

COMITE DE COORDINATION DE TOXICOVIGILANCE

Président : Dr Robert GARNIER (CAPTV Paris)
Dr Magali LABADIE (CAPTV Bordeaux), Dr Jacques MANEL (CAPTV Nancy), Dr Corine PULCE (CAPTV Lyon), Dr Jean-Christophe GALLART (CAPTV Toulouse)

Secrétariat scientifique : Dr Sandra SINNO-TELLIER (InVS)
CAPTV Angers, CAPTV Bordeaux, CAPTV Lille, CAPTV Lyon, CAPTV Marseille,
CAPTV Nancy, CAPTV Paris, CAPTV Rennes, CAPTV Strasbourg, CAPTV Toulouse,
InVS, Anses, ANSM, MSA, DGS

Expositions aux spécialités à base d'imidaclopride : synthèse des cas signalés aux centres antipoison français de 1999 à 2012

Autosaisine du groupe de travail Phytovaille

Rapporteurs :

David Boels, CAPTV d'Angers

Dominique Chataigner, CAPTV de Paris

Groupe de travail « Phytovaille »

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

Experts : David Boels (CAPTV Angers), 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 des données de l'activité quotidienne de réponse aux demandes de prise en charge et de suivi de dossiers.

L'extraction des cas de la Base Nationale des Cas d'Intoxication (BNCI) a été effectuée par Ingrid Blanc-Brisset (CAPTV de Paris).

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 :

- validé par le GT Phytovveille le : 7 février 2014
- relu par : R. Garnier (CAPTV Paris), I. Leborgne (CAPTV Angers), S. Sinno-Tellier (InVS)
- validé par la cellule opérationnelle le : 14 avril 2014 (*sous réserve de modification*)
- validé par le comité de coordination de la toxicovigilance le : 22 juillet 2014

Diffusion

DGAL, ONEMA, Anses
Sites des CAPTVs

Table des matières

RESUME	5
1. INTRODUCTION	6
2. OBJECTIF DE L'ETUDE	6
3. MATERIEL ET METHODES	6
4. RESULTATS DE L'ETUDE RETROSPECTIVE	8
4.1. Analyse de l'ensemble des cas	8
4.1.1. Répartition géographique des demandeurs	8
4.1.2. Répartition temporelle des cas	9
4.1.3. Produits en cause	9
4.1.4. Répartition par âge et sexe	11
4.1.5. Circonstances d'exposition	11
4.1.6. Lieu de prise en charge	12
4.2. Analyse des cas mono-agent à base d'imidaclopride	13
4.2.1. Age	13
4.2.2. Circonstances et voies d'exposition	13
4.2.3. Cas asymptomatiques	14
4.2.4. Cas symptomatiques	14
4.3. Exposition à l'imidaclopride associée à d'autres produits	18
4.4 Exposition professionnelle à l'imidaclopride	18
4.4.1. Lieu d'exposition	18
4.4.2. Produits en cause	19
4.4.3. Analyse des cas symptomatiques	20
5. DONNEES BIBLIOGRAPHIQUES	21
6. DISCUSSION	24
7. CONCLUSION	25
8. REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES	26
9. ANNEXES	27

Principales abréviations

ACTA : Association de Coordination Technique Agricole
ADI : Acceptable Daily Intake (DJA : dose journalière admissible en français)
ADME : Absorption, Distribution, Métabolisme, Excrétion
AESA : Autorité Européenne de Sécurité sanitaire des Aliments (=EFSA)
AOEL : Acceptable Operator Exposure Level
ARfD : Acute Reference Dose (DRfA : dose de référence aiguë)
BLCI : Base Locale des Cas d'Intoxication
BNCI : Base Nationale des Cas d'Intoxication
BNPC : Base Nationale des Produits et Compositions
CAPTV : Centre Antipoison et de Toxicovigilance
CCTV : Comité de Coordination de la Toxicovigilance
CIGUE : Centre d'Informations et de Gestion des Urgences et Empoisonnements
CSP : Catégories Socio-Professionnelles
DGAI : Direction Générale de l'Alimentation
DGS : Direction Générale de la Santé
DL50 : Dose létale à l'origine du décès de 50% des animaux de l'expérimentation
DMSO : Diméthylsulfoxyde
EFSA : European Food Safety Authority
FOGD : Fibroscopie Oesogastroduodénale
GT : Groupe de Travail
InVS : Institut de Veille Sanitaire
LC50 : concentration létale médiane (utilisée dans les tests expérimentaux)
MeSH : Medical Subject Headings (mot-clé de la base de données Medline/Pubmed)
MSA : Mutualité Sociale Agricole
NMP : N-méthyl pyrrolidone
NOAEL : No Observed Adverse Effect Level (dose sans effet toxique observé)
NOAEC : No Observed Adverse Effect Concentration (concentration sans effet toxique observé)
SICAP : Système d'Information des Centres Antipoison
SID : Système d'Information Décisionnel
SIL : Système d'Information Local
WHO : World Health Organization (OMS Organisation Mondiale de la Santé)

Résumé

Contexte : Le Comité de Coordination de Toxicovigilance (CCTV) s'est autosaisi afin de recenser et analyser les cas français d'exposition humaine à l'imidaclopride, insecticide de la famille chimique des néonicotinoïdes, colligés par les Centres Antipoison et de Toxicovigilance (CAPTV).

Matériel et méthodes : A partir de l'identification des agents d'intérêt dans la Base nationale des produits et compositions (BNPC), une interrogation rétrospective de la Base Nationale des Cas d'Intoxication (BNCI) du Sicap a été effectuée entre 1999 et 2012. Une analyse descriptive des données a été réalisée.

Résultats : Après élimination des doublons, l'analyse a porté sur 428 cas d'exposition. Dans 24 cas, il s'agissait d'une exposition volontaire dont 23 dans un but suicidaire et dans 67 cas d'une exposition professionnelle. Pour les 322 autres cas, les expositions étaient accidentelles avec pour circonstances principales : jardinage et accidents domestiques (222 cas) et défaut de perception chez le jeune enfant (88 cas). Les circonstances d'exposition étaient inconnues pour 15 cas. L'analyse des expositions mono-agent (333 cas) à un produit à base d'imidaclopride a montré qu'un total de 141 patients (soit 42% des cas d'exposition mono-agent) a présenté une symptomatologie dont 110 cas (33% des cas d'exposition mono-agent) imputable à l'imidaclopride. Les expositions accidentelles étaient toutes de gravité faible à modérée essentiellement lors d'ingestion (signes digestifs mineurs), d'inhalation (toux, dyspnée) et de projection oculaire (conjonctivite, kératite). L'évolution, lorsqu'elle était connue s'est faite vers la guérison dans tous les cas d'exposition accidentelle y compris professionnelle. Si l'hospitalisation a été quasi systématique pour les tentatives de suicide, elle a été effective pour 42 expositions accidentelles. Seules les ingestions volontaires à visée suicidaire ont été à l'origine de troubles neurologiques et cardiovasculaires graves ayant nécessité une prise en charge en unité de soins intensifs. Dans cette série, on a dénombré 6 cas graves dont 4 imputables à une exposition volontaire à un produit contenant de l'imidaclopride et trois cas de gravité « modérée » survenus accidentellement.

Conclusion : L'imidaclopride entre dans la composition d'un grand nombre de produits commercialisés, dont certains d'utilisation domestique courante, qui ont été à l'origine de 428 cas d'exposition aux CAPTV entre 1999 et 2012. Dans cette étude rétrospective, toutes les expositions accidentelles rapportées étaient de gravité faible ou modérée. Seules les ingestions volontaires à visée suicidaire ont été à l'origine de troubles neurologiques et cardiovasculaires graves ayant nécessité une prise en charge en unité de soins intensifs.

1. Introduction

L'imidaclopride est un insecticide neurotoxique, qui appartient au groupe des néonicotinoïdes. Il est homologué comme produit phytopharmaceutique pour lutter contre les insectes nuisibles sur les cultures agricoles et les pépinières, les plantes de jardin et plantes d'intérieur et aussi, comme antiparasitaire externe sur les animaux de compagnie. Il est également référencé comme produit biocide (Type de produit 18 : insecticide contre les mouches et les blattes).

Au cours de la réalisation de ce rapport, l'Autorité européenne de sécurité sanitaire des aliments (AESA) a été saisie par la Commission européenne pour revoir l'évaluation des risques de trois néonicotinoïdes (clothianidine, imidaclopride et thiaméthoxam), en ce qui concerne leur toxicité pour les abeilles. En s'appuyant sur les conclusions de l'autorité présentées le 16 janvier 2013, la Commission européenne a jugé qu'on ne pouvait exclure un risque pour les abeilles à moins d'imposer de nouvelles restrictions. Afin de réduire l'exposition des abeilles et dans l'attente de nouvelles informations scientifiques, la Commission européenne a décidé de limiter pour une durée de deux ans l'utilisation de ces substances actives dans les produits de protection des plantes. Ces restrictions portent sur trois types d'usages (traitement des semences, traitement au sol et foliaire) et concernent plus de 75 cultures différentes dont notamment des cultures fruitières, des cultures de fruits à coque ou des cultures de fruits rouges qui sont attractives pour les abeilles. De plus les utilisations non professionnelles (jardin d'amateur) sont suspendues. Ce nouveau règlement est entré en application le 1^{er} décembre 2013 (1).

2. Objectif de l'étude

L'objectif est de dénombrer les cas d'exposition à l'imidaclopride connus des CAPTV sur le territoire français, de les décrire et d'en étudier la gravité.

3. Matériel et méthodes

Il s'agit d'une étude descriptive rétrospective des cas humains d'exposition à l'imidaclopride, réalisée à partir de l'interrogation de la base de données des CAPTV.

3.1. Définition de cas

Les cas correspondaient à des expositions suspectées ou avérées, aiguës, subaiguës ou chroniques, symptomatiques ou non, à l'imidaclopride ou à l'une des spécialités en contenant (annexe I) et déclarées aux centres antipoison et aux centres de toxicovigilance français (annexe II) entre 1999 et 2012. Seuls les cas humains ont été inclus.

3.2. Recueil d'information

L'interrogation rétrospective de la Base Nationale des Cas d'Intoxication (BNCI) du Sicap, base qui rassemble les données de 10 CAPTV (cf. annexe II) a été conduite pour la période de janvier 1999 à décembre 2012 à partir de la substance « imidaclopride » et des spécialités qui en contiennent, identifiées dans la Base Nationale des Produits et Compositions (BNPC) (annexe I).

Les dossiers sources ont été recueillis dans leur intégralité soit à partir de la BNCI (accès aux dossiers numérisés anonymisés), soit à partir des dossiers 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, du sexe et de la date d'exposition. Le contenu de dossiers doublonnés a été fusionné, si nécessaire. Les dossiers de demande d'information (sans cas d'exposition humaine) et les dossiers d'exposition animale n'ont pas été analysés.

3.3. Analyse

Certaines données manquantes ont pu nécessiter un retour au dossier papier pour une meilleure complétude des informations.

Les circonstances codées dans les dossiers ont été systématiquement revues : après lecture du dossier, le codage a été, le cas échéant, corrigé. Ces circonstances correspondaient à des situations définies dans les recommandations pour l'amélioration et l'harmonisation des pratiques de codage de l'information dans Sicap (V8.6 du 26 décembre 2011) :

- accident de la vie courante (classique) : événement imprévu survenu au cours des activités quotidiennes, différent de ceux prévus par les items du thésaurus ;
- défaut de perception du risque (circonstance accidentelle liée 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, microorganismes 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 III) comme :

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

Les dossiers d'imputabilité nulle ont été exclus de l'analyse des cas symptomatiques.

La gravité a été établie selon les recommandations du groupe Qualité et méthodes du CCTV (annexe IV).

La répartition géographique des demandeurs, la répartition annuelle des cas, les produits impliqués, l'âge et le sexe des exposés ainsi que les circonstances ont été analysés pour la totalité des expositions.

Une analyse détaillée des cas d'exposition à l'imidaclopride seul a été réalisée afin d'éviter d'interférer avec les effets éventuels des co-expositions à d'autres agents. Les cas d'exposition à l'imidaclopride associé à d'autres produits et les cas imputables au moins en partie à l'imidaclopride ont été comptabilisés. Les cas de gravité forte ont été détaillés.

L'âge et le sexe des exposés, ainsi que le nombre de cas symptomatiques et le nombre de cas graves, imputables à l'imidaclopride, ont été analysés pour la totalité des expositions professionnelles.

4. Résultats

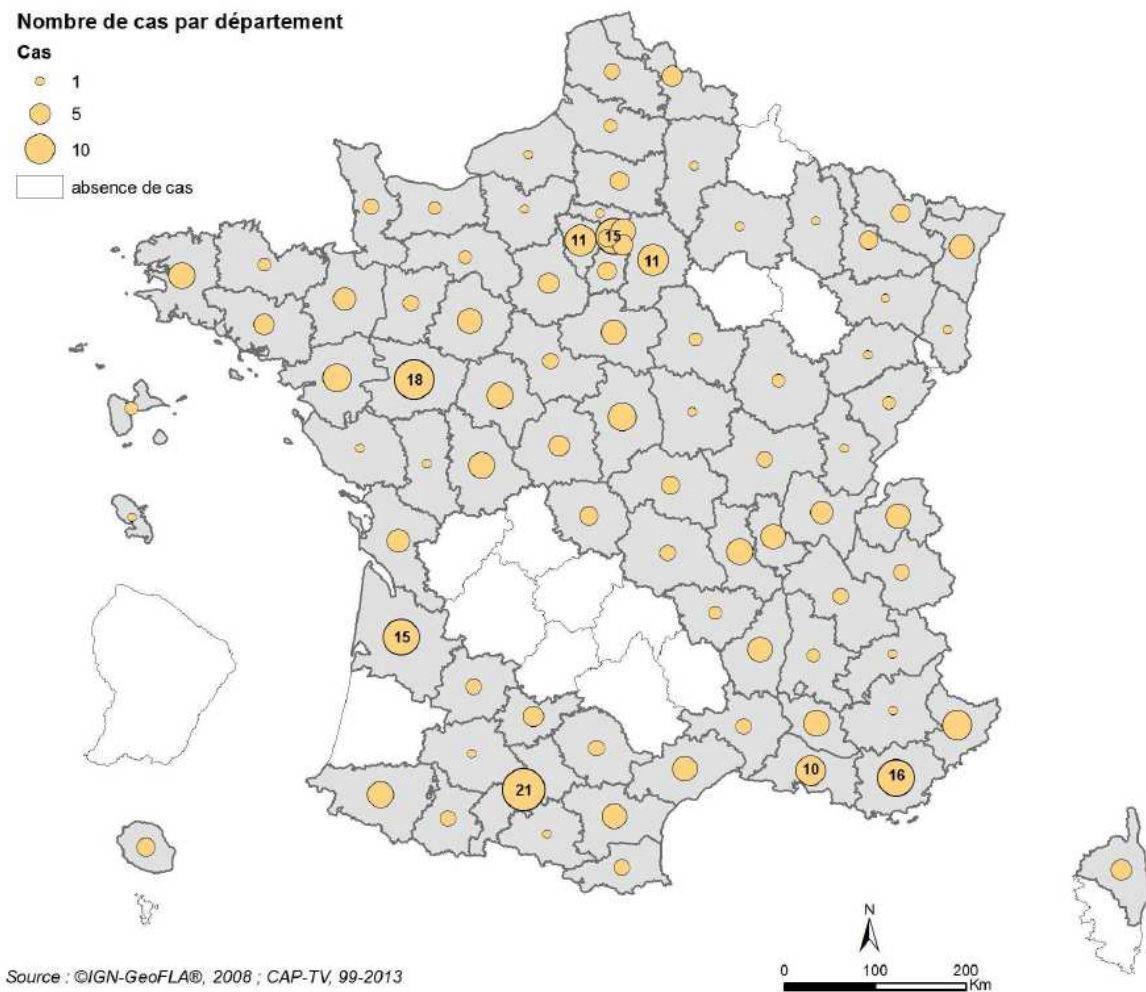
4.1. Analyse de l'ensemble des cas

Sur la période étudiée, 428 cas d'exposition à une préparation à base d'imidaclopride ont été recensés.

