grillet, 2007]. En 2015, l'Europe était le second plus gros consommateur de ces substances derrière l'Asie. Les prévisions pour l'année 2019 estimaient une hausse de la vente des pyréthrinoïdes dans toutes les régions du monde atteignant un total de dix-sept milliards de dollars [Markets & Markets, 2019].

Concernant leur usage agricole, les spécialités commerciales se présentent souvent sous la forme de concentré émulsionnable, de suspension aqueuse, de poudre mouillable ou de granulés autodispersibles. La substance active (dont la concentration varie de 2,5 à 250 g/L), non hydrosoluble, se trouve en solution dans des hydrocarbures pétroliers, des solvants tels que des glycols et peut être parfois associée à d'autres insecticides ou fongicides. Les pyréthrinoïdes de synthèse sont également très largement utilisés pour un usage biocide sous forme d'insecticides, y compris ménagers (aérosol, plaquette pour diffuseur électrique, spirale à combustion lente) à une concentration en substance active bien plus faible (concentration moyenne de 0,5%). En France, la perméthrine (pyréthrinoïde du groupe I) est présente dans certains antiparasitaires externes à une concentration usuelle comprise entre 0,15% et 1,2%. Enfin, les spécialités vétérinaires contre les tiques et les puces ont une concentration atteignant parfois 10% [Baud et Garnier, 2017].

La deltaméthrine est une substance PP intervenant, entre autre, dans la préparation d'insecticides à usage agricole. En France, les cultures concernées sont les céréales, la vigne, les légumes, les pommes de terre ainsi que l'arboriculture. La deltaméthrine est également utilisée pour un usage vétérinaire, un usage ménager et dans le cadre de la lutte anti-vectorielle [INRS, 2007].

#### 4.1.1. Structure chimique et toxicocinétique de la deltaméthrine



*Figure 8 : Structure chimique de la deltaméthrine. Source : INRS (2007)*

La deltaméthrine (Numéro CAS : 52918-63-5) fait partie de la deuxième génération des pyréthriinoïdes de synthèse (groupe II). Plus photostables que ceux du groupe I, les pyréthriinoïdes du groupe II ont la particularité de présenter au moins un centre d'asymétrie chirale et un groupement cyano (*Figure 8*). Si la plupart des pyréthriinoïdes de synthèse existent sous forme de mélanges regroupant quatre à huit isomères, la deltaméthrine possède une seule configuration et correspond à un isomère R isolé [Testud et Grillet, 2007].

L'absorption des pyréthriinoïdes est rapide par la voie orale (pic plasmatique atteint en une à deux heures pour la deltaméthrine administrée chez trois patients à une concentration de 3 mg/kg) [WHO, 1990]. Après ingestion, les pyréthriinoïdes subissent une hydrolyse par des estérases non spécifiques du tube digestif, limitant ainsi leur absorption systémique. La fraction absorbée se distribue dans tous les tissus [Testud et Grillet, 2007] [Baud et Garnier, 2017]. Malgré leur caractère lipophile, les pyréthriinoïdes ne s'accumulent pas dans les tissus riches en lipides car ils sont rapidement métabolisés, pour la plupart au niveau du foie, en composés acides et en alcool par l'hydrolyse des esters, suivie d'une oxydation et de plusieurs conjugaisons. Concernant la deltaméthrine, des études expérimentales ont montré sa métabolisation chez l'homme par les CYP2C8, CYP2C19, CYP3A5 [Godin, Crow, Scollon *et al.*, 2007], CYP2B6 et par les carboxylestérases CES1 et CES2 [Hedges, Brown, Macleod *et al.*, 2019] entraînant la formation de l'acide 3-phénoxybenzoïque (3-PBA) et de l'acide *cis*-3-(2,2-dibromovinyl)-2,2-diméthylcyclopropane-1-carboxylique (*cis*-DBCA). Ces deux métabolites sont partiellement conjugués puis facilement excrétés dans les urines [Soderlund, Clark, Sheets *et al.*, 2002].

L'administration de 3 mg de deltaméthrine (marquée au <sup>14</sup>C) par voie orale chez trois volontaires sains a montré une excrétion urinaire de 90% de la radioactivité initiale vingt-quatre heures après l'administration [WHO, 1990].

Par voie respiratoire, l'absorption est très faible car les pyréthriinoïdes ne sont pas volatils et les gouttelettes d'aérosol inhalées sont, pour une large part, retenues au niveau des voies aériennes supérieures [Testud et Grillet, 2007]. L'absorption

percutanée de la deltaméthrine est faible. En effet, celle-ci a été estimée chez l'homme en fonction de données *in vitro* (chez l'homme et chez le rat) et prévoyait une absorption de 2,4% de la dose initiale après vingt-quatre heures [Hughes et Edwards, 2016].

La toxicité des pyréthriinoïdes dépend de la nature de l'isomère et des excipients utilisés. Les isomères 1R (tels que la deltaméthrine), les pyréthriinoïdes du groupe II et des excipients huileux ou des solvants organiques (comme le butoxyde de piperonyl, un inhibiteur du CYP-450) sont associés à une plus forte toxicité en raison d'une inhibition du métabolisme des pyréthriinoïdes [Bradberry, Cage, Proudfoot *et al.*, 2005] [Flomenbaum, Goldfrank, Hoffman *et al.*, 2006]. Par voie parentérale, la valeur faible de la DL50 (2,3 mg/kg pour la deltaméthrine chez le rat) montre que sa toxicité intrinsèque est importante. Cependant, une mauvaise absorption et une hydrolyse rapide expliquent la faible toxicité apparente des pyréthriinoïdes pour les mammifères (DL50 deltaméthrine : 66,7 à 135 mg/kg chez le rat par voie orale) [Baud et Garnier, 2017] [Hossain, Suzuki, Takewaki *et al.*, 2005] [Testud et Grillet, 2007].

#### 4.1.2. Mécanisme d'action de la deltaméthrine

Les pyréthriinoïdes sont dits neurotoxiques car ils interfèrent avec la propagation des signaux neuronaux en agissant sur les canaux ioniques situés le long des axones des systèmes nerveux central et périphérique. Les pyréthriinoïdes modifient la conformation stérique des protéines des canaux sodiques et prolongent leur temps d'ouverture après un potentiel d'action. Ainsi, pour des pyréthriinoïdes du groupe II comme la deltaméthrine, le canal sodique peut rester ouvert jusqu'à 500 millisecondes (contre 0,5 millisecondes à l'état physiologique). En maintenant les canaux sodiques ouverts, les pyréthriinoïdes déclenchent une série d'influx électriques qui causent une hyperexcitabilité des neurones [Hénault-Ethier, 2016]. La deltaméthrine agirait d'abord sur les canaux sodiques puis augmenterait l'influx de calcium dans la cellule par l'intermédiaire de canaux calciques à l'origine de la libération de nombreux neurotransmetteurs comme l'acétylcholine, la dopamine, l'acide glutamique et la noradrénaline [Baud et Garnier, 2017] [Cao, Shafer, Murray *et al.*, 2011] [Hénault-Ethier, 2016] [Soderlund, Clark, Sheets *et al.*, 2002].

Les canaux chlorures voltage-dépendants pourraient également être impliqués dans la toxicité des pyréthriinoïdes. Ces canaux retrouvés au niveau du cerveau, des nerfs, des muscles et des glandes salivaires sont en lien avec les canaux sodiques et pourraient avoir un rôle dans l'hyperexcitabilité des neurones. Expérimentalement chez le rat, la deltaméthrine (testée à des concentrations sub-léthales) a diminué le courant dans les canaux chlorures dans des nerfs vagues à des niveaux suffisamment bas pour engendrer un effet toxique [Ray et Fry, 2006] [Soderlund, Clark, Sheets *et al.*, 2002]. D'autres travaux ont mis en évidence que le pentobarbitone et l'ivermectine (qui prolongent la durée

d'ouverture des canaux chlorure voltage-dépendant) permettent de diminuer chez le rat les symptômes d'une intoxication à la deltaméthrine [Forshaw, Lister, Ray, 2000].

Par ailleurs, un effet anti-GABAergique (avec une inhibition de l'entrée des ions chlore dans le neurone) a été mis en évidence expérimentalement avec de fortes doses de pyréthrinoïdes du groupe II [Testud et Grillet, 2007] [Bradberry, Cage, Proudfoot, 2005]. Cependant, la stéréospécificité des pyréthrinoïdes pour le récepteur GABA serait faible. Il pourrait en résulter une faible affinité des pyréthrinoïdes pour ces récepteurs, ce qui ne privilégie pas cette cible pour expliquer les effets des intoxications aux pyréthrinoïdes [Ray et Forshaw, 2000] [Soderlund, Clark, Sheets *et al.*, 2002].

L'implication de la voie cholinergique a également été investiguée. Une étude *in vivo* portant sur la deltaméthrine administrée par voie intraveineuse chez des rats a montré une augmentation significative de l'activité de la choline acétyltransférase (enzyme impliquée dans la synthèse de l'acétylcholine) dans le striatum pour des concentrations de 60 mg/kg. A contrario, l'activité de l'acétylcholinestérase était inchangée dans cette étude [Hossain, Suzuki, Takewaki *et al.*, 2005].

#### 4.1.3. Toxicité de la deltaméthrine

Les effets retrouvés lors des 13 intoxications graves à la deltaméthrine sont détaillés en *Annexe 4* et les cas s'y rapportant sont décrits en *Annexe 5* (cas n°1 à n°13).

- Système nerveux central :

Les symptômes les plus présents lors des intoxications à la deltaméthrine portaient sur le système nerveux central. Par ailleurs, la gravité des cas était souvent en lien avec des troubles de la conscience importants (représentant huit cas parmi les treize cas d'intoxication grave à la deltaméthrine). Des troubles de la conscience ont déjà été décrits lors d'intoxications aiguës massives [Bismuth, Baud, Conso *et al.*, 2008].

Des convulsions ont été rapportées (cas n°8, n°9, n°10, n°12). Cet effet avait déjà été décrit dans la littérature et pourrait survenir vingt minutes après une ingestion importante de PPP à base de deltaméthrine [Bradberry, Cage, Proudfoot, 2005]. Les convulsions (parfois récurrentes) peuvent s'accompagner d'un coma. La fréquence peut varier entre 10 à 30 fois par jour la première semaine suivant l'intoxication puis diminuer progressivement [He, Wang, Liu *et al.*, 1989]. Bien que les troubles neurologiques apparaissent plutôt précocement, des convulsions ont aussi été rapportées six jours après une poly-exposition volontaire par voie orale à la deltaméthrine (2 mL) et au benzène (20 mL) [Zou, Bai, Sun, 2007].

Les convulsions peuvent être expliquées par l'hyperexcitabilité neuronale due à l'action de la deltaméthrine sur les canaux sodiques (et dans une moindre mesure sur les récepteurs GABA) [Baud et Garnier, 2017] [Testud et Grillet, 2007] [Bala, Kaur, Bannerji *et al.*, 2015].

D'autres symptômes généraux sont survenus comme une altération de l'état général avec malaise ou somnolence, une hyperexcitabilité psychique, des tremblements et des céphalées. Ces effets sont peu décrits lors d'intoxications à la deltaméthrine seule et pourraient être liés à la présence d'hydrocarbures pétroliers utilisés comme excipients dans ce type d'insecticide. Pour chaque cas associé à ces symptômes, les mélanges commerciaux contenaient du propylène glycol (concentration de 12%) et des solvants pétroliers dont un solvant naphtharomatique léger (concentration de 34%), illustrant la réalité des expositions qui ne sont qu'exceptionnellement liées à des substances seules, mais majoritairement à des produits commerciaux dans lesquels des co-formulants peuvent porter une part de la toxicité globale du mélange. Un rapport de cas fait état de symptômes d'irritabilité et d'inconfort (associés à une dyskinésie) lors de l'ingestion volontaire de deltaméthrine chez une patiente de trente-deux ans [Gunay, Kekec, Yildirim *et al.*, 2007]. Les auteurs ne précisent cependant pas la composition exacte du mélange ingéré.

Deux cas de mydriase (cas n°1, n°13) ont été rapportés : ils ne s'expliquent pas par le mécanisme de la deltaméthrine ni par la prise concomitante d'autres substances. Ces mydriases pourraient être dues à un stress physiologique lors de la prise en charge des intoxiqués et/ou la prise concomitante d'autres substances non connues (le criblage analytique large reste encore malheureusement une approche clinique d'exception).

Un nystagmus a été rapporté (cas n°11). Ce trouble de la statique oculaire n'est pas connu comme étant un effet de la deltaméthrine ou de ses excipients. Il peut s'agir d'un codage erroné ou d'une confusion des mouvements involontaires des yeux lors des crises cloniques décrites.

La cécité corticale décrite dans le cas n°4 survenue après une exposition accidentelle à deux PPP à base de glyphosate et de deltaméthrine a été expliquée par le diagnostic d'une maladie de Horton, rendant douteuse l'imputabilité de ces deux PPP dans la survenue de ce syndrome.

L'hypothermie (34°C) rapportée dans le cas n°1 ne semble pas liée à la prise des toxiques rapportés. Les circonstances de la survenue de cet effet n'étant pas établies, il est difficile de l'imputer à la deltaméthrine.

Une hyperthermie (41°C) a été décrite un jour après une exposition accidentelle à un mélange à base de deltaméthrine dans le cas n°5 pour lequel l'imputabilité était jugée douteuse.

- Système oro-digestif :

Des symptômes digestifs (vomissements, douleurs abdominales dont un syndrome digestif occlusif, nausées, hypersialorrhées) ont été observés dans le cadre de notre étude suite aux expositions à la deltaméthrine (cas n°2, n°4, n°5, n°8, n°9, n°10, n°11, n°12). Ces symptômes sont connus et décrits dans la littérature : l'absorption volontaire d'une forte dose d'un PPP à base de pyréthrinoïdes provoque des signes digestifs (douleurs épigastriques, vomissements, diarrhée) [Testud et Grillet, 2007]. A noter que, les solvants pétroliers participent largement aux troubles digestifs, par un effet irritant de contact assez peu spécifique.

- Systèmes rénal et hépatique :

Deux cas d'insuffisance rénale (cas n°1, n°9) ont été rapportés. Le cas n°9 impliquait d'autres substances susceptibles d'être responsables de l'atteinte rénale (sel d'isopropylamine de glyphosate et diclofénac).

La toxicité rénale de la deltaméthrine a été mise en évidence lors d'études expérimentales chez la souris. La deltaméthrine était administrée par gavage à 2 mg/kg [Abdel Daim, Abuzead, Halawa *et al.*, 2013] et 15 mg/kg/j [Abdel-Daim, El-Bialy, Rahman *et al.*, 2016] pendant trente jours. Une observation histopathologique a montré que le poids des reins était augmenté, ces derniers présentaient une architecture perturbée associée à une dégénérescence des cellules tubulaires et à un rétrécissement des glomérules [Abdel-Daim, El-Bialy, Rahman *et al.*, 2016]. Les auteurs ont montré que les troubles rénaux étaient liés à un stress oxydatif [Abdel Daim, Abuzead, Halawa *et al.*, 2013]. Cependant la toxicité rénale observée après 30 jours d'exposition chez le rat est difficilement superposable avec les deux cas d'exposition volontaire aiguë de notre étude ayant entraîné des insuffisances rénales.

Le cas n°3 rapporte une atteinte hépatique pour laquelle le diagnostic retenu a été une hépatite auto-immune. Chez des souris traitées par gavage à la deltaméthrine pendant trente jours à raison de 15 mg/kg/j, il a été montré que leur foie présentait une architecture hépatique perturbée et des hépatocytes dissociés les uns des autres [Abdel-Daim, El-Bialy, Rahman *et al.*, 2016].

- Système cardio-vasculaire :

Certains patients ont présenté une hypotension lors de leur intoxication à la deltaméthrine (cas n°1, n°5, n°9, n°13). Lorsque les valeurs tensionnelles étaient décrites, la pression artérielle était de 94/44 mmHg (cas n°9) et la pression artérielle systolique < 80 mmHg (cas n°13).

La littérature rapporte un cas d'hypotension plus sévère (45/25 mmHg) menant à un collapsus cardiovasculaire et un arrêt cardiaque menant au décès d'un patient de cinquante-trois ans ayant ingéré volontairement une quantité inconnue de deltaméthrine associée à un solvant naphta [Magdalan, Zawadzki, Merwid-Lad,

2009]. Un autre cas d'hypotension sévère ne répondant pas à l'administration de catécholamine a été rapporté, se soldant par un arrêt cardiaque provoquant le décès de la patiente de quatorze ans qui avait ingéré environ 625 mg de deltaméthrine [Kaul, Saini, Ganjoo *et al.*, 2015].

Les pyréthriinoïdes de groupe II peuvent également augmenter la contractilité cardiaque et provoquer des tachycardies [Cha, Kim, Cho *et al.*, 2014]. Cette manifestation a été décrite dans la littérature lors d'une ingestion volontaire d'environ 50 mL de deltaméthrine (concentration inconnue) par une jeune femme de vingt-deux ans. Celle-ci a présenté des épisodes de tachycardie supraventriculaire associés à une hypotension menant à un décès par arrêt cardiaque [Bala, Kaur, Bannerji *et al.*, 2015].

- Syndromes associant plusieurs effets :

Dans trois cas (cas n°8, n°11, n°12), les individus exposés ont présenté des symptômes pouvant s'apparenter à un syndrome cholinergique. Les effets décrits évoquaient ce syndrome, à savoir convulsions, vomissements, diarrhées, hypersialorrhée, larmoiement, myosis et hypertension artérielle.

Toutefois, il est peu probable que la deltaméthrine soit à l'origine d'une stimulation excessive des récepteurs à l'acétylcholine. En effet, l'augmentation de l'acétylcholine dans le système nerveux central et l'augmentation de l'activité de la choline acétyltransférase n'ont été observées que pour des concentrations élevées (60 mg/kg) en deltaméthrine administrée par voie parentérale chez le rat [Hossain, Suzuki, Takewaki *et al.*, 2005]. Dans notre étude, ces effets sont constatés suite à une prise orale de mélanges plus faiblement concentrés en substance active (entre 15 et 25 mg/mL) et qui ont subi une métabolisation.

Les hypersialorrhées pourraient être expliquées par le blocage des canaux chlorures voltage dépendants par la deltaméthrine [Ray et Fry, 2006] ; [Soderlund, Clark, Sheets *et al.*, 2002].

Le syndrome extrapyramidal décrit dans le cas n°7 survenu plusieurs années après des expositions répétées aux PPP (dont la deltaméthrine) est difficilement interprétable en raison d'un manque d'information (fréquence, durée d'exposition, quantité et concentration en substance(s) active(s) des mélanges utilisés).

Cependant, le rôle des pyréthriinoïdes dans la survenue de la maladie de Parkinson a déjà été évoqué dans la littérature. Expérimentalement, de faibles doses de deltaméthrine (3 mg/kg) administrées chez la souris par voie intra-péritonéale pendant deux semaines, ont majoré d'environ 30% la recapture de la dopamine. Lors de l'exposition de SK-N-MC (lignée cellulaire de neuroblastome humain) à 10 µmol/l de deltaméthrine pendant 24h, une fragmentation de l'ADN a été mise en évidence, suggérant un processus apoptotique. Une diminution de la recapture de la dopamine par ces cellules a également été observée [Elwan, Richardson, Guillot *et al.*, 2005].

La modulation du système dopaminergique consécutive à une exposition à un pyréthriinoïde de synthèse du groupe I (trois injections intrapéritonéales de 0,1 à 200 mg/kg de perméthrine réparties sur vingt-huit jours) avait déjà été démontrée

pour la plus forte concentration testée [Gillette et Bloomquist, 2003]. Bien que ces mécanismes ne mettent pas en évidence de destruction des neurones dopaminergiques caractéristique de la maladie de Parkinson, la perturbation du système dopaminergique induite par les pyréthrinoïdes ainsi que la preuve d'un processus d'apoptose sur une lignée cellulaire de neuroblastomes permettent d'envisager leur implication dans la survenue de cette maladie.

- Hématologie :

Le cas n°6, d'imputabilité douteuse, décrit des symptômes hématologiques : anémie, pancytopénie, thrombopénie et leucopénie. La chronologie inconnue de ce cas et l'exposition concomitante à d'autres PPP rendent difficile l'exploitation et l'investigation de ces effets. Aucun retentissement hématologique n'a d'ailleurs été décrit dans la littérature suite à une exposition aux pyréthrinoïdes.

Un méléna a été rapporté dans le cas n°1. Ce patient, aux antécédents de gastrite chronique et d'œsophagite, disposait d'un terrain favorisant.

- Système musculaire :

Deux cas de rhabdomyolyse ont été rapportés (cas n°1, n°9).

Concernant le cas n°1, l'hypothèse d'une rhabdomyolyse consécutive à une dépression du système nerveux central à l'origine de contraintes mécaniques sur les masses musculaires pourrait être retenue.

Dans le cas n°9, la rhabdomyolyse observée et rapidement résolutive s'expliquerait par les crises convulsives survenues trois jours auparavant (en lien avec la prise volontaire de toxiques) ou par un surdosage en statines figurant dans la liste des substances impliquées dans cette poly-exposition.

- Métabolisme :

Quatre cas d'acidoses (dont trois acidoses lactiques et une acidose non caractérisée) ont été rapportés (cas n°1, n°8, n°9, n°10). Deux sont survenues lors d'une mono-exposition à un mélange contenant de la deltaméthrine. Lors d'intoxications graves, des acidoses métaboliques peuvent survenir suite à la formation de métabolites acides. Dans une étude rétrospective portant sur quarante-huit patients, une acidose métabolique est survenue chez 10% d'entre eux, exposés volontairement à 5 à 300 mL d'un mélange à base de pyréthrinoïdes [Cha, Kim, Cho, 2014]. Les concentrations de pyréthrinoïde ingérées n'ont pas été décrites dans cette étude et la survenue des acidoses n'a pas été mise en lien avec le groupe des pyréthrinoïdes impliqués dans ces intoxications.

- Système respiratoire :

Les cas n°1 et n°8 rapportent des pneumopathies d'inhalation observées après une exposition orale à des mélanges contenant de la deltaméthrine.

Dans le cas n°1, elle est survenue après une trachéotomie sans signe de vomissements, orientant la cause vers une pneumopathie acquise sous ventilation mécanique.

Dans le cas n°8, elle s'est déclarée quelques jours après des vomissements et une intubation trachéale. Il est important de souligner que le mélange contenait également du propylène glycol (11,8%). D'autres co-formulants fréquemment présents dans la composition des mélanges à base de pyréthriinoïdes, comme les hydrocarbures pétroliers, favorisent également le risque de pneumopathie d'inhalation [Testud et Grillet, 2007].

Un cas de vomissement, d'hyperthermie, d'irritabilité, de toux et d'hépatomégalie survenus 24 heures après l'ingestion accidentelle d'un produit à base de deltaméthrine et de cyperméthrine par une enfant de 18 mois et s'aggravant par une détresse respiratoire a été décrit dans la littérature. [Martinez-Navarrete, Loria-Castellanos, Nava-Ocampo, 2008].

#### 4.1.4. Prise en charge des cas d'intoxication à la deltaméthrine

Dans notre étude, la gravité des intoxications impliquant un PPP (majoritairement par voie orale) à base de deltaméthrine était surtout en lien avec les troubles du système nerveux central (liés à la substance active elle-même) et les symptômes oro-digestifs (liés aux co-formulants associés à ces mélanges). Il est donc important de garder à l'esprit que de telles intoxications doivent être considérées non pas comme une intoxication aux pyréthriinoïdes synthétiques seuls, mais à un mélange contenant potentiellement des solvants pétroliers [Magdalan, Zawadzki, Merwid-Lad, 2009].

Lors d'une exposition par voie cutanée, une décontamination immédiate doit être réalisée. Certains auteurs préconisent l'application de vitamine E qui serait efficace pour prévenir et traiter les paresthésies chez les patients exposés. [Flomenbaum, Goldfrank, Hoffman *et al.*, 2006].

Quelques cas graves ont été rapportés après une exposition par voie respiratoire et/ou cutanée à un PPP à base de deltaméthrine, cependant l'imputabilité de ces cas a été jugée non exclue (douteuse) pour la totalité de ces expositions.

En l'absence d'antidote spécifique, le traitement de la toxicité systémique repose sur la prise en charge des symptômes : maintien des fonctions vitales, oxygénothérapie, contrôle des clonies et des convulsions par benzodiazépines, légère atropinisation en cas d'hypersialorrhée [Baud et Garnier, 2017] [Flomenbaum, Goldfrank, Hoffman *et al.*, 2006].

En cas d'ingestion, l'administration de charbon activé et l'évacuation digestive sont contre-indiquées (en lien avec la présence potentielle d'hydrocarbures pétroliers dans les mélanges à base de pyréthriinoïdes).

Une aspiration gastrique peut néanmoins être envisagée après intubation trachéale s'il s'agit d'un composé du groupe II, si le volume ingéré est important et si le délai

est inférieur à une heure [Baud et Garnier, 2017]. L'endoscopie digestive est en général peu contributive, ne montrant qu'une congestion de la muqueuse sans ulcération. Les mélanges commerciaux à base de PPP ne sont pas corrosifs mais irritants.

Le dosage toxicologique des pyréthrinoïdes de synthèse possible par chromatographie gazeuse couplée à une spectrométrie de masse est rarement disponible en urgence et sans incidence sur la prise en charge [Baud et Garnier, 2017].

Le pronostic des intoxications volontaires impliquant des pyréthrinoïdes de synthèse est habituellement très bon, avec une guérison sans séquelle si la prise en charge est adéquate [Testud et Grillet, 2007].

Cependant, plus récemment, des cas de décès ont déjà été rapportés dans la littérature lors d'expositions volontaires à la deltaméthrine.

Ces décès résultaient d'un arrêt cardiaque en lien avec de fortes hypotensions ou d'un collapsus cardio-vasculaire [Bala, Kaur, Bannerji et al., 2015] [Kaul, Saini, Ganjoo *et al.*, 2015] [Magdalan, Zawadzki, Merwid-Lad, 2009].

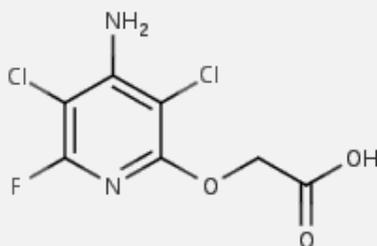
Un autre cas de décès a été décrit alors que l'exposition volontaire à la deltaméthrine était associée à une prise concomitante de mirtazapine et d'alpha-cyperméthrine [Boumba, Rallis, Vougiouklakis, 2017].

## 4.2. Le fluroxypyr

Le fluroxypyr (acide 4-amino-3,5-dichloro-6-fluoro-2-pyridyloxyacétique) est un herbicide apparenté aux phénoxyacides appartenant à la famille des pyridines, au même titre que l'aminopyralide, le clopyralide, le picloram et le triclopyr [Durkin, 2009].

Le fluroxypyr est un analogue structural des auxines qui est principalement absorbé par les feuilles puis véhiculé par la sève dans la plante. Il agit par une stimulation de la croissance de la plante et sénescence prématurée des cellules, perturbant la croissance cellulaire et induisant un dessèchement total de l'adventice en trente jours. Il est utilisé sur les dicotylédones de la famille des Rubiacées, Caryophyllacées, Polygonacées... [Couteux, Lejeune, 2009]. Commercialisé pour la première fois en 1985, le fluroxypyr est utilisé pour un usage professionnel et domestique.

### 4.2.1. Structure chimique et toxicocinétique du fluroxypyr



*Figure 9 : Structure chimique du fluroxypyr. Source : Pubchem*

Le fluroxypyr (Numéro CAS : 81406-37-3) se présente sous la forme d'un solide cristallin blanc, inodore [Couteux, Lejeune, 2009]. Les mélanges commerciaux à base de fluroxypyr l'associent souvent avec d'autres substances PP telles que le 2,4-D, le dicamba, le clopyralid, le bromoxynil [Durkin, 2009] ou encore le triclopyr [Couteux, Lejeune, 2009].

Le fluroxypyr est rapidement absorbé et pourrait être excrété par les reins (comme d'autres acides faibles) par le biais de transporteurs actifs.

Chez le rat, l'excrétion du fluroxypyr se fait majoritairement sous forme inchangée, 90% excrété douze heures après une exposition orale à 20 à 200 mg/kg [Durkin, 2009].

En l'absence de données cinétiques disponibles sur le fluroxypyr, les données concernant le triclopyr (une autre substance de la famille des pyridines dont la formule chimique est proche de celle du fluroxypyr) ont été examinées.

Ainsi, une étude portant sur six volontaires a permis d'étudier la cinétique du triclopyr, une autre substance PP de la famille des pyridines. Les résultats de cette étude ont montré un pic plasmatique atteint deux à trois heures après l'administration par voie orale du triclopyr (0,1 et 0,5 mg/kg) et une élimination de plus de 80%, sous forme inchangée. Le faible volume de distribution calculé semble en faveur d'une accumulation très limitée du triclopyr dans l'organisme des personnes participant à l'étude [Carmichael, Nolan, Perkins *et al.*, 1989].

#### 4.2.2. Mécanisme d'action du fluroxypyr

Le fluroxypyr semble peu toxique sur les mammifères comme en témoigne sa DL50 élevée (DL50>2000 mg/kg chez le rat par voie orale) [Durkin, 2009]. L'effet hormonal du fluroxypyr est théoriquement inexistant chez l'homme car les auxines n'existent pas chez les mammifères [Eysseric-Guerin, Allibe, Grenier *et al.*, 2016].

#### 4.2.3. Toxicité du fluroxypyr

Les effets retrouvés lors des 6 intoxications graves au fluroxypyr de notre étude sont détaillés en *Annexe 4* et les cas s'y rapportant sont décrits en *Annexe 5* (cas n°14 à n°19).

La recherche bibliographique n'a fourni que peu de résultats concernant la toxicité du fluroxypyr. En tout, une seule publication a été retenue portant sur un décès d'une patiente ayant ingéré plusieurs substances, dont le fluroxypyr. Dans notre étude, les expositions volontaires et accidentelles au fluroxypyr ont surtout entraîné des symptômes respiratoires et cardiovasculaires. Il est cependant à noter que d'autres substances étaient systématiquement impliquées.

##### ○ Système cardio-vasculaire

Un cas de tachycardie (100 bpm) survenant trois heures et trente minutes après l'ingestion volontaire de plusieurs substances PP et d'alcool a été rapporté (cas n°18). Cette faible tachycardie pourrait être imputée aux substances associées, à l'alcool ou à d'autres facteurs physiologiques de stress liés à la prise en charge de ce patient suicidaire.

Pour le cas n°19, il a été observé une bradycardie (50 bpm) et une hypotension en lien avec l'ingestion de plusieurs substances PP et de médicaments (escitalopram et oxazépam). Cette bradycardie, observée deux heures et trente minutes après l'exposition, était associée à une hypotension artérielle (entre 60 et 65 mmHg) et à un trouble de la conduction cardiaque (onde QRS : 100 ms). L'escitalopram est un antidépresseur pouvant induire un allongement du QT, une arythmie et une hypotension en cas de surdosage. L'oxazépam pourrait aussi être responsable de l'hypotension artérielle et de la bradycardie si cette substance a

été ingérée en quantité importante. D'après les analyses toxicologiques, du 2,4-D (un herbicide de la famille des aryloxyacides) a été retrouvé dans le sang et les urines du patient, ce qui serait compatible avec l'exposition au produit allégué dont la composition datant de 1995 ne contient pas de fluroxypyr. Il n'existe pas d'information concernant la recherche du fluroxypyr dans le sang ou les urines du patient, rendant douteuse l'exposition à cette substance PP.

Un cas d'hypertension artérielle (200 mmHg) a été rapporté plusieurs jours après une exposition de trente minutes à un PPP à base de triclopyr (60 g/L) et de fluroxypyr (20 g/L) (cas n°14). Le patient consultait en raison d'une gêne respiratoire et de céphalées survenues deux heures après l'exposition aux PPP et persistant depuis 3 jours. L'hypertension artérielle a été mise en évidence lors cette visite médicale. En l'absence d'information supplémentaire sur les antécédents du patient et le délai de survenue de l'hypertension (confirmée médicalement trois jours après l'exposition), il est difficile de relier ce symptôme à l'exposition au PPP à base de fluroxypyr. L'imputabilité de ce cas a d'ailleurs été jugée comme non exclue (douteuse).

