

# COMITE DE COORDINATION DE TOXICOVIGILANCE

Président : Dr Robert GARNIER (CAPTV Paris)

Dr Jacques MANEL (CAPTV Nancy), Dr Jean-Christophe GALLART (CAPTV Toulouse),  
Dr Magali LABADIE (CAPTV Bordeaux), Dr Corine PULCE (CAPTV Lyon)

Secrétariat scientifique : Dr Sandra SINNO-TELLIER (InVS)

CAPTV Angers, CAPTV Bordeaux, CAPTV Lille, CAPTV Lyon, CAPTV Marseille, CAPTV Nancy, CAPTV Paris,  
CAPTV Strasbourg, CAPTV Toulouse  
Anses, ANSM, InVS, MSA, DGS

## Etude rétrospective des expositions aux produits phytopharmaceutiques à base de chlorméquat recueillies par les Centres antipoison et de toxicovigilance (CAPTV) entre 1999 et 2013

Autosaisine du CCTV

Rapporteurs :

Patrick Nisse, CAPTV de Lille  
David Boels, CAPTV d'Angers

### Groupe de travail « Phytovaille »

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

Experts : David Boels (CAPTV Angers), Pierre Chanseau (CAPTV Bordeaux), Jérôme Langrand (CAPTV Paris),  
Christine Hermouet (MSA), Patrick Nisse (CAPTV Lille), Xavier Pineau (CNITV Lyon), Emmanuel Puskarczyk  
(CAPTV Nancy), Marie-Odile Rambourg (Anses)



## **Contributions**

Ce travail a été rendu possible du fait de :

- l'enregistrement par les centres antipoison et de toxicovigilance (CAPTV) des données de l'activité quotidienne de réponse aux demandes de prises en charge et de suivi de dossiers. L'interrogation de la Base Nationale de Produits et Compositions (BNPC) du Sicap a été réalisée par Emmanuel Puskarczyk, celle de la Base Nationale de Cas d'Intoxication (BNCI) par Ingrid Blanc.

Ce travail a été réalisé dans le cadre d'un partenariat entre l'Institut de veille sanitaire et l'Office national de l'eau et des milieux aquatiques pour l'exploitation des données sur les produits phytopharmaceutiques, dans le cadre de l'action 114 - Données sur les produits phytopharmaceutiques – Réseau « Phytovveille » pilotée par le ministère chargé de l'agriculture dans le cadre du plan d'action national « Ecophyto 2018 ». Ce rapport a été produit avec l'appui financier de l'Office national de l'eau et des milieux aquatiques, par les crédits issus de la redevance pour pollutions diffuses attribués au financement du plan Ecophyto 2018.

*Les membres du GT ont déclaré l'absence de conflit d'intérêt dans le cadre de ce travail.*

## **Validation**

Ce rapport a été :

- relu par : les membres du GT Phytovveille
- validé par le GT Phytovveille le : 29/04/2014
- validé par la cellule opérationnelle le : 30/06/2014
- validé par le comité de coordination de la toxicovigilance le : 29/09/2014

## **Diffusion**

DGS, Anses, ONEMA, DGAL  
Site des CAPTVs

# Table des matières

<b>PRINCIPALES ABREVIATIONS .....</b>	<b>4</b>
<b>RESUME .....</b>	<b>5</b>
<b>1. CONTEXTE .....</b>	<b>6</b>
<b>2. MATERIEL ET METHODE.....</b>	<b>6</b>
2.1. SOURCES DES DONNEES .....	6
2.2. DEFINITION DE CAS .....	6
2.3. RECUEIL D'INFORMATION.....	6
2.4. ANALYSE.....	6
<b>3. RESULTATS .....</b>	<b>7</b>
3.1. AGENTS IDENTIFIES .....	7
3.1.1. <i>Agents identifiés en BNPC</i> .....	7
3.2. ANALYSE DE L'ENSEMBLE DES DOSSIERS DE LA BNCI (SICAP) .....	7
3.2.1. <i>Dossiers et cas recensés par l'ensemble des structures</i> .....	7
3.2.2. <i>Répartition géographique des demandeurs et déclarants</i> .....	7
3.2.3. <i>Répartition annuelle des cas d'exposition</i> .....	8
3.2.4. <i>Agents en cause</i> .....	9
3.2.5. <i>Sexe et âge des exposés</i> .....	10
3.2.6. <i>Circonstances d'exposition</i> .....	10
3.2.7. <i>Voie d'exposition</i> .....	10
3.3. ANALYSE PAR CIRCONSTANCES.....	11
3.3.1. <i>Expositions de type accident domestique</i> .....	11
3.3.1.1. <i>Accident de la vie courante</i> .....	11
3.3.1.2. <i>Accident « environnemental »</i> .....	11
3.3.1.3. <i>Accident de jardinage</i> .....	11
3.3.2. <i>Expositions professionnelles</i> .....	11
3.3.2.1. <i>Année de survenue</i> .....	12
3.3.2.2. <i>Sexe et classes d'âge des exposés</i> .....	12
3.3.2.3. <i>Nombre de produits mis en œuvre</i> .....	12
3.3.2.4. <i>Voies d'exposition</i> .....	13
3.3.2.5. <i>Symptomatologie</i> .....	13
3.3.2.7. <i>Evolution des cas</i> .....	15
3.3.3. <i>Expositions volontaires</i> .....	15
<b>4. DONNEES ARIT - CIGUE.....</b>	<b>15</b>
<b>5. DONNEES BIBLIOGRAPHIQUES .....</b>	<b>16</b>
5.1. MODE D'ACTION.....	16
5.2. DONNEES TOXICOLOGIQUES ANIMALES (6) .....	16
5.3. DONNEES TOXICOLOGIQUES HUMAINES.....	17
5.3.1. <i>Données de toxicologie aiguë</i> .....	17
5.3.2. <i>Cas humains publiés</i> .....	17
<b>6. DISCUSSION .....</b>	<b>18</b>
<b>BIBLIOGRAPHIE .....</b>	<b>20</b>
ANNEXE 1 : SYSTEME D'INFORMATION DES CAPTV : DATE DE DISPONIBILITES DES DONNEES.....	21
ANNEXE 5 : RESUMES DES CAS D'EXPOSITIONS LIES A UNE TENTATIVE DE SUICIDE.....	27

## Principales abréviations

ADI	: Acceptable Daily Intake
ADME	: Absorption, Distribution, Métabolisme, Excrétion
AMM	: Autorisation de mise sur le marché
ANSES	: Agence Nationale de Sécurité Sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail
AOEL	: Acceptable Operator exposure level
ARfD	: Acute Reference Dose
ARIT	: Association pour la recherche en informatique toxicologique
BNCI	: Banque Nationale de Cas d'Intoxication
BNPC	: Base Nationale des Produits et Compositions
CAPTIV	: Centre antipoison et de toxicovigilance
CCTV	: Comité de coordination de toxicovigilance
CIGUE	: Centre d'Information pour la Gestion en Urgences des Empoisonnements
CTV	: Centre de toxicovigilance
DGS	: Direction générale de la santé
DSI	: Dose supposée ingérée
FC	: Fréquence cardiaque
GCS	: Score de Glasgow
GT	: Groupe de travail
HTA	: Hypertension artérielle
IMV	: Intoxication médicamenteuse volontaire
MSA	: Mutualité sociale agricole
PA	: Pression artérielle
PAS	: Pression artérielle systolique
PAD	: Pression artérielle diastolique
RTU	: Réponse téléphonique à l'urgence toxicologique
SICAP	: Système d'information des centres antipoison

## Résumé

Le chlorméquat (2-chloréthyl triméthylammonium) est une substance phytopharmaceutique dotée de propriétés « régulateur de croissance ».

Une interrogation a été conduite pour la période 1999 - 2013, sur la base des cas enregistrés par les centres antipoison et de toxicovigilance. L'interrogation de la BNCI a permis de recenser 50 dossiers correspondant à 51 cas d'exposition humaine au chlorméquat et aux spécialités ciblées, parmi lesquels 32 patients présentaient des symptômes dont l'imputabilité était possible. Sept cas étaient asymptomatiques et 12 cas étaient symptomatiques, mais d'imputabilité nulle.

La répartition géographique a montré un nombre de foyers d'exposition plus important dans la région Nord - Pas de Calais (23,6% des cas). Il n'y a aucun cas répertorié dans les départements et territoires d'outre-mer. La répartition annuelle des cas d'exposition a montré une tendance à l'augmentation du nombre des expositions depuis 2011.

Le sexe ratio Homme/Femme était de 38. L'âge médian était de 43 ans [âge moyen 41 ans, âge min. 17 – âge max. 59 ans].

Les circonstances d'exposition étaient celles attendues : hormis 3 accidents domestiques, 1 exposition au cours du jardinage, 1 exposition environnementale, 4 tentatives de suicide, les 29 expositions professionnelles représentaient la majorité des expositions.

Les spécialités mises en cause les plus souvent étaient le Cycocel C5<sup>®</sup> (12 cas), le Cycocel CL<sup>®</sup> (9 dossiers) et le Parlay C<sup>®</sup> (7 dossiers).

