

**UNIVERSITÉ TOULOUSE III – PAUL SABATIER**  
**FACULTÉS DE MÉDECINE**

---

ANNÉE 2020

2020 TOU3 1613

**THÈSE**

**POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN MÉDECINE**  
**MÉDECINE SPÉCIALISÉE CLINIQUE**

Présentée et soutenue publiquement

par

**Paul CAUCAT**

Le 07 octobre 2020

**Revue des effets toxicologiques du Metam Sodium et l'impact à  
deux ans de son interdiction en France sur les populations  
d'agriculteurs**

Directeur de thèse : Dr HERIN Fabrice

**JURY**

Monsieur le Professeur SOULAT

Président

Monsieur le Professeur DRUET CABANAC

Assesseur

Madame le Professeur BALDI

Assesseur

Madame le Docteur ESQUIROL

Assesseur

Monsieur le Docteur HERIN

Suppléant

**TABLEAU du PERSONNEL HOSPITALO-UNIVERSITAIRE**  
**des Facultés de Médecine de l'Université Toulouse III - Paul Sabatier**  
**au 1<sup>er</sup> septembre 2019**

**Professeurs Honoraires**

Doyen Honoraire	M. CHAP Hugues	Professeur Honoraire	M. FREXINOS Jacques
Doyen Honoraire	M. GUIRAUD-CHAUMEIL Bernard	Professeur Honoraire	Mme GENESTAL Michèle
Doyen Honoraire	M. LAZORTHES Yves	Professeur Honoraire	M. GERAUD Gilles
Doyen Honoraire	M. PUEL Pierre	Professeur Honoraire	M. GHISOLFI Jacques
Doyen Honoraire	M. ROUGE Daniel	Professeur Honoraire	M. GOUZI Jean-Louis
Doyen Honoraire	M. VINEL Jean-Pierre	Professeur Honoraire	M. GUIRAUD CHAUMEIL Bernard
Professeur Honoraire	M. ABBAL Michel	Professeur Honoraire	M. HOFF Jean
Professeur Honoraire	M. ADER Jean-Louis	Professeur Honoraire	M. JOFFRE Francis
Professeur Honoraire	M. ALBAREDE Jean-Louis	Professeur Honoraire	M. LACOMME Yves
Professeur Honoraire	M. ARBUS Louis	Professeur Honoraire	M. LAGARRIGUE Jacques
Professeur Honoraire	M. ARLET Jacques	Professeur Honoraire	Mme LARENG Marie-Blanche
Professeur Honoraire	M. ARLET Philippe	Professeur Honoraire	M. LARENG Louis
Professeur Honoraire	M. ARLET-SUAU Elisabeth	Professeur Honoraire	M. LAURENT Guy
Professeur Honoraire	M. ARNE Jean-Louis	Professeur Honoraire	M. LAZORTHES Franck
Professeur Honoraire	M. BARRET André	Professeur Honoraire	M. LAZORTHES Yves
Professeur Honoraire	M. BARTHE Philippe	Professeur Honoraire	M. LEOPHONTE Paul
Professeur Honoraire	M. BAYARD Francis	Professeur Honoraire	M. MAGNAVAL Jean-François
Professeur Honoraire	M. BOCCALON Henri	Professeur Honoraire	M. MANELFE Claude
Professeur Honoraire	M. BONAFÉ Jean-Louis	Professeur Honoraire	M. MANSAT Michel
Professeur Honoraire	M. BONEU Bernard	Professeur Honoraire	M. MASSIP Patrice
Professeur Honoraire	M. BOUNHOURE Jean-Paul	Professeur Honoraire	Mme MARTY Nicole
Professeur Honoraire	M. BOUHAULT Franck	Professeur Honoraire	M. MAZIERES Bernard
Professeur Honoraire	M. BUGAT Roland	Professeur Honoraire	M. MONROZIES Xavier
Professeur Honoraire	M. CAHUZAC Jean-Philippe	Professeur Honoraire	M. MOSCOVICI Jacques
Professeur Honoraire	M. CARATERO Claude	Professeur Honoraire	M. MURAT
Professeur Honoraire	M. CARLES Pierre	Professeur Honoraire	M. OLIVES Jean-Pierre
Professeur Honoraire	M. CARRIERE Jean-Paul	Professeur Honoraire	M. PASCAL Jean-Pierre
Professeur Honoraire	M. CARTON Michel	Professeur Honoraire	M. PESSEY Jean-Jacques
Professeur Honoraire	M. CATHALA Bernard	Professeur Honoraire	M. PLANTE Pierre
Professeur Honoraire	M. CHABANON Gérard	Professeur Honoraire	M. PONTONNIER Georges
Professeur Honoraire	M. CHAMONTIN Bernard	Professeur Honoraire	M. POURRAT Jacques
Professeur Honoraire	M. CHAVOIN Jean-Pierre	Professeur Honoraire	M. PRADERE Bernard
Professeur Honoraire	M. CLANET Michel	Professeur Honoraire	M. PRIS Jacques
Professeur Honoraire	M. CONTE Jean	Professeur Honoraire	Mme PUEL Jacqueline
Professeur Honoraire	M. COSTAGLIOLA Michel	Professeur Honoraire	M. PUEL Pierre
Professeur Honoraire	M. COTONAT Jean	Professeur Honoraire	M. PUJOL Michel
Professeur Honoraire	M. DABERNAT Henri	Professeur Honoraire	M. QUERLEU Denis
Professeur Honoraire	M. DALOUS Antoine	Professeur Honoraire	M. RAILHAC Jean-Jacques
Professeur Honoraire	M. DALY-SCHVEITZER Nicolas	Professeur Honoraire	M. REGIS Henri
Professeur Honoraire	M. DAVID Jean-Frédéric	Professeur Honoraire	M. REGNIER Claude
Professeur Honoraire	M. DELSOL Georges	Professeur Honoraire	M. REME Jean-Michel
Professeur Honoraire	Mme DELISLE Marie-Bernadette	Professeur Honoraire	M. ROCHE Henri
Professeur Honoraire	Mme DIDIER Jacqueline	Professeur Honoraire	M. ROCHICCIOLI Pierre
Professeur Honoraire	M. DUCOS Jean	Professeur Honoraire	M. ROLLAND Michel
Professeur Honoraire	M. DUFFAUT Michel	Professeur Honoraire	M. ROQUE-LATRILLE Christian
Professeur Honoraire	M. DUPRE M.	Professeur Honoraire	M. RUMEAU Jean-Louis
Professeur Honoraire	M. DURAND Dominique	Professeur Honoraire	M. SALVADOR Michel
Professeur Honoraire associé	M. DUTAU Guy	Professeur Honoraire	M. SALVAYRE Robert
Professeur Honoraire	M. ESCANDE Michel	Professeur Honoraire	M. SARRAMON Jean-Pierre
Professeur Honoraire	M. ESCHAPASSE Henri	Professeur Honoraire	M. SIMON Jacques
Professeur Honoraire	M. ESCOURROU Jean	Professeur Honoraire	M. SUC Jean-Michel
Professeur Honoraire	M. ESQUERRE J.P.	Professeur Honoraire	M. THOUVENOT Jean-Paul
Professeur Honoraire	M. FABIÉ Michel	Professeur Honoraire	M. TKACZUK Jean
Professeur Honoraire	M. FABRE Jean	Professeur Honoraire	M. TREMOULET Michel
Professeur Honoraire	M. FOURNIAL Gérard	Professeur Honoraire	M. VALDIGUIE Pierre
Professeur Honoraire	M. FOURNIE Bernard	Professeur Honoraire	M. VAYSSE Philippe
Professeur Honoraire	M. FOURTANIER Gilles	Professeur Honoraire	M. VIRENQUE Christian
Professeur Honoraire	M. FRAYSSE Bernard	Professeur Honoraire	M. VOIGT Jean-Jacques

**Professeurs Émérites**

Professeur ADER Jean-Louis	Professeur JOFFRE Francis
Professeur ALBAREDE Jean-Louis	Professeur LAGARRIGUE Jacques
Professeur ARBUS Louis	Professeur LARENG Louis
Professeur ARLET-SUAU Elisabeth	Professeur LAURENT Guy
Professeur BOCCALON Henri	Professeur LAZORTHES Yves
Professeur BONEU Bernard	Professeur MAGNAVAL Jean-François
Professeur CARATERO Claude	Professeur MANELFE Claude
Professeur CHAMONTIN Bernard	Professeur MASSIP Patrice
Professeur CHAP Hugues	Professeur MAZIERES Bernard
Professeur CONTÉ Jean	Professeur MOSCOVICI Jacques
Professeur COSTAGLIOLA Michel	Professeur RISCHMANN Pascal
Professeur DABERNAT Henri	Professeur ROQUES-LATRILLE Christian
Professeur FRAYSSE Bernard	Professeur SALVAYRE Robert
Professeur DELISLE Marie-Bernadette	Professeur SARRAMON Jean-Pierre
Professeur GUIRAUD-CHAUMEIL Bernard	Professeur SIMON Jacques

## FACULTE DE MEDECINE TOULOUSE-PURPAN

37 allées Jules Guesde - 31000 TOULOUSE

Doyen : Didier CARRIE

P.U. - P.H.

P.U. - P.H.

Classe Exceptionnelle et 1<sup>ère</sup> classe

2<sup>ème</sup> classe

M. ADOUE Daniel (C.E)	Médecine Interne, Gériatrie	Mme BONGARD Vanina	Epidémiologie
M. AMAR Jacques (C.E)	Thérapeutique	M. BONNEVILLE Nicolas	Chirurgie orthopédique et traumatologique
M. ATTAL Michel (C.E)	Hématologie	Mme CASPER Charlotte	Pédiatrie
M. AVET-LOISEAU Hervé (C.E.)	Hématologie, transfusion	M. COGNARD Christophe	Neuroradiologie
Mme BEYNE-RAUZY Odile	Médecine Interne	M. LAIREZ Olivier	Biophysique et médecine nucléaire
M. BIRMES Philippe	Psychiatrie	M. LAROCHE Michel	Rhumatologie
M. BLANCHER Antoine	Immunologie (option Biologique)	M. LEOBON Bertrand	Chirurgie Thoracique et Cardiaque
M. BONNEVILLE Paul (C.E)	Chirurgie Orthopédique et Traumatologie.	M. LOPEZ Raphael	Anatomie
M. BOSSAVY Jean-Pierre (C.E)	Chirurgie Vasculaire	M. MARTIN-BONDEL Guillaume	Maladies infectieuses, maladies tropicales
M. BRASSAT David	Neurologie	M. MARX Mathieu	Oto-rhino-laryngologie
M. BROUCHET Laurent	Chirurgie thoracique et cardio-vasculaire	M. MAS Emmanuel	Pédiatrie
M. BROUSSET Pierre (C.E)	Anatomie pathologique	M. OLIVOT Jean-Marc	Neurologie
M. BUREAU Christophe	Hépatogastro-Entéro	M. PAGES Jean-Christophe	Biologie Cellulaire et Cytologie
M. CALVAS Patrick (C.E)	Génétique	M. PORTIER Guillaume	Chirurgie Digestive
M. CARRERE Nicolas	Chirurgie Générale	M. RONCALLI Jérôme	Cardiologie
M. CARRIE Didier (C.E)	Cardiologie	Mme RUYSSSEN-WITRAND Adeline	Rhumatologie
M. CHAIX Yves	Pédiatrie	Mme SAVAGNER Frédérique	Biochimie et biologie moléculaire
Mme CHARPENTIER Sandrine	Médecine d'urgence	M. SOL Jean-Christophe	Neurochirurgie
M. CHAUVEAU Dominique	Néphrologie	Mme TREMOLIERES Florence	Biologie du développement
M. CHOLLET François (C.E)	Neurologie	Mme VEZZOSI Delphine	Endocrinologie
M. DAHAN Marcel (C.E)	Chirurgie Thoracique et Cardiaque		
M. DE BOISSEZON Xavier	Médecine Physique et Réadapt Fonct.	<b>P.U. Médecine générale</b>	
M. DEGUINE Olivier (C.E)	Oto-rhino-laryngologie	M. MESTHÉ Pierre	
M. DUCOMMUN Bernard	Cancérologie	M. OUSTRIC Stéphane (C.E)	
M. FERRIERES Jean (C.E)	Epidémiologie, Santé Publique		
M. FOURCADE Olivier	Anesthésiologie	<b>Professeur Associé Médecine générale</b>	
M. FOURNIÉ Pierre	Ophthalmologie	M. ABITTEBOUL Yves	
M. GAME Xavier	Urologie	M. POUTRAIN Jean-Christophe	
M. GEERAERTS Thomas	Anesthésiologie et réanimation		
M. IZOPET Jacques (C.E)	Bactériologie-Virologie	<b>Professeur Associé en Neurologie</b>	
Mme LAMANT Laurence (C.E)	Anatomie Pathologique	Mme PAVY-LE TRAON Anne	
M. LANG Thierry (C.E)	Biostatistiques et Informatique Médicale	<b>Professeur Associé en Bactériologie - Virologie ; Hygiène Hospitalière</b>	
M. LANGIN Dominique (C.E)	Nutrition	Mme MALAVAUD Sandra	
M. LAUWERS Frédéric	Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie		
M. LAUQUE Dominique (C.E)	Médecine d'urgence		
M. LIBLAU Roland (C.E)	Immunologie		
M. MALAVAUD Bernard	Urologie		
M. MANSAT Pierre	Chirurgie Orthopédique		
M. MARCHOU Bruno (C.E)	Maladies Infectieuses		
M. MAZIERES Julien	Pneumologie		
M. MOLINIER Laurent	Epidémiologie, Santé Publique		
M. MONTASTRUC Jean-Louis (C.E)	Pharmacologie		
Mme MOYAL Elisabeth	Cancérologie		
Mme NOURHASHEMI Fatemeh (C.E)	Gériatrie		
M. OSWALD Eric (C.E)	Bactériologie-Virologie		
M. PARANT Olivier	Gynécologie Obstétrique		
M. PARIENTE Jérémie	Neurologie		
M. PARINAUD Jean (C.E)	Biol. Du Dévelop. et de la Reprod.		
M. PAUL Carle	Dermatologie		
M. PAYOUX Pierre	Biophysique		
M. PAYRASTRE Bernard (C.E)	Hématologie		
M. PERON Jean-Marie	Hépatogastro-Entérologie		
M. PERRET Bertrand (C.E)	Biochimie		
M. RASCOL Olivier (C.E)	Pharmacologie		
M. RECHER Christian (C.E)	Hématologie		
M. RISCHMANN Pascal (C.E)	Urologie		
M. RIVIERE Daniel (C.E)	Physiologie		
M. SALES DE GAUZY Jérôme (C.E)	Chirurgie Infantile		
M. SALLES Jean-Pierre (C.E)	Pédiatrie		
M. SANS Nicolas	Radiologie		
Mme SELVES Janick	Anatomie et cytologie pathologiques		
M. SERRE Guy (C.E)	Biologie Cellulaire		
M. TELMON Norbert (C.E)	Médecine Légale		
M. VINEL Jean-Pierre (C.E)	Hépatogastro-Entérologie		