- Systèmes rénal et hépatique

Deux cas d'insuffisance rénale (cas n°18, n°19) ont été observés et se rapportent aux cas pour lesquels du glyphosate et du 2,4-D étaient associés.

Le fluroxypyr s'accumule principalement dans les reins et des études expérimentales ont montré qu'une concentration importante de fluroxypyr dans les reins était associée à une diminution du poids des reins et à des dommages pouvant mener à une insuffisance rénale. Le rein est d'ailleurs décrit comme étant la cible principale du fluroxypyr [Durkin, 2009].

Une étude expérimentale portant sur la cytotoxicité de différents PPP (dont le fluroxypyr) sur des lignées hépatiques et rénales humaines (HepG2 et HEK293) a montré que le mélange commercial testé contenant du fluroxypyr était plus toxique pour ces lignées que le fluroxypyr employé seul, respectivement à partir de 100 ppm (lignée hépatique) et 1000 ppm (lignée rénale) de substance active [Mesnage, Defarge, Spiroux-de-Vendômois *et al.*, 2014]. Ces résultats laissent supposer que la toxicité du mélange à base de fluroxypyr pourrait porter sur les co-formulants (des solvants naphta et des sulfonates pour le mélange commercial testé dans cette étude). Cependant, aucun test statistique ne confirme que les différences observées sont significatives. De plus, la toxicité des co-formulants seuls n'a pas été testée de manière à comparer ces résultats à la toxicité de l'association de ces substances au fluroxypyr. Cette information aurait permis de déterminer plus précisément la part de toxicité relative au fluroxypyr et celle imputable aux co-formulants impliqués dans le mélange commercial testé.

Une autre étude *in vitro* portant sur la toxicité du fluroxypyr sur des hépatocytes de rats exposées pendant 4 heures à la substance PP a mis en évidence une diminution de l'activité mitochondriale pour des concentrations allant de 0 à 1000 µM [Xu, Jiang, Wang *et al.*, 2011].

Dans notre étude, un seul cas de toxicité hépatique a été décrit. L'hépatite rapportée lors d'une exposition au fluroxypyr (cas n°15) intervient dans un contexte d'exposition professionnelle à plusieurs PPP (quarante-deux substances ont été listées) pendant trois ans. Aucun dosage toxicologique ou précédent bilan biologique n'a été transmis au CAP-TV en charge du dossier. En l'absence d'informations précises sur l'exposition (chronologie, protections lors de l'utilisation, quantité de produit utilisée, dilution éventuelle des substances etc.), il est aussi difficile d'établir un lien entre la survenue d'une hépatite et l'exposition par voies respiratoire et cutanée à ces substances, que de l'exclure. Par ailleurs, l'imputabilité de ce cas avait été jugé comme non exclue (douteuse).

- Système nerveux

Un épisode de céphalées a été observé chez un patient (cas n°14) deux heures après une exposition en plein air à un produit à base de triclopyr (60 g/L) et de fluroxypyr (20 g/L). Les céphalées étaient associées à une gêne respiratoire. Ces symptômes ont persisté pendant au moins trois jours avant d'évoluer favorablement cinq jours après l'exposition. Les solvants pétroliers et l'acide sulfurique dans le produit utilisé pourraient aussi être à l'origine des symptômes décrits.

Un cas de trouble de la conscience a été rapporté avec un score de Glasgow évalué à 6 (cas n°19) lors d'une exposition volontaire à des médicaments (benzodiazépine et ISRS) et à un PPP à base de glyphosate et de 2,4-D (retrouvés dans les urines du patient, à l'inverse du fluroxypyr dont l'ingestion était également soupçonnée).

- Systèmes oro-digestif et urinaire

Un cas de douleurs digestives hautes associées à des épisodes de vomissements ont été rapportés (cas n°18) après l'ingestion volontaire d'environ 1,5 L de trois PPP à base de 2,4-D sel de diméthylamine (600 g/L), de fluroxypyr (200 g/L) et de glyphosate (360 g/L sous forme de sel d'isopropylamine). Des lésions caustiques de grade I au niveau de l'œsophage et de grade IIA au niveau gastrique ont été observées par endoscopie digestive haute.

Dans le cas n°19, l'ingestion volontaire de PPP à base de glyphosate, 2,4-D, triclopyr, fluroxypyr et de médicaments (escitalopram et oxazépam) en quantité inconnue a également entraîné des vomissements une heure après l'exposition et une diarrhée abondante cinq heures et trente minutes après l'exposition. Une hypersialorrhée et une œsophagite ont également été observées.

Devant l'association systématique d'autres PPP dans ces expositions, il est difficile d'interpréter l'imputabilité du fluroxypyr dans la survenue de ces troubles digestifs.

- Système respiratoire

Des effets respiratoires retardés ont été rapportés jusqu'à cinq heures après une exposition par inhalation de mélanges à base de fluroxypyr (cas n°14, n°16).

Dans le cas n°16, la pneumopathie interstitielle est survenue lors d'une exposition cutanée et respiratoire à un PPP à base de fluroxypyr et de triclopyr. Le patient a présenté une toux cinq heures après l'exposition, puis une pneumopathie interstitielle diffuse associée à une détresse respiratoire induisant une hypoxie quelques jours après cette exposition. Toutefois, la chronologie de la survenue des effets après l'exposition à cette substance PP paraît douteuse au regard des éléments dont nous disposons pour évaluer ce cas.

Deux cas de pneumopathie d'inhalation (cas n°18, n°19) suite à l'ingestion de fluroxypyr associé à d'autres PPP ont été décrits chez des patients ayant présenté des vomissements après ces expositions volontaires.

- Perturbation du bilan biologique

Deux cas faisant état d'une thrombopénie (associée d'une part à une pancytopénie et d'autre part à une myélodysplasie) (cas n°15, n°17) ont été rapportés lors de l'utilisation répétée de fluroxypyr dans un contexte professionnel. D'autres PPP étaient systématiquement associés et ont été utilisés pendant plusieurs années avant la survenue de ces effets. La multitude d'agents commerciaux utilisés et la chronicité de l'exposition rendent difficile l'imputabilité des symptômes au fluroxypyr en l'absence de données bibliographiques concordantes : elle a été jugée comme étant non exclue (douteuse).

Deux cas d'acidose métabolique (cas n°18 et n°19) ont été rapportées lors de contextes suicidaires impliquant le fluroxypyr associé au glyphosate et au 2,4-D. L'acidose métabolique est un effet bien décrit lors de l'ingestion de mélanges à base de glyphosate [Lee, Chen, Chi *et al.*, 2000] ou de 2,4-D [INRS, 2011]. Cet effet pourrait donc être lié à ces deux substances et non au fluroxypyr.

- Autre

Un cas d'hypothermie (35,6°C) a été rapporté (cas n°18) environ trois heures et trente minutes après l'ingestion volontaire d'environ 1,5 L de trois PPP à base de 2,4-D sel de diméthylamine (600 g/L), de fluroxypyr (200 g/L) et de glyphosate (360 g/L sous forme de sel d'isopropylamine).

Aucun élément de la littérature n'a déjà fait état de cet effet lors de l'exposition au fluroxypyr. Une cause infectieuse ou un trouble de la régulation de la température corporelle pourraient être évoqués pour expliquer cette hypothermie d'origine inconnue.

#### 4.2.4. Prise en charge des cas d'intoxication au fluroxypyr

A ce jour, un seul cas d'intoxication grave au fluroxypyr a été décrit dans la littérature. Ce décès rapporté chez une femme de quarante-neuf ans aurait probablement été causé par un syndrome asphyxique d'origine toxique. Le fluroxypyr n'était pas la seule substance active impliquée dans cette intoxication volontaire : le triclopyr, le valproate de sodium, la quétiapine, l'oxazépam et le nordiazépam ont aussi été retrouvés dans le sang de la patiente. Les concentrations des médicaments psychotropes n'ont pas été retrouvées à des taux toxiques, qui auraient pu, à eux seuls, expliquer un décès [Eysseric, Allibe, Barret *et al.*, 2015]. Cependant, les auteurs ne précisent pas combien de temps après l'ingestion ces dosages ont été réalisés.

En 2017, une étude portant sur le bio-monitoring d'une exposition humaine au fluroxypyr et au glyphosate utilisés par des travailleurs dans le domaine de l'horticulture soulignait déjà la faiblesse des données d'exposition du fluroxypyr chez l'homme [Connolly, Jones, Galea *et al.*, 2017].

Quelques cas d'intoxication impliquant des herbicides analogues des auxines ont été rapportés, notamment des cas d'exposition au triclopyr (une autre substance PP de la famille des pyridines).

Trois cas de patients hospitalisés, après ingestion volontaire de triclopyr 70% (entre 5 et 300 mL), ont été rapportés sans description plus précise de ces cas d'exposition. Le score APACHE II utilisé dans cette étude, est prédictif de la mortalité lors d'une hospitalisation, 71 étant le score maximal associé à une forte mortalité. Pour ces trois cas d'exposition au triclopyr, ce score APACHE II était relativement faible (scores de 11, 6 et 4) [Park, Seok, Gil, 2011].

Un cas grave d'exposition au triclopyr a été rapporté chez un homme de cinquante-sept ans aux antécédents d'hypotension ayant ingéré environ 300 mL d'un PPP à base de triclopyr sous forme de triéthylamine (30%). Les symptômes initiaux étaient une hypotension (90/60 mmHg), une agitation et une confusion. Il fut ensuite intubé avant la dégradation de son état de conscience, traité par charbon activé et décontamination gastrique. Dans les suites, il présenta une hypotension persistante, une légère hypothermie (36,5°C) et une tachycardie sinusale associée à un prolongement du QT (533 ms). Malgré l'administration de solution saline en bolus puis en perfusion continue, le patient présentait toujours une hypotension (90/60 mmHg) plus de dix heures après l'exposition au PPP, qui nécessita l'administration de norépinephrine. D'autres perturbations du bilan sanguin furent observées dans les jours suivant l'exposition (augmentation de la créatinine plasmatique, acidose métabolique, augmentation des polynucléaires neutrophiles) [Kyong, Lee, Choi, 2010].

Devant les données réduites actuellement disponibles sur la toxicité du fluroxypyr chez l'homme et chez l'animal, la prise en charge de ces cas d'intoxication reste exclusivement symptomatique.

### 4.3. Le glyphosate

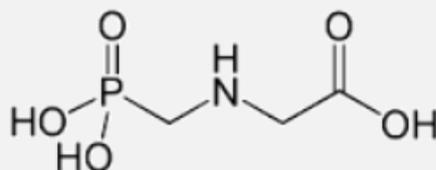
Le glyphosate est un herbicide appartenant à la famille des organophosphorés non inhibiteurs des cholinestérases [INRS, 2019]. Le glyphosate est le premier aminophosphonate synthétisé, mis sur le marché en 1974. Il est à ce jour l'herbicide le plus commercialisé dans le monde. Il existe des centaines de spécialités commerciales à base de glyphosate, distribuées dans plus de 130 pays [Baud et Garnier, 2017].

Le glyphosate est utilisé pour le désherbage de plantes vivaces à enracinement profond dans les cultures et pour le désherbage dans les collectivités publiques (jardins, allées, trottoirs) [INRS, 2019]. Il agit sur les plantes sorties du sol par inhibition de l'enzyme 5-enolpyruval shikimic acide 3-phosphate qui est impliquée dans la biosynthèse d'acides aminés aromatiques. L'inhibition de cette voie métabolique entraîne une désorganisation du métabolisme de la plante, son dessèchement et sa mort [Testud et Grillet, 2007] [Flomenbaum, Goldfrank, Hoffman *et al.*, 2006].

Les mélanges commerciaux utilisés en France se présentent sous forme solide (granulés dispersibles dans l'eau) ou sous forme liquide (solutions aqueuses ou concentrés solubles). Des co-formulants tensio-actifs tels que des amines éthoxylées (dont l'amine grasse de suif éthoxylée communément nommé POEA) sont ajoutés aux spécialités afin de permettre le contact, l'adhésion et l'absorption du glyphosate dans la plante [Bradberry, Proudfoot, Vale, 2004] [Mesnage, Benbrook, Antoniou, 2019].

Les mélanges commerciaux à base de glyphosate à usage phytopharmaceutique sont en majorité des concentrés solubles, dosés de 7,2 à 450 g/L [Testud et Grillet, 2007]. Le glyphosate représente environ 40 à 60% du mélange commercial et les surfactants sont présents dans les mélanges à des taux entre 5 et 15% du produit fini [Mesnage, Benbrook, Antoniou, 2019].

#### 4.3.1. Structure chimique et toxicocinétique du glyphosate



*Figure 10 : Structure chimique du glyphosate. Source : INRS (2019)*

Le glyphosate (Numéro CAS : 1071-83-6) et le sel d'isopropylamine de glyphosate (Numéro CAS : 38641-94-0) se présentent sous la forme de poudres cristallines blanches, inodores. Le glyphosate est un acide faible qui s'emploie surtout sous la forme de sels (d'ammonium, de diammonium, de sodium, d'isopropylamine et de potassium) en raison d'une faible solubilité. Dans notre étude, le glyphosate était surtout présent sous forme de sel d'isopropylamine (37 cas d'exposition), nettement plus soluble dans l'eau que le glyphosate lui-même [INRS, 2019].

Il est important de savoir que les mélanges commerciaux qui contiennent du glyphosate renferment également d'autres substances pouvant avoir une toxicité propre. C'est, par exemple, le cas des amines éthoxylées dont l'hydrophobicité (et donc la toxicité) augmente avec la longueur de la chaîne alkyl, permettant de pénétrer plus facilement dans les membranes cellulaires et de perturber leurs structures. A titre d'exemple, la dose toxique pour induire la cytotoxicité d'une cellule humaine est de 2 mg/L pour le POE 15 (un tensioactif alkylamine éthoxylé utilisé dans les mélanges à base de glyphosate) et est supérieure à 10000 mg/L pour le glyphosate. Cette toxicité plus forte observée a également été décrite lors d'études précliniques chez le rat et le chien [Mesnage, Benbrook, Antoniou, 2019].

Par voie respiratoire, l'absorption de glyphosate semble faible en raison de la taille des particules d'aérosol trop importante pour atteindre les alvéoles pulmonaires. L'exposition cutanée chez le singe a montré une absorption de 2% de la dose initiale après 24h. [Bradberry, Proudfoot, Vale, 2004].

Par voie orale, l'absorption est rapide, le pic plasmatique est atteint en une à deux heures (correspondant à des doses absorbées de 15 à 35% de la dose ingérée initialement).

Une faible quantité de glyphosate est métabolisé en Acide aminométhylphosphonique (AMPA) (entre 0,5% et 5%), l'autre partie est éliminée sous forme inchangée par voie urinaire [Testud et Grillet, 2007] [Flomenbaum, Goldfrank, Hoffman *et al.*, 2006] [Baud et Garnier, 2017] [Zouaoui, Dulaurent, Gaulier *et al.*, 2013]. Les données cinétiques humaines disponibles évoquent une demi-vie d'élimination de deux à trois heures lorsque la fonction rénale est normale. Le temps d'élimination peut être prolongé en cas d'altération de cette dernière [Flomenbaum, Goldfrank, Hoffman *et al.*, 2006]. Il n'y a pas d'accumulation dans l'organisme [Baud et Garnier, 2017].

#### 4.3.2. Mécanisme d'action du glyphosate

La compréhension du mécanisme de toxicité des préparations à base de glyphosate est complexe. En effet, la composition des mélanges à base de glyphosate est variable tant vis-à-vis de la nature que dans les concentrations en co-formulants associés. Le glyphosate seul possède une DL50 élevée par voie orale et cutanée, chez le rat : 5600 mg/kg par voie orale et >2000 mg/kg par voie cutanée. La toxicité du glyphosate administré par voie intra-péritonéale est plus importante

(134-545 mg/kg chez le rat) [Bradberry, Proudfoot, Vale, 2004]. La DL50 du POEA est de 1200 mg/kg chez le rat.

Un des mécanismes de toxicité évoqué concernant le glyphosate repose sur une inhibition de la phosphorylation oxydative mitochondriale entraînant une diminution de la respiration mitochondriale. L'expérience ayant permis cette conclusion avait été réalisée cinq heures après l'administration de glyphosate intrapéritonéale chez cinq groupes de rat (15, 30, 60, 120 mg/kg) [Olorunsogo, Bababunmi, Bassir, 1979]. L'énergie libre fournie par le transport des électrons serait alors dissipée sous forme de chaleur, c'est pourquoi certains auteurs pensent que ce mécanisme pourrait être à l'origine d'une pyrexie, d'une acidose métabolique et d'altérations rénales chez les patients exposés au glyphosate [Menkes, Temple, Edwards, 1991]. D'autres auteurs intègrent ces conclusions avec plus de prudence car un simple ajout d'adénosine diphosphate (ADP) permettait de rendre la mitochondrie fonctionnelle alors que ce n'est pas le cas pour le dinitrophenol qui est aussi un découpleur de la chaîne respiratoire mitochondriale [Talbot, Shiaw, Huang *et al.*, 1991]. De plus, les effets attendus d'un découpleur de la phosphorylation oxydative sont une tachypnée et une tachycardie, or ces symptômes ne sont pas forcément observés lors d'intoxications au glyphosate [Tominack, Yang, Tsai *et al.*, 1991].

En se basant sur des prédictions structurales, d'autres auteurs mettent en avant une interaction possible entre le glyphosate et le site de liaison de la succinate déshydrogénase, ce qui pourrait jouer un rôle dans sa toxicité [Ugarte, 2014]. Une autre étude, *in vitro*, montre une inhibition de la succinate déshydrogénase et de la succinate cytochrome C réductase par le Roundup® (mélange de glyphosate et de POEA) induisant une perturbation du transfert d'électron des complexes II et III de la chaîne de respiration mitochondriale. Dans cette étude, le glyphosate seul n'avait aucun effet sur ces complexes respiratoires, tandis qu'à une concentration de 15 mM, le Roundup® inhibait le complexe ATPase/ATP synthase, ce qui serait surtout en lien avec l'inhibition des complexes II et III de la chaîne respiratoire [Peixoto, 2005].

De nombreuses études mettent également en avant la toxicité plus importante du POEA et des mélanges de glyphosate/POEA au regard de la toxicité propre du glyphosate [Bourgeois, Blanc-Brisset, Moulut *et al.*, 2016].

Lors d'une expérimentation *in vitro* sur des cellules humaines rénales (HEK293) et hépatiques (HepG2) exposées pendant 24h à différents mélanges de glyphosate et de surfactants éthoxylés, la toxicité mitochondriale observée était proportionnellement plus importante pour les mélanges concentrés en surfactants éthoxylés. Le glyphosate seul n'induisait pas de nécrose contrairement au surfactant éthoxylé testé et au mélange des deux substances mais induisait de l'apoptose à de fortes concentrations [Mesnage, Defarge, Séralini, 2013].

Une étude menée sur des chiens a montré que l'hypotension médiée par une diminution de la contractilité cardiaque était liée au POEA et au mélange de glyphosate/POEA comparé au glyphosate seul [Tai, Yamahita, Wakimore *et al.*, 1990]. Une autre étude menée chez le porc a permis de mettre en évidence que

le POEA n'avait pas d'effet sur la pression artérielle mais augmentait la vasoconstriction pulmonaire menant à une acidose métabolique avec accumulation de lactates. A noter que le sel d'isopropylamine diminuait la pression artérielle. Le glyphosate seul n'entraînait pas de tels troubles, laissant penser que les perturbations hémodynamiques des mélanges à base de glyphosate seraient plutôt liées au sel d'isopropylamine et/ou au POEA [Lee, Kan, Tsai *et al.*, 2009].

Une étude rétrospective menée sur 107 patients ayant ingéré volontairement des mélanges à base de glyphosate a mis en évidence qu'un volume important de surfactant était corrélé à la gravité des intoxications au glyphosate, à une admission en soins intensifs, à une durée d'intubation plus importante. Dans cette étude, les personnes ayant ingéré un volume important de surfactant (>8 mL) étaient plus à risque de développer de l'hypotension, une détresse respiratoire et des troubles de la conscience. Contrairement au volume de surfactant ingéré, le type de surfactant n'avait pas d'impact significatif dans la survenue de ces symptômes [Seok, Park, Hung *et al.*, 2011].

#### 4.3.3. Toxicité du glyphosate

Les effets retrouvés lors des 48 intoxications graves au glyphosate sont détaillés en *Annexe 4* et les cas s'y rapportant sont décrits en *Annexe 5* (cas n°20 à n°67).

##### ○ Système oro-digestif

L'ingestion de glyphosate est rapidement suivie de troubles digestifs comme des vomissements retrouvés dans notre étude dans 46% des cas d'exposition par voie orale à une spécialité à base de glyphosate. Les vomissements ont été accompagnés de diarrhées pour 5 cas d'exposition par voie orale à des spécialités à base de glyphosate (cas n°53, n°58, n°59, n°60, n°67).

Les troubles digestifs décrits précédemment peuvent être accompagnés de douleurs abdominales ou digestives hautes en lien avec des atteintes oro-pharyngées et digestives caractérisées parfois par des érythèmes buccaux (cas n°57), gastriques (cas n°27), laryngés (cas n°67) et œsophagiens (cas n°47, n°53, n°59, n°63, n°67). L'action caustique du POEA entraîne également des hyper-sialorrhées (cas n°29, n°46, n°50, n°53, n°54, n°63) et des dysphagies (cas n°64). Les lésions du tractus oro-digestif ont été pour quelques cas objectivées par une Fibroscopie Oeso-Gastro-Duodénale (FOGD) et ont mis en évidence des œsophagites de grade I et de grade IIA (cas n°47, n°57, n°59, n°63).

Un cas de colite avec distension du grêle (cas n°24) persistant dix jours après l'ingestion d'une spécialité à base de glyphosate (500 mL à 360 g/L) a été rapporté, attestant d'une persistance de l'atteinte corrosive digestive plusieurs jours après l'exposition.

Dans deux études portant sur l'évaluation des cas d'intoxication au glyphosate, des troubles digestifs sont survenus dans 83% des cas d'exposition [Roberts, Buckley, Mohamed *et al.*, 2010] et des nausées et/ou des vomissements ont été rapportés dans 74% des cas d'exposition [Lee, Chen, Chi *et al.*, 2000], quelle que soit la gravité de l'intoxication.

Les effets toxiques touchant le système oro-digestif sont bien connus et reposent surtout sur la causticité du POEA présent en concentration variable dans les mélanges à base de glyphosate [Baud et Garnier, 2017]. De plus, les pertes hydriques liées aux vomissements et aux diarrhées participent par la suite aux défaillances hémodynamiques pouvant aggraver l'état du patient [Roberts, Buckley, Mohamed *et al.*, 2009] [Frappart, Vouriot, Lemoine *et al.*, 2011].

Un cas de distension abdominale associée à une perforation du colon menant à une péritonite et une résection colique et une colostomie chez un patient de soixante-quinze ans ayant ingéré 150 mL d'un mélange à base de glyphosate a été décrit dans la littérature. Les auteurs rapportent que des facteurs extérieurs ont pu favoriser l'ischémie intestinale. De plus, l'administration de vasoconstricteurs et une parésie intestinale (en lien avec l'inflammation et la sédation du patient) ont pu retarder l'élimination de charbon activé et augmenter le temps de contact entre les substances et la muqueuse de l'intestin [Palli, Makris, Diakaki *et al.*, 2011].

Par ailleurs, une étude portant sur 54 patients ayant ingéré volontairement un mélange à base de glyphosate a mis en évidence que 68% des patients avaient eu des lésions laryngées. Dans ce groupe, la durée moyenne de séjour à l'hôpital était significativement plus importante. De plus, le nombre de globules blancs dans le sang était significativement augmenté. Les lésions laryngées étaient fortement corrélées à la survenue d'une pneumopathie d'inhalation [Hung, Deng, Wu, 1997].

Une sténose pylorique nécessitant une intervention chirurgicale (gastrectomie) a déjà été décrite dans la littérature chez un homme de 36 ans après l'ingestion d'environ 100 mL d'un mélange à base de glyphosate [Luo, Lu, Li *et al.*, 2019].

#### ○ Système respiratoire

Des effets respiratoires (cas n°20, n°31, n°36, n°39, n°41, n°48) associés à des douleurs thoraciques (cas n°21, n°57) ont été rapportés lors d'expositions par voie respiratoire mais aussi par voie orale.

De nombreux cas de détresse respiratoire (cas n°21, n°24, n°25, n°27, n°30, n°31, n°34, n°36, n°39, n°57, n°58, n°59, n°63) ont été rapportés, certains étant associés à une pneumopathie d'inhalation et de surinfection (cas n°50, n°54, n°55, n°56, n°61, n°66).

Des cas de pneumopathie ont aussi été rapportés (cas n°26, n°42, n°46, n°48, n°53), elles peuvent résulter de l'inhalation du produit lui-même ou des vomissements ayant suivi l'exposition, ou encore de la ventilation mécanique.

Les troubles respiratoires, tels que des œdèmes pulmonaires ou des détresses respiratoires ont largement été décrits dans la littérature lors d'ingestion volontaire de mélanges à base de glyphosate. Dans plusieurs études, ces troubles ont été corrélés à un plus faible pronostic pour le patient [Chang et Chang, 2009] [Lee, Chen, Chi, 2000] [Lee, Shih, Hsu *et al.*, 2008] [Thakur, Khot, Joshi *et al.*, 2014] [Chen, Wu, Deng *et al.*, 2009] [Roberts, Buckley, Mohamed *et al.*, 2010].

Une atélectasie a également été diagnostiquée, elle était associée à un choc septique (pneumopathie infectieuse) dans un contexte d'exposition chronique depuis deux ans. Une vingtaine de substances PP ont été soupçonnées d'induire ce tableau clinique, alors que le patient s'exposait en laissant des bidons ouverts dans toutes les pièces de son domicile (cas n°34).

Une embolie pulmonaire (cas n°57) a également été observée sur un scanner thoracique réalisé chez un patient aux antécédents de tabagisme ayant ingéré environ 250 mL d'un PPP à base de glyphosate.

Un cas de laryngotrachéobronchite caractérisée par l'apparition d'une pseudo-membrane et d'un œdème au niveau laryngé a été rapporté chez une patiente de cinquante-deux ans ayant ingéré 250 mL d'un mélange à base de glyphosate, induisant une obstruction des voies aériennes supérieures nécessitant une intubation et une trachéotomie [Yang, Lu, 2020].

- Système cardio-vasculaire

Dans notre étude, l'effet cardiovasculaire le plus rapporté lors de l'exposition à des spécialités à base de glyphosate était l'hypotension artérielle (présente dans 49% des cas graves d'exposition au glyphosate). Les hypotensions artérielles ont été observées chez dix personnes pour lesquelles la spécialité à base de glyphosate était le seul produit ingéré. Deux cas de collapsus ont été recensés (cas n°21, n°63).

L'hypotension est décrite dans la littérature comme étant un effet pouvant survenir dans les formes graves quelques heures après l'ingestion de fortes quantités de spécialités à base de glyphosate [Flomenbaum, Goldfrank, Hoffman *et al.*, 2006]. Les travaux de Roberts montrent que l'hypotension a été retrouvée dans 5% des cas décrits comme de gravité faible et dans 48% des cas de gravité forte [Roberts, Buckley, Mohamed *et al.*, 2010]. Le patient peut par ailleurs être stable pendant huit à douze heures puis développer secondairement une hypotension et une détresse respiratoire [Flomenbaum, Goldfrank, Hoffman *et al.*, 2006] [Picetti, Generali, Mensi *et al.*, 2017]. Ces hypotensions cèdent difficilement lors d'un remplissage vasculaire ou après l'administration d'amines vasopressives [Flomenbaum, Goldfrank, Hoffman *et al.*, 2006] et seraient liées à une

hypovolémie pouvant être induite par les pertes digestives ou un effet inotrope négatif dû aux surfactants [Testud et Grillet, 2007]. Dans notre étude, des hypotensions réfractaires ont effectivement été décrites (cas n°25, n°27, n°44, n°55, n°57, n°61).

Des troubles du rythme cardiaque tels que des bradycardies (cas n°44, n°51, n°59, n°63, n°53, n°52) ou des tachycardies (cas n°25, n°31, n°43, n°48, n°62, n°64, n°67) ont également été rapportés respectivement dans 6 et 7 cas d'exposition au glyphosate de notre étude.

Dans une étude menée sur 131 patients ayant ingéré du glyphosate, 18% des ECG réalisés sur 81 personnes ont montré des troubles du rythme et de la conduction dont le plus fréquent était la tachycardie [Lee, Chen, Chi, 2000]. Dans une autre étude portant sur 153 patients ayant présenté une intoxication lors d'une exposition au glyphosate, 122 ont présenté au moins une anomalie à l'ECG, la plus fréquente étant un intervalle QT prolongé suivi d'un retard de conduction intraventriculaire. Trois patients sont décédés suite à une tachycardie ventriculaire [Kim, Lee, Hong *et al.*, 2014].

Des troubles du rythme ont également été rapportés dans la littérature avec allongement du QT (670 ms) et une hypotension (79/52 mmHg) chez une patiente exposée de manière répétée à un mélange à base de glyphosate et ayant présenté un épisode de perte de conscience quatre heures auparavant [Brunetti, Maradey, Dearmins *et al.*, 2019].

Des auteurs ont émis l'hypothèse d'un blocage des canaux sodiques induisant un profil à l'ECG similaire à un surdosage en flécaïnide ou en antidépresseurs tricycliques [Brunetti, Maradey, Dearmins *et al.*, 2019]. D'autres auteurs expliquent l'allongement du QT par des dommages structurels myocardiques associés à une activation sympathique ou par une ischémie myocardique prolongée liée à la perturbation hémodynamique induite par une exposition aux mélanges à base de glyphosate [Kim, Lee, Hong *et al.*, 2014].

Un cas de thrombose (cas n°56) a été rapporté mais semble vraisemblablement être en lien avec l'AVC ischémique découvert au moment de l'hospitalisation du patient.

Un cas d'insuffisance cardiaque (cas n°24) et deux cas de chocs cardiogéniques avec réduction importante du débit cardiaque (cas n°25, n°55) ont été recensés. La plupart des décès de notre étude sont liés à des arrêts cardio-respiratoires (cas n°22, n°23, n°25, n°26, n°27, n°29) survenus au plus tard un jour et demi après la prise volontaire du produit.

Dans la littérature, l'arrêt cardiaque est une des principales causes de décès lié à l'ingestion de mélange à base de glyphosate [Beswick, Millo, 2011] [Chang, Chang, 2009] [Tominack, Yang, Tsai *et al.*, 1991].

- Système nerveux

Des troubles de la conscience ont été rapportés pour vingt-deux cas d'exposition au glyphosate, souvent évalués par une diminution du score de Glasgow. Ces états d'altération de la conscience ont pu être accompagnés d'une confusion mentale persistant plusieurs jours après l'exposition (cas n°52, n°56) pouvant être expliqués en partie par la découverte d'une épilepsie chez un des patients et la survenue d'un AVC ischémique pour l'autre patient. Dans la littérature, un cas d'encéphalopathie a été décrit chez un homme de soixante-et-onze ans ayant ingéré une quantité inconnue d'un produit à base de glyphosate [Malhotra, Ghia, Cordato *et al.*, 2010].

Cinq cas de convulsions ont été observés après une exposition à des spécialités à base de glyphosate (cas n°24, n°35, n°45, n°60, n°66), elles ont pu survenir plusieurs heures après l'ingestion potentielle de ces mélanges.

Huit cas de mydriase ont été rapportés, dont quatre cas objectivés par un personnel médical et pour lesquels aucune co-exposition n'était rapportée (cas n°27, n°43, n°56, n°60).

D'autres symptômes peu attendus tels qu'une aphasie (cas n°39), des céphalées (cas n°37), une paralysie faciale (cas n°40) et un syndrome méningé associant une céphalée et une hyperthermie (rapportée cinq jours après l'exposition) (cas n°36) ont été décrits lors d'une exposition par voie respiratoire et pour lesquels d'autres mélanges commerciaux étaient impliqués. Les solvants associés pourraient également expliquer une partie de ces symptômes.

