





Connaître, évaluer, protéger

# Février 2018 ILAnses

N°4

#### **ACTUALITÉS**

- Compléments alimentaires à base de spiruline : privilégier les circuits d'approvisionnement les mieux contrôlés...... 3
- Pharmacovigilance vétérinaire : le bilan 2016 des effets indésirables chez les animaux ...... 4
- L'Anses publie ses premières fiches de phytopharmacovigilance ...... 5

#### **TOXICOVIGILANCE**

- Consommation de pignons de pin : signaler toute amertume qui dure !.. 6
- Crise des œufs contaminés au fipronil : contribution des centres antipoison.. 8

#### **VIGILANCE DES PRODUITS CHIMIQUES**

• Les cigarettes électroniques sont-elles responsables d'accidents graves ? ... 10

#### **RÉSEAU NATIONAL DE VIGILANCE ET DE PRÉVENTION DES PATHOLOGIES PROFESSIONNELLES**

• Les professionnel(le)s de la coiffure toujours exposé(e)s au risque d'allergie aux persulfates contenus dans les décolorants capillaires ......12

#### **TOXICOVIGILANCE DES PRODUITS BIOCIDES ET INTRANTS DU VÉGÉTAL**

• La toxicovigilance en milieu agricole : le



Cet été, nul n'a pu ignorer la crise des œufs contaminés au fipronil qui a ébranlé le système européen de sécurité sanitaire des aliments. L'utilisation frauduleuse de cet agent biocide, autorisé comme insecticide hors filière alimentaire ou comme médicament vétérinaire, introduit dans un mélange destiné à désinsectiser des poulaillers de poules pondeuses, a entraîné la diffusion dans toute l'Europe et au-delà d'œufs et produits dérivés contenant des traces quantifiables de ce produit. Les autorités sanitaires françaises ont saisi l'Anses pour une estimation, dans un contexte d'urgence sanitaire et médiatique, du risque encouru par la population au cas où elle consommerait des produits contaminés au fipronil. Un article de ce numéro 4 de Vigil'Anses explique comment l'expertise et les données des Centres antipoison ont concouru à cette estimation.

Six autres sujets de vigilance vous sont également présentés dans ce numéro.

Le premier porte sur un produit de consommation courante : **les pignons de pin**. Si vous en consommez dans un gâteau ou une salade, vous ne vous attendez pas à ressentir une amertume dans la bouche et surtout à ce que celle-ci persiste longtemps après le repas. C'est pourtant ce qui est arrivé à de nombreux consommateurs, en France comme dans d'autres pays d'Europe entre 2008 et 2010, aboutissant à une alerte européenne et à des mesures de prévention. Vigil'Anses n°4 revient sur cette alerte et fait le point sur la situation actuelle.

Un article vous présente le dispositif mis en place par la Mutualité Sociale Agricole (MSA) à partir de 1991 et généralisé en 1997 à tout le territoire métropolitain, dans un objectif de protection de ses bénéficiaires, appelé **Phyt'attitude**. Il vise à recueillir les effets indésirables liés à l'utilisation de produits phytopharmaceutiques dans le milieu agricole et contribue ainsi à la phytopharmacovigilance.

Les professionnels de la coiffure et des soins de beauté manipulent de nombreux produits chimiques, notamment des produits à base de **persulfates** pour la décoloration capillaire. Certains développent des allergies, cutanées ou respiratoires à ces produits, pouvant les obliger à changer de profession, alors même que des mesures de prévention existent. Les données du réseau national de vigilance et de prévention des pathologies professionnelles (rnv3p) présentées ici montrent des tendances chronologiques de ces maladies dans ce milieu professionnel.

Les **cigarettes électroniques** sont apparues sur le marché français à partir de 2010, en substitution à la consommation de tabac, pour les personnes souhaitant diminuer les risques liés au tabagisme. Indépendamment des effets du vapotage sur la santé, ces dispositifs sont-ils sûrs ? Un article présente l'analyse des données des Centres antipoison sur les intoxications aigues accidentelles liées à ces dispositifs et aux recharges de e-liquide.

Enfin, dans la rubrique actualité, vous pourrez lire ou relire le point d'actualité publié par l'Anses en novembre 2017 concernant les risques liés à la consommation de compléments alimentaires à base de **spiruline**, ainsi que des éléments du rapport d'activité de l'Agence nationale du médicament vétérinaire, concernant **les effets indésirables du médicament vétérinaire sur les animaux**.

Juliette BLOCH, rédactrice en chef de Vigil'Anses

# Compléments alimentaires à base de spiruline : privilégier les circuits d'approvisionnement les mieux contrôlés

Dans le cadre du dispositif national de nutrivigilance, des signalements d'effets indésirables susceptibles d'être liés à la consommation de compléments alimentaires contenant de la spiruline ont été rapportés à l'Anses. Ces signalements l'ont conduit à évaluer les risques associés à la consommation de ce type de compléments alimentaires. L'Anses a publié un avis le 30 novembre dernier relatif aux risques liés à la consommation de compléments alimentaires contenant de la spiruline.

La spiruline (une cyanobactérie présentée généralement à la vente sous forme de poudre) est un aliment traditionnel ancien consommé dans plusieurs pays. En France, on retrouve des préparations à base de spiruline sur le marché sous forme d'aliment courant (seul ou comme ingrédient) ou sous forme de complément alimentaire revendiquant divers bienfaits pour la santé.

Plusieurs cas d'effets indésirables survenus à la suite de la prise de compléments alimentaires contenant de la spiruline ont été portés à la connaissance du dispositif de nutrivigilance de l'Anses ou publiés dans des revues scientifiques. Les doses consommées dans ces cas ne sont pas connues avec précision et les effets rapportés sont très variés : troubles digestifs, allergie, atteintes musculaires ou hépatiques...

Au regard des études disponibles, la spiruline ne semble pas présenter de risque sanitaire à de faibles doses (jusqu'à plusieurs grammes par jour chez l'adulte). Néanmoins, les effectifs des études épidémiologiques disponibles sont trop faibles pour mettre en évidence des effets rares tels qu'une hypersensibilité individuelle.

Les produits contenant de la spiruline peuvent en revanche être contaminés par des cyanotoxines (microcystines notamment), des bactéries ou des éléments traces métalliques (plomb, mercure, arsenic).

### Les recommandations de l'Agence à l'attention des consommateurs

Au regard du risque de contamination de la spiruline par des cyanotoxines, des bactéries ou des éléments traces métalliques, l'Agence recommande aux consommateurs de compléments alimentaires contenant de la spiruline de privilégier les circuits d'approvisionnement les mieux contrôlés par les pouvoirs publics : conformité à la réglementation française, traçabilité, identification du fabricant.

Par ailleurs, les caractéristiques de la spiruline et les effets indésirables rapportés amènent l'Anses à déconseiller la consommation de ces compléments alimentaires aux individus atteints de phénylcétonurie (maladie génétique rare liée à l'accumulation de l'acide aminé phénylalanine dans l'organisme) ou présentant un terrain allergique.

Enfin, l'Agence souligne que la spiruline ne constitue pas une source fiable de vitamine B12 pour les populations végétaliennes, celle-ci étant présente dans la spiruline majoritairement sous forme d'analogue inactif. Par ailleurs, la consommation de 5g/j de spiruline (quantité maximale préconisée par certains compléments alimentaires) apporte de 7 à 8,5 mg de bêta-carotène alors que la limite d'apport quotidien en bêta-carotène par les compléments alimentaires a été estimée à 7 mg/j venant s'ajouter aux apports spontanés.

#### **Autres recommandations**

Au regard du risque de contamination par des cyanotoxines (microcystines notamment), des bactéries ou par des éléments traces métalliques, l'Agence insiste sur l'importance de la maîtrise de la qualité des eaux de production de la spiruline et de la maîtrise des procédés d'obtention de celle-ci par les fabricants.

L'Anses estime utile de mener une expertise afin d'établir un seuil en microcystines pour les compléments alimentaires contenant de la spiruline en tenant compte des autres apports alimentaires de microcystines et de la dose journalière tolérable (DJT) de 0,04 µg/kg/j fixée par l'OMS pour une exposition chronique. Par ailleurs, au regard de cette DJT, l'Anses juge nécessaire de réévaluer la limite en microcystines fixée à 1 µg/g pour les compléments alimentaires contenant de l'algue Klamath.