Les expositions de type accident domestique étaient rares, les signes cliniques étaient de gravité mineures et l'évolution des cas était favorable avec une guérison sans séquelles.

Sur les 29 expositions professionnelles, 25 étaient symptomatiques. Seuls des hommes étaient concernés. Les expositions étaient des poly-expositions dans 16 des 29 cas (55%). L'inhalation était le plus souvent en cause. La symptomatologie restait peu grave. Des signes locaux à type d'irritation cutanée ou des conjonctives étaient également compatibles avec l'action irritante de la molécule, proche des ammoniums quaternaires.

Les tentatives de suicide étaient au nombre de quatre. Dans ces quatre cas, un seul produit phytopharmaceutique avait été ingéré et l'évolution s'est faite vers le décès. Le tableau clinique ressemblait à celui d'un inhibiteur des cholinestérases. Les analyses toxicologiques n'ont pas été réalisées. Pour chacun de ces suicides, l'imputabilité du chlorure de chlorméquat était très probable.

Lors des expositions accidentelles, cette substance ne semble donc induire ni des intoxications fréquentes, ni des intoxications graves. Cependant, même si le nombre de cas d'expositions volontaires recensés reste faible, l'ingestion volontaire est constamment mortelle et invite à conclure prudemment pour les autres circonstances d'exposition, d'autant plus qu'un décès au décours d'une exposition professionnelle accidentelle est recensé en 1995 même s'il est difficile de conclure sur l'imputabilité du chlorure de chlorméquat (codée « non exclue »).

# 1. Contexte

En octobre 2012, le CAPTV de Lille recevait un appel du médecin régulateur du SAMU 59 pour la prise en charge d'une tentative suicide par un produit phytopharmaceutique à base de chlorméquat.

Deux semaines plus tard, le CAPTV de Lille était de nouveau sollicité par un médecin régulateur du SAMU 62 pour le même motif. L'issue a été fatale dans les deux cas.

Interpellé par ces 2 décès toxiques à deux semaines d'intervalle, un courriel était adressé aux autres CAPTV français afin de vérifier si des cas similaires avaient été gérés par leur RTU.

Une interrogation rapide dans la BNCI par le CAPTV de Nancy a permis d'identifier 4 décès impliquant cette molécule, ces 4 cas ayant été gérés par un même CAPTV.

La cellule opérationnelle du CCTV coordonné par l'InVS a été informée de ce signal et s'est autosaisie dans le cadre du groupe de travail Phytovaille.

L'objectif de ce travail était de vérifier ce signal en recensant dans les systèmes d'information des CAPTV d'éventuels autres cas graves en lien avec l'exposition au chlorure de chlorméquat.

## 2. Matériel et méthode

### 2.1. Sources des données

L'interrogation de la Base nationale des produits et compositions (BNPC) du système d'information des centres antipoison (Sicap) a permis d'identifier les différentes entrées impliquant le chlorméquat. L'objectif était d'identifier les produits phytopharmaceutiques en contenant, ainsi que la ou les dénominations chimiques qui auraient pu être utilisées par défaut en l'absence de connaissance du nom exact de la spécialité. Des spécialités « régulateur de croissance » contenant du chlorméquat ont été identifiées. Pour les spécialités ne contenant que du chlorméquat, les concentrations sont de 460 ou 750 g/L alors que dans les spécialités qui contiennent comme co-formulant de l'éthéphon, du mépiquat, du paclobutrazol ou de l'imazaquine, les concentrations en chlorméquat varient de 230 à 368 g/L.

L'interrogation rétrospective de la Base nationale des cas d'intoxication (BNCI) du Sicap (cf. annexe 1) a été conduite pour la période 1999-2013 à partir des substances et spécialités identifiées.

Compte tenu du faible nombre de cas retrouvés dans la BNCI, le CCTV a proposé d'étendre la recherche à l'ARIT (Association pour la Recherche en Informatique Toxicologique) sur la période 1973 à 1998 et à CIGUE (Centre d'Information pour la Gestion en Urgences des Empoisonnements) pour la période 1988 à 2009.

### 2.2. Définition de cas

Les cas correspondent à des expositions suspectées ou avérées, aiguës, subaiguës ou chroniques, symptomatiques ou non, à l'un des agents sélectionnés en BNPC contenant du chlorméquat et déclarées aux CAPTV français entre 1973 et 2013 dans les différents systèmes d'information (Sicap, ARIT, CIGUE). Seuls les cas humains ont été inclus.

### 2.3. Recueil d'information

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

### 2.4. Analyse

L'exploitation des cas de la BNCI (Sicap) a fait l'objet d'une analyse détaillée.

Les cas recensés dans l'ARIT et CIGUE ont été analysés séparément.

Les circonstances codées dans les dossiers BNCI ont été systématiquement revues; après lecture du dossier, le codage a été le cas échéant modifié. Ces circonstances correspondent à des situations

définies dans les recommandations pour l'amélioration et l'harmonisation des pratiques de codage de l'information dans Sicap (V8.6 du 26 décembre 2011) :

- accident de la vie courante (classique) : évènement imprévu survenu au cours des activités quotidiennes, différent de ceux prévus par les items du thésaurus
- défaut de perception du risque (circonstance accidentelle lié à un) : exposition accidentelle liée à l'incapacité du patient à analyser la dangerosité potentielle de la situation (enfant, dément, autiste ou patient ayant un autre trouble neuropsychiatrique...)
- jardinage (accident de) : exposition à des produits chimiques ou des plantes lors d'une activité d'entretien de jardins privés, effectuée par des particuliers
- professionnel (accident) : exposition à des substances au cours d'une activité professionnelle donc rémunérée, et en lien avec cette activité
- suicide (conduite suicidaire) : intoxication volontaire destinée à : mourir, se faire du mal, alerter son entourage sur ses difficultés à vivre ou son « mal-être »

L'imputabilité des expositions des CAPTV a été déterminée en utilisant la méthode d'imputabilité en toxicovigilance (version 7.2, avril 2013) (annexe 2). Cette méthode permet de répartir les dossiers en imputabilité non applicable (Ii), imputabilité nulle (I0), imputabilité non exclue (I1), imputabilité possible (I2), imputabilité probable (I3) et imputabilité très probable (I4).

La gravité a été établie à partir de l'annexe 13 des recommandations produites par les travaux du CCTV (annexe 3).

La répartition géographique des demandeurs, la répartition annuelle des cas, le nombre de cas symptomatiques, le nombre de cas graves ainsi que l'âge et le sexe des exposés ont été analysés pour la totalité des expositions.

Une analyse détaillée des cas a été réalisée en fonction des circonstances d'exposition. Concernant l'analyse des cas symptomatiques, seuls les cas d'imputabilité non nulle ont été retenus.

## **3. Résultats**

### **3.1. Agents identifiés**

#### **3.1.1. Agents identifiés en BNPC**

Dans la BNPC, le chlorure de chlorméquat est présent seul sous 26 dénominations commerciales (annexe 4) et présent en association avec d'autres substances phytopharmaceutiques dans 12 spécialités (annexe 5). L'interrogation, en particulier de la BNCI, a donc été conduite à partir de ces 38 entrées.

### **3.2. Analyse de l'ensemble des dossiers de la BNCI (Sicap)**

#### **3.2.1. Dossiers et cas recensés par l'ensemble des structures**

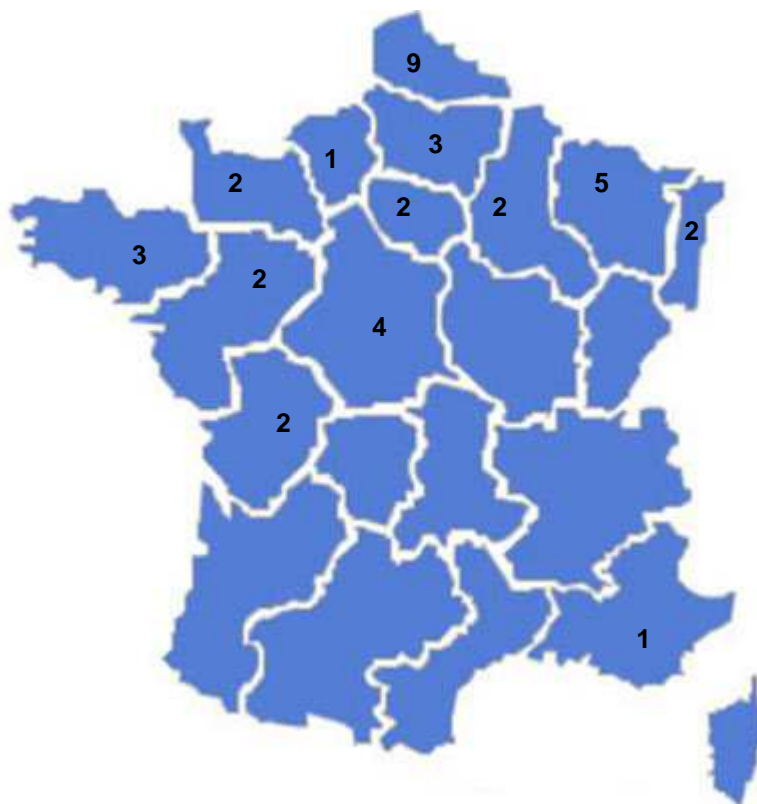
Après exclusion de 2 dossiers pour erreurs de codage du produit, un total de 52 dossiers d'exposition à un produit contenant du chlorure de chlorméquat a été dénombré dans les CAPTV. Au total, 2 doublons inter structures ont été détectés.