Une altération de l'état général (cas n°30, n°36), une hyperexcitabilité psychique et des troubles psycho-dysleptiques (cas n°35, n°45) ont également été rapportés. Ces symptômes reposant surtout sur des appréciations individuelles sont difficiles à interpréter.

Bien qu'aucun cas de ce type n'ait été mis en évidence dans notre étude, quelques cas de maladie de Parkinson ont été suspectés d'être en lien avec une exposition au glyphosate. C'est le cas pour un patient ayant ingéré volontairement environ 200 mL d'un mélange à base de glyphosate et ayant développé cette maladie quatre ans après l'exposition [Eriguchi, Iida, Ikeda *et al.*, 2019]. Deux autres cas ont été décrits après une exposition répétée par voies cutanée et respiratoire au glyphosate pendant trois ans [Wang, Fan, Tan *et al.*, 2011] ou pendant une semaine à raison de trois heures par jour [Zheng, Yin, Zhu *et al.*, 2018].

La suspicion de l'imputabilité du glyphosate dans la survenue de ces cas reste cependant légitime. Une étude mettant en lien le glyphosate et une perturbation de la neurotransmission dopaminergique permettrait de valider cette hypothèse.

- Systèmes rénal et hépatique

Les atteintes rénales consécutives à une exposition à des spécialités à base de glyphosate sont nombreuses. Celles-ci peuvent être d'installation rapide (quelques heures après l'exposition), elles sont principalement caractérisées par des insuffisances rénales pouvant s'accompagner d'anurie (cas n°21, n°24, n°25, n°58, n°60). Ces troubles ont beaucoup été décrits dans la littérature lors d'ingestions volontaires aux mélanges à base de glyphosate, elles peuvent se manifester par une augmentation de la créatinine et de l'urée sanguine [Venugopal, Enugopal, Suresh *et al.*, 2015].

La toxicité rénale des mélanges à base de glyphosate se caractérise par des atteintes glomérulaires et une nécrose des tubules proximaux et distaux. L'augmentation de plusieurs biomarqueurs urinaires dont l'IL-18 et le cytochrome C laissent d'ailleurs penser que les tubules proximaux seraient particulièrement touchés [Mohammed, Endre, Pickering *et al.*, 2016].

Un cas de tumeur des voies urinaires (cas n°32) a été décrit chez un homme de soixante-quinze ans ayant été exposé professionnellement à plusieurs PPP tout au long de sa carrière professionnelle (paraquat, diquat, triclopyr, chlorthiamide, glyphosate, simazine, aminotriazole...). Devant une telle poly-exposition, l'imputabilité spécifique du glyphosate est difficile à établir en l'absence de données complémentaires.

Des auteurs ont récemment suspecté le glyphosate d'être à l'origine de troubles rénaux chroniques chez des agriculteurs exposés régulièrement à ce PPP. Ces troubles rénaux pourraient être en lien avec l'utilisation concomitante d'autres PPP ou une déshydratation favorisée par les conditions de travail des agriculteurs [Gunatilake, Seneff, Orlando, 2019].

Des atteintes hépatiques (cas n°24, n°38, n°54, n°56, n°67) dont des cholestases (cas n°24, n°54, n°67) ont été décrites lors d'expositions volontaires et accidentelles à des PPP à base de glyphosate.

Dans une étude portant sur des intoxications au glyphosate, une augmentation de la bilirubine totale et des Lactates Déshydrogénase (LDH) a été rapportée pour six cas sur dix-sept testés. Les auteurs expliquent ces anomalies biologiques par la survenue d'une hémolyse [Sawada, Nagai, Ueyama *et al.*, 1988].

D'autres auteurs rapportent une stéatose microvésiculaire des hépatocytes lors de l'autopsie d'un patient décédé après avoir ingéré 500 mL d'un mélange à base de glyphosate. La piste d'une accumulation intra-cytoplasmique de vacuoles grassieuses par le biais direct de l'exposition au mélange ou par un stress hypoxique secondaire (lié à un défaut de la  $\beta$ -oxydation) a été évoquée [Sribanditmongkol, Jutavijittum, Pongraveevongsa *et al.*, 2012].

Un cas d'insuffisance hépatique observée cinq jours après l'ingestion accidentelle de 25 mL d'un produit à base de glyphosate a été rapporté. La fonction hépatique du patient ne s'est pas améliorée par la suite et il devint comateux avant de

succomber à un épisode de saignements gastro-intestinaux importants [Khot, Bhise, Joshi *et al.*, 2018].

L'augmentation transitoire des transaminases observée dans certains cas d'intoxication impliquant un produit à base de glyphosate reste cependant modérée dans une majorité de cas [Tominack, Yang, Tsai *et al.*, 1991] [Lee, Guo, 2011] [Milidrag, Vesna, Slavisa, 2018].

Plus généralement, les lésions rénales aiguës et l'insuffisance hépatique pourraient être dues à une perfusion d'organe réduite en lien avec une hypovolémie et/ou un choc cardiogénique.

Un effet toxique direct du glyphosate ou du/des surfactant(s) pourrait également être évoqué. En effet, un cas de nécrose tubulaire aiguë a été décrit dans la littérature alors que le patient ne présentait ni perte digestive, ni hypotension ayant pu expliquer cette atteinte rénale [Indirakshi, Sunnesh, Aruna *et al.*, 2017].

- Perturbation du bilan biologique

De nombreuses perturbations biologiques ont été recensées. L'acidose était le trouble du milieu intérieur le plus répandu (cas n°21, n°24, n°25, n°26, n°27, n°28, n°44, n°45, n°47, n°48, n°53, n°54, n°56, n°57, n°58, n°59, n°61, n°63, n°66, n°67).

Par ailleurs, lorsque l'acidose était caractérisée, celle-ci était souvent métabolique associée à des lactates élevés. Ces acidoses lactiques (cas n°24, n°25, n°26, n°45, n°58, n°61) étaient systématiquement associées à une hypotension et/ou à des troubles rénaux et respiratoires pouvant expliquer une hypoxie tissulaire à l'origine de l'acidose par une augmentation des lactates.

En plus de ces facteurs, l'administration de catécholamines et des atteintes hépatiques pourraient également contribuer au développement d'une acidose.

Dans une étude portant sur soixante-seize patients se présentant aux urgences pour une intoxication au glyphosate, 78% des patients ayant développé une acidose métabolique avaient un trou anionique élevé et sept des huit patients ayant développé une insuffisance rénale aiguë avaient une acidose métabolique [Moon, Chen, 2010].

Un autre rapport de cas fait état de deux décès après l'ingestion de mélanges à base de glyphosate pour lesquels une acidose métabolique associée à une hyperkaliémie était décrite. Pour ces auteurs, la présence d'une acidose métabolique lors de ces intoxications est un marqueur de faible pronostic pour le patient [Stella, Ryan, 2004].

Des perturbations hématologiques comme des anémies (cas n°52, n°60, n°64), des thrombopénies (cas n°36, n°38, n°41, n°61, n°64), des hyperleucocytoses (cas n°27, n°50, n°61) et une myélodysplasie (cas n°38) ont été rapportées.

Un rapport de 93 cas de patients ayant ingéré des mélanges à base de glyphosate recensait des hyperleucocytoses dans 52% des cas. Ce symptôme était présent

chez 71% des patients classés dans le groupe de gravité la plus forte et 30% dans le groupe de patients asymptomatiques [Talbot, Shiaw, Huang *et al.*, 1991].

- Syndromes

Un syndrome anticholinergique associant une mydriase, une tachycardie et une anurie a été rapporté (cas n°25) après une exposition volontaire à un PPP et à des benzodiazépines. Le glyphosate est suspecté mais n'a pas été formellement identifié dans ce cas d'exposition. L'anurie faisait suite à une insuffisance rénale aiguë ; la tachycardie codée pour ce cas d'exposition n'a pas été décrite dans le commentaire, cependant elle pourrait être en lien avec la forte hypotension ayant nécessité l'administration d'amines vasopressives. Ainsi, il est probable que ce syndrome anticholinergique corresponde plutôt à une association de symptômes individuels et qu'il ne soit pas en lien avec une inhibition du système parasympathique.

Un syndrome grippal a été décrit (céphalées, hyperthermie, dyspnée) chez un homme de trente-six ans, cinq jours après une exposition par voie respiratoire à un produit à base d'hypochlorite de calcium et d'isothiazolinone associé à un PPP à base de glyphosate (cas n°36). Le patient a été hospitalisé trois jours plus tard devant une détresse respiratoire aiguë (hémorragie intra-alvéolaire). Devant ce tableau clinique de gravité forte, la durée d'exposition qui est inconnue ainsi que les circonstances d'exposition (en plein air/lieu clos, port d'un masque, dilution/mélange des produits) auraient pu permettre d'investiguer d'avantage ce cas dont l'imputabilité reste douteuse en l'absence de ces éléments.

Un syndrome interstitiel bilatéral (cas n°30) résulterait d'une exposition sans port d'Équipement de Protection Individuelle (EPI) à un produit à base de glyphosate. Concernant ce cas, beaucoup d'informations sont manquantes pour permettre d'évaluer correctement l'imputabilité du PPP à base de glyphosate dans la survenue des symptômes décrits. Notamment, les antécédents du patient ne sont pas connus ainsi que la chronologie entre l'exposition et l'apparition des symptômes.

Un syndrome neurogène périphérique (atteinte motrice) a été rapporté après une exposition accidentelle par voie respiratoire à des PPP dont un à base de glyphosate (cas n°40). Le patient a présenté une paralysie faciale droite avec une déviation du regard vers la droite associée à une hyperthermie et des troubles de la conscience (score de Glasgow à 7). Une méningo-encéphalite a d'abord été suspectée mais le bilan infectieux était négatif. L'hyperthermie a persisté plusieurs jours après l'exposition. Bien que l'exposition ne soit pas formellement établie, l'imputabilité de ce cas a été jugée possible devant l'exclusion des autres diagnostics pouvant expliquer cette atteinte neurologique.

- Autre

Deux cas d'hypersécrétion bronchique (cas n°31, n°34) ont été rapportés après une exposition respiratoire à des PPP contenant du glyphosate.

Des cas d'hypersudation (cas n°49, n°50, n°56, n°58, n°59) ont été décrits. Ce symptôme est difficilement interprétable car il est souvent assez peu décrit et dépend aussi de conditions extérieures et d'appréciation praticien-dépendant.

Des perturbations de la température intérieure ont été notées, faisant état de cas d'hyperthermie (cas n°21, n°30, n°34, n°36, n°40, n°56) et d'hypothermie (cas n°48, n°51, n°52). Les cas d'hyperthermie semblent plutôt en lien avec des chocs septiques et de l'inflammation.

L'hypoglycémie (cas n°24) rapportée chez un patient de soixante-cinq ans ayant ingéré volontairement du glyphosate est apparue trois jours après l'exposition au PPP. Le patient a présenté des lésions corrosives digestives ayant pu limiter son alimentation (aucune information n'a d'ailleurs été transmise sur la mise en place d'une alimentation parentérale). Par ailleurs les antécédents du patient ne sont pas connus.

Un patient aux antécédents d'insuffisance cardiaque a présenté une dysesthésie, une dysphonie et un œdème généralisé (cas n°20) quelques jours après une exposition par voie cutanée à des PPP à base de glyphosate. L'étiologie cardiaque des œdèmes des membres inférieurs a été écartée, le patient est décédé quelques jours plus tard d'un syndrome de Guillain-Barré. Bien que la cause exacte de ce syndrome ne soit pas clairement établie, une cause virale a souvent été mise en avant pour expliquer le syndrome de Guillain-Barré. La chronologie de l'exposition aux PPP ainsi que la survenue des symptômes renforce l'imputabilité douteuse des PPP à base de glyphosate dans la survenue de ce syndrome.

Le diagnostic d'une maladie de Horton a rendu douteuse l'imputabilité du glyphosate dans la survenue d'un trouble de l'acuité visuelle après une exposition par voies oculaire et respiratoire, s'aggravant plusieurs jours après l'exposition. Le patient demeurait asymptomatique dans les heures suivant l'exposition à plusieurs PPP dont le glyphosate (cas n°37).

Un cas de brûlure cutanée au troisième degré avec nécrose et phlyctènes a été rapporté après une exposition par voie cutanée (pendant 30 minutes) à un PPP à base de glyphosate (cas n°33). Cet agriculteur (dont les antécédents ne sont pas connus) a tardé à décontaminer la zone exposée. La brûlure a nécessité une antibiothérapie par voie orale.

D'autres cas de brûlures ont été décrits dans la littérature. Par exemple, lors d'un contact prolongé direct avec un produit à base de glyphosate (41%). Les macules érythémateuses avec une sensation de brûlure ont été observées quelques heures après l'exposition (localisées sur les zones exposées). La résolution complète des symptômes est survenue en quatre semaines après un traitement par corticoïdes et sulfadiazine argentique par voie topique, par antibactériens systémiques

(piperacilline/tazobactam). Les auteurs rapportent que les lésions cutanées induites par glyphosate pourraient dépendre de la concentration en glyphosate, la durée d'exposition, la présence de surfactants et la présence de facteurs externes (moisissures, sébum, transpiration) [Amerino, Motta, Toto *et al.*, 2004].

Un cas de lésions cutanées au niveau des aisselles, des coudes et de la nuque puis d'éruptions maculopapuleuses érythémateuses sur la base de l'abdomen et le haut des cuisses a été décrit dans la littérature après l'ingestion volontaire de 15 mL d'un mélange à base de glyphosate par un homme de trente ans. Une biopsie cutanée a permis de diagnostiquer une nécrose épidermique toxique. Les lésions cutanées ont disparu en trois semaines. Il s'agit du seul cas de ce type actuellement décrit dans la littérature [Indirakshi, Sunnesh, Aruna *et al.*, 2017].

Deux cas de dysphonie ont été rapportés.

Ce trouble n'est pas décrit dans l'un des cas (cas n°20).

Pour l'autre cas (cas n°50), la dysphonie est probablement en lien avec l'atteinte laryngée provoquée par l'ingestion d'un PPP à base de glyphosate. Ce type d'atteinte a déjà été décrit dans la littérature pour une jeune femme ayant manipulé un flacon de glyphosate correctement et pour laquelle une diminution de la mobilité des cordes vocales perdurant pendant six semaines a été rapporté. L'hypothèse d'une neurapraxie intermittente du nerf laryngé en lien avec le glyphosate a été évoqué [Ptok, 2009].

#### 4.3.4. Prise en charge des cas d'intoxication au glyphosate

Une étude rétrospective portant sur 131 patients intoxiqués par voie orale à des spécialités à base de glyphosate a été réalisée. Cette étude a permis de mettre en évidence des variables associées à la survenue d'un décès en comparant les symptômes observés chez les patients ayant survécu à ceux des patients décédés après l'intoxication. Les marqueurs prédictifs associés à la survenue d'un décès étaient : une quantité importante de glyphosate ingérée (>200 mL), une détresse respiratoire (nécessitant ou non une intubation), une radiographie pulmonaire anormale, un œdème pulmonaire, une dysfonction rénale nécessitant une hémodialyse, une altération de la conscience et une hyperkaliémie. Le taux de mortalité après l'ingestion d'une préparation à base de glyphosate était de 8,4% [Lee, Chen, Chi *et al.*, 2000].

Dans une seconde étude portant sur des intoxications volontaires au glyphosate sans co-exposition (contrairement à l'étude précédente), le taux de mortalité associé à l'ingestion de glyphosate était de 3,2%. L'âge (>40 ans), la quantité (>190 mL) et la concentration du mélange commercial ingéré (>734 µg/mL) étaient des variables de spécificité et de sensibilité élevées associées à un décès [Roberts, Buckley, Mohamed *et al.*, 2010].

Enfin, dans une troisième étude portant sur des intoxications au glyphosate sans co-exposition, le taux de mortalité associé au glyphosate était plus élevé (29,3%), il pourrait être expliqué par une plus faible inclusion de personnes dans l'étude. Les facteurs pronostiques associés à la survenue d'un décès étaient une acidose métabolique, une radiographie pulmonaire anormale, une tachycardie et un taux de créatinine élevé [Lee, Shih, Hsu *et al.*, 2008].

Un dosage sanguin et/ou urinaire du glyphosate est possible par chromatographie liquide haute performance (HPLC), bien que les taux mesurés soient de faible valeur pronostic et n'influencent pas la prise en charge.

En cas de symptômes faibles ou modérés, la concentration sanguine en glyphosate ne dépasse en général pas 150 mg/L [Zouaoui, Dulaurent, Gaulier *et al.*, 2013]. Des intoxications sévères ont été rapportées à partir de concentrations urinaire de plusieurs dizaines de g/L et plasmatique de 1 g/L [Baud et Garnier, 2017].

Dans une étude portant sur 13 cas d'intoxication humaine au glyphosate, les trois décès observés avaient une concentration sanguine en glyphosate supérieure à 5 g/L [Zouaoui, Dulaurent, Gaulier *et al.*, 2013], dans une autre étude, les deux décès observés sont apparus respectivement à des concentrations sanguines en glyphosate de 0,9 g/L et 1,5 g/L [Talbot, Chen, Goo *et al.*, 1991]. Il est cependant à noter qu'il est important de relier ces résultats avec le temps écoulé entre l'exposition et le prélèvement sanguin.

L'administration de charbon activé semble diminuer la mortalité lors de l'ingestion d'une spécialité à base de glyphosate, bien que les caractéristiques d'interaction entre le glyphosate et le charbon activé ne soient pas connues [Flomenbaum, Goldfrank, Hoffman *et al.*, 2006]. D'autres auteurs mettent en avant l'inefficacité du charbon activé sur les solvants associés au glyphosate et donc son faible bénéfice dans ces intoxications [Testud et Griller, 2007].

Une étude rétrospective portant sur 84 patients ayant ingéré volontairement des spécialités à base de glyphosate a montré que la perfusion d'une émulsion lipidique a limité significativement l'incidence de complications cardiaques (hypotension et arythmie) pour les cas ayant ingéré plus de 100 mL de la formulation [Gil, Park, Park *et al.*, 2013]. L'utilité de l'émulsion lipidique dans la prise en charge des intoxications impliquant des spécialités à base de glyphosate avait déjà été mise en avant lors du rapport d'un cas pour lequel 500 mL (un bolus initial de 100 mL suivi de 400 mL réparti sur plus de quatre heures) avait été administré au moins deux heures et trente minutes après l'ingestion d'une quantité inconnue d'une spécialité à base de glyphosate (chronologie peu précise). Le résultat sur les paramètres cardiaques et sanguins a été très rapide avec une amélioration immédiate de la pulsation radiale et de la pression sanguine à 100/60 mmHg (1h après le bolus) et à 160/100 mmHg (5h après le bolus). Le patient était ensuite resté stable à l'hôpital pendant six jours avant un retour à domicile [Han, Jeong, Yeom *et al.*, 2010]. Un autre rapport de cas confirmait ce bénéfice chez un patient de cinquante ans. Suite à une ingestion volontaire d'un mélange de glyphosate et de POEA, il avait présenté une hypotension associée à une tachycardie et à une acidose non résolutive sous remplissage vasculaire, bicarbonate et dopamine. Un rythme cardiaque normal fut retrouvé deux heures après le premier bolus d'émulsion lipidique [Jovic-Stosic, Putic, Perkovic-Vukcevic *et al.*, 2016]. Le mécanisme d'action de l'émulsion lipidique évoqué est en lien avec la nature amphiphile des surfactants employés dans les mélanges à base de glyphosate. Ainsi, ces molécules seraient attirées vers la phase lipidique intravasculaire, ce qui limiterait la fraction libre disponible [Mahendrakar, Venkategowda, Rao *et al.*, 2014].

En raison de la rapide élimination rénale du glyphosate et du haut poids moléculaire des surfactants, l'épuration extra-rénale (qui épure le glyphosate mais pas les surfactants) ne semble pas recommandée lors d'une intoxication associée à une fonction rénale conservée [Flomenbaum, Goldfrank, Hoffman *et al.*, 2006]. Cependant, certains auteurs mettent en avant le bénéfice de la mise en place d'une épuration extra-rénale lors d'insuffisance rénale et/ou d'hyperkaliémie sévère associée à l'intoxication à un PPP à base de glyphosate [Testud et Grillet, 2007] [Garlich, Goldman, Pepe *et al.*, 2014] [Hour, Belen, Zar *et al.*, 2012] [Lee, Lee, Ryu *et al.*, 2017].

Pour résumer, le traitement des intoxications par glyphosate est essentiellement symptomatique, associant réhydratation, correction de l'acidose, intubation et ventilation assistée si besoin, remplissage vasculaire (compensant les pertes digestives) et administration d'amines vasopressives en cas de collapsus, hémodialyse en cas d'insuffisance rénale et/ou d'hyperkaliémie importante.

Une attention particulière doit être portée au monitoring cardiovasculaire qui doit être systématique. De plus, une endoscopie doit nécessairement être réalisée en cas de lésions buccales. [Flomenbaum, Goldfrank, Hoffman *et al.*, 2006] [Testud et Grillet, 2007].

L'utilisation d'émulsions lipidiques n'a pas montré de bénéfice concernant les symptômes respiratoires, rénaux et neurologiques [Gil, Park, Park *et al.*, 2013]

mais pourrait être utile en cas d'hypotension réfractaire au remplissage vasculaire et à l'administration de vasopresseurs [Lee, Min, 2019].

L'aspiration prudente du contenu de l'estomac par sonde nasogastrique est discutable en cas d'ingestion récente (moins d'une heure) de plus de 150 mL de liquide concentré [Baud et Garnier, 2017]. Cette recommandation n'a été appliquée à aucun cas d'intoxication grave de notre étude, probablement en lien avec le délai très court indiqué dans cette prise en charge particulière.

#### 4.4. Limites de cette étude

##### 4.4.1. Limites liées à la collecte des données

Le nombre de cas connus du réseau des CAP-TV dépend directement de l'aptitude du personnel médical et de l'entourage de la victime à gérer la prise en charge de l'intoxication. Ainsi, certains cas d'intoxication grave aux PPP ont pu survenir et être pris en charge ou aboutir à un décès sans nécessiter de téléconsultation auprès des CAP-TV. Les notifications spontanées sont extrêmement rares, ce qui limite la connaissance et l'accumulation de données, et restreint la possibilité de faire des études rétrospectives.

De plus, la description des symptômes (dans le commentaire), l'évolution et le codage des cas dépendent de la prise d'information initiale au moment de l'appel et lors du suivi. Il peut en résulter une perte d'informations lorsque ces éléments sont partiellement renseignés.

Au cours de cette étude, peu de cas graves relatifs à une exposition chronique aux PPP ont été observés. Ces cas sont difficilement imputables car ils impliquent plusieurs mélanges et d'autres facteurs concomitants. Il est aussi probable que certains cas d'intoxication grave suite à une exposition chronique ne soient pas pris en charge par les CAP-TV qui sont majoritairement sollicités pour la gestion de cas d'intoxication aiguë.

Afin d'assurer une meilleure représentativité de l'ensemble des intoxications graves aux PPP, la transmission au réseau de toxicovigilance de cas issus d'autres corpus renforcerait la pertinence de l'ensemble, par exemple, en intégrant les cas d'exposition professionnelle connus de la MSA, ou les cas pris en charge par les services hospitaliers traitant les appareils et systèmes cibles des affections chroniques ou évolutives (neurologie, oncologie, hématologie...). Bien que rendue obligatoire aux professionnels de santé et aux fabricants par les articles L1340-4 et L1340-5 du Code de la Santé Publique (CSP) [Légifrance, 2016], le réseau national de toxicovigilance ne reçoit en réalité que très peu de « notification » en l'absence de tout besoin d'avis toxicologique pour la prise en charge du patient. La mise en place d'un système de déclaration obligatoire des cas d'exposition aux PPP pourrait également être envisagée.

##### 4.4.2. Limites liées à l'analyse

Pour des raisons de faisabilité, les cas d'intoxications graves impliquant des PPP n'ont pas été rapportés au nombre total de cas d'exposition aux PPP toute gravité confondue. Pour des substances faiblement utilisées, le nombre d'intoxications peut être faible, ce qui n'est pas forcément représentatif de la réelle toxicité du mélange commercial. Par ailleurs, notre étude qualifie la gravité des intoxications sur des critères cliniques, indépendamment de la dose d'exposition à ces substances. Ainsi, des substances considérées comme peu toxiques utilisées de manière massive peuvent engendrer autant de problèmes de santé publique que

des produits considérés comme plus toxiques mais d'utilisation plus restreinte. Cette considération devrait être prise en compte dans l'utilisation et la compréhension des résultats obtenus dans cette étude.

Les intoxications impliquant plusieurs agents rendent difficile l'évaluation de l'imputabilité d'une substance dans la survenue des effets. En effet, l'imputabilité des cas est toujours réalisée en fonction de l'ensemble des agents d'exposition et non au regard de chaque substance prise individuellement. Pour les cas d'intoxication impliquant plusieurs PPP, l'imputabilité globale du cas peut être jugée « très probable » dans sa globalité tandis que l'imputabilité d'une des substances présente dans l'exposition peut avoir un rôle très limité dans cette intoxication.

De plus, l'évaluation de l'imputabilité repose également sur des critères bibliographiques. Les substances pour lesquelles peu d'informations sont disponibles dans la littérature (comme le fluroxypyr) auront donc un score bibliographique qui aura tendance à être moins élevé (en lien avec cette absence d'information disponible) qui se répercutera dans le calcul de l'imputabilité globale de ces cas.

L'évaluation de l'imputabilité est également compliquée par le manque de données (quantité ingérée, chronologie, résultats de dosages biologiques et toxicologiques) ce qui limite la précision de l'analyse réalisée.

Les cas traités correspondent surtout à des expositions aiguës et volontaires aux PPP mais la proportion des PPP dans les expositions volontaires (tout agent confondu) n'a pas été quantifiée. Cette information pourrait permettre d'évaluer la place que prennent les PPP dans les intoxications volontaires.

#### 4.4.3. Limites liées aux substances étudiées

En fonction de son utilisation, la réglementation considère la deltaméthrine à la fois comme une substance biocide et comme une substance PP. Les PPP ont une concentration plus élevée en deltaméthrine que les biocides, ils engendrent des effets potentiellement plus graves. Dans cette étude, seuls les cas d'intoxication grave aux PPP ont été considérés. Elle ne représente donc pas l'ensemble des cas d'intoxication grave à la deltaméthrine.

Aucun des cas d'intoxication grave impliquant la deltaméthrine n'a été étayé par des dosages toxicologiques de cette substance ou de ses métabolites permettant de confirmer formellement une exposition aux pyréthriinoïdes.

Concernant le glyphosate, l'analyse pourrait être biaisée par le codage du produit qui est déterminant pour identifier la composition exacte en substance active et en co-formulants. En effet, il est possible que de nombreux mélanges comprenant du glyphosate aient été codés comme étant du « Roundup® » qui est le plus célèbre mélange commercial à base de glyphosate, sans que le nom du produit ait été clairement identifié. Cette imprécision entraîne une perte d'informations

précieuses concernant la composition des produits, les concentrations en substance active, la nature des sels et des excipients mis en jeu.

De plus, les mélanges à base de glyphosate, comme les autres PPP vendus dans plusieurs pays, disposent d'un nom commercial et également d'un numéro d'enregistrement correspondant à la formulation chimique du produit. Pour un mélange mis à la vente dans plusieurs pays sous le même nom commercial, il est tout à fait possible que les compositions ne soient pas exactement les mêmes. Ainsi, une composition peut changer sans que le nom commercial ne varie également. En l'absence du numéro d'enregistrement du mélange (ou du nom commercial associé à son pays de commercialisation), il devient évidemment compliqué de comparer des études concernant la toxicité du glyphosate (ou de son association avec d'autres co-formulants) tant les compositions et concentrations utilisées sont variées [Mesnage, Benbrook, Antoniou, 2019]. Dans la pratique, les PPP commercialisés en France disposent d'une AMM qui est attribuée par l'ANSES et les compositions des PPP peuvent être connues par les CAP-TV. Cette limitation n'impacterait donc pas l'évaluation des cas d'intoxication par les CAP-TV.

L'étude des cas d'intoxications graves aux PPP a permis de cibler les substances actives susceptibles de provoquer des effets toxiques mettant en jeu le pronostic vital, cependant, les excipients et autres co-formulants entrant dans la composition des PPP possèdent aussi leur propre toxicité qui n'est pas prise en compte dans cette étude. C'est particulièrement le cas concernant les PPP à base de glyphosate pour lesquels la toxicité des excipients (et des mélanges de solvants avec du glyphosate) est peu caractérisée.

#### 4.4.4. Limites liées à l'évolution de la réglementation

La présence dans l'étude de cas d'intoxication liés à des mélanges commerciaux dont l'AMM a été retirée montre la persistance de stocks résiduels chez les utilisateurs susceptibles d'être encore manipulés. Il faudrait poursuivre la PPV sur plusieurs années post retrait d'AMM pour confirmer les bénéfices de ces mesures. Par ailleurs, l'évolution des compositions au sein d'un même mélange commercial complique l'identification précise des substances auxquelles le patient a pu être exposé. Les PPP étant des produits se conservant longtemps, les exposés ne savent parfois plus à quand remonte l'achat, or en cas de changement de composition pour un produit gardant le même nom, le codage des agents impliqués et leur imputabilité dans la survenue des effets peuvent être faussés.

## 5. Conclusion

L'objectif principal de cette étude était d'étudier les cas graves associés à une exposition aux PPP connus des CAP-TV entre 2013 et 2017 afin de cerner les substances actives les plus préoccupantes et leurs effets sur la santé humaine.

L'analyse des données provenant de la BNCI a permis de caractériser les intoxications graves aux PPP. Dans cette étude, les expositions étaient majoritairement volontaires. Les hommes étaient les plus exposés et les personnes âgées de plus de quarante ans représentaient plus des trois-quarts des cas d'intoxication aux PPP. Les cas d'expositions accidentelles étaient fréquents dans le domaine agricole. Entre 2013 et 2017, le nombre total de cas grave et de décès a diminué. Le nombre d'intoxication accidentelle est resté stable sur la période étudiée.

Parmi les substances rapportées dans cette étude, au moins un quart des mélanges commerciaux ne possédaient plus d'AMM valide au moment de l'exposition. Parmi ceux possédant encore une AMM valide, la deltaméthrine, le fluroxypyr et le glyphosate constituaient les substances actives les plus représentées.

Les symptômes observés dans les intoxications graves à la deltaméthrine étaient surtout des effets neurologiques, cardiaques et respiratoires. Ces derniers étaient déjà décrits dans la littérature. En se substituant aux organophosphorés et aux carbamate, les pyréthriinoïdes se présentent comme une alternative moins toxique, mais leur vaste diffusion à travers le monde et leurs nombreux usages en font des substances potentiellement à risque. Une vigilance particulière doit être prise en compte pour cette famille.

Les cas d'intoxications graves au fluroxypyr ont surtout entraînés des symptômes respiratoires et cardiovasculaires. Cette substance est en théorie faiblement toxique et les cas décrits impliquent souvent d'autres substances pouvant expliquer la part de toxicité observée. Les données actuelles dans la littérature sont presque inexistantes. Le faible nombre d'articles disponibles pourrait s'expliquer par une faible toxicité de la substance et/ou une faible exposition dans la population. Une vigilance particulière vis-à-vis de cette substance est cependant requise car des mélanges commerciaux le contenant disposent toujours d'une AMM valide.

Le glyphosate a été impliqué dans des cas graves d'intoxication pour lesquels les symptômes étaient majoritairement digestifs, neurologiques et cardiaques. Ces effets sont attendus lors d'expositions par voie orale à des mélanges commerciaux à base de glyphosate et peuvent être reliés à la présence de certains co-formulants. L'étude des cas d'intoxication au glyphosate a permis de souligner l'importance de l'évaluation de la toxicité des mélanges commerciaux dans leur globalité, en prenant en compte la toxicité des co-formulants qui possèdent une toxicité propre et qui peuvent également potentialiser la toxicité du mélange dans lequel ils se trouvent.

L'étude menée a permis de mettre en évidence des substances actives présentes dans des mélanges commerciaux actuellement disponibles sur le marché et potentiellement à l'origine d'intoxications graves dans certaines situations. Par la suite, il serait intéressant de comparer le nombre d'intoxications graves impliquant ces substances avec le nombre total d'expositions à ces substances. Cette évaluation permettrait d'appréhender davantage le profil de toxicité des substances étudiées au regard de l'exposition globale de la population.