L'Agence rappelle aux professionnels de santé la nécessité de déclarer auprès de son dispositif de nutrivigilance les effets indésirables susceptibles d'être liés à la consommation de compléments alimentaires dont ils auraient connaissance. Enfin, elle souligne l'intérêt de mettre en œuvre une coopération internationale sur la surveillance des effets indésirables associés à la consommation des compléments alimentaires

Gwenn VO VAN REGNAULT

#### POUR EN SAVOIR PLUS, VOUS POUVEZ CONSULTER:

Avis de l'Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation de l'environnement et du travail relatif aux « risques liés à la consommation de compléments alimentaires à base de spiruline »

### Pharmacovigilance vétérinaire : le bilan 2016 des effets indésirables chez les animaux

L'Anses a publié au mois de novembre 2017, son bilan d'activité de l'année 2016 pour la surveillance des médicaments vétérinaires en post autorisation de mise sur le marché (AMM). Ce rapport élaboré par l'Agence du médicament vétérinaire (ANMV) présente les principaux résultats et actions concernant la surveillance du marché des médicaments vétérinaires français et la pharmacovigilance vétérinaire.

Depuis 2011, le nombre de déclarations de pharmacovigilance a augmenté de 46 %. En 2016, l'ANMV a enregistré dans sa base nationale 4 113 cas d'effets indésirables chez les animaux, dont 51 % ont été jugés comme étant des effets indésirables graves.

Cette augmentation du nombre total de déclarations s'accompagne d'une évolution des circuits de déclaration avec notamment la poursuite de la montée en puissance de la transmission directe (par courrier ou par télédéclaration) auprès de l'ANMV. En effet, par rapport à l'année 2015, ce circuit de transmission a augmenté de 24 % et les déclarants privilégient de plus en plus la télédéclaration (81 % des déclarations transmisses directement à l'ANMV en 2016).

Plus de 90 % de ces déclarations sont envoyées par des vétérinaires praticiens (90,8 %). Celles transmises par les propriétaires d'animaux et les éleveurs représentent 7,8 %. Les déclarations restantes ont été envoyées par les Ecoles vétérinaires (1,1 %) et les pharmaciens (0,3 %).

Comme les années précédentes, la très grande majorité des effets indésirables déclarés en 2016 concerne les carnivores domestiques avec près de 80 % des déclarations pour les chiens et les chats. Les déclarations chez les bovins représentent 9 % des déclarations. Pour les autres espèces, les déclarations représentent moins de 3 % par espèce.

La part relative des différentes classes thérapeutiques impliquées varie en fonction des espèces considérées. Chez les chats, la classe thérapeutique la plus souvent citée concerne les antiparasitaires. Chez les chiens et les bovins, ce sont les vaccins qui sont le plus souvent mentionnés.

En pharmacovigilance vétérinaire, les déclarations sont classées en 4 types différents : les effets indésirables stricts, les suspicions de manque d'efficacité, les problèmes de résidus dans les denrées alimentaires et les problèmes environnementaux. Les cas d'effets indésirables stricts chez l'animal sont toujours nettement prépondérants (89 %). Les suspicions de manque d'efficacité représentent un peu

moins de  $11\ \%$  des déclarations et les autres cas moins de  $0.4\ \%$ .

Le nombre total de déclarations de manque d'efficacité a augmenté par rapport aux années précédentes (406 en 2016 contre 363 en 2015). Cette augmentation concerne l'ensemble des principales espèces. Cette évolution pourrait témoigner d'une meilleure sensibilisation des vétérinaires et des éleveurs à ce volet de la pharmacovigilance, du fait des actions de communication et de formation mises en place ces dernières années.

Grâce aux déclarations, les informations disponibles dans les Résumés des Caractéristiques des Produits (RCP) des médicaments vétérinaires peuvent être complétées. Ainsi, en 2016, 39 médicaments ont fait l'objet d'une modification de leur RCP suite aux notifications de pharmacovigilance et grâce aux données de la littérature scientifique: ces modifications concernent principalement la rubrique « Effets indésirables » (ajout de nouveaux effets indésirables et/ou révision de la fréquence d'apparition d'effets déjà connus) mais peuvent également concerner d'autres rubriques comme les « Mises en garde particulières », les « Précautions à prendre chez les animaux » voire encore les « Contre-indications ».

D'autre part, suite à des déclarations d'événements indésirables graves dans certains pays (principalement au Danemark) ayant parfois entrainé la mort de vaches laitières, l'autorisation d'un médicament, le VELACTIS®, a été suspendue au niveau européen en août 2016. Ce médicament à base de cabergoline était autorisé pour induire une réduction de la production laitière chez la vache au tarissement.

Dans le cadre de la promotion de la pharmacovigilance auprès des vétérinaires, l'ANMV a poursuivi en 2016 ses différentes actions de formation et de communication auprès des vétérinaires, avec en particulier la publication d'une note sur la « Définition d'un cas grave de pharmacovigilance en filière de production organisée », d'un dossier complet sur les anti-inflammatoires non stéroïdiens chez le chien.

Afin d'actualiser en continu les connaissances sur les médicaments vétérinaires, l'ANMV vous rappelle que tout effet indésirable constaté suite à l'utilisation de médicaments vétérinaires peut être déclaré via le site internet dédié <a href="https://pharmacovigilance-anmv.anses.fr/">https://pharmacovigilance-anmv.anses.fr/</a>.

Sylviane LAURENTIE

#### POUR EN SAVOIR PLUS, VOUS POUVEZ CONSULTER:

Surveillance des médicaments vétérinaires en post-AMM. Rapport annuel

# L'Anses publie ses premières fiches de phytopharmacovigilance

L'Anses a publié le 2 février dernier, une première série de fiches présentant le bilan des données qu'elle recueille, par substance active, dans le cadre du dispositif de phytopharmacovigilance qu'elle coordonne. L'objectif de la phytopharmacovigilance est de pouvoir agir sans délai sur les autorisations de mise sur le marché, si un effet nocif est constaté, pour prévenir sa survenue, par exemple en modifiant les conditions d'emploi d'un produit, en limitant ses usages, voire en retirant l'autorisation de mise sur le marché. Ces fiches synthétiques, qui regroupent l'ensemble des informations issues des dispositifs de surveillance et de vigilance partenaires de la phytopharmacovigilance, sont donc particulièrement utiles à l'Anses dans le cadre des décisions liées au processus d'instruction des demandes d'autorisation de mise sur le marché des produits phytopharmaceutiques, et aux gestionnaires de risques, pour la définition de mesures à mettre en place si besoin.

Anita VIGOUROUX-VILLARD

#### POUR EN SAVOIR PLUS, VOUS POUVEZ CONSULTER:

Les fiches de phytopharmacovigilance

<u>La phytopharmacovigilance : un dispositif de vigilance unique en Europe. Vigil'Anses n°3</u>

### Consommation de pignons de pin : signaler toute amertume qui dure !

Si les pignons de pin sont des graines oléagineuses très nutritives, riches en acides gras, vitamines et minéraux, utilisées généralement dans les préparations culinaires, certaines espèces ne sont cependant pas comestibles.

Certains pignons de pin peuvent être à l'origine d'une altération du goût, appelée « dysgueusie », qui survient de façon retardée 24 à 48 heures après leur consommation, et qui peut durer plusieurs jours. Si les symptômes rapportés sont bénins et sans séquelle connue, ils sont particulièrement désagréables, les personnes intoxiquées décrivant une sensation de goût métallique et/ou amer exacerbée par la prise d'aliments.

En France, un premier cas a été signalé au centre antipoison (CAP) de Strasbourg en 2008. Une étude rétrospective réalisée de mars 2008 à janvier 2010 a ensuite fait état de plus de 3000 cas similaires rapportés au réseau des CAP [1], avec un pic épidémique d'environ 700 cas en août 2009.

Cette épidémie, largement relayée sur les forums internet, était mondiale : elle a été observée en Europe, aux Etats-Unis et en Australie, à la même époque.