4.1.1. Répartition géographique des demandeurs

La figure 1 représente le nombre de cas par département. Leur répartition est hétérogène et notamment aucun cas n'est recensé dans certains départements.

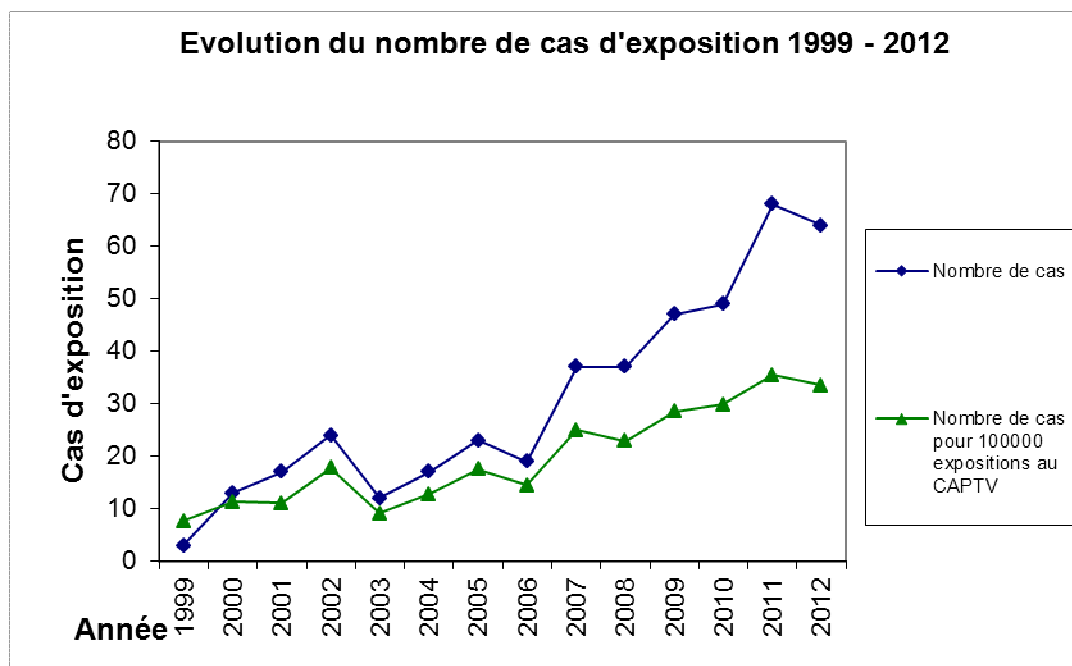
Figure 1 : Cas d'exposition humaine à l'imidaclopride par département, France, janvier 1999- décembre 2012 (n=428)



4.1.2. Répartition temporelle des cas

Le nombre de cas d'exposition à l'imidaclopride collectés par les CAPTV est en augmentation modérée sur les 14 années de l'étude avec une incidence de 8 cas pour cent mille expositions (tous produits confondus) en 1999 qui progresse à 34 cas pour cent mille en 2012 (figure 2), la répartition temporelle des données de vente des produits n'étant pas connue.

Figure 2 : Evolution du nombre de cas d'exposition à l'imidaclopride (n=428, France, 1999-2012)



4.1.3. Produits en cause

Quarante-deux dossiers (10%) sont codés en "imidaclopride substance" sans plus d'information sur le nom commercial et donc sur le type d'usage du produit.

Parmi les produits en cause (tableau I), ceux à usage professionnel étaient fortement représentés (148/386 ; 38%) et, en particulier, les gammes Confidor® (80/386 ; 21%) et Gaucho® (52/386 ; 13%). Les concentrations en imidaclopride de ces préparations à usage professionnel sont comprises entre 17,5 et 70 g/100mL.

Les autres produits étaient à usage domestique (produits de lutte contre les blattes, fourmis ou mouches en habitation) (88/428 ; 21%), présentés sous forme solide et liquide, de concentrations en imidaclopride faibles, comprises entre 0,04 et 2,2 g/100g, utilisé en santé animale (74/428 ; 17%), avec des concentrations proches de 10 g/100g, ou dans le cadre du jardinage (76/428 ; 18%) avec des concentrations très variables comprises entre 0,025 et 20 g/100mL.

Tableau I : Produits (noms commerciaux) contenant la substance imidaclopride associés aux cas de l'étude, selon le type d'usage (France, 1999-2012)

Usage	Produit	n	%
Phytopharmaceutique à usage professionnel	CONFIDOR	65	15,2
	GAUCHO	28	6,5
	CONFIDOR J	14	3,3
	GAUCHO BLE	14	3,3
	POLYAXE	10	2,3
	FERIAL BLE	6	1,4
	GAUCHO ORGE	6	1,4
	GAUCHO 350	4	0,9
	CONFIDOR VERT	1	0,2
Phytopharmaceutique à usage jardin d'amateur	BAYER JARDIN PUCERONS SYSTEMIQUE	45	10,5
	BAYER JARDIN COCHENILLES AEROSOL	19	4,4
	BAYER JARDIN FOURMIS APPAT BOITE	18	4,2
	BAYER JARDIN FOURMILIERES GRANULES	11	2,6
	BAYER JARDIN FOURMIS GEL ULTRA-CONCENTRE TUBE	9	2,1
	SEM BATONNETS INSECTICIDE DOUBLE ACTION PREVENTIVE ET CURATIVE	2	0,5
	SEM PUCERONS SYSTEMIQUE	2	0,5
Médicament antiparasitaire externe pour animaux	ADVANTIX SPOT ON CHIEN	32	7,5
	ADVANTAGE PIPETTE CHAT	25	5,8
	ADVOCATE CHATS	9	2,1
	ADVOCATE CHIENS	7	1,6
	ADVANTAGE PIPETTE CHIEN	1	0,2
Indéterminé	IMIDACLOPRIDE	42	9,8
Biocide	CATCH SPECIAL CAFARDS GEL SERINGUE	13	3,0
	PREMISE GEL BLATTES	12	2,8
	RAID STICKERS ANTIMOUCHES FORME FLEUR	11	2,6
	BAYGON STICKERS VITRES ANTIMOUCHES FORME FLEUR	6	1,4
	RAID PARAL CUBE ANTIMOUCHES	6	1,4
	RAID PARAL AUTOCOLLANT ANTIMOUCHES FORME SOLEIL	5	1,2
	MAXFORCE PRIME	3	0,7
	PYREL ANTIMOUCHES STICKERS IRIS	2	0,5

Source : Sicap

4.1.4. Répartition par âge et sexe

Quand l'âge était précisé (388/428 cas), les individus âgés de plus de 15 ans représentaient 60% des personnes exposées (231/388). Environ 31% des cas exposés sont âgés de 1 à 4 ans (120/388). Pour 6 patients le sexe n'a pu être connu. Le sex-ratio H/F était de 1,3, sachant que la donnée était manquante pour 6 cas (tableau II).

Tableau II : Répartition par classes d'âge et par sexe (n=428, France, 1999-2012)

Classe d'âge	Sexe			n	%
	Féminin	Masculin	Indéterminé		
< 5 ans	58	62	-	120	28,0
5 - 14 ans	13	24	-	37	8,6
15 - 24 ans	18	12	-	30	7,0
25 - 34 ans	10	20	-	30	7,0
35 - 44 ans	21	24	-	45	10,5
45 - 54 ans	20	32	-	52	12,1
55 - 64 ans	11	21	-	32	7,5
65 - 74 ans	11	12	-	23	5,4
≥ 75 ans	5	14	-	19	4,4
Indéterminé	18	16	6	40	9,3
Total	185	237	6	428	100

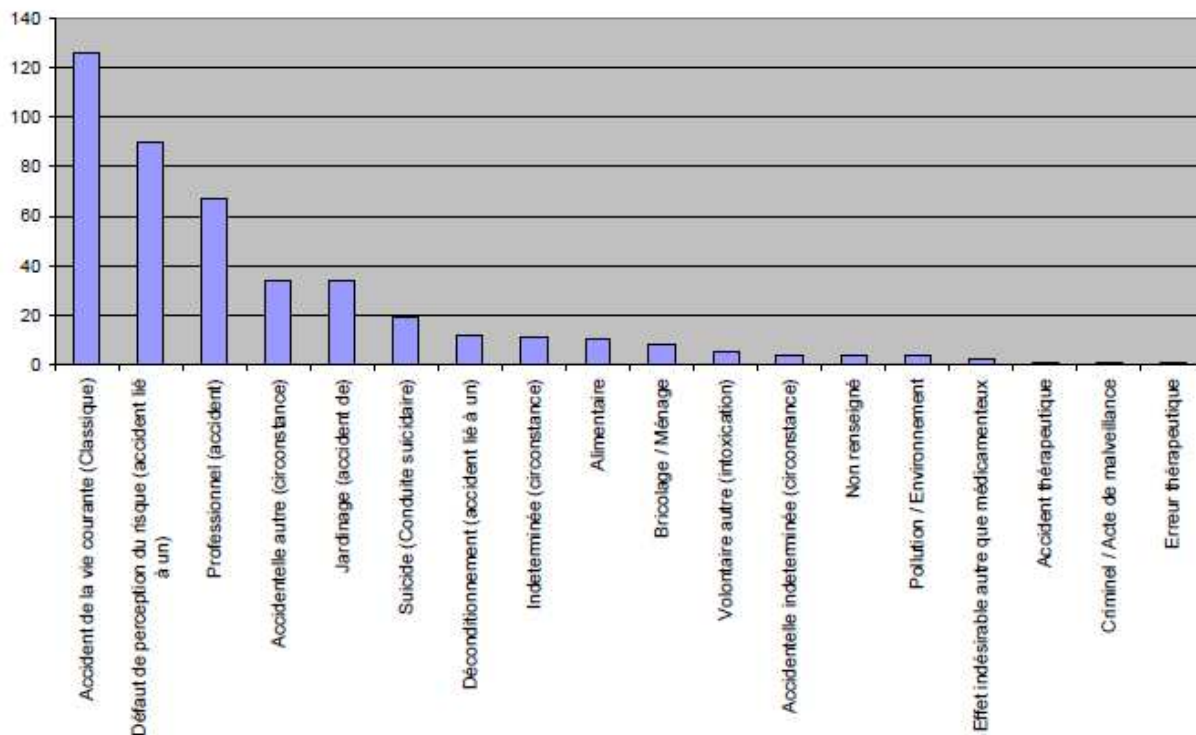
Source : Sicap

4.1.5. Circonstances d'exposition

Les circonstances d'exposition sont indiquées dans la figure 3 par items des circonstances codés dans Sicap et dans le tableau III par regroupement d'items.

- Parmi les 428 cas, on dénombrait 389 cas d'expositions accidentelles dont 67 expositions professionnelles, 24 cas d'exposition volontaire et dans 15 cas les circonstances étaient indéterminées.
- Parmi les expositions accidentelles non professionnelles, 184 cas (184/322 ; 57%) étaient liés à des accidents de la vie courante ou des déconditionnements et 88 étaient liés à un défaut de perception du risque chez l'enfant. Un total de 34 cas était lié à une activité de jardinage. Quatre cas étaient dus à des erreurs thérapeutiques (biocide à base d'imidaclopride utilisé par erreur à la place d'un traitement pharmaceutique). Quatre cas liés à une pollution de l'environnement ont été rapportés.

Figure 3 : Répartition des cas par circonstances des expositions à l'imidaclopride (n=428, France, 1999-2012)



Source : Sicap

Tableau III : Circonstances des expositions à l'imidaclopride (n=428, France, 1999-2012)

Circonstances		n	%
Accidentelles	Domestiques		
	. Accidentelles/déconditionnement	184	43
	. Défaut de perception du risque	88	21
	. Jardinage	34	8
	. Désinsectisation domestique	8	2
	. Erreur thérapeutique	4	1
	. Pollution de l'environnement (par un agriculteur voisin)	4	1
	Professionnelles	67	15
Volontaires	Conduite suicidaire	23	5
	Acte de malveillance	1	1
Indéterminées		15	3
Total		428	100

Source : Sicap

4.1.6. Lieu de prise en charge

Parmi les 428 expositions, 43 ont nécessité une prise en charge hospitalière [simple consultation] dont 33 cas de gravité faible et nulle. Pour 7 patients, l'intoxication a nécessité une prise en charge en service de soins intensifs (tableau IV).

Tableau IV : Lieu de prise en charge des expositions à l'imidaclopride en fonction de la gravité (n=428, France, 1999-2012)

Gravité globale	Lieu de traitement effectué				Total
	Abstention au domicile	Autre lieu de traitement (domicile, lieu de travail)	Hôpital / clinique	Réanimation / Soins intensifs	
Forte			3	4	7
moyenne	9	1	7	1	18
Faible	98	51	25	2	176
Nulle	143	76	8	-	227
Total	250	128	43	7	428

Source : Sicap

On peut noter que pour 6 des 7 patients pris en charge en soins intensifs, il s'agissait d'une exposition volontaire (tableau V). Pour 3 patients orientés au départ en réanimation au vu du risque d'une ingestion volontaire annoncée, la gravité s'est avérée faible (2) et modérée (1) et a permis rapidement une réorientation dans un service de médecine.

Tableau V : Lieu de prise en charge des expositions à l'imidaclopride en fonction des circonstances d'exposition (n=428, France, 1999-2012)

Classe de circonstance	Lieu de traitement effectué				Total
	Abstention au domicile	Autre lieu de traitement	Hôpital / clinique	Réanimation / Soins intensifs	
Accidentelle	231	123	34	1*	389
Indéterminée	13	1	1	-	15
Volontaire	7	4	7	6	24
Total	251	128	42	7	428

Source : Sicap

4.2. Analyse des cas mono-agent à base d'imidaclopride

On dénombre 333 expositions à l'imidaclopride seul parmi lesquelles 31 cas d'imputabilité nulle ont été exclus. L'analyse a porté sur les 302 autres cas.

4.2.1. Age

L'âge des intoxiqués était renseigné dans 281 cas (93%) ; il s'agissait de 138 enfants et 143 adultes (âgés de plus de 15 ans).

4.2.2. Circonstances et voies d'exposition

Les circonstances d'exposition ou d'intoxication étaient le plus souvent accidentelles : 282 cas sur 302 (93%) pour lesquels l'information était disponible. Les circonstances étaient volontaires dans 17 cas (6%) et indéterminées dans 3 cas (1%).

Les voies d'exposition indiquées dans le tableau VI étaient uniques dans 269 cas (89%).

Tableau VI : Voies d'exposition à l'imidaclopride par circonstance et gravité - expositions monoagents (n=302, France, 1999-2012)

		Gravité globale				
Classe de circonstance	Libellé voie	Faible	Forte	Moyenne	Nulle	Total
Accidentelle	Autre	1				1
	Buccale	4			20	24
	Cutanée	16			17	33
	Cutanée + Inhalation	10				10
	Cutanée + Inhalation + Orale	1			1	2
	Cutanée + Oculaire	3				3
	Cutanée + Orale	3			13	16
	Inhalation (Respiratoire)	21			3	24
	Inhalation + Orale	1				1
	Oculaire	12		1	6	19
	Orale	21		2	124	147
	Sous-cutanée (Injection)	1			1	2
	Total Accidentelle		94		3	185
Indéterminée	Cutanée	1				1
	Cutanée + Inhalation	1				1
	Inhalation (Respiratoire)	1				1
Total indéterminée		3				3
Volontaire	Orale	6	4		7	17
Total Volontaire		6	4		7	17
Total		103	4	3	192	302

Source : Sicap

4.2.3. Cas asymptomatiques

Dans 192 cas sur 302 (64 %), aucun symptôme n'a été signalé ou observé. Ils concernaient des expositions accidentelles dans 185 cas (96 % des cas asymptomatiques) et volontaires dans 7 cas (4%).

L'insecticide a été ingéré (ou pris en bouche) dans 151 sur 192 cas (77 %), reçu sur la peau dans 17 cas, reçu dans l'œil pour 6 cas, inhalé dans 3 cas ou injecté par voie sous-cutanée dans 1 cas. Plusieurs voies de contamination étaient associées dans les 14 derniers cas : cutanée et orale (13 fois), cutanée, respiratoire et orale (1 cas).