Dans la logique des résultats obtenus, les intoxications graves aux PPP devraient être amenées à diminuer dans les années à venir du fait de l'abrogation de nombreuses AMM et de l'épuisement des stocks résiduels à disposition de la population. La majorité des intoxications graves résultent d'une exposition volontaire dans un contexte suicidaire, il est donc possible que d'autres substances PP émergent et deviennent par la suite responsables de cas graves.

La réglementation des PPP en perpétuelle évolution justifie pleinement la poursuite de la PPV sur le territoire français.

## **Bibliographie**

- ABDEL-DAIM M., ABUZEAD S., HALAWA S. Protective role of spirulina platensis against acute deltaméthrine-induced toxicity in rats, PloS One 2013, 8(9): e72991.
- ABDEL-DAIM M., EL-BIALY B.E., RAHMAN H.G., RADY A.M., HEFNY H.A., HASSAN A.M. Antagonistic effects of Spirulina platensis against sub-acute deltamethrin toxicity in mice: Biochemical and histopathological studies. Biomed. Pharmacother., 2016, 77, pp. 79-85.
- AMERINO P., MOTTA A., TOTO P., POUR S.M., PAJAND R., FELICIANI C., TULLI A. Skin toxicity from glyphosate-surfactant formulation. J. Toxicol. Clin. Toxicol., 2004, 42(3), pp. 317-319.
- ANSES (Agence Nationale de Sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'Environnement et du travail). Que sont les produits phytopharmaceutiques ? [en ligne]. Disponible sur <https://www.anses.fr/fr/content/que-sont-les-produits-phytopharmaceutiques> (consulté le 09/01/2020).
- BALA R., KAUR N., BANNERJI A., VIRMANI R. An unusual presentation of deltamethrin poisoning. Indian J. Crit. Care Med., 2015, 19(7), pp. 435-437.
- BAUD F., GARNIER R. Toxicologie clinique. 6<sup>ème</sup> édition. Lavoisier Ed, Paris, 2017, 1654 p.
- BESWICK E., MILLO J. Fatal poisoning with GlySH surfactant herbicide. J. Iran Chem. Soc., 2011, 12, pp. 37-39.
- BISMUTH C., BAUD F., CONSO F., DALLY S., FREJAVILLE J.P., GARNIER R., JAEGER A. Toxicologie clinique. 5<sup>ème</sup> édition. Med. Sci. Ed. Paris. 2008, pp. 526-527.
- BLANC-BRISSET I., PUSKARCZYK E. Synthèse des attentes fonctionnelles du futur système d'information des CAP-TV et de toxicovigilance. [en ligne]. In : Association des centres antipoison et de toxicovigilance. Site disponible sur : <http://www.centres->

antipoison.net/org/systeme\_information/Synthese\_des\_attentes\_fonctionnelles\_SITOX.pdf (consulté le 09/01/2020).

- BOUMBA V.A., RALLIS G.N., VOUGIOUKLAKIS T. Poisoning suicide with ingestion of the pyrethroids alpha-cypermethrin and deltamethrin and the antidepressant mirtazapine : A case report. *Forensic. Sci. Int.*, 2017, 274, pp. 75-78.
- BOURGEOIS L., BLANC-BRISSET I., MOULUT C., MOUILLARD C., PULCE C., MANEL J., PUSKARCZYK E. Importance des co-formulants dans la toxicité des mélanges commerciaux : exemple du glyphosate. *Toxicol. Anal et Clin.*, 2016, 28(3), p. 249.
- BRADBERRY S.M., CAGE S.A., PROUDFOOT A.T., VALE J.A. Poisoning due to Pyrethroids. *Toxicol. Rev.*, 2005, 24(2), pp. 93-106.
- BRADBERRY S.M., PROUDFOOT A.T., VALE J.A. Glyphosate poisoning. *Toxicol. Rev.*, 2004, 23(3), pp. 159-167.
- BRUNETTI R., MARADEY J.A., DEARMIN R.S., BELFORD P.M., BHAVE P.D. Electrocardiographic abnormalities associated with acute glyphosate toxicity. *HeartRhythm Case Rep.*, 2019, 6(2), pp. 63-66.
- CAO Z., SHAFER T.J., MURRAY T.F. Mechanisms of Pyrethroid Insecticide-Induced Stimulation of Calcium Influx in Neocortical Neurons. *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, 2011, 336(1), pp. 197-205.
- CARMICHAEL N.G., NOLAN R.J., PERKINS J.M., DAVIES R., WARRINGTON S.J. Oral and dermal pharmacokinetics of triclopyr in human volunteers. *Hum. Toxicol.*, 1989, 8(6), pp. 431-437.
- CHA Y.S., KIM H., CHO N.H., JUNG W.J., KIM Y.W., KIM T.H., KIM O.H., CHA K.C., LEE K.H., HWANG O.H., NELSON L.S. Pyrethroid poisoning: features and predictors of atypical presentations. *Emerg. Med. J.*, 2014, 31(11), pp. 899-903.

- CHANG C.B., CHANG C.C. Refractory cardiopulmonary failure after glyphosate-surfactant poisoning with neurological sequels and fatal outcome. *Vojnosanit Pregl.*, 2009, 66, pp. 758-762.
- CHEN Y.J., WU M.L., DENG J.F., YANG C.C. The epidemiology of glyphosate-surfactant herbicide poisoning in Taiwan, 1986–2007: a poison center study. *Clin. Toxicol. (Phila)*, 2009, 47, pp. 670-677
- CONNOLLY A., JONES K., GALEA K.S., BASINAS I., KENNY L., MCGOWAN P., COGGINS M. Exposure assessment using human biomonitoring for glyphosate and fluroxypyr users in amenity horticulture. *Int. J. Hyg. Environ. Health.*, 2017, 220(6), pp. 1064-1073.
- COUTEUX A., LEJEUNE V. Index phytosanitaire acta 2010. Association de coordination technique agricole. Paris, 2009, pp. 377-378.
- DESCOTES J., TESTUD F., FRANTZ P. Les urgences en toxicologie. Maloine Ed, Paris, 1992, p. 14.
- DURKIN P.R. Fluroxypyr Human Health and Ecological Risk Assessment. USDA Forest Service, 2009, 218 p.
- ELWAN M.A., RICHARDSON J.R., GUILLOT T.S., CAUDLE W.M., MILLER G.W. Pyrethrinoid pesticide-induced alterations in dopamine transporter function. *Toxicol. Appl. Pharmacol.*, 2006, 211(3), pp. 188-197.
- ERIGUCHI M., IIDA K., IKEDA S., OSOEGAWA M., NISHIOKA K., HATTORI N., NAGAYAMA H., HARA H. Parkinsonism Relating to Intoxication with Glyphosate. *Intern. Med.*, 2019, 58(13), pp. 1935-1938.
- EYSSERIC-GUERIN H., ALLIBE N., GRENIER F., BARRET A., PAYSANT F., STANKE-LABESQUE F., SCOLAN V. Triclopyr et fluroxypyr : deux herbicides impliqués dans un décès toxique. *Toxicologie Analytique et Clinique*, 2016, 28, pp. 50-56.
- FLOMENBAUM N.E., GOLDFRANCK L.R., HOFFMAN R.S., HOWLAND M.A., LEWIN N.A. Goldfranck's toxicologic emergencies. 8<sup>ème</sup> Edition. McGraw Hill Ed. New York. 2006, 1981 p.

- FORSHAW P.J., LISTER T., RAY D.E. The role of voltage-gated chloride channels in type II pyrethroid insecticide poisoning. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 2000, 163(1), pp. 1-8.
- FRAPPART M., VOURIOT D., LEMOINE L., FLOCH T., LEON A. A fatal acute poisoning with glyphosate : importance of gastrointestinal toxicity. *Ann. Fr. Anesth. Reanim.*, 2011, 30(11), pp. 852-854.
- GARLICH F.M., GOLDMAN M., PEPE J., NELSON L.S., ALLAN M.J., GOLDSTEIN D.A., GOLDFARB D.S., HOFFMAN R.S. Hemodialysis clearance of glyphosate following a life-threatening ingestion of glyphosate-surfactant herbicide. *Clin. Toxicol. (Phila)*, 2014, 52(1), pp. 66-71.
- GEDDA M. Traduction française des lignes directrices PRISMA pour l'écriture et la lecture des revues systématiques et des méta-analyses. *Kinesither. Rev.*, 2015, 15(157), pp. 39-44.
- GIL H.W., PARK J.S., PARK S.H., HONG S.Y. Effect of intravenous lipid emulsion in patients with acute glyphosate intoxication. *Clin. Toxicol.*, 2013, 51(8), pp. 767-771.
- GILLETTE J.S., BLOOMQUIST J.R. Differential up-regulation of striatal dopamine transporter and alpha-synuclein by the pyrethroid insecticide permethrin. *Toxicol. Appl. Pharmacol.*, 2003, 192(3), pp. 287-293.
- GODIN S.J., CROW J.A., SCOLLON E.J., HUGHES M.F., DE VITO M.J., ROSS M.K. Identification of rat and human cytochrome p450 isoforms and a rat serum esterase that metabolize the pyrethroid insecticides deltamethrin and esfenvalerate. *Drug Metab. Dispos.*, 2007, 35(9), pp. 1664-1671.
- GUNATILAKE S., SENEFF S., ORLANDO L. Glyphosate's Synergistic Toxicity in Combination with Other Factors as a Cause of Chronic Kidney Disease of Unknown Origin. *Int. J. Environ. Res. Public Health*, 2019, 16(15), p. 2734.
- GUNAY N., KEKEC Z., YILDIRIM C., CETE Y., ERKEN C., DEMIRYUREK A. Oral deltamethrin ingestion due to a suicide attempt: A case report. *Toxicol. Lett.*, 2007, 172, p. 132.

- HAN S.K., JEONG J., YEOM S., RYU J., PARK S. Use of a lipid emulsion in a patient with refractory hypotension caused by glyphosate-surfactant herbicide. *Clin. Toxicol.*, 2010, 48, pp. 566-568.
- HE F., WANG S., LIU L., CHEN S., ZHANG Z., SUN J. Clinical manifestations and diagnosis of acute pyrethroid poisoning. *Arch. Toxicol.*, 1989, 63(1), pp. 54-58.
- HEDGES L., BROWN S., MACLEOD A.K., VARDY A., DOYLE E., SONG G., MOREAU M., YOON M., OSIMITZ T.G., LAKE B.G. Metabolism of deltamethrin and cis- and trans-permethrin by human expressed cytochrome P450 and carboxylesterase enzymes. *Xenobiotica*, 2019, 49(5), pp. 521-527.
- HÉNAULT-ETHIER L. Health and environmental impacts of pyrethroid insecticides: What we know, what we don't know and what we should do about it. Executive summary and littérature review. Équiterre Ed. Montréal, 2016, 68 p.
- HOSSAIN M., SUZUKI T., TAKEWAKI T., KOBAYASHI H. Neuromechanical effects of pyrethroids, allethrin, cyhalothrin and deltamethrin on the cholinergic processes in rat brain. *Life sci.*, 2005, 77(7), pp.795-807.
- HOUR B.T., BELEN C., ZAR T., LIEN Y.H. Herbicide roundup intoxication: successful treatment with continuous renal replacement therapy. *Am. J. Med.*, 2012, 125(8), pp. 1-2.
- HUGHES M.F., EDWARDS B.C. In vivo dermal absorption of pyrethroid pesticides in the rat. *J. Toxicol. Environ. Health A.*, 2016, 79(2), pp. 83-91.
- HUNG D.Z., DENG J.F., WU T.C. Laryngeal survey in glyphosate intoxication : a physiological investigation. *Hum. Exp. Toxicol.*, 1997, 16, pp. 596-599.
- INDIRAKSHI J., SUNNESH A., ARUNA M., REDDY M.H., KUMAR A.C., CHANDRA V.S., SANGEETHA B., KATYARMAL D.T., RAM R., KUMAR V.S. Toxic Epidermal Necrolysis and Acute Kidney Injury due to Glyphosate Ingestion. *Indian J. Crit. Care Med.*, 2017, 21(3), pp. 167-169.
- INERIS (Institut national de l'environnement industriel et des risques). La réglementation de la prévention des risques et de la protection de

- l'environnement. Note d'information n° 2012-46 du 24/05/12 relative à la réglementation applicable à la mise sur le marché et l'utilisation des produits phytopharmaceutiques [en ligne]. Disponible sur : [https://aida.ineris.fr/consultation\\_document/9791](https://aida.ineris.fr/consultation_document/9791) (consulté le 09/01/2020)
- INRS (Institut national de recherche et de sécurité pour la prévention des accidents du travail et des maladies professionnelles). Deltaméthrine – Fiche toxicologique n°193 [en ligne]. Disponible sur : [http://www.inrs.fr/publications/bdd/fichetox/fiche.html?refINRS=FICHETOX\\_193&section=caracteristiques](http://www.inrs.fr/publications/bdd/fichetox/fiche.html?refINRS=FICHETOX_193&section=caracteristiques) (consulté le 09/01/2020)
  - INRS (Institut national de recherche et de sécurité pour la prévention des accidents du travail et des maladies professionnelles). 2,4-D, ses sels et esters [en ligne]. Disponible sur : [http://www.inrs.fr/publications/bdd/fichetox/fiche.html?refINRS=FICHETOX\\_208](http://www.inrs.fr/publications/bdd/fichetox/fiche.html?refINRS=FICHETOX_208) (consulté le 13/02/2020)
  - INRS (Institut national de recherche et de sécurité pour la prévention des accidents du travail et des maladies professionnelles). Glyphosate [en ligne]. Disponible sur : [http://www.inrs.fr/publications/bdd/fichetox/fiche.html?refINRS=FICHETOX\\_273](http://www.inrs.fr/publications/bdd/fichetox/fiche.html?refINRS=FICHETOX_273) (consulté le 13/02/2020)
  - INSEE (Institut National de la Statistique et des Etudes Economiques). Les résultats de recensement de la population [en ligne]. Disponible sur : <https://statistiques-locales.insee.fr/#c=indicator&view=map1> (consulté le 09/01/2020).
  - JOVIC-STOSIC J., PUTIC V., PERKOVIC-VUKCEVIC N., BABIC G., ĐORDEVIC S., ŠEGRT Z. Intravenous 73ipide mulsion in treatment of cardiocirculatory disturbances caused by glyphosate-surfactant herbicide poisoning. *Vojnosanit. Pregl.*, 2016, 73(4), pp. 390-392.
  - KAUL V., SAINI G., GANJOO S., GUPTA A., RAINA S.K. Deltamethrin ingestion with suicidal intent : A fatal outcome. *Chrismed. J. Health Res.*, 2015, VOLUME 2, pp. 61-63

- KHOT R., BHISE A., JOSHI R., AMBADE N.P. Glyphosate Poisoning with Acute Fulminant Hepatic Failure. *Asia Pac. J. Med. Toxicol.*, 2018, 7(3), pp. 86–88.
- KIM Y.H., LEE J.H., HONG C.K., CHO K.W., PARK Y.H., KIM Y.W., HWANG S.Y. Heart rate-corrected QT interval predicts mortality in glyphosate-surfactant herbicide-poisoned patients. *Am. J. Emerg. Med.*, 2014, 32(3), pp. 203-207.
- KYONG Y.Y., LEE K.U., CHOI K.H. Severe systemic intoxication following triclopyr-TEA ingestion. *Clin. Toxicol. (Phila)*, 2010, 48(9), pp. 942-944.
- LANGRAND J., BLANC-BRISSET I., BOUCAUD-MAITRE D., PUSKARCZYK E., NISSE P., GARNIER R., PULCE C. Increased severity associated with tallowamine in acute glyphosate poisoning. *Clin. Toxicol. (Phila)*, 2020, 58(3), pp. 201-203.
- LAUWERYS R., HAUFROID V., HOET P., LISON D. Toxicologie industrielle et intoxications professionnelles. Elsevier Masson Ed. Issy-les-Moulineaux, 2007, pp. 1065-1066.
- LEE H.L., CHEN K.W., CHI C.H., HUANG J.J., TSAI L.M. Clinical presentations and prognostic factors of a glyphosate-surfactant herbicide intoxication: a review of 131 cases. *Acad. Emerg. Med.*, 2000, 7(8), pp. 906-910.
- LEE H.L., GUO H.R. *Herbicides, Theory and Applications*. Larremendy Ed. Taiwan. 2011, pp. 545-566.
- LEE H.L., KAN C.D., TSAI C.L., LIOU M.J., GUO H.R. Comparative effects of the formulation of glyphosate-surfactant herbicides on hemodynamics in swine. *Clin. Toxicol. (Phila)*, 2009, 47(7), pp. 651-658.
- LEE B.K., LEE H.Y., RYU H.H., JEUNG K.W. Continuous Renal Replacement Therapy in a Patient with Cardiac Arrest after Glyphosate-Surfactant Herbicide Poisoning. *Hong Kong J. Emerg. Med.*, 2017, 19(3), pp. 214–217.
- LEE M.J., MIN Y.G. Hemodynamic changes after infusion of intravenous lipid emulsion to treat refractory hypotension caused by glyphosate-surfactant herbicide poisoning: A case report. *Medicine (Baltimore)*, 2019, 98(3), pp. e14156.

- LEE C.H., SHIH C.P., HSU K.H., HUNG D.Z., LIN C.C. The early prognostic factors of glyphosate-surfactant intoxication. *Am. J. Emerg. Med.*, 2008, 26(3), pp. 275-281.
- LEGIFRANCE. Directive 91/414/CEE du Conseil, du 15 juillet 1991, concernant la mise sur le marché des produits phytopharmaceutiques [en ligne]. Disponible sur : <https://www.legifrance.gouv.fr/affichTexte.do?cidTexte=JORFTEXT000000339052&categorieLien=id> (consulté le 09/01/2020)
- LEGIFRANCE. Arrêté du 18 juin 2002 relatif au système informatique commun des centres antipoison [en ligne]. Disponible sur : <https://www.legifrance.gouv.fr/affichTexte.do?cidTexte=JORFTEXT000000225940&categorieLien=id> (consulté le 09/01/2020)
- LEGIFRANCE. Loi n° 2016-41 du 26 janvier 2016 de modernisation de notre système de santé [en ligne]. Disponible sur : [https://www.legifrance.gouv.fr/affichCode.do;jsessionid=C171ED926EA933852ACFAB86EB6D2414.tplgfr38s\\_3?idSectionTA=LEGISCTA000033897188&cidTexte=LEGITEXT000006072665&dateTexte=20200814](https://www.legifrance.gouv.fr/affichCode.do;jsessionid=C171ED926EA933852ACFAB86EB6D2414.tplgfr38s_3?idSectionTA=LEGISCTA000033897188&cidTexte=LEGITEXT000006072665&dateTexte=20200814) (consulté le 14/08/2020)
- LUO W., LU T., LI F., QIAN C., ZHANG L., SUN M., XU Z., JIA Y. Surgical treatment of pyloric stenosis caused by glyphosate poisoning: A case report. *Medicine (Baltimore)*, 2019, 98(30), pp. e16590.
- MAGDALAN J., ZAWADZKI M., MERWID-LAD A. Fatal intoxication with hydrocarbons in deltamethrin preparation. *Hum. Exp. Toxicol.*, 2009, 28(12), pp. 791-793.
- MAHENDRAKAR K., VENKATEGOWDA P.M., RAO S.M., MUTKULE D.P. Glyphosate surfactant herbicide poisoning and management. *Indian J. Crit. Care Med.*, 2014, 18, pp. 328-330.
- MALHOTRA R.C., GHIA D.K., CORDATO D.J., BERAN R.G. Glyphosate-Surfactant Herbicide-Induced Reversible Encephalopathy. *J. Clin. Neurosci.*, 2010, 17(11), pp. 1472-1473.

- MARKETS&MARKETS. Pyrethroids Market by Type (Bifenthrin, Deltamethrin, Permethrin, Cypermethrin, Cyfluthrin, and Lambda-cyhalothrin), by Crop Type (Cereals & Grains, Oilseeds & Pulses, and Fruits & Vegetables) & by Region - Global Trends & Forecasts to 2019. In : Pyrethrinoids market [en ligne]. Disponible sur : <https://www.marketsandmarkets.com/Market-Reports/pyrethroids-pesticide-market-170901303.html> (consulté le 09/01/2020)
- MARTINEZ-NAVARRETE J., LORIA-CASTELLANOS J., NAVA-OCAMPO A.A. Accidental poisoning with « Chinese chalk ». *Acta. Biomed.*, 2008, 79(1), pp. 36-38.
- MENKES D.B., TEMPLE W.A., EDWARDS I.R. Intentional self-poisoning with glyphosate-containing herbicides. *Hum. Exp. Toxicol.*, 1991, 10(2), pp. 103-107.
- MESNAGE R., BENBROOK C., ANTONIOU M.N. Insight into the confusion over surfactant co-formulants in glyphosate-based herbicides. *Food Chem. Toxicol.*, 2019, 128, pp. 137-145.
- MESNAGE R., DEFARGE N., SERALINI G.E. Ethoxylated adjuvants of glyphosate-based herbicides are active principles of human cell toxicity. *Toxicology*, 2013, 313(2-3), pp. 122-128.
- MESNAGE R., DEFARGE N., SPIROUX-DE-VENDOMOIS J., SERALINI G.E. Major pesticides are more toxic to human cells than their declared active principles. *Biomed. Res. Int.*, 2014, pp 1-8.
- MILIDRAG V., VESNA P., SLAVISA N. Acute Poisoning with Herbicide Glyphosate. *Scripta Medica.*, 2018, 49(2), pp. 141-144.
- MOHAMED F., ENDRE Z.H., PICKERING J.W., JAYAMANNE S., PALANGASINGHE C., SHAHMY S., CHATHURANGA U., WIJERATHNA T., SHIHANA F., GAWARAMMANA I., BUCKLEY N.A. Mechanism-specific injury biomarkers predict nephrotoxicity early following glyphosate surfactant herbicide (GPSH) poisoning. *Toxicol. Lett.*, 2016, 258, pp. 1-10.

- MOON J.M., CHUN B.J. Predicting acute complicated glyphosate intoxication in the emergency department. *Clin. Toxicol. (Phila)*, 2010, 48(7), pp. 718-724.
- OLORUNSOGO O.O., BABABUNMI E.A., BASSIR O. Effect of glyphosate on rat liver mitochondria in vivo. *B. Environ. Contam. Tox.*, 1979, 22, pp. 357-364.
- PALLI E., MAKRIS D., DIAKAKI C., GAROUFALIS G., ZAKYNTHINOS E. Rapture of the Large Intestine Caused by Severe Oral Glyphosate-Surfactant Intoxication. *Am. J. Emerg. Med.*, 2011, 29(4), pp. 459-460.
- PARK J.S., SEOK S.J., GIL H.W., LEE E.Y., PARK Y.H., HONG S.Y. Clinical outcome of acute intoxication due to ingestion of auxin-like herbicides. *Clin. Toxicol.*, 2011, 49(9), pp. 815-819.
- PEIXOTO F. Comparative effects of the Roundup and glyphosate on mitochondrial oxidative phosphorylation. *Chemosphere*, 2005, 61(8), pp. 1115-1122.
- PERSSON H.E., SJÖBERG G.K., HAINES J.A., PRONCZUK DE GARBINO J. Poisoning severity score. Grading of acute poisoning. *J. Toxicol. Clin. Toxicol.*, 1998, 36(3), pp. 205-213.
- PICETTI E., GENERALI M., MENSI F., NERI G., DAMIA R., LIPPI G., CERVELLIN G. Glyphosate ingestion causing multiple organ failure: a near-fatal case report. *Acta. Biomed.*, 2017, 88(4), pp. 533-537.
- PROODFOOT A.T. Poisoning due to pyrethrins. *Toxicol. Rev.*, 2005, 24(2), pp. 107-113.
- PTOK M. Dysphonia Following Glyphosate Exposition. *HNO*, 2009, 57(11), pp. 1197-1202.
- RAY D.E., FORSHAW P.J. Pyrethroid Insecticides: Poisoning Syndromes, Synergies, and Therapy. *J. Toxicol. Clin. Toxicol.*, 2000, 38(2), pp. 95-101.
- RAY D.E., FRY J.R. A reassessment of the neurotoxicity of pyrethroid insecticides. *Pharmacol. Ther.*, 2006, 111(1), pp. 174-193.

- ROBERTS D.M., BUCKLEY N.A., MOHAMED F., EDDLESTON M., GOLDSTEIN D.A., MEHRSHEIKH A., BLEEKE M.S., DAWSON A.H. A prospective observational study of the clinical toxicology of glyphosate-containing herbicides in adults with acute self-poisoning. *Clin. Toxicol.*, 2010, 48(2), pp. 129-136.
- SAWADA Y., NAGAI Y., UEYAMA M., YAMAMOTO I. Probable toxicity of surface-active agent in commercial herbicide containing glyphosate. *Lancet*, 1988, 1(8580), p. 299.
- SEOK S.J., PARK J.S., HONG J.R., GIL H.W., YANG J.O., LEE E.Y., SONG H.Y., HONG S.Y. Surfactant volume is an essential element in human toxicity in acute glyphosate herbicide intoxication. *Clin. Toxicol.*, 2011, 49(10), pp. 892-899.
- SODERLUND D.M., CLARK J.M., SHEETS L.P., MULLIN L.S., PICCIRILLO V.J., SARGENT D., STEVENS J.T., WEINER M.L. Mechanisms of pyrethroid neurotoxicity: implications for cumulative risk assessment. *Toxicology*, 2002, 171(1), pp. 3-59.
- SRIBANDITMONGKOL P., JUTAVIJITTUM P., PONGRAVEEVONGSA P., WUNNAPUK K., DURONGKADECH P. Pathological and toxicological findings in glyphosate-surfactant herbicide fatality: a case report. *Am. J. Forensic. Med. Pathol.*, 2012, 33(8), 234-237.
- STELLA J., RYAN M. Glyphosate herbicide formulation: a potentially lethal ingestion. *Emerg. Med. Australas.*, 2004, 16(3), pp. 235-239.
- TAI T., YAMAHA M., WAKIMORE H. Hemodynamic effects of Roundup, glyphosate and surfactant in dogs. *Jpn. J. Toxicol.*, 1990, 3, pp. 63-68.
- TALBOT A.R., CHEN Z.I., GOO T.S., HUANG J.S., WANG J.S., WANG S.H., SHIAW M.H., YANG S.F. Plasma Levels and Hemodynamics in Acute Glyphosate Poisoning. *Ann. Emerg. Med.*, 1991, 20(10), pp. 1087-1087.
- TALBOT A.R., SHIAW M.H., HUANG J.S., YANG T.S., GOO T.S., WANG S.H., CHEN C.L., SANFORD T.R. Acute poisoning with a glyphosate-surfactant herbicide ('Roundup'): a review of 93 cases. *Hum. Exp. Toxicol.*, 1991, 10(1), pp. 1-8.

- TESTUD F., GRILLET J.P. Produits phytosanitaires: intoxications aiguës et risques professionnels. Eska Ed. Paris, 2007, pp. 125-134.
- THAKUR D.S., KHOT R., JOSHI P.P., PANDHAIPANDE M., NAGPURE K. Glyphosate poisoning with acute pulmonary edema. *Toxicol. Int.*, 2014, 21, pp. 328-330.
- TOMINACK R.L., YANG G.Y., TSAI W.J., CHUNG H.M., DENG J.F. Taiwan National Poison Center survey of glyphosate-surfactant herbicide ingestions. *Clin. Toxicol.*, 1991, 29(1), pp. 91-109.
- UGARTE R. Interaction between glyphosate and mitochondrial succinate dehydrogenase. *Comput. Theor. Chem.*, 2014, 1043, pp. 54-63.
- VENUGOPAL K., SURESH C., VISHWANATH H., LINGARAJA M, BHARATH RAJ M.Y. Glyphosate: Surfactant herbicide poisoning - Is it mild?. *Medical Journal of Dr. D.Y. Patil University*, 2015, 8(6), pp.816-818.
- WANG G., FAN X.N., TAN Y.Y., CHENG Q., CHEN S.D. Parkinsonism after chronic occupational exposure to glyphosate. *Parkinsonism Relat. Disord.*, 2011, 17(6), pp. 486-487.
- WHO. Environmental Health Criteria 97 - International Programme on Chemical Safety, World Health Organization [en ligne]. Disponible sur : <http://www.inchem.org/documents/ehc/ehc/ehc97.htm> (consulté le 23/05/2020).
- XU X., JIANG J., WANG X., SHEN Z., LI R., ZHOU Z. Stereoselective metabolism and toxicity of the herbicide fluroxypyr methylheptyl ester in rats hepatocytes. *Chirality*, 2011, 23(10), pp. 860-866.
- YANG F.L., LU X. Acute obstructive fibrinous laryngotracheobronchitis induced by severe glyphosate surfactant intoxication: A case report. *World J. Emerg. Med.*, 2020, 11(2), pp. 125-126.
- ZHENG Q., YIN J., ZHU L., JIAO L., XU Z. Reversible Parkinsonism induced by acute exposure glyphosate. *Parkinsonism Relat. Disord.*, 2018, 50, p. 121.

- ZOU J.F., BAI J., SUN S.Q. Athetosis induced by acute benzene and deltamethrin poisoning in one patient. *Chin. J. Ind. Hyg. Occup. Dis.*, 2007, 25(10), pp. 615-616.
- ZOUAOUI K., DULAURENT S., GAULIER J.M., MOESCH C., LACHÂTRE G. Determination of glyphosate and AMPA in blood and urine from humans: about 13 cases of acute intoxication. *Forensic Sci. Int.*, 2013, 226(1-3), pp. 20-25.