Le nombre de dossiers retenus était donc de 50 parmi lesquels une exposition collective ayant impliqué 2 patients, soit 51 personnes exposées. Pour 12 de ces expositions, l'imputabilité des symptômes était nulle et ces cas ont été exclus de la suite de l'étude. Les 38 foyers d'exposition retenus correspondaient à 39 cas d'exposition dont 32 cas symptomatiques sur la période d'étude.

#### **3.2.2. Répartition géographique des demandeurs et déclarants**

La répartition géographique (figure 1) était celle des demandeurs. Le dénombrement des cas d'exposition et celui des cas symptomatiques, selon la région d'origine du demandeur, ainsi que le nombre de cas a été rapporté à la population de la région des déclarants (sur les chiffres du dernier recensement 2011, mis en vigueur au 1<sup>er</sup> janvier 2014 et publiés sur le site de l'Insee [1]) sont résumés en annexe 6.

**Figure 1 : Répartition régionale des foyers d'exposition (n=38, 1999-2013, données Sicap)**



Le nombre de cas par région variait de 0 à 9. La région Nord–Pas-de-Calais représentait 23% des cas d'exposition au chlorure de chlorméquat (9/39). La région Lorraine comptabilisait 5 cas soit 12,8 % des cas recensés. Aucun cas n'a été comptabilisé dans les départements et territoires d'Outre-mer.

### **3.2.3. Répartition annuelle des cas d'exposition**

Sur la période 2011-2013, le nombre d'expositions et le nombre d'expositions symptomatiques étaient stables à 5 ou 6 cas annuels. Un total de 16 patients exposés (41%) dont 14 symptomatiques (44%) a été recensé sur cette période (tableau 1). La figure 2 présente la répartition annuelle des cas d'exposition et des cas d'intoxication. Un ajustement de la distribution des 39 cas d'exposition sur le nombre d'expositions annuelles tous agents confondus ne paraissait pas pertinent du fait du faible nombre d'expositions.

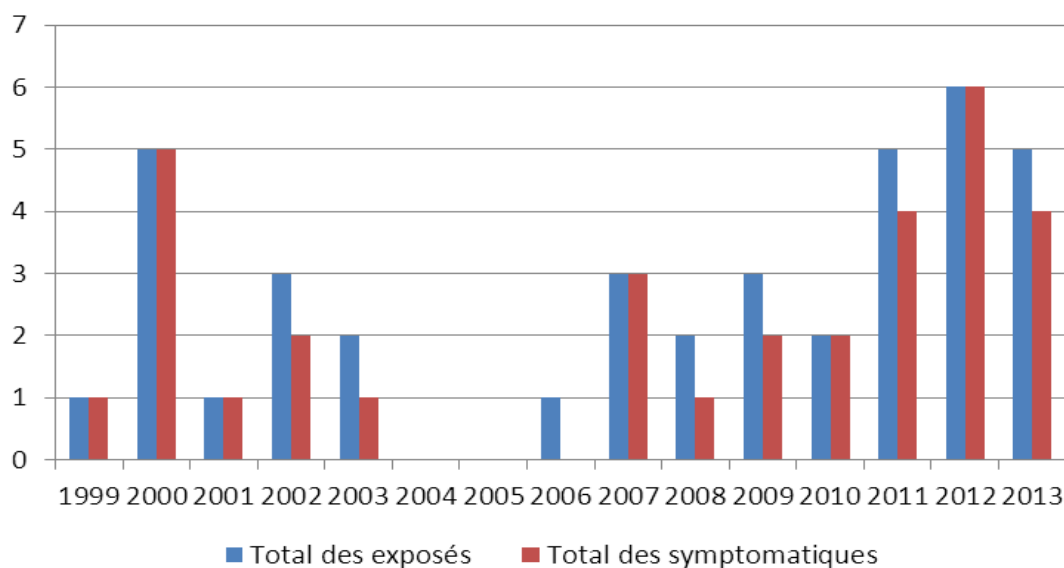


**Tableau 1. Répartition annuelle selon la présence ou non de symptômes des 39 cas d'exposition (n=39, 1999-2013, données Sicap)**

Année	Cas d'exposition		Cas symptomatiques	
	n	%	n	%
1999	1	2,5	1	3,1
2000	5	12,8	5	15,6
2001	1	2,5	1	3,1
2002	3	7,7	2	6,3
2003	2	5,2	1	3,1
2004	0	0	0	0
2005	0	0	0	0
2006	1	2,5	0	0
2007	3	7,7	3	9,3
2008	2	5,2	1	3,1
2009	3	7,7	2	6,3
2010	2	5,2	2	6,3
2011	5	12,8	4	12,5
2012	6	15,4	6	18,8
2013	5	12,8	4	12,5
<b>Total</b>	<b>39</b>	<b>100</b>	<b>32</b>	<b>100</b>

Source : Sicap

**Figure 2. Répartition annuelle des cas d'exposition (n=39) et des cas symptomatiques (n= 32) (1999-2013, données Sicap)**



### 3.2.4. Agents en cause

Les 3 spécialités phytopharmaceutiques les plus fréquemment retrouvées dans ces expositions sont le Cycocel C5 Bast<sup>®</sup> (12 dossiers), le Cycocel CL<sup>®</sup> (9 dossiers) et le Parlay C<sup>®</sup> (7 dossiers). Dans un seul dossier, la spécialité n'a pu être déterminée, le produit était alors référencé sous le nom du principe actif.

Sur les 38 expositions, 21 étaient "mono-agent" et 17 "multi-agents". Dans ces 17 poly-expositions, le nombre des co-produits variait de 1 à 22.

### 3.2.5. Sexe et âge des exposés

Le sexe ratio Homme/Femme était de 38 (38 H / 1 F).

L'âge était précisé dans 36 cas. L'âge moyen était de 41 ans. Les extrêmes étaient de 17 et 59 ans.

La répartition par classe d'âge est présentée dans le tableau 2. Les classes enfants et adolescents n'étaient pas représentées.

**Tableau 2. Répartition des exposés selon leur classe d'âge (1999-2013, données Sicap)**

Classe d'âge	n	%
01 - 4 ans	0	0
10 - 14 ans	0	0
15 - 19 ans	0	0
20 - 29 ans	3	8
30 - 39 ans	14	36
40 - 49 ans	10	25
50 - 59 ans	9	23
60 - 69 ans	0	0
Non précisé	3	8
<b>Total</b>	<b>39</b>	<b>100</b>

### 3.2.6. Circonstances d'exposition

Les expositions professionnelles (77%) étaient les plus fréquentes (29 foyers d'exposition soit 30 personnes exposées professionnellement).

Les causes accidentelles non professionnelles étaient moins fréquentes (4 cas), qu'il s'agisse d'un accident de la vie courante, d'une activité de jardinage ou d'une pollution environnementale. Les tentatives de suicide étaient peu nombreuses en chiffre absolu (4 cas) mais représentaient 10% des cas d'exposition (tableau 3).

**Tableau 3. Répartition des cas d'exposition selon les circonstances de survenue (1999-2013, données Sicap)**

Exposition	Circonstances	n	%
Accidentelle	Accident de la vie courante	3	7
	Jardinage	1	3
	Pollution environnement	1	3
	Professionnelle	30	77
<b>Total Accidentelle</b>		<b>35</b>	<b>90</b>
Volontaire	Tentative de suicide	4	10
<b>Total Volontaire</b>		<b>4</b>	<b>10</b>
<b>Total des dossiers</b>		<b>39</b>	<b>100</b>

### 3.2.7. Voie d'exposition

L'inhalation était la principale voie d'exposition, puisqu'elle était en cause de façon isolée dans 10 cas et associée à une autre voie dans 7 cas, soit plus de 43% des expositions. Les expositions par voie cutanée n'étaient pas rares, 8 cas en voie isolée et 7 cas en association à une autre voie. Les expositions par voie orale représentaient 17,9 % des voies d'exposition et correspondaient aux quatre cas liés à un accident domestique et aux quatre suicides. Les projections oculaires étaient peu fréquentes. Une étude des voies d'exposition en fonction des circonstances sera détaillée au paragraphe 3.3.

Les voies d'exposition à l'agent contenant le chlorure de chlorméquat sont précisées dans le tableau 4.