4.2.4. Cas symptomatiques

Les cas symptomatiques n'impliquant qu'un seul produit à base d'imidaclopride représentaient 110 cas sur 302 (36 %) : 97 intoxications accidentelles (88 %), 10 volontaires et 3 dont les circonstances sont restées inconnues.

Les voies d'exposition étaient uniques dans 83 % des cas (91/110) : orale/buccale (37 cas), respiratoire (22 cas), cutanée (17 cas), oculaire (13 cas), sous-cutanée (1 cas), autre (1 cas) ; elles étaient multiples dans les 19 autres : cutanée et respiratoire (11 cas), cutanée et orale (3 fois), cutanée et oculaire (3 cas), respiratoire et orale (1 cas), cutanée, respiratoire et orale (1 cas).

4.2.4.1. Symptômes et voies d'exposition

Les symptômes sont précisés dans le tableau VII et dans l'annexe V. Parmi les 207 expositions par voie orale (164 en voie unique), seules 42 personnes ont été symptomatiques (20%). Lorsqu'elles étaient symptomatiques, les expositions orales accidentelles ont le plus fréquemment entraîné des signes digestifs bénins (vomissements, nausées, diarrhées, douleurs digestives). Sur le plan cardiovasculaire, 3 cas d'arrêt cardiaque sont survenus après une ingestion volontaire. Une

pneumopathie d'inhalation a été rapportée, complication d'une ingestion lors d'une tentative de suicide.

Une atteinte oculaire a été observée dans 17/22 cas (77%) des expositions par voie oculaire. La symptomatologie, le plus souvent bénigne, consistait en 16 conjonctivites et 1 kératite

Les 66 expositions cutanées (22% des expositions) étaient symptomatiques dans 35 cas (53% des expositions cutanées). La gravité restait faible avec principalement des irritations, érythèmes, prurit pouvant être liés aux solvants des formulations.

Parmi les 39 expositions pour lesquelles la voie respiratoire était notée, celle-ci était isolée dans 25 cas et associée à une autre voie dans 14 cas. Des signes respiratoires ont été observés dans 6 cas : il s'agissait d'une toux dans 5 cas et d'une dyspnée dans un cas. Sur le plan neurologique, l'inhalation de produit contenant l'imidaclopride a été à l'origine de céphalées, vertiges, paresthésies (tableau VII). Les paresthésies étaient imputables à des expositions à un antiparasitaire externe vétérinaire contenant de la perméthrine, associé à l'imidaclopride. Enfin 3 cas de diplopie transitoire, non explorée, ont été rapportés après des expositions par inhalation.

Tableau VII : Symptômes des expositions à l'imidaclopride seul (n=110, France, 1999-2012)

	Symptômes	Nombre de cas
Digestifs	Nausées	19
	Vomissements	19
	Douleur digestive (mal localisée)	15
	Diarrhée	12
	Douleur/irritation oro-pharyngée	10
	Douleur abdominale basse (sous épigastrique)	6
	Douleur épigastrique	4
	Hypersialorrhée	2
	Iléus paralytique - météorisme / occlusion	1
	Hépto-digestif : autre signe	1
	Dysgueusie / Agueusie	1
	Constipation	1
Oculaires	Conjonctivite / érythème conjonctival	16
	Douleur oculaire	6
	Kératite	1
	Mouvements anormaux des globes oculaires (nystagmus, crises oculo-céphalogyres)	1
	Troubles de la vue non précisés	1
Cutanés	Irritation cutanée	6
	Prurit	5
	Sécheresse des muqueuses	3
	Erythème / rash	3
	Urticaire	2
	Hypersudation	2
	Eruption non précisée	2
	Douleur cutanée localisée	2
	Cutané : autre signe	2
	Oedème local cutané	1
	Eczéma	1
Brûlure cutanée / nécrose	1	
Respiratoires	Toux	5
	Douleur respiratoire / oppression thoracique	2
	Pneumopathie d'inhalation et de surinfection	2
	Dyspnée	1
	Gêne respiratoire non précisée	1
	Irritation des voies aériennes supérieures	1
Cardiovasculaires	Arrêt cardiaque	3
	Arythmie	1
	Bradycardie	1
	Tachycardie	1
Neurologiques	Céphalées	8
	Vertiges	7
	Paresthésies	6
	Diplopie	3
	Somnolence / obnubilation	2
	Syndrome extra-pyramidal / syndrome parkinsonien	1
	Convulsions / crises cloniques	1
	Aphasie et troubles du langage / dysarthrie	1
	Tremblements des extrémités	1
	Ebriété	1
	Coma CGS 4-8	1
Trouble de l'équilibre / ataxie précisé	1	
Psychiatriques	Agitation / excitation	4
Généraux	Malaise (Etat de)	4
	Tremblement général / frissons	3
	Asthénie	3
	Hyperthermie entre 38° et 41°	2
Autres	Symptômes autres	4
	Myalgies	2
	Epistaxis	1
	Hyperéosinophilie (Sang)	1

Plusieurs symptômes possibles par cas

Source : Sicap

4.2.4.2. Gravité

La gravité des 110 cas symptomatiques d'exposition à l'imidaclopride seul est décrite dans le tableau VIII. Elle était faible dans la majorité des cas (102 cas ; 93 %), modérée dans 4 cas et sévère dans 4 cas. Les cas de gravité sévère étaient liés à des ingestions volontaires.

Les intoxications bénignes étaient majoritairement accidentelles (93 sur 102 cas ; 91 %). Les 4 cas graves étaient des ingestions volontaires. Pour les 6 autres ingestions volontaires d'un seul produit à base d'imidaclopride, la gravité était faible : les quantités estimées étaient inconnues dans 3 cas, de 25 mL (Bayer jardin pucerons systémique®) pour un cas et de 50 mL de Confidor® dans un cas et de 5 bâtonnets (Catch spécial cafards gel seringue® à 2,1% d'imidaclopride) dans un cas.

Tableau VIII : Gravité des cas symptomatiques à l'imidaclopride seul en fonction des circonstances d'exposition (n=110, France, 1999-2012)

Circonstances	Faible	Gravité Modérée	Sévère	Total
Accidentelles	93	4		97
Volontaires	6		4	10
Indéterminées	3			3
Total	102	4	4	110

Source : Sicap

L'imputabilité à l'imidaclopride des symptômes, en fonction de leur gravité, est indiquée dans le tableau IX. Elle était très probable dans 15 cas (14 %), tous de gravité faible. Les 4 cas de gravité sévère ont une imputabilité à l'imidaclopride possible (en raison notamment de l'absence de dosage sanguin).

Tableau IX : Gravité des cas symptomatiques à l'imidaclopride seul en fonction de leur imputabilité (n=110, France, 1999-2012)

Imputabilité	Faible	Gravité Modérée	Sévère	Total	%
Non exclue (I1)	16	1	-	17	16
Possible (I2)	22	2	4	28	25
Probable (I3)	49	1	-	50	45
Très probable (I4)	15	-	-	15	14
Total	102	4	4	110	100

Source : Sicap

Les 4 cas graves sont résumés dans le tableau X. La description de ces cas est détaillée en annexe VI.

Tableau X : Intoxications sévères par ingestion d'imidaclopride seul (n=4, France, 1999-2012)

Numéro de dossier	Age Sexe	Circonstances d'exposition	Effets observés Traitement/évolution	Imputabilité de l'imidaclopride
Dossier 1	79 ans M	Tentative de suicide avec 30mL de CONFIDOR® (imidaclopride 205,5 g/kg + DMSO + NMP)	Convulsions, arrêt cardio-respiratoire, vomissement, douleurs abdominales Guérison	Imputabilité possible (absence de dosage)
Dossier 2	50 ans M	Tentative de suicide avec 500mL de CONFIDOR® (imidaclopride 205,5 g/kg + DMSO + NMP)	Agitation, vomissements Tachycardie puis bradycardie, asystolie, cyanose, arrêt cardio-respiratoire pneumopathie d'inhalation, lésions corrosives pharyngées et digestives (FOGD) Séquelle neurologique	Imputabilité possible (absence de dosage)
Dossier 3	53 ans M	Tentative de suicide avec 50 mL de KOHINOR® 200SL (imidaclopride 200 g/L, carbonate de propylène)	Bradycardie, trouble du rythme, arrêt cardiaque, douleurs digestives, nausées Guérison	Imputabilité possible (absence de dosage)
Dossier 4	63 ans F	Tentative de suicide avec 50 mL de CONFIDOR®	Coma (score de Glasgow à 7/15) compliqué d'une acidose lactique ayant nécessité une ventilation mécanique pendant 4 jours Guérison	Imputabilité possible (absence de dosage)

Source : Sicap

4.3. Exposition à l'imidaclopride associée à d'autres produits

Sur les 95 cas, 33 cas (35%) étaient asymptomatiques et seuls deux cas de gravité modérée et sévère sont rapportés en annexe VII.

La responsabilité de l'imidaclopride ne peut être exclue (11) notamment concernant la présence d'une bradyarythmie pour le cas 5. Pour le cas 6, personne exposé professionnellement à de nombreux produits phytosanitaires, l'imputabilité de l'imidaclopride est non exclue/douteuse.

4.4 Exposition professionnelle à l'imidaclopride

Il y avait 67 cas d'exposition professionnelle. Les hommes étaient plus fréquemment exposés par rapport aux femmes (respectivement 55 et 12 cas) soit un sex-ratio de 4,6. Les patients étaient âgés de 19 à 60 ans.

4.4.1. Lieu d'exposition

Le lieu de travail le plus fréquemment codé était "agriculture/horticulture" avec 36 cas. Pour 20 cas, le lieu de travail a été codé autre/indéterminé et concernait des lieux autres (milieu vétérinaire, employé municipal...), lorsque les informations du dossier le précisaient. Plusieurs cas étaient liés à des expositions accidentelles oculaires avec des produits vétérinaires à usage externe (5 cas).

Tableau XI : Lieu d'exposition des cas professionnels d'exposition à l'imidaclopride (n=67, France, 1999-2012)

Lieu d'exposition	Total	%
Agriculture / Horticulture	36	54
Endroit à l'air libre autre	2	3
Inconnu (Lieu d'intoxication)	1	1,5
Jardin public	2	3
Lieu de travail autre/indéterminé	20	30
Nature / Campagne	5	7
Véhicule	1	1,5
Total	67	100

Source : Sicap

Parmi les 67 cas d'exposition, 21 exposés présentaient une symptomatologie d'imputabilité non nulle. Les expositions cutanées et oculaires étaient le plus fréquemment de gravité faible.

4.4.2. Produits en cause

Les produits en cause lors d'usage professionnel étant à l'origine de symptômes d'imputabilité non nulle sont résumés dans le tableau XII.

CONFIDOR[®], GAUCHO[®] et leurs déclinaisons étaient les produits les plus fréquemment en cause. Les voies cutanées, oculaires et respiratoires étaient concernées dont 9 expositions à voies multiples.

Tableau XII : Produits en cause et voie d'entrée du produit pour les 21 cas symptomatiques d'imputabilité non nulle suite à une exposition professionnelle (n=21, France, 1999-2012)

Agents, quantité, unité, voie	Libellé voie	Total	%
Total ADVANTAGE PIPETTE CHAT	Oculaire	1	5%
Total BAYER JARDIN PUCERONS SYSTEMIQUE	Cutanée	1	5%
CONFIDOR	Cutanée + Inhalation	3	
	Cutanée + Inhalation + Orale	1	
	Inhalation (Respiratoire)	1	
	Oculaire	2	
Total CONFIDOR		7	33%
GAUCHO	Cutanée + Inhalation	1	
	Cutanée + Orale	1	
	Inhalation (Respiratoire)	1	
Total GAUCHO		3	14%
GAUCHO BLE	Inhalation (Respiratoire)	1	
	Orale	2	
Total GAUCHO BLE		3	14%
GAUCHO ORGE	Cutanée + Inhalation	2	
	Cutanée + Oculaire	1	
Total GAUCHO ORGE		3	14%
IMIDACLOPRIDE	Orale	1	5%
POLYAXE	Cutanée	1	
	Inhalation (Respiratoire)	1	
Total POLYAXE		2	10%
Total		21	100%

Source : Sicap

4.4.3. Analyse des cas symptomatiques

Les symptômes, résumés dans le tableau XIII, étaient très majoritairement bénins (19 cas sur 21). Les signes oculaires avec 6 cas de conjonctivite étaient les plus fréquents. Le cas avec des paresthésies était dû à une spécialité contenant un pyréthriinoïde.

Un cas pour lequel un score de gravité est difficilement évaluable avec la méthode indiquée en annexe IV et d'imputabilité non exclue était rapporté :

- un trouble de la fertilité chez un agriculteur exposé chroniquement à de multiples produits phytopharmaceutiques (dossier 6, annexe VII).

Aucun cas de gravité modérée ou forte n'était imputable à l'imidaclopride.

Parmi tous les patients symptomatiques, 3 patients dont les symptômes étaient de gravité faible sont allés consulter à l'hôpital. Les autres patients n'ont pas nécessité de prise en charge particulière.

La majorité des cas professionnels étaient des cas bénins qui ont évolué vers une guérison sans séquelle et sans traitement spécifique.

Tableau XIII : Symptomatologie des expositions professionnelles (n=21, France, 1999-2012)

Symptômes	Total
Conjonctivite / érythème conjonctival	6
Nausées	5
Prurit	2
Vertiges	2
Asthénie	1
Céphalées	1
Diplopie	1
Eruption non précisée	1
Erythème / rash	1
Irritation cutanée	1
Irritation des voies aériennes supérieures	1
Irritation oro-pharyngée	1
Paresthésie	1
Sécheresse des muqueuses	1
Toux	1
Tremblement général / frissons	1
Tremblements des extrémités	1
Trouble de l'équilibre / ataxie	1
Vomissements	1
Infertilité	1

Source : Sicap

Plusieurs symptômes possibles par cas

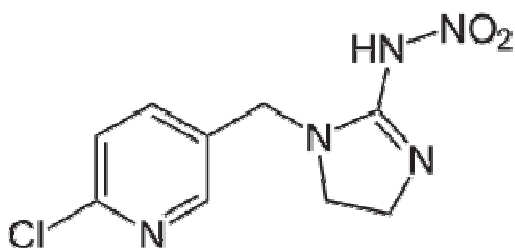
5. Données bibliographiques

L'imidaclopride (n° CAS : 138261-41-3) est un insecticide appartenant à la famille des dérivés chloronicotinyl, qui comprend également l'acétamipride et le thiaclopride ; il est utilisé dans l'enrobage des semences de betterave et de céréales, pour le traitement contre les insectes du sol, certains insectes en arboriculture et également comme insecticide dans les jardins (rosiers...) ou dans les maisons (antifourmis, traitement des plantes d'intérieur), ainsi que comme médicament antiparasitaire externe pour les animaux de compagnie (2).

5.1. Propriétés physico-chimiques

L'imidaclopride, de n° CAS 138261-41-3 et de formule chimique $C_9H_{10}ClN_5O_2$ (figure 4), se présente sous la forme de cristaux incolores ou d'une poudre beige soluble dans l'eau. Cette caractéristique physico-chimique influence les risques de transfert de cette substance active vers les eaux et de pollution des eaux. Elle a une pression de vapeur négligeable, elle est par conséquent très peu volatile. Elle est hydrophile avec un coefficient de partition octanol/eau faible à 0,57.