Des investigations ont montré qu'elle était liée à la consommation d'espèces de pignons de pin en provenance de Chine nouvellement mises sur le marché : Pinus armandii et dans une moindre mesure Pinus massoniana. Ces espèces, non répertoriées comme comestibles par la FAO (Organisation des Nations Unies pour l'alimentation et l'agriculture), avaient été exportées en 2009 par des négociants qui souhaitaient profiter de la hausse importante du prix des pignons de pin comestibles (Pinus pinea, Pinus koraiensis...). En conséguence, les autorités chinoises ont mis en place des mesures strictes d'exportation de leurs pignons de pin (agrément des exportateurs par les autorités, inscription obligatoire des noms botanique et vernaculaire en anglais- des espèces de pignons de pin sur les sachets...), et les contrôles européens d'importation de pignons ont été renforcés.

Afin de distinguer les espèces de pignons de pin comestibles de celles non comestibles, l'Anses a publié un avis en 2010 [2] préconisant l'utilisation de critères morphologiques (1) et chimiques (2) : (1) tri visuel et tamisage des pignons, les pignons non comestibles étant plus petits, moins anguleux et plus ternes que ceux comestibles (voir photographie); (2) analyse de la composition en acides gras, les profils variant en fonction des espèces de pignons de pin pour certains types d'acides gras insaturés (indice de Destaillats). Aucun critère génétique de différenciation des espèces de pignons de pin n'est par contre disponible à ce jour.

Fin juillet 2017, suite au signalement d'un nouveau cas par un médecin, la Direction générale de la concurrence et de la répression des fraudes (DGCCRF) a sollicité l'Anses afin de savoir si des cas de dysgueusie persistaient. L'Anses et le réseau des CAP ont donc actualisé le bilan des cas d'exposition à des pignons de pin rapportés aux CAP entre le 1<sup>er</sup> janvier 2010 et le 31 septembre 2017.

Cette nouvelle étude [3] a montré que si le nombre de cas d'exposition à des pignons de pin rapportés au réseau des CAP avait fortement diminué de 2010 à 2012, passant de 200 cas à 5 cas par mois environ, des cas demeuraient régulièrement observés plusieurs années après l'alerte : environ 10 à 15 cas par mois en 2014, et 5 à 10 cas par mois depuis.

Au total, 1960 cas d'exposition symptomatiques à des pignons de pin ont été enregistrés dans le Système d'information des Centres antipoison (SICAP) de 2010 à septembre 2017, dont 1 949 ont présenté une dysgueusie, seule ou associée à des signes digestifs mineurs ; les 11 cas restants n'ont présenté que quelques signes digestifs (nausées, vomissements...).

Les cas étaient majoritairement féminins (sexe ratio égal à 0,60) et âgés de 39 ans en moyenne. Si seulement 0,6% d'entre eux avaient moins de 5 ans, l'âge minimal était de 2 ans, correspondant en pratique à une impression de mauvais goût, qui pouvait se traduire par une perte d'appétit relatée par les parents d'enfants qui avaient partagé le même repas qu'eux et qui avaient présenté une dysgueusie.

Tous les cas symptomatiques étaient bénins. Un enfant de 8 ans a présenté un choc anaphylactique (réaction allergique mettant en jeu le pronostic vital en l'absence de traitement), dû à une allergie aux pignons de pin. Les symptômes ont régressé après la prise en charge immédiate de l'enfant dans un service d'urgences. A noter que l'allergie aux pignons de pin peut survenir aussi bien avec des espèces comestibles que non comestibles.

Les dossiers des cas les plus récents ont été relus afin de rechercher plus spécifiquement des informations relatives à l'achat des pignons de pin. Parmi les 156 cas rapportés de janvier 2015 à septembre 2017, ces informations n'étaient le plus souvent que partielles : les noms commerciaux n'ont été identifiés que pour 29 cas (19 %), la provenance des pignons pour 26 cas (17 %). A noter que le lieu d'achat, la marque commerciale et le numéro de lot n'étaient connus, simultanément, que pour 5 cas (3 %). Le plus souvent, les personnes interrogées ne se souvenaient plus exactement du lieu d'achat, n'avaient pas gardé l'emballage, et ne

pouvaient donner des précisions même pour les cas rappelés à distance, ou lors de l'envoi de courriers (suivi réalisé par certains CAP).

Tenant compte des cas où les informations nécessaires à une investigation étaient disponibles, les CAP ont effectué 5 signalements auprès de l'Agence régionale de santé (ARS) durant cette période (2015-2017). Une investigation a été menée en avril 2015, mais les prélèvements de pignons de pin, effectués dans un sachet non entamé de même marque provenant du même magasin mais de numéro de lot différent de celui à l'origine de l'intoxication, n'ont pas mis en évidence de pignons de pin non comestibles.

À l'heure actuelle, même si la survenue de la dysgueusie semble être en lien avec la consommation de certaines variétés de pignons de pin asiatiques, la cause et le mécanisme précis de l'altération du goût restent indéterminés. Des variations génétiques (« polymorphisme génétique ») seraient à l'origine d'une « sensation » d'amertume variable entre tous les individus, et pourraient expliquer la survenue d'une dysgueusie chez certains

consommateurs seulement. La recherche des mécanismes neurotoxiques pouvant être responsables du caractère prolongé de ces troubles du goût devrait être encouragée.

À distance de l'alerte initiale, il reste donc nécessaire de recueillir toutes les informations utiles à une investigation pour chaque cas de dysgueusie rapporté suite à la consommation de pignons de pin (provenance, nom commercial et numéro du lot, lieu et date d'achat, date de péremption...).

C'est dans cet objectif que l'Anses et le réseau des CAP poursuivent leur surveillance.

Alors, si vous constatez une amertume qui dure après avoir consommé des pignons de pin, ayez le bon réflexe... signalez-le à un centre antipoison en veillant à conserver et à préciser tous les éléments utiles relatifs à l'achat de ces pignons de pin!

Sandra SINNO-TELLIER

<u>Photographie</u>: Exemples de variétés de pignons de pin (échantillons de France, Suisse et Pays-Bas) [4]. D'après la FAO, les espèces Pinus pinea, Pinus koraiensis et Pinus gerardiana sont comestibles, contrairement à l'espèce Pinus armandii qui n'est pas comestible.



#### Références bibliographies :

[1] Flesch F, Daoudi J. Pignons de pin et dysgueusie retardée. Autosaisine du Comité de Coordination de Toxicovigilance, octobre 2010, 19 p. http://www.centres-

antipoison.net/cctv/Rapport CCTV Pignons de pin 2010.pdf

[2] Avis de l'Anses du 26 juillet 2010 relatif à la mise en place d'un protocole expérimental basé sur l'identification des espèces de pignons de pin. <a href="https://www.anses.fr/fr/system/files/RCCP2009sa0289.pdf">https://www.anses.fr/fr/system/files/RCCP2009sa0289.pdf</a>

[3] Sinno-Tellier S, Tournoud C. Dysgueusie associée à la consommation de pignons de pin: note d'actualisation des cas rapportés au réseau des Centres antipoison entre le 1er janvier 2010 et le 30 septembre 2017.

Autosaisine du Comité de Coordination de Toxicovigilance, décembre 2017, 19 p.

http://www.centres-

antipoison.net/CCTV/Pignons de pin Rapport CCTV Vf.pdf

[4] Zonneveld, B.J.M. Pine nut syndrome: a simple test for genome size of 12 pine nut–producing trees links the bitter aftertaste to nuts of *P. armandii* Zucc. ex Endl. Plant Syst Evol (2011) 297: 201-206.

# Crise des oeufs contaminés au fipronil : contribution des Centres antipoison

Le 20 juillet 2017, les autorités belges ont informé les États membres et la Commission européenne via le RASFF (Rapid Alert System for Food and Feed) de la présence de fipronil dans des œufs et de la viande de volaille, détectée lors de contrôles au sein de différents ateliers de production. Ces produits ont été exportés dans de nombreux pays d'Europe et même au-delà. La première alerte concernant l'export de produits contaminés vers la France a été émise le 5 août par les Pays-Bas.