**Tableau 4. Répartition selon les voies d'exposition (1999-2013, données Sicap)**

Voie d'exposition	n	%		
Inhalation (Respiratoire)	10	26		
Cutanée	8	21		
Oculaire	5	13		
Orale	7	18		
Voie mixte	8	20	Cutanée + inhalation	6
			Cutanée + orale	1
			Oculaire + inhalation	1
Sous cutanée	1	2		
<b>Total des exposés</b>	<b>39</b>	<b>100</b>		

### 3.3. Analyse par circonstances

#### 3.3.1. Expositions de type accident domestique

Les accidents domestiques étaient au nombre de 5 dont 3 accidents de la vie courante, 1 « pollution » environnementale et 1 accident de jardinage.

##### 3.3.1.1. Accident de la vie courante

Un contexte d'accident de la vie courante était en cause dans 3 cas. Dans 2 cas, il s'agissait d'une ingestion, semble-t-il minime, de Cycocel C5 Basf® seul, par deux patients adultes d'âge non précisé.

Dans le premier cas, c'est une femme qui aurait bu une gorgée de produit déconditionné et dilué dans une bouteille d'eau.

Dans le second cas, c'est un homme qui aurait bu une gorgée de produit sans plus de précision.

Dans le troisième et dernier cas, c'est un homme de 25 ans qui aurait reçu une projection oculaire de Parlay C® ; le traitement a consisté en une décontamination immédiate des conjonctives.

Dans ces 3 dossiers, les personnes exposées n'ont présenté aucun symptôme au décours de l'exposition.

##### 3.3.1.2. Accident « environnemental »

Un jeune homme de 17 ans qui circulait en cyclomoteur sur une route longeant un champ sur lequel un agriculteur épandait des produits phytopharmaceutiques, a traversé un « nuage » d'aérosol qui venait du champ en cours de traitement. Une heure plus tard, il s'est plaint de céphalées et aurait présenté un érythème conjonctival des 2 yeux. Si les signes oculaires ont disparu rapidement, les céphalées bien que d'intensité faible auraient persisté une semaine. Après renseignements pris auprès de l'agriculteur, le produit épandu était du Cyclade® (association chlorure de chlorméquat et de chlorure de mépiquat).

##### 3.3.1.3. Accident de jardinage

Un accident de jardinage a été allégué dans un cas. Il concernait un homme de 34 ans qui avait reçu une projection oculaire de Parlay C®. Le rinçage à l'eau claire avait déjà été effectué pendant 10 minutes aux urgences avant l'appel au CAP. Le patient a présenté un simple érythème conjonctival isolé. Le suivi du cas a confirmé une évolution sans complication et la guérison sans séquelle.

**En résumé, dans cette étude, les expositions de type accident domestique étaient rares :**

- **2 accidents de projection oculaire. Les signes cliniques ont été de gravité mineure dans un seul des 2 cas, le second n'ayant pas présenté de symptôme.**
- **2 accidents d'ingestion de quantités faibles et diluées de Cycocel C5 Basf® qui sont restés asymptomatiques.**
- **1 exposition multiple (oculaire, cutanée et respiratoire) à un nuage de Cyclade®, pour laquelle l'importance de l'exposition est difficilement quantifiable. Les signes cliniques ont été de gravité faible.**

#### 3.3.2 Expositions professionnelles

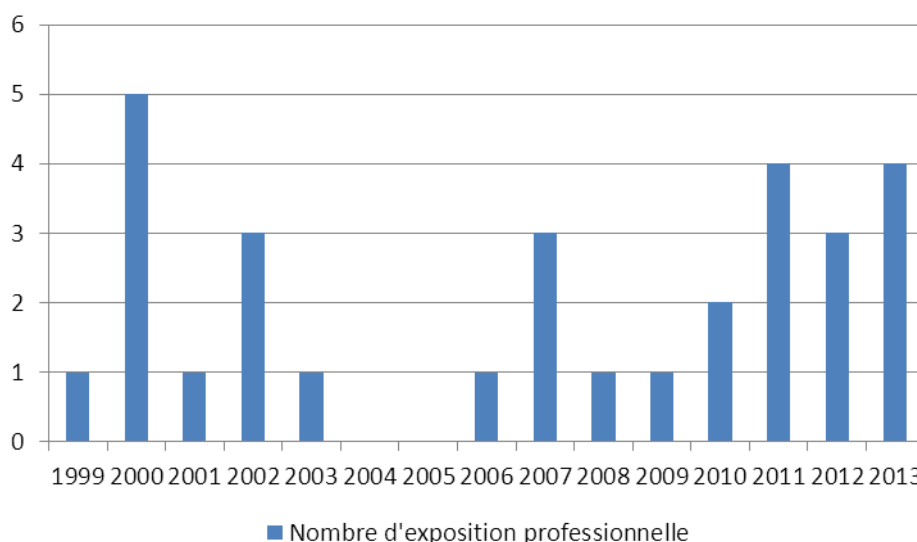
Sur 29 dossiers concernant des expositions aiguës survenues au cours ou au décours de l'activité

professionnelle, 30 personnes exposées ont été dénombrées. Parmi celles-ci, 4 étaient asymptomatiques. Deux cas concernaient une exposition collective survenue dans les mêmes circonstances d'exposition. Il n'y a pas eu de cas d'exposition chronique notifié aux CAPTV sur cette période de l'étude.

### 3.3.2.1. Année de survenue

Les 29 foyers d'exposition professionnelle ont été ventilés par année de survenue dans la figure 3.

**Figure 3. Répartition des foyers d'expositions professionnelles selon l'année de survenue (1999-2013, données Sicap)**



### 3.3.2.2. Sexe et classes d'âge des exposés

Le sexe ratio H/F était de 29. Pour les classes d'âge, celles concernées correspondaient aux âges d'activité professionnelle. Aucun dossier ne concernait un enfant, la personne la plus jeune étant âgée de 22 ans, ni une personne en âge de la retraite, la plus âgée ayant 59 ans.

### 3.3.2.3. Nombre de produits mis en œuvre

Ces expositions professionnelles étant très fréquemment le fait de poly-expositions, une répartition en fonction du nombre de produits mis en œuvre a été effectuée (tableau 5).

**Tableau 5. Répartition des foyers d'exposition professionnelle par nombre de produits mis en œuvre (1999-2013 – données Sicap)**

Nombre de produits	Nombre de dossiers	%
1	13	45
2	7	24
3	4	14
5	3	11
14	1	3
23	1	3
Total	29	100

Parmi les 29 dossiers, une seule spécialité à base de chlorure de chlorméquat était impliquée dans 13 cas. Dans les 16 autres cas, la spécialité contenant le chlorure de chlorméquat était associée à d'autres produits phytopharmaceutiques (jusqu'à 22 produits associés).

### 3.3.2.4. Voies d'exposition

Les données sont synthétisées dans le tableau 6. La voie d'exposition était soit unique, soit mixte. Les voies d'exposition étaient principalement respiratoires (10), puis cutanée (8) ou cutané-respiratoire (6), ainsi qu'il est habituel en milieu de travail. Il n'y avait pas d'exposition par voie digestive exclusive à proprement parler, il s'agissait plus de produit porté à la bouche et recraché sans notion de déglutition du produit (doigt souillé sucé, débouchage de buses d'épandage à la bouche).

**Tableau 6. Répartition des cas d'expositions en fonction de la voie d'exposition (1999-2013-données Sicap)**

Voie d'exposition	Nombre d'exposés	%
Oculaire	3	10
Cutanée	8	27
Cutanée + respiratoire	6	20
Cutanée + Orale (manu portée)	1	3
Orale	1	3
Sous Cutanée	1	3
Respiratoire	10	34
Total	30	100

### 3.3.2.5. Symptomatologie

Les différents signes cliniques sont classés par ordre de fréquence dans le tableau 7, un même patient ayant pu présenter plusieurs symptômes. Les signes cliniques les plus fréquents étaient des nausées (20%) et une asthénie (13%).

Dans ce tableau sont rapportés tous les signes cliniques (et biologiques pour la fonction hépatique) des patients exposés professionnellement. Compte tenu du fait que dans 16 des 29 expositions professionnelles, plusieurs produits phytopharmaceutiques sont impliqués ou soupçonnés, il n'est pas possible d'imputer formellement l'ensemble des symptômes observés au seul chlorure de chlorméquat.

Si l'on extrait les 13 expositions professionnelles où un seul produit contenant du chlorméquat est impliqué, 4 expositions cutanées sans symptôme ont été observées.

Pour les 9 dossiers symptomatiques restants, les signes cliniques sont rapportés en fonction de la voie d'exposition dans le tableau 8. Pour chacun de ces 9 dossiers, la voie d'exposition suspectée était unique.