Figure 4 : Formule développée de l'imidaclopride (forme active : isomère E)



5.2. Mécanisme d'action (2,3,4,5)

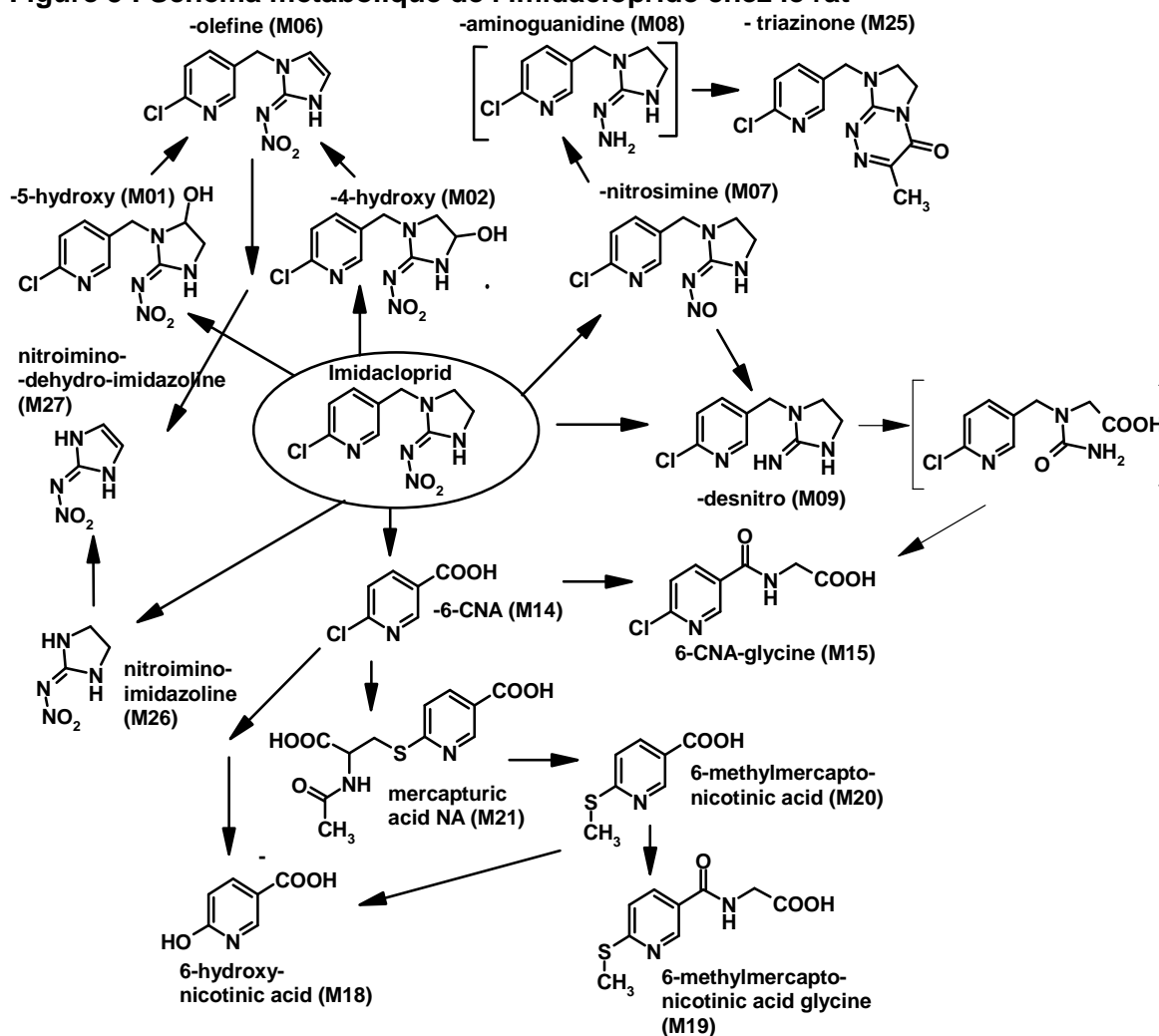
L'imidaclopride est un insecticide systémique, rapidement véhiculé dans les tissus végétaux après application, qui agit chez l'insecte par contact et ingestion.

L'imidaclopride agit comme agoniste au niveau post-synaptique sur plusieurs types de récepteurs nicotiques de l'acétylcholine, qui sont présents chez l'insecte uniquement au niveau du système nerveux central. La fixation de l'imidaclopride sur le récepteur nicotinique provoque une première libération de l'influx nerveux, mais empêche la propagation du signal par le neurone. Cette fixation, irréversible, entraîne l'activation répétée de ces récepteurs, provoquant la mort de l'insecte. Chez les mammifères, ces récepteurs comprennent plusieurs sous-types présents au niveau du système nerveux central mais aussi de la jonction neuromusculaire. Cependant l'affinité de l'imidaclopride pour les récepteurs nicotiques des mammifères est moindre que chez les insectes et la barrière hémato-encéphalique empêche le passage de cette substance dans le système nerveux central, réduisant ainsi sa toxicité.

5.3. Données toxicologiques animales (2,6,7)

Les études de toxicocinétique chez le rat ont montré que l'imidaclopride est rapidement et presque totalement absorbé après administration par voie orale (T_{max} 2,5 h ; biodisponibilité de l'ordre de 92 %). Il est distribué dans tous les organes et tissus, mais ne possède pas de potentiel d'accumulation. L'élimination est rapide et presque complète en 48 h, principalement par voie urinaire (75 %) et dans une moindre mesure par voie fécale. L'excrétion biliaire à hauteur de 36 % suggère l'existence d'un cycle entérohépatique. L'imidaclopride est presque totalement métabolisé (90 % de la dose administrée) selon 2 voies principales. La première voie métabolique entraîne le clivage oxydatif du pont méthylène et produit d'une part l'acide 6-chloronicotinique qui est conjugué au glutathion pour former l'acide mercaptonicotinique et d'autre part un dérivé imidazolidine excrété dans les urines. La seconde voie métabolique passe par l'hydroxylation du cycle imidazolidine qui produit des dérivés 5-hydroxy et oléfines ; 16 métabolites ont été identifiés chez le rat (figure 5).

Figure 5 : Schéma métabolique de l'imidaclopride chez le rat



La DL50 chez le rat par voie orale est de l'ordre de 500 mg/kg p.c. ce qui entraîne le classement Xn, R22 nocif par ingestion. Les signes de toxicité surviennent dans les 15 minutes après l'administration : hypersalivation, larmoiement, vomissements, diarrhées, tremblements, faiblesse musculaire, ataxie. A doses non létales, ces signes sont résolus dans les 24 h.

L'imidaclopride n'est pas toxique par voie cutanée (DL50 > 5000 mg/kg p.c.) ou par inhalation (LC50 > 5,3 mg/L sous forme de poudre). Il n'est pas irritant pour les yeux ni la peau et n'est pas un sensibilisant cutané.

Les études court terme menées chez le rat et la souris ont montré une diminution du poids corporel et, chez le chien, des effets sur le système nerveux central (ataxie, tremblements), la thyroïde (atrophie folliculaire) ainsi que sur le foie pour les 3 espèces (modifications enzymatiques et histologiques). La NOAEL court terme est de 8 mg/kg/j. Les effets hépatiques ont été également observés dans une étude de 30 jours par inhalation chez le rat, avec une NOAEC de 0,03 mg/L, équivalente à une dose orale de 11,5 mg/kg/j.

L'imidaclopride n'a pas de potentiel génotoxique *in vitro* et *in vivo* (test d'Ames, test d'aberration chromosomique, test du micronoyau).

Les études de toxicité chronique et de cancérogénèse ont été menées chez le rat et la souris. Une diminution du poids corporel, des signes d'hépatotoxicité modérée et une augmentation de l'incidence de zones de minéralisation des follicules thyroïdiens et du thalamus ont été observés. La NOAEL a été fixée à 5,7 mg/kg/j chez le rat. Aucun effet cancérogène n'a été mis en évidence dans les 2 espèces.

Une étude de neurotoxicité aiguë et une étude de 90 jours chez le rat ont montré des NOAELs de 42 mg/kg et 9,3 mg/kg/j respectivement. Une diminution nette de l'activité locomotrice a été observée dans l'étude de neurotoxicité aiguë ainsi que dans l'étude de neurotoxicité du développement (NOAEL à 30 mg/kg/j) sans modification histologique chez les petits. Des effets mineurs ont été retrouvés dans la batterie de tests d'observation fonctionnelle à la plus forte dose

dans l'étude subchronique, sans autre signe de neurotoxicité.

Des études de toxicité aiguë associant l'imidaclopride avec la cyfluthrine, la fluméthrine ou le méthamidophos ont été menées par voie orale à des doses « équitoxiques » (pourcentages dans le mélange correspondant au ratio de leurs DL50 respectives). La méthode consistait à comparer la DL50 théorique attendue à la DL50 obtenue expérimentalement. Ces études n'ont pas mis en évidence d'effets synergiques avec les substances testées en association.

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.

L'ADI a été fixée à 0,06 mg/kg/j, l'AOEL et l'ARfD ont été fixés à 0,08 mg/kg/j.

Les études animales ont confirmé la toxicité relativement faible chez les animaux vertébrés par rapport aux insectes.

5.4. Données toxicologiques humaines

Les insecticides de la famille des néonicotinoïdes et, en particulier l'imidaclopride, semblent avoir une toxicité relativement faible pour l'espèce humaine ; leur affinité est moins importante pour les récepteurs nicotiniens humains que pour ceux des insectes, en outre, ils ne traversent pas facilement la barrière hémato-encéphalique chez l'homme.

Entre 1993 et 2013, plusieurs cas d'intoxication par l'imidaclopride ont fait l'objet de publications, 13 cas individuels (8,9,10,11,12,13,14,15,18,19,20,21) et 2 séries de 70 et 68 cas (16,17). Ils sont résumés en annexe VIII.

Les cas individuels concernaient 12 hommes et 1 femme, âgés de 22 à 69 ans (moyenne : 47 ans ; médiane 41 ans).

- Douze cas étaient des ingestions volontaires d'insecticides dont le seul principe actif était l'imidaclopride et dont le solvant (indiqué dans 2 cas) était la N-méthylpyrrolidone. La concentration d'imidaclopride de la préparation était précisée dans 8 cas, elle était comprise entre 9,6 et 70 %, la quantité supposée ingérée était spécifiée dans 6 cas (1,92 à 52,5 g d'imidaclopride ; moyenne 16,2 g, médiane : 9,25 g).

Les troubles décrits étaient :

- des signes neuro-musculaires (10 cas) : le plus souvent, somnolence (8) et/ou coma (6), plus rarement, désorientation (3), irritabilité (2), sensation de vertiges (2), hypotonie (1), myoclonies (1), agitation et délire (1),
- des signes cardio-vasculaires (9 cas) : tachycardie modérée, comprise entre 115 et 130 bpm (7), après administration d'atropine dans 2 cas, bradycardie à 50 bpm (3), état de choc (3), arrêt cardiaque (3), hypertension artérielle (3), hypotension artérielle (2), troubles du rythme ventriculaire (2),
- des signes respiratoires (7 cas) : dyspnée (2), polypnée (2), cyanose (2), hypoventilation (1), difficultés respiratoires (1), encombrement bronchique (1), toux (1), pneumopathie (1),
- des signes digestifs (7 cas) : vomissements (6), lésions caustiques (4), douleurs oropharyngées, abdominales (2),
- d'autres signes cliniques (8 cas) : hyperthermie entre 38 et 40°C (4), sueurs (4), hypersalivation (1), oligo-anurie due à une rhabdomyolyse (1).

Des anomalies biologiques ont également été trouvées dans 8 cas : hyperleucocytose (6), acidose métabolique (5), avec hyperlactacidémie dans 2 cas, hypokaliémie (3), hyperglycémie (3), augmentation de la créatininémie (2) et CPK à 400 N (1).

L'évolution a été favorable dans 6 cas, dont la gravité peut être évaluée comme faible (1 cas), modérée (3 cas) et sévère (2 cas). Dans les 6 autres cas, les intoxiqués sont décédés.

Une analyse toxicologique a été réalisée uniquement chez deux de ces patients retrouvés morts à leur domicile et a permis de confirmer l'ingestion de l'insecticide.

L'absence d'analyse toxicologique et d'information sur la recherche éventuelle de diagnostics différentiels ne permet de retenir qu'une imputabilité non exclue dans les 10 autres cas.

- Le 13^{ème} cas individuel était une exposition professionnelle (12). Un agriculteur âgé de 24 ans, lors d'un épandage, a présenté une agitation, une désorientation et un délire pour lesquels après sédation, il a été intubé et ventilé. Il avait également une tachycardie, une hypertension

artérielle, une polypnée, une cyanose, des sueurs et une hyperthermie (non chiffrée), ainsi qu'une discrète élévation des CPK à 8 N. L'évolution a été favorable au 6^{ème} jour. Le traitement mis en œuvre rend difficile la détermination de la gravité. L'observation est trop succincte pour conclure à une imputabilité autre que non exclue.

Phua et coll. (16) rapportent 70 cas d'intoxication ou de contamination par un insecticide de la famille des néonicotinoïdes, imidaclopride dans 64 cas, acétamipride dans 4 cas et clothianidine dans les 2 derniers. Dans 57 cas, l'insecticide avait été ingéré, volontairement (46 cas), accidentellement (7 cas) ou dans des circonstances non précisées (4 cas). Les 13 autres cas étaient des contaminations respiratoires et/ou cutanées, qui ne se sont accompagnées que de signes de gravité faible (nausées, vomissements, vertiges et sueurs). Des intoxications sévères sont survenues uniquement après des ingestions volontaires d'une préparation à base d'imidaclopride, dans 10 cas, dont 2 mortelles. Les signes de gravité décrits étaient respiratoires (dépression respiratoire : 8, pneumopathie d'inhalation : 5, digestifs (hémorragies/ulcères oesogastriques : 3), neurologiques (coma : 3) et cardio-vasculaires (choc : 1).

Mohamed et coll. (17) ont recensé 68 cas d'intoxication ou de contamination par un insecticide contenant de l'imidaclopride ; ils ont étudié les 63 cas dans lesquels il n'y avait pas de produit associé : 7 expositions cutanées professionnelles et 56 ingestions volontaires. Les cas de contamination cutanée sont restés asymptomatiques. Dans les cas d'ingestion, une symptomatologie digestive bénigne et transitoire est survenue dans 54 cas, dans les 2 autres des signes de gravité ont été observés : un arrêt respiratoire chez une femme de 35 ans, dont la concentration plasmatique d'imidaclopride était de 44,6 ng/L ; un coma profond chez un homme de 26 ans, qui avait également consommé de l'alcool, mais aucun dosage ne permet d'évaluer la part de responsabilité respective de l'imidaclopride et de l'éthanol. Aucun décès n'est rapporté dans cette série. Dans 28 cas, des dosages d'imidaclopride ont été réalisés, les concentrations plasmatiques à l'admission étaient comprises entre 0,02-51,25 ng/L ; médiane : 10,58 ng/L (limite de détection : 0,008 ng/L).

6. DISCUSSION

Les insecticides de la famille des néonicotinoïdes et, en particulier l'imidaclopride, semblent avoir une toxicité relativement faible pour l'espèce humaine. Leur affinité est moins importante pour les récepteurs nicotiniens humains que pour ceux des insectes, en outre, ils ne traversent pas facilement la barrière hémato-encéphalique chez l'homme.

L'imidaclopride entre dans la composition d'un grand nombre de produits commercialisés, ayant conduit à 428 cas d'exposition recensés par les CAPTV français.

L'analyse des expositions mono-agent (333 cas) à un produit à base d'imidaclopride montre qu'un total de 141 patients (soit 42% des cas d'exposition) a présenté une symptomatologie dont 110 cas (33% des cas d'exposition) imputable à l'imidaclopride, essentiellement lors d'ingestion, d'inhalation et de projection oculaire. L'évolution lorsqu'elle est connue s'est faite vers la guérison dans tous les cas d'exposition accidentelle y compris professionnelle. Si l'hospitalisation a été quasi systématique pour les tentatives de suicide, elle n'a été effective que pour 42 expositions accidentelles. Dans cette série, on dénombre 6 cas graves dont 4 imputables à une exposition volontaire à un produit contenant de l'imidaclopride dont un cas avec séquelles. Trois cas de gravité « modérée » sont rapportés.

Les ingestions volontaires à visée suicidaire ont été à l'origine de troubles neurologiques et cardiovasculaires graves et accompagnées de signes digestifs. Elles sont en cohérence avec les données de la littérature qui décrit des cas graves dans les circonstances volontaires (9,10,13,16).

Il est à noter dans un dossier qu'un syndrome extrapyramidal était observé dès l'admission et persistant. Ce syndrome n'est pas lié à une exposition aiguë volontaire à l'imidaclopride et n'est pas décrit dans la littérature. Ce syndrome peut être le fait d'une exposition chronique aux produits phytosanitaires chez un patient agriculteur de 50 ans. Les signes digestifs et les signes neurologiques peuvent être aussi expliqués en partie par les co-formulants des produits phytosanitaires tels que la NMP ou le DMSO.