## FACULTE DE MEDECINE TOULOUSE-RANGUEIL

133, route de Narbonne - 31062 TOULOUSE Cedex

Doyen : Elie SERRANO

**P.U. - P.H.**

**P.U. - P.H.**

Classe Exceptionnelle et 1<sup>ère</sup> classe

2<sup>ème</sup> classe

M. ARBUS Christophe	Psychiatrie	M. AUSSEIL Jérôme	Biochimie et biologie moléculaire
M. ACAR Philippe	Pédiatrie	M. BERRY Antoine	Parasitologie
M. ACCADBLED Franck	Chirurgie Infantile	M. BOUNES Vincent	Médecine d'urgence
M. ALRIC Laurent (C.E)	Médecine Interne	Mme BOURNET Barbara	Gastro-entérologie
Mme ANDRIEU Sandrine	Epidémiologie	M. CHAPUT Benoit	Chirurgie plastique et des brûlés
M. ARNAL Jean-François	Physiologie	Mme DALENC Florence	Cancérologie
Mme BERRY Isabelle (C.E)	Biophysique	M. DECRAMER Stéphane	Pédiatrie
M. BONNEVILLE Fabrice	Radiologie	Mme FARUCH-BILFELD Marie	Radiologie et Imagerie Médicale
M. BUJAN Louis (C. E)	Urologie-Andrologie	M. FAGUER Stanislas	Néphrologie
Mme BURARIVIERE Alessandra	Médecine Vasculaire	M. FRANCHITTO Nicolas	Addictologie
M. BUSCAIL Louis (C.E)	Hépto-Gastro-Entérologie	M. GARRIDO-STÖWHAS Ignacio	Chirurgie Plastique
M. CANTAGREL Alain (C.E)	Rhumatologie	M. GATIMEL Nicolas	Médecine de la reproduction
M. CARON Philippe (C.E)	Endocrinologie	Mme LAPRIE Anne	Radiothérapie
M. CHAUFOUR Xavier	Chirurgie Vasculaire	M. LAURENT Camille	Anatomie Pathologique
M. CHAYNES Patrick	Anatomie	M. LE CAIGNEC Cédric	Génétique
M. CHIRON Philippe (C.E)	Chirurgie Orthopédique et Traumatologie	M. MARCHEIX Bertrand	Chirurgie thoracique et cardiovasculaire
M. CONSTANTIN Arnaud	Rhumatologie	M. MEYER Nicolas	Dermatologie
M. COURBON Frédéric	Biophysique	M. MUSCARI Fabrice	Chirurgie Digestive
Mme COURTADE SAIDI Monique	Histologie Embryologie	M. REINA Nicolas	Chirurgie orthopédique et traumatologique
M. DAMBRIN Camille	Chirurgie Thoracique et Cardiovasculaire	M. SILVA SIFONTES Stein	Réanimation
M. DELABESSE Eric	Hématologie	M. SOLER Vincent	Ophthalmologie
M. DELOBEL Pierre	Maladies Infectieuses	Mme SOMMET Agnès	Pharmacologie
M. DELORD Jean-Pierre	Cancérologie	Mme SOTO-MARTIN Maria-Eugénia	Gériatrie et biologie du vieillissement
M. DIDIER Alain (C.E)	Pneumologie	M. TACK Ivan	Physiologie
Mme DULY-BOUHANICK Béatrice (C.E)	Thérapeutique	M. VERGEZ Sébastien	Oto-rhino-laryngologie
M. ELBAZ Meyer	Cardiologie	M. YSEBAERT Loïc	Hématologie
M. GALINIER Michel (C.E)	Cardiologie		
M. GLOCK Yves (C.E)	Chirurgie Cardio-Vasculaire		
Mme GOMEZ-BROUCHET Anne-Muriel	Anatomie Pathologique	<b>P.U. Médecine générale</b>	
M. GOURDY Pierre	Endocrinologie	Mme ROUGE-BUGAT Marie-Eve	
M. GRAND Alain (C.E)	Epidémiologie. Eco. de la Santé et Prév.		
M. GROLEAU RAOUX Jean-Louis (C.E)	Chirurgie plastique		
Mme GUIMBAUD Rosine	Cancérologie		
Mme HANAIRE Héléne (C.E)	Endocrinologie		
M. HUYGHE Eric	Urologie		
M. KAMAR Nassim (C.E)	Néphrologie	<b>Professeur Associé de Médecine Générale</b>	
M. LARRUE Vincent	Neurologie	M. BOYER Pierre	
M. LEVADE Thierry (C.E)	Biochimie	M. STILLMUNKES André	
M. MALECAZE François (C.E)	Ophthalmologie		
M. MARQUE Philippe	Médecine Physique et Réadaptation		
M. MAURY Jean-Philippe	Cardiologie		
Mme MAZEREUW Juliette	Dermatologie		
M. MINVILLE Vincent	Anesthésiologie Réanimation		
M. OTAL Philippe	Radiologie		
M. RAYNAUD Jean-Philippe (C.E)	Psychiatrie Infantile		
M. RITZ Patrick (C.E)	Nutrition		
M. ROLLAND Yves (C.E)	Gériatrie		
M. ROUGE Daniel (C.E)	Médecine Légale		
M. ROUSSEAU Hervé (C.E)	Radiologie		
M. ROUX Franck-Emmanuel	Neurochirurgie		
M. SAILLER Laurent	Médecine Interne		
M. SCHMITT Laurent (C.E)	Psychiatrie		
M. SENARD Jean-Michel (C.E)	Pharmacologie		
M. SERRANO Elie (C.E)	Oto-rhino-laryngologie		
M. SOULAT Jean-Marc	Médecine du Travail		
M. SOULIE Michel (C.E)	Urologie		
M. SUC Bertrand	Chirurgie Digestive		
Mme TAUBER Marie-Thérèse (C.E)	Pédiatrie		
Mme URO-COSTE Emmanuelle	Anatomie Pathologique		
M. VAYSSIERE Christophe	Gynécologie Obstétrique		
M. VELLAS Bruno (C.E)	Gériatrie		

**M.C.U. - P.H.**

M. ABBO Olivier	Chirurgie infantile
M. APOIL Pol Andre	Immunologie
Mme ARNAUD Catherine	Epidémiologie
Mme AUSSEIL-TRUDEL Stéphanie	Biochimie et Biologie Moléculaire
Mme BELLIERE-FABRE Julie	Néphrologie
Mme BERTOLI Sarah	Hématologie, transfusion
M. BIETH Eric	Génétique
Mme CASPAR BAUGUIL Sylvie	Nutrition
Mme CASSAGNE Myriam	Ophthalmologie
Mme CASSAING Sophie	Parasitologie
M. CAVAINAC Etienne	Chirurgie orthopédique et traumatologie
Mme CHANTALAT Elodie	Anatomie
M. CONGY Nicolas	Immunologie
Mme COURBON Christine	Pharmacologie
Mme DAMASE Christine	Pharmacologie
Mme de GLISEZENSKY Isabelle	Physiologie
Mme DE MAS Véronique	Hématologie
M. DUBOIS Damien	Bactériologie Virologie Hygiène
Mme FILLAUX Judith	Parasitologie
M. GANTET Pierre	Biophysique
Mme GENNERO Isabelle	Biochimie
Mme GENOUX Annelise	Biochimie et biologie moléculaire
M. HAMDJ Safouane	Biochimie
Mme HITZEL Anne	Biophysique
M. IRIART Xavier	Parasitologie et mycologie
Mme JONCA Nathalie	Biologie cellulaire
M. KIRZIN Sylvain	Chirurgie générale
Mme LAPEYRE-MESTRE Maryse	Pharmacologie
M. LHERMUSIER Thibault	Cardiologie
M. LHOMME Sébastien	Bactériologie-virologie
Mme MONTASTIER Emilie	Nutrition
Mme MOREAU Marion	Physiologie
Mme NOGUEIRA M.L.	Biologie Cellulaire
Mme PERROT Aurore	Hématologie ; Transfusion
M. PILLARD Fabien	Physiologie
Mme PUISSANT Bénédicte	Immunologie
Mme RAYMOND Stéphanie	Bactériologie Virologie Hygiène
Mme SABOURDY Frédérique	Biochimie
Mme SAUNE Karine	Bactériologie Virologie
M. TAFANI Jean-André	Biophysique
M. TREINER Emmanuel	Immunologie
Mme VAYSSE Charlotte	Cancérologie
M. VIDAL Fabien	Gynécologie obstétrique

**M.C.U. Médecine générale**

M. BRILLAC Thierry  
Mme DUPOUY Julie

**M.C.U. - P.H**

Mme ABRAVANEL Florence	Bactériologie Virologie Hygiène
Mme BASSET Céline	Cytologie et histologie
Mme CAMARE Caroline	Biochimie et biologie moléculaire
M. CAMBUS Jean-Pierre	Hématologie
Mme CANTERO Anne-Valérie	Biochimie
Mme CARFAGNA Luana	Pédiatrie
Mme CASSOL Emmanuelle	Biophysique
Mme CAUSSE Elizabeth	Biochimie
M. CHASSAING Nicolas	Génétique
M. CLAVEL Cyril	Biologie Cellulaire
Mme COLOMBAT Magali	Anatomie et cytologie pathologiques
Mme CORRE Jill	Hématologie
M. DE BONNECAZE Guillaume	Anatomie
M. DEDOIT Fabrice	Médecine Légale
M. DEGBOE Yannick	Rhumatologie
M. DELPLA Pierre-André	Médecine Légale
M. DESPAS Fabien	Pharmacologie
M. EDOUARD Thomas	Pédiatrie
Mme ESQUIROL Yolande	Médecine du travail
Mme EVRARD Solène	Histologie, embryologie et cytologie
Mme FLOCH Pauline	Bactériologie-Virologie; Hygiène Hospit.
Mme GALINIER Anne	Nutrition
Mme GALLINI Adeline	Epidémiologie
Mme GARDETTE Virginie	Epidémiologie
M. GASQ David	Physiologie
M. GATIMEL Nicolas	Médecine de la reproduction
Mme GRARE Marion	Bactériologie Virologie Hygiène
M. GUIBERT Nicolas	Pneumologie ; Addictologie
Mme GUILBEAU-FRUGIER Céline	Anatomie Pathologique
M. GUILLEMINAULT Laurent	Pneumologie
Mme GUYONNET Sophie	Nutrition
M. HERIN Fabrice	Médecine et santé au travail
Mme INGUENEAU Cécile	Biochimie
M. LEANDRI Roger	Biologie du dével. et de la reproduction
M. LEPAGE Benoît	Biostatistiques et Informatique médicale
Mme MAUPAS SCHWALM Françoise	Biochimie
M. MIEUSSET Roger	Biologie du dével. et de la reproduction
M. MOULIS Guillaume	Médecine interne
Mme NASR Nathalie	Neurologie
Mme QUELVEN Isabelle	Biophysique et Médecine Nucléaire
M. RIMAILHO Jacques	Anatomie et Chirurgie Générale
M. RONGIERES Michel	Anatomie - Chirurgie orthopédique
Mme VALLET Marion	Physiologie
M. VERGEZ François	Hématologie
M. YRONDI Antoine	Psychiatrie d'Adultes ; Addictologie

**M.C.U. Médecine générale**

M. BISMUTH Michel  
Mme ESCOURROU Brigitte

**Maîtres de Conférences Associés de Médecine Générale**

Dr CHICOULAA Bruno  
Dr FREYENS Anne  
Dr PUECH Marielle

Dr BIREBENT Jordan  
Dr BOURGEOIS Odile  
Dr LATROUS Leila  
Dr. BOUSSIER Nathalie

## Remerciements

### Au Jury de thèse :

A mon président du jury,

**Monsieur le Professeur Jean-Marc SOULAT**, Professeur des Universités, Praticien Hospitalier de l'université Toulouse Paul Sabatier

Je vous remercie de votre accompagnement durant ce travail de thèse, de vos réponses rapides et de vos conseils avisés sans lesquels cette thèse n'aurait pas pu aboutir.

Je vous remercie également de l'encadrement que vous m'avez donné durant ces 4 ans d'internat, de votre implication dans notre formation et dans la valorisation de notre spécialité. J'espère que ma pratique future saura refléter la qualité de vos enseignements.

A mon directeur de thèse,

**A Monsieur le Docteur Fabrice HERIN**, Maître de Conférences des Universités, Praticien Hospitalier de l'université de Toulouse Paul Sabatier

Vous me faites l'honneur de juger ce travail en acceptant de siéger à mon jury.

Je vous remercie de votre encadrement, de vos conseils et de votre patience bienveillante durant ce travail de thèse.

Je vous remercie également de votre implication dans notre enseignement et de vos précieux conseils durant ma formation.

Veillez recevoir le témoignage de ma sincère reconnaissance.

**A Monsieur le Professeur Michel DRUET-CABANAC**, Professeur des Universités, Praticien Hospitalier de l'université de Limoges

Vous me faites l'honneur de juger ce travail en acceptant de siéger à mon jury.

Veillez recevoir le témoignage de ma sincère reconnaissance.

**A Madame le Professeur Isabelle BALDI**, Professeur des Universités, Praticien Hospitalier de l'université de Bordeaux

Vous me faites l'honneur de juger ce travail en acceptant de siéger à mon jury.

Veillez recevoir le témoignage de ma sincère reconnaissance.

**A Madame le Docteur Yolande ESQUIROL**, Maître de Conférences des Universités, Praticien Hospitalier de l'université de Toulouse Paul Sabatier

Vous me faites l'honneur de juger ce travail en acceptant de siéger à mon jury.

Je vous remercie de votre implication dans notre enseignement et de vos précieux conseils durant ma formation.

Veillez recevoir le témoignage de ma sincère reconnaissance.

**Aux personnes ayant permis l'élaboration de cette thèse :**

Je remercie la MSA d'Angers et la MSA dans son ensemble de m'avoir permis d'avoir accès à leurs ressources et informations.

Un merci plus particulier à Madame GUEGUANDEN MOREAU, et Madame GASTINEAU qui a pris de son temps pour échanger avec moi et organiser une journée à Angers me permettant de rencontrer l'ensemble des acteurs de la MSA ainsi que M. et Mme M., agriculteurs. Je remercie également Elisabeth DESHAYES, Carole DE LAQUEZE, Mme Cathia Le LANNES, le Dr Emmanuelle SPIESSLER, M. CHABIN Christian ainsi que le Dr MARCO TULLIO et M. BAUDREZ, d'avoir répondu à mes questions et d'avoir pris le temps de ces échanges.

Je remercie tout particulièrement M. et Mme M. qui ont pris le temps de témoigner d'un épisode difficile et d'échanger sur leurs conditions de vie et de travail. Je leur souhaite bonne chance dans leurs projets professionnels futurs.

### **A mes Co-internes et à tous ceux rencontrés durant ses 4 années,**

Merci à Bassam, Stéphanie, Lamia, Andréa, Charlène, Yohan, Margot, Mélisande, Caroline, Arnaud, Philippine et tous les autres pour ces moments partagés durant les stages, les soirées, les RNP et autre voyage au Maroc. Ce fut un plaisir, et peut être à bientôt dans les services !

Merci à toutes les personnes rencontrées pendant l'ensemble de mes stages qui m'ont permis d'enrichir ma pratique dans la bonne humeur,

A l'équipe de la patho pro, Laurence, Aurore, Christophe et les autres ; mais aussi de dermato allergologie, merci au Dr GIORDANO pour ses enseignements et aux équipes pour leur sympathie ; aux Co-internes d'addictologie, Thomas et Justine, compagnons de galère ; et à l'équipe de la MDPH, Thomas, et l'ensemble des équipes ; merci à tous.

A Pauline qui a su gérer avec finesse des hordes de médecins collaborateurs et d'internes.