Le fipronil est une substance active insecticide qui n'est plus approuvée en Europe pour l'usage phytopharmaceutique depuis le 30 septembre 2013; il est approuvé en tant que substance active biocide (type de produit 18 : insecticide et acaricide) ou encore en tant qu'antiparasitaire vétérinaire pour le traitement des animaux de compagnie. Il n'est en revanche pas autorisé comme médicament pour le traitement des animaux d'élevage destinés à la consommation humaine. Des produits antiparasitaires dits « naturels » à base de plantes mais contenant du fipronil, commercialisés sous la dénomination DEGA 16 et COOPER BOOST ont été utilisés dans des élevages de volailles aux Pays-Bas et en Belgique, en pulvérisation dans l'environnement au moment du vide sanitaire et directement sur les animaux en traitement antiparasitaire, provoquant ainsi une contamination des œufs et de la viande issus de ces animaux et par voie de conséquence une exposition du consommateur.

Le fipronil est un neurotoxique interférant avec l'action inhibitrice normale des récepteurs GABA (acide gammaaminobutyrique), entraînant une excitation neuronale excessive. Il est classé toxique par ingestion, contact cutané et par inhalation ainsi que pour la toxicité par exposition répétée en raison de sa neurotoxicité. Les données de toxicovigilance collectées chez l'Homme en milieu professionnel montrent que les effets résultant de l'exposition aiguë à des préparations contenant du fipronil sont le plus souvent bénins : en cas de projection oculaire, de contamination cutanée ou d'exposition à des aérosols, les seuls troubles observés sont généralement des signes bénins d'irritation locale. Les effets attendus en cas d'intoxication aiguë systémique, au vu du mécanisme d'action du fipronil et des données expérimentales sont neurotoxiques avec principalement des convulsions.

L'Anses a été sollicitée le 7 août par les ministères chargés de l'agriculture, de la santé et de la consommation pour évaluer le risque encouru par le consommateur exposé au fipronil au vu des concentrations observées dans les œufs contaminés.

Parallèlement à l'évaluation de risque classique se basant sur des estimations de la dose de fipronil ingérée en fonction du type d'alimentation, comparées ensuite à l'ARfD<sup>2</sup> (Acute reference dose) du fipronil, l'Anses a sollicité le réseau des centres antipoison (CAP) pour mener une étude des cas d'exposition humaine au fipronil qui leur sont rapportés.

Les mélanges commerciaux contenant du fipronil ont été recherchés dans la base nationale des produits et compositions (BNPC) du système d'information des centres antipoison (SICAP<sup>3</sup>): 88 agents contenant du fipronil ont été identifiés.

Les cas d'exposition à ces agents entre le 1<sup>er</sup> janvier 2011 et le 30 juin 2017 ont été extraits du SICAP, soit 356 cas d'intoxications accidentelles symptomatiques et d'imputabilité non nulle<sup>4</sup>. L'analyse s'est concentrée sur les 107 cas d'intoxications par voie orale. En effet, les expositions par voie exclusivement cutanée et/ou oculaire n'étaient pas pertinentes pour l'évaluation du risque lié à la présence de fipronil dans les denrées alimentaires.

Près de la moitié des cas concernaient des enfants de moins de 10 ans (52,3%). Une grande majorité des intoxications étaient de gravité faible (95,3 %). Seuls 4 cas étaient de

https://www.anses.fr/fr/system/files/RCCP-Ra-Fipronil.pdf

<sup>&</sup>lt;sup>2</sup> L'Acute Reference Dose (ARfD) ou dose de référence aigue est la quantité maximale de substance active, exprimée en mg/kg de poids corporel, qui peut être ingérée par le consommateur pendant une courte période, c'est-à-dire au cours d'un repas ou d'une journée, dans la nourriture ou l'eau de boisson, sans effet néfaste pour sa santé.

<sup>&</sup>lt;sup>3</sup> Lorsqu'un appel est reçu par un Centre antipoison dans le cadre de sa mission de réponse téléphonique à l'urgence toxicologique (RTU), un dossier médical est créé. Dans ce dossier, sont renseignés des données concernant la ou les personnes exposées, les agents en cause, les voies d'exposition, et les symptômes entre autres. Ce dossier est codé avec un agent de la Base nationale des produits et composition (BNPC) et est enregistré ensuite dans la base nationale des cas d'intoxication (BNCI). Ces deux bases de données forment le Système d'information des centres antipoison (SICAP).

<sup>&</sup>lt;sup>4</sup> Imputabilité établie selon la méthode d'imputabilité en toxicovigilance (version 7.6 – juin 2015) permettant de déterminer, à l'aide de 5 niveaux (imputabilité nulle 10, non exclue/douteuse 11, possible 12, probable 13 et très probable 14), la force du lien causal entre une exposition à un agent et la survenue d'un symptôme, syndrome ou d'une maladie. https://tv.toxalert.fr/v7.6/Calcul imputabilite v7.6.html

gravité moyenne (4,7 %) dont 3 concernaient des enfants ; aucun cas de gravité forte n'était retrouvé.

Pour ces 107 cas, différents symptômes étaient rapportés tels que des vomissements (36 %), des irritations oropharyngées (33 %), des douleurs abdominales (20 %) ou encore des diarrhées (11 %).

Pour 51 cas, les produits concernés étaient des produits biocides destinés à l'éradication d'insectes et pour 52 cas des spécialités vétérinaires. Pour 4 cas, la catégorie n'était pas conque.

L'analyse de ces données a permis de montrer que des intoxications aigues accidentelles par voie orale à des doses de plus de 10 fois la dose de référence aigue (ARfD), établie à 0,009 mg/kg poids corporel, n'avaient pas entraîné des effets systémiques et neurologiques. Néanmoins, les dossiers des

CAP ne concernaient que des cas d'exposition aigue, il n'y avait pas de cas d'exposition chronique.

Cet exemple démontre l'importance que représentent les données collectées en continu par les centres antipoison, lors de leur activité de réponse téléphonique à l'urgence toxicologique (RTU) et leur capacité à fournir rapidement des éléments observés de la toxicité pour l'Homme d'un produit ou d'une substance grâce à l'interrogation de leur système d'information.

Ces données de toxicité humaine sont venues utilement compléter l'avis que l'Anses a rendu le 10 août 2017 sur le risque aigu pour la santé humaine lié à la présence de fipronil dans des œufs destinés à la consommation.

Chloé GREILLET

#### POUR EN SAVOIR PLUS, VOUS POUVEZ CONSULTER:

Note de l'Anses relative à une demande d'appui scientifique et technique relative aux risques pour la santé humaine liés à la presence de fipronil dans des oeufs destines à la consommation

Note d'AST relative à la concentration maximale de firponil à ne pas dépasser dans les ovoproduits et autres produits transformés à base d'oeufs, pour que l'exposition du consommateur reste inférieure à la valeur toxicologique de référence aigue

### Les cigarettes électroniques sont-elles responsables d'accidents graves ?

Quasiment inconnue en 2010, l'utilisation de la cigarette électronique ou e-cigarette s'est très vite généralisée en Europe, en tant que nouveau produit pouvant remplacer progressivement l'usage du tabac, notamment dans le but de l'arrêter. En 2014, le baromètre santé de l'Inpes (aujourd'hui Santé Publique France) indiquait que 26% de la population française avait déclaré avoir déjà fumé une e-cigarette et que plus d'un million et demi de personnes l'utiliseraient quotidiennement [1].

Ces cigarettes électroniques sont constituées de cartouches ou flacons de recharge d'e-liquide qui contiennent un solvant (principalement le propylène glycol), éventuellement de la nicotine et des arômes (d'origine alimentaire ou non). Le contenu liquide de ces cartouches ou flacons peut accidentellement entrer en contact avec la peau ou les muqueuses en cas de fuite, lors du remplissage de la cartouche ou encore en cas d'explosion de la batterie. Ces expositions accidentelles peuvent se révéler dangereuses, et être sources d'effets indésirables sur la santé en particulier chez les enfants.

Les cigarettes électroniques sont-elles alors responsables d'expositions accidentelles graves ?

Pour répondre à cette question, le groupe de travail « Vigilance des produits chimiques » de l'Anses a analysé de façon rétrospective les cas enregistrés dans le système d'information des centres antipoison (SICAP) entre le 1<sup>er</sup> janvier 2013 et le 30 juin 2014.