## Liste des annexes

<u>Annexe 1</u> : Poisoning Severity Score.....	82
<u>Annexe 2</u> : Méthode d'imputabilité en toxicovigilance.....	86
<u>Annexe 3</u> : Recensement des substances actives PP présentes dans les mélanges commerciaux possédant une AMM valide (au 01/08/2019) impliqués dans les intoxications graves (2013-2017).....	88
<u>Annexe 4</u> : Tableau recensant les effets observés dans les intoxications graves (SGT3-SGT4) lors d'une exposition à la deltaméthrine, au fluroxypyr ou au glyphosate (2013-2017).....	89
<u>Annexe 5</u> : Description des cas graves (SGT3-SGT4) d'intoxication par deltaméthrine, fluroxypyr et glyphosate (2013-2017).....	91

## Annexe 1 : Poisoning Severity Score

### Poisoning Severity Score

Persson HE, Sjöberg GK, Haines JA, Pronczuk de Garbino J. – Clin.Tox., 36(3),295-213 (1998)

SYMPTOMATOLOGIE	AUCUNE	BENIGNE	MODEREE	SEVERE
	<b>PSS 0</b> Pas de symptôme ou de signe	<b>PSS 1</b> Symptômes mineurs, faibles Régressant spontanément	<b>PSS 2</b> Symptômes ou signes prononcés ou prolongés	<b>PSS 3</b> Symptômes sévères ou mettant en jeu le pronostic vital
CARDIOVASCULAIRE		Extrasystoles isolées hypoTA: discrète (PAS>80mmHg), transitoire HTA: discrète, transitoire	Bradycardie sinusale (A : 40-50 ; E : 60-80 ; nouveau-né : 80-90) Tachycardie sinusale (A: 140-180 ; E: 160-190 ; nouveau-né : 160-200) Extrasystoles fréquentes Fibrillation auriculaire/flutter BAV 1 <sup>er</sup> et 2 <sup>nd</sup> degré Allongement QRS et QTc Troubles de la repolarisation Ischémie myocardique HypoTA ; HTA	Bradycardie sinusale sévère (A<40 ; E<60 ; nouveau-né < 80) Tachycardie sinusale sévère (A>180 ; E>190 ; nouveau-né > 200) Dysrythmie ventriculaire menaçant le pronostic vital BAV III – asystolie Infarctus du myocarde Choc Crise hypertensive maligne
RESPIRATOIRE		Irritation, toux, essoufflement, dyspnée faible Bronchospasme mineur	Toux prolongée, stridor Bronchospasme, dyspnée, hypoxie nécessitant l'administration d'oxygène	Insuffisance respiratoire : bronchospasme sévère, obstruction des voies aériennes, SDRA, œdème pulmonaire, œdème de glotte, bronchopneumopathie, pneumonie, pneumothorax. <b>Radio pulmonaire</b> : anormale avec symptômes sévères

SYMPTOMATOLOGIE	AUCUNE	BENIGNE	MODEREE	SEVERE
	<b>PSS 0</b> Pas de symptôme ou de signe	<b>PSS 1</b> Symptômes mineurs, faibles Régressant spontanément	<b>PSS 2</b> Symptômes ou signes prononcés ou prolongés	<b>PSS 3</b> Symptômes sévères ou mettant en jeu le pronostic vital
DIGESTIF		<p>Vomissements, diarrhée, douleurs Irritation digestive</p> <p>Brûlure du 1<sup>er</sup> degré, ulcération minime buccale</p> <p><b>Endoscopie</b> : érythème, œdème, stade I</p>	<p>Vomissements prononcés ou prolongés, diarrhée profuse, douleur, iléus intestinal</p> <p>Brûlures du 1<sup>er</sup> degré d'une zone critique ou 2<sup>ème</sup> et 3<sup>ème</sup> degré de zone limitée</p> <p>Dysphagie</p> <p><b>Endoscopie</b> : lésions ulcérautes transmucoales, stade IIa</p>	<p>Hémorragie digestive massive</p> <p>Perforation digestive</p> <p>Brûlures du 2<sup>nd</sup> et 3<sup>ème</sup> degré étendues</p> <p>Dysphagie sévère</p> <p><b>Endoscopie</b> : lésions ulcérautes transmurales, lésions circonférentielles, perforations, stades IIb, III et IV</p>
SYSTEME NERVEUX		<p>Somnolence, vertiges, ataxie, acouphènes</p> <p><b>Glasgow</b> 12-14</p> <p>Faible agitation</p> <p>Symptômes extrapyramidaux mineurs</p> <p>Symptômes cholinergiques/anticholinergiques mineurs</p> <p>Paresthésies</p> <p>Troubles visuels et auditifs mineurs</p>	<p>Inconscience avec réponse appropriée à la douleur</p> <p><b>Glasgow</b> 8 – 11</p> <p>Apnée brève, bradypnée</p> <p>Confusion, agitation, hallucination, délire</p> <p>Convulsions localisées ou généralisées peu fréquentes, brèves</p> <p>Symptômes extrapyramidaux prononcés</p> <p>Symptômes cholinergiques/anticholinergiques prononcés</p> <p>Paralysie localisée sans atteinte des fonctions vitales</p> <p>Troubles visuels et auditifs</p>	<p>Coma profond avec réponse inappropriée à la douleur, ou absence de réponse à la douleur</p> <p><b>Glasgow</b> 3 à 7</p> <p>Dépression ou insuffisance respiratoire</p> <p>Agitation extrême</p> <p>Convulsions généralisées répétées</p> <p>Etat de mal convulsif, opisthotonos</p>
OCULAIRE		<p>Irritation, rougeur (hyperhémie conjonctivale), larmoiement</p> <p>Atteinte conjonctivale</p> <p>Œdème palpébral mineur</p>	<p>Irritation intense,</p> <p>Atteinte cornéenne limitée</p> <p>Œdème palpébral ponctué</p>	<p>Ulcération cornéenne importante</p> <p>Perforation cornéenne</p> <p>Séquelle permanente</p>

SYMPTOMATOLOGIE	AUCUNE	BENIGNE	MODEREE	SEVERE
	<b>PSS 0</b> Pas de symptôme ou de signe	<b>PSS 1</b> Symptômes mineurs, faibles Régressant spontanément	<b>PSS 2</b> Symptômes ou signes prononcés ou prolongés	<b>PSS 3</b> Symptômes sévères ou mettant en jeu le pronostic vital
CUTANE		Irritation, brûlure du 1er degré Brûlure du 2nd degré si < 10% SC	Brûlure du 2nd degré sur 10 à 50% SC (surface corporelle) chez adulte, 10 à 30 % SC chez enfant Brûlure du 3ème degré < 2% SC CÉdème régional touchant la totalité du membre	Brûlure du 2nd degré > 50% SC adulte, > 30 % SC chez enfant Brûlure du 3ème degré > 2% Surf Corps
MORSURE PIQURES		CÉdème, prurit localisé		CÉdème extensif touchant le membre et les parties adjacentes Localisation critique d'un œdème avec menace de l'intégrité des voies aériennes supérieures Nécrose étendue Douleur extrême
MUSCLES		Douleur discrète Douleur mineure à modérée Sensibilité à la palpation <b>CPK</b> : 250 – 1500 U/L	Douleur, rigidité, crampes Fasciculations Rhabdomyolyse <b>CPK</b> : 1500 – 10 000 U/L	Douleur intense ; rigidité extrême, crampes étendues Fasciculations étendues, diffuses Rhabdomyolyse avec complications <b>CPK</b> > 10 000 U/L Syndrome des loges
REINS		Protéinurie et/ou hématurie minimales	Protéinurie et/ou hématurie massives Oligurie, polyurie Créatinine sérique : 200–500 µmol/L	Insuffisance rénale, anurie Créatinine sérique > 500 µmol/L
HEMATO		Hémolyse mineure Méthémoglobinémie: 10% < metHb < 30%	Hémolyse Méthémoglobinémie: 30% < metHb < 50% troubles de la coagulation sans hémorragie anémie, leucopénie, thrombocytopénie	Hémolyse massive Méthémoglobinémie: metHb > 50% troubles de la coagulation avec hémorragie anémie, leucopénie, thrombocytopénie sévères
FOIE		ASAT, ALAT : 2 à 5x la normale	ASAT, ALAT : 5 à 50x la normale Sans signe clinique évident de dysfonction hépatique	ASAT, ALAT > 50x Normale Atteinte facteurs de la coagulation Signe clinique d'insuffisance hépatique

SYMPTOMATOLOGIE	AUCUNE	BENIGNE	MODEREE	SEVERE
	<b>PSS 0</b> Pas de symptôme ou de signe	<b>PSS 1</b> Symptômes mineurs, faibles Régressant spontanément	<b>PSS 2</b> Symptômes ou signes prononcés ou prolongés	<b>PSS 3</b> Symptômes sévères ou mettant en jeu le pronostic vital
METABOLISME		<b>Acide-base :</b> HCO <sub>3</sub> : 15- 20 ou 30-40 mmol/L pH : 7.25 – 7.32 ou 7.50-7.59 électrolytes : K : 3.0 – 3.4 ou 5.2 – 5.9 mmol/L Hypoglycémie modérée : 50 à 70 mg/dl ou 2.8 à 3.9 mmol/L Hyperthermie de courte durée	<b>Acide-base :</b> HCO <sub>3</sub> : 10-14 ou > 40 mmol/L pH : 7.15 – 7.24 ou 7.60-7.69 électrolytes : K : 2.5 – 2.9 ou 6.0 – 6.9 mmol/L Hypoglycémie modérée : 30 à 50 mg/dl ou 1.7 à 2.8 mmol/L Hyperthermie prolongée	<b>Acide-base :</b> HCO <sub>3</sub> < 10 mmol/L pH < 7.15 ou > 7.7 électrolytes : K < 2.5 ou > 7.0 mmol/L Hypoglycémie modérée < 30 mg/dl ou < 1.7 mmol/L Hyperthermie maligne Hypothermie dangereuse

## Annexe 2 : Méthode d'imputabilité en toxicovigilance



### Méthode d'imputabilité en toxicovigilance

– Version 7.6 –

L'imputabilité en toxicovigilance est un indicateur probabiliste scalaire de la force du lien existant entre une exposition à un xénobiotique et l'apparition d'un symptôme, d'un syndrome ou d'une maladie. L'indicateur a 6 modalités et 5 niveaux ; on distingue :

- Imputabilité très probable [I<sub>4</sub>]
- Imputabilité probable [I<sub>3</sub>]
- Imputabilité possible [I<sub>2</sub>]
- Imputabilité non exclue [I<sub>1</sub>]
- Imputabilité nulle [I<sub>0</sub>]
- Imputabilité non applicable [I]

Cette évaluation n'est réalisée qu'une fois l'évolution stabilisée et tous les éléments concourant à la qualification des différents facteurs connus.

Les déterminants (ou critères) qui concourent à l'imputabilité sont au nombre de 6

- **L'exposition :** Elle doit être possible [E<sub>1</sub>] ou très probable [E<sub>2</sub>] c'est-à-dire constatée éventuellement sans certitude métrologique ou analytique. L'imputabilité est nulle si elle n'existe pas [E<sub>0</sub>].
- **La symptomatologie :** Elle doit être présente [S<sub>1</sub>] et spécifiée. Si ce n'est pas le cas [S<sub>0</sub>], l'imputabilité est non applicable. Elle concerne tant des effets cliniques que paracliniques.
- **La chronologie :** La chronologie de l'apparition des symptômes par rapport à l'exposition est déterminée sur une échelle à 3 niveaux. Elle peut être évocatrice [C<sub>2</sub>], possible [C<sub>1</sub>] ou incompatible [C<sub>0</sub>].  
  
NB<sub>1</sub> : Le déterminant C est évalué indépendamment de l'exposition E. Notamment, [C<sub>1</sub>] est compatible avec [E<sub>1</sub>].  
  
NB<sub>2</sub> : C'est le délai exposition - apparition des symptômes qui est considéré et non le délai exposition - observation des symptômes.

- **La présence d'éléments objectifs de caractérisation causale :** Le lien causal est renforcé par des éléments objectifs : tests fiables, dosages du xénobiotique concordant avec le tableau observé.... Elle est évaluée sur une échelle à 3 niveaux : présence d'éléments probants [L<sub>2</sub>], absence d'éléments probants [L<sub>1</sub>] ou présence d'éléments contraires [L<sub>0</sub>].
- **L'existence d'autres hypothèses diagnostiques (diagnostics différentiels) :** L'existence ou non d'une autre hypothèse diagnostique conduisant au tableau considéré doit être prise en compte et influe sur la force du lien causal... Elle est évaluée sur une échelle à 3 niveaux : Aucune autre hypothèse ne peut être retenue [D<sub>2</sub>], absence d'éléments probants d'une autre hypothèse diagnostique ou hypothèses autres non formulées [D<sub>1</sub>] ou une autre hypothèse diagnostique est confirmée [D<sub>0</sub>].
- **Le lien extrinsèque :** Il est estimé en fonction des données de la littérature (bibliographie). Ce lien est évalué sur une échelle à 3 niveaux : lien probable [B<sub>2</sub>], lien possible [B<sub>1</sub>], jamais décrit [B<sub>0</sub>].

**Annexe 3 : Recensement des substances actives phytopharmaceutique  
présentes dans les mélanges commerciaux possédant une AMM valide (au  
01/08/2019) impliqués dans les intoxications graves (2013-2017)**

<b>Substance active PP</b>	<b>Nombre de mélanges commerciaux avec AMM valide impliqués dans un cas grave</b>
Deltamethrine	7
Fluroxypyr	6
Glyphosate (sel d'isopropylamine)	4
Triclopyr	4
Chlormequat chlorure	3
Dimethomorphe	3
Diquat dibromure	3
2,4-D (sel de diméthylamine)	2
Acide pélargonique	2
Cloquintocet-mexyl	2
Dichlorprop-p (sel de diméthylamine)	2
Dimethenamid-p	2
MCPA (sel de diméthylamine)	2
Mecoprop-p (sel de diméthylamine)	2
Thiaclopride	2
2,4-D ester 2-éthylhexyl	1
Amidosulfuron	1
Bacillus Thuringiensis	1
Clodinafop-propargyl	1
Cuivre sulfate	1
Cyazofamid	1
Dichlorprop-p ester 2-éthylhexyl	1
Diflufenican	1
Disodium phosphonate	1
Florasulam	1
Flufénacet	1
Fluopyram	1
Folpel	1
Fosetyl Aluminium	1
Glyphosate (sel de potassium)	1
Huile de colza estérifiée	1
Imidaclopride	1
Lambda Cyhalothrine	1
Lécithines	1
Mancozèbe	1
Mepiquat chlorure	1
Métazachlore	1
Metsulfuron méthyl	1
Pendiméthaline	1
Pirimicarb	1
Pyraclostrobine	1
Pyrimethanil	1
Pyroxsulam	1
Quinmérac	1
Quinoxifen	1
Soufre	1
Trifloxystrobine	1
Zirame	1
<b>Total</b>	<b>79</b>

**Annexe 4 : Tableau recensant les effets observés dans les intoxications graves (SGT3-SGT4) par deltaméthrine, fluroxypyr et glyphosate (2013-2017)**

<b>Substance active PP</b>	<b>CIBLE</b>	<b>EFFET</b>
<b>Deltaméthrine</b> (n=13)	Système cardiovasculaire	Hypotension artérielle (4) ; Saignement (1) ; Tachycardie (1)
	Systèmes hépatique et rénal	Atteinte rénale (2) ; Atteinte hépatique (1)
	Système musculaire	Myopathie (2)
	Système nerveux	Trouble de la conscience (9) ; Altération de l'état général (2) ; Mydriase (1) ; Céphalées (1) ; Clonies et mouvements anormaux (hors convulsions et état de mal convulsif) (1) ; Convulsions (2) ; Hyperexcitabilité psychique et troubles psychodysléptiques (2) ; Malaise (1) ; Somnolence / obnubilation (1)
	Systèmes oro-digestif et urinaire	Vomissements (4) ; Nausées (1) ; Syndrome digestif occlusif (1) ; Syndrome douloureux abdominal (1)
	Système respiratoire	Pneumopathie d'inhalation (2) ; Irritation du tractus respiratoire (1)
	Syndrome	Syndrome cholinergique (3) ; Syndrome extrapyramidal (1) ; Syndrome sympathomimétique (1)
	Perturbation du bilan biologique	Trouble du milieu intérieur (4) ; Anémie (1) ; Leucopénie (1) ; Pancytopénie (1) ; Thrombopénie (1)
	Autre	Hyperthermie (1) ; Hypothermie (1) ; Hypothermie (1) ; Trouble de l'acuité visuelle (1) ; Hypoglycémie (1)
<b>Fluroxypyr</b> (n=6)	Système cardiovasculaire	Bradycardie (1) ; Hypertension artérielle (1) ; Hypotension artérielle (1) ; Trouble de la conduction cardiaque (BAV) (1) ; Trouble du rythme (1)
	Systèmes hépatique et rénal	Atteinte rénale (2) ; Atteinte hépatique (1)
	Système nerveux	Céphalées (1) ; Trouble de la conscience (1)
	Systèmes oro-digestif et urinaire	Œsophagite (1) ; Syndrome douloureux abdominal (1) ; Syndrome gastroentérique (1) ; Vomissements (1) ; Lésion corrosive digestive (1)
	Système respiratoire	Pneumopathie d'inhalation et de surinfection (3) ; Irritation du tractus respiratoire (3) ; Détresse respiratoire (1) ; Hypoxie (1)
	Perturbation du bilan biologique	Thrombopénie (2) ; Trouble du milieu intérieur (2) ; Anémie (1) ; Leucopénie (1) ; Pancytopénie (1)
	Autre	Asthénie (1) ; Hypercrinie sauf voie oculaire (1) ; Hypothermie (1) ; Myélodysplasie (1)

<b>Glyphosate</b> (n=47)	Système cardiovasculaire	Hypotension artérielle (22) ; Bradycardie (6) ; Tachycardie (6) ; Arrêt cardiaque (6) ; Saignement (3) ; Trouble du rythme (2) ; Collapsus (2) ; Cyanose (1) ; Insuffisance cardiaque (1) ; Thrombose artérielle et capillaire (1)
	Systèmes hépatique et rénal	Atteinte rénale (20) ; Atteinte hépatique (5) ; Cholestase (3)
	Système musculaire	Myopathie (2)
	Système nerveux	Trouble de la conscience (23) ; Œil anticholinergique (7) ; Convulsions (6) ; Somnolence / obnubilation (4) ; Altération de l'état général (2) ; Confusion mentale (2) ; Hyperexcitabilité psychique et troubles psychodysleptiques (2) ; Aphasie (1) ; Céphalées (1) ; Hypertension intracrânienne (1) ; Paralyse faciale (1) ; Syndrome méningé (1)
	Systèmes oro-digestif et urinaire	Vomissements (13) ; Lésion corrosive digestive (8) ; Syndrome douloureux abdominal (8) ; Douleurs digestives hautes (5) ; Syndrome gastro-entérique (5) ; Anurie (6) ; Colite avec distension du grêle (1) ; Dysphagie (1) ; Erythème gastrique grade 1 (2) ; Nausées (1) ; Œdème buccal (1) ; Œsophagite (5) ; Tumeur des voies urinaires (1)
	Système respiratoire	Détresse respiratoire (19) ; Pneumopathie (15) ; Irritation du tractus respiratoire (11) ; Hypoxie (4) ; Atelectasie (1) ; Broncho-pneumopathie (1) ; Embolie Pulmonaire (1)
	Perturbation du bilan biologique	Trouble du milieu intérieur (22) ; Thrombopénie (5) ; Anémie (3) ; Hyperleucocytose (3)
	Syndrome	Syndrome anticholinergique (1) ; Syndrome grippal (1) ; Syndrome interstitiel bilatéral (1) ; Syndrome neurogène périphérique - atteinte motrice (1) ; Syndrome neurogène périphérique - atteinte sensitive (1)
	Autre	Hypercrinie (sauf voie oculaire) (12) ; Hyperthermie (6) ; Hypothermie (3) ; Dysphonie (2) ; Dysesthésie (1) ; Eruption cutanée d'origine irritative (1) ; Hypoglycémie (1) ; Myélodysplasie (1) ; Œdème généralisé (1) ; Trouble de l'acuité visuelle (1)

**Annexe 5 : Description des cas graves (SGT3-SGT4) d'intoxication par deltaméthrine, fluroxypyr et glyphosate (2013-2017)**

Sexe Age Année Région	Substances/ Spécialités Voie Circonstance Imputabilité	Signes cliniques et biologiques Gravité	Commentaires
<b>Deltaméthrine</b>			
<p><b>Cas n°1</b></p> <p><b>H</b> <b>48</b></p> <p><b>2015</b> <b>La Réunion</b></p>	<p>Deltaméthrine</p> <p>Metformine</p> <p>Orale Volontaire</p> <p>Imputabilité possible <i>S1, E1, C2, L1, D1, B1</i></p>	<p>Tachycardie Hypotension</p> <p>Insuffisance rénale aiguë Rhabdomyolyse</p> <p>Tremblement général / Frissons Glasgow 5 Mydriase Hypertonie</p> <p>Pneumopathie d'inhalation</p> <p>Hypoglycémie Acidose lactique Hypothermie</p> <p>Hémorragie intestinale / méléna</p> <p>Décès <b>Gravité forte (SGT4)</b></p>	<p><i>Antécédents : pancréatite chronique calcifiante, gastrite chronique atrophique, œsophagite peptique grade 2, hernie hiatale par enroulement, amygdalectomie, cure de varices, éthylisme sevré depuis 12 ans, tabagisme sevré depuis 2 ans, DNID, HTA</i></p> <p><b>H0</b> : Ingestion volontaire de 225 mL d'un phytopharmaceutique à base de deltaméthrine (15 g/L)</p> <p><b>H1.5</b> : Glasgow 5, hypoglycémie sévère (0,25 g/L), hypothermie (34°C), mydriase, épisodes d'hypertonie et de tremblements régressifs sous clonazépam.</p> <p>Au SAU, intubation orotrachéale puis ventilation mécanique. RP : opacités floconneuses diffuses bilatérales. SNG avec aspiration sanglante. Biologie : insuffisance rénale aiguë (créatinine : 203 µmol/L), hyperleucocytose (34 G/L dont PNN=29 G/L) et acidose lactique (pH : 7.19, lactates : 7.5), CPK : 2028 UI/L.</p> <p>Survenue d'une hypotension motivant une expansion volémique. Mise en œuvre d'une épuration devant la persistance d'une oligoanurie malgré le remplissage. Réveil difficile à l'arrêt de la sédation.</p> <p><b>J3</b> : IRM cérébral : lésions compatibles avec une étiologie toxique (pyréthriinoïdes ou solvant co-formulant) et / ou secondaires à l'hypoglycémie. Ces lésions ont pu être à l'origine d'une crise d'épilepsie prolongée, cause d'une chute (présence d'un hématome postérieur).</p> <p><b>J11</b> : Trachéotomie percutanée sans complication sur le terrain cérébroléso.</p> <p>Pneumopathie d'inhalation</p> <p><b>J24</b> : IRM cérébral stabilisé, voire régression des lésions. Pas d'épilepsie à l'EEG mais un aspect compatible avec un coma métabolique. Poursuite des séances de dialyse jusqu'à ce jour.</p> <p><b>J37</b> : Décès. Décision de limitation des soins devant l'absence de récupération neurologique.</p> <p><i>DIG : gastrostomie d'alimentation</i> <i>Hémato : déglobulisation sans extériorisation avec anémie à 6.5 g/dL sur probable thrombose</i></p>
<p><b>Cas n°2</b></p> <p><b>H</b> <b>63</b></p> <p><b>2017</b> <b>La Réunion</b></p>	<p>Deltaméthrine</p> <p>Orale Accidentelle</p> <p>Imputabilité probable <i>S1, E2, C2, L1, D1, B2</i></p>	<p>Glasgow 7</p> <p>Vomissements</p> <p><b>Gravité forte (SGT3)</b></p>	<p><i>Antécédent : Handicap mental</i></p> <p><b>H0</b> : Ingestion d'environ 150 mL d'un insecticide à base de deltaméthrine (15 g/L) avec pour adjuvant du propylène glycol (11,76%).</p> <p><b>H3</b> : Survenue d'un épisode de vomissements. Traitement symptomatique par IPP et réhydratation.</p> <p><b>H4.75</b> : Dépression du SNC : Score de Glasgow égal à 7. Intubation / ventilation, dialyse discutée, fomépizole.</p> <p>Évolution inconnue, patient perdu de vue.</p>

<p><b>Cas n°3</b></p> <p><b>H</b> <b>56</b></p> <p><b>2016</b> <b>Occitanie</b></p>	<p>Deltaméthrine Thiophanate-méthyl zirame</p> <p>Inhalation Accidentelle</p> <p>Imputabilité non exclue (douteuse) S1, E2, C1, L1, D0, B0</p>	<p>Asthénie</p> <p>Hépatite</p> <p>Iléus paralytique - météorisme / occlusion,</p> <p><b>Gravité forte</b> <b>(SGT3)</b></p>	<p><i>Contexte professionnel</i></p> <p><b>J0</b> : Épandage d'un carbamate à base de zirame (concentration inconnue) <b>J7</b> : Épandage de pyréthriinoïdes à base de deltaméthrine (15 g/L) <b>J9</b> : Épandage de carbamates l'un à base de thiophanate-méthyl (450 g/L) et l'autre à base de zirame (concentration inconnue) <b>J19</b> : Épandage d'un carbamate à base de zirame (concentration inconnue) <b>J20</b> : Épandage d'un carbamate à base de thiophanate-méthyl (450 g/L). Survenue d'une asthénie, d'un ictère et des transaminases à 40 N, TP 76%. (Chronologie imprécise)</p> <p>Diagnostic d'hépatite auto-immune favorisé.</p>
<p><b>Cas n°4</b></p> <p><b>H</b> <b>82</b></p> <p><b>2015</b> <b>Nouvelle</b> <b>Aquitaine</b></p>	<p>Glyphosate Deltaméthrine</p> <p>Inhalation + Oculaire Accidentelle</p> <p>Imputabilité non exclue (douteuse) S1, E2, C1, L1, D0, B0</p>	<p>Céphalées</p> <p>Diplopie Cécité corticale</p> <p>Nausées</p> <p><b>Gravité forte</b> <b>(SGT3)</b></p>	<p><b>J0</b> : Pulvérisation d'un mélange à base de 40 mL d'un aminophosphonate à base de glyphosate (360 g/L sous forme de sel d'isopropylamine) et de 75 mL d'un pyréthriinoïde à base de deltaméthrine (15 g/L), dans un abri de jardin. Asymptomatique dans les heures qui suivent. <b>J1</b> : Survenue de céphalées en hémicranie, s'aggravant sur 2 à 3 jours. Apparition de nausées et d'une diplopie <b>J10</b> : Diagnostic d'une diplopie verticale intermittente avec amaurose droite et diplopie gauche <b>J29</b> : Diagnostic d'une maladie de Horton. Cécité complète.</p>
<p><b>Cas n°5</b></p> <p><b>H</b> <b>73</b></p> <p><b>2014</b> <b>Provence</b> <b>Alpes Côte</b> <b>d'Azur</b></p>	<p>Deltaméthrine</p> <p>Accidentelle Inhalation</p> <p>Imputabilité non exclue (douteuse) S1, E2, C1, L1, D0, B2</p>	<p>Hypotension</p> <p>Polypnée Gêne respiratoire</p> <p>Vomissements</p> <p>Glasgow 11 Vertiges</p> <p>Hyperthermie &gt; 41°</p> <p><b>Gravité forte</b> <b>(SGT3)</b></p>	<p><b>J0</b> : Pulvérisation avec port d'EPI vraisemblablement d'un pyréthriinoïde à base de deltaméthrine (25 g/L), doute sur le produit, durée d'exposition inconnue. Survenue d'un épisode de vomissements et d'une gêne respiratoire. <b>J1</b> : Appel SAMU pour des vertiges. 6 heures plus tard, le patient en réanimation : Glasgow 11, température corporelle à 41°2, hypotension (corrigée par expansion volémique), polypnée</p>
<p><b>Cas n°6</b></p> <p><b>H</b> <b>43</b></p> <p><b>2014</b> <b>Pays de la</b> <b>Loire</b></p>	<p>ARCHIPEL® ARIANE HERBICIDE® CELIO LIQUIDE® DECIS® HERBOGIL LIQUIDE D® HORIZON® OGAM® Lindane</p> <p>Cutanée + Inhalation Accidentelle</p> <p>Imputabilité non exclue (douteuse) S1, E2, C1, L1, D1, B0</p>	<p>Asthénie</p> <p>Anémie Pancytopenie Thrombopénie Leucopénie</p> <p><b>Gravité forte</b> <b>(SGT3)</b></p>	<p><i>Antécédents : tabagisme ; hypercholestérolémie non traitée. Agriculteur de profession.</i></p> <p>Exposition, avec port d'EPI, aux substances actives PP suivantes :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- iodosulfuron méthyl sodium (30 g/kg)</li> <li>- mesosulfuron méthyl (30 g/kg)</li> <li>- clodinafop-propargyl (100 g/L)</li> <li>- cloquintocet-mexyl (25 g/L)</li> <li>- dinoterbe sous forme de sel de diéthanolamine (250 g/L)</li> <li>- clopyralid (23,3 g/L)</li> <li>- MCPA ester de 2-ethylhexyl (266,7 g/L)</li> <li>- fluroxypyr ester 1-méthylheptyl (60 g/L)</li> <li>- deltaméthrine (25 g/L)</li> <li>- tebuconazole (250 g/L)</li> <li>- kresoxim methyl (125 g/L)</li> <li>- epoxiconazole (125 g/L)</li> <li>- lindane</li> </ul> <p>Diagnostic d'une pancytopenie à moelle pauvre. Traitement par cure de sérum antilymphocytaire SAL pendant 4 jours associé à des corticoïdes et à une transfusion érythrocytaire.</p>

<p><b>Cas n°7</b></p> <p><b>H</b> <b>63</b></p> <p><b>2013</b> <b>Nouvelle</b> <b>Calédonie</b></p>	<p>Organo-phosphorés Deltaméthrine</p> <p>Pesticide contre les animaux</p> <p>Cutanée + Inhalation Accidentelle</p> <p>Imputabilité non exclue (douteuse) S1, E2, C1, L1, D1, B1</p>	<p>Syndrome extrapyramidal / syndrome parkinsonien</p> <p><b>Gravité forte (SGT3)</b></p>	<p><i>Ancien employé municipal affecté à la lutte anti-vectorielle durant 15 ans.</i></p> <p><b>1988 – 2003</b> : Exposition à plusieurs PPP, notamment des pyréthriinoïdes (deltaméthrine), des organophosphorés (malathion), en quantités importantes et sans notion de port de protection individuelle.</p> <p><b>2008</b> : Survenue d'un syndrome Parkinsonien. IRM cérébral normal écartant une origine vasculaire, métabolique ou traumatique.</p>
<p><b>Cas n°8</b></p> <p><b>H</b> <b>86</b></p> <p><b>2013</b> <b>Auvergne</b> <b>Rhône-Alpes</b></p>	<p>Dichlorvos Deltaméthrine</p> <p>Orale Volontaire</p> <p>Imputabilité probable S1, E2, C1, L1, D1, B2</p>	<p>Hypotension</p> <p>Pneumopathie d'inhalation et de surinfection Encombrement / hypersécrétion</p> <p>Convulsions / crises cloniques Glasgow 11 Myosis</p> <p>Vomissements Hypersialorrhée Larmolement Acidose lactique</p> <p><b>Gravité forte (SGT3)</b></p>	<p><u>Antécédents</u> : <i>psychiatrique, pose de pace maker, DNID Agriculteur retraité.</i></p> <p>La famille rapporte l'ingestion volontaire d'un demi-litre d'un organophosphoré à base de dichlorvos (500 g/L)</p> <p><b>H0</b> : Glasgow 11. Vomissements profus à l'odeur caractéristique du produit, hypersialorrhée, larmolement, hypersécrétion bronchique, myosis serré. FC 88 bpm, PA 167/46. Intubé/ventilé.</p> <p>En réanimation : myoclonies, acidose lactique (pH : 7,21 et lactates à 5,5 mmol/L, bicarbonates à 16 mmol/L, paO2 à 139 mmHg). Administration d'atropine, de midazolam et de bicarbonates.</p> <p><b>H7</b> : Fréquence cardiaque normalisée, pH à 7,28.</p> <p><b>H9-H17</b> : Hypotension cédant au remplissage et à l'administration de noradrénaline. Traitement par atropine.</p> <p><b>J1</b> : Amélioration clinique, absence de myosis, larmolement. <b>J3</b> : Extubation.</p> <p><b>J4</b> : Aggravation respiratoire, traitement antibiotique d'une pneumopathie de surinfection <b>J6</b> : Intubation. <b>J8</b> : Extubation et guérison</p> <p><u>Analyses toxicologiques</u> : Dosage des cholinestérasas plasmatiques et globulaires normal à J1. Le patient rapporte lui-même la prise d'un produit à base de deltaméthrine (15 g/L), non concordant avec les signes cliniques observés.</p>
<p><b>Cas n°9</b></p> <p><b>H</b> <b>72</b></p> <p><b>2017</b> <b>Pays de la Loire</b></p>	<p>Deltaméthrine Myclobutanil Glyphosate</p> <p>Alcool AOTAL® LAROXYL® SERESTA® VOLTARENE LP® Atorvastatine BIPRETERAX® Pantoprazole</p> <p>Orale Volontaire</p> <p>Imputabilité probable S1, E1 C2, L1, D1, B2</p>	<p>Hypotension artérielle</p> <p>Agitation Etat de mal convulsif Glasgow 3</p> <p>Insuffisance rénale aiguë Rhabdomyolyse</p> <p>Vomissements</p> <p>Acidose lactique</p> <p><b>Gravité forte (SGT3)</b></p>	<p><u>Antécédents</u> : <i>Ethylisme chronique, HTA, prothèse totale de hanche bilatérale.</i></p> <p><b>H0</b> : Ingestion d'alcool, de médicaments et de plusieurs PPP à base de glyphosate (360 g/L sous forme de sel d'isopropylamine) ; un pyréthriinoïde à base de deltaméthrine (25 g/L) ; un triazole à base de myclobutanil (45 g/L). Mouvements convulsifs et vomissements</p> <p><b>H3</b> : Glasgow 3, PA 94/44, FC 78 bpm, SpO2 99% (AA) dextro 2,59 g/L, crise convulsive généralisée cédant sous clonazépam. Intubé/ventilé/sédaté.</p> <p>Puis 4 crises convulsives réfractaires aux benzodiazépines mais cédant au thiopental. Instabilité hémodynamique rebelle au remplissage et à la noradrénaline. En réanimation, acidose lactique et insuffisance rénale (138 µmol/L). FOGD : pas de lésion corrosive observée.</p> <p><b>J1</b> : Extubé, normalisation des lactates, aggravation de l'insuffisance rénale (278 µmol/L). <b>J3</b> : Augmentation des CPK et des troponines puis baisse progressive. Récupération de l'insuffisance rénale. <b>J4</b> : Acidose métabolique corrigée par alcalinisation</p>