A l'équipe du SRAS, Magali, Matthieu, Thaddee, Véronique, Arnault... sans oublier Roland pour sa patience et bienveillance durant mon stage. Affaire à suivre.

Un petit coucou à l'équipe de St Martin, Sandra, Anne, Noémie, Doriane, Marylise, Dalila et Laurent mais aussi tous les autres pour leur soutien durant la rédaction de cette thèse.

Et je n'oublie pas la petite dédicace pour les équipes de la MSA de Nîmes, chose promise, chose due Myriam ! Merci pour votre gentillesse et en espérant vous revoir un de ces jours !

### **A ma famille et mes amis,**

Merci à mes amis, en particulier Hosam qui a supporté mes monologues durant nos parties, mais aussi Bastien, Florent et Grégoire, pas besoin de longue dédicace je crois, la bise.

Merci à ma famille, mes parents, l'ensemble de la fratrie, Antoine, Louise, Marie et même toi Guilhem ; et je n'oublie pas mes grands-parents, ceux présents et ceux partis, qui ont été un support sur lequel je pouvais toujours revenir pendant mes 10 longues années de médecine.

Un merci particulier à ma maman, sans qui cette thèse serait, entre autres, couverte de fautes d'orthographe.

Enfin, je ne pouvais conclure ces remerciements autrement,

Merci Sarah.

## Serment d'Hippocrate

“Au moment d’être admis à exercer la médecine, je promets et je jure d’être fidèle aux lois de l’honneur et de la probité.

Mon premier souci sera de rétablir, de préserver ou de promouvoir la santé dans tous ses éléments, physiques et mentaux, individuels et sociaux.

Je respecterai toutes les personnes, leur autonomie et leur volonté, sans aucune discrimination selon leur état ou leurs convictions. J’interviendrai pour les protéger si elles sont affaiblies, vulnérables ou menacées dans leur intégrité ou leur dignité. Même sous la contrainte, je ne ferai pas usage de mes connaissances contre les lois de l’humanité.

J’informerai les patients des décisions envisagées, de leurs raisons et de leurs conséquences.

Je ne tromperai jamais leur confiance et n’exploiterai pas le pouvoir hérité des circonstances pour forcer les consciences.

Je donnerai mes soins à l’indigent et à quiconque me les demandera. Je ne me laisserai pas influencer par la soif du gain ou la recherche de la gloire.

Admis dans l’intimité des personnes, je tairai les secrets qui me seront confiés. Reçu à l’intérieur des maisons, je respecterai les secrets des foyers et ma conduite ne servira pas à corrompre les mœurs.

Je ferai tout pour soulager les souffrances. Je ne prolongerai pas abusivement les agonies. Je ne provoquerai jamais la mort délibérément.

Je préserverai l’indépendance nécessaire à l’accomplissement de ma mission. Je n’entreprendrai rien qui dépasse mes compétences. Je les entretiendrai et les perfectionnerai pour assurer au mieux les services qui me seront demandés.

J’apporterai mon aide à mes confrères ainsi qu’à leurs familles dans l’adversité.

Que les hommes et mes confrères m’accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses ; que je sois déshonoré et méprisé si j’y manque.”

## Tables des Matières :

### Table des matières

Remerciements .....	7
Serment d'Hippocrate .....	11
Tables des Matières :.....	13
INTRODUCTION .....	17
1. Préambule : .....	17
2. Metam Sodium.....	17
3. Methylisothiocyanate.....	18
4. Le Méthyl d'isocyanate et le Méthyl d'isothiocyanate :.....	19
5. Historique règlementaire de l'utilisation du Metam Sodium en Europe.....	20
6. L'encadrement en Europe des produits phytosanitaires et de leurs utilisateurs :.....	21
a. L'ECHA (European Chemical Agency) : .....	21
b. L'EFSA (Autorité européenne de sécurité des aliments) :.....	21
7. Historique règlementaire de l'utilisation du Metam Sodium en France .....	21
8. L'encadrement en France des produits phytosanitaires et de leurs utilisateurs .....	22
a. L'ANSES (Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail) : .....	22
b. La MSA (Mutualité Sociale Agricole) : .....	22
9. Accidents d'intoxications collectives en Sept-octobre 2018 :.....	23
10. Décision de l'ANSES .....	23
11. Objectif de la thèse :.....	23
METHODES .....	24
1. Méthodologie de la revue de la littérature.....	24
a. En préambule :.....	24
b. Généralités :.....	24
c. Les critères d'inclusion : .....	25
d. Les critères d'exclusion :.....	27
e. Déroulement de la sélection des études :.....	27
2. Méthodologie Entretien MSA .....	28
a. Préambule :.....	28
b. Généralités :.....	28
c. Objectifs des rencontres :.....	28

d. Outils utilisés :	29
e. Sources complémentaires :	29
3. Méthodologie Revue des alternatives au MS en France	30
RESULTATS.....	31
1. Sélection des études :	31
a. Revue de la littérature :	31
b. Littérature Grise :	31
2. Résultats de la revue des effets toxicologiques du Metam Sodium et du MITC sur l'Homme :	32
a. Toxicité aigüe chez l'Homme :	38
b. Toxicité chronique chez l'Homme du Metam Sodium et du MITC :	40
3. Résultats de la revue sur l'écotoxicité du Metam Sodium/MITC :	41
a. Présence de Résidus persistant de MS/MITC dans les sols :	46
b. Infiltration des eaux :	46
c. Les effets du MS et du MITC sur la faune et le microbiome :	47
d. Résultats de mesures atmosphériques en zone résidentielle :	47
e. Les modalités d'utilisation du Metam Sodium et leur impact sur l'écotoxicité :	48
4. Effets Toxicologiques In Vivo/In vitro du Metam Sodium et du Méthyl d'isothiocyanate	49
a. Les effets toxicologiques sur les fonctions de reproduction du Metam Sodium et du MITC sur modèle animal	55
b. Les effets toxicologiques sur le développement fœtal du Metam Sodium et du MITC sur modèle animal.....	55
c. Effets génotoxiques potentiels du MITC sur modèle animal et in vitro.....	55
d. Les effets toxicologiques sur le système immunitaire du Metam Sodium et du MITC sur modèle animal.....	56
5. Résultats des éléments bibliographiques concernant les effets Cancérogène, Mutagène et Reprotoxique (CMR) du Metam Sodium et du MITC. ....	57
a. Au niveau International, .....	58
b. Au niveau Européen, .....	58
c. Au niveau Français,.....	58
d. Aux Etats Unis, .....	59
6. Résultat des entretiens MSA .....	59
a. Préambule :.....	59
b. Compte rendu MSA incidents :.....	60

c. Indicateurs MSA : .....	61
d. Méthode d'application en France du MS : .....	62
e. Témoignage de l'agriculteur impliqué dans l'accident du 12/10/2018 : .....	62
f. Les Résultats des prises de contacts complémentaires : .....	64
g. Les alternatives au Metam Sodium : .....	64
DISCUSSION .....	66
1. Les arguments toxicologiques ayant pu contribuer à l'interdiction du Metam Sodium en France .....	66
2. L'impact de l'interdiction à 2ans .....	69
3. Les limites de notre thèse : .....	70
En CONCLUSION, .....	72
BIBLIOGRAPHIE .....	73
ANNEXES .....	83
1. ANNEXE 1 : Tableaux équations de recherche Metam Sodium .....	83
2. ANNEXE 2 : Tableaux équations de recherche Methyl isothiocyanate .....	84
3. ANNEXE 3 : SYNONYME METAM SODIUM .....	85
4. ANNEXE 4 : QUESTIONNAIRE AGRICULTEUR MSA .....	86
5. ANNEXE 5: Extrait FDS MONAM H+J .....	88

## INTRODUCTION

### 1. Préambule :

Le Metam Sodium (MS) est un produit phytosanitaire Biocide à large spectre de la catégorie des fumigants (1).

En agriculture, il est utilisé en traitement des sols en pré plantation (avant la mise en culture) (2). Les actions principalement recherchées sont les actions fongicide (3), herbicide (4) et nématocide (5).

Le Metam Sodium est une molécule dont la commercialisation en France est ancienne, la première autorisation de mise sur le marché retrouvé date du 01/12/1958 (6).

Ce produit est devenu de plus en plus utilisé (en France comme aux Etats Unis) suite à l'interdiction du Bromure de Méthyle (1), ancien biocide à large spectre responsable d'une déplétion de la couche d'ozone mais aussi d'effet toxique aigue chez l'homme en particulier neurologique (syndrome extrapyramidaux, atteinte cérébelleuse pouvant aboutir à des convulsions et coma). Il a donc été retiré progressivement des marchés suite à la signature du protocole de Montréal en 1987 (7) ; (8) pour être définitivement interdit en 2005 en France (9) et 2010-2011 en Europe sauf dérogations (10), (11). Le MS est devenu l'un de ses principaux remplaçants.

L'ANSES (Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail) classe le Metam Sodium au 4<sup>ième</sup> rang des produits phytosanitaires les plus utilisés en France en 2009 (2801 tonnes utilisées) ainsi qu'en 2010 (2845 tonnes utilisées) avec une diminution de l'utilisation à partir de 2015 (1294 tonnes, 10<sup>ième</sup> rang) (12).

En France, il était principalement utilisé dans la culture maraichère et plus particulièrement de la mâche. Les principaux utilisateurs en France étaient les maraichers des pays de la Loire à raison de 11 tonnes en Maine et Loire et de 576 tonnes en Loire Atlantique en 2017 (source : MSA Maine et Loire) soit en 2017 quasiment 80% de la quantité utilisée sur le territoire (747 tonnes en 2017 selon ANSES (12)) .

### 2. Le Metam Sodium

Le Metam Sodium est un pro pesticide (13) .

C'est-à-dire qu'il doit, à son administration, subir une réaction de conversion avant de devenir le produit actif (14) .

Sa forme chimique de commercialisation est liquide. Il n'y a pas d'émissions aériennes de Metam Sodium en conditions normales sauf si combustion (15) .

Son hydrolyse va entraîner la production de différents produits de dégradations (16) dont son principal, le Méthyl Isothiocyanate (MITC).

Ces produits de dégradation peuvent varier en fonction des conditions de la réaction physico-chimique. Si le pH du sol est acide ( $\text{pH} < 5$ ), il sera principalement décrit les produits de dégradation suivants : MITC, disulfure de carbone, Méthylamine, sulfure d'hydrogène. Par contre si le pH est basique, les produits de dégradation seront plutôt les suivants : MITC et soufre (1).

De nombreux facteurs semblent influencer sur la demi-vie du Metam Sodium, tels que la chaleur du sol, l'hygrométrie du sol, la présence de précipitation ou non, le pH du sol ou la quantité de matières organiques (typologie du sol) (1) ; (17) ; (18). Sa demi-vie dans le sol est donc variable allant de 30 minutes (19) à 72 heures (1) en fonction des articles.

Au niveau de l'ECHA (European Chemical Agency), le Metam Sodium (CAS 137-42-8) est classifié règlementairement de la façon suivante (20) :

- H314 : Provoque des brûlures de la peau et des lésions oculaires graves.
- H400 : Très toxique pour les organismes aquatiques.
- H410 : Très toxique pour les organismes aquatiques, entraîne des effets néfastes à long terme.
- H302 : Nocif en cas d'ingestion.
- H317 : Peut provoquer une allergie cutanée.

➤ Remarque : Le disulfure de carbone

Le disulfure de carbone (CAS : 75-15-0) présente un risque avéré d'effets délétères sur l'organisme lors d'exposition chroniques (troubles neurocomportementaux, neuropathies périphériques, rétinopathies, variation de la tension artérielles sur probable trouble dysautonomique) mais aussi une toxicité probable fœtale et sur la fertilité associée en aigue à effets toxique à tropisme neurologique pouvant aller jusqu'au décès ainsi qu'à des effets irritatifs oculaire et cutanées particulièrement importants (21).

En France ce produit est d'utilisation contrôlé, une VLEP contraignante encadre son utilisation à raison de 5ppm (VME).

L'ensemble de ces risques ne sont pas pris en compte dans l'évaluation du Metam Sodium par les instances probablement pour plusieurs raisons : le pH du sol doit être inférieur à 5, c'est un composé de dégradation mineur dont les valeurs ne doivent pas dépasser les seuils de concentrations réglementaires ainsi que l'utilisation en extérieur.

### 3. Le Methylothiocyanate

Le MITC est le principe actif dérivé du Metam Sodium utilisé en agriculture (1) . C'est donc son action principalement qui va entraîner l'activité biocide à l'origine de la désinfection des sols.

La réaction d'hydrolyse du Metam Sodium produit le MITC sous forme gazeuse (18), c'est le principe de la fumigation. En atmosphère, à 25° pour un point de vapeur de 3.54mmHG, 100% du Méthyl d'isothiocyanate sera sous forme de vapeur(22).

Il peut être aussi produit par la réaction du carbone disulfide associé à la méthylamine (Autres produits de dérivation du MS) (1).

Il est à noter une odeur puissante associée à ce produit qui est souvent l'un des premiers signes d'alerte (23).

La demi vie du Méthyl d'isothiocyanate est estimée à 6.5 jour (24) dans le sol. Néanmoins comme le Metam Sodium, sa demi vie est sujette à variation en fonction de la typologie du sol, de la température et de l'hygrométrie (24) , (25).

Au niveau de l'ECHA, LE MITC (CAS 556-61-6) est classifié de la façon suivante (26) :

- H301 : Toxique en cas d'ingestion.
- H314 : Provoque des brûlures de la peau et des lésions oculaires graves
- H331 : Toxique par inhalation.
- H400 : Très toxique pour les organismes aquatiques.
- H410 : Très toxique pour les organismes aquatiques, entraîne des effets néfastes à long terme.
- H317 : Peut provoquer une allergie cutanée.

A noter principalement ici, l'ajout de l'intoxication par inhalation du fait de la forme d'utilisation de ce produit.

#### 4. Le Méthyl d'isocyanate et le Méthyl d'isothiocyanate :

Afin d'éviter les confusions, le Méthyl d'Isocyanate ou MIC (C<sub>2</sub>H<sub>3</sub>NO, CAS : 624-83-9) est à différencier du Méthyl d'Isouthiocyanate ou MITC (C<sub>2</sub>H<sub>3</sub>NS, CAS : 556-61-6).

Le MIC est connu sur le plan toxicologique, principalement pour la catastrophe de Bhopal en Inde du 3 décembre 1984, qui a causé la mort de plusieurs milliers de personnes lors d'un accident industriel majeur (libération de 40 tonnes environs de MIC dans l'atmosphère) (27).

C'est un produit hautement irritant au niveau des muqueuses, de la sphère ORL, oculaire et respiratoire. Il peut causer le décès par inhalation, est toxique par voie orale et cutanée, peut être responsable d'allergie cutanée et d'asthme. Il est considéré comme potentiellement toxique pour la reproduction suite à une majoration des avortements

spontanées et de la mortalité néonatales chez 638 femmes enceintes exposées au MIC lors de la catastrophe de Bhopal, il était néanmoins impossible de conclure si l'effet était direct ou en relation avec l'état de santé maternel dégradé lors de l'exposition (28) ; (29).

Les décès causés lors de la catastrophe de Bhopal par le MIC sont essentiellement dû à une défaillance cardio-pulmonaire dans un tableau d'œdème aigue du poumon réactionnel à l'inhalation du produit (29).