**Tableau 7. Répartition des symptômes en fonction du nombre d'exposés symptomatiques (n=30, 1999-2013, données Sicap)**

Symptômes	Nombre d'exposés	% (n=30)
Nausées	6	20%
Asthénie	4	13%
Vomissements	3	10%
Irritation cutanée	3	10%
Conjonctivite	3	10%
Vertige/troubles de l'équilibre	2	7%
Douleurs digestives	2	7%
Douleurs oro-pharyngées	2	7%
Diarrhée	2	7%
Hypersudation	2	7%
Perte de connaissance brève	2	7%
Eruption cutanée	2	7%
Toux	1	3%
Bradycardie	1	3%
Myosis	1	3%
Induction enzymes hépatiques	1	3%
Troubles de la conscience	1	3%
Ptose palpébrale	1	3%
Sécheresse buccale	1	3%
Douleurs oculaires	1	3%
Photophobie	1	3%
Dyesthésies	1	3%
Arthralgie	1	3%
Malaise	1	3%
Polyurie	1	3%
Hyperthermie	1	3%

**Tableau 8. Répartition des symptômes en fonction de la voie d'exposition et à un seul produit (n=9, 1999-2013, données Sicap)**

Voie d'exposition (nombre = 9)	Symptômes	Nombre d'exposés
Cutanée (2)	Irritation cutanée	2
	Asthénie	1
	Vertiges	1
	Douleurs digestives	1
Sous cutanée (piqûre) (1)	Hypersudation	1
Orale (1)	Vomissements	1
	Diarrhée	1
	Douleur oropharyngée	1
	Douleur abdominale	1
	Perte de connaissance brève	1
Inhalation (4)	Asthénie	1
	Sécheresse buccale	1
	Nausée	1
	Diarrhée	1
	Perte de connaissance brève	1
Oculaire (1)	Conjonctivite	1

### 3.3.2.7. Evolution des cas

La gravité est restée faible (27 cas) voire nulle (3 cas) dans tous les cas. L'évolution s'est faite vers la guérison dans les 17 cas pour lesquels elle est connue. Dans 13 cas l'évolution est restée inconnue.

### 3.3.3. Expositions volontaires

Une tentative de suicide était en cause dans 4 cas, toutes par ingestion d'un seul produit (annexe 7).

**Cas 1.** Un homme de 46 ans a ingéré volontairement 150 mL d'une solution de chlorméquat (sans plus de précision sur le nom commercial). Il a présenté un arrêt cardiaque brutal à domicile. Après réanimation par le SMUR, une activité cardiaque a été récupérée après administration de 3 mg d'adrénaline et il a pu être admis dans un service de soins intensifs. Rapidement s'est développée une défaillance multi-viscérale aboutissant à son décès, 19 heures plus tard.

**Cas 2.** Un homme de 46 ans a ingéré volontairement une quantité indéterminée de Contreverse®. Trente minutes plus tard, il a présenté un arrêt cardiaque brutal. La prise en charge a compris une intubation avec ventilation mécanique et administration intraveineuse d'adrénaline; du fait de la présence d'une bronchorrhée importante, un bolus IV de 2 mg d'atropine a été administré. La survenue d'un épisode de fibrillation ventriculaire a été traitée par choc électrique externe. En dépit de la réanimation, le décès était constaté une heure plus tard.

**Cas 3.** Un homme de 59 ans a ingéré 2 gorgées de Cycocel CL®. Les premiers symptômes sont apparus 20 minutes plus tard, avec sudation et salivation accrues. Trente minutes après l'ingestion, il a présenté brutalement une asystolie nécessitant un massage cardiaque externe, l'administration intraveineuse d'adrénaline et d'atropine. L'évolution a été fatale malgré la réanimation.

**Cas 4.** Un homme de 37 ans a ingéré volontairement une quantité inconnue de Cycocel CL®, contenant 460 g/L de chlorure de chlorméquat et 35 g/L de chlorure de choline. Il a présenté un arrêt cardiaque soudain et est décédé malgré les tentatives de réanimation (intubation, administration d'adrénaline et d'atropine en intraveineux).

**En résumé, quatre intoxications volontaires, d'imputabilité probable, sont rapportées dans cette étude. Dans les 4 cas, le fait qu'il s'agisse d'un suicide avec un seul produit phytopharmaceutique et bien identifié, chez des patients sans pathologie particulière et présentant un tableau clinique similaire et semblable à ceux observés dans les cas publiés permet d'imputer fortement les effets observés et le décès au chlorure de chlorméquat. Les absences de dosage du pesticide et d'autopsie des corps ne remettent pas en question la responsabilité du chlorure de chlorméquat mais ne permettent de conclure sur le mécanisme toxique.**

## 4. Données ARIT - CIGUE

L'interrogation des bases ARIT (1974 – 1999) et CIGUE (2000 – 2010) a permis de recenser 68 dossiers supplémentaires et pour 42 d'entre eux, il s'agissait d'une exposition à un seul produit. Malheureusement ce sont des dossiers anciens, archivés et pour la plupart inaccessibles. Les données disponibles sur ces dossiers sont fragmentaires et peu exploitables. Toutefois, on recense 57 adultes et 7 enfants (4 d'âges inconnus), 49 de sexe masculin et 3 de sexe féminin (16 de sexe inconnu), âgés de 5 à 60 ans.

Les circonstances sont connues dans 54 des 68 dossiers ; on constate, comme dans les cas issus de Sicap, une prédominance des accidents professionnels (31) et des accidents domestiques qui incluaient les accidents de jardinage (21). Deux tentatives de suicides sont rapportées mais l'issue est inconnue. Des symptômes sont décrits pour 45 des 68 cas.

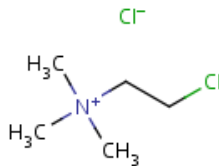
L'évolution n'est connue que dans 18 des 68 cas (17 guérisons). Il est à noter un décès (ci-dessous), faisant suite à une exposition professionnelle et pour lequel, l'imputabilité est « non exclue » :

**Cas 5:** Un agriculteur âgé de 39 ans a inhalé accidentellement du Cycocel® et du Goltix ultradispersible® lors de l'épandage des produits durant l'après-midi. Douze heures plus tard, il a présenté un œdème aigu du poumon, compliqué d'un arrêt cardiorespiratoire avec asystolie; lors de sa prise en charge par le SMUR, il a été intubé et a reçu de l'atropine et de l'adrénaline par voie intraveineuse. Malgré la réanimation, il est décédé au domicile (annexe 7).

## 5. Données bibliographiques

Le chlorure de chlorméquat (CAS 999-81-5) est un régulateur de croissance à action systémique. Sa formule chimique est  $C_5H_{13}Cl_2N$  (figure 4). Il est utilisé pour limiter la croissance des organes aériens de l'avoine et du blé tendre d'hiver. Il est souvent associé au chlorure de choline. [2]

**Figure 4.** Formule chimique du chlorure de chlorméquat.



### 5.1. Mode d'action [2-4]

Le chlorure de chlorméquat (2-chloroéthyltriméthylammonium chloride) ou chlorure de chlorocholine (CCC) est un régulateur de croissance. Il agit principalement sur la longueur des entre-nœuds et des pétioles ainsi que sur la teneur en chlorophylle des feuilles. Il est utilisé comme stabilisateur de la longueur des tiges des céréales et comme un régulateur de l'augmentation et de l'organisation de la floraison dans les fruits et légumes.

Le chlorure de choline facilite la pénétration du chlorure de chlorméquat et en régularise l'action.

Le chlorure de chlorméquat agit par inhibition de synthèse de l'acide gibbérellique et son action contre la verse s'effectue à 2 niveaux : (i) raccourcissement des premiers entre-nœuds (ii) durcissement et épaississement de la tige.

### 5.2. Données toxicologiques animales [5,6]

Après administration par voie orale chez le rat, l'absorption du chlorméquat est rapide et presque complète (> 90 %). Il est largement distribué principalement dans le foie et les reins ; son élimination est rapide par voie urinaire (97% < 24h), sous forme non métabolisée ; moins de 1% est excrété par voie fécale. Il ne s'accumule pas.

La DL50 chez le lapin (espèce la plus sensible) par voie orale est de 115 mg/kg p.c. ce qui entraîne le classement Xn, R22 nocif par ingestion. Le chlorméquat est actuellement classé Xn, R21, nocif par contact avec la peau. Dans le nouveau règlement CLP, il devrait être classé H302 et H312 avec le pictogramme SGH07 sur les emballages. Il n'est pas irritant pour les yeux ni la peau et n'est pas un sensibilisant cutané.

Les études menées dans les différentes espèces ont montré des effets sur le système nerveux autonome (hypersalivation, vomissements, diarrhée, tremblements, convulsions, bradypnée). Le chlorméquat a un effet inhibiteur de la transmission, sur la jonction neuromusculaire; *in vitro*, il possède une faible activité agoniste sur les récepteurs muscariniques, ainsi qu'un effet agoniste partiel au niveau des récepteurs nicotiques à l'acétylcholine.

Le chlorméquat n'a pas de potentiel génotoxique; aucun effet cancérogène n'a été mis en évidence dans les études conduites chez le rat, la souris et le chien.

L'étude sur 2 générations chez le rat et les études de tératogénicité n'ont pas montré de potentiel toxique pour la reproduction chez le rat ni pour le développement embryofœtal chez le rat et le lapin.



Le chlorméquat ne possède pas de potentiel de neurotoxicité retardée.