Dans cette étude les doses supposées ingérées dans les ingestions volontaires de gravité forte sont comprises entre 5,3 grammes et 88,5 grammes d'imidaclopride. Entre 1993 et 2013, plusieurs cas d'intoxication par l'imidaclopride ont fait l'objet de publications dont douze cas étaient des ingestions volontaires d'insecticides dont le seul principe actif était l'imidaclopride et dont le solvant (indiqué dans 2 cas) était la N-méthylpyrrolidone (8,10). La quantité supposée ingérée était spécifiée dans 6 cas (1,92 à 52,5 g d'imidaclopride ; moyenne 16,2 g, médiane : 9,25 g) et étaient également à l'origine d'intoxication de gravité forte. Les concentrations en imidaclopride des produits dans notre série sont de l'ordre de 20% et correspondent à des présentations de phytosanitaires à usage professionnel pour tous les cas de gravité forte. Toutes les données de cette série sont cohérentes avec les données de la littérature. Cependant, les signes respiratoires graves décrits dans la bibliographie ne sont pas aussi clairement retrouvés dans cette série (14,16,18,20,21).

Il est à noter dans cette série que sur les 10 cas d'ingestion volontaire à visée suicidaire mono-agent à base d'imidaclopride, 4 cas (40%) ont été de gravité forte et ont nécessité une prise en charge médicale en service de soins intensifs. La prise en charge reste symptomatique et aucun antidote spécifique n'est connu à ce jour.

7. CONCLUSION

L'imidaclopride entre dans la composition d'un grand nombre de produits commercialisés avec une utilisation fréquente, domestique ou professionnelle, à l'origine de 428 cas d'exposition aux CAPTV. Dans cette étude rétrospective, toutes les expositions accidentelles rapportées sont de gravité faible à modérée. Seules les ingestions volontaires à visée suicidaire ont été à l'origine de troubles neurologiques et cardiovasculaires graves ayant nécessité une prise en charge en unité de soins intensifs. Les doses supposées ingérées à l'origine de ces cas graves pouvaient être relativement faibles (dès 5 g soit environ 30 mL) impliquant une surveillance médicalisée systématique en cas d'ingestion volontaire. Dans le contexte actuel de restriction d'usage des néonicotinoïdes au niveau européen, un nouveau bilan des cas d'exposition à l'imidaclopride pourrait être envisagé à moyen terme.

8. Références bibliographiques

1. <http://eur-lex.europa.eu/LexUriServ/LexUriServ.do?uri=OJ:L:2013:139:0012:0026:FR:PDF>
2. Index Phytosanitaire. 2013. Acta, Paris
3. STOKSTAD E. Field Research on Bees Raises Concern About Low-Dose Pesticides”, Science ;335 :1555 ;
4. DECOURTYE A, ARMENGAUD C, RENO M, DEVILLERS J, CLUZEAU S, ET AL. (2004) Imidacloprid impairs memory and brain metabolism in the honeybee (*Apis mellifera* L.). Pestic Biochem Physiol 78: 83–92
5. ARAKI, Y., W. BORNATSCH, A. BRAUNER, T. CLARK, G. DRÄGER, S. KUROGOCHI, H. SAKAMATO, AND K. VOGELER. Metabolism of imidacloprid in plants. Proc. IUPAC Congress, Wash. 2B:1994. 157.
6. EFSA Scientific Report (2008) 148, 1-120, Conclusion on the peer review of imidacloprid.
7. GERVAIS JA, LUUKINEN B, BUHL K, STONE D. 2010. Imidacloprid Technical Fact Sheet ; National Pesticide Information Center, Oregon State University Extension Services. <http://npic.orst.edu/factsheets/imidacloprid.pdf>
8. WU IW, LIN JL, CHENG ET. Acute poisoning with the neonicotinoid insecticide imidacloprid in N-methyl pyrrolidone. Clinical Toxicology, 2001, 39, 617-621.
9. PROENCA P, TEIXEIRA H, CASTANHEIRA F, PINHEIRO J, MONSANTO PV, MARQUES EP, VIEIRA DN. Two fatal intoxication cases with imidacloprid : LC/MS analysis. Forensic Science International, 2005, 153, 75-80.
10. HUANG NC, LIN SL, CHOU CH, HUNG YM, CHUNG HM, HUANG ST. Fatal ventricular fibrillation in a patient with acute imidacloprid poisoning. Am J Emerg Med, 2006, 24, 883-885.
11. DAVID D, GEORGE IA, PETER JV. Toxicology of the newer neonicotinoid insecticides: imidacloprid poisoning in a human. Clinical Toxicology, 2007, 45, 485-486.
12. AGARWAL R. Severe neuropsychiatric manifestations and rhabdomyolysis in a patient with imidacloprid poisoning. Am J Emerg Med, 2007, 25, 844-845.
13. SHADNIA S, MOGHADDAM HH. Fatal intoxication with imidacloprid insecticide. American Journal of Emergency Medicine, 2008, 26, 634.e5-634.e4.
14. PANIGRAHI AK, SUBRAHMANYAM DKS, MUKKU KK. Imidacloprid poisoning: a case report. American Journal of Emergency Medicine, 2009, 27, 256.e5-256.e6.
15. KARATAS AD. Severe central nervous system depression in a patient with acute imidacloprid poisoning. American Journal of Emergency Medicine, 2009, 27, 1171.e5-1171.e7.
16. PHUA DH, LIN CC, WU ML, DENG JF, YANG CC. Neonicotinoid insecticides: an emerging cause of acute pesticide poisoning. Clinical Toxicology, 2009, 47, 336-341.
17. MOHAMED F, GAWARAMMA I, ROBERTSON TA, ROBERTS MS, PALANGASINGHE C, ZAWAHIR S, JAYAMANNE S, KANDASAMY J, EDDLESTON M, BUCKLEY NA, DAWSON AH, ROBERTS DM. Acute human self-poisoning with imidacloprid compound: a neonicotinoid insecticide. PLoS One 2009, 4(4): e5127.
18. YEH I-J, LIN T-J. Acute multiple organ failure with imidacloprid and alcohol ingestion. American Journal of Emergency Medicine, 2010, 28, 255.e1-255.e3.
19. IYYADURAI R, GEORGE IA, PETER JV. Imidacloprid poisoning- Newer insecticide and fatal toxicity. J Med Toxicol, 2010, 6, 77-78.
20. VIRADIYA K, MISHRA A. Imidacloprid poisoning. JAPI, 2011, 59, 594-595.
21. LIN PC, LIN HJ, LIAO YY, GUO HR, CHEN KT. Acute poisoning with neonicotinoid insecticides: A case report and literature review. Basic & Clinical Pharmacology, 2013, 112, 282-286.

9. Annexes

ANNEXE I : Produits commercialisés en France contenant de l'imidaclopride (sources : BNPC de Nancy et base documentaire CIGUE de Lille)

Surlignage : **Produit phytopharmaceutique à usage professionnel ; Usages autorisés dans les jardins**

nagent	ncompo	Date compo	Libellé
28904	28904	12/10/1992	GAUCHO
36292	36292	01/01/1995	BAYER JARDIN COCHENILLES AEROSOL
36618	36618	10/05/1994	CONFIDOR
36632	36632	10/05/1994	GAUCHO BLE
46518	46518	12/12/1996	POLYAXE
36632	2017937	09/12/1995	GAUCHO BLE
36633	2018188	09/10/1996	GAUCHO ORGE
36633	3000325	14/06/1999	GAUCHO ORGE
36632	3000404	18/06/1999	GAUCHO BLE
3004247	3003549	23/03/2000	CONFIDOR J
36618	3006730	04/08/2000	CONFIDOR
3007101	3006732	04/08/2000	FERIAL BLE
3007102	3006733	04/08/2000	FERIAL ORGE
3007104	3006735	04/08/2000	GAUCHO 350
3007105	3006736	04/08/2000	GAUCHO CONCEPT
3004247	3007949	09/11/1997	CONFIDOR J
3010126	3008901	09/02/2001	CONFIDOR VERT
3011541	3010141	20/07/2001	BAYER JARDIN PUCERONS SYSTEMIQUE
3012704	3011097	09/10/2001	ADVANTAGE PIPETTE CHAT
3012705	3011098	09/10/2001	ADVANTAGE PIPETTE CHIEN
3012689	3011148	15/10/2001	PREMISE GEL BLATTES
46518	3011322	02/11/2001	POLYAXE
3001861	3011325	02/11/2001	SEM PUCERONS SYSTEMIQUE
28904	3012752	08/04/2002	GAUCHO
3007101	3014746	22/01/2003	FERIAL BLE
3004247	3014905	09/06/2000	CONFIDOR J
36618	3016398	25/09/2000	CONFIDOR
3022509	3021645	12/10/1999	IMPRIMO INSECTICIDE
3028265	3027152	13/11/2000	GAUCHO WS
3028267	3027153	13/11/2000	GAUCHO R
36618	3040706	20/04/2004	CONFIDOR
3004247	3040706	20/04/2004	CONFIDOR J
28904	3040868	20/04/2004	GAUCHO
36632	3040869	10/06/2004	GAUCHO BLE
3140342	3045948	30/08/2006	ADVOCATE CHATS
3140343	3045949	30/08/2006	ADVOCATE CHIENS
3144679	3050320	31/08/2006	ADVANTIX
3012704	3050351	07/12/2006	ADVANTAGE PIPETTE CHAT
3012705	3050356	06/12/2006	ADVANTAGE PIPETTE CHIEN
3145367	3050988	11/05/2005	RAID PARAL CUBE ANTIMOUCHES
3145371	3050995	01/01/2007	RAID PARAL AUTOCOLLANT ANTIMOUCHES FORME SOLEIL
3161005	3065005	04/06/2008	CATCH SPECIAL CAFARDS GEL SERINGUE
3161012	3065011	19/01/2009	SEM BATONNETS INSECTICIDE DOUBLE ACTION PREVENTIVE ET CURATIVE
3161013	3065011	19/01/2009	PROVADO BATONNETS
3001861	3066961	13/07/2009	SEM PUCERONS SYSTEMIQUE
3170383	3074754	29/06/2009	MAXFORCE PRIME
3172119	3076742	14/10/2009	BAYGON STICKERS VITRES ANTI MOUCHES
3172166	3076780	01/11/2009	RAID ANTI MOUCHES FORME FLEUR
3012689	3080322	14/09/2005	PREMISE GEL BLATTES
3176728	3081456	08/09/2010	BAYER JARDIN FOURMILIERES GRANULES
3152164	3086433	23/08/2010	BAYER JARDIN FOURMIS APPAT BOITE
3181921	3086487	16/06/2010	BAYER JARDIN FOURMIS GEL ULTRA-CONCENTRE TUBE
3172119	3089514	01/12/2005	BAYGON STICKERS VITRES ANTI MOUCHES
3186491	3091382	20/06/2011	PYREL ANTI MOUCHES STICKERS IRIS

ANNEXE II : Système d'information des CAPTV : Date de disponibilité des données Sicap

Centre antipoison et de toxicovigilance	Période d'alimentation de la BNCI
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



Méthode d'imputabilité en toxicovigilance

– Version 7.2 –

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

- Imputabilité très probable [I₄]
- Imputabilité probable [I₃]
- Imputabilité possible [I₂]
- Imputabilité non exclue [I₁]
- Imputabilité nulle [I₀]
- Imputabilité non applicable [I_i]

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

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

- **L'exposition :** Elle doit être possible [E₁] ou très probable [E₂] c'est-à-dire constatée éventuellement sans certitude métrologique ou analytique. L'imputabilité est nulle si elle n'existe pas [E₀].
- **La symptomatologie :** Elle doit être présente [S₁] et spécifiée. Si ce n'est pas le cas [S₀], l'imputabilité est non applicable. Elle concerne tant des effets cliniques que paracliniques.
- **La chronologie :** La chronologie de l'apparition des symptômes par rapport à l'exposition est déterminée sur une échelle à 3 niveaux. Elle peut être évocatrice [C₂], possible [C₁] ou incompatible [C₀].
- **La présence d'éléments objectifs de caractérisation causale :** Le lien causal est renforcé par des éléments objectifs : tests fiables, dosages du xénobiotique concordant avec le tableau observé... Elle est évaluée sur une échelle à 3 niveaux : présence d'éléments probants [L₂], absence d'éléments probants [L₁] ou présence d'éléments contraires [L₀].
- **L'existence d'autres hypothèses diagnostiques (diagnostics différentiels) :** L'existence ou non d'une autre hypothèse diagnostique conduisant au tableau considéré doit être prise en compte et influe sur la force du lien causal... Elle est évaluée sur une échelle à 3 niveaux : Aucune autre hypothèse ne peut être retenue [D₂], absence d'éléments probants d'une autre hypothèse diagnostique ou hypothèses autres non formulées [D₁] ou une autre hypothèse diagnostique est confirmée [D₀].
- **Le lien extrinsèque :** Il est estimé en fonction des données de la littérature (bibliographie). Ce lien est évalué sur une échelle à 3 niveaux : lien probable [B₂], lien possible [B₁], jamais décrit [B₀].

Définitions détaillées des modalités des déterminants :

• Exposition [E]

Très probable	[E ₂]	Exposition constatée, le cas échéant sans certitude analytique / métrologique.
Possible	[E ₁]	L'exposition est possible mais aucun élément ne l'atteste formellement
Exclue	[E ₀]	Présence d'éléments objectifs permettant d'exclure toute possibilité d'exposition (comprimé in fine retrouvé, etc...)

• Symptomatologie [S]

Présente	[S ₁]	Symptôme/syndrome clinique ou paraclinique observé ou allégué.
Absente	[S ₀]	Aucune symptomatologie n'est observée ou alléguée. L'imputabilité d'une absence de symptôme (probabilité de ne rien observer) n'est pas considérée dans cette version de la méthode.