Le MITC est une molécule cousine du MIC avec certains effets toxicologiques aigues similaires en particulier les effets irritants (26), néanmoins il n'est à priori pas comparable en termes de mortalité et d'effets chroniques éventuels. Nous développerons ces différents points dans la revue.

## 5. Historique règlementaire de l'utilisation du Metam Sodium en Europe

Le conseil européen décide l'interdiction d'utilisation en Europe du Metam Sodium suite au règlement d'exécution du 13/07/2009 par le Conseil de l'Union Européenne (30).

- Basé sur « l'inadéquation des études effectuées sur les résidus et le manque d'informations sur une impureté pertinente sur le plan toxicologique [N,N'-diméthylthiourée (DMTU)]. [...] qui suscite l'inquiétude en l'absence de données sur son comportement dans l'environnement ».
- 2 éléments ont amené à cette décision : un manque d'information sur les effets du DMTU sur l'environnement et le risque pour le consommateur insuffisamment évalué.

Suite à cette décision, il est demandé une réévaluation du dossier, une enquête est donc réalisée par l'EFSA (Autorité européenne de sécurité des aliments) (31) ainsi que la Belgique.

Puis au vu des dossiers réévalués, la commercialisation du Metam Sodium est autorisée au titre du Règlement d'exécution de la commission Européenne du 25 avril 2012 (32) .

- « Il ressort des nouvelles informations communiquées par le demandeur que l'exposition des consommateurs peut être considérée comme acceptable et que le comportement de la DMTU dans l'environnement ne produira pas d'effets inacceptables »
- Passage en liste 1 des annexes suite à la réévaluation entraînant une autorisation sous dérogation jusqu'en 2022.

➤ Remarque : Le DMTU

Dans le cas du Metam Sodium, il est mis en évidence environ 1% de DMTU dans les produits de dégradation par l'EFSA (31), ce seuil est un des éléments en faveur d'un effet considéré comme acceptable par les experts, il n'a pas été mis en évidence en condition expérimentale de contamination des eaux souterraines supérieure au seuil de 0.1 microg/l.

Sur un plan toxicologique, le DMTU est considéré comme toxique par voie orale et un irritant et sensibilisant par voie cutanée (33).

6. L'encadrement en Europe des produits phytosanitaires et de leurs utilisateurs :

a. L'ECHA (European Chemical Agency) :

Activité d'expertise sur le risque chimique en Europe à la demande de la Commission Européenne.

Base de données toxicologique Européenne référençant la majeure partie des produits utilisés en Europe ainsi que d'éventuels travaux bibliographiques d'évaluations des risques. (34)

b. L'EFSA (Autorité européenne de sécurité des aliments) :

Activité d'expertise scientifique à la demande de la Commission Européenne ou auto saisie. (35).

7. Historique réglementaire de l'utilisation du Metam Sodium en France

L'utilisation du Metam Sodium est soumise à plusieurs contraintes.

Depuis le 26 juillet 1999 dans la Préfecture de la Loire Atlantique, un arrêté préfectoral réglemente les utilisateurs et l'utilisation de ce produit. Cet arrêté est non trouvable en ligne, copie fournies par la MSA de Maine et Loire (36) mais l'arrêté est renouvelé en 2017 (37).

- Chaque applicateur, employeur ou salarié, doit être déclaré en préfecture.
- Chaque chef d'exploitation et chaque applicateur doit suivre une formation technique et réglementaire supplémentaire
- Les lieux de stockage des produits doivent être signalés, fermés à clés et ventilés
- Un guide de bonne pratique obligatoire y est associé
  - Privilégier un système d'incorporation dans le sol
  - La pulvérisation est autorisée sous conditions (basse pression, arrosage immédiat...)
  - L'injection par irrigation n'est pas recommandée (risque de ruissellement majeur).
  - Hygrométrie du sol importante avant traitement
  - EPI spécifique
  - Conditions météorologiques (pas de grand vent, pas de forte précipitation, pas de chaleurs importantes)
  - Arrosage immédiat après traitement
  - A 20 mètres minimum des habitations

De plus, à cette réglementation s'est ajoutée en 2009 la certification « certiphyto » pour l'ensemble des utilisateurs et professionnels des produits phytosanitaires (38).

Finalement, à partir de 2012, une dérogation supplémentaire était donc nécessaire à son utilisation suite à la nouvelle réglementation européenne (32).

#### 8. L'encadrement en France des produits phytosanitaires et de leurs utilisateurs

##### a. L'ANSES (Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail) :

Cette agence publique existe depuis 2010 et « assure des missions de veille, d'expertise, de recherche et de référence sur un large champ couvrant la santé humaine, la santé et le bien-être animal ainsi que la santé végétale ».

De plus elle gère « l'évaluation de l'efficacité et des risques des médicaments vétérinaires, **des produits phytopharmaceutiques**, matières fertilisantes, supports de culture et de leurs adjuvants, ainsi que des **biocides**, afin de délivrer les autorisations de mise sur le marché. Elle réalise également **l'évaluation des produits chimiques dans le cadre de la réglementation REACH.** » (39)

Elle travaille conjointement avec les organismes Européens (Commission Européenne, ECHA, EFSA) et, est en charge de la phyto pharmacovigilance au niveau du territoire.

##### b. La MSA (Mutualité Sociale Agricole) :

C'est la MSA qui est, entre autres, responsable du suivi des travailleurs agricoles. Il existe actuellement 35 caisses sur le territoire et 2 caisses spécifiques supplémentaires : la caisse centrale et la caisse IMSA.

C'est un régime de protection sociale « à guichet unique » qui, en s'appuyant sur les cotisations de ses adhérents, régule l'ensemble des prestations dont ils bénéficient (Santé, Famille, Retraite, Précarité, Complémentaires...).

Une veille sur les produits phytosanitaires est organisée dans chaque caisse par le réseau Phyt'attitude. (40)

- Réseau créé en 1991, généralisé au niveau national en 1997 avec la mise en place d'un numéro vert.
- Chaque Caisse de la MSA dispose de référents Phyt'attitude locaux ainsi que des référents nationaux.
- Chaque cas rapporté bénéficie d'un rapport d'enquête réalisé au niveau local qui est ensuite transmis au niveau national où ils seront expertisés (bibliographie, imputabilité, ...), Un volet pathologie chronique existe depuis 2007.
- Son champ d'action s'est récemment élargi en passant du risque phytosanitaire au risque chimique global.

- L'ANSES s'est ajoutée en 2017 à ce réseau qui transmet régulièrement les informations de veille sur le territoire que l'ANSES fera ensuite passer au niveau européen.
- Le réseau Phyt'attitude fait partie des éléments de phyto pharmacovigilance utilisé par l'ANSES.

A noter qu'il existe un fond d'indemnisation des victimes des produits phytosanitaire depuis le 1<sup>er</sup> janvier 2020 géré par la MSA basé sur les tableaux de maladies professionnelles.

#### 9. Accidents d'intoxications collectives en Sept-octobre 2018 :

En France en septembre et octobre 2018, 3 accidents d'intoxications collectives au Metam Sodium surviennent successivement en Maine et Loire (41) dont le plus important, celui du 9 octobre, a nécessité le déclenchement d'un plan blanc (source : MSA Maine et Loire).

Suite à ces événements médiatisés à l'époque, (42) ; (43) ; (44) ;..., suit une interdiction temporaire immédiate d'utilisation du Metam Sodium :

- La préfecture de Loire Atlantique par arrêté du 12 octobre 2018 (45) interdit temporairement l'utilisation du Metam Sodium, cet arrêté sera reconduit le 25 octobre jusqu'à décembre 2018 (46).
- Une décision d'état d'une suspension temporaire sera prise le 25 octobre 2018 (paru le 26/10/18 au JO) par arrêté pour l'ensemble du territoire jusqu'au 31 Janvier 2019 (47).

#### 10. Décision de l'ANSES

Par Communiqué de presse, l'ANSES publie le 05/11/2018 sans délai le retrait définitif des AMM du Metam Sodium en France (48). Le rapport complet est interne à l'ANSES et non consultable publiquement.

Cette décision sans appel, ni délai, entraîne à l'époque des inquiétudes pour les agriculteurs concernés sur le retentissement potentiel de cette décision sur leurs productions et les alternatives à mettre en place (49) ; (50).

Elle entraîne aussi des inquiétudes renouvelées pour les agriculteurs et les populations exposés sur les risques éventuels toxicologiques associés à l'utilisation et à l'exposition à ce produit utilisé en France depuis 1958 (51) .

#### 11. Objectif de la thèse :

Dans ce contexte, à 2 ans de l'interdiction et des accidents,

Une revue de la littérature sur les effets toxicologiques du Metam Sodium nous semblait pertinente afin d'étayer notre compréhension des éléments ayant mené à l'interdiction de ce produit.

De plus cette revue pourra apporter, auprès des populations exposées ainsi qu'aux professionnels de santé au travail au contact de ces populations, des éléments de réponse sur les effets toxicologiques de ce produit sur la santé.

Une évaluation de l'impact global (social, économique, professionnel) sur les populations d'agriculteurs nous semblait une recherche complémentaire pertinente.

**Nous évaluerons dans cette thèse, les effets toxicologiques du Metam Sodium mis en évidence dans la littérature ayant pu mener à son interdiction et l'impact à 2 ans de cette interdiction sur les populations d'agriculteurs.**

## METHODES

### 1. Méthodologie de la revue de la littérature

#### a. En préambule :

Le but de la revue était d'obtenir une actualité bibliographique des connaissances toxicologiques actuelles autour du metam sodium afin de sensibiliser les populations et comprendre les éléments toxicologiques qui ont pu amener à son interdiction.

Il a été décidé de se concentrer sur 3 aspects toxicologiques majeurs :

- Les effets toxicologiques sur l'homme.
- Les effets toxicologiques sur l'environnement (Ecotoxicité) qui a été probablement un des éléments déterminants de l'interdiction du Metam Sodium.
- Les effets toxicologiques expérimentaux sur modèle cellulaire ou animalier afin de compléter nos connaissances empiriques sur l'homme et de comprendre les risques supplémentaires potentiels à l'utilisation de ce produit.

Il est important de noter : cet exercice de thèse touche à plusieurs champs différents (la médecine, la biologie, la toxicologie, l'agriculture).

La thèse étant avant tout une thèse de médecine et son objectif étant opérationnel, certains éléments ont été simplifiés dans notre analyse, en particulier la physiopathologie et les mécanismes cellulaires. Il a été décidé de se concentrer sur l'impact clinique médical de ces produits mais aussi l'impact environnemental et les conséquences sur les modèles animaliers et cellulaires plutôt que sur les mécanismes impliqués.

#### b. Généralités :

La revue a utilisé la méthodologie PRISMA (52) ; (53) afin d'appuyer notre recherche sur des bases méthodologiques solides.

Nous avons inclus 2 sources de littérature différentes : Medline et Cochrane.

Medline est la référence actuelle en bibliographie médicale, on l'utilise sur la plateforme de recherche PubMed.

Cochrane fait aussi partie des grandes bases de données de littérature scientifique en recherche médicale.

Notre revue s'est aussi intéressée aux éléments de littérature dite « grise » et ont été inclus.

Nous avons fréquemment utilisé PubChem et ses fiches toxicologiques durant l'élaboration de cette méthodologie. Il s'agit de l'un des sites de références américains de toxicologie (54).

c. Les critères d'inclusion :

#### Concernant la recherche bibliographique sur Pubmed/Cochrane,

L'action du Metam Sodium dépend du Méthyl d'isothiocyanate (MITC). Il était donc nécessaire d'inclure dans notre recherche les effets du méthyl d'isothiocyanate. L'ensemble des équations de recherche ont été effectués sur le MITC en complément du Metam Sodium.

Nous avons été confrontés à plusieurs problématiques méthodologiques initiales :

- Il n'existe pas de MESH Word spécifique à ces produits, reconnu dans les bases de données Pubmed.
- Il existe un grand nombre de synonymes référencés sur PubChem (13) ainsi que sur CHemIDplus (55) utilisés pour le Metam Sodium en particulier.
- Sur les premières recherches, un faible nombre d'article est revenu, il a donc été nécessaire d'élargir le champ de recherche initial afin d'inclure un maximum d'articles.

#### Choix du « MESH Word » du Metam Sodium,

Pour toutes les recherches effectuées avec « Metam Sodium » ou ses synonymes, PubMed a ajouté automatiquement « Methyldithiocarbamate » en *supplementary concept* dans l'équation de recherche.

#### Concernant les synonymes du Metam Sodium,

Après avoir réeffectué l'ensemble des équations de recherches sur Pubmed en utilisant les différents synonymes, il n'y a pas de variations dans le nombre d'articles recensés, nous avons donc considéré que les synonymes n'ont que peu ou pas d'impact sur la recherche.

Au final, nous avons donc simplifié notre choix à « metam sodium » pour l'ensemble des sites de références.

#### Choix du « MESH Word » du MITC,

Il n'y a pas de MESH word spécifique non plus et les synonymes n'entraînent pas de variations du nombre d'articles.

Au final, Nous avons donc stoppé notre choix à « Methyl isothiocyanate » sans inclure de synonymes.

#### Les équations de recherche :

Nous avons initialement prévu de baser notre revue sur 3 équations de recherche différentes se déclinant sur le Metam sodium et le méthyl isothiocyanate évaluant les 3 champs suivants («occupational exposure », « environment » et « toxicology »).

Néanmoins, la somme des articles du Metam sodium basé sur nos premières équations est de 80 et la somme des articles du Méthyl d'isothiocyanate est de 59 soit 139 articles avant de retirer les doublons.

Au vu du faible nombre d'articles sur ces premières équations, il a été décidé d'élargir au maximum les équations de recherche initialement prévues afin d'être le plus systématique possible.

De plus, limité l'exposition humaine à l'exposition professionnelle (choix initial) ne nous semblait plus pertinent dans un second temps au vu de l'objectif de la thèse.

Une recherche globale « metam sodium » et « méthyl isothiocyanate » a donc été finalement réalisée sur PubMed et Cochrane pour un total de 297 articles.

#### Cochrane :

Une recherche complémentaire en supplément de la recherche sur Pubmed (MEDLINE) a été réalisée sur les bases de données Cochrane sans résultats supplémentaires (100% de doublons).

#### Nos critères d'inclusion sont au final :

- Toute typologie d'articles en Anglais ou Français
- Articles issues des recherches « metam sodium » et « méthyl isothiocyanate »
- Articles publiés avant le 10/03/2020, date de la dernière recherche.

#### Concernant la littérature grise,

Nos critères sur cette recherche complémentaire étaient les suivants :

- Documents de source officielles (agences gouvernementales ou de référence en toxicologie : ANSES, ECHA, EPA, PubChem, MSA, EFSA, INRS, Acte juridique Européen, Français et Américains)
  - Documents pertinents en 2018 (texte réglementaire en vigueur ou historiquement important, dernière version des documents)
  - Documents en Anglais ou Français
  - Documents citant leurs sources
  - Document pertinent dans le cadre de la revue : effets toxicologiques du Metam sodium

Sur l'ensemble de la littérature « grise » nous avons retenu 16 documents et articles.

**Au total, 297 articles et 16 documents ont été utilisés lors de cette revue.**

Les différentes équations ainsi que les synonymes du metam sodium et du MITC sont disponibles en ANNEXE.

d. Les critères d'exclusion :

Ils ont été systématiquement appliqués durant l'ensemble du processus de sélection :

- Absence de l'article complet
- Absence de traduction de l'article en Français ou Anglais
- Etude dont l'objectif est hors champ de la thèse
  - Etude portant uniquement sur l'optimisation en culture
  - Etude hors toxicologie humaine, environnementale, et expérimentale
  - Etude sur autres molécules que MS et MITC
- Etude d'évaluation quantitative environnementale et humaine avant 1990
- Toutes études avant 1980

Les articles présentant des mesures environnementales d'avant 1990 sont considérés comme obsolètes car basés sur des techniques de mesures qui ont depuis évolué.