L'ADI et l'AOEL ont été fixés à 0,04 mg/kg pc/j, l'ARfD à 0,09 mg/kg/j.

### 5.3. Données toxicologiques humaines

#### 5.3.1. Données de toxicologie aiguë

Les signes précoces de l'intoxication aiguë par ingestion sont une irritation des muqueuses buccales, une salivation excessive et des vomissements. Surviennent ensuite un myosis, une bradycardie, des troubles du rythme ventriculaire, des convulsions et un œdème pulmonaire. Le chlorméquat n'inhibe pas les cholinestérases érythrocytaires et cérébrales.

Hennighausen *et al.* ont proposé, à partir de données animales, en 1977 et 1978 une valeur prédictive de la LDL<sub>0</sub> à 1 mg/kg par voie intraveineuse et à 10 mg/kg par voie orale. [7,8]

#### 5.6.2. Cas humains publiés

- 1989, Freislederer A *et al.* [9]
  - Un homme, 20 ans, a ingéré volontairement 250mL de Cycocel® dont la concentration en Chlorure de chlorméquat n'est pas spécifiée ; des vomissements précoces ont été observés, suivis de troubles de conscience et d'un myosis. A son admission à l'hôpital on a constaté un coma profond. Le décès est survenu environ 90 minutes après l'ingestion. L'autopsie n'a montré qu'une congestion des organes.
- 1990, Winek CL *et al.* [10]
  - Un homme de 59 ans a ingéré accidentellement une gorgée de Cycocel®, contenant 11,8% de chlorméquat, déconditionné et mis au réfrigérateur. Rapidement sont survenus des vertiges, des sueurs, une hyper salivation, des troubles visuels; durant le transport vers l'hôpital, sont apparues des convulsions, une bradycardie, puis secondairement, une fibrillation ventriculaire. L'intoxiqué a été déclaré décédé 90 minutes après admission à l'hôpital (soit environ 4 heures et demi après l'heure supposée de l'ingestion).
  - L'autopsie a montré une congestion digestive, un œdème pulmonaire; il n'y avait pas d'infarctus du myocarde et le cerveau était d'aspect normal.  
Le chlorure de chlorméquat a été détecté par chromatographie couche mince dans les urines et l'estomac; il ne l'a pas été dans le sang, le foie et les reins mais la LOD de la technique n'a pas été précisée.
- 2012, Bardale R *et al.* [11]
  - Un homme de 33 ans, a ingéré volontairement une solution aqueuse à 51,55% de chlorméquat. Il est décédé à son arrivée à l'hôpital (soit 2 à 3 heures après l'ingestion)
  - L'autopsie a montré : congestion et œdème pulmonaire, œsophage congestif; pas d'atteinte cardiaque.

## 6. Discussion

L'interrogation de la base de données des centres antipoison et de toxicovigilance français, sur la période 1999 - 2013, a permis de recenser 39 cas d'exposition humaine au chlorure de chlorméquat, parmi lesquels 32 patients présentaient des symptômes dont l'imputabilité était non exclue. Ce nombre de cas peut être considéré comme faible pour la période considérée sur laquelle 2 143 496 dossiers d'expositions humaines ont été colligés dans la base des CAPTV français.

Les poly-expositions étaient fréquentes et étaient toujours le fait d'expositions professionnelles. Si trois spécialités phytopharmaceutiques sont impliquées dans 28 des 38 dossiers (74%), aucune hypothèse ne peut être avancée pour expliquer cette répartition par spécialité, en l'absence de données sur les chiffres de vente.

Les hommes étaient très majoritairement exposés dans cette étude. Cette surreprésentation masculine peut être mise en relation avec le fait que les circonstances professionnelles correspondaient à la survenue de la grande majorité des expositions (77%), les travailleurs agricoles assurant les épandages de produits phytopharmaceutiques étant généralement de sexe masculin.

La répartition des âges correspond à la période dite « active » des patients, en lien avec les circonstances accidentelles d'exposition, en grande majorité professionnelles (77%).

Les intoxications de la vie courante avec les produits phytopharmaceutiques à usage professionnel contenant du chlorure de chlorméquat sont en faible nombre, reflet de la présence moins fréquente de ces produits hors du milieu professionnel. Dans ce contexte, elles étaient, par ailleurs, toutes asymptomatiques ou bénignes.

Les expositions professionnelles étaient presque toujours symptomatiques mais quasi toutes de gravité faible ou nulle. C'étaient souvent des expositions à de multiples produits avec des chronologies mal renseignées. L'imputabilité de ces quelques cas est difficile à apprécier et souvent, seulement non exclue. C'est notamment le cas pour le décès de l'agriculteur survenu 12 heures après une exposition possible par voie cutané-respiratoire au chlorméquat, mais aussi à la métamitronne dont la responsabilité dans l'issue fatale est non exclue. Le délai de survenu de l'œdème aigu du poumon après l'exposition semble très important sans qu'il permette d'exclure la responsabilité de l'une ou des deux substances phytopharmaceutiques dans l'issue fatale. Par conséquent, il n'est pas possible de conclure à l'innocuité du chlorméquat lors d'une utilisation professionnelle sans équipement de protection individuelle adapté.

Quatre expositions volontaires, toutes fatales, et d'imputabilité probable, sont rapportées. Après la fin de cette étude, une 5<sup>ème</sup> exposition volontaire (dans le Pas-de-Calais) a été notifiée en décembre 2013 puis une 6<sup>ème</sup> (dans le Nord) en janvier 2014. Ces expositions concernaient des patients du milieu agricole et ont évolué vers le décès, l'arrêt cardio-respiratoire survenant très rapidement après l'ingestion (en moyenne dans l'heure). Il est nécessaire de rester vigilant et très réactif lors de la prise en charge des ingestions de ce type de produit phytopharmaceutique. Certains des signes cliniques rapportés (myosis, bradycardie, hypersudation, hyper salivation, bronchorrhée) sont fortement évocateurs d'une exposition à un inhibiteur des cholinestérases, ou tout au moins d'un tableau cholinergique dont la thérapeutique repose notamment sur l'administration d'atropine. Même si, dans une des publications de Romanowski [12, 13] rapportant les résultats d'une expérimentation animale, les auteurs concluent que l'administration d'atropine chez le rat exposé au chlorure de chlorméquat aggrave l'intoxication et si l'on prend en compte les doses d'atropine très importantes administrées aux rats dans cette étude, il n'est pas possible de conclure sur une quelconque responsabilité de l'atropine administrée aux patients lors de la prise en charge initiale de 3 des 4 suicides de notre série. De plus, compte tenu de sa structure chimique, le chlorméquat a possiblement des propriétés *curare-like* et s'il est responsable d'une symptomatologie cholinergique, c'est par une action directe sur les récepteurs nicotiniques et muscariniques (objectivée *in vitro*) et non par une inhibition de l'activité des acétylcholinestérases érythrocytaires et des butyrylcholinestérases cérébrales. Par conséquent, il pourrait être intéressant en théorie d'essayer d'administrer de faibles doses d'atropine dès l'apparition des signes cholinergiques. L'administration de l'atropine aux fortes doses proposées dans les intoxications aux inhibiteurs des cholinestérases reste contre-indiquée.

Il est à noter que des informations relatives à l'utilisation à visée « euthanasiante » d'animaux du chlorméquat en milieu agricole et sur l'efficacité de son ingestion comme mode de suicide circulent sur les réseaux sociaux et divers forum internet de commentaires.

Globalement cette substance ne semble induire ni des intoxications fréquentes, ni des intoxications graves *lors d'une utilisation normale (avec des équipements adaptés de protection individuelle)* comme régulateur de croissance de céréales (avoine, blés, orge, seigle). Cependant l'ingestion volontaire d'une quantité modérée (2 gorgées) à une plus importante (un verre) de produit pur non dilué semble constamment mortelle et invite à conclure prudemment sur les risques toxiques dans les autres circonstances d'exposition. La concentration des cas mortels dans la région Nord-Pas-de-Calais témoigne probablement d'une communication sur l'utilisation détournée du produit au sein du milieu agricole, dans cette région. La mise en place d'une surveillance d'éventuels nouveaux cas grâce à une requête automatisée dans la base de données des centres antipoison est recommandée. La recherche analytique du chlorméquat, sur des prélèvements biologiques post-mortem de patients issus du milieu agricole et décédés de mort inexpliquée, pourrait également être proposée dans la surveillance prospective des décès toxiques.