• Chronologie [C]

Evocatrice	[C ₂]	<p><i>Relation chronologique directe Exposition - Symptômes... C'est à dire :</i> Reproduction des effets après une réexposition OU Atteinte survenant durant l'exposition ou dans un délai au plus égal à celui du pic plasmatique attendu</p>
Compatible	[C ₁]	<p>Survenue des symptômes après l'arrêt de l'exposition mais à distance de façon compatible avec la nature des effets OU Persistance des symptômes sans modulation malgré la rythmicité de l'exposition OU Persistance des symptômes après la fin de l'exposition</p>
Incompatible	[C ₀]	<p>Survenue des symptômes avant le début de l'exposition OU Survenue des symptômes trop précocement ou trop tardivement compte tenu de la nature des effets et de leur mécanisme lorsque celui-ci est connu</p>

• **Éléments objectifs de caractérisation causale [L]**

Présence d'éléments probants	[L ₂]	<p>Test diagnostique spécifique ou test thérapeutique spécifique positif : par exemple, test de transformation lymphoblastique positif en cas de suspicion de béryllose</p> <p style="text-align: center;">OU</p> <p>Concentrations du toxique ou de ses métabolites dans des liquides biologiques ou des tissus à des niveaux pour lesquels des effets semblables à ceux observés sont rapportés</p> <p style="text-align: center;">OU</p> <p>Donnée métrologique environnementale (atmosphérique ou de surface par exemple) probante associée à l'exposition</p> <p style="text-align: center;">OU</p> <p>Situation probante par référence à une matrice emploi-exposition disponible</p> <p style="text-align: center;">OU</p> <p>En cas d'effet local, topologie évocatrice</p>
Absence d'éléments probants	[L ₁]	<p>Pas de test diagnostique spécifique</p> <p style="text-align: center;">OU</p> <p>Test diagnostique spécifique non fait</p> <p style="text-align: center;">OU</p> <p>Concentrations du toxique ou de ses métabolites dans des liquides biologiques ou des tissus non mesurées ou ininterprétables (pas de valeur de référence)</p>
Présence d'éléments contraires	[L ₀]	<p>Test diagnostique spécifique sensible NEGATIF</p> <p style="text-align: center;">OU</p> <p>Concentrations du toxique ou de ses métabolites dans des liquides biologiques ou des tissus à des niveaux incompatibles avec les effets observés</p>

• **Hypothèses diagnostiques autres (diagnostics différentiels) [D]**

Exclusion	[D ₂]	Les hypothèses diagnostiques tierces ont été étudiées et rejetées
Absence	[D ₁]	<p>Absence de confirmation formelle d'une autre hypothèse diagnostique</p> <p style="text-align: center;">OU</p> <p>Hypothèses tierces non évoquées</p>
Confirmation	[D ₀]	Une hypothèse diagnostique tierce est retenue

• **Liaison extrinsèque [B]**

Lien probable	[B ₂]	<p>Preuves cliniques ou épidémiologiques suffisantes chez l'homme</p> <p style="text-align: center;">OU</p> <p>(Preuves suffisantes chez l'animal ET preuve limitée chez l'homme)</p>
Lien possible	[B ₁]	<p>Preuves limitées cliniques ou épidémiologiques chez l'homme</p> <p style="text-align: center;">OU</p> <p>Preuves suffisantes chez l'animal</p>
Jamais décrit	[B ₀]	Tableau non encore mentionné dans la littérature



Comité de Coordination de la Toxicovigilance

Groupe de travail Qualité et Méthodes

Un calculateur de l'imputabilité est mis à disposition à l'adresse <http://tv.toxalert.fr...>

Table de décision du calculateur

Imputabilité	Exposition	Symptomatologie	Chronologie	El. Objectifs Car Causale	Diagnostic différentiel	Lien extrinseque	Profil
Très probable	E1	S1	C1	L1	D2	B2	E1S1C1L1D2B2
Très probable	E1	S1	C1	L2	D2	B2	E1S1C1L2D2B2
Très probable	E1	S1	C2	L1	D2	B2	E1S1C2L1D2B2
Très probable	E1	S1	C2	L2	D1	B2	E1S1C2L2D1B2
Très probable	E1	S1	C2	L2	D2	B1	E1S1C2L2D2B1
Très probable	E1	S1	C2	L2	D2	B2	E1S1C2L2D2B2
Très probable	E2	S1	C1	L1	D2	B2	E2S1C1L1D2B2
Très probable	E2	S1	C1	L2	D1	B1	E2S1C1L2D1B1
Très probable	E2	S1	C1	L2	D1	B2	E2S1C1L2D1B2
Très probable	E2	S1	C1	L2	D2	B1	E2S1C1L2D2B1
Très probable	E2	S1	C1	L2	D2	B2	E2S1C1L2D2B2
Très probable	E2	S1	C2	L1	D2	B2	E2S1C2L1D2B2
Très probable	E2	S1	C2	L2	D1	B1	E2S1C2L2D1B1
Très probable	E2	S1	C2	L2	D1	B2	E2S1C2L2D1B2
Très probable	E2	S1	C2	L2	D2	B1	E2S1C2L2D2B1
Très probable	E2	S1	C2	L2	D2	B2	E2S1C2L2D2B2
Probable	E1	S1	C1	L1	D2	B1	E1S1C1L1D2B1
Probable	E1	S1	C1	L2	D1	B2	E1S1C1L2D1B2
Probable	E1	S1	C1	L2	D2	B0	E1S1C1L2D2B0
Probable	E1	S1	C1	L2	D2	B1	E1S1C1L2D2B1
Probable	E1	S1	C2	L1	D1	B2	E1S1C2L1D1B2
Probable	E1	S1	C2	L1	D2	B0	E1S1C2L1D2B0
Probable	E1	S1	C2	L1	D2	B1	E1S1C2L1D2B1
Probable	E1	S1	C2	L2	D1	B1	E1S1C2L2D1B1
Probable	E1	S1	C2	L2	D2	B0	E1S1C2L2D2B0
Probable	E2	S1	C1	L1	D1	B2	E2S1C1L1D1B2
Probable	E2	S1	C1	L1	D2	B1	E2S1C1L1D2B1
Probable	E2	S1	C1	L2	D1	B0	E2S1C1L2D1B0
Probable	E2	S1	C1	L2	D2	B0	E2S1C1L2D2B0
Probable	E2	S1	C2	L1	D1	B2	E2S1C2L1D1B2
Probable	E2	S1	C2	L1	D2	B1	E2S1C2L1D2B1
Probable	E2	S1	C2	L2	D1	B0	E2S1C2L2D1B0
Probable	E2	S1	C2	L2	D2	B0	E2S1C2L2D2B0
Possible	E1	S1	C1	L1	D1	B1	E1S1C1L1D1B1
Possible	E1	S1	C1	L1	D1	B2	E1S1C1L1D1B2
Possible	E1	S1	C1	L1	D2	B0	E1S1C1L1D2B0
Possible	E1	S1	C1	L2	D1	B0	E1S1C1L2D1B0
Possible	E1	S1	C1	L2	D1	B1	E1S1C1L2D1B1
Possible	E1	S1	C2	L1	D1	B1	E1S1C2L1D1B1
Possible	E1	S1	C2	L2	D1	B0	E1S1C2L2D1B0
Possible	E2	S1	C1	L1	D1	B1	E2S1C1L1D1B1
Possible	E2	S1	C1	L1	D2	B0	E2S1C1L1D2B0

Possible	E2	S1	C2	L1	D1	B1	E2S1C2L1D1B1
Possible	E2	S1	C2	L1	D2	B0	E2S1C2L1D2B0
Non exclu	E1	S1	C1	L1	D1	B0	E1S1C1L1D1B0
Non exclu	E1	S1	C2	L1	D1	B0	E1S1C2L1D1B0
Non exclu	E2	S1	C1	L1	D1	B0	E2S1C1L1D1B0
Non exclu	E2	S1	C2	L1	D1	B0	E2S1C2L1D1B0
Non exclu	-	S1	-	L2	D0	-	-S1-L2D0-
Nulle	E0	-	-	-	-	-	E0-----
Nulle	-	-	C0	-	-	-	--C0---
Nulle	-	-	-	L0	-	-	---L0--
Nulle	-	-	-	-	D0	-	----D0-
Non applicable	-	S0	-	-	-	-	-S0----

Remarques :

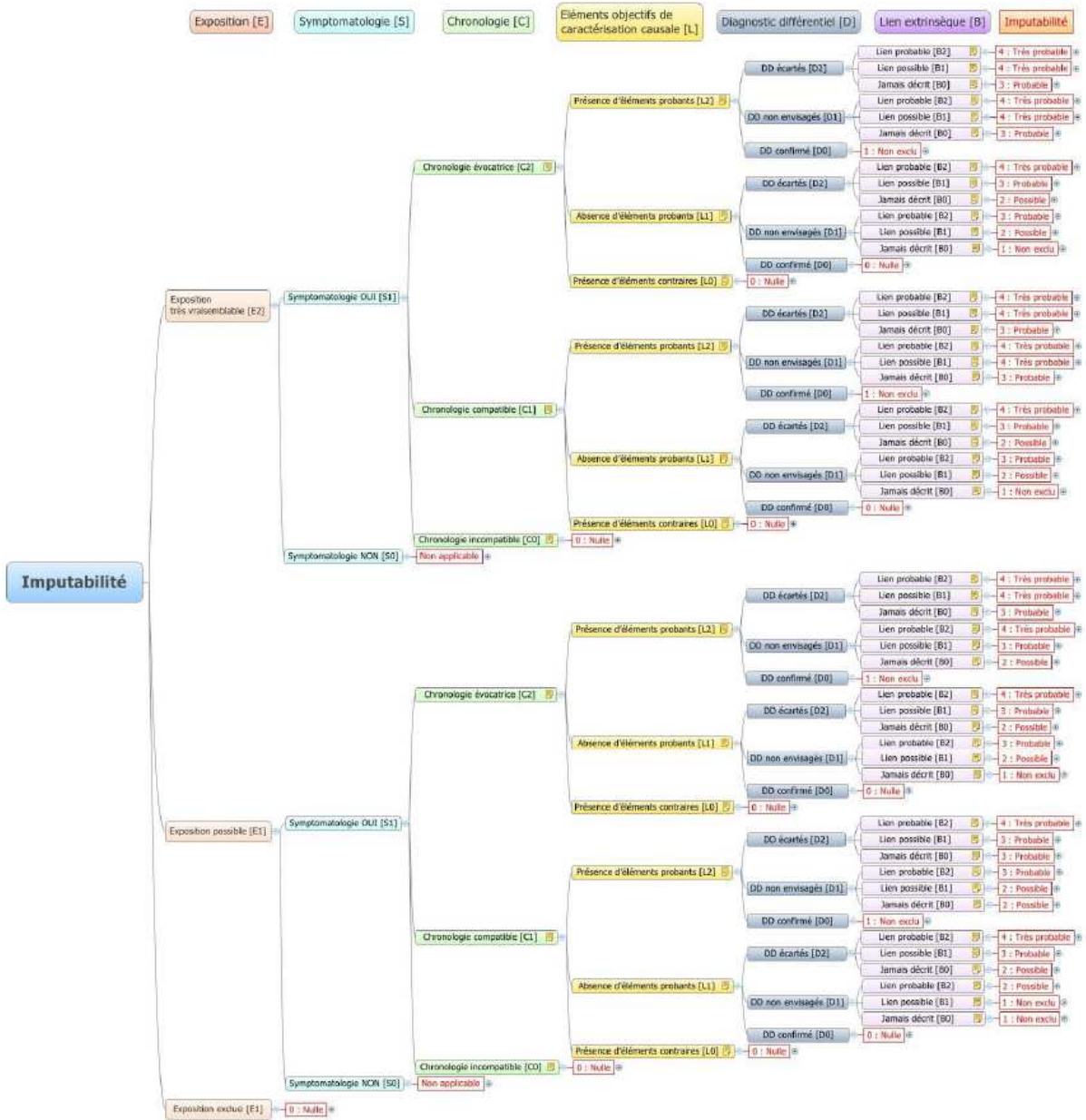
- [S₀] implique une imputabilité *indéterminable*.
- [E₀], [C₀] ou [L₀] impliquent une imputabilité *nulle*.
- D₀] implique une imputabilité nulle en l'absence d'élément objectif de caractérisation causale et une imputabilité non exclue sinon (cas de rencontre simultané d'une étiologie non toxicologique et d'une étiologie toxicologique).



Comité de Coordination de la Toxicovigilance

Groupe de travail Qualité et Méthodes

Calcul de l'imputabilité : arbre décisionnel v7.2



ANNEXE IV : Score de gravité

SYMPTOMATOLOGIE	AUCUNE	BENIGNE	MODEREE	SEVERE
	PSS 0 Pas de symptôme ou de signe	PSS 1 Symptômes mineurs, faibles, régressant spontanément.	PSS 2 Symptômes ou signes prononcés ou prolongés	PSS 3 Symptômes sévères ou mettant en jeu le pronostic vital
CARDIOVASCULAIRE		<ul style="list-style-type: none"> Extrasystoles isolées Hypotension artérielle : discrète, transitoire Hyperlension artérielle : discrète, transitoire 	<ul style="list-style-type: none"> Bradycardie sinusale (A : 40-50 ; E : 60-80 ; nouveau né : 80-90 c/min) Tachycardie sinusale (A: 140-180 ; E : 160-190 ; nouveau né : 160-200 c/min) Extrasystoles fréquentes Fibrillation auriculaire/lutter BAV 1^{er} et 2nd degré Allongement QRS et QTc Troubles de la repolarisation Ischémie myocardique Hypotension artérielle, hypertension artérielle 	<ul style="list-style-type: none"> Bradycardie sinusale sévère (A < 40 ; E < 60 ; nouveau né < 80 c/min) Tachycardie sinusale sévère (A > 180 ; E > 190 ; nouveau né > 200 c/min) Dysrythmie ventriculaire menaçant le pronostic vital BAV III Asystolie Infarctus du myocarde Choc Crise hypertensive maligne
RESPIRATOIRE		<ul style="list-style-type: none"> Irritation, toux, essoufflement, dyspnée faible Bronchospasme mineur <p>Radiographie pulmonaire : anormale avec ou sans symptômes mineurs</p> <ul style="list-style-type: none"> Vomissements, diarrhée, douleurs Irritation digestive Brûlure du 1^{er} degré, ulcération minime buccale <p>Endoscopie : érythème, œdème, stade I</p>	<ul style="list-style-type: none"> Toux prolongée, stridor Bronchospasme, dyspnée, hypoxie nécessitant l'administration d'oxygène <p>Radiographie pulmonaire : anormale avec symptômes modérés</p> <ul style="list-style-type: none"> Vomissements prononcés ou prolongés, diarrhée profuse, douleur, iléus intestinal Brûlures du 1^{er} degré d'une zone critique ou 2nd et 3^{ms} degré de zone limitée Dysphagie Endoscopie : lésions ulcérées transmuralles, stade IIa 	<ul style="list-style-type: none"> Insuffisance respiratoire : bronchospasme sévère, obstruction des voies aériennes, SDRA, œdème pulmonaire, œdème de glotte, bronchopneumopathie, pneumopathie, pneumothorax. Radiographie pulmonaire : anormale avec symptômes sévères Hémorragie digestive massive Perforation digestive Brûlures du 2nd et 3^{ms} degré étendues <p>Dysphagie sévère</p> <p>Endoscopie : lésions ulcérées transmuralles, lésions circumférentielles, perforations, stades IIb, III et IV</p>