De plus, les méthodes d'utilisation du metam sodium et du methyl isothiocyanate dans l'environnement ont évolué (56) ; les valeurs d'il y a 30 ans n'ont donc que peu d'intérêt dans l'évaluation de la problématique actuelle.

Concernant les études In Vivo/vitro cherchant les effets potentiels du metam sodium et de ses dérivés ainsi que les mécanismes sous-jacents, il y a un historique évident et une progression de la recherche qu'il nous semblait intéressant de conserver. Nous avons donc élargi notre date d'obsolescence à 1980.

Nous conservons l'ensemble des case reports après 1980 afin de nous permettre d'augmenter le nombre de cas d'exposition humaine et les symptômes associés afin d'affiner notre représentation des symptomatologies.

e. Déroulement de la sélection des études :

En premier lieu, les doublons ont été supprimés.

Puis un tri en termes de pertinence a été réalisé à la lecture des titres des articles.

Un second tri a été réalisé aux lectures des abstracts sur la pertinence du contenu et les articles retenus ont été répartis sur 3 bases de données différentes : la toxicité expérimentale, la toxicité environnementale ou écotoxicité et la toxicité sur l'homme.

Cette classification arbitraire a été mise en place pour faciliter leurs analyses ultérieures, et n'a pas affecté le processus de tris basé sur les critères d'exclusion.

Une troisième et dernière lecture cette fois-ci des articles complets a été réalisée avant inclusion dans la revue de la littérature.

L'ensemble des articles retenus à la suite de cette étape sont inclus dans la revue et ont donc été analysés sur les critères suivants : le type d'étude, la date de l'étude, les auteurs, l'objectif de l'étude, la méthode et l'échantillonnage, les conclusions et les biais potentiels rapportés lors des lectures. Une analyse du niveau de preuve scientifique a été réalisée pour chaque étude selon la gradation HAS (57).

Techniquement, un tableur a été réalisé résumant l'ensemble de ces informations par article retenu.

## 2. Méthodologie Entretien MSA

### a. Préambule :

L'objectif de cette rencontre avec les agents de la MSA d'Angers ainsi que du pays de la Loire était d'établir un contact avec les agriculteurs impliqués dans l'évènement, récupérer les informations de contacts ainsi que les informations internes au déroulé des évènements du 28/09/2018, du 9/10/2018 et du 12/10/2018 ainsi que les éventuels indicateurs de suivi de la MSA.

### b. Généralités :

Une prise de contact initiale a été réalisée par le Pr. SOULAT avec l'équipe d'Angers pour leur introduire ma demande. Nous avons ensuite échangé par mail afin de définir les objectifs opérationnels ainsi que les modalités pratiques de la rencontre.

- Un ordre du jour m'a été proposé que j'ai validé avec la MSA.
- La chambre d'agriculture a été approchée par la MSA, sans réponse de leur part.
- Une rencontre avec un agriculteur impliqué et sa conjointe a été organisée par la MSA.
- Le rendez-vous initial était prévu le 26 mars 2020. Malheureusement, le contexte de l'époque n'a pas permis le maintien de cette journée (Confinement lié à la pandémie due au SARS-Cov 2). Celle-ci a été au final décalée au 06 juillet 2020. Les mêmes interlocuteurs ont été approchés avec le même résultat.
- Déplacement sur Angers le 06 juillet pour la journée.

### c. Objectifs des rencontres :

Les éléments de contexte demandés auprès de la MSA étaient les suivants :

- Informations générales du fonctionnement de la MSA et de son réseau Phyt'attitude
- Informations du réseau Phyt'attitude concernant le Metam Sodium
- Les rapports MSA détaillés des événements du 28/09/2018, du 9/10/2018 et du 12/10/2018
- Le ressenti des travailleurs de la MSA concernant ces épisodes de crises.
- Les méthodes alternatives mises en place après interdiction du Metam Sodium en France
- Les éventuelles sources extérieures : Contacts CAP, la DIRECCTE, ANSES, ...
- Les éventuels indicateurs sociaux, économiques, de santé au travail des populations d'agriculteurs impliqués.

Un récapitulatif de mes éléments de bibliographie a été présenté à la MSA en introduction de la journée. Un échange libre a pu avoir lieu concernant ce sujet entre les différents participants.

Les éléments abordés avec l'agriculteur et sa conjointe étaient les suivants :

- Description détaillée des évènements du 12/10/2018
- Méthode d'utilisation du MS sur son exploitation
- Impact économique (coût de la mâche actuel vs coût antérieur, pertes éventuelles)
- Impact sur les méthodes de cultures depuis l'interdiction du MS
- Impact sur leur vie sociale et familiale
- Impact sur leur exploitation et leurs salariés
- Echange libre sur l'agriculture en France
- Bilan à 2 ans de l'interdiction du Metam Sodium

d. Outils utilisés :

Un Powerpoint de présentation de mon sujet accompagné des questions en cours.

Une trame de questions pour interroger l'agriculteur et son épouse afin d'obtenir un maximum d'informations sur mon recueil de données.

Un projet initial avait été réfléchi comprenant l'utilisation de questionnaires standardisés. Mais au vu de l'échantillonnage (n=2), un simple témoignage nous a au final semblé plus pertinent (cf ANNEXE).

e. Sources complémentaires :

Suite à cette rencontre, nous avons pu récupérer plusieurs contacts qu'il nous semblait pertinent d'inclure dans notre recherche d'informations complémentaires.

Nous avons contacté par mail systématique, associé ou non à une prise de contact téléphonique, l'ensemble de ces personnes :

- Médecin du centre Anti Poison d'Angers impliqué dans le travail autour du Metam Sodium
- Conseiller en prévention de la DIRECCTE ayant participé à l'enquête de la DIRECCTE concernant le Metam Sodium
- Médecin référent national réseau Phyt'attitude et son collègue
- Le CDDM Nantais (58) (Comité Départemental de Développement Maraîcher) qui a recherché les outils alternatifs aujourd'hui utilisés

### 3. Méthodologie Revue des alternatives au MS en France

Un des impact évident de l'interdiction du Metam Sodium est le changement de méthode de travail et les conséquences de ces changements.

Une recherche bibliographique simple sur google Scholar/Pubmed et littérature grise a été réalisée sur les 3 alternatives suivantes (qui sont les 3 principales alternatives mentionnées lors de notre entretien auprès de la MSA) :

- La désinfection à la vapeur
- La solarisation
- Le Basamid

Nous avons inclus, dans la trame du questionnaire prévu pour la rencontre avec l'agriculteur maraîcher, des questions sur les alternatives au niveau de son exploitation mais aussi sur l'ensemble des exploitations maraîchères dont il a connaissance.

Le CDDM a été contacté par mail en orientant nos questions sur ces alternatives (modalités techniques, contraintes, risques associés, bénéfiques...etc).

## RESULTATS

### 1. Sélection des études :

Après le premier screening de la littérature basé sur nos critères d'inclusion et sur les équations de recherche, 297 articles ont été inclus ainsi que 16 documents issus de la littérature grise.

#### a. Revue de la littérature :

Initialement, nous avons éliminé 43 doublons.

Un premier tri des articles a été réalisé, basé sur le titre de ces articles. 150 articles ont été exclus, basés sur les critères d'exclusion présentés.

Un second tri a été réalisé à la lecture des abstracts des 104 articles restant. 55 articles ont été exclus, basé sur l'ensemble des critères d'exclusion.

Nous avons réparti à la lecture des abstracts, ces articles en 3 catégories (toxicologie humaine, toxicologie environnementale, toxicologie expérimentale) afin de faciliter notre analyse. Cette répartition n'a pas modifié nos critères d'exclusion.

Il nous restait donc 49 articles éligibles à l'inclusion dans notre revue. A la lecture des articles complets, nous avons exclu 14 articles supplémentaires et conservé 35 articles inclus dans notre revue.

L'ensemble du processus est décrit dans notre diagramme en Flux en Fig. 1.

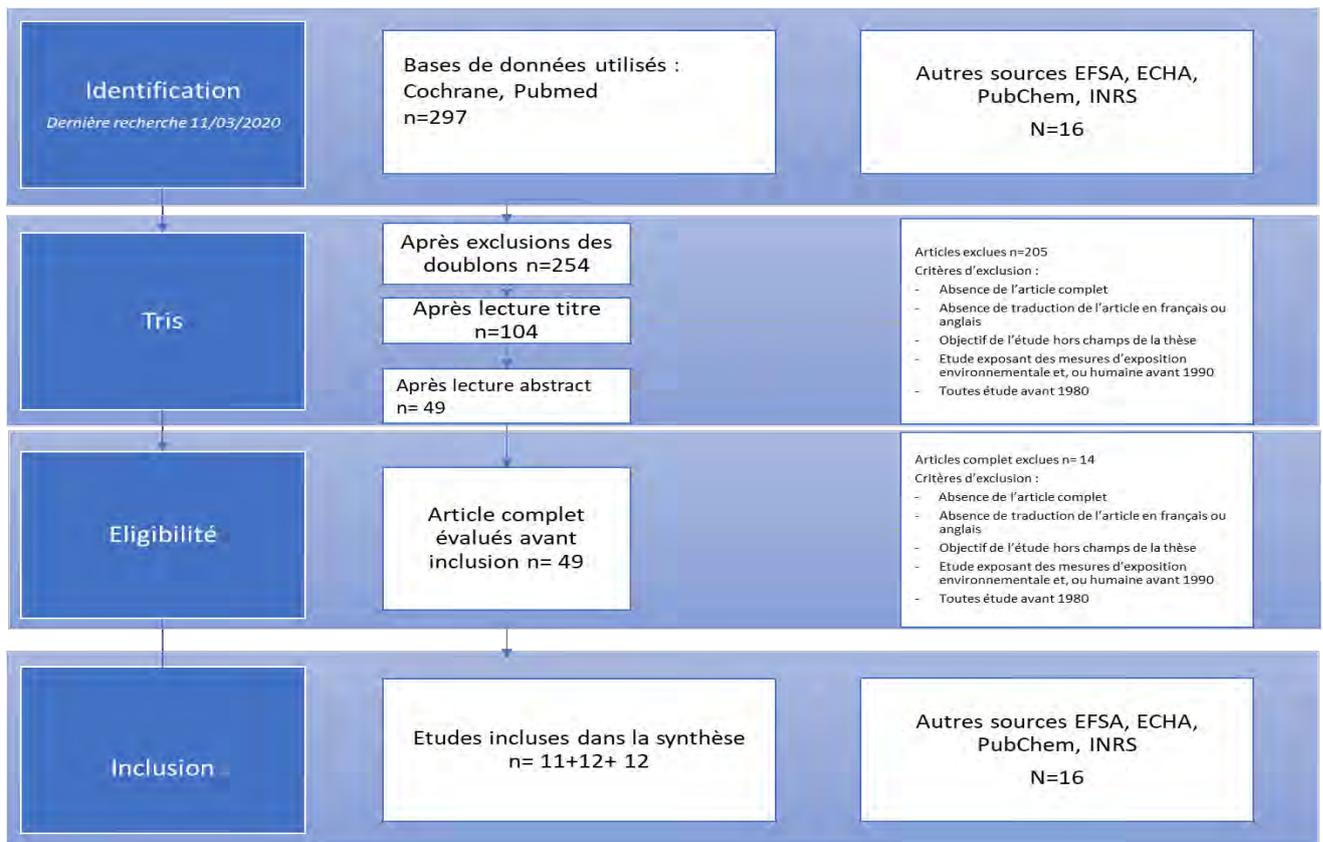
#### b. Littérature Grise :

Les 16 documents en question sont inclus directement dans la revue finale en complément des articles déjà inclus de la littérature.

Ces documents ont été utilisés en complément de notre travail de revue afin d'étayer notre discussion et n'ont pas bénéficié du processus d'analyse détaillé auquel nous avons soumis les articles de la revue.

Nous avons jugé ce processus non pertinent dans la démarche au vu des divers formats rencontrés et de l'utilisation parcellaire dans notre thèse de ces documents.

**Figure 1** : Diagramme en Flux. Sélection des articles inclus dans la revue.



## 2. Résultats de la revue des effets toxicologiques du Metam Sodium et du MITC sur l'Homme :

Après revue de la littérature, nous avons retenu dans cette thématique de travail 11 articles respectant l'ensemble de nos critères d'inclusions et d'exclusions.

Les études incluses vont de 1981 à 2016.

La grande majorité des données récupérées sur l'Homme est issue d'exposition accidentelle (10/11).

Sur les 11 études :

- 3 cases report simple
  - 1 suicide par ingestion de Metam Sodium
  - 1 dermatose probable de contact
  - 1 regroupement de case report isolé
- 7 séries de cas dont
  - 4 sur l'évaluation des symptômes suite à une exposition de Metam Sodium
  - 1 sur les conséquences psychologiques de l'accident de la rivière Sacramento 1991
  - 2 se focalisent sur l'étude d'un seul symptôme (dermatose et asthme respectivement)

- 1 étude de cohorte sur les cancers infantiles et l'exposition aux pesticides dont le MS

A noter un point important : 4 études sur 11 traitent d'un accident majeur, le déversement de 19500 gallons (74000 litres environs) de Metam Sodium dans la rivière Sacramento en juillet 1991 aux Etats Unis (59).

Pour rappel, le Metam Sodium est un produit phytosanitaire sous forme liquide (13), il n'y a donc pas de réaction respiratoire directement lié au Metam Sodium.

Les réactions respiratoires sont en majorité liées au Méthyl d'isothiocyanate comme expliqué dans l'introduction.

L'ensemble des résultats est inclus en Fig. 2.

**Fig. 2** Résultats de la revue des articles s'intéressant aux effets toxicologiques sur l'Homme du Metam Sodium et du MITC.