Les cas retenus dans cette étude correspondaient à tous les accidents, qu'il y ait des symptômes ou non, en rapport avec l'un des agents suivants : cigarettes électroniques, recharges, flacons ou cartouches jetables de e-liquide, avec ou sans nicotine. Les cas d'exposition volontaire et les cas d'imputabilité nulle ont été exclus.

Ainsi, 1 178 cas ont été identifiés pour la période d'étude donnée. L'âge des exposés était compris entre 2 mois et 95 ans avec une médiane à 25 ans. Près de la moitié des cas (47%) étaient âgés de 18 à 39 ans, ce qui correspond également à la proportion la plus élevée d'utilisateurs d'ecigarettes d'après le baromètre Inpes Santé 2014 (9,6% pour les hommes, 6,6% pour les femmes) [1]. Les enfants de moins de 4 ans représentaient 27% des exposés.

Parmi ces 1 178 cas, 683 étaient symptomatiques (58%): 32% par voie oculaire, 57% par voie orale et 5% par voie respiratoire.

En cas d'exposition oculaire, la survenue de symptômes était presque toujours observée (88% des cas) : rougeurs (64%) et douleurs oculaires (48%) traduisaient le caractère irritant de l'e-liquide.

En cas de contact buccal ou d'ingestion accidentelle d'eliquide, le pourcentage de cas symptomatiques était de 49%, avec des irritations de la bouche et de la gorge (9,3%), des vomissements (9,2%) et des douleurs locales (8,7%).

Aucun des 683 cas symptomatiques n'était de gravité forte. Les cas de contact buccal ou d'ingestion d'e-liquide étaient de gravité faible pour quasiment la moitié des cas, chez les enfants de moins de 4 ans et les adultes (moins de 10 cas chez les enfants de plus de 5 ans et les adolescents). Pour la voie oculaire, les cas étaient majoritairement observés chez des personnes de plus de 18 ans et étaient de gravité faible. Moins de 5% des cas étaient de gravité modérée. A titre d'exemple, deux enfants âgés de 4 à 6 ans avaient ingéré de l'e-liquide contenant de la nicotine. L'accident avait été possible car l'adulte avait versé l'e-liquide dans un verre. Des vomissements consécutifs à l'ingestion, des douleurs abdominales, une pâleur étaient rapportés. L'évolution, connue pour un d'entre eux était favorable. Les quantités ingérées sembleraient toutefois faibles, expliquées probablement par le goût désagréable du e-liquide. Par voie oculaire, 4 accidents chez des adultes avec projection d'eliquide au moment du remplissage de la cigarette électronique avaient entraîné des sensations de brûlures, des douleurs oculaires, des œdèmes des paupières et une rougeur conjonctivale. Les quantités projetées étaient a priori très faibles et provenaient toutes d'e-liquides contenant de la nicotine. Après traitement, l'évolution était favorable pour 3 d'entre eux (1 cas d'évolution inconnue). Enfin, un enfant de 12 ans avait reçu par erreur une instillation d'e-liquide dans l'œil par confusion avec un flacon de collyre, entraînant une sensation de brûlure, évoluant favorablement après traitement. Cette circonstance d'erreur thérapeutique correspond à 4% des expositions par voie oculaire, attirant l'attention sur la nécessité d'une plus grande vigilance des usagers au moment d'un traitement thérapeutique impliquant des collyres.

L'étude des circonstances d'exposition selon les voies a montré que pour la voie oculaire, la majorité des expositions était liée aux projections lors du remplissage de la cigarette électronique. Cette proportion élevée pose le problème de la sécurité des dispositifs vendus. Les symptômes observés correspondaient à un syndrome irritatif s'expliquant par le caractère irritant ou sensibilisant des composés des eliquides notamment la nicotine. Toutefois, la présente étude ne permet pas de corréler avec certitude un syndrome irritatif avec les concentrations en nicotine dans les e-

L'imputabilité est le lien qui existe entre l'exposition à l'ecigarette et le symptôme présenté par le malade. Cette imputabilité est calculée selon la méthode d'imputabilité en toxicovigilance dans sa version 7.6 (la méthode et un calculateur sont disponibles à l'adresse tv.toxalert.fr). Quand cette imputabilité est nulle, cela signifie que les symptômes présentés par la personne exposée n'ont pas de rapport avec les e-liquides, ce qui explique que l'on exclue ces personnes des études.

liquides, en raison de la méconnaissance ou des doutes concernant la nature des produits allégués lors des appels aux centres antipoison.

Les cigarettes électroniques sont également responsables d'expositions symptomatiques par voie respiratoire, chez des vapoteurs au moment du vapotage. Les symptômes étaient rapportés tout de suite après l'action de vapoter dans certains cas, vraisemblablement dans des conditions normales d'utilisation de la cigarette électronique, soulevant la question du rôle de la nicotine dans la survenue de ces symptômes. Ils étaient plus nombreux chez les individus nouveaux vapoteurs chez lesquels un surdosage nicotinique a pu être suspecté. Malgré l'incertitude, lors des appels, sur la nature exacte des produits exposants, l'observation de ces cas soulève la question de l'information et de la pertinence des conseils reçus ou non par les vapoteurs lors de l'achat des cigarettes électroniques. Même si l'évolution reste favorable, la nicotine contenue dans les e-liquides reste une substance pharmaco-active qui, même à très faible concentration peut être à l'origine d'effets toxiques.

Durant la période d'étude, deux cas d'explosion ont été recensés, tous les deux symptomatiques, avec douleur oculaire et conjonctivite, d'évolution rapidement favorable. Enfin, dans une collectivité, une cigarette électronique a pris feu et a dégagé des fumées. Vingt-quatre personnes ont été exposées très brièvement et n'ont pas présenté de symptômes. Il s'agit du seul cas de combustion recensé. Depuis la fin de l'étude, plusieurs cas d'explosion ont été recensés par les CAP, ayant pour certaines entrainé des brûlures sévères.

Depuis sa mise sur le marché, la cigarette électronique a suscité et suscite toujours des discussions scientifiques et sociétales sur les risques associés à son utilisation et ses bénéfices potentiels dans l'arrêt ou la réduction du tabagisme. L'acquisition de données complémentaires, grâce

#### Références bibliographiques

[1] Institut national de prévention et d'éducation pour la santé (Inpes). 2015. Premiers résultats tabac et e-cigarette. Caractéristiques et évolutions récentes. Résultats du Baromètre santé Inpes 2014.

à des études épidémiologiques ou expérimentales, permettra d'apporter des réponses à ces questions.

D'après cet état des lieux entre janvier 2013 et juin 2014, bien que la gravité des cas d'intoxication soit faible ou modérée, la prudence doit rester de mise sur l'utilisation de ces dispositifs, leur possible source de confusion avec des traitements médicamenteux et leur accessibilité aux enfants. Sur ce point, les avancées réglementaires obligeant les fabricants à munir leurs recharges de e-liquides de bouchons de sécurité constituent une avancée satisfaisante qui devrait diminuer les expositions de l'enfant.

La réglementation applicable aux e-cigarettes permettra d'acquérir des informations plus précises sur la composition des e-liquides. En effet, par ordonnance 2016-623, la directive européenne 2014/40/UE « Tabac » a été transposée en droit français, inscrivant de nouvelles dispositions dans le Code de santé publique (article L. 3513-1 et suivants). L'Anses a été désignée, par décret du 22 août 2017, responsable de la réception et l'analyse des informations délivrées par les fabricants et importateurs d'ecigarettes et e-liquides contenant de la nicotine. Préalablement à la mise sur le marché, ces derniers devront déposer sur un portail européen les données relatives à la composition, la toxicité et aux émissions générées par leurs e-liquides. L'analyse de ces données permettra de caractériser plus précisément les risques notamment chroniques pour la santé humaine de ces nouveaux dispositifs.