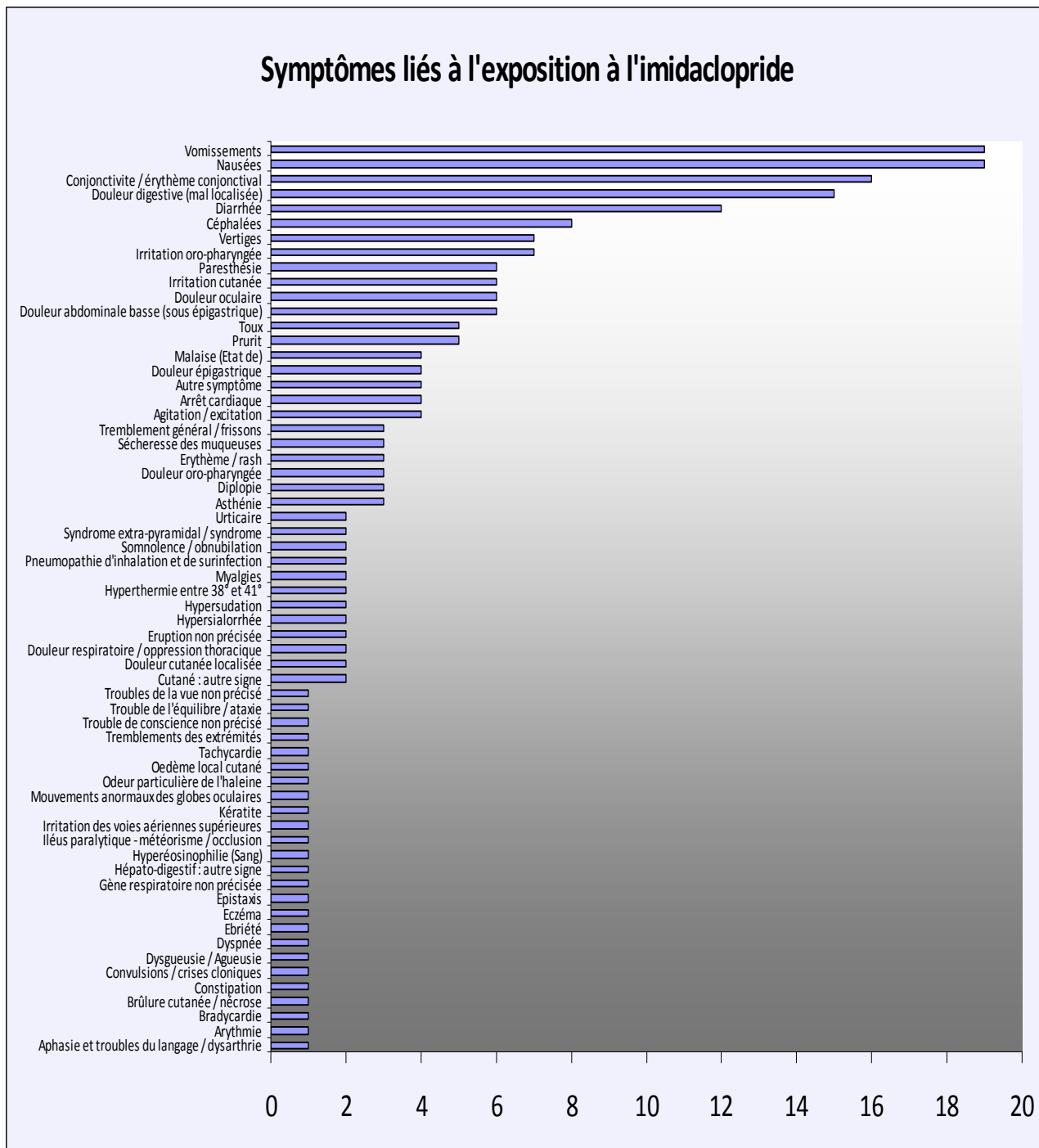
A : adulte ; E : enfant

SYMPTOMATOLOGIE	AUCUNE	BENIGNE	MODEREE	SEVERE
	PSS 0 Pas de symptôme ou de signe	PSS 1 Symptômes mineurs, faibles, régressant spontanément	PSS 2 Symptômes ou signes prononcés ou prolongés	PSS 3 Symptômes sévères ou mettant en jeu le pronostic vital
SYSTEME NERVEUX		<ul style="list-style-type: none"> Somnolence, vertiges, ataxie, acouphènes Glasgow 12 - 14 Faible agitation Symptômes extrapyramidaux mineurs Symptômes cholinergiques / anticholinergiques mineurs Paresthésies Troubles visuels et auditifs mineurs 	<ul style="list-style-type: none"> Inconscience avec réponse appropriée à la douleur Glasgow 8 - 11 Apnée brève, bradypnée Confusion, agitation, hallucination, délire Convulsions localisées ou généralisées peu fréquentes, brèves Symptômes extrapyramidaux prononcés Symptômes cholinergiques / anticholinergiques prononcés Paralysie localisée sans atteinte des fonctions vitales Troubles visuels et auditifs 	<ul style="list-style-type: none"> Coma profond avec réponse inappropriée à la douleur, ou absence de réponse à la douleur Glasgow 3 - 7 Dépression ou insuffisance respiratoire Agitation extrême Convulsions généralisées répétées Etat de mal convulsif, opisthotonos Paralysie généralisée ou paralysie affectant les fonctions vitales Cécité, surdité
OCULAIRE		<ul style="list-style-type: none"> Irritation, rougeur (hyperhémie conjonctivale), larmoiement Atteinte conjonctivale Œdème palpébral mineur 	<ul style="list-style-type: none"> Irritation intense Atteinte cornéenne limitée circonscrite (kératite ponctuée) 	<ul style="list-style-type: none"> Ulcération cornéenne importante Perforation cornéenne Séquelle permanente
CUTANE		<ul style="list-style-type: none"> Irritation, brûlure du 1^{er} degré Brûlure du 2nd degré si < 10% SC 	<ul style="list-style-type: none"> Brûlure du 2nd degré sur 10 à 50% SC chez adulte, 10 à 30% SC chez enfant Brûlure du 3^{ms} degré < 2% SC 	<ul style="list-style-type: none"> Brûlure du 2nd degré > 50% SC adulte, > 30% SC chez enfant Brûlure du 3^{ms} degré > 2% SC
MORSURE PIQURES		<ul style="list-style-type: none"> Œdème, prurit localisé Douleur discrète 	<ul style="list-style-type: none"> Œdème régional touchant la totalité du membre Nécrose localisée Douleur modérée 	<ul style="list-style-type: none"> Œdème extensif touchant le membre et les parties adjacentes Localisation critique d'un œdème avec menace de l'intégrité des voies aériennes supérieures Nécrose étendue Douleur extrême

SC : surface corporelle

SYMPTOMATOLOGIE	AUCUNE	BENIGNE	MODEREE	SEVERE
	PSS 0 Pas de symptôme ou de signe	PSS 1 Symptômes mineurs, faibles, régressant spontanément	PSS 2 Symptômes ou signes prononcés ou prolongés	PSS 3 Symptômes sévères ou mettant en jeu le pronostic vital
MUSCLES		. Douleur mineure à modérée . Sensibilité à la palpation . Rhabdomyolyse - CPK : 250 - 1500 UI/L	. Douleur, rigidité, crampes . Fasciculations . Rhabdomyolyse - CPK : 1500 - 10 000 UI/L	. Douleur intense ; rigidité extrême, crampes étendues . Fasciculations étendues, diffuses . Rhabdomyolyse avec complications - CPK > 10 000 UI/L - Syndrome des loges
REINS		. Protéinurie et/ou hématurie minimes	. Protéinurie et/ou hématurie massives . Oligurie, polyurie . Créatinine sérique : 200 - 500 µmol/L	. Insuffisance rénale, anurie . Créatinine sérique > 500 µmol/L
HEMATO		. Hémolyse mineure . Méthémoglobinémie comprise entre 10% et 30%	. Hémolyse . Méthémoglobinémie comprise entre 30% et 50% . Troubles de la coagulation sans hémorragie . Anémie, leucopénie, thrombocytopénie	. Hémolyse massive . Méthémoglobinémie > 50% . Troubles de la coagulation avec hémorragie . Anémie, leucopénie, thrombocytopénie sévères
FOIE		. ASAT, ALAT : 2 - 5 x la normale	. ASAT, ALAT : 5 - 50 x la normale . Sans signe clinique évident de dysfonction hépatique	. ASAT, ALAT > 50 x la normale . Atteinte facteurs de la coagulation . Signe clinique d'insuffisance hépatique
METABOLISME		. Acide-base - HCO ₃ : 15-20 ou 30-40 mmol/L - pH : 7,25 - 7,32 ou 7,50 - 7,59 . Electrolytes - K : 3,0 - 3,4 ou 5,2 - 5,9 mmol/L - Hypoglycémie modérée : 0,5 - 0,7 g/L ou 2,8 - 3,9 mmol/L - Hyperthermie de courte durée	. Acide-base - HCO ₃ : 10 - 14 ou > 40 mmol/L - pH : 7,15 - 7,24 ou 7,60 - 7,69 . Electrolytes - K : 2,5 - 2,9 ou 6,0 - 6,9 mmol/L - Hypoglycémie grave : 0,3 - 0,5 g/L ou 1,7 - 2,8 mmol/L - Hyperthermie prolongée	. Acide-base - HCO ₃ < 10 mmol/L - pH < 7,15 ou > 7,7 . Electrolytes - K < 2,5 ou > 7,0 mmol/L - Hypoglycémie sévère < 0,3 g/L ou < 1,7 mmol/L - Hyperthermie maligne - Hypothermie dangereuse

ANNEXE V : Symptômes des expositions à l'imidaclopride seul (n=110 cas, France, 1999-2012)



ANNEXE VI : Intoxications sévères par ingestion d'imidaclopride seul (n=4, France, 1999-2012)

Dossier 1

M, 79 ans

Antécédents : HTA, surpoids, éthyliste chronique, syndrome dépressif (seulement traité par Xanax®).
Prothèse totale de genou droit.

Circonstances : ingestion volontaire le soir de 30 mL de CONFIDOR® (imidaclopride : 17,7 %, solvants : N-méthylpyrrolidone, diméthylsulfoxyde), soit une dose supposée ingérée de 5,3 grammes d'imidaclopride. Le patient n'est pris en charge que 24h après l'ingestion supposée.

Symptômes : vomissements, douleurs abdominales.

A l'arrivée aux urgences : à H24 discrets râles crépitants au niveau de la base droite, faisant suspecter une pneumopathie d'inhalation et débiter une antibiothérapie (Augmentin®).

Une demi-heure plus tard, crise convulsive généralisée, suivie d'une salve de tachycardie ventriculaire puis d'un arrêt cardio-respiratoire d'une trentaine de secondes. Retour au tracé ECG antérieur après massage cardiaque externe et oxygénothérapie à haut débit.

Examens complémentaires : hypokaliémie et rhabdomyolyse importante (non chiffrées), troponine normale.

Aucune analyse toxicologique

Scanner cérébral normal.

Traitement et évolution : Antibiothérapie, intubation/ventilation 24h. Evolution clinique favorable en 24 heures.

Dossier 2

M, 50 ans

Antécédents : état dépressif

Circonstances : ingestion volontaire de 500 mL de CONFIDOR® (imidaclopride 17,7% + solvants : N-méthylpyrrolidone, diméthylsulfoxyde), soit une dose supposée ingérée de 88,5 grammes d'imidaclopride.

Symptômes : le patient est découvert conscient par son fils le matin, alors qu'il a ingéré le produit dans la matinée. Admis rapidement aux urgences, le patient est agité et présente des vomissements associés à une desquamation importante dans la bouche nécessitant une aspiration trachéale; présence d'un syndrome extrapyramidal, le patient bénéficie d'un lavage gastrique puis reçoit une dose de charbon activé. A l'arrivée en réanimation, présence d'une cyanose, d'une hypotension artérielle et d'une dysrythmie ventriculaire puis arrêt cardiaque par asystolie précédée d'une bradycardie; l'évolution dans le service de réanimation est marquée par la survenue d'une pneumopathie d'inhalation sévère

Examens complémentaires :

Fibroskopie oesogastroduodénale à J3 : lésions corrosives pharyngées et oesophagite stade 2a (ulcérations non circonscrites).

Traitement et évolution : Initialement lavage gastrique et charbon activé, puis sédation, intubation et ventilation assistée pendant 2 jours. Evolution clinique favorable avec persistance à 2 mois d'un syndrome extrapyramidal qui était préexistant.

Dossier 3

M, 53 ans

Antécédents : Aucun

Circonstances : ingestion volontaire de 50 mL de KOHINOR® (imidaclopride : 200g/L, solvants : carbonate de propylène), soit une dose supposée ingérée de 10 grammes d'imidaclopride.

Symptômes : A H1, douleurs digestives, nausées initialement puis trouble du rythme non précisé suivi d'un arrêt cardiaque à H2, pneumopathie d'inhalation avec surinfection secondaire.

Traitement et évolution: Arrêt cardiaque initial récupéré par atropine, sédation, intubation et ventilation assistée pendant 7 jours. Pneumopathie d'inhalation traitée par Rocéphine® et Ciflox®. Evolution clinique favorable.

Dossier 4

F, 63 ans

Antécédents : Lymphome T stade III, zona ophtalmique, syndrome dépressif

Circonstances : ingestion volontaire de 50 mL de CONFIDOR[®] (imidaclopride : 17,7 %, solvants : N-méthylpyrrolidone, diméthylsulfoxyde), soit une dose supposée ingérée de 8,85 grammes d'imidaclopride.

Symptômes : agitation et état confusionnel constatés 5 à 6 heures après l'ingestion. A l'examen clinique, FC : 120 bpm, TA : 107/39 mm Hg, FR : 29 cycles/mn, score de Glasgow : 7, hypotonie généralisée, myosis bilatéral.

Examens complémentaires : hypokaliémie (3 mmol/L), acidose lactique (pH : 7,18 ; lactates : 8,8 mmol/L), hyperglycémie (24,3 mmol/L), hyperleucocytose (15400/mm³, dont 92 % de polynucléaires neutrophiles), élévation de la créatininémie (165 µmol/L), CPK normales, troponine normale.

Ethanolémie négative (seule recherche de toxique réalisée).

ECG : rythme sinusal, bloc de branche droit, sous-décalage de ST en territoire antérieur étendu.

Radiographie pulmonaire : pas de pneumopathie d'inhalation.

Fibroscopie oesogastroduodénale à J2 : oesophagite stade 2a (ulcérations linéaires non confluentes).

Traitement et évolution : Sédation, intubation et ventilation assistée pendant 4 jours. Correction des troubles biologiques. Absence d'information sur l'évolution des troubles ECG. Evolution clinique favorable.

ANNEXE VII : Exposition à l'imidaclopride associée à d'autres produits**Dossier 5**

M, 45 ans

Antécédents : dépression traité par Effexor[®] LP75, Noctamide[®] et Xanax[®].

Circonstances : Tentative de suicide au GAUCHO[®] et Effexor[®]

Symptômes : retrouvé au matin comateux à côté de son tracteur, (score de Glasgow à 10), en hypothermie à 33°C. L'hémodynamique est stable avec une tachycardie à 130/min, une saturation en air ambiant à 92 %.

A l'admission aux urgences, à l'examen clinique : ROT vifs, pupilles en myosis, hémodynamique stable, hyperthermie à 38,5°C. Devant une aggravation de l'état neurologique et l'apparition d'une bradyarythmie, le patient est sédaté puis intubé-ventilé.

Examens complémentaires : A l'ECG : bradyarythmie majeure ; le bilan toxicologique initial est négatif pour les benzodiazépines, les antidépresseurs tricycliques. Il présente une hyperleucocytose à 32 000/mm³, une déshydratation avec insuffisance rénale (créatinine à 15,8 mg/l), une rhabdomyolyse (CPK à 25900 UI/L). Le dosage toxicologique montre la présence dans les urines de venlafaxine et norvenlafaxine. La recherche analytique d'imidaclopride n'a pas été réalisée.

Traitement et évolution : Régression progressive de la rhabdomyolyse et normalisation de la fonction rénale. Extubation à J 13 avec séquelles neurologiques (EEG : ralentissement diffus). Diagnostic de séquelles post-anoxie, confirmée par IRM cérébrale.

Dossier 6

Un horticulteur de 36 ans, à son compte depuis 1994, consulte en 2006 en raison de difficultés à avoir un enfant depuis 1995. Le bilan réalisé en 2006 met en évidence une infertilité (altération du spermogramme avec 99% de formes immobiles). Dans le cadre de son activité professionnelle, le patient utilise depuis 1994 une dizaine de produits différents à base de glufosinate, lambda-cyhalothrine + pyrimicarbe, iprodione, alachlore, méthamidophos, deltaméthrine, paraquat, daminozide, imidaclopride et abamectine, l'exposition étant surtout notable en 1998 et 1999. Un nouveau bilan, 14 mois plus tard, montrait une persistance des anomalies (sans précision sur le caractère qualitatif ou quantitatif), malgré une réduction de l'exposition. Au suivi en 2008, le patient avait arrêté toute prise en charge liée à son infertilité.