Numéro article	Nom de l'article	Auteurs	Date de parution	Type de l'étude	Objectifs	Méthodologie	Conclusion	Qualité de l'article/Biais	Grade HAS	Niveau de preuve
1	Fatal poisoning with methyl isothiocyanate	Sharma et al.	1981	Case report	Evaluation des effets aigus à forte dose par absorption digestive du metam sodium dans un contexte d'autolyse	Rapport d'un suicide au Metam Sodium et bilan de l'autopsie	Suicide par ingestion de méthyl isothiocyanate. Nécrose œsophage, estomac et duodénum à l'autopsie. Cliniquement, douleur rétrosternale, vomissement, perte de connaissance, épilepsie et choc.	Mise en évidence effet aigue a forte dose par ingestion du metam sodium. Mécanisme non connu.	C	4
2	Persistent Respiratory Health Effects After a Metam Sodium Pesticide Spill	James E. Cone, M.D.; Lee W ugofski, M.D.; John R. Balmes, M.D., F.C.C.P.; Rupali Das, M.D.; Rosemarie Bowler, Ph.D.; George Alexeeff, Ph.D.; and Dennis Shusterman, M.D.	1994	Série de Cas	Signaler l'occurrence de troubles respiratoires, y compris l'asthme induit par les irritants, chez les adultes vivants et travaillant à proximité d'un déversement environnemental du pesticide, metam sodium, après le déraillement d'un wagon-citerne	Population de 197 adultes exposé au déversement de metam sodium dans la rivière Sacramento en 1991 Critère d'évaluation : symptomatologie respiratoire basse déclenché dans les 7 jours de l'incident, persistant depuis plus de 3 mois.	Sur les 197 personnes, après évaluation clinique et paraclinique (HDLM, examen clinique et antécédents, spirométrie et test à la métacholine), 20 personnes présentent un asthme persistant à 11 mois du déversement et 10 ont présenté une exacerbation d'un asthme pré existant. Première mise en évidence d'un probable effet chronique suite à une exposition accidentelle	Étude bien construite avec éléments d'évaluation factuel objectif, potentiel biais de surestimation (majoration fortuite de l'asthme ou découverte pathologie)	C	4
3	Psychological, Psychosocial, and Psychophysiological Sequelae in a Community Affected by a Railroad Chemical Disaster	Rosemarie M. Bowler, Donna Mergler Guy Huel, and James E. Cone	1994	Etude cas Témoins	Évaluation socio psychologique et physiologique des conséquences de l'accident de renversement de metam sodium dans la rivière Sacramento.	Appariement 220 personnes volontaires exposé à l'accident de déversement à un groupe contrôle de 179 personnes non exposées. Evaluation sur la base d'un entretien ainsi que de critères physiologique (cortisol, pouls, Tension artérielle) et sur des scores psycho sociaux.	Majoration significative des scores évaluant le stress, l'anxiété, de la TA (systolique), du cortisol des cas vs témoins. Hypothèse du manque d'information immédiate voir contradictoire au moment de l'incident concernant les effets du Metam Sodium.	Biais de recrutement majorant potentiellement les résultats, groupe contrôle rémunérer, différents investigateurs durant cette étude avec potentiellement un biais de recueil de l'information.	C	3

Numéro article	Nom de l'article	Auteurs	Date de parution	Type de l'étude	Objectifs	Méthodologie	Conclusion	Qualité de l'article/Biais	Grade HAS	Niveau de preuve
4	Irritant Dermatitis Among Workers Cleaning Up a Pesticide Spill: California 1991	Denise Koo, MD, MPH et al.	1995	Série de cas	Evaluation de dermatite provoquée par une probable exposition au MITC chez des prisonniers exposés.	Population de 42 prisonniers ayant nettoyé la rivière Sacramento après l'accident de renversement de metam sodium (faunes et flores détruites suite à cet incident).	Dermatite de contact irritative chez des prisonniers : (27, 64%) au niveau des chevilles et des pieds. La sévérité de l'atteinte est directement corrélée au temps passé dans l'eau (moins de 3h : 40% symptomatique, 92% si au-delà de 11h).	Exposition directe avec lien dose/temps/effet. Potentiel biais de confusion. MS ? MITC ? Autres dérivés ?	C	4
5	A COMMUNITY-BASED EPIDEMIOLOGIC STUDY OF ACUTE HEALTH EFFECTS FROM A METAM-SODIUM SPILL ON CALIFORNIA'S SACRAMENTO RIVER	RICHARD A. KREUTZER, M.D., DAVID J. HEWITT	1996	Série de cas	Evaluation des symptômes aigus suite à un accident de déversement de metam sodium dans la rivière Sacramento en 1991	705 personnes identifiés symptomatiques (urgences, médecin traitant et refuge). Evaluation des symptômes déclarées	Symptômes déclarés : céphalées (63%, 445) ; irritation oculaires (338, 48,5%), VAS (293, 42%), et nasales (23%, 161), trouble respiratoire : dyspnée (27%, 189), oppression thoracique (156, 22%); Toux (97, 14%) ; sifflements (81, 11,5%) ; dermatologique : éruption cutanée (95, 13,5%) prurit (78, 11%).	Constat sur intoxication massive collective, éléments de fréquence potentiellement plus sensible. Potentiel biais de déclaration et de confusion.	C	4
6	Illnesses Related to Shank Application of Metam-Sodium, Arvin, California, July 2002	Michael O'Malley, MD, MPH Terrell Barry, PhD	2002	Série de cas	Evaluation et Mise en évidence d'un accident d'exposition communautaire a des vapeurs de MITC	Rapport de 252 cas symptomatique associés a une exposition au metam sodium et a son dérivé le MITC. 178 personnes étant des résidents et 74 des salariés d'une entreprise d'emballage de carottes à proximité. Evaluation des symptômes par interrogatoire directe rétrospectifs des résidents ou sur les données des urgences/médecins de villes.	Les symptômes sont les suivants : irritation oculaire ou respiratoire haute (173, 97% (résidents) ; 72, 98% (salariés)) ; céphalées, nausées et vomissements (71, 40% (résidents) ; 0 (salariés)) ; dyspnée, sifflement ou oppression thoracique (33, 18% (résidents) ; 0 (salariés)). Non-respect probable de la réglementation liée à l'usage du metam sodium (non application du water seal")	Biais de surestimation, étude rétrospective, interrogation des résidents.	C	4

Numéro article	Nom de l'article	Auteurs	Date de parution	Type de l'étude	Objectifs	Méthodologie	Conclusion	Qualité de l'article/Biais	Grade HAS	Niveau de preuve
7	Agricultural Pesticide Use and Childhood Cancer in California	Peggy Reynolds, Julie Von Behren	2004	Etude Cas Témoins rétrospective	Evaluation de la carcinogénicité in utero des expositions aux pesticides en Californie entre 1990 et 1997	Evaluation sur 2189 cas d'enfant ayant développé un cancer et appariés à 4335 contrôles, en Californie, de 1990 à 1997 et évaluation de l'exposition aux pesticides sur les 9 mois précédant leur naissance. Etude rétrospective basée sur registres cancers pédiatrique et exposition pesticide en fonction du lieu de vie des parents corrélé aux registres de densité d'utilisation de pesticides.	Majoration du risque de leucémie chez les populations d'enfants vivant sur les zones à forte exposition au Metam sodium (pour concentration supérieures au 50ième percentile : OR 2,05 (1,01-4,17)) sans relation dose-effet mise en évidence.	Manque de puissance important, difficulté à mettre en évidence un lien direct. Besoin d'étude complémentaire. Etude rétrospective, biais de confusion. Biais de sélection et d'information sur les différents contacts avec pesticides.	C	4
8	Modeling of Methyl Isothiocyanate Air Concentrations Associated With Community Illnesses Following a Metam-Sodium Sprinkler Application	Michael O'Malley, Terrell Barry, Marylou Verder-Carlos, and Andrew Rubin	2004	Série de Cas	Evaluation des symptômes aigus suite à un accident d'exposition communautaire au metam sodium et exploration du phénomène	Basé sur interrogatoire direct, plainte auprès de l'état, rapport des médecins de la communauté. 173 personnes identifiées. Une estimation des concentrations de MITC à l'aide d'un modèle prédictif a été réalisée ainsi que des modèles de dispersion.	Mise en évidence d'un changement météorologique imprévu (température et sens du vent). Majorité des cas (78,2) dans un rayon d'1/2 miles du champ avec une corrélation directe entre distance au champs et nombre de personne symptomatique. Symptômes décrits irritation de yeux ou du tractus respiratoire supérieur (132, 77.6%), symptômes aspécifiques (110, 64.7%), and symptômes respiratoire bas (34, 20.0%).	Biais de sélection, pas d'interrogation systématique, enquête rétrospective, biais éventuel de confusion. Modèle prédictif des valeurs de PITC (pas de valeurs réelles) éventuel biais de sur ou sous-estimation de l'exposition. Intérêt de ce type de modèle si information directe non obtenu.	C	4
9	Allergic Contact Dermatitis due to Dazomet Absorbed by Agricultural Rubber Boots	Chika Ohata and Mari Yoneda	2011	Case Report	Rapport d'un cas de dermatose au MITC	Description d'un cas de probable dermatose au MITC	Cas probable de dermatite de contact MITC	Faible (case report), 1 seul cas.	C	4

Numéro article	Nom de l'article	Auteurs	Date de parution	Type de l'étude	Objectifs	Méthodologie	Conclusion	Qualité de l'article/Biais	Grade HAS	Niveau de preuve
10	Fumigant-Related Illnesses: Washington State's Five-Year Experience	Jefferey L. Burgess; Barbara Morrissey	2013	Compilation Case Report	Evaluation des situations et risque à Washington concernant l'utilisation de divers produits phytosanitaire dont le MS	Compilation de case report dont le metam sodium : 9 cases report entre 1992 et 1996, utilisation agricole. revue basée sur les cas déclaré auprès du département de la santé de Washington.	3 cas d'exposition professionnelle avec contact direct cutanée du produit, brûlure cutanée chimique aux seconds degrés dans les 3 cas malgré rinçage rapide. 1 cas de dermite allergique de contact, initialement sensibilisé puis déclenché par le port des gants contenant du metam sodium. 5 cas présentant de symptômes non précisé (dyspnée, irritation cutanée et oculaire et nausées)	Manque de précision lors de l'évaluation des symptômes ne permettant pas d'établir un ordre de fréquence des symptômes.	C	4
11	Acute Metam Sodium Poisoning Caused by Occupational Exposure at a Flower Farm — Uganda, October 2016	Susan Nakubulwa, MSc1; Joy Kusiima, MHSR	2016	Série de Cas	Evaluation des symptômes aigus suite à un accident d'exposition professionnelle au metam sodium	Case report : accident d'exposition, 110 personnes symptomatiques dans une exploitation horticole en Uganda.	20% d'attaque (110 sur 562) - var 5% encadrement 28% ramasseur de fleurs. Symptômes déclarés : malaise, inconfort (74%; 81 of 110), dyspnée (45%; 50 of 110), irritations oculaires (45%; 50 of 110), and céphalées (34%; 37 of 110)	Faible (case report), bon référencement des symptômes en fonction des types de postes et de l'exposition.	C	4

a. Toxicité aigüe chez l'Homme :

i. *Intoxication par voie orale et respiratoire :*

Dans une série de cas parue en 1996 par Kreutzer et al. (59), suite à l'accident de déversement de Vapam (Metam Sodium) dans la rivière Sacramento en 1991. Il nous est rapporté 705 cas symptomatiques sur les registres des urgences, médecins traitant et refuges mis en place autour de cet évènement dans la communauté vivant à proximité du lieu du déversement. Il est mise en évidence en majorité des céphalées (63%, 445) ; des irritations oculaires (338, 48,5%), ainsi que des Voies Aériennes Supérieures (VAS) (293, 42%), et nasales (23%, 161), des troubles respiratoires «bas » : dyspnée (27%, 189), oppression thoracique (156, 22%) ; mais aussi de la toux (97, 14%) ; des sifflements (81, 11,5%) ; et sur le plan dermatologique : éruption cutanée (95, 13,5%) et prurit (78, 11%). Des potentiels biais d'informations sont probables au vu du modèle de l'étude. La majorité des victimes se serait intoxiquée par voie respiratoire ou orale avec plusieurs cas de contacts cutanés éventuels.

Dans une étude publiée en 2002 autour d'une enquête autour d'un accident d'exposition à Arvin en Californie par O Malley et al. (60) suite à un épandage de Metam Sodium, les vapeurs de MITC se seraient diffusées au niveau des résidences et des entreprises de proximité. Il a été mis en évidence par des interrogatoires directs ou indirects (recueil d'information auprès du système de soin local) l'existence de 252 personnes symptomatiques vivant à proximité dont 74 personnes provenant de la même entreprise travaillant à proximité du lieu de l'épandage. Les symptômes sont les suivants : irritation oculaire ou respiratoire haute (173, 97% (résidents) ; 72, 98% (salariés)) ; céphalées, nausées et vomissements (71, 40% (résidents) ; 0 (salariés)) ; dyspnée, sifflement ou oppression thoracique (33, 18% (résidents) ; 0 (salariés)). Un non-respect probable des règles d'application est rapporté par les auteurs. Les voies d'intoxications suspectées sont par inhalation et par voie orale.

Dans une série de cas étudiée par la même équipe publiée en 2004 (O Malley et al.) (61), il est mis en évidence suite à un accident d'exposition probable lié à un épandage de Metam Sodium, 173 personnes identifiées comme symptomatiques: irritation oculaire ou respiratoire haute (132, 77.6%), symptômes aspécifiques (céphalées, nausées et vomissements) (110, 64.7%), et dyspnée, sifflement ou oppression thoracique (34, 20.0%). Il est à noter que l'équipe a modélisé la dispersion du MITC dans l'air avec une corrélation directe mise en évidence entre les cas symptomatiques et la distance du site d'épandage (78.2% des personnes à moins d'1/2 miles du champ). Certaines des causes identifiées par l'équipe seraient les conditions météorologiques (vent et chaleurs importantes imprévus). Les voies d'intoxications suspectées sont par inhalation et par voie orale.

Enfin, une dernière série publiée en 2016 par Nakubulwa et al. (62) de cas s'intéresse à l'accident d'exposition au MITC suite à l'utilisation de metam sodium dans une ferme horticole en Ouganda. 110 personnes symptomatiques pour 562 présentes sur le site. La prévalence est corrélée à l'exposition (seulement 5% de personnes symptomatiques au niveau de l'encadrement contre 28% chez les ramasseurs de fleurs (qui sont de plus les plus nombreux)). Les symptômes rapportés par ordre de fréquence sont les suivants : symptômes

aspécifiques (malaises, fatigues, nausées.) dans 74% des cas (81 sur 110) ; dyspnée dans 45% des cas (50 sur 110), et céphalées dans 34% des cas (37 sur 110). Un mauvais respect des règles de sécurité est suspecté (délais de réentrées non respectés).

Un cas d'intoxication aigüe massif par ingestion de MITC est décrit dans la littérature, publié en 1981 par Sharma et al. (63) . Il s'agit d'une autolyse ayant entraîné le décès rapide de la personne, les symptômes suite à la prise sont les suivants : Douleur rétrosternale, vomissements, perte de connaissance, crise convulsive, choc. L'autopsie met en évidence une nécrose du système digestif « haut » (œsophage, estomac et duodénum). Le mécanisme d'action est inconnu, probablement multifactoriel.

*ii. Exposition Cutanée :*

4 études s'intéressent spécifiquement aux symptômes cutanés associés à une exposition au Metam Sodium et, ou au MITC.

Dans une étude parue en 1995 (64) par Koo et al., est détaillé une analyse d'une série de cas de dermatites de contact irritatives dans un groupe de 42 prisonniers exposé lors du nettoyage de la rivière Sacramento qui a suivi le déversement de Metam Sodium. Il est rapporté au sein de ce groupe des symptômes cutanés (27, 64%) localisés au niveau des chevilles et des pieds. La sévérité de l'atteinte est directement corrélée au temps passé dans l'eau (moins de 3h : 40% symptomatique, 92% si au-delà de 11h).

Dans une autre série de cas (59) publié en 1996 par Kreutzer et al. autour du même accident de déversement, mais dans la population générale cette fois ci, il est rapporté 13,5% de dermatoses sans précisions (localisations, contact cutanée ou non) sur les 705 personnes symptomatiques.

Un Cas d'allergie de contact probable au MITC chez un salarié nous est décrit par Ohata et Yoneda en 2011 (65), ce salarié se serait sensibilisé à ce produit car il aurait déclenché à distance de l'exposition initiale des poussées d'eczéma de contact au contact de ses bottes qui contenait du MITC du précédent traitement. Il n'y a pas eu de réalisation de tests épicutanés.