<p><b>Cas n°10</b></p> <p><b>H</b> <b>45</b></p> <p><b>2017</b> <b>Pays de la Loire</b></p>	<p>Deltaméthrine</p> <p>Orale Volontaire</p> <p>Imputabilité probable <i>S1, E1, C2, L1, D1, B2</i></p>	<p>Tachycardie</p> <p>Syndrome de détresse respiratoire aiguë</p> <p>Convulsions / crises cloniques Glasgow 9 Agitation / excitation</p> <p>Vomissements Douleur digestive</p> <p>Acidose métabolique</p> <p><b>Gravité forte (SGT3)</b></p>	<p><u>Antécédents</u> : éthylisme chronique sévère, pancréatite alcoolique, HTA, diabète non insulino-dépendant, obésité.</p> <p><u>Traitement chronique</u> : Januvia®, metformine, esomeprazole, gabapentine, Dipiperon®, Xanax®, sertraline, nicotinamide, pyridoxine, tramadol.</p> <p><b>H0</b> : Ingestion volontaire de 225 mL d'un PPP à base de pyréthriinoïdes de synthèse (deltaméthrine à 15 g/L), de propylène glycol (11%), de cyclohexanone (11%) et benzoate de benzyle (11%). Vomissements.</p> <p><b>H3.5</b> : Au SAU : Glasgow 9, agité, vomissements, convulsions. Tachycardie (109 bpm), PA 102/55, Lactates 6,60 mmol/L. Intubé/ventilé, transfert en réanimation.</p> <p><b>J1</b> : Correction de l'acidose et de l'hyperlactacidémie.</p> <p>Survenue d'une détresse respiratoire liée à une intubation sélective avec atelectasie complète du poumon (inhalation non exclue). Extubé.</p> <p><b>J2-J3</b> : Morphiniques pour traiter des douleurs digestives. FOGD sans particularité. Evolution favorable.</p>
<p><b>Cas n°11</b></p> <p><b>H</b> <b>72</b></p> <p><b>2016</b> <b>Auvergne Rhône-Alpes</b></p>	<p>Deltaméthrine</p> <p>Orale Volontaire</p> <p>Imputabilité non exclue (douteuse) <i>S1, E1, C1, D1, L1, B1</i></p>	<p>Hypertension artérielle</p> <p>Glasgow 3 Fasciculations / myoclonies Myosis Mouvements anormaux des globes oculaires (nyctagmus)</p> <p>Diarrhée Hypersudation Hypersialorrhée</p> <p><b>Gravité forte (SGT3)</b></p>	<p><u>Antécédent</u> : DNID, AVC ischémique, troubles psychiatriques, démence vasculaire tabagisme sévère.</p> <p>Ingestion d'un PPP à base de pyréthriinoïdes de synthèse (deltaméthrine à 15 g/L)</p> <p><b>J0</b> : Prise en charge SAMU pour suspicion d'intoxication par un organo-chloré : Glasgow 3, myosis, diarrhée, hypersialorrhée, sueurs profuses, crises cloniques, nyctagmus horizontal lent, pouls à 80 et PA à 200/130. Intubation/ventilation et sédation. In fine, objectivation de la prise d'un PPP à base de deltaméthrine (15 g/L).</p> <p><b>J1</b> : Amélioration spontanée de l'état clinique sans atropine ou pralidoxime. Glasgow 10.</p> <p><b>J4</b> : Extubation. Evolution neurologique favorable.</p> <p><u>Analyses toxicologiques</u> :</p> <p><b>H7</b> : cholinestérasas plasmatiques : 18 %</p>
<p><b>Cas n°12</b></p> <p><b>F</b> <b>60</b></p> <p><b>2015</b> <b>Bretagne</b></p>	<p>Deltaméthrine Hepténophos</p> <p>Orale Volontaire</p> <p>Imputabilité très probable <i>S1, E1, C1, L2, D1, B2</i></p>	<p>Hypertension artérielle Tachycardie</p> <p>Glasgow 4 Somnolence / obnubilation Convulsions / crises cloniques</p> <p>Myosis Hypersialorrhée Vomissements</p> <p><b>Gravité forte (SGT3)</b></p>	<p><u>Antécédents</u> : bipolaire, HT, leucopathie vasculaire, suspicion de syndrome de Raynaud. Conjoint agriculteur</p> <p>Ingestion en quantité inconnue d'un PPP à base d'un pyréthriinoïdes (deltaméthrine à 25 g/L) et d'un organophosphoré (hepténophos 400 g/L).</p> <p><b>H0</b> : Perte d'urines et de selles, hypersialorrhée.</p> <p><b>H0.5</b> : Au SAU : vomissements, tachycardie (117 bpm), hypertension (16/8) et myosis réactif. Score de Glasgow chute à 4. Transfert en réanimation.</p> <p><b>H19</b> : Intubation/sédation</p> <p><b>H27</b> : Aucune amélioration sur le plan neurologique, tachycardie (100-110 bpm), CPK à 42 UI/L. Dosage benzodiazépines positif. Traitement par contrathion sur suspicion d'intoxication par organophosphorés.</p> <p><b>J2</b> : Extubé, poursuite du traitement par contrathion (0,5 g/h). Absence de tachycardie.</p> <p><b>J4</b> : Arrêt du contrathion.</p> <p><b>J5</b> : Retour à domicile, identification confirmée du PPP en cause.</p> <p><u>Analyses toxicologiques</u> :</p> <p><b>H12</b> : cholinestérasas plasmatiques effondrées (&lt;0,2 UI/L).</p>

<p><b>Cas n°13</b></p> <p><b>H</b> <b>49</b></p> <p><b>2013</b> <b>Réunion</b></p>	<p>Insecticide</p> <p>Eurobiol 25000 U Gelule gastro-résistante® Lexomil 6 mg comprimé®</p> <p>Orale Volontaire</p> <p>Imputabilité non exclue (douteuse) <i>S1, E1, C1, L1, D1, B1</i></p>	<p>Hypotension artérielle inférieure à 80mm Hg</p> <p>Glasgow 3</p> <p>Mydriase</p> <p><b>Gravité forte (SGT3)</b></p>	<p><u>Antécédents</u> : <i>éthylisme chronique vraisemblable, dépression.</i></p> <p><b>J0</b> : Ingestion possible d'un PPP à base de pyréthrianoïdes de synthèse (deltaméthrine et tétraméthrine), informations peu précises. Glasgow 3, mydriase et hypotension. Intubation / ventilation, sédation et noradrénaline.</p> <p><b>J1</b> : Réanimation non spécifique ; poursuite de la ventilation mécanique. Arrêt de la noradrénaline.</p> <p><b>J4</b> : Absence de convulsion et de perturbation de l'ECG. Extubé.</p>
<b>Fluroxypyr</b>			
<p><b>Cas n°14</b></p> <p><b>F</b> <b>89</b></p> <p><b>2016</b> <b>Grand Est</b></p>	<p>Fluroxypyr Triclopyr</p> <p>Accidentelle Inhalation</p> <p>Imputabilité non exclue (douteuse) <i>S1, E2, C1, L1, D1, B1</i></p>	<p>Hypertension artérielle</p> <p>Céphalées</p> <p>Gêne respiratoire</p> <p><b>Gravité forte (SGT3)</b></p>	<p><b>H0</b> : Pulvérisation d'un PPP dilué à base de triclopyr (60 g/L) et de fluroxypyr (20 g/L) pendant 30 minutes en plein air. EPI : port de gants.</p> <p><b>H2</b> : Survenue de céphalées et d'une gêne respiratoire.</p> <p><b>J3</b> : Consultation devant persistance des symptômes. Poussée tensionnelle à 200 mmHg.</p> <p><b>J5</b> : Evolution favorable</p>
<p><b>Cas n°15</b></p> <p><b>H</b> <b>Inconnu</b></p> <p><b>2014</b> <b>Nouvelle Aquitaine</b></p>	<p>Produits PPP</p> <p>Accidentelle Cutanée + Inhalation</p> <p>Imputabilité non exclue (douteuse) <i>S1, E2, C1, L1, D1, B0</i></p>	<p>Hépatite</p> <p>Thrombopénie Myélodysplasie</p> <p><b>Gravité forte (SGT3)</b></p>	<p><u>Antécédent</u> : <i>tabagisme Viticulteur de profession</i></p> <p>Durant 3 ans, manipulation de nombreux produits PP à base de : Aclonifène (500 g/L) ; Isoxaflutole (75 g/L) ; Atrazine (144 g/L, 500 g/L, 300 g/L) ; Glufosinate ammonium (150 g/L) ; Flufénoxuron (100 g/L) ; Zinebe (7%) ; sulfate de Cuivre (17%) ; Glyphosate (360 g/L) ; Pyrifénox (200 g/L) ; Chlorméphos (5%) ; Fenpropathrine (100 g/L) ; Diméthomorphe (150 g/L, 113g/kg) ; Triclopyr (60 g/L) ; Fluroxypyr (20 g/L, 200 g/L) ; Dinocap (350 g/L) ; Flazasulfuron (25 %) ; Bentazone (300 g/L) ; Alachlore (336 g/L et 480 g/L) ; Quinoxifène ( 250 g/L) ; Métaldéhyde (5%) ; Soufre (800 g/kg, 825 g/L) ; Propargite (570 g/L) ; Folpel (600 g/kg, 200 g/L, 500 g/L, 25%) ; Azoxystrobine (93,5 g/L) ; Fosetyl aluminium (44 %, 35 %, 50 %) ; Mancozèbe (26 %, 35 %) ; Pyriméthanyl (400 g/L) ; Dicofol (13,2 %) ; Méthomyl (16 %) ; Fenizon (13,2 %) ; Bifenthrine (100 g/L) ; Sulfosate (480 g/L) ; Cymoxanil (2,4 %, 4 %, 60 g/L) ; Diuron (165 g/L) ; Simazine (80 g/L) ; Huiles blanches de pétrole (360 g/L) ; Chlorothalonil (200 g/L) ; Fenpropathrine (100 g/L), Clofentézine (200 g/L), Bromoxnyl ester octanoïque (10 %), Pyridate (30 %), Zirame (90 %).</p> <p>Survenue d'une myélodysplasie de type AREB (état pré-leucosique) associée à une thrombopénie (plaquettes : 56000/mm<sup>3</sup>).</p> <p>Bilan hépatique perturbé, fonction rénale normale.</p> <p>Au total, abstention thérapeutique et suivi du patient.</p>
<p><b>Cas n°16</b></p> <p><b>H</b> <b>60</b></p> <p><b>2014</b> <b>Occitanie</b></p>	<p>Fluroxypyr Triclopyr</p> <p>Accidentelle Cutanée + Inhalation</p> <p>Imputabilité non exclue (douteuse) <i>S1, E2, C1, L1, D1, B1</i></p>	<p>Syndrome de détresse respiratoire aiguë</p> <p>Pneumopathie Toux</p> <p>Hypoxie</p> <p><b>Gravité forte (SGT3)</b></p>	<p><b>H0</b> : Manipulation pendant une demi-heure d'une dilution d'un PPP à base de triclopyr (60 g/L) et fluroxypyr (20 g/L) avec une seringue. Exposition cutanée des mains.</p> <p><b>H5</b> : Toux</p> <p>Quelques jours plus tard : pneumopathie interstitielle diffuse avec hypoxie.</p>

<p><b>Cas n°17</b></p> <p><b>H</b> <b>43</b></p> <p><b>2014</b> <b>Pays de la Loire</b></p>	<p>PPP</p> <p>Cutanée + Inhalation Accidentelle</p> <p>Imputabilité non exclue (douteuse) S1, E2, C1, L1, D1, B0</p>	<p>Asthénie</p> <p>Anémie Pancytopenie Thrombopénie Leucopénie</p> <p><b>Gravité forte (SGT3)</b></p>	<p><i>Antécédents : tabagisme ; hypercholestérolémie non traitée. Agriculteur de profession.</i></p> <p>Exposition, avec port d'EPI, aux substances actives PP suivantes :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- iodosulfuron méthyl sodium (30 g/kg)</li> <li>- mesosulfuron méthyl (30 g/kg)</li> <li>- clodinafop-propargyl (100 g/L)</li> <li>- cloquintocet-mexyl (25 g/L)</li> <li>- dinoterbe sous forme de sel de diéthanolamine (250 g/L)</li> <li>- clopyralid (23,3 g/L)</li> <li>- MCPA ester de 2-ethylhexyl (266,7 g/L)</li> <li>- fluroxypyr ester 1-méthylheptyl (60 g/L)</li> <li>- deltamethrine (25 g/L)</li> <li>- tebuconazole (250 g/L)</li> <li>- kresoxim methyl (125 g/L)</li> <li>- epoxiconazole (125 g/L)</li> <li>- lindane</li> </ul> <p>Diagnostic d'une pancytopenie moelle pauvre. Traitement par cure de sérum antilymphocytaire SAL pendant 4 jours associé à des corticoïdes et à une transfusion érythrocytaire.</p>
<p><b>Cas n°18</b></p> <p><b>H</b> <b>50</b></p> <p><b>2016</b> <b>La Réunion</b></p>	<p>2,4-D sel de diméthylamine Fluroxypyr Glyphosate Alcool</p> <p>Orale Volontaire</p> <p>Imputabilité probable S1, E1, C2, L1, D1, B2</p>	<p>Tachycardie</p> <p>Insuffisance rénale aiguë</p> <p>Vomissements Douleur épigastrique Lésion corrosive digestive</p> <p>Dyspnée Polypnée Pneumopathie d'inhalation et de surinfection</p> <p>Acidose métabolique lactique</p> <p>Hypothermie</p> <p><b>Gravité forte (SGT3)</b></p>	<p><i>Antécédent : HTA Agriculteur de profession</i></p> <p><b>H0</b> : Ingestion volontaire d'environ 1,5 L de 3 PPP à base de 2,4-D sel de diméthylamine (600 g/L), fluroxypyr (200 g/L), de glyphosate (360 g/L sous forme de sel d'isopropylamine). Survenue rapide de 2 épisodes de vomissements. <b>H3.5</b> : Tachycardie (100 bpm), SpO2 à 95% en air ambiant, polypnée à 41/min, épigastralgie, hypothermie 35°C. Acidose métabolique lactique (pH à 7,19, PCO2 à 28, HCO3 à 10,7 mmol/L, un BE à -17,5, des lactates à 5,10 mmol/L). Insuffisance rénale aiguë (créatinine à 188 µmol/L). Hémoc concentration majeure avec une hyper-protidémie à 101 g/L, une hémoglobine à 20,5 g/dL. Aggravation de l'acidose métabolique avec apparition d'une hyperkaliémie (6 mmo/L) avec modification de l'ECG en rapport. Traitement par gluconate de calcium, insuline et glucose.</p> <p>En réanimation : Vomissements répétés et douleur épigastrique. Dégradation respiratoire, majoration de l'oxygénorequérance et de l'acidose (pH : 7,08), intubation orotrachéale sous kétamine et rocuronium Pose d'un cathéter d'épuration extra rénale jugulaire interne droite et mise en route d'une épuration extrarénale ; Soutien hémodynamique par petites doses de noradrénaline post intubation. FOGD : lésions caustiques de grade 1 de l'œsophage et de grade 2A de l'estomac. Amélioration des constantes hémodynamiques, sevrage des amines. Survenue d'une pneumopathie de surinfection traitée par amoxicilline/acide clavulanique. <b>J2</b> : Extubation, normalisation du bilan rénal après 12h d'épuration extra rénale, reprise d'une diurèse. <b>J5</b> : Evolution favorable.</p>
<p><b>Cas n°19</b></p> <p><b>H</b> <b>61</b></p> <p><b>2015</b> <b>Pays de la Loire</b></p>	<p>Glyphosate 2,4-D Triclopyr Fluroxypyr</p> <p>Escitalopram Oxazépam</p> <p>Orale Volontaire</p>	<p>Bradycardie Hypotension Trouble de la conduction cardiaque (BAV)</p> <p>Glasgow 6</p> <p>Insuffisance rénale</p>	<p><i>Antécédents : HTA, syndrome dépressif</i></p> <p>Ingestion vraisemblable de PPP à base de glyphosate, 2,4-D, triclopyr, fluroxypyr et de médicaments en quantité inconnue. <b>H0</b> : Patient retrouvé inconscient. <b>H1.25</b> : Prise en charge par le SMUR, Glasgow 6, vomissements, hypersialorrhée. Intubé, ventilé, sédaté.</p>

	<p>Imputabilité très probable S1, E1, C2, L2, D1, B2</p>	<p>Diarrhée Vomissements Œsophagite Hypersialorrhée</p> <p>Pneumopathie d'inhalation</p> <p>Acidose métabolique</p> <p><b>Gravité forte (SGT3)</b></p>	<p><b>H2.5</b> : En réanimation : bradycardie (50 bpm), hypotension (PA entre 60 et 65 mmHg), acidose (pH 7.32, lactates : 1,4 mmol/L, bicarbonates 16 mmol/L), créatinémie 151 µmol/L. ECG : BAV avec QRS 100ms Défaillance hémodynamique corrigée sans catécholamine</p> <p><b>H5.5</b> : diarrhées abondantes. <b>J1</b> : Acidose et fréquence cardiaque normalisées. Douleurs pharyngées. <b>J2</b> : FOGD : œsophagite modérée Pneumopathie d'inhalation. <b>J3</b> : Extubation avec oxygénodépendance. <b>J5</b> : Sortie</p> <p><i>Analyses toxicologiques : mise en évidence dans les urines : oxazépam, escitalopram, glyphosate et 2,4-D. Dans le sang : 2,4-D.</i> <i>Les analyses toxicologiques sont en accord avec la composition du produit retrouvé près du patient. Il s'agit cependant d'une ancienne composition datant de 1995.</i></p>
<b>Glyphosate</b>			
<p><b>Cas n°20</b></p> <p><b>H 87</b></p> <p><b>2014</b></p> <p><b>Nouvelle Aquitaine</b></p>	<p>Glyphosate</p> <p>Cutanée Accidentelle</p> <p>Imputabilité non exclue (douteuse) S1, E2, C1, L1, D0, B0</p>	<p>Hypotonie</p> <p>Hypoesthésie Dysesthésie</p> <p>Œdème généralisé</p> <p>Dyspnée Dysphonie</p> <p>Décès</p> <p><b>Gravité forte (SGT4)</b></p>	<p><i>Antécédents : Coronaropathie (fuite aortiques et pose de stent il y a 3 ou 4 ans), insuffisance cardiaque, œdèmes récidivant des membres inférieurs traités par furosémide, hypertension artérielle traitée par Atacand®.</i></p> <p><b>J0</b> : Pulvérisation d'un aminophosphonate à base de glyphosate (360 g/L sous forme de sel d'isopropylamine ; amine grasse de suif éthoxylée 131,04 g/L). <b>J5</b> : Pulvérisation avec un autre PPP à base de glyphosate durant 2 heures avec un dispositif défectueux. Contact cutané, décontamination tardive. Apparition d'œdèmes, hypotonie, hypoesthésie des membres inférieurs. Prise de furosémide et Atacand®. <b>J9</b> : Etiologie cardiaque écartée sur avis spécialisé. <b>J10</b> : Aggravation des symptômes : œdèmes jusqu'à la racine des membres inférieurs, associés à une faiblesse motrice et dysesthésie. <b>J30</b> : Décès d'un syndrome de Guillain-Barré.</p>
<p><b>Cas n°21</b></p> <p><b>H 81</b></p> <p><b>2017</b></p> <p><b>Pays de la Loire</b></p>	<p>Glyphosate</p> <p>Orale Volontaire</p> <p>Imputabilité très probable S1, E1, C2, L2, D1, B2</p>	<p>Choc cardiovasculaire Collapsus</p> <p>Insuffisance rénale Anurie</p> <p>Œdème aigu du poumon Douleurs rétrosternales</p> <p>Douleur digestive Vomissements</p> <p>Acidose métabolique Hyperkaliémie</p> <p>Hyperthermie</p> <p>Décès</p> <p><b>Gravité forte (SGT4)</b></p>	<p><b>H0</b> : Ingestion volontaire d'un verre d'un produit à base de glyphosate (360 g/L sous forme de sel d'isopropylamine) et d'amine grasse de suif éthoxylée (131,04 g/L). <b>H0.5</b> : Vomissements, douleurs rétro-sternales et abdominales. <b>H1.5</b> : Sub-OAP (sueurs, crépitants), choc avec collapsus. Intubé/ventilé, administration de noradrénaline =&gt; réanimation. <b>J1</b> : Insuffisance rénale avec acidose métabolique réfractaire, hyperkaliémie. Alcalinisation et dialyse pendant 6 heures, entraînant la normalisation de la kaliémie et du tracé de l'ECG, l'acidose persiste. <b>J2</b> : Hyperthermie (40°C), crainte d'une perforation digestive, fonction rénale dégradée. Administration d'émulsions lipidiques type « Intralipide® ». <b>J3 – J7</b> : Guérison de son choc : intubation/ventilation en cours de sevrage. Toujours anurique (suspicion d'une nécrose tubulaire). <b>J8 – J10</b> : Encombrement respiratoire important. Syndrome de glissement. <b>J11</b> : Décès.</p> <p><i>Dosages avant et après le traitement par Emulsions Lipidiques (EL) (prélèvement urinaire ?):</i> <i>J1 avant EL : Glyphosate : 15,25 g/L ; AMPA : 45,85 mg/L</i> <i>J2 après EL : Glyphosate : 16,66 g/L ; AMPA : 94,12 mg/L</i></p>

<p><b>Cas n°22</b></p> <p>F 62</p> <p>2017 Occitanie</p>	<p>Glyphosate</p> <p>Orale Volontaire</p> <p>Imputabilité probable S1, E1, C1, L1, D1, B2</p>	<p>Arrêt cardiaque</p> <p>Coma</p> <p>Décès <b>Gravité forte (SGT4)</b></p>	<p><u>Antécédent</u> : encéphalopathie</p> <p>Ingestion volontaire de 500 mL d'un produit à base de glyphosate (360 g/L sous forme de sel d'isopropylamine) et d'amine grasse de suif éthoxylée (12,8%). Arrêt cardiorespiratoire lors de la prise en charge SAMU, tentative de réanimation. Décès avant transfert vers l'hôpital.</p>
<p><b>Cas n°23</b></p> <p>F 68</p> <p>2016 La Réunion</p>	<p>Glyphosate</p> <p>Orale Volontaire</p> <p>Imputabilité possible S1, E1, C1, L1, D1, B2</p>	<p>Arrêt cardiaque</p> <p>Coma</p> <p>Décès <b>Gravité forte (SGT4)</b></p>	<p><b>H0</b> : Ingestion volontaire d'un litre d'un produit à base de glyphosate (360 g/L sous forme de sel d'isopropylamine), de chlorure de triméthylethoxypolyoxypropylammonium (147,9 g/L) et de tween 20 (37 g/L). <b>H6</b> : Coma, prise en charge SAMU. <b>H7</b> : Arrêt cardiaque, inhalation probable. <b>J1-J2</b> : Décès (heure et date inconnues).</p>
<p><b>Cas n°24</b></p> <p>H 65</p> <p>2015 Grand Est</p>	<p>Glyphosate</p> <p>Orale Volontaire</p> <p>Imputabilité probable S1, E1, C2, L1, D1, B2</p>	<p>Insuffisance cardiaque Hypotension</p> <p>Anurie Insuffisance rénale</p> <p>Pneumopathie Syndrome de détresse respiratoire aiguë Tachypnée / Polypnée / Hyperpnée</p> <p>Convulsions Glasgow entre 4 et 8</p> <p>Lésion corrosive digestive Colite avec distension du grêle Cholestase</p> <p>Acidose métabolique Hypoglycémie</p> <p>Décès <b>Gravité forte (SGT4)</b></p>	<p><b>H0</b> : Ingestion volontaire de 500 mL d'un produit à base de glyphosate (360 g/L sous forme de sel d'isopropylamine) et d'amine grasse de suif éthoxylée (11,5%). <b>H4</b> : Patient conscient, absence de lésion ORL. FR à 20/minutes, SpO2 à 95% en air ambiant. <b>H7.5</b> : En réanimation : aggravation de l'état général : convulsions, coma, troubles de l'ECG. <b>J2</b> : Intubé, curarisé, hémodialysé. Acidose lactique (lactates : 5,8 mmol/L). Défaillance hémodynamique maintenue avec administration de noradrénaline et de dobutamine (PA moyenne de 58 mmHg associée à une composante vasoplégique). Fibroscopie : ulcérations superficielles du tiers supérieur de l'œsophage, plaques érythémateuses au niveau de l'estomac. <b>J3</b> : SDRA probablement lié à une inhalation du produit. Choc vasoplégique, hypoglycémie. Hémodialyse en cours. Fibroscopie : lésions en cours de cicatrisation Administration d'amoxicilline. <b>J5</b> : Stabilité cardiaque et pulmonaire, toujours intubé, sédaté, hémodialysé. Tentative d'arrêt de la sédation. <b>J10</b> : Reprise de la sédation. Patient anurique, hémodialyse poursuivie. Noradrénaline administrée seule, arrêt de la dobutamine (PA : 12/8). Scanner : pneumopathie bilatérale et colite avec distension du grêle. <b>J11-J18</b> : Défaillance hépatique, rénale, pulmonaire et cardiaque. <b>J19</b> : Décès (défaillance multi-viscérale, choc septique sur pneumopathie à <i>P. aeruginosa</i> acquise sous ventilation mécanique).</p>
<p><b>Cas n°25</b></p> <p>F 72</p> <p>2015 Nouvelle Aquitaine</p>	<p>Suspicion Glyphosate</p> <p>Benzodiazépine</p> <p>Orale Volontaire</p> <p>Imputabilité non exclue (douteuse) S1, E1, C1, L1, D1, B1</p>	<p>Tachycardie Hypotension Choc cardiogénique Arrêt cardiaque</p> <p>Mydriase Glasgow 3</p> <p>Syndrome de détresse respiratoire aiguë</p>	<p><u>Antécédent</u> : bipolaire traitée par Dépakote®</p> <p><b>H0-H4</b> : Ingestion volontaire probable d'un aminophosphonate à base de glyphosate, quantité et heure inconnues. Prise en charge SMUR : inconsciente, Coma (Glasgow 3), détresse respiratoire (saturation à 80% sous 100% de FiO2). Hypotension, mydriase bilatérale aréactive asymétrique contemporaine d'une dégradation hémodynamique avec nécessité de fortes doses d'amines vasopressives, SDRA, insuffisance rénale avec anurie. RP : opacités bilatérales Acidose métabolique (pH : 7,16 ; bicarbonates : 17 mmol/L ; lactates : 6 mmol/L). <b>H4-H8</b> : Etat critique avec défaillance hémodynamique.</p>

		<p>Insuffisance rénale aiguë Anurie</p> <p>Acidose lactique</p> <p>Décès <b>Gravité forte (SGT4)</b></p>	<p>Scanner cérébral injecté sans anomalie. Choc vasoplégique et cardiogénique réfractaire à la titration des amines vasopressives et à l'ajout d'hémisuccinate d'hydrocortisone. Premier arrêt cardiaque avec une récupération de l'activité circulatoire après alcalinisation, 10 mg d'adrénaline et au total 10 minutes de Low Flow, maintien d'une hémodynamique en post arrêt cardiaque nécessitant de fortes doses d'adrénaline. <b>H8-H9</b> : Epuration extra rénale par hémofiltrationveino-veineuse continue initiée. Deuxième arrêt cardiaque. <b>H9</b> : Décès.</p> <p><i>Concernant l'identification des produits ingérés :</i> <i>*aspiration gastrique : liquide rose violacé opaque, malodorant évoquant du gazole..</i> <i>*selon les soignants odeur caractéristique du glyphosate.</i> <i>Dosages sanguins : benzodiazépines positives, aucun autre résultat concernant les analyses toxicologiques disponibles.</i></p>
<p><b>Cas n°26</b></p> <p><b>F</b></p> <p><b>73</b></p> <p><b>2014</b></p> <p><b>Nouvelle Aquitaine</b></p>	<p>Glyphosate Difethialone</p> <p>SERESTA 50 MG COMPRIME SECABLE® LEXOMIL 6MG COMPRIME®</p> <p>Orale Volontaire</p> <p>Imputabilité probable <i>S1, E1, C2, L1, D1, B2</i></p>	<p>Arrêt cardiaque</p> <p>Pneumopathie d'inhalation</p> <p>Glasgow 3 Mydriase</p> <p>Insuffisance rénale</p> <p>Acidose lactique</p> <p>Décès <b>Gravité forte (SGT4)</b></p>	<p><i>Antécédents</i> : rupture d'anévrisme infra-cérébral traitée par radiologie interventionnelle une année auparavant, apparemment sans séquelle motrice.</p> <p><b>J0</b> : Ingestion volontaire de 200 mL d'un PPP à base de glyphosate (360 g/l sous forme de sel d'isopropylamine) et de berol® 907 (150 g/L), de médicaments (3 g d'oxazepam, une quantité inconnue de bromazépam), de 70 g de difethialone (0.0025%) et de 300 ml d'hydrocarbures. La patiente présente d'emblée un état de défaillance multiviscérale avec état de choc nécessitant la mise sous adrénaline (3 mg/h), une insuffisance rénale, une acidose lactique et une pneumopathie d'inhalation droite. Le bilan de l'hémostase est initialement conservé avec un TP à 98%. Score de Glasgow à 3 avec une mydriase modérée réactive. Le traitement consiste en la poursuite de la ventilation mécanique, du support par inotrope, de la vitamine K, un lavage gastrique ainsi que la mise sous Augmentin® pour la pneumopathie d'inhalation. <b>J1</b> : L'évolution se complique par un état de choc nécessitant l'augmentation des doses d'adrénaline, par une aggravation de l'insuffisance rénale. Lente amélioration de l'acidose lactique, hématoxie relativement conservée avec un rapport paO2/FiO2 de l'ordre de 200. Le TP est contrôlé à 67 % puis 60 % sans saignement extériorisé. <b>J1.5</b> : Brutal arrêt cardiorespiratoire sur asystolie, récupéré avec une première réanimation de 10 minutes, un massage cardiaque externe, ventilation, alcalinisation et 30 mg d'adrénaline. Après un retour en rythme sinusal, deuxième arrêt cardiorespiratoire, inaccessible à toute réanimation qui conduit au décès.</p>
<p><b>Cas n°27</b></p> <p><b>H</b></p> <p><b>65</b></p> <p><b>2014</b></p> <p><b>Centre-Val de Loire</b></p>	<p>Glyphosate</p> <p>Orale Volontaire</p> <p>Imputabilité très probable <i>S1, E1, C2, L2, D1, B2</i></p>	<p>Choc cardio-vasculaire Arrêt cardiaque Hypotension</p> <p>Syndrome de détresse respiratoire aiguë Hypoxie</p> <p>Vomissements Erythème gastrique grade 1</p> <p>Mydriase</p> <p>Hyperleucocytose</p>	<p><i>Antécédents</i> : dépression, alcoolisme, cancer de la gorge.</p> <p><b>H0</b> : Ingestion volontaire d'environ 7 cL d'un produit à base de glyphosate (360 g/L sous forme de sel d'isopropylamine) et d'amine grasse de suif éthoxylée (11,5%) <b>H2.5</b> : Vomissements, prise en charge SAMU. <b>H3.5</b> : Au SAU : vomissements profus, FC : 97 bpm, PA systolique : 70. <b>H6</b> : Mydriase réactive, PA systolique : 70 malgré le remplissage, absence de tachycardie, ECG normal. Aspiration digestive préconisée non réalisée (cf antécédents). Absence d'hémorragie digestive. Absence de trouble ionique, bilan hépatique légèrement perturbé (GGT et PAL), hyperleucocytose (30 000/mm3), acidose (pH : 7,18), hypoxie (PO2 : 64 mmHg). Administration de 250 mL de bicarbonate. Inhalation possible du produit, transfert en service de réanimation. <b>H12</b> : Arrêt cardio-respiratoire : massage cardiaque (10 minutes), administration d'adrénaline, noradrénaline, expansion volémique.</p>