Cécilia SOLAL

#### Pour En Savoir Plus, Vous Pouvez Consulter:

http://www.centresantipoison.net/CCTV/CCTV Rapport Cigarettes electron iques VFINALE.PDF

### Les professionnel(le)s de la coiffure toujours exposé(e)s au risque d'allergie aux persulfates contenus dans les décolorants capillaires

Les persulfates sont de puissants agents oxydants, utilisés dans les décolorants capillaires ainsi que dans certains produits pour piscines (piscines individuelles ou spas). Ces substances sont irritantes et sensibilisantes pour la peau et les voies respiratoires et ont fait l'objet de nombreuses publications scientifiques sur des asthmes et eczémas professionnels chez les coiffeurs. Pouvant atteindre une concentration de 60 % dans les décolorants capillaires, ils ont été impliqués dans de nombreux problèmes de santé au travail (PST) par le Réseau national de vigilance et de prévention des pathologies professionnelles (rnv3p) entre 2001 et 2009. En 2011, dans le cadre des règlements Reach<sup>1</sup> et CLP<sup>2</sup>, l'Anses a identifié les sels de persulfates d'ammonium, de sodium et de potassium comme substances chimiques prioritaires mises en cause dans les allergies liées au travail. Dans un avis publié en février 2014 relatif à l'analyse de la meilleure option de gestion du risque de ces persulfates [1], l'Anses a ainsi confirmé l'usage professionnel à risque dans les produits de décoloration capillaire. L'Agence a alors recommandé une évaluation des sels de persulfates dans le cadre du Règlement européen sur les cosmétiques<sup>3</sup>, relevant du champ de compétences de I'ANSM<sup>4</sup> et du CSSC<sup>6</sup>.

Les données du rnv3p [2] ont été analysées à nouveau pour la période 2001 - 2015, dans l'objectif d'évaluer les tendances récentes des pathologies en lien avec une exposition aux persulfates, dans le cadre d'une thèse de doctorat en médecine [3]. Ont été retenus pour cette étude les patients pour lesquels les conclusions de la consultation en Centre de consultation de pathologie professionnelle (CCPP) étaient « pathologie professionnelle en lien possible (imputabilité non exclue) avec une exposition codée comme

« persulfate », « oxydants » et « décolorants (cosmétiques) » ou « décolorant, éclaircissant capillaire ». Les patients pour lesquels un des mots clés suivants figuraient dans la partie texte libre du dossier rnv3p ont été aussi inclus : persulfate, peroxymonosulfate, piscine, produits commerciaux contenant des peroxymonosulfates, si et seulement si un lien possible entre la pathologie et cette exposition était spécifié.

Les pathologies constatées ont été regroupées en trois grandes catégories : asthme, rhinite et dermatite allergique de contact (DAC), et étudiées séparément.

Pendant la période de l'étude, 1 144 patients ont été enregistrés comme ayant une pathologie en lien possible avec un persulfate. Il s'agissait en grande majorité de femmes (94 %), âgées en moyenne de 29 ans (versus 34 ans pour les hommes). Un patient sur 4 était un apprenti, alors qu'ils ne représentent qu'1,5 % de l'ensemble des patients vus en CCPP. Le secteur d'activité le plus représenté était sans surprise le secteur de la coiffure et des soins de beauté (98 % des cas).

Les femmes présentaient plus souvent une maladie respiratoire (asthme ou rhinite) et les hommes des pathologies de la peau (figure 1). Les autres pathologies, observées chez des femmes étaient principalement des conjonctivites.

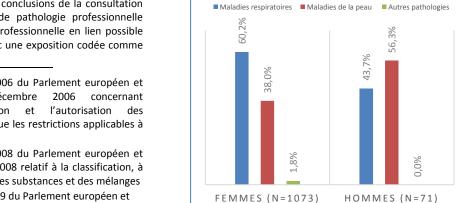


Figure 1 : Répartition des pathologies diagnostiquées, en lien avec une exposition aux persulfates, et par sexe.

<sup>&</sup>lt;sup>1</sup> Règlement (CE) n° 1907/2006 du Parlement européen et du Conseil du 18 décembre 2006 concernant l'enregistrement. l'évaluation et l'autorisation des substances chimiques, ainsi que les restrictions applicables à ces substances (REACH)

Règlement (CE) n° 1272/2008 du Parlement européen et du Conseil du 16 décembre 2008 relatif à la classification, à l'étiquetage et à l'emballage des substances et des mélanges

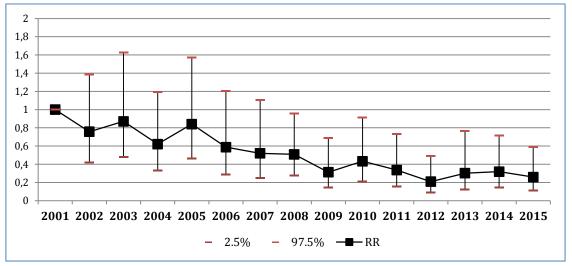
Règlement (CE) n° 1223/2009 du Parlement européen et du Conseil du 30 novembre 2009 relatif aux produits cosmétiques

Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé

Comité scientifique pour la sécurité des consommateurs de la Commission européenne

L'analyse des tendances temporelles montrait que la part des persulfates dans les asthmes en lien avec une exposition professionnelle a diminué de 74 % entre 2001 et 2015 (figure 2), et de 68 % pour les rhinites (figure 3). En revanche, les dermatites allergiques de contact en lien avec les persulfates restaient d'une fréquence stable pendant la période (figure 4).

L'impact sur ces tendances de l'amélioration des mesures de protection (pour les asthmes et les rhinites) ou leur insuffisance persistante (pour les DAC) resterait à démontrer par des études appropriées en milieu professionnel.



<u>Figure 2</u>: Risque relatif d'asthme lié aux persulfates par rapport à l'année 2001, ajusté sur l'âge, l'année de notification, le nombre d'asthmes non liés aux persulfates, et intervalle de confiance à 95 %.

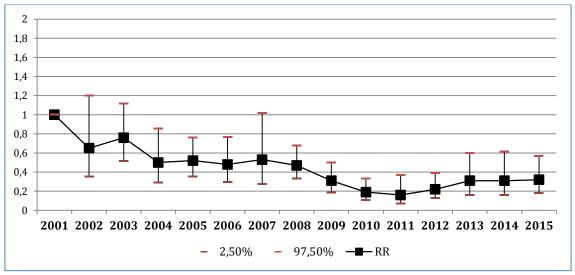


Figure 3: Risque relatif de rhinite liée aux persulfates par rapport à l'année 2001, ajusté sur l'âge, l'année de notification, le nombre de rhinites non liées aux persulfates et intervalle de confiance à 95 %.

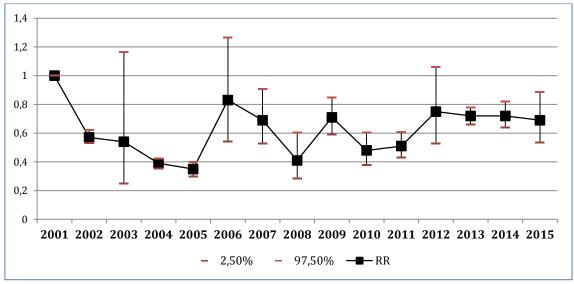


Figure 4: Risque relatif de DAC liée aux persulfates par rapport à l'année 2001, ajusté sur l'âge, l'année de notification, le nombre de DAC non liées aux persulfates et intervalle de confiance à 95 %.

La survenue tôt dans la vie professionnelle de ces pathologies dans le milieu de la coiffure et des soins de beauté, et leur caractère définitif une fois l'allergie installée soulignent la nécessité de renforcer davantage les mesures de prévention individuelle et collective face aux risques liés à l'exposition aux persulfates. Les apprentis, particulièrement exposés, doivent y être formés le plus tôt possible.

Il s'agit notamment de privilégier les décolorants capillaires sous forme de granulés ou de crème plutôt qu'en poudre, ainsi que les conditionnements en circuit fermé permettant d'effectuer des mélanges sans ouverture du paquet. Une ventilation générale de la pièce où est pratiqué le traitement capillaire est indispensable, ainsi qu'un nettoyage des surfaces à la lingette humide. Enfin, la prévention des dermatites de contact repose sur le port de gants de travail lors de la préparation, de l'application et du rinçage de la décoloration, ainsi que pour le nettoyage du matériel.