Dans une étude regroupant un certain nombre de case report de plusieurs pesticides dans la région de Washington de 1992 à 1996 par Burgess et al. (66), il est décrit 3 cas d'exposition professionnelle au Metam Sodium avec contact direct cutané du produit qui aurait entraîné une brûlure cutanée chimique au second degré dans les 3 cas malgré un rinçage rapide décrit. Il est aussi rapporté dans cet article, un cas de dermatite allergique de contact probable, initialement sensibilisé puis déclenché par le port des gants contenant du metam sodium suite à un précédent traitement. Il n'y a pas eu de réalisation de tests épicutanés.

iii. Littérature grise :

En complément de ces articles, le rapport de la MSA Phyt'attitude rapporte 14 signalements d'événements indésirables en lien avec le Metam Sodium entre 1997-2016/17. (67) 2 de ces signalements ont été considérés comme douteux par l'expert et non inclus dans l'analyse. Sur les 12 restants, 1 était une exposition mixte et 2 ont été considérés comme obsolètes (inclus en 1997 pour une spécialité du Metam sodium non commercialisé actuellement). Sur les 9 dossiers restants, les symptômes sont les suivants : « Vingt-cinq symptômes sont déclinés avec principalement des symptômes cutanés (36%) avec des brûlures cutanées / nécroses, des dermatites de contact, un érythème / rash, une irritation cutanée, une phlyctène et un prurit, des symptômes neuro-sensoriels-oeil (16%), hépato-digestifs (12%), neurologiques neuro-musculaires (12%), neuro-sensoriels-nez (12%), cardiovasculaires (8%) et respiratoires (4%) sont également rapportés. ». L'activité la plus exposante mise en évidence est l'application mécanisée du produit. L'imputabilité de ces symptômes au MS et au MITC est forte.

b. Toxicité chronique chez l'Homme du Metam Sodium et du MITC :

Dans une étude publiée en 1994 par CONE et al. (68), cette équipe recherche l'éventuelle persistance de l'asthme chez des adultes exposés et symptomatiques (symptômes respiratoires « bas » dans les 7 jours ayant suivi le déversement) au moment de l'accident de la rivière Sacramento de 1991. Sur une série de cas de 197 personnes, après évaluation clinique et paraclinique (HDLM, examen clinique, recherche des antécédents, spirométrie et test à la métacholine), 20 personnes présentent un asthme de novo persistant à 11 mois du déversement et 10 présentent une exacerbation d'un asthme préexistant. Il n'existe pas de groupe contrôle dans cette étude ni de taux d'incidence de l'asthme sur la période en question dans la région exposée créant un potentiel biais de résultats.

Une étude Cas Témoins publiée en 1994 par BOWLER et al. (69). 2 autres études complémentaires ont été réalisées et publiées sur le même recueil de données par la même équipe (70), (71). Cette équipe s'est intéressée à l'évaluation du retentissement psychologique, social et physiologique suite au déversement de 1991 dans la rivière Sacramento. Il est rapporté une majoration significative des scores évaluant le stress lié à l'environnement (Environmental Worry scale 34.8 +/- 8.9 vs 31.1 +/- 7.6,  $p < 0.05$ ) l'anxiété (Mood scale 21.6 +/- 9.4 (témoins) ; 17.4 +/- 6.9 (contrôle),  $p < 0.05$ ) mais aussi de la TA systolique (131 +/- 21 mmHg vs 125 +/- 17 mmHg,  $p < 0.05$ ), du différentiel de cortisol (T1-T2 témoins vs T1-T2 contrôle,  $p < 0.001$ ) des cas vs témoins.

Une étude de cohorte publié en 2004 par Reynolds et al. (72) tente de mettre en lien la survenue de cancer de l'enfant à différents pesticides dont le Metam Sodium. C'est une étude rétrospective basé sur les registres de cancers pédiatrique en Californie et l'exposition pesticide en fonction du lieu de vie des parents corrélée aux registres de densité d'utilisation de pesticides. Il est mis en évidence une majoration du risque de leucémie chez les populations d'enfants vivant sur les zones à forte exposition au Metam sodium pour des concentrations supérieures au 50ième percentiles avec un OR 2,05 (IC 1,01-4,17) sans relation dose-effet mise en évidence. Les auteurs soulèvent la problématique de biais

importants en particulier par manque de puissance ; ainsi que des résultats discordants (pas de lien dose effet pour le MS entre autres), avec un besoin d'étude complémentaire.

### 3. Résultats de la revue sur l'écotoxicité du Metam Sodium/MITC :

Cette thématique de travail regroupe l'ensemble des articles apportant des éléments de réponses sur les effets sur l'environnement du Metam Sodium et du MITC.

La très grande majorité des études s'intéressant à l'aspect environnemental sont des études d'optimisation de processus pour diminuer au maximum les pertes de MS ou de MITC dans les cultures et maintenir le produit dans les sols en zone efficace.

Certaines de ces études étaient néanmoins d'intérêt malgré des objectifs principaux hors du champ de la thèse, nous avons conservé ces articles et n'avons traité que la partie nous concernant.

12 articles publiés entre 2003 et 2017 ont été retenus.

Ils sont répartis de la manière suivante :

- 1 revue des principales caractéristiques physico chimiques du MS.
- 4 articles rapportant des mesures environnementales
- 3 études expérimentales sur typologies de sols et MS
- 3 études sur impact de la biodiversité d'une exposition au MS
- 1 revue de la littérature sur les GAPs (Good Agricultural Practices)

L'ensemble des résultats est disponible en figure 3.

Figure 3. Résultats de la revue sur l'écotoxicité du Metam Sodium et du MITC

Numéro	Titres	Auteurs	date de parution	Type de l'étude	Objectif	Méthodologie	Conclusion	Qualité de l'article	Grade HAS	Niveau de Preuve scientifique
1	Formation and Extraction of Persistent Fumigant Residues in Soils	MINGXING UO, SHARONK. PAPIERNIK, WEIZHENG, SCOTTR. YATES	2003	Etude expérimentale	Investigation de la persistance dans différents sols des résidus de 3 pesticides (1,3 dichloropropène, chloropicrine, MITC)	Implantation de MITC à différents dosages dans 3 sols différents (composition contrôlé) pendant 30 jours en conditions contrôlées. Les paramètres étudiés ont été les suivants : température, durée d'application, hygrométrie, ... Extractions réalisé par différents solvants.	Relation dose effet entre la dose du produit et la quantité de résidus. La Température est un facteur majorant la formation de résidus pour le MITC entre 20 et 35° néanmoins La quantité de matière organique majeure la quantité de résidus persistant dans le sol. Les sols argileux et humeux favoriseraient la formation et la persistance de résidus. L'hypothèse serait que les pesticides serait "piégé" au niveau de microspore du sols.	Différents types de sols, différents solvant, paramètres contrôlés. Applications plus concentré que l'utilisation en champs. Difficulté à extrapoler en utilisation courante. Eléments contradictoires dans les résultats.	NR	NR
2	Leaching Potential of Persistent Soil Fumigant Residues	MINGXING UO, SCOTTR. YATES, WEIZHENG, AND SHARONK. PAPIERNIK	2003	Etude expérimentale	Evaluation du potentiel de passage de résidus de 3 pesticides dans les nappes	Mise en place de colonne avec récupération des eaux effluentes plus ou moins associé à des matières organiques ou de l'ammonium thiosulfate (engrais). Paramètres contrôlés	Majoration proportionnelle des résidus dans les eaux récupérées en fonction de la quantité d'eau initiale (à grand volume diminution de la concentration).	Conditions de laboratoire ne permettant pas de conclure sur l'utilisation usuel. Nombreux facteurs de confusions. Multiplicité des éléments analysés.	NR	NR
3	Ecotoxicity of 1,3-dichloropropene, metam sodium, and dazomet on the earthworm Eisenia fetida with modified artificial soil test and natural soil test	Liangang Mao & Lan Zhang & Yanning Zhang & Hongyun Jiang	2017	Etude expérimentale	Evaluation des conditions optimales de tests pour l'écotoxicité et des paramètres influant sur cette toxicité du 1,3 D, du MS et du DZ sur sols artificiel et naturels sur Eisenia foetida (ver de terre)	Les vers sont un bon reflet de la toxicité environnemental des produits phytosanitaires. Etude de la mortalité sur 2 sols à différents seuils d'humidité (100% à 0%) pendant 8 semaines puis sur sol à humidité optimisé à différentes concentrations de MS, DZ et 1,3D. Evaluation de la mortalité à 2 semaines.	LC50 du MS pour E. foetida sur sols artificiel : 0.72 (0.35 to 1.44) mg a.i. kg <sup>-1</sup> soil LC50 du MS pour E. foetida sur sols naturels : 0.67 (0.33 to 1.33) mg a.i. kg <sup>-1</sup> soil. Ces seuils sont considérés comme fortement toxique.	Objectif principal hors thèse (standardisation méthodologie).	NR	NR

Numéro	Titres	Auteurs	date de parution	Type de l'étude	Objectif	Méthodologie	Conclusion	Qualité de l'article	Gra de HA S	Niveau de Preuve scientifique
4	Effects of fumigation with metam-sodium on soil microbial biomass, respiration, nitrogen transformation, bacterial community diversity and genes encoding key enzymes involved in nitrogen cycling	Jun Li, Bin Huang, Qiuxia Wang Yuan Li, Wensheng Fang, Dawei Han a, Dongdong Yana, Meixia Guo, Aocheng Cao	2017	Etude expérimentale vs contrôle.	Evaluation des effets des fumigations de MS sur la biomasse microbienne et les modifications de milieu et l'impact sur la diversité microbienne	Expérimentation sur 66 jours vs contrôle. Prélèvement sol naturel, contrôlé, puis exposé a du MS à différentes concentrations. Evaluation de l'évolution de la respiration du substrat, les taux de nitrogène les concentrations en NH4 +N and NO3 --N ainsi que l'évolution de la population microbienne et de sa diversité.	La demie vie du MITC à faible et forte dose est de 10.51 h and 9.93 h, respectivement Le métam-sodium provoquerait à court terme l'inhibition de SIR, MBN et NH4+ -N. Le métam-sodium réduirait l'abondance du nombre total de bactéries et de champignons. Le métam-sodium aurait un impact significatif sur la diversité de la communauté bactérienne et modifie la flore bactérienne dominante.	Présence d'un groupe contrôle.	NR	NR
5	TOXICITY OF PESTICIDES ASSOCIATED WITH POTATO PRODUCTION, INCLUDING SOIL FUMIGANTS, TO SNAPPING TURTLE EGGS (CHELYDRA SERPENTINA)	SHANE RAYMOND DE SOLLA, KIMBERLEY ELIZABETH PALONEN, and PAMELA ANNE MARTIN	2013	Etude expérimentale vs contrôle	Evaluation de la toxicité de différents pesticides et le MS sur des œufs de tortue à différentes concentration	1- 110 œufs divisé en 4*x groupes (contrôle, pesticides à concentration usuelle, 5,5 fois la norme et 10 fois la norme) avec Mélange de pesticide. Œuf mis en condition de champs puis traités. 2- 150 œufs en 5*x groupes (contrôle, 0,1 fois la norme de MS, 0,3 fois, 1 fois et 3 fois la norme)	Pas de différences significatives sur le groupe pesticides, taux d'éclosion de 95% pour contrôle vs 86,7%-90% pour les groupes de pesticides, de même pour les anomalies de développement. Pour l'exposition au MS : contrôle à 96,6% d'éclosions versus 0% tout autres concentrations confondus y compris 0,1 fois la concentration en champs.	Etude groupe important, vs contrôle, en conditions normale avec des doses de produits utilisé normalement en agriculture.	NR	NR
6	Determination of Methyl Isocyanate in Outdoor Residential Air near Metam-Sodium Soil Fumigations	James E. Woodrow, Jane T. LePage, Glenn C. Miller, and Vincent R. Hebert	2014	Rapport de Mesures environnementale	Evaluation du risque d'exposition au MIC et MITC en zone résidentiel à proximité des fumigations de MS	3 zones de mesure en zone résidentielle à proximité de zone agricole des taux de MIC et de MITC, sur 24h. Analyse en laboratoire contre témoins dans les 5 jours du prélèvement.	Jusqu'à 7% de dégradation du MITC en MIC (demie vie courte), probable co-exposition au MITC et MIC. Demie vie rapporté du MIC de 66h. Pic de MITC le matin, pic de MIC en après-midi. Sur les 68 mesures réalisés MIC présent dans 90% des mesures, et supérieurs au seuil dans 20%des cas. nécessité de contrôle de ces fumigations et des zones tampons entre exploitation et champs.	Mesures réalisées sur une seule journée. Pas de vision sur l'ensemble de la campagne de traitement. Méthode utilisé : émissions MITC importantes	NR	NR

Numéro	Titres	Auteurs	date de parution	Type de l'étude	Objectif	Méthodologie	Conclusion	Qualité de l'article	Gra de HA S	Niveau de Preuve scientifique
7	Comparison of field methyl isothiocyanate flux following Pacific Northwest surface-applied and ground-incorporated fumigation practices	Matt H Little, Jane LePage, David A Sullivan and Vincent R Hebert	2012	Rapport de Mesures environnementale	Evaluer et comparer les niveaux d'émissions et le total cumulatif des pertes de MITC dans des conditions typiques d'utilisation entre la fumigation par pivot central et fumigation par injection des sols.	Disposition de matériel permettant des prélèvements atmosphériques durant la fumigation et pendant 4 jours post traitement autour des 2 zones étudiés (injecté, et par pivot). Des contrôles sont envoyés aux analyses.	Pic d'émissions du pivot à 138ppb contre un pic à 26ppb pour l'injection. Estimation de 47% de perte par volatilisation contre 13% avec la méthode injectée. Variation d'émissions probablement en lien avec température comme démontré dans étude expérimentale. La technique par injection permettra de diminuer de manière importante les expositions résidentielles	Evaluation réalisé sur le même champ à la même période, sols similaires en composition. Réalisé en condition d'utilisation normale. Prise en compte de la météo. Quantité de produits utilisés différentes. Problématique de la contamination intersites	NR	NR
8	Reduction of Methyl Isothiocyanate Atmospheric Emissions after Application of Metam Sodium by Shank Injection	Husein A. Ajwa, David A. Sullivan, Mark T. Holdsworth, Ryan D. Sullivan, and Shad D. Nelson	2013	Meta analyse ? Regroupement d'études évaluant l'efficacité des bonnes mesures en agriculture	Evaluation des bonne mesure (compaction des sols, "water seal", profondeur d'injection proposé par l'EPA sur la volatilisation du MITC dans l'atmosphère	1- études de différente technique de compaction des sols et leurs effets sur les émissions atmosphérique de MITC 2- Evaluation de water seal intermittent sur 48h après injection de MS et leurs effets sur les émissions de MITC 3- 3 études sur 2 champs respectivement chacune sur l'évaluation des bonne pratiques et les émissions de MITC faisant varier les paramètres recherché (water seal, nombre, compaction et méthode, profondeur d'injection, sous diverses conditions climatiques).	Demi-vie metam sodium 1-7h environ. Différences significative sur les émissions de MITC water seal vs pas de water seal, Les méthodes de compaction ne présentent pas de différences significatives entre elles et a elles seules ne présente pas une efficacité remarquable (30-39% d'émissions de MITC sur les différents modèles), les variations de températures semblent toujours être un facteur majeur d'émissions.	Etudes nombreuses sur différents états avec différents opérateurs sur une dizaine d'année. Biais de résultat, problématique de comparabilité inter étude. Force des résultats similaire à l'ensemble de ces études sur l'utilisation des "water seal"	NR	NR
9	Determination of Methyl Isothiocyanate in Air	JAMES E. WOODROW, JAMES N. SEIBER, JAMES	2008	Rapport de Mesures environnementales	Détermination des taux atmosphérique d'isocyanate suite	Mesure environnementale sur 2 champs (un plastifié et un à l'air libre) pendant 48h par période de 4h (prélèvement	Emission moyenne sur l'ensemble de l'étude : 0.3-114 µg/m3 (avg: 34 µg/m3). Très inférieurs à d'autres	Etude de faible puissance à confronter à de	NR	NR