		Acidose métabolique  Décès <b>Gravité forte (SGT4)</b>	Etat de choc, (pH : 6,97 et bicarbonates : 6 mmol/l) <b>H16</b> : En réanimation : SDRA, acidose métabolique (pH = 6,89, bicarbonates = 9 mM, capnie = 44 mmHg), trou anionique calculé à 33,6, lactates à 7,6 mmol/l, osmolarité calculée = 317mOsM. Hypovolémie majeure. ECG : normal, bloc de branche gauche. FOGD normale, érythème gastrique grade 1. Patient dialysé, alcalinisé, sous antibiotiques. Administration d'émulsions lipidiques (« Lipidrescue » 20%). <b>H24</b> : Décès.  <i>Dosages sanguins :</i> <i>glyphosate (951 mg/L) et son métabolite l'AMPA (2,1 mg/L).</i>
<b>Cas n°28</b>  <b>H 84</b>  <b>2014</b> <b>Martinique</b>	Glyphosate  Hydrocarbures  Orale Volontaire  Imputabilité possible <i>S1, E1, C1, L1, D1, B2</i>	Glasgow 10  Vomissements  Acidose métabolique  Décès <b>Gravité forte (SGT4)</b>	<u>Antécédents</u> : cancer de la prostate traité par radio et curithérapie, séquelle AVC.  <b>H0</b> : Ingestion volontaire d'un produit à base de glyphosate (360 g/L sous forme de sel d'isopropylamine) et de Berol 907® (12,9%), et d'un produit à base d'hydrocarbures, quantités inconnues. <b>H3</b> : Vomissements importants lors de la prise en charge. <b>H4</b> : Acidose métabolique (pH : 7,25 ; bicarbonates non précisés), score de Glasgow est égal à 10. Transfert en réanimation et demande d'administration de fomépizole par le CAPTV. <b>H10-H22</b> : Décès (heure inconnue).
<b>Cas n°29</b>  <b>H 62</b>  <b>2013</b> <b>Bretagne</b>	Glyphosate  Diféthialone Nitrite de sodium  Orale Volontaire  Imputabilité probable <i>S1, E1, C2, L1, D1, B2</i>	Arrêt cardiaque  Hypersialorrhée  Cyanose  Vomissements  Décès <b>Gravité forte (SGT4)</b>	<u>Antécédent</u> : épilepsie  <b>H0</b> : Ingestion volontaire en quantité inconnue d'un produit à base de glyphosate (450 g/L sous forme de sel d'isopropylamine) et d'isotriclethylpropylamine éthoxylé [n°CAS : 68478-96-6] (89,8 g/L), d'un rodenticide à base de diféthialone et de nitrite de sodium. <b>H0 - H0.5</b> : hypersialorrhée, vomissements, puis perte de connaissance. <b>H0.5</b> : arrivée du SMUR : patient cyanosé, en arrêt cardiorespiratoire. <b>H1.5</b> : nouvel arrêt cardiaque. Tentative de réanimation. Décès (heure non connue). <i>Aucun prélèvement sanguin n'a été réalisé.</i>
<b>Cas n°30</b>  <b>H 59</b>  <b>2017</b> <b>Hauts de France</b>	Glyphosate  Inhalation Accidentel  Imputabilité non exclue (douteuse) <i>S1, E2, C1, L1, D1, B1</i>	Syndrome de détresse respiratoire aiguë Syndrome interstitiel bilatéral  Hyperthermie  Altération de l'état général  <b>Gravité forte (SGT3)</b>	Utilisation d'un produit à base de glyphosate (360 g/L sous forme de sel d'isopropylamine) et d'amine grasse de suif éthoxylée (131,04 g/L) sans port d'EPI. Prise en charge hospitalière pour hyperthermie et altération de l'état général. Développement d'un syndrome de détresse respiratoire aiguë, syndrome interstitiel bilatéral. (chronologie inconnue)
<b>Cas n°31</b>  <b>F 70</b>  <b>2017</b> <b>Bretagne</b>	Herbicide  Inhalation Accidentelle  Imputabilité non exclue (douteuse) <i>S1, E2, C2, L1, D0, B1</i>	Tachycardie  Toux Bronchospasme Crise d'asthme Hypoxie Encombrement / hypersécrétion Gêne respiratoire Œdème aigu du poumon  <b>Gravité forte (SGT3)</b>	<b>H0</b> : Pulvérisation d'un herbicide vraisemblablement à base de glyphosate pendant 30 minutes sans protection. <b>H0.5</b> : Survenue d'un bronchospasme, d'une gêne respiratoire et d'une toux. Transfert aux urgences et administration d'un aérosol de salbutamol mal toléré. Tachycardie (130 bpm), saturation en oxygène à 82% sous 9L/min d'oxygène. Hypoxie au gaz du sang. Marqueur cardiaque : NT-pro BNP : 1200 pg/mL <b>J1</b> : Diagnostic d'une cardiopathie ischémique aiguë. Transfert en soin intensif de cardiologie.

<p><b>Cas n°32</b></p> <p><b>H</b> <b>75</b></p> <p><b>2017</b> <b>Ile de France</b></p>	<p>Acide 2,2-dichloropropionique Carbamoylphosphonate d'éthyle et d'ammonium Diquat Paraquat Pesticide contre les végétaux Triclopyr Amitrole Chlorthiamide Glyphosate Pesticide contre les animaux Simazine</p> <p>Cutanée + Inhalation Accidentelle</p> <p>Imputabilité non exclue (douteuse) <i>S1, E2, C1, L1, D1, B0</i></p>	<p>Tumeurs de voies urinaires</p> <p><b>Gravité forte (SGT3)</b></p>	<p><i>Démonstrateur de désherbants pendant 4 ans (1962-1966) puis responsable du service pendant 35 ans (persistance de l'exposition chronique, toutefois moins fréquente).</i></p> <p>Exposition à plusieurs PPP au cours de sa carrière : paraquat, diquat, triclopyr, chlorthiamide, glyphosate, simazine, aminotriazole, Dalapon®, fosamine ammonium. Découverte d'un cancer de la vessie</p>
<p><b>Cas n°33</b></p> <p><b>H</b> <b>80</b></p> <p><b>2016</b> <b>Centre - Val de Loire</b></p>	<p>Glyphosate</p> <p>Cutanée Accidentelle</p> <p>Imputabilité probable <i>S1, E2, C2, L1, D1, B2</i></p>	<p>Brûlure cutanée Nécrose Phlyctènes</p> <p><b>Gravité forte (SGT3)</b></p>	<p><i>Agriculteur de profession</i></p> <p><b>J0</b> : Pulvérisation d'un produit à base de glyphosate (360 g/L sous forme de sel d'isopropylamine) et d'amine grasse de suif éthoxylée (131,04 g/L). Projection sur la veste, contact cutané durant 30 minutes. Brûlure second degré avec phlyctènes dorsales. Décontamination. <b>J2</b> : Brûlure au 3<sup>ème</sup> degré (épaule gauche jusqu'à la fesse gauche). Traitement par amoxicilline par voie orale, application quotidienne de sulfadiazine argentique pendant 15 jours. <b>J19</b> : Cicatrisation en cours, application quotidienne de sulfadiazine argentique maintenue. <b>J44</b> : Bonne cicatrisation. Réduction de moitié de la surface des plaies. Poursuite de l'application quotidienne de sulfadiazine argentique.</p>
<p><b>Cas n°34</b></p> <p><b>H</b> <b>60</b></p> <p><b>2016</b> <b>Pays de la Loire</b></p>	<p>Produits PPP</p> <p>Inhalation Accidentelle</p> <p>Imputabilité non exclue (douteuse) <i>S1, E2, C1, L1, D1, B0</i></p>	<p>Choc cardiovasculaire Hypotension artérielle inférieure à 80mm Hg</p> <p>Pneumopathie d'inhalation et de surinfection Syndrome de détresse respiratoire aiguë Encombrement / hypersécrétion Atélectasie</p> <p>Hyperthermie entre 38° et 41°</p> <p><b>Gravité forte (SGT3)</b></p>	<p><i>Antécédents : Inhalation importante et prolongée de produits PP (bidons ouverts dans toutes les pièces de la maison) depuis 2 ans. Toux chronique.</i></p> <p>Suspicion d'exposition aux PPP suivants :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- diméthénamide-p (200 g/L)</li> <li>- métazachlore (200 g/L)</li> <li>- quinmérac (100 g/L)</li> <li>- mesosulfuron-méthyl (30 g/kg et 20 %)</li> <li>- iodosulfuron méthyl sodium (6 g/kg)</li> <li>- mefenpyrdiéthyl (90 g/kg)</li> <li>- fludioxonil (25 g/L)</li> <li>- anthraquinone (250 g/L)</li> <li>- 2,4-D (22.5 % et 110 g/L)</li> <li>- 2,4,5-T (10 %)</li> <li>- glyphosate (concentration inconnue)</li> <li>- dichlorprop (460 g/L)</li> <li>- lindane (concentration inconnue)</li> <li>- imidaclopride (70 %)</li> <li>- atrazine (500 g/L)</li> <li>- paraquat (40-200 g/L)</li> </ul>

			<p>-pyrimicarbe (100 g/L)  - lamdacyhalothrine (5 g/L)  - methiocarbe (1-50 %)</p> <p><b>J0</b> : Admission en service de réanimation devant un tableau de détresse respiratoire aiguë, une hyperthermie et un état de choc.  <b>J2</b> : Diagnostic de choc septique avec pneumopathie infectieuse, défaillance respiratoire. Pas d'embolie pulmonaire.</p>
<p><b>Cas n°35</b></p> <p><b>H</b> <b>47</b></p> <p><b>2016</b> <b>Occitanie</b></p>	<p>Fongicide à usage phytosanitaire  Herbicide</p> <p>Indoxacarbe, cymoxanil, fosétyl d'aluminium, mancozèbe, pyraflufène-éthyle  Glyphosate</p> <p>Inhalation  Accidentelle</p> <p>Imputabilité non exclue (douteuse)  S1, E2, C1, L1, D0, B0</p>	<p>Hypertension intracrânienne  Convulsions / crises cloniques  Agitation</p> <p><b>Gravité forte (SGT3)</b></p>	<p><u>Antécédents</u> : <i>Ethylisme chronique, HTA</i>  <i>Viticulteur de profession</i></p> <p><b>J0-J3</b> : Utilisation de plusieurs PPP, vraisemblablement à base d'indoxacarbe (150 g/L), cymoxanil (3%), fosétyl d'aluminium (37,5%), mancozèbe (37,5%), pyraflufène-éthyle (26,5g/L), durant 3 jours.  <b>J10</b> : Pulvérisation d'un aminophosphonate à base de glyphosate. Episode de convulsions sur probable hypertension intracrânienne.  Au SAU : HTA (PAS : 190 mmHg), contexte de rupture de son traitement depuis 15 jours.  <b>J15</b> : Nouvel épisode de convulsions, agitation.  Intubation / ventilation.  Diagnostic évoqué : syndrome d'encéphalopathie postérieure réversible.</p>
<p><b>Cas n°36</b></p> <p><b>H</b> <b>36</b></p> <p><b>2015</b> <b>Grand Est</b></p>	<p>Glyphosate  Monoamine phosphate</p> <p>Hypochlorite de calcium,  Isothiazolone</p> <p>Inhalation  Accidentelle</p> <p>Imputabilité non exclue (douteuse)  S1, E1, C1, L1, D1, B0</p>	<p>Toux  Syndrome de détresse respiratoire aiguë  Dyspnée</p> <p>Céphalées  Asthénie</p> <p>Insuffisance rénale aiguë</p> <p>Hémoptysie  Thrombopénie  Hémorragie</p> <p>Hyperthermie  Syndrome grippal</p> <p><b>Gravité forte (SGT3)</b></p>	<p><u>Antécédents</u> : <i>endocriniens, goître multi-nodulaire. Tabagisme</i></p> <p><b>J0</b> : Exposition à plusieurs produits dont un PPP à base de glyphosate (84% sous forme de sel d'ammonium) et de monoamine phosphate (1,8%). Parmi les autres produits, on retrouve deux désinfectants piscine à base d'hypochlorite de calcium et un anti algue piscine à base d'isothiazolone. Asthénie et toux aggravées suite à l'utilisation.  <b>J5</b> : Syndrome grippal, céphalées, hyperthermie et dyspnée d'aggravation progressive. Crachats hémoptoïques.  <b>J8</b> : Hospitalisation pour syndrome de détresse respiratoire aiguë avec hémorragie intra-alvéolaire. Insuffisance rénale et thrombopénie.  <b>J28</b> : Diminution du syndrome inflammatoire.</p>
<p><b>Cas n°37</b></p> <p><b>H</b> <b>82</b></p> <p><b>2015</b> <b>Nouvelle Aquitaine</b></p>	<p>Glyphosate  Deltaméthrine</p> <p>Inhalation + Oculaire  Accidentelle</p> <p>Imputabilité non exclue (douteuse)  S1, E2, C1, L1, D0, B0</p>	<p>Céphalées</p> <p>Diplopie  Cécité corticale</p> <p>Nausées</p> <p><b>Gravité forte (SGT3)</b></p>	<p><b>J0</b> : Pulvérisation d'un mélange à base de 40 mL d'un aminophosphonate à base de glyphosate (360 g/L sous forme de sel d'isopropylamine) et de 75 mL de pyrèthrinoides à base de deltaméthrine (15 g/L), dans un abri de jardin. Asymptomatique dans les heures qui suivent.  <b>J1</b> : Survenue de céphalées (hémicranie) s'aggravant sur 2 à 3 jours. Apparition de nausées et d'une diplopie.  <b>J10</b> : Diagnostic d'une diplopie verticale intermittente avec perte de la vision de l'œil droit et diplopie de l'œil gauche.  <b>J29</b> : Diagnostic d'une maladie de Horton. Cécité complète.</p>

<p><b>Cas n°38</b></p> <p><b>H Inconnu</b></p> <p><b>2014 Nouvelle Aquitaine</b></p>	<p>Produits PPP</p> <p>Accidentelle Cutanée + Inhalation</p> <p>Imputabilité non exclue (douteuse) S1, E2, C1, L1, D1, B0</p>	<p>Thrombopénie Myélodysplasie</p> <p>Hépatite</p> <p><b>Gravité forte (SGT3)</b></p>	<p><u>Antécédent</u> : tabagisme Viticulteur de profession</p> <p>Durant 3 ans, manipulation de nombreux produits PP à base de : Aclonifène (500 g/L) ; Isoxaflutole (75 g/L) ; Atrazine (144 g/L, 500 g/L, 300 g/L) ; Glufosinate ammonium (150 g/L) ; Flufénoxuron (100 g/L) ; Zinebe (7 %) ; sulfate de Cuivre (17 %) ; Glyphosate (360 g/L) ; Pyrifénox (200 g/L) ; Chlorméphos (5 %) ; Fenpropathrine (100 g/L) ; Diméthomorphe (150 g/L, 113 g/kg) ; Triclopypyr (60 g/L) ; Fluroxypyr (20 g/L, 200 g/L) ; Dinocap (350 g/L) ; Flazasulfuron (25 %) ; Bentazone (300 g/L) ; Alachlore (336 g/L et 480 g/L) ; Quinoxifène (250 g/L) ; Métaldéhyde (5 %) ; Soufre (800 g/kg, 825 g/L) ; Propargite (570 g/L) ; Folpel (600 g/kg, 200 g/L, 500 g/L, 25 %) ; Azoxystrobine (93,5 g/L) ; Fosetyl aluminium (44 %, 35 %, 50 %) ; Mancozèbe (26 %, 35 %) ; Pyriméthanyl (400 g/L) ; Dicofol (13,2 %) ; Méthomyl (16 %) ; Fenizon (13,2 %) ; Bifenthrine (100 g/L) ; Sulfosate (480 g/L) ; Cymoxanil (2,4 %, 4 %, 60 g/L) ; Diuron (165 g/L) ; Simazine (80 g/L) ; Huiles blanches de pétrole (360 g/L) Chlorothalonil (200 g/L) ; Fenpropathrine (100 g/L) ; Clofentézine (200 g/L) ; Bromoxynil ester octanoïque (10 %) ; Pyridate (30 %) ; Zirame (90 %).</p> <p>Survenue d'une myélodysplasie de type AREB (état pré-leucosique) associée à une thrombopénie (plaquettes : 56000/mm3). Bilan hépatique perturbé, fonction rénale normale. Au total, abstention thérapeutique et suivi du patient.</p>
<p><b>Cas n°39</b></p> <p><b>H 60</b></p> <p><b>2014 Bretagne</b></p>	<p>Glyphosate</p> <p>Ammoniums quaternaires</p> <p>Inhalation Accidentelle</p> <p>Imputabilité non exclue (douteuse) S1, E2, C1, L1, D1, B0</p>	<p>Œdème aigu du poumon Syndrome de détresse respiratoire aiguë Dyspnée Hypoxie</p> <p>Aphasie et troubles du langage, dysarthrie Déficit moteur</p> <p><b>Gravité forte (SGT3)</b></p>	<p><u>Antécédents</u> : rénaux et cardiovasculaires, greffe 6 mois auparavant</p> <p><b>J0</b> : Utilisation sans port d'EPI d'un produit à base de glyphosate (360 g/L sous forme de sel d'isopropylamine) et de Dodigen 4180® (185 g/L) et d'un antimousse à base d'ammoniums quaternaires (33%). Le patient est resté asymptomatique lors de l'utilisation.</p> <p><b>J1.5</b> : Survenue d'une dyspnée, arrêt hypoxique. Infarctus du myocarde et d'embolie pulmonaire écartés. BNP peu élevé.</p> <p><b>J5</b> : Survenue d'un œdème aigu du poumon</p> <p><b>J15</b> : Patient tétraplégique, aphasique, récupération post hypoxie.</p>
<p><b>Cas n°40</b></p> <p><b>H 31</b></p> <p><b>2014 Pays de la Loire</b></p>	<p>Chlormequat, Etephon, Mepiquat chlorure, Prohexadione calcium</p> <p>Inhalation Accidentelle</p> <p>Imputabilité possible S1, E1, C1, L1, D2, B0</p>	<p>Glasgow 7 Paralysie faciale</p> <p>Hyperthermie 40°C</p> <p><b>Gravité forte (SGT3)</b></p>	<p><u>Antécédents</u> : notion d'atteinte générale, d'anorexie et de faiblesse musculaire, apnée du sommeil. Agriculteur de profession</p> <p><b>H0</b> : Patient présente une somnolence importante alors qu'il conduisait son tracteur. Exposition possible à des PPP à base de glyphosate (360 g/L sous forme de sel d'isopropylamine), chlormequat (305 g/L), ethephon (155 g/L), mepiquat chlorure (460 g/L), prohexadione calcium (10%).</p> <p><b>H1</b> : Glasgow 7, hyperthermie à 40°C, hémodynamique stable. Paralysie faciale droite avec une déviation du regard vers la droite. Intubé/ventilé. Administration de céfotaxime, amoxicilline, aciclovir et dexaméthasone devant une suspicion de méningo-encéphalite.</p> <p><b>J1</b> : Coma persistant. Réveil après un arrêt de la sédation.</p> <p><b>J2</b> : Extubation. Bilan infectieux négatif. Sérologies VIH, VHC, VHB négatives. Persistance de l'hyperthermie pendant 6 jours post-admission sans documentation microbiologique.</p> <p><u>Analyses toxicologiques</u> : Recherche de toxique négative. Cholinestérases plasmatiques normales.</p>

<p><b>Cas n°41</b></p> <p><b>H</b> <b>26</b></p> <p><b>2013</b> <b>Auvergne</b> <b>Rhône-Alpes</b></p>	<p>Fludioxonil, Clorsulone, Ivermectine, Glyphosate</p> <p>Accidentelle Cutanée + Inhalation</p> <p>Imputabilité non exclue (douteuse) <i>S1, E2, C1, L1, D1, B0</i></p>	<p>Douleur oro- pharyngée</p> <p>Irritation des voies aériennes supérieures</p> <p>Saignement Thrombopénie</p> <p><b>Gravité forte (SGT3)</b></p>	<p><i>Agriculteur de profession.</i></p> <p><b>J0</b> : Pulvérisation d'un PPP à base d'antraquinone (250 g/L) et de fludioxonil (25 g/L) puis brassage à mains nues des grains exposés. Irritation des voies aériennes supérieures, absence de toux.</p> <p><b>J27</b> : Remplissage des seringues à base de clorsulone (100 mg) et d'ivermectine (10 mg) pour vaccination du bétail, manipulation sans EPI. Vaccination de bétail avec un produit à base de rotavirus bovin inactivé / coronavirus inactivé.</p> <p><b>J27 – J28</b> : Pulvérisation d'une grande quantité de PPP à base de glyphosate (360 g/L sous forme de sel d'isopropylamine) et d'amine grasse de suif éthoxylée (13,8%) sans EPI dans un tracteur sans cabine.</p> <p><b>J35</b> : Purpura thrombopénique idiopathique (plaquettes : 5000/mm3). Traitement par corticothérapie.</p> <p><b>J41</b> : Persistance de la thrombopénie (23000/mm3).</p> <p><i>Le père de cet agriculteur a également été exposé vraisemblablement dans les mêmes conditions et n'a pas présenté de symptôme.</i></p>
<p><b>Cas n°42</b></p> <p><b>H</b> <b>47</b></p> <p><b>2017</b> <b>Hauts de France</b></p>	<p>Glyphosate</p> <p>Benzodiazépine</p> <p>Orale Volontaire</p> <p>Imputabilité probable <i>S1, E1, C2, L1, D1, B2</i></p>	<p>Glasgow 6 Somnolence / obnubilation</p> <p>Pneumopathie d'inhalation et de surinfection</p> <p><b>Gravité forte (SGT3)</b></p>	<p>Ingestion volontaire de médicaments (benzodiazépines) et PPP à base de glyphosate (360 g/L sous forme de sel d'isopropylamine) et d'amine grasse de suif éthoxylée (131,04 g/L). Somnolent.</p> <p>Amélioration par flumazénil.</p> <p>Dégradation clinique. Score de Glasgow 6. Intubé/ventilé.</p> <p>Poumon blanc à la radiographie témoin d'une probable inhalation.</p> <p>GDS : hypoxémie légère.</p> <p>Chronologie non précisée.</p>
<p><b>Cas n°43</b></p> <p><b>F</b> <b>47</b></p> <p><b>2017</b> <b>Normandie</b></p>	<p>Glyphosate</p> <p>Orale Volontaire</p> <p>Imputabilité probable <i>S1, E2, C2, L1, D1, B2</i></p>	<p>Hypotension Tachycardie</p> <p>Irritation oro- pharyngée</p> <p>Lésion corrosive oro-pharyngée Œdème buccal</p> <p>Mydriase</p> <p><b>Gravité forte (SGT3)</b></p>	<p><b>H0</b> : Ingestion de 200 mL d'un PPP à base de MCPA (60 g/L) ; diflufenicanil (15 g/L), glyphosate (120 g/L sous forme de sel d'ammonium), propylène glycol (3,07 %), alcools éthoxylés (0,02 %), ammoniac (3,3 %), acide ethanesulfonique (2,74%).</p> <p><b>H1.5</b> : Au SAU : hypotension (70/60 mmHg) nécessitant un premier remplissage.</p> <p>Mydriase bilatérale, tachycardie sinusale.</p> <p>Œdème de la luette et du larynx avec sténose sus glottique importante.</p>
<p><b>Cas n°44</b></p> <p><b>F</b> <b>62</b></p> <p><b>2017</b> <b>Bretagne</b></p>	<p>Dichlorprop-P, Mecorprop-P, MCPA, Glyphosate</p> <p>SERESTA 50 MG® TRANXENE 20 MG® LUDIOMIL 25 MG® PLAQUENIL 200 MG® THERALENE®</p> <p>Orale Volontaire</p> <p>Imputabilité probable <i>S1, E1, C2, L1, D1, B2</i></p>	<p>Bradycardie Hypotension</p> <p>Glasgow entre 4 et 8</p> <p>Acidose</p> <p>Insuffisance rénale</p> <p><b>Gravité forte (SGT3)</b></p>	<p><u>Antécédents</u> : troubles psychiatriques</p> <p><b>H0</b> : Ingestion d'une quantité totale de 300 mL d'un mélange de PPP à base de dichlorprop-P (100 g/L), de Mecorprop-P (100 g/L), de MCPA (200g/L) et de glyphosate (240 g/L sous forme de sel d'isopropylamine associé à des excipients inconnus MON 0139 technical solution). Doute sur une prise concomitante de médicaments.</p> <p><b>H1.5</b> : Glasgow 15, HTA 90/60, saturation 92 %, <b>H5</b> : En réanimation, Glasgow 10, bradycardie (49 bpm), hypotension (PAS : 74 mmHg).</p> <p>Intubé, ventilé, administration d'adrénaline.</p> <p>ECG : QT long GDS : pH 7.29, bicarbonates 16 mmol/L</p> <p><b>J1</b> : Aspiration réalisée (500 mL recueillis). A reçu deux doses de charbon activé. Arrêt de l'adrénaline.</p> <p>PAS : 110 mmHg. PA : 60 mmHg. Acidose corrigée (pH : 7,33, bicarbonates : 21 mmol/L).</p> <p>La fonction rénale se détériore (créatininémie 80 µmol/L mais diurèse en baisse)</p> <p><b>J3</b> : Evolution favorable, extubée, hémodynamique stable, fonction rénale normale. Fibroscopie non réalisée.</p>

<p><b>Cas n°45</b></p> <p><b>H</b> <b>72</b></p> <p><b>2017</b> <b>Pays de la Loire</b></p>	<p>Glyphosate, Deltaméthrine, Myclobutanil</p> <p>ALCOOL AOTAL® LAROXYL® SERESTA®</p> <p>VOLTARENE LP® ATORVASTATINE BIPRETERAX® Pantoprazole</p> <p>Orale Volontaire</p> <p>Imputabilité probable <i>S1, E1 C2, L1, D1, B2</i></p>	<p>Hypotension</p> <p>Agitation Etat de mal convulsif Glasgow 3</p> <p>Insuffisance rénale aiguë Rhabdomyolyse</p> <p>Acidose métabolique</p> <p>Vomissements</p> <p><b>Gravité forte (SGT3)</b></p>	<p><u>Antécédents</u> : <i>Ethylisme chronique, HTA, prothèse totale de hanche bilatérale.</i></p> <p><b>H0</b> : Ingestion d'alcool, de médicaments et de plusieurs PPP à base de glyphosate (360 g/L sous forme de sel d'isopropylamine) et de Geronol CF/AR® ; de pyréthriinoïde à base de deltaméthrine (25 g/L) ; et d'un triazole à base de myclobutanil (45 g/L). Mouvements convulsifs et vomissements</p> <p><b>H3</b> : Glasgow 3, PA 94/44 mmHg, FC 78 bpm, SpO2 99 % (AA), glycémie capillaire à 2,59 g/L, crise convulsive généralisée cédant sous Rivotril®. Intubé/ventilé/sédaté. Puis 4 crises convulsives réfractaires aux benzodiazépines mais cédant au thiopental. Instabilité hémodynamique réfractaire au remplissage et à la noradrenaline. En réanimation, acidose lactique et insuffisance rénale (138 µmol/L). FOGD : pas de lésion corrosive observée.</p> <p><b>J1</b> : Extubé, normalisation des lactates, aggravation de l'insuffisance rénale (278 µmol/L).</p> <p><b>J3</b> : Augmentation des CPK et troponines, mais baisse progressive. Récupération de l'insuffisance rénale.</p> <p><b>J4</b> : Acidose métabolique corrigée par alcalinisation</p>
<p><b>Cas n°46</b></p> <p><b>H</b> <b>51</b></p> <p><b>2017</b> <b>La Réunion</b></p>	<p>Glyphosate</p> <p>Orale Volontaire</p> <p>Imputabilité probable <i>S1, E1 C2, L1, D1, B2</i></p>	<p>Choc cardio-vasculaire</p> <p>Insuffisance rénale aiguë</p> <p>Glasgow entre 4 et 8</p> <p>Lésion corrosive digestive Lésion corrosive oro-pharyngée Hématémèse Vomissements Hypersialorrhée</p> <p>Pneumopathie de surinfection</p> <p><b>Gravité forte (SGT3)</b></p>	<p><u>Antécédent</u> : <i>asthme</i></p> <p>Ingestion de 400 mL d'un mélange de 2 PPP à base de glyphosate (360 g/L sous forme de sel d'isopropylamine) et d'amine grasse de suif éthoxylée (13,8%) Plusieurs épisodes de vomissements.</p> <p><b>Hospitalisation en réanimation 10 jours.</b> Œsogastrectomie totale avec œsophagostomie et jéjunostomie d'alimentation, cholécystectomie de principe. Choc vasoplégique sur SIRS majeur avec support par noradrénaline pendant 48h Insuffisance rénale aiguë KDIGO 1 sans nécessité d'épuration extrarénale Ventilation mécanique conventionnelle pendant 7j Echec d'extubation précoce sur encombrement bronchique Auto-extubation Pneumopathie acquise sous ventilation mécanique non documentée, en cours de traitement par amoxicilline/acide clavulanique.</p> <p><b>Hospitalisation en chirurgie digestive 8 jours</b> Diminution des sécrétions salivaires par patch de Scopoderm®. Remplacement du traitement (céfotaxime/métronidazole) par tazocilline pour la pneumopathie acquise sous ventilation mécanique.</p>
<p><b>Cas n°47</b></p> <p><b>H</b> <b>85</b></p> <p><b>2017</b> <b>Suisse</b></p>	<p>Glyphosate Herbicide</p> <p>Orale</p> <p>Volontaire</p> <p>Imputabilité probable <i>S1, E1, C2, L1, D1, B2</i></p>	<p>Lésion corrosive digestive</p> <p>Acidose métabolique</p> <p>Oesophagite</p> <p>Anurie</p> <p>Hyperkaliémie</p> <p><b>Gravité forte (SGT3)</b></p>	<p><b>H0</b> : Ingestion volontaire d'un litre d'un PPP à base de glyphosate (360 g/L).</p> <p><b>H4</b> : En réanimation : acidose métabolique, anurie, hyperkaliémie, FOGD : œsophagite de stade IIA Dialyse durant 2h30, reprise de la diurèse (40 mL/h)</p> <p><b>J1</b> : Intubé, toujours sous noradrénaline. Evolution inconnue</p>