## Bibliographie

1. Recensement 2011, applicable au 1er janvier 2014: <http://www.insee.fr/fr/ppp/bases-de-donnees/recensement/populations-legales/france-departements.asp?annee=2011>
2. Compendium of Pesticide Common Names ; <http://www.alanwood.net/pesticides/chlormequat.html>
3. Chlormequat (WHO Pesticide Residues Series 2) - IPCS INCHEM [www.inchem.org/documents/jmpr/jmpmono/v072pr07.htm](http://www.inchem.org/documents/jmpr/jmpmono/v072pr07.htm)
4. Unger TA. Chlormequat. *Pesticide Synthesis Handbook*, Noyes Publications, New Jersey, USA. 1996, 964.
5. Sørensen MT, Danielsen V. Effects of the plant growth regulator, chlormequat, on mammalian fertility. *Int J Androl*. 2006 Feb;29(1):129-33.
6. Efsa. Conclusion regarding the peer review of the pesticide risk assessment of the active substance chlormequat *Efsa Journal*, 2008, 179 : 1-77.
7. Hennighausen G, Tiefenbach B. [Mechanism of acute toxic effects of chlorocholine chloride and 2-chloroethyl phosphonic acid (Ethephon)]. *Arch Exp Veterinarmed*. 1978;32(4):609-21.
8. Hennighausen G, Tiefenbach B. [Causes for species difference in acute toxicity of chlorocholine chloride]. *Arch Exp Veterinarmed*. 1977;31(4):527-32.
9. Freislederer A, Besserer K, Mallach HJ. [Suicide with a supposedly safe plant growth regulator]. *Beitr Gerichtl Med*. 1989;47:107-10.
10. Winek CL, Wahba WW, Edelstein JM. Sudden death following accidental ingestion of chlormequat. *J Anal Toxicol*. 1990 Jul-Aug;14(4):257-8.
11. Bardale R, Sonar V, Waghmare S. Fatal poisoning with plant growth regulator: chlormequat. *J Punjab Acad Forensic Med Toxicol* 2012; 12(2):102-3.
12. Romanowski H. [Effect of atropine sulfate on the resorption and excretion of chlorocholine chloride in rats after a single dose]. *Ann Univ Mariae Curie Sklodowska Med*. 1981;36:31-41.
13. Romanowski H. [Effect of atropine sulfate on excretion of chlorocholine chloride in rats in subchronic poisoning]. *Ann Univ Mariae Curie Sklodowska Med*. 1981;36:159-66.

**Annexe 1** : Système d'information des CAPTV : date de disponibilités des données

**Sicap**

<b>Centre antipoison et de toxicovigilance</b>	<b>Période d'alimentation de la BNCI</b>
Angers	Novembre 1999 – aujourd'hui
Bordeaux	Septembre 2007 – aujourd'hui
Lille	Septembre 2010 – aujourd'hui
Lyon	Novembre 1999 – aujourd'hui
Marseille	Janvier 2002 – aujourd'hui
Nancy	Novembre 1999 – aujourd'hui
Paris	Août 1999 – aujourd'hui
Rennes	Janvier 1999 – octobre 2013
Strasbourg	Février 2007 – aujourd'hui
Toulouse	Janvier 2000 – aujourd'hui

**Ciguë**

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

**ARIT**

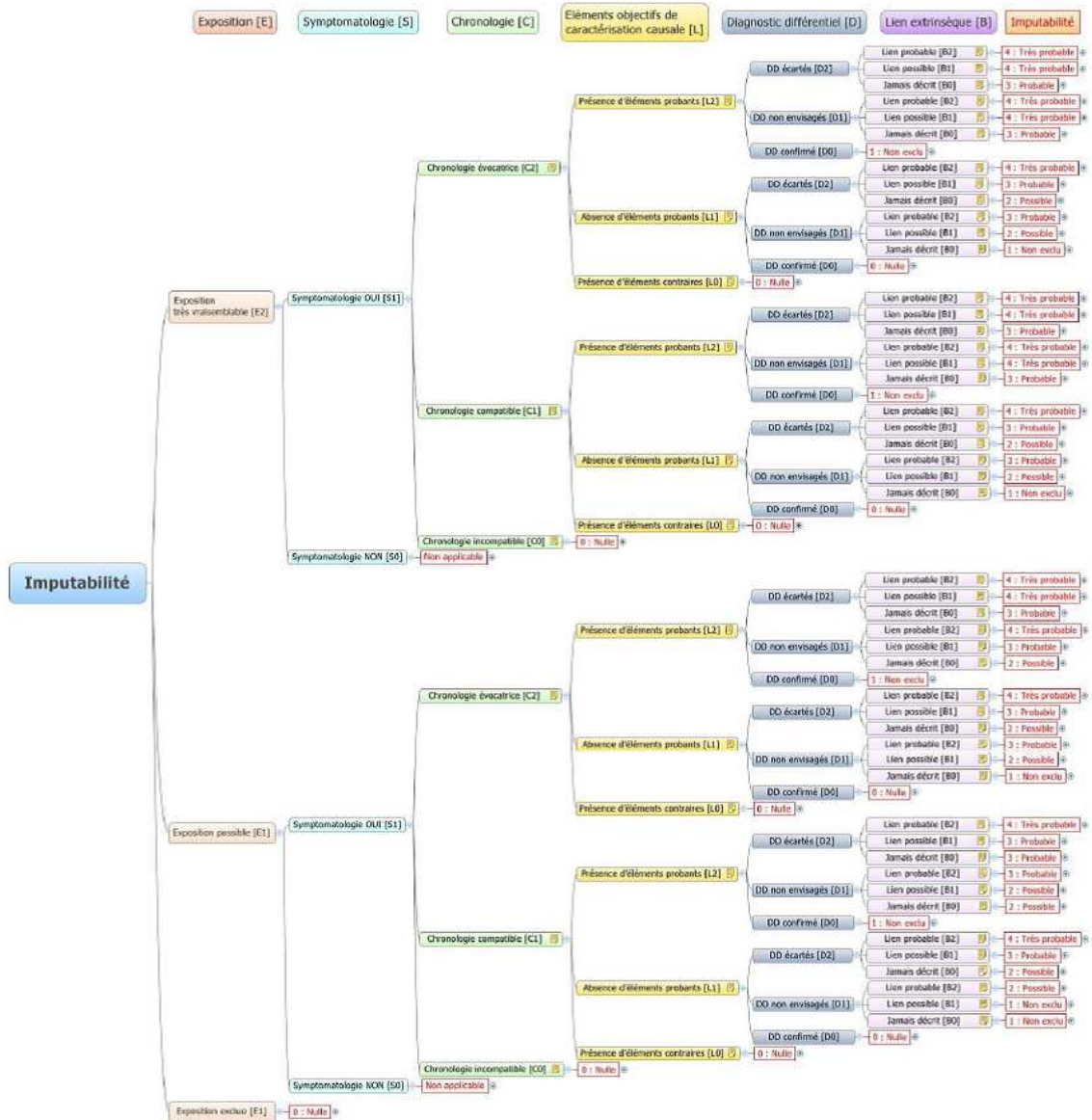
Le système d'information des CAP français de 1973 à 1998.

Annexe 2 : logigramme de l'imputabilité des effets aux expositions (version 7.2, avril 2013)

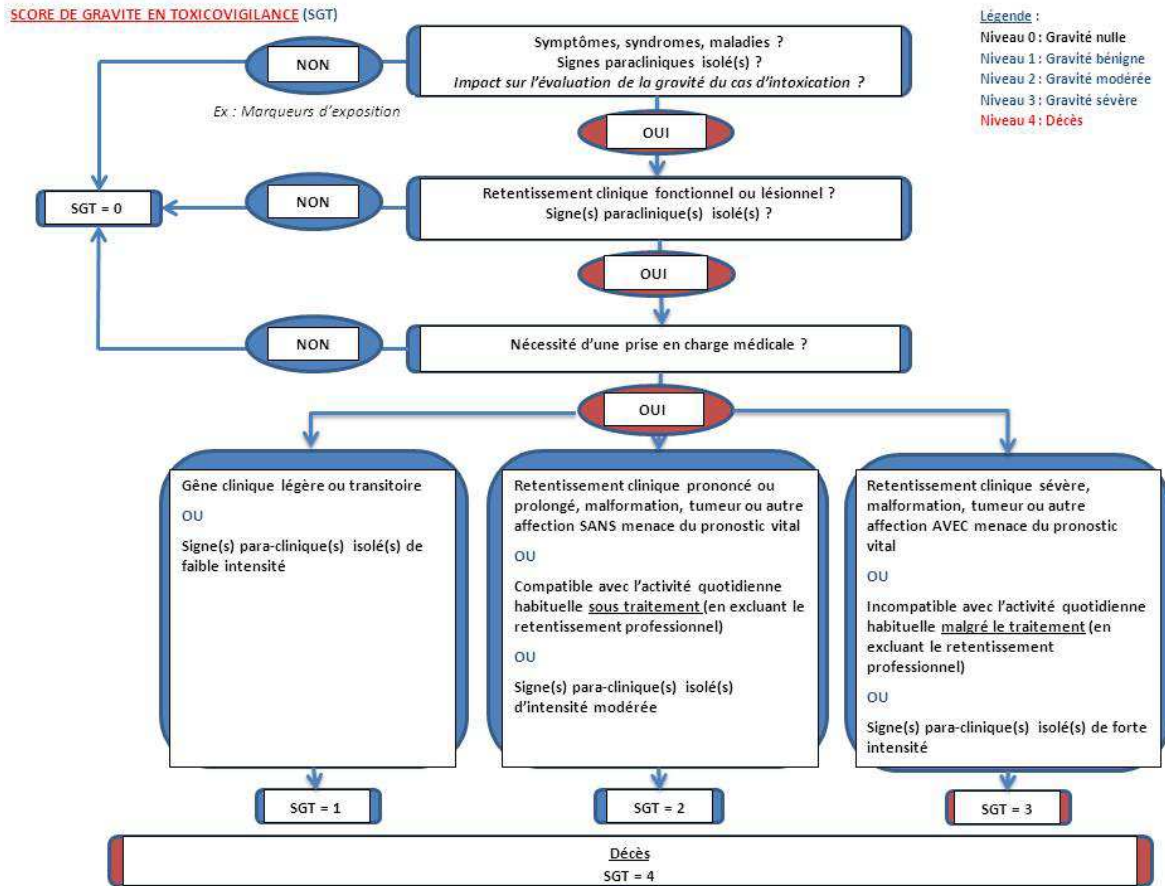


Comité de Coordination de la Toxicovigilance  
Groupe de travail Qualité et Méthodes

Calcul de l'imputabilité : arbre décisionnel v7.2



**Annexe 3** : logigramme sur l'évaluation de la gravité (tiré de l'annexe 13 des recommandations produites par les travaux du CCTV).