Juliette BLOCH

#### Pour En Savoir Plus, Vous Pouvez Consulter:

AVIS de l'Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail relatif à l'analyse de la meilleure option de gestion de risques pour les usages cosmétiques des persulfates de potassium, d'ammonium et de sodium (6 février 2014)

https://www.anses.fr/fr/content/réseau-national-devigilance-et-de-prévention-des-pathologiesprofessionnelles-rnv3p

Tomas-Bouil Aurélie. Étude des cas d'expositions professionnelles et non professionnelles aux persulfates dans les dispositifs de vigilance. Thèse pour le diplôme d'État de Docteur en médecine. Université de Versailles Saint-Quentin en Yvelines. Décembre 2017.

# La toxicovigilance en milieu agricole : le réseau Phyt'attitude

Phyt'Attitude est un réseau de vigilance créé en 1991 par la Mutualité Sociale Agricole (MSA) et généralisé à tous les départements métropolitains en 1997. Il a pour objectifs de recenser et d'analyser toutes les informations sur les accidents, incidents ainsi que les effets sur la santé survenus lors de l'utilisation de produits chimiques (produits phytopharmaceutiques, biocides, médicaments vétérinaires, autres) par les salariés et les exploitants du monde agricole et certains secteurs apparentés, tels que pépiniéristes, espaces verts, ... dans le but d'améliorer la prévention par la remontée d'informations aux fabricants et aux pouvoirs publics. Ainsi, à partir de l'analyse de ces signalements il est possible de cerner les effets indésirables aigus et subaigus de ces produits afin de développer la prévention collective et individuelle par des recommandations aux utilisateurs en tenant compte des conditions réelles de travail.

Le réseau Phyt'attitude fonctionne sur le principe de la déclaration volontaire d'évènements indésirables au décours immédiat de leur survenue par l'intermédiaire d'un numéro vert gratuit, ouvert depuis 2004<sup>1</sup>; ces évènements de santé peuvent être également signalés à l'occasion d'une visite médicale périodique ou lors d'une visite d'entreprise.

#### Un maillage serré du territoire

Le réseau repose sur les 35 caisses de MSA et plus particulièrement les services de Santé Sécurité au Travail et leurs équipes pluridisciplinaires (médecins du travail, personnel infirmier spécialisé en santé au travail, conseillers en prévention). La symptomatologie suspectée d'être en lien avec la manipulation ou le contact avec ces produits fait l'objet d'un signalement par le médecin du travail. Ces signalements peuvent concerner des situations d'exposition aiguë ou la survenue différée de pathologies à la suite d'expositions chroniques qui feront l'objet d'un traitement séparé. Les informations recueillies comportent des données médicales anonymisées, les noms des produits suspectés et des précisions relatives aux modalités de l'exposition (secteur d'activité, culture, tâche, température et vent, matériel,...), incluant les moyens de prévention collective et individuelle (type de cabine de tracteur, équipement de protection individuelle, ...). Le recueil des signalements est souvent accompagné d'une enquête technique effectuée sur le lieu d'exposition par un conseiller de prévention.

Les dossiers de signalement relatifs à des pathologies « aigües » sont ensuite communiqués à un expert en toxicologie qui attribue une imputabilité² à chaque couple

« symptôme/produit ». Chaque expertise ainsi réalisée est transmise par l'expert toxicologue au médecin signaleur et à la Caisse Centrale de la MSA (CCMSA). Les dossiers de pathologies chroniques ou différées ne font pas l'objet d'une imputabilité par produit.

L'ensemble des signalements relatifs à des produits phytopharmaceutiques ou biocides ou des médicaments vétérinaires sont saisis dans une base de données gérée par la CCMSA: la base Phyt'Attitude.

#### **Quelques chiffres**

Depuis la généralisation du réseau Phyt'attitude et jusqu'au 30 décembre 2016, soit une période de presque 20 années, 3506 dossiers au total ont été transmis. Ces dossiers se répartissent pour près de 85 % en dossiers « aigus » contre 15 % de dossiers en lien avec des pathologies chroniques ou différées. Il faut cependant remarquer que sur les 10 dernières années, la transmission de dossiers relatifs à des pathologies chroniques ou différées ne cesse d'augmenter, avec une moyenne de 23 % de l'ensemble des dossiers transmis.

Sur la période 2011-2014<sup>3</sup>, 409 dossiers de signalements

relatifs à des pathologies aigues en lien avec des produits phytopharmaceutiques ont été enregistrés; parmi ceux-ci 226 dossiers comportaient une imputabilité supérieure à 11. Les hommes représentaient 79 % des signalements, reflet de la prédominance masculine dans la population agricole utilisatrice de produits phytopharmaceutiques. Les catégories professionnelles « Exploitant » (31%) et « Salarié agricole » (66%) représentaient 97% des signalements imputables. Parmi ces 97%, les femmes représentaient 22% des signalements et elles étaient le plus souvent salariées agricoles (90%), 10% d'entres elles étaient exploitantes agricoles. La moitié des femmes étaient exposées de façon indirecte lors de tâches effectuées sur des parcelles récemment traitées ou à proximité d'un traitement en cours ou lors de manipulations de semences traitées.

en 1978 par J. Dangoumou, J.C. Evreux et J. Jouglard et réactualisée en 1985 par B. Bégaud, J.C. Evreux, J. Jouglard et Lagier. L'imputabilité est cotée de IO à I4: exclu, douteux, plausible, vraisemblable, très vraisemblable.

<sup>&</sup>lt;sup>1</sup> 0 800 887 887

<sup>&</sup>lt;sup>2</sup>Cette méthode est dérivée de la méthode d'imputabilité officielle française utilisée en pharmacovigilance, élaborée

<sup>&</sup>lt;sup>3</sup> Bilan des observations du Réseau Phyt'Attitude du 1er janvier 2011 au 31 décembre 2014 : http://ssa.msa.fr/lfr/documents/21447876/0/11845%20Bila n%20phyt%20attitude%202011%202014/de837b2e-19c5-4fb8-99ee-db2d6978f94c

Près de 35 % des signalements concernent un secteur de culture spécialisée : céréales, floriculture, maraîchage, endives, pépinières, arboriculture, champignonnières. La

viticulture représente à elle seule 22 % des signalements (Figure 1).

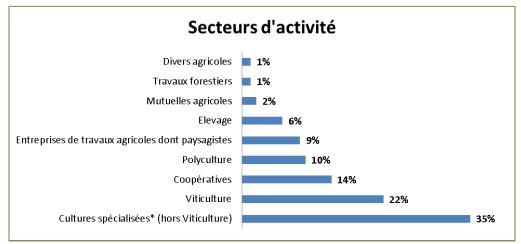


Figure 1 : Secteurs d'activités ayant fait l'objet de signalements.

Parmi les tâches effectuées au moment de l'incident, les phases de préparation du mélange (bouillie) et de remplissage du matériel sont le plus fréquemment rapportées ainsi que les tâches d'application mécanisée et manuelle. En dépit d'une baisse importante de cet usage, on retrouve encore souvent l'application manuelle de la bouillie dans le secteur des fleurs, arbres d'ornement, espaces verts et de la vigne (56 %) (Figure 2).

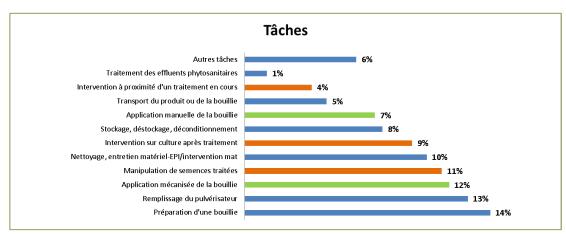


Figure 2 : Tâches effectuées au moment de l'incident.

Vingt-six pour cent des dossiers relatent un incident, (mécanique, météorologique ou lié à la protection individuelle), avec pour 20 % d'entre eux une défaillance du matériel de type rupture (bidons, colliers, tuyaux, ...) ou dans 14 % une défaillance de l'équipement de protection individuelle (déchiré, souillé). Par ailleurs, dans la moitié des signalements, les sujets portent des gants toutes tâches confondues ; si l'on détaille les tâches, 77 % les portent lors de la préparation de la bouillie, 69 % lors de son application et 59 % lors du remplissage et nettoyage du matériel. Enfin

64 % déclarent prendre une douche en fin de journée et 13 % seulement immédiatement après l'exposition.