<p><b>Cas n°48</b></p> <p><b>H</b> <b>50</b></p> <p><b>2016</b> <b>La Réunion</b></p>	<p>Glyphosate, 2,4-D sel de diméthylamine, Fluroxypyr</p> <p>Alcool</p> <p>Orale Volontaire</p> <p>Imputabilité probable S1, E1, C2, L1, D1, B2</p>	<p>Tachycardie</p> <p>Insuffisance rénale aiguë</p> <p>Vomissements Douleur épigastrique Lésion corrosive digestive</p> <p>Dyspnée Polypnée Pneumopathie d'inhalation et de surinfection</p> <p>Acidose métabolique lactique</p> <p>Hypothermie</p> <p><b>Gravité forte (SGT3)</b></p>	<p><i>Antécédent : HTA</i> <i>Agriculteur de profession</i></p> <p><b>H0</b> : Ingestion volontaire d'environ 1,5 L de 3 PPP à base de 2,4-D sel de diméthylamine (600 g/L), fluroxypyr (200 g/L), de glyphosate (360 g/L sous forme de sel d'isopropylamine). Survenue rapide de 2 épisodes de vomissements.</p> <p><b>H3,5</b> : Tachycardie (100 bpm), SpO2 à 95% en air ambiant, polypnée à 41/min, épigastralgie, hypothermie 35,6 C°.</p> <p>Acidose métabolique lactique (pH à 7,19, PCO2 à 28, HCO3 à 10,7 mmol/L, un BE à -17,5, des lactates à 5,10 mmol/L). Insuffisance rénale aiguë (créatinine à 188 µmol/L). Hémococoncentration majeure avec une hyperprotidémie à 101 g/L, une hémoglobine à 20,5 g/dL.</p> <p>Aggravation de l'acidose métabolique avec apparition d'une hyperkaliémie (6 mmol/L) avec modification de l'ECG en rapport. Traitement par gluconate de calcium, insuline et glucose.</p> <p>En réanimation : Vomissements répétés et douleur épigastrique. Dégradation respiratoire, majoration de l'oxygénorequérance et de l'acidose (pH : 7,08), intubation orotrachéale sous kétamine et rocuronium Pose d'un cathéter d'épuration extra rénale jugulaire interne droite et mise en place d'une épuration extrarénale ; Soutien hémodynamique par petites doses de noradrénaline post intubation. FOGD : lésions caustiques de grade 1 de l'œsophage et de grade 2A de l'estomac.</p> <p>Amélioration des constantes hémodynamiques, sevrage des amines. Survenue d'une pneumopathie de surinfection traitée par amoxicilline/acide clavulanique.</p> <p><b>J2</b> : Extubation, normalisation du bilan rénal après 12h d'épuration extra rénale, reprise d'une diurèse.</p> <p><b>J5</b> : Evolution favorable. Retour à domicile</p>
<p><b>Cas n°49</b></p> <p><b>H</b> <b>70</b></p> <p><b>2016</b> <b>Hauts de France</b></p>	<p>Glyphosate</p> <p>Orale Volontaire</p> <p>Imputabilité probable S1, E1, C2, L1, D1, B2</p>	<p>Hypotension artérielle inférieure à 80 mmHg</p> <p>Hypersudation</p> <p><b>Gravité forte (SGT3)</b></p>	<p><b>H0</b> : Ingestion volontaire d'environ 150 mL d'un PPP à base de glyphosate (360 g/L sous forme de sel d'isopropylamine) et d'amine grasse de suif éthoxylée (131,04 g/L).</p> <p><b>H2.5</b> : Hypotension (PAS : 60 mmHg), hypersudation.</p> <p>Pas de donnée de suivi.</p>
<p><b>Cas n°50</b></p> <p><b>F</b> <b>69</b></p> <p><b>2016</b> <b>Occitanie</b></p>	<p>Glyphosate</p> <p>Orale Volontaire</p> <p>Imputabilité probable S1, E1, C2, L1, D1, B2</p>	<p>Pneumopathie d'inhalation et de surinfection</p> <p>Glasgow 6 Hypersudation</p> <p>Insuffisance rénale</p> <p>Hyperleucocytose</p> <p>Œdème / spasme glottiques / laryngospasme Dysphonie</p> <p>Vomissements Douleur abdominale Hypersialorrhée</p> <p><b>Gravité forte (SGT3)</b></p>	<p><i>Antécédents : HTA ; syndrome dépressif</i></p> <p><b>H0</b> : Ingestion volontaire d'environ 3 gorgées d'un produit à base de glyphosate (360 g/L sous forme de sel d'isopropylamine) et d'amine grasse de suif éthoxylée.</p> <p><b>H2</b> : Vomissements, hypersudation, douleurs abdominales. Au SAU : Glasgow 15, saturation 93% remontant à 100% sous oxygène, stridor, grésillement laryngé, avec dysphonie, hypersalivation. Intubation orotrachéale.</p> <p>En réanimation : Glasgow 6, hyperleucocytose (22 610/mm3), insuffisance rénale, pneumopathie d'inhalation Traitement par sédation, protection gastrique, administration d'amoxicilline et de corticoïdes.</p> <p><b>J2</b> : Extubation.</p> <p><b>J4</b> : Traitement par halopéridol suite à un délire paranoïaque.</p> <p><b>J5</b> : Retour à domicile.</p>

<p><b>Cas n°51</b></p> <p><b>F</b></p> <p><b>82</b></p> <p><b>2016</b></p> <p><b>Grand Est</b></p>	<p>Glyphosate</p> <p>Orale</p> <p>Volontaire</p> <p>Imputabilité probable</p> <p>S1, E1, C2, L1, D1, B2</p>	<p>Hypotension</p> <p>Bradycardie</p> <p>Glasgow 6</p> <p>Hypothermie inférieure ou égale à 35°</p> <p>Insuffisance rénale</p> <p><b>Gravité forte (SGT3)</b></p>	<p><b>J0</b> : Ingestion volontaire d'un produit PPP à base de glyphosate (360 g/L sous forme de sel d'isopropylamine) et d'amine grasse de suif éthoxylée (131,04 g/L), en quantité inconnue.</p> <p>Au SAU : Glasgow 6, bradycardie, hypothermie.</p> <p><b>J1</b> : Hémodynamique stable.</p> <p>Insuffisance rénale (créatinémie 224 µmol/L).</p> <p>Evolution favorable transfert en psychiatrie.</p>
<p><b>Cas n°52</b></p> <p><b>F</b></p> <p><b>82</b></p> <p><b>2016</b></p> <p><b>Grand Est</b></p>	<p>Glyphosate</p> <p>Orale</p> <p>Volontaire</p> <p>Imputabilité probable</p> <p>S1, E1, C2, L1, D1, B2</p>	<p>Bradycardie</p> <p>Insuffisance rénale fonctionnelle</p> <p>Anémie</p> <p>Glasgow 8</p> <p>Confusion mentale</p> <p>Epilepsie</p> <p>Hypothermie inférieure ou égale à 35°</p> <p><b>Gravité forte (SGT3)</b></p>	<p><u>Antécédents</u> : HTA, hypercholestérolémie et dépression</p> <p><b>J0</b> : Ingestion volontaire d'un produit à base de glyphosate (480 g/L) et d'excipients de nature inconnue (Agnique BL 3050® 209,4 g/L, Liquitint Brown MSH® 1,6 g/L et Dow corning Xiameter Afe 1510® (émulsion antimousse) 1 g/L), en quantité inconnue.</p> <p>Au SAU : Glasgow 8, hypothermie, bradycardie, confusion, anémie, insuffisance rénale (créatinémie : 207 µmol/L). CRP à 91.</p> <p><b>J4</b> : Persistance de la confusion.</p> <p>EEG : tracé caractéristique d'une épilepsie.</p> <p>Evolution favorable</p>
<p><b>Cas n°53</b></p> <p><b>H</b></p> <p><b>61</b></p> <p><b>2015</b></p> <p><b>Pays de la Loire</b></p>	<p>Glyphosate, 2,4-D, Triclopyr, Fluroxypyr</p> <p>Escitalopram</p> <p>Oxazépam</p> <p>Orale</p> <p>Volontaire</p> <p>Imputabilité très probable</p> <p>S1, E1, C2, L2, D1, B2</p>	<p>Hypotension</p> <p>Bradycardie</p> <p>Trouble de la conduction cardiaque (BAV)</p> <p>Insuffisance rénale</p> <p>Glasgow 6</p> <p>Pneumopathie d'inhalation</p> <p>Diarrhée</p> <p>Vomissements</p> <p>Hypersialorrhée</p> <p>Œsophagite</p> <p>Acidose métabolique</p> <p><b>Gravité forte (SGT3)</b></p>	<p><u>Antécédents</u> : HTA, syndrome dépressif</p> <p>Ingestion vraisemblable de PPP à base de glyphosate, 2,4-D, triclopyr, fluroxypyr et de médicaments en quantité inconnue.</p> <p><b>H0</b> : Patient retrouvé inconscient.</p> <p><b>H1.25</b> : Prise en charge par le SMUR, Glasgow 6, vomissements, hypersialorrhée.</p> <p>Intubé, ventilé, sédaté.</p> <p><b>H2.5</b> : En réanimation : bradycardie (50 bpm), hypotension (PAM entre 60 et 65 mmHg), acidose (pH 7.32, lactates : 1,4 mmol/L, bicarbonates 16 mmol/L), créatinémie 151 µmol/L.</p> <p>ECG : BAV avec QRS 100ms</p> <p>Défaillance hémodynamique corrigée sans catécholamine</p> <p><b>H5.5</b> : diarrhées abondantes.</p> <p><b>J1</b> : Acidose et fréquence cardiaque normalisées.</p> <p>Douleurs pharyngées.</p> <p><b>J2</b> : FOGD : œsophagite modérée</p> <p>Pneumopathie d'inhalation.</p> <p><b>J3</b> : Extubation avec oxygénodépendance.</p> <p><b>J5</b> : Sortie</p> <p><i>Analyses toxicologiques, mise en évidence dans :</i></p> <p><i>les urines : oxazépam, escitalopram, glyphosate et 2,4-D</i></p> <p><i>le sang : 2,4-D</i></p> <p><i>Les analyses toxicologiques sont en accord avec la composition du produit retrouvé près du patient. Il s'agit cependant d'une ancienne composition datant de 1995.</i></p>

<p><b>Cas n°54</b></p> <p><b>H</b> <b>78</b></p> <p><b>2015</b> <b>Nouvelle</b> <b>Aquitaine</b></p>	<p>Glyphosate</p> <p>Orale Volontaire</p> <p>Imputabilité probable S1, E1, C2, L1, D1, B2</p>	<p>Hypersialorrhée Vomissements Pneumopathie d'inhalation Syndrome de détresse respiratoire aiguë</p> <p>Insuffisance rénale aiguë</p> <p>Cholestase Cytolyse hépatique</p> <p>Hyperkaliémie Acidose métabolique</p> <p><b>Gravité forte (SGT3)</b></p>	<p><u>Antécédents</u> : Fibrillation auriculaire atriale (ACFA) traitée par AVK, HTA ; Artériopathie Oblitérante des Membres Inférieurs (AOMI), cardiopathie hypertrophique, syndrome dépressif, obésité, Broncho Pneumopathie Chronique Obstructive (BPCO).</p> <p><b>H0</b> : Ingestion de 250 mL d'un aminophosphonate à base de glyphosate (360 g/L sous forme de sel d'isopropylamine).</p> <p><b>H1</b> : Au SAU : 4 vomissements rapportés depuis l'exposition, Glasgow 15, PA = 111/54, FC = 63, sat = 94-95%, FR = 16. ECG : QTc = 469ms, QRS = 101ms</p> <p><b>H2.5</b> : Stable sur le plan somatique, pas de troubles digestifs Sonde naso-gastrique qui remonte 300 mL de liquide. GDS : pH = 7,35, pO2 = 59, pCO2 = 39</p> <p><b>J1</b> : Stable sur le plan hémodynamique Episode d'hyper salivation entraînant une dégradation respiratoire pris en charge par O2 puis optiflow 70% puis 40%. Acidose métabolique corrigée. Insuffisance rénale (créatininémie à 191 µmol/L). Hyperkaliémie (4.8 mmol/L)</p> <p><b>J2</b> : Sevrage optiflow et O2 aux « lunettes » 98% de saturation.</p> <p><b>J3</b> : Reprise de l'alimentation. Bilan rénal et hépatique normaux.</p> <p><b>J8</b> : Admission en service de psychogériatrie.</p> <p><b>J9</b> : Cholestase associée à une cytolysé modérée.</p> <p><b>J11</b> : Présence d'un syndrome inflammatoire biologique en raison d'une probable pneumopathie d'inhalation. Traitement par amoxicilline/acide clavulanique</p>
<p><b>Cas n°55</b></p> <p><b>55</b></p> <p><b>H</b> <b>64</b></p> <p><b>2015</b> <b>Provence</b> <b>Alpes Côte</b> <b>d'Azur</b></p>	<p>Glyphosate</p> <p>Olmésartan Alcool</p> <p>Orale Volontaire</p> <p>Imputabilité probable S1, E1, C2, L1, D1, B2</p>	<p>Hypotension Choc cardiogénique</p> <p>Glasgow 12 Mydriase</p> <p>Pneumopathie d'inhalation et de surinfection Syndrome de détresse respiratoire aiguë</p> <p>Douleurs abdominales</p> <p>Hyperkaliémie</p> <p><b>Gravité forte (SGT3)</b></p>	<p><u>Antécédents</u> : HTA, éthylisme chronique</p> <p><b>H0</b> : Ingestion volontaire d'un produit à base de glyphosate (360 g/L sous forme de sel d'isopropylamine) et d'amine grasse de suif éthoxylée (131,04 g/L) et d'un inhibiteur de l'angiotensine II associé à de l'alcool. Douleurs abdominales, hypotension.</p> <p><b>H3-4</b> : Glasgow 12, mydriase bilatérale Syndrome de bas débit (PA 5/3). Hématose, encombrement, désaturation à 60% sous 15L O2. Intubé, ventilé et sédaté. Traitement par noradrénaline et antibiothérapie.</p> <p><b>H18-19</b> : Régression de la mydriase.</p> <p><b>J1</b> : Arrêt de la sédation et du traitement par noradrénaline. Radio thoracique normale.</p>
<p><b>Cas n°56</b></p> <p><b>56</b></p> <p><b>H</b> <b>62</b></p> <p><b>2015</b> <b>Occitanie</b></p>	<p>Glyphosate</p> <p>Orale Volontaire</p> <p>Imputabilité possible S1, E1, C1, L1, D1, B2</p>	<p>Choc cardio-vasculaire Thrombose artérielle et capillaire</p> <p>Mydriase Confusion</p> <p>Insuffisance rénale aiguë</p> <p>Lésion corrosive digestive Hypersudation</p>	<p><u>Antécédents</u> : psychiatriques, tabagisme.</p> <p><b>H0</b> : Ingestion volontaire de l'équivalent de « 3 gros bouchons » d'un PPP à base de glyphosate (360 g/L sous forme de sel d'isopropylamine) et d'amine grasse de suif éthoxylée (131,04 g/L).</p> <p><b>H3</b> : Au SAU : mydriase associée à une hypersudation.</p> <p><b>J0- J16</b> : En réanimation : Pneumopathie d'inhalation, surinfection à staphylococcus aureus méticilline-sensible entraînant un choc septique avec SDRA, insuffisance rénale aiguë. Surinfection pulmonaire à Proteus. Evolution vers un abcès pulmonaire. Lésions caustiques œsophagiennes (ulcérations stade IIb du 1/3 moyen et supérieur de l'œsophage). Confusion persistante. Découverte d'un AVC ischémique cérébral postérieur.</p>

		<p>Vomissements</p> <p>Pneumopathie d'inhalation et de surinfection Syndrome de détresse respiratoire aiguë</p> <p>Hyperthermie entre 38° et 41° Acidose métabolique Hépatite</p> <p><b>Gravité forte (SGT3)</b></p>	<p>Cytolyse hépatique</p> <p><b>J20</b> : Athérome diffus calcifié modéré du tronc supra-aortique sans sténose significative.</p>
<p><b>Cas n°57</b></p> <p><b>H 43</b></p> <p><b>2014</b> <b>Auvergne</b> <b>Rhône-Alpes</b></p>	<p>Glyphosate</p> <p>Orale Volontaire</p> <p>Imputabilité probable</p> <p><i>S1, E1, C2, L1, D1, B2</i></p>	<p>Choc cardio-vasculaire Hypotension</p> <p>Glasgow entre 4 et 8 Somnolence</p> <p>Lésion corrosive digestive Vomissements Irritation oropharyngée</p> <p>Douleur rétrosternale Pneumopathie d'inhalation et de surinfection Embolie Pulmonaire Syndrome de détresse respiratoire aiguë Hypoxie</p> <p>Insuffisance rénale fonctionnelle</p> <p>Acidose métabolique</p> <p><b>Gravité forte (SGT3)</b></p>	<p><u>Antécédents</u> : <i>sevrage tabagique traité par bupropion, syndrome dépressif</i></p> <p><b>H0</b> : Ingestion volontaire d'un verre (250 mL) d'un PPP à base de glyphosate (360 g/L sous forme de sel d'isopropylamine) et d'amine grasse de suif éthoxylée (131,04 g/L). Retrouvé inconscient.</p> <p><b>H1.5</b> : Vomissements, douleurs œso-gastriques, somnolence. Prise en charge SAMU par paracétamol, morphine, hydroxyzine.</p> <p><b>H3</b> : En réanimation : Glasgow 15, hypotension (88/55 mmHg), désaturation en air à 89 %, érythème buccal.</p> <p>Evolution marquée par un coma et aggravation de l'hypoxie. Intubé, ventilé. Insuffisance rénale (créatinémie 123 µmol/L puis 207µmol/L), hyperkaliémie (5,7 mmol/L), acidose métabolique (pH à 7,24, bicarbonates 19 mmol/L). Etat de choc avec hypotension réfractaire au remplissage et instauration de noradrénaline Pneumopathie d'inhalation avec images bilatérales à la radio traitement par amoxicilline/acide clavulanique. TDM thoracique : embolie pulmonaire distale associée.</p> <p><b>J1</b> : Gastroskopie : lésions caustiques stade IIA de Zargar <b>J17</b> : Extubation, évolution favorable.</p>
<p><b>Cas n°58</b></p> <p><b>H 56</b></p> <p><b>2014</b> <b>Pays de la Loire</b></p>	<p>Glyphosate</p> <p>Orale Volontaire</p> <p>Imputabilité très probable</p> <p><i>S1, E2, C2, L2, D1, B2</i></p>	<p>Trouble du rythme cardiaque</p> <p>Broncho-pneumopathie Syndrome de détresse respiratoire aiguë</p> <p>Vomissements Diarrhée</p>	<p><u>Antécédents</u> : <i>Syndrome dépressif, éthylisme chronique, tabagisme.</i></p> <p><b>H0</b> : Ingestion d'environ 1 verre et demi d'un PPP à base de glyphosate (360 g/L sous forme de sel d'isopropylamine) et d'amine grasse de suif éthoxylée (131,04 g/L). Vomissements, hypersudation.</p> <p><b>H4.5</b> : Hypersudation persistante, marbrures, acidose métabolique compensée, hypoxémie, onde QRS large et onde T pointue corrigées par administration de bicarbonate, hyperkaliémie (7,5 mmol/L). Notion d'une diarrhée accompagnée de déshydratation transitoire. Fibrillation auriculaire en lien avec les désordres électrolytiques engendrés, traitée par amiodarone.</p> <p><b>H18</b> : Détresse respiratoire, infiltrats bilatéraux à la radio pulmonaire. <b>J1</b> : Insuffisance rénale débutante, acidose lactique et oligurie.</p>

		<p>Insuffisance rénale aiguë</p> <p>Acidose métabolique</p> <p>Hypersudation Anurie Oligurie</p> <p><b>Gravité forte (SGT3)</b></p>	<p><b>J2</b> : Stable sur le plan hémodynamique, Créatininémie 501 µmol/L, hémofiltration.</p> <p><b>J4</b> : Amélioration respiratoire, fonction rénale perturbée mais reprise de la diurèse.</p> <p><i>Analyses toxicologiques, dosages :</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- <i>plasmatisques</i> : Glyphosate 1,36 g/L</li> <li><i>acide aminométhylphosphonique (AMPA)</i> 1,19 mg/L</li> <li>- <i>urinaires</i> : glyphosate 15,76 g/l,</li> <li><i>acide aminométhylphosphonique (AMPA)</i> 23,2 mg/L</li> </ul>
<p><b>Cas n°59</b></p> <p><b>H 66</b></p> <p><b>2014 Hauts de France</b></p>	<p>Glyphosate</p> <p>Alcool</p> <p>Orale Volontaire</p> <p>Imputabilité probable <i>S1, E1, C2, L1, D1, B2</i></p>	<p>Bradycardie Hypotension</p> <p>Syndrome de détresse respiratoire aiguë Pneumopathie</p> <p>Diarrhée Vomissements Œsophagite</p> <p>Insuffisance rénale</p> <p>Acidose</p> <p>Hypersudation</p> <p><b>Gravité forte (SGT3)</b></p>	<p><u>Antécédents</u> : fibrillation auriculaire, infarctus du myocarde</p> <p><b>J0</b> : Ingestion volontaire d'environ 300 mL d'un produit à base de glyphosate (360 g/L sous forme de sel d'isopropylamine) et d'excipients de nature inconnue (surfactant anionique Geronol CF/AR® 120 g/L, Break Thru AF 9903® 0,5 g/L) associé à de l'alcool. Survenue de diarrhées et vomissements. Au SAU : Glasgow 15, hypersudation, PA 60 mmHg de systolique, FC 57bpm, acidose.</p> <p><b>J1-J3</b> : Syndrome de détresse respiratoire aiguë. Intubé/ventilé Pneumopathie bilatérale d'évolution favorable sous antibiotique, choc hémodynamique, pris en charge par remplissage, amines vasopressives et hémofiltration. Fibrillation auriculaire traitée par amiodarone. Insuffisance rénale avec hémodialyse. Œsophagite de stade I. <b>J5</b> : Extubation du patient. Syndrome confusionnel à la sortie.</p>
<p><b>Cas n°60</b></p> <p><b>F 55</b></p> <p><b>2014 Occitanie</b></p>	<p>Glyphosate</p> <p>Orale Volontaire</p> <p>Imputabilité probable <i>S1, E1, C2, L1, D1, B2</i></p>	<p>Glasgow entre 9 et 14 Etat de mal convulsif Mydriase</p> <p>Insuffisance rénale aiguë Anurie</p> <p>Diarrhée Vomissements Douleur épigastrique</p> <p>Anémie</p> <p><b>Gravité forte (SGT3)</b></p>	<p><u>Antécédents</u> : DNID ; Laparotomie ; cholécystectomie <i>Agricultrice de profession.</i></p> <p><b>H0</b> : Ingestion d'une quantité estimée à 1 litre d'un PPP à base de glyphosate (360 g/L sous forme de sel d'isopropylamine) et d'un surfactant anionique Geronol CF/AR® (11,5%)</p> <p><b>H1</b> : Vomissements, épisode convulsif régressif sous diazépam. Intubation orotrachéale.</p> <p><b>H3</b> : En réanimation : mydriase aréactive, hypertonie généralisée.</p> <p><b>J1</b> : Difficile régression de l'état de mal épileptique avec recours à du thiopental 48h. Anurie, mise en place d'une dialyse. Lésions gastriques minimales.</p> <p><b>J2</b> : EEG : persistance de bouffées de pointes dégradées diffuses en alternance avec périodes d'aplatissement du tracé.</p> <p><b>J4</b> : Amélioration du tracé EEG sous Keppra® ; diarrhée irritative persistante.</p> <p><b>J10</b> : FODG : quelques rares lésions iatrogènes</p> <p><b>J11</b> : Arrêt de la dialyse</p>
<p><b>Cas n°61</b></p> <p><b>H 73</b></p> <p><b>2014 La Réunion</b></p>	<p>Glyphosate, Thiaclopride, Acide propionique</p> <p>Eau de javel HYPERIUM 1 MG COMPRIME®</p> <p>Orale Volontaire</p>	<p>Hypotension</p> <p>Syndrome de détresse respiratoire aiguë Pneumopathie d'inhalation</p> <p>Glasgow 3</p> <p>Douleur épigastrique</p>	<p><u>Antécédents</u> : HTA, DNID, syndrome dépressif</p> <p><b>H0</b> : Ingestion volontaire de plusieurs PPP à base de thiaclopride (480 g/L), de glyphosate (7,2 g/L sous forme de sel d'isopropylamine), d'amine grasse de suif éthoxylée (3,7 g/L), d'acide propionique (1 g/L) associé à un antihypertenseur et à l'eau de javel, quantités inconnues.</p> <p><b>H4</b> : Douleur épigastrique.</p> <p><b>H 11.5</b> : En réanimation, intubé, ventilé. Acidose lactique (pH 6.98, lactates : 15,8 mmol/L, pCO2 60 mmHg). Insuffisance rénale (créatininémie : 204 µmol/L) Thrombopénie (121000), hyperleucocytose (25000/mm3) Administration d'émulsion lipidique.</p>

	<p>Imputabilité probable <i>S1, E1, C2, L1, D1, B2</i></p>	<p>Lésion corrosive digestive</p> <p>Insuffisance rénale aiguë</p> <p>Thrombopénie Hyperleucocytose</p> <p>Acidose lactique</p> <p><b>Gravité forte (SGT3)</b></p>	<p><b>J1</b> : Traitement par émulsion lipidique non efficace. Difficultés à lutter contre l'hypotension, mais légère amélioration. Acidose lactique contrôlée par dialyse. FOGD : lésions érosives minimales de l'œsophage, antrite duodénite modérée</p> <p><b>J8</b> : Ventilation mécanique continue. Echec du sevrage.</p> <p>Au total, hospitalisation de 11 jours pendant laquelle surviennent une détresse respiratoire aiguë, une insuffisance rénale aiguë, une acidose métabolique avec hyperlactacidémie et un choc septique. Administration de noradrénaline, antibiotiques. Épuration extra-rénale.</p>
<p><b>Cas n°62</b></p> <p><b>H 42</b></p> <p><b>2014 Grand Est</b></p>	<p>Glyphosate Métaldéhyde</p> <p>Alcool Zolpidem Zopiclone Desloratadine Alprazolam Paracétamol</p> <p>Orale Volontaire</p> <p>Imputabilité probable <i>S1, E1, C2, L1, D1, B2</i></p>	<p>Tachycardie</p> <p>Somnolence / obnubilation Glasgow 3</p> <p><b>Gravité forte (SGT3)</b></p>	<p><b>H0</b> : Ingestion volontaire de médicaments, d'alcool et de PPP à base de glyphosate (360 g/L sous forme de sel d'isopropylamine), d'un surfactant anionique Geronol CF/AR-LD® (120 g/L) et de métaldéhyde (5%)</p> <p><b>H3</b> : Glasgow 3, constantes stables (PA 110/70 mmHg, FC 93 bpm). Intubé, ventilé.</p> <p><b>J1</b> : Extubé, évolution favorable.</p>
<p><b>Cas n°63</b></p> <p><b>H 60</b></p> <p><b>2013 Occitanie</b></p>	<p>Glyphosate</p> <p>Hydroxyzine Alcool Bromazépam, Olmésartan</p> <p>Orale Volontaire</p> <p>Imputabilité probable <i>S1, E1, C2, L1, D1, B2</i></p>	<p>Hypotension Bradycardie Collapsus</p> <p>Glasgow entre 4 et 8 Somnolence / obnubilation Mydriase</p> <p>Œdème aigu du poumon Œsophagite</p> <p>Lésion corrosive oro-pharyngée Lésion corrosive digestive Hypersialorrhée</p> <p>Acidose métabolique</p> <p><b>Gravité forte (SGT3)</b></p>	<p><u>Antécédents</u> : HTA, dyslipidémie.</p> <p><b>H0</b> : Ingestion volontaire d'une quantité estimée à 1L d'un produit à base de glyphosate (360 g/L sous forme de sel d'isopropylamine) et d'une quantité indéfinie d'un autre produit à base de glyphosate (360 g/L sous forme de sel d'isopropylamine) associée à des médicaments (benzodiazépine, anxiolytique, antihypertenseur) et à de l'alcool.</p> <p><b>H1.5</b> : Coma, hypotension (PA 60/40 mmHg), FC 72 bpm, SpO2 90%.</p> <p><b>H5</b> : Collapsus, bradycardie (57 bpm), pH à 7,19, œdème lésionnel. Administration de noradrénaline.</p> <p><b>J1</b> : Fibroscopie : œsophagite caustique stade I du haut œsophage et du cardia (atteinte quasi circonférentielle avec risque de sténose). Traitement par IPP, nutrition parentérale (1 semaine) Hémodynamique et acidose corrigées</p> <p><b>J4</b> : Auto-extubation. Traitement par corticoïdes en raison d'un œdème laryngé.</p>
<p><b>Cas n°64</b></p> <p><b>F 45</b></p> <p><b>2013 Pays de la Loire</b></p>	<p>Glyphosate</p> <p>Orale Volontaire</p> <p>Imputabilité très probable</p>	<p>Hypotension Tachycardie</p> <p>Douleur épigastrique Vomissements Dysphagie Anémie</p>	<p><b>H0</b> : Ingestion volontaire de 250 mL d'un PPP à base de glyphosate (360 g/L sous forme de sel d'isopropylamine) et d'amine grasse de suif éthoxylée (131,04 g/L).</p> <p><b>H0.25</b> : Vomissements importants.</p> <p><b>H 2.5</b> : Consciente, hypotension (PAS 70 mmHg).</p> <p><b>H4</b> : Tachycardie (FC : 110 bpm), PA 12/6, SpO2 99% en air ambiant, légère dysphagie sans hypersialorrhée, douleur épigastrique. Sonde nasogastrique rapporte 50 mL de produit.</p>

	S1, E1, C2, L2, D1, B2	Thrombopénie sévère  Hyperkaliémie  <b>Gravité forte (SGT3)</b>	Hyperkaliémie 5.2 mmol/L, thrombopénie 16000/mm <sup>3</sup> , anémie 10,8 g/dL. <b>J1</b> : Evolution favorable, anémie stable.  <i>Analyses toxicologiques, dosages :</i> - <i>plasmatisques : glyphosate 53 mg/L, acide aminométhylphosphonique (AMPA) 222 µg/L, 24,8 mg/L</i> - <i>urinaires : glyphosate 10,2 g/L.</i>
<b>Cas n°65</b>  <b>H 40</b>  <b>2013 Hauts de France</b>	Glyphosate  Orale Volontaire  Imputabilité probable S1, E1, C1, L1, D1, B2	Hypotension  Glasgow entre 4 et 8  Vomissements  <b>Gravité forte (SGT3)</b>	<b>H0</b> : Ingestion volontaire d'un PPP à base de glyphosate (360 g/L sous forme de sel d'isopropylamine) et d'amine grasse de suif éthoxylée (131,04 g/L), quantité supposée ingérée de 350 mL. Vomissement possible. <b>H6</b> : Coma, intubé, ventilé. Hémodynamique stable (PA = 90/50 mmHg, FC= 80 bpm). FOGD : aucune lésion œsogastrique.
<b>Cas n°66</b>  <b>F 57</b>  <b>2013 Pays de la Loire</b>	Glyphosate Alphachloralose Cyperméthrine  Xanax 0,25mg comprimé®  Orale Volontaire Imputabilité probable S1, E1, C2, L1, D1, B2	Hypotension  Glasgow 5 Convulsions / crises cloniques  Pneumopathie d'inhalation et de surinfection Œdème aigu du poumon  Acidose métabolique  <b>Gravité forte (SGT3)</b>	<b>H0</b> : Ingestion volontaire supposée d'alprazolam et de PPP à base de glyphosate (360 g/L sous forme de sel d'isopropylamine) et d'amine grasse de suif éthoxylée (131,04 g/L), d'alphachloralose (concentration indéterminée), et de cyperméthrine (5 g/L). <b>H3</b> : Glasgow 5, convulsions, œdème aigu du poumon, hypotension. Intubée, ventilée, expansion volémique. Au SAU : expectorations roses, mise sous pression expiratoire positive (RP : foyer à gauche n'orientant pas vers un œdème aigu du poumon). Probable pneumopathie d'inhalation. Acidose métabolique. Lésion gastrique probablement en lien avec une infection à Helicobacter pylori.  <i>Analyses toxicologiques :</i> <i>Dosage positif à la chloralose dans les urines.</i> <i>Pas d'information concernant les autres PPP.</i>
<b>Cas n°67</b>  <b>F 56</b>  <b>2013 Nouvelle Aquitaine</b>	Glyphosate Bouillie bordelaise  Oxazépam 50 mg  Orale Volontaire  Imputabilité probable S1, E1, C2, L1, D1, B2	Tachycardie  Vomissements Diarrhée Douleur digestive (mal localisée) Douleur épigastrique Œsophagite et gastrite de stade I  Polypnée  Hépatite Cholestase  Acidose métabolique  <b>Gravité forte (SGT3)</b>	<u>Antécédents</u> : Psychiatriques  <b>H0</b> : Ingestion volontaire de médicaments (benzodiazépine) et de produits PPP à base de sulfate de cuivre, de glyphosate (151,4 g/L sous forme de sel de diammonium), de polydiméthylsiloxanes (0,07 %), d'éthers d'alcool gras (0,24 %), d'ammoniaque (7,7 %) et de surfactants non-ioniques (alkylpolyglycoside 6,13 %). <b>H5</b> : Glasgow 15, vomissements, diarrhée, tachycardie (140 bpm), polypnée. Au SAU : acidose métabolique compensée, cytolysse hépatique (2 N), cholestase (5 N). FOGD : Œsophagite et gastrite de stade I, érythème laryngé sans œdème. Cuprémie légèrement supérieure à la normale justifiant l'administration d'EDTA et d'une dose de calcium. <b>J3</b> : Stabilité hémodynamique et ventilatoire. Régression de la cholestase et de la cytolysse hépatique. Retour à domicile.