**Annexe 4** : Liste des préparations commerciales contenant uniquement du chlorméquat.

N°AMM	Nom commercial	Concentration en g/L
9400536	3C Stef	460
7400815	Adia verse C5	460
2040204	Adjust	460
2030265	Barclay holdup 5C	460
9300116	Barclay holdup 460	460
2030265	Barclay standup 5C	460
9400536	Belcocel	460
9100034	C3 Atena	460
9300396	C5 Atena	460
9300040	C3-choc	460
9300401	C3sun	460
9300396	C5sun	460
9400536	CCC Stefes	460
8000468	Cecece 750	750
9300116	Chlormeflash	460
7400815	Contreverse C5	460
9300116	Corma ;	460
7400815	Courtepaille C5	460
8600031	Courtex C3	460
9300116	Courtix	460
7400815	Cycocel C5	460
9900140	Evita	230
9100034	Jadex-O-460	460
9800293	Kerrin 3C	460
2070131	Mon take 5C	460
9800292	Mullan 3C	460
9300116	Plex 3	460
9100034	Profi C3	460
9300396	Profi C5	460
9900140	Rakor C	230
9900148	Regus	460
9400336	Regus SC	460
9900140	Siacourt C	230
8600031	Stabilan	460
9400278	Stabilan 750	750
9700338	Standup	460
9100037	Tetra	460
9300396	Tetra 5	460
9400536	Trois C	460
9400336	Tyran	460

(source : e-phy)



**Annexe 5** : Liste des préparations commerciales associant le chlorméquat à une autre substance active (avec les concentrations des substances actives en g/L respectives entre parenthèses):

N°AMM	Nom commercial	Substances actives	Concentration en g/L
9900263	Cycocel CL 2000	Chlorméquat (et <i>imazaquine</i> )	368 (0,8)
9600392	Mondium	Chlorméquat (et <i>imazaquine</i> )	368 (0,8)
9500581	Arvest	Chlorméquat (et <i>éthéphon</i> )	300 (150)
2110153	Bogota	Chlorméquat (et <i>éthéphon</i> )	300 (150)
9500581	Ranfor	Chlorméquat (et <i>éthéphon</i> )	300 (150)
9500581	Terpal C	Chlorméquat (et <i>éthéphon</i> )	300 (150)
9500581	Spatial plus	Chlorméquat (et <i>éthéphon</i> )	300 (150)
9600417	Parverse	Chlorméquat (et <i>éthéphon</i> )	300 (150)
9200461	Cyter	Chlorméquat (et <i>mépiquat-chlorure</i> )	345 (115)
9200461	Topepi	Chlorméquat (et <i>mépiquat-chlorure</i> )	345 (115)
9500551	Cyclade	Chlorméquat (et <i>mépiquat chlorure</i> et <b>éthéphon</b> )	230 (75, <b>155</b> )
9100655	Terpal M	Chlorméquat (et <i>mépiquat chlorure</i> et <b>éthéphon</b> )	230 (75, <b>155</b> )
2010289	Foliol	Chlorméquat (et <i>mépiquat chlorure</i> et <b>éthéphon</b> )	230 (75, <b>155</b> )
8800322	Parlay C	Chlorméquat (et <i>paclobutrazol</i> )	400 (50)

(source : e-phy)

**Annexe 6** : Répartition des cas d'exposition et des cas symptomatiques selon la région d'origine du demandeur (dénombrement et taux pour un million d'habitants, recensement de la population 2011) (n=38, 1999-2013, données Sicap)

	Foyer d'exposition		Foyer avec patients symptomatiques	
	n	%	n	%
Alsace	2	5,25	2	6,5
Aquitaine	0	-	0	0,0
Auvergne	0	-	0	0,0
Basse-Normandie	2	5,25	2	6,5
Bourgogne	0	-	0	0,0
Bretagne	3	7,9	3	9,7
Centre	4	10,5	4	12,9
Champagne-Ardenne	2	5,25	1	3,2
Corse	0	-	0	0,0
Franche-Comté	0	-	0	0,0
Haute-Normandie	1	2,6	1	3,2
Île-de-France	2	5,25	1	3,2
Languedoc-Roussillon	0	-	0	0,0
Limousin	0	-	0	0,0
Lorraine	5	13,3	4	12,9
Midi-Pyrénées	0	-	0	0,0
Nord-Pas-de-Calais	9	23,7	7	22,6
Pays de la Loire	2	5,25	1	3,2
Picardie	3	7,9	3	9,7
Poitou-Charentes	2	5,25	2	6,5
Provence-Alpes-Côte d'Azur	1	2,6	0	0,0
Rhône-Alpes	0	-	0	0,0
Départements et Territoires d'Outre-Mer	0	-	0	0,0
<b>Total des cas</b>	<b>38*</b>	<b>100</b>	<b>31**</b>	<b>100</b>

\* La présence d'un cas collectif survenu dans le Centre incluant 2 patients impliquait que le nombre de foyers d'exposition soit de 38, correspondant à 39 cas d'exposition.

\*\* La présence d'un cas collectif survenu dans le Centre incluant 2 patients symptomatiques impliquait que le nombre de foyers symptomatiques soit de 31, correspondant à 32 cas symptomatiques.

**Annexe 7** : Résumés des cas d'exposition avec décès.

Année Département	Sexe Age (ans)	Substances/ spécialités Voie Imputabilité	Produits associés	Signes cliniques et biologiques Gravité	Commentaires
Cas 1 2011 (Pas de calais)	M 46	<b>Chlorméquat Orale Probable</b>		Défaillance multi-organe Arrêt cardiaque Décès Gravité forte	Ingestion de 150 mL d'une solution de chlorméquat (sans plus de précision quant à la marque ou la concentration). Survenue brutale d'un arrêt cardiaque ; récupération d'une activité cardiaque après réanimation par le SMUR au domicile Asystolie et défaillance respiratoire avec décès 19 heures après son admission en soins intensifs.
Cas 2 2012 (Pas de calais)	M 46	<b>Contreverse® Orale Probable</b>		Bronchorrhée Fibrillation ventriculaire Arrêt cardiaque Décès Gravité forte	Ingestion de « Contreverse® » en quantité indéterminée suivie dans les 30 minutes d'un arrêt cardiaque brutal. Il bénéficie d'une intubation orotrachéale, de l'administration d'adrénaline et d'atropine. Il est déclaré décédé une heure plus tard après la survenue d'une fibrillation ventriculaire.
Cas 3 2012 (Nord)	M 59	<b>Cycocel CL® Orale Probable</b>		Hypersalivation Hypersudation Vomissements Arrêt cardiaque Gravité forte	Ingestion de 1 à 2 gorgées de Cycocel CL® non dilué. Apparition d'une hypersialorrhée abondante puis d'un arrêt cardiaque dans les 15 minutes. Le décès est prononcé après une réanimation de 45 minutes et la persistance de l'asystolie.
Cas 4 2013 (Pas de calais)	M 37	<b>Cycocel CL® Orale Probable</b>		Arrêt cardiaque Décès Gravité forte	Ingestion d'une quantité indéterminée de Cycocel CL®. Patient était en arrêt cardiaque lors de sa prise en charge par l'équipe du SMUR. Malgré la tentative d'intubation et de ventilation assistée, il est déclaré décédé au domicile.
Cas 5 1995 (Nord)	M 39	<b>Cycocel C5® Inhalation Non exclue</b>	Goltix Ultradispersible®	Œdème aigu du poumon Décès Gravité forte	Patient sans antécédent médicaux qui fait l'épandage de produits phytopharmaceutique durant l'après-midi. Douze heures plus tard présente un œdème aigu du poumon compliqué d'une asystolie. Malgré l'administration d'atropine et d'adrénaline et d'une réanimation à domicile par l'équipe médicale du SMUR, il est déclaré décédé.