ANNEXE VIII : Données bibliographique relatives aux cas humains d'intoxication à l'imidaclopride

Auteurs Année (référence)	Sexe, âge	Résumé
WU IW et al 2001 (8)	M, 64 ans	<p>Circonstances : ingestion volontaire de 100 mL d'insecticide (imidaclopride : 9,6 %, NMP)</p> <p>Symptômes : désorientation, somnolence, vertiges, palpitations, toux, vomissements abondants, douleurs pharyngées et abdominales, multiples ulcérations au niveau de l'oropharynx postérieur et de la base de la langue. Reste de l'examen normal.</p> <p>Biologie : hyperleucocytose (15700/mm³), hyperglycémie (2,47 g/L) ; glycosurie, microhématurie ; le reste du bilan (Hb, créatininémie, ALT, Ca, P, K, Na et Cl) normal. Recherche d'une inhibition des cholinestérases et de paraquat négative.</p> <p>A H19, FOGD : lésions caustiques IIb (oropharyngées, oesophagiennes et gastriques ; duodénum normal jusqu'à la partie proximale de D2).</p> <p>Vingt-quatre heures plus tard, arrêt des vomissements, température : 38,1°C, sueurs, dysphagie, toux, hypersécrétion bronchique.</p> <p>Radiographie pulmonaire normale. Contrôles glycémiques normaux.</p> <p>Traitement : Lavage gastrique, charbon activé, arrêt de l'alimentation orale, antiacides, antihistaminique H2.</p> <p>Amélioration clinique progressive. Sortie à J4. Transit baryté gastro-intestinal à 1 mois : normal.</p>
PROENCA P et al 2005 (9)	M, 33 ans	<p>Circonstances : ingestion volontaire d'une quantité inconnue d'insecticide. Retrouvé décédé, allongé sur le sol à son domicile.</p> <p>Autopsie : pas d'information spécifique.</p> <p>Analyses toxicologiques :</p> <ul style="list-style-type: none"> - imidaclopride : 12,5 µg/mL (sang), 13,6 µg/mL (reins), 9,9 µg/mL (foie), 20,6 µg/mL (poumons), 70 mg (dans 200 mL de liquide gastrique) - éthanolémie : 0,18 g/L
	M, 66 ans	<p>Circonstances : ingestion volontaire d'une quantité inconnue d'insecticide (Confidor®). Retrouvé mort dans son lit.</p> <p>Autopsie : lésions compatibles avec des brûlures chimiques au niveau de la bouche, la langue, les amygdales et l'œsophage. Œdème pulmonaire</p> <p>Analyses toxicologiques :</p> <ul style="list-style-type: none"> - imidaclopride : 2,05 µg/mL (sang), 0,29 µg/mL (urines), 2,5 µg/mL (reins), 1,01 µg/mL (foie), 8,8 µg/mL (poumons), 37,1 mg (dans 150 mL de liquide gastrique).
HUANG NC et al 2006 (10)	F, 69 ans	<p>Circonstances : ingestion volontaire de 200 mL de Confidor® (imidaclopride : 9,6 %, NMP).</p> <p>Symptômes : 30 mn après la prise, somnolence, vomissements, sueurs, troubles de conscience (Glasgow 11/15), tachycardie (117 bpm), TA : 170/73 mm Hg (HTA connue et traitée), multiples ulcérations oro-pharyngées. ECG : tachycardie sinusale, radiographie pulmonaire normale. Biologie : CPK, CPK-MB, troponine normales.</p> <p>Recherche de paraquat et d'une inhibition des cholinestérases : négative.</p> <p>Traitement : lavage gastrique, charbon activé</p> <p>Environ 1 h après l'arrivée : cyanose, apnée et trouble de conscience avec des épisodes de fibrillation ventriculaire et de tachycardie ventriculaire, puis arrêt cardiaque 2 heures après l'ingestion.</p> <p>Récupération d'une activité cardiaque après intubation, chocs électriques, amiodarone et lidocaïne.</p> <p>ECG de contrôle : apparition de troubles ischémiques diffus. Une heure plus tard, 4 nouveaux épisodes de fibrillation ventriculaire, état de choc réfractaire. Décès 12 heures après l'hospitalisation.</p>
DAVID D et al	M, 22 ans	Circonstances : ingestion volontaire de 30 mL d'insecticide

2007 (11)		(imidaclopride : 17,8 %). Symptômes : à l'arrivée aux urgences (H6), somnolence, sans désorientation, température : 38°C, FC : 120 bpm ; TA : 100/70 mmHg. J2 : vomissements répétés, conscience normale, plusieurs épisodes de bradycardie (50 bpm) sans hypotension artérielle. Biologie normale en dehors d'une hypokaliémie (2,9 mmol/L). Traitement : atropine (plusieurs bolus de 1 mg) pour maintenir un rythme cardiaque supérieur à 60 bpm et apport de potassium qui normalise la kaliémie. Evolution favorable, permettant la sortie à J5.
AGARWAL R 2007 (12)	M, 24 ans	Circonstances : agriculteur, sans antécédent notable. Inhalation accidentelle de l'aérosol d'insecticide (imidaclopride : 17,8 %) qu'il pulvérisait dans son champ. Symptômes : aurait perdu connaissance. A l'examen : agitation extrême, cyanose, sueurs, délire, désorientation, hyperthermie (non chiffrée), tachycardie (132 bpm), TA : 166/98 mmHg ; FR : 36 cycles/mn. Radiographie pulmonaire normale. Bilan électrolytique, NFS, acétylcholinestérase sérique : normal. Cultures stériles (sang, urines, prélèvement endotrachéal). J3 de l'admission : urines foncées, CPK : 1200 UI/L (N : 14-148), kaliémie et créatininémie normales. Traitement : intubation, ventilation, sédation (lorazépam, propofol). Evolution favorable au 6 ^{ème} jour ; pas de récurrence 2 mois plus tard.
SHADNIA S, MOGHADDAM HH 2008 (13)	M, 35 ans	Circonstances : ingestion volontaire de 350 mL d'insecticide (imidaclopride). Symptômes : 30 mn après la prise, somnolence, nausées et vomissements abondants. A H1, aux urgences : désorientation, vertiges et palpitations. H5 : troubles de conscience (Glasgow 4-5/15), tachycardie (130 bpm), TA : 165/95 mmHg ; température : 37,5°C, hypoventilation puis apnée. Biologie : hyperleucocytose (13300/mm ³), Hb : 18,4 g/dL ; Ht : 50,9 % ; hyperglycémie (1,21 g/L), hypokaliémie (2,9 mmol/L), créatininémie normale, acidose mixte (pH : 7,1 ; PCO ₂ : 50,8 mmHg ; PO ₂ : 79,9 mmHg ; HCO ₃ ⁻ : 15,3 mmol/L. Recherche de paraquat et d'une inhibition des cholinestérases : négative. J1 : arrêt cardio-respiratoire récupéré par des manœuvres de réanimation symptomatiques. Radiographie pulmonaire : normale à l'admission, infiltrat para-cardiaque 48 heures plus tard. Hypernatrémie et hypokaliémie pendant les 4 jours suivant l'admission. A J6, bradycardie, arrêt cardio-respiratoire non récupéré, décès.
PANIGRAHI AK et al 2009 (14)	M, 37 ans	Circonstances : ingestion volontaire de 50 mL d'insecticide (imidaclopride : 17,8 %). Traitement initial : lavage d'estomac, administration d'atropine (dose non précisée), puis transfert dans un autre hôpital car apparition de troubles du comportement (irritable, violent), discours incompréhensible, mydriase, tachycardie (130 bpm) ; Sat O ₂ : 96 % en air ambiant ; TA : 110/80 mmHg ; FR : 16 cycles/mn. Au bout de 20 h, difficultés respiratoires, hypotonie axiale et diminution de la Sat O ₂ à 86 %, nécessitant une intubation et ventilation assistée pendant 4 jours. Hyperthermie (maximale à 40°C) pendant 7 jours ; radiographie pulmonaire : normale. Biologie : AST à 131 U/L et ALT 241 U/L (date de constatation et évolution non précisées). Evolution clinique favorable, sortie à J9.
KARATAS AD 2009 (15)	M, 67 ans	Circonstances : ingestion volontaire d'une quantité inconnue d'insecticide (Confidor® SC-350). Symptômes : à l'arrivée aux urgences H1, désorientation, somnolence, hypersalivation.

		<p>Traitement initial : lavage gastrique, charbon activé et, en raison d'une suspicion d'intoxication par un organophosphoré, atropine et pralidoxime et transfert dans un autre hôpital.</p> <p>A H4 : coma (Glasgow 3/15), tachycardie (116 bpm), hypotension artérielle (TA : 80/60 mmHg),</p> <p>FR : 10 cycles/mn ; hypersalivation disparue et mydriase faiblement réactive dues à l'atropine.</p> <p>Biologie : hyperleucocytose (18500/mm³), hyperglycémie (2,08 g/L) ; pseudocholinestérases plasmatiques normales.</p> <p>Intubation, ventilation assistée pendant 2 jours. Evolution favorable, sortie à J4.</p>
<p>PHUA DH et al 2009 (16)</p>	<p>70 personnes 1,7-84 ans (médiane : 58 ans)</p>	<p>Etude rétrospective de cas concernant les insecticides de la famille des néonicotinoïdes.</p> <p>Circonstances : tentatives de suicide (48 cas), professionnelles (10 cas), accidentelles autres (8 cas), inconnues (4 cas).</p> <p>Produits : imidaclopride (64 cas), acétamipride (4 cas), clothianidine (2 cas).</p> <p>Néonicotinoïdes seuls (46 cas) ou associés à l'éthanol (8 cas), d'autres pesticides (14 cas), d'autres produits (2 cas).</p> <p>Voie d'entrée : digestive (57 cas), respiratoire et/ou cutanée (13 cas).</p> <p>Gravité : nulle (8 cas), faible (39 cas), modérée (13 cas), sévère (10 cas, dont 2 décès).</p> <p>Symptomatologie :</p> <ul style="list-style-type: none"> Expositions respiratoires ou cutanées (12 cas) : nausées, vomissements, vertiges, sueurs Ingestions (50 cas) : <ul style="list-style-type: none"> . troubles digestifs (27 cas) : nausées (13), vomissements (16), douleurs abdominales (4), dysphagie (3), ulcération orale (2), saignement/ulcère gastro-oesophagiens (4) . effets sur le système nerveux central (9 cas) : agitation (4), confusion (2), coma (4) . respiratoires (8 cas) : dépression respiratoire (6), pneumopathie d'inhalation (5), dyspnée (2) . cardio-vasculaires (3 cas) : tachycardie (2), bradycardie (1), hypotension (1) . autres (10 cas) : vertiges (4), sécheresse de la bouche (1), sueurs (3), sensation de chaleur (1), anomalie des enzymes hépatiques (1) <p>Deux décès :</p> <ul style="list-style-type: none"> . M, 65 ans, insuffisant rénal chronique, ingestion volontaire de 50 mL d'insecticide (imidaclopride). <p>A l'arrivée aux urgences : vomissements, hématemèse, tachycardie, sueurs, dyspnée. Puis pneumopathie d'inhalation, détresse respiratoire, choc. Décès à J3.</p> <ul style="list-style-type: none"> . M, 84 ans, retrouvé dans le coma avec dépression respiratoire après ingestion de 200 mL d'insecticide (imidaclopride). Décédé à l'arrivée aux urgences.
<p>MOHAMED F et al 2009 (17)</p>	<p>68 personnes</p>	<p>Etude prospective de cas concernant l'imidaclopride.</p> <p>Expositions cutanées professionnelles : 7 cas asymptomatiques.</p> <p>Ingestions volontaires : 61 cas</p> <ul style="list-style-type: none"> - 5 cas exclus car ingestion associée d'un autre insecticide - 56 cas d'ingestion d'imidaclopride seul <p>. Symptômes</p> <ul style="list-style-type: none"> - peu sévères dans 54 cas sur 56 : nausées, vomissements, céphalées, vertiges, douleurs abdominales, diarrhée d'évolution spontanément favorable - les signes décrits dans les 2 autres cas sont explicables, au moins en partie, par les traitements administrés : <ul style="list-style-type: none"> . F, 35 ans, ingestion d'une quantité inconnue d'insecticide : agitation, tachycardie, mydriase, après atropine et arrêt respiratoire après injection intramusculaire d'halopéridol ; concentration

		<p>plasmatique d'imidaclopride : 44,6 ng/L à H5 ; évolution favorable en 4 jours</p> <p>. M, 26 ans vomissements puis coma (score de Glasgow : 3/15) et, après atropine, mydriase bilatérale à 6 mm de diamètre ; pas de dosage réalisé ; évolution favorable en 24 heures.</p> <p>. Biologie réserve alcaline légèrement diminuée, médiane : 14 mmol/L ou CPK discrètement augmentées, médiane : 115 UI/L (nombre de cas non précisés)</p> <p>. Dosages dans 28 cas concentrations plasmatiques à l'admission : 0,02-51,25 ng/L ; médiane : 10,58 ng/L (limite de détection : 0,008 ng/L)</p>
YEH IJ, LIN TJ 2010 (18)	M, 67 ans	<p>Circonstances : ingestion volontaire d'une quantité inconnue d'insecticide (imidaclopride : 18,2 %) mélangé à de l'alcool.</p> <p>Symptômes : somnolence, irritabilité.</p> <p>Traitement initial : lavage gastrique, charbon activé</p> <p>A l'examen : TA : 117/56 mmHg, FC : 81 bpm, FR : 16 cycles/mn, température : 35,3°C. ECG : rythme sinusal, HVG. Radiographie de thorax : cardiomégalie, infiltration de la base droite.</p> <p>Biologie : CPK (270 UI/L) et troponine I (0,22 ng/L ; N < 0,04) discrètement augmentées, avec des CPK-MB normales (5,7 U/L).</p> <p>Acidose métabolique en partie compensée, hyperleucocytose.</p> <p>Ethanolémie : 1,04 g/L. Recherche d'une inhibition des cholinestérases, de méthanol et de paraquat négative.</p> <p>H3 par rapport à l'arrivée : perte de conscience brutale avec cyanose, arythmie ventriculaire suivie d'un arrêt cardiaque. Récupération au bout de 10 mn de réanimation cardiorespiratoire (sans choc électrique externe), dopamine, noradrénaline.</p> <p>Hyperthermie (40°C) ; tachycardie, choc, anurie, acidose métabolique avec hyperlactacidémie, hypokaliémie.</p> <p>Hémocultures négatives au bout de 3 jours.</p> <p>Traitement : intubation, hydratation, substances inotropes positives, antipyrétiques pendant les 12 heures suivantes. Hémodialyse. Décès.</p>
IYYADURAI R et al 2010 (19)	M, 34 ans	<p>Circonstances : ingestion volontaire d'une quantité inconnue d'insecticide (imidaclopride).</p> <p>A l'arrivée : coma, mydriase aréactive, sueurs, cyanose, pression artérielle imprenable, FC ; 50 bpm.</p> <p>Intubation, stabilisation de l'état hémodynamique par remplissage, lavage gastrique, puis transfert dans un autre hôpital. A l'admission 2 h plus tard : inconscient, mydriase aréactive, FC : 86 bpm ; TA : 130/80 mmHg.</p> <p>Passage en réanimation : adrénaline pour maintenir la pression artérielle normale.</p> <p>J2 : insuffisance rénale oligo-anurique, créatininémie maximale : 69 mg/L et acidose métabolique sévère nécessitant une dialyse.</p> <p>Rhabdomyolyse intense : CPK à 67 980 UI/L (N < 170). Pneumopathie et choc septique réfractaire. Décès à J12.</p>
VIRADIYA K, MISHRA A 2011 (20)	M, 41 ans	<p>Circonstances : ingestion volontaire de 75 mL d'insecticide (imidaclopride : 70 %).</p> <p>Dans les 30 mn suivant la prise : nausées, vomissements, douleurs abdominales, myoclonies, difficultés respiratoires.</p> <p>Aux urgences à H3 : somnolence, dyspnée, FR : 45 cycles/mn, température : 36,7°C, FC : 115 bpm ; TA : 150/90 mmHg, Sat O₂ : 60 % ; râles crépitants à l'auscultation pulmonaire, myoclonies, somnolence (score de Glasgow : 12/15).</p> <p>Biologie : hyperleucocytose, acidose métabolique : pH : 7,2 ; PCO₂ : 29 mmHg ; PO₂ : 132 mmHg ; HCO₃⁻ : 15 mmol/L, qui se normalise en 24 heures.</p> <p>Intubation et ventilation, lavage gastrique, antibiothérapie à visée prophylactique.</p>

		<p>Conscience normale au bout de 12 heures, avec apparition d'une agitation sévère et d'un délire. Autoextubation nécessitant une sédation et réintubation. Régession des signes neuropsychiatriques au bout de 96 heures. Sevrage du respirateur et extubation à J5. Transfert pour avis psychiatrique.</p>
LIN PC et al 2013 (21)	M, 56 ans	<p>Circonstances : ingestion volontaire de 20 mL d'insecticide (imidaclopride : 9,6 %, NMP). A l'arrivée aux urgences, 20 mn plus tard : nausées, vomissements répétés, somnolence, dyspnée, sueurs, hypersalivation et multiples ulcères buccaux. Température : 36°C, FC : 79 bpm ; TA : 87/56 mmHg ; FR : 24 cycles/mn. Bilan biologique : hyperleucocytose (13900/mm³) ; acidose lactique (lactates : 9,5 mmol/L) et créatininémie : 16 mg/L. Radio de thorax normale, ECG : tachycardie sinusale (non chiffrée). Huit heures après l'arrivée : hyperthermie non chiffrée, hypotension artérielle persistante, dyspnée importante et coma nécessitant intubation, ventilation assistée et transfert en réanimation. Traitement symptomatique et antibiothérapie. Evolution favorable permettant l'extubation au 8^{ème} jour et la sortie 4 jours plus tard.</p>