Le nombre total de produits figurant dans tous les dossiers au cours de la période 2011-2014 s'élève à 392, au premier rang desquels arrivent les fongicides puis les insecticides-acaricides avec respectivement, 35 et 33 % de l'ensemble des produits. Plus de 40 % des dossiers de signalement imputables mentionnent l'utilisation de 2 produits phytopharmaceutiques ou plus (Figure 3).

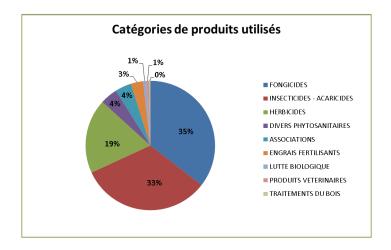


Figure 3 : Catérories de produits utilisés

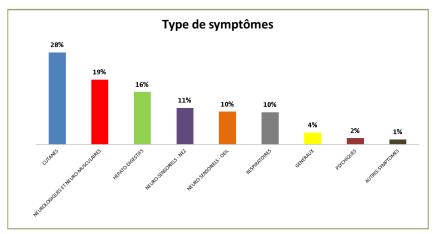


Figure 4 : Type de symptômes rapportés

Dans les cas signalés, la présentation sous forme liquide<sup>4</sup> des produits phytopharmaceutiques est le plus souvent rapportée. Pour l'ensemble des troubles/symptômes et quelle que soit la formulation, les symptômes cutanés sont les plus fréquemment rapportés, suivis des symptômes neurologiques / neuromusculaires et hépato-digestifs (Figure 4).

Les fongicides et les herbicides induisent principalement des symptômes cutanés alors que les insecticides-acaricides génèrent surtout des troubles/symptômes neurologiques/neuromusculaires. Une intervention médicale a été nécessaire dans 35 % des signalements, et une hospitalisation a eu lieu dans 3 % des cas (6 sur 226).

Des collaborations pour l'exploitation des données de la base Phyt'attitude ont été instaurées dès 2007 entre l'Afssa<sup>5</sup> et la CCMSA, lorsque l'Agence s'est vue confier l'évaluation des produits phytopharmaceutiques ; cette collaboration s'est poursuivie ensuite avec l'Anses. Les données de Phyt'attitude sont analysées et systématiquement intégrées aux conclusions de l'évaluation des produits phytopharmaceutiques menée par l'Anses.

Ainsi, pour chaque substance active, une extraction de données est effectuée par la CCMSA dans la base Phyt'attitude visant à identifier tous les dossiers de signalement disponibles depuis 1997 et impliquant au moins un produit phytopharmaceutique à base de la substance.

Phyt'attitude et l'Anses

<sup>&</sup>lt;sup>4</sup> Par opposition aux formes « poudre mouillable », « granulé mouillable » et divers.

<sup>&</sup>lt;sup>5</sup> Afssa: Agence Française de Sécurité Sanitaire de l'Alimentation, devenue par la suite Anses après fusion avec l'Afsset (Agence Française de Sécurité sanitaire de l'Environnement et du Travail).

La finalité de l'analyse est la mise en évidence des symptômes attribuables, de manière objective à la substance active et au produit faisant l'objet de l'évaluation; l'autre objectif est de retrouver des tâches ou d'autres facteurs potentiellement exposants qui pourraient remettre en cause les conditions d'utilisation dans un cadre professionnel d'un produit phytopharmaceutique contenant cette substance active. Par ailleurs, les données relatives aux substances actives sont intégrées dans la mesure du possible dans les RAR européens<sup>6</sup> et dans les fiches « substances » publiées par l'Anses dans le cadre de la phytopharmacovigilance. Enfin, ces données peuvent venir enrichir les avis de l'Anses, dans le cadre de la réponse à des saisines, comme par exemple la saisine relative aux effets sur la santé des insecticides néonicotinoïdes.

### Vers une toxicovigilance européenne des produits phytopharmaceutiques ?

Comme pour tout système de vigilance, les signalements ne sont ni exhaustifs ni représentatifs de l'ensemble des effets sur la santé car le dispositif repose sur le principe de la déclaration volontaire. Afin de mieux faire connaître ce réseau auprès du monde agricole et d'encourager les signalements, la CCMSA en lien avec l'Institut National de Médecine Agricole a entrepris un certain nombre d'actions, notamment dans le cadre de la formation au Certiphyto, habilitation obligatoire pour tous les utilisateurs, conseillers et vendeurs de produits phytopharmaceutiques dans laquelle une information spécifique sur Phyt'attitude est délivrée.

En dépit de ces limites, le réseau Phyt'attitude a montré son intérêt pour le suivi en post AMM (Autorisation de Mise sur le Marché) des effets des produits phytopharmaceutiques dans le domaine de la santé au travail, par sa capacité à fournir des informations précises, fondées sur les remontées de terrain qui combinent à la fois des données médicales, techniques et contextuelles. Ce système de toxicovigilance développé par la CCMSA est actuellement le seul en Europe opérer dans le domaine des produits phytopharmaceutiques et il pourrait être utile de reproduire cet exemple à l'échelle européenne afin de gagner en puissance, à l'instar du système européen de pharmacovigilance des médicaments humains et vétérinaires. C'est d'ailleurs l'une des recommandations qui figure dans l'Opinion publiée récemment par l'Efsa sur la prise en compte des études épidémiologiques et des données de vigilance dans l'évaluation de risques des produits phytopharmaceutiques.

#### Marie-Odile RAMBOURG

#### POUR EN SAVOIR PLUS, VOUS POUVEZ CONSULTER:

http://www.msa.fr/lfy/sst/actions-prevention/ http://www.msa.fr/lfy/sst/phyt-attitude/

<sup>&</sup>lt;sup>6</sup> Renewal Assessment Report : monographies sur les substances actives

<sup>&</sup>lt;sup>7</sup> Scientific Opinion of the PPR Panel on the follow-up of the findings of the External Scientific Report 'Literature review of epidemiological studies linking exposure to pesticides and health effects' EFSA Journal 2017;15(10):5007 [101 pp.].

Vigil'Anses n°4 • Le bulletin des vigilances de l'Anses • Février 2018

#### Comité éditorial

**Directeur de publication** : Roger Genet **Rédactrice en chef** : Juliette Bloch **Sécrétariat de rédaction** : Chloé Greillet

#### Comité de rédaction

Pour le réseau des Centres antipoison: Magali Labadie (CAP de Bordeaux)

Pour le réseau des Centres de consultation de pathologies professionnelles : Vincent Bonneterre (CCPP de Grenoble)

Nutrivigilance : Gwenn Vo Van Regnault

Pharmacovigilance vétérinaire : Sylviane Laurentie Phytopharmacovigilance : Anita Vigouroux-Villard

Réseau national de vigilance et de prévention des pathologies professionnelles : Isabelle Vanrullen

**Toxicovigilance :** Sandra Sinno-Tellier

Vigilance des produits chimiques : Cécilia Solal

Vigilance des intrants du végétal et des produits biocides : Marie-Odile Rambourg

Si vous souhaitez vous abonner à ce bulletin et recevoir la newsletter cliquez ici

L'Anses, en charge de plusieurs systèmes de vigilance sanitaire (pharmacovigilance du médicament vétérinaire, nutrivigilance, phytopharmacovigilance, toxicovigilance et vigilance des pathologies professionnelles) a souhaité rendre visibles ses activités de vigilance, la plupart du temps silencieuses et donc peu connues des acteurs de santé publique, des professionnels de santé, des metteurs sur le marché, et des usagers en général, par la création d'un bulletin dédié : Vigil'Anses.

Au gré des actualités de chacune des vigilances, ce bulletin quadrimestriel présentera les principaux résultats des travaux que l'Agence a menés dans le cadre de ses missions de vigilance, en lien avec ses partenaires, réseaux de professionnels et groupes d'experts, ainsi que les actions entreprises.

Les articles, de format volontairement court, s'adressent à tous les acteurs de la santé-environnement-travail : pouvoirs publics, agences sanitaires, instituts et organismes d'expertise partenaires de l'Anses, gestionnaires des politiques de prévention, communauté scientifique, professionnels, associations et usagers. Ils invitent le lecteur intéressé à prendre connaissance de publications, avis ou rapports disponibles sur internet, pour en savoir plus.