Numéro	Titres	Auteurs	date de parution	Type de l'étude	Objectif	Méthodologie	Conclusion	Qualité de l'article	Gra de HA S	Niveau de Preuve scientifique
	Downwind of Fields Treated with Metam-Sodium by Subsurface Drip Irrigation	S. LENOIR, AND ROBERT I. KRIEGER			à épandage du MS par irrigation au goutte à goutte	atmosphérique), des témoins ont été adressé au laboratoire d'analyse	méthodologie de fumigation de surface.	nouvelle expérimentation.		
10	Emission, distribution and leaching of methyl isothiocyanate and chloropicrin under different surface containments	Y. Zhang , D. Wang	2007	Etude expérimentale	Evaluation des émissions de MITC et de CP atmosphérique et dans les eaux de ruissellement en fonction de différentes méthodes d'isolation	En laboratoire, études sur colonne de sol isolé et identique. 3 colonnes : pastique sans irrigation, pastique avec irrigation mesuré, et 5 jours d'irrigation intensive sans plastique. Mesure atmosphérique et dans les eaux d'aval.	Perte de 45% (tarp sans eau), 30% (tarp et eau) et 0,3% (water seal 3,5cm) de MITC. Rôle majeure du water seal post injection immédiate dans les phénomènes de ruissellement du produit (3,7 % de ruissellement, 90% des quantités de MITC retrouvés dans les eaux de récupération le sont dans les premières 24h)	Problématique soulevé : Balance des émissions atmosphérique vs problématique des nappes	NR	NR
11	Methyl Isothiocyanate Residential Community Air Assessment for South Franklin County, Washington	J. H. Merriman Æ V. R. Hebert	2007	Rapport de Mesures environnementale	Détermination de concentrations atmosphérique résidentielles de MITC durant 30 jours pendant la période des traitement (sept-oct)	Pose de 5 postes de mesures au MITC atmosphérique pendant 30 jours, chaque mesure est de 2 journées de 12h.	Concentration moyenne retrouvé de 3,3ppb soit au-delà des seuils de l'EPA de 1ppb pour les expositions subchronique avec un pic a 22ppb pour une concentration moyenne de 12h.	Bonne reproductibilité des mesures, système de contrôle fonctionnelle, mesure de nuit non évalué à priori. Jours d'intempérie pris en compte. Arrêt des mesures au quasi pics des expositions.	NR	NR
12	Physical, chemical and environmental properties of selected chemical alternatives for the pre-plant use of methyl bromide as soil fumigant	RUZO, LUIS O.	2005	Revue physico chimique	Evaluation des alternatives au méthyl Bromide, interdit du fait de son effet sur l'ozone	Revue de la littérature concernant alternative au méthyl Bromide. Pas de méthodologie claire retrouvés ce jour.	Dérivé du MS varie en fonction du pH : si basique : soufre et MITC, si acide : carbone disulfide, méthylamine, MITC. En Culture, dégradation totale et volatilisation du MITC est complet à 4 semaines ; sa dégradation est favorisée par les matières organiques, ainsi que les températures élevées.	Revue appuyée sur bibliographie, aujourd'hui ancienne. Bonne base physico chimique.	NR	NR

a. Présence de Résidus persistant de MS/MITC dans les sols :

Il est classiquement considéré que le Metam sodium et le MITC ne font peu ou pas de résidus (73).

Une étude expérimentale réalisée en 2003 par Guo et al. (74) explore à l'aide de colonnes de terre aux conditions contrôlées, la persistance de MITC au bout de 30 jours dans les colonnes. La présence de résidus serait selon cette étude proportionnelle à la quantité de produit injecté. Elle serait majorée si le sol est de type argileux, ainsi que riche en matière organiques et en limon. La température aurait un rôle majorant ainsi que l'hygrométrie du sol. L'hypothèse poursuivie serait la formation de « microspores » qui associeraient eau, limon et, ou argile et captureraient le MITC. Un des biais principaux de cette étude est l'absence de conditions réelles, car réalisé en milieu clos, avec des concentrations de MITC plus importantes que l'usage habituel qui pourraient fausser le résultat.

b. Infiltration des eaux :

Un autre élément important de l'écotoxicité d'un produit phytosanitaire est sa « capacité » d'infiltration des sols ou « leaching ».

Un article publié en 2003 par Guo et al. (75) explore cette possibilité pour le MITC de manière expérimentale. Un système de colonnes est à nouveau mis en place avec des paramètres contrôlés et un système de récupération des eaux d'infiltrations. Pour le MITC il est noté une majoration proportionnelle de son passage dans les eaux en fonction de la quantité d'eau initiale. Biais en lien avec la nature expérimentale de l'étude, à confronter aux données en conditions d'utilisation.

Une seconde étude expérimentale nous est proposée par Zhang et al. publié en 2007 (76) analysant à l'aide de colonnes de terre, avec récupération des eaux, les différentes techniques de limitation des émissions de surface. Il est rapporté une perte de 45% du MITC avec tarp (bâche plastique recouvrant les sols) sans eau, de 30% avec tarp et eau et de 0,3% avec water seal (arrosage important de surface) de 3,5cm d'épaisseur. Néanmoins, rôle majeur du water seal en post injection immédiate dans les phénomènes de ruissellement du produit (3,7 % de ruissellement). A noter que 90% des quantités de MITC mises en évidence dans les eaux de récupération le sont dans les premières 24h. Biais en lien avec la nature expérimental de l'étude, à confronter aux données en conditions d'utilisation.

En complément, nous avons en France le rapport de Phytopharmacovigilance de l'ANSES de décembre 2018 reprenant, entre autres, les mesures de MS et de MITC dans les eaux souterraines en France entre 2007 et 2017 (12). Le MS en Métropole n'a jamais été mis en évidence dans les eaux souterraine dans cette période, Le MITC est détecté à 3 occurrences. 1 analyse sur 753 en 2008, rapporte un taux supérieur à 0.1 microgramme par litre (concentration élevée sur cette occurrence 100,950 microgramme par litre, traduisant un potentiel incident sur ce point de mesure non détaillé dans le document). En 2010, 1 analyse sur 3232 à 0.1 microgramme par litre et 1 analyse sur 2392 en 2016 rapporte un taux supérieur à 0.1 microgramme par litre. Il n'est pas mis en évidence de MITC sur les prélèvements réalisés entre 2010 et 2017 dans les DOM.

c. Les effets du MS et du MITC sur la faune et le microbiome :

Une étude évalue la toxicité de différents pesticides et du MS sur des œufs de tortue à différentes concentrations par De Solla et al. publié en 2014 (77) . Il est montré que le taux d'éclosions des œufs de tortue est de 96.6% pour le contrôle versus 0% pour le MS à toutes autres concentrations confondues y compris 0,1 fois la concentration en champ.

Une seconde étude expérimentale s'intéresse à l'écotoxicité de plusieurs pesticides dont le Metam Sodium sur un ver de terre, Eisenia fetida sur différents types de sols par liangang Mao et al. publié en 2017 (78). La LC50 du MS pour E. foetida sur un sol artificiel est de « 0.72 (0.35 to 1.44) mg a.i. kg<sup>-1</sup> soil ». La LC50 du MS pour E. foetida sur sols naturels est de « 0.67 (0.33 to 1.33) mg a.i. kg<sup>-1</sup> soil ». Ces seuils sont considérés comme fortement toxiques. Pour rappel, la LC50 ou CL50 est la concentration létale médiane (décès de 50% de la population d'animaux sur 4h d'exposition généralement). L'objectif principal de cette étude est hors thèse (modélisation d'une méthodologie d'évaluation de la LC50 pour les vers de terre E. F.)

Un troisième article publié en 2017 par Li et al. (79) s'intéresse aux effets sur la biodiversité du microbiome du sol d'une fumigation de Metam Sodium. Le métam-sodium provoquerait à court terme l'inhibition de SIR, MBN et NH<sub>4</sub><sup>+</sup> -N. Le métam-sodium réduirait l'abondance du nombre total de bactéries et de champignons. Le métam-sodium aurait un impact significatif sur la diversité de la communauté bactérienne et modifie la flore bactérienne dominante.

En complément, suite à notre entretien avec la MSA, un incident non documenté dans la littérature de déversement, à priori par ruissellement, de Metam Sodium datant du 23 octobre 2010 qui aurait, entre autre décimé 130 tonnes de truites d'un élevage de pisciculture et pollué 12 km de rivière en Bretagne décimant la faune aquatique (80).

De plus, l'accident de déversement dans la rivière Sacramento de 1991 décrit une décimation très importante de la faune locale (59), ayant nécessité un nettoyage des poissons morts (64).

d. Résultats de mesures atmosphériques en zone résidentielle :

La publication de 2007 par Merriman et al. (81) Décrit une campagne de mesure en zone résidentielle sur 30 jours à raison de 2 mesures de 12h par jour par point de mesure (5 points). La concentration moyenne de MITC rapportée est de 3,3ppb soit au-delà des seuils de l'EPA de 1ppb pour les expositions sub-chroniques avec un pic à 22ppb pour une concentration moyenne de 12h. En biais éventuel, il est notable de remarquer que la campagne de prélèvement s'arrête quasi aux pics des mesures rapportées. Les journées d'intempérie ont été prise en compte dans les mesures, sous estimant peut-être le résultat global.

Un article de Woodrow et al. publié en 2014 (82) soulève un point intéressant : La dégradation dans l'atmosphère de MITC en Methyl Isocyanate qui est connu pour la catastrophe de Bophal du 3 décembre 1984 (27). Il est mis en évidence sur les mesures

réalisées en zone résidentielle jusqu'à 7% de dégradation du MITC en MIC dans l'atmosphère. Sur les 68 mesures réalisées, le MIC est présent dans 90% des mesures, et supérieur au seuil dans 20% d'entre elles. Les auteurs insistent sur la nécessité de contrôle de ces fumigations et des zones tampons entre exploitation et champ. A noter plusieurs biais éventuels : mesure sur une seule journée sans vision de l'ensemble de la campagne de traitement, et une typologie de culture traitée historiquement par pivot centrale qui est connu pour majorer les émissions atmosphériques (83).

e. Les modalités d'utilisation du Metam Sodium et leur impact sur l'écotoxicité : Une étude de 2012 par Littke et al. (83) compare les méthodes de fumigation par pivot central et les méthodes d'injections du Metam Sodium dans les sols traités. Il est noté des pics d'émissions atmosphériques de la technique par pivot de 138ppb contre un pic à 26ppb pour l'injection. L'étude estime 47% de perte par volatilisation contre 13% avec la méthode injectée. Il est noté des variations des émissions au fil de la journée probablement en lien avec la température (1). Les auteurs estiment que la technique par injection permettrait de diminuer de manière importante les expositions résidentielles. Biais éventuel sur la quantité de produit utilisé (moins de produit utilisé par injection), éventuel problème de la contamination intersites (expérience réalisée en champ sur la même parcelle).

Une Revue de la littérature réalisée par Ajiwa et al. publié en 2013 (56) évalue au travers de différentes études, les méthodes permettant une éventuelle réduction des émissions atmosphérique de MITC après application du Metam Sodium. Il est décrit une différence significative sur les émissions de MITC water seal vs pas de water seal. Les méthodes de compaction ne présentent pas de différences significatives entre elles (30-39% d'émissions de MITC sur les différents modèles). Pour les auteurs les variations de températures semblent toujours être un facteur majeur d'émissions.

Une troisième étude publiée en 2018 par Woodrow et al. (84) s'intéresse à une 3<sup>ème</sup> méthode d'utilisation du Metam Sodium par « Drip Irrigation » (goutte à goutte). L'émission atmosphérique moyenne de MITC sur l'ensemble de l'étude est entre 0.3-114 µg/m<sup>3</sup> (moyenne : 34 µg/m<sup>3</sup>). Les auteurs concluent que cette méthode, en termes d'émissions atmosphérique, est très inférieure à d'autres méthodologies de fumigation de surface (Pivot).

#### 4. Effets Toxicologiques In Vivo/In vitro du Metam Sodium et du Méthyl d'isothiocyanate

Cette thématique de travail regroupe les études in vivo (animal) ou in vitro cherchant à démontrer les effets biologiques du Metam Sodium et du MITC.

Il existe des biais communs à l'ensemble de cette typologie d'étude :

- Il est toujours difficile d'extrapoler vers l'Homme sur ce type d'étude.
- La majorité de ces études sont de petites tailles (coût de développement important).

Nous avons 12 articles sélectionnés suite à la revue :

- 7 études traitant de la potentielle immunotoxicité du Metam Sodium/MITC :
- 1 Etude traitant de l'éventuelle génotoxicité du MS/MITC
- 2 études s'intéressant aux anomalies du développement potentielles déclenchées par le MS/MITC
- 2 études traitant des potentiels troubles de la fertilité associés au MS/MITC

Point important : plusieurs équipes récurrentes reviennent dans cette revue avec « des suites » d'articles qui explorent les hypothèses mises en exergue par les articles précédents. Pour faciliter la compréhension nous traiterons chronologiquement les articles au sein de chaque sous-section.

Comme développé dans la partie méthodologie, nous avons simplifié sur cette section certains éléments de physiopathologie et de biologie cellulaire afin de nous concentrer sur la partie clinique de ces articles.

L'ensemble des résultats de cette sous-section est disponible en Figure 4.

Figure 4. Résultat de la revue sur les effets toxicologique in vivo/in vitro du MS et du MITC.

Numéro	Nom de l'article	Auteurs	Date de parution	Type de l'étude	Objectif	Méthodologie	Conclusion	Qualité de l'article	Grade HAS	Niveau de Preuve
1	Immunotoxicological Characteristics of Sodium Methylthiocarbamate	STEPHEN B. PRUETT, DONNA B. BARNES, YUN-CHENG HAN, AND ALBERT E. MUNSON	1991	Etude Toxicologie In Vivo	Evaluation des effets immunologiques du metam sodium chez la souris	1- gavage et injection dermique avec solution de SMD de souris sur différentes périodes temporelles à 300mg/kg (3, 5, 10, 14 jours). 2- gavage à différents dosage (50-300mg/kg) sur 7 jours. Mesure des populations lymphocytaire, du poids de l'animal ainsi que du poids de la rate, du thymus, foie et rein a été déterminée pour chaque souris à la fin de chaque étude.	Effet immunosuppresseur chez la souris. Diminution activité NK cell, diminution significative de la taille du thymus et majoration significative de la rate. Majoration significative des neutrophiles et diminution des lymphocytes en particulier NK. Ces modifications sont les plus importantes à J10 et vont vers la normalisation à J14 traduisant un probable mécanisme de défense. Mécanisme du SMD sur le thymus probablement non ciblés (ensemble des populations thymiques décroissent). Effet dose dépendant.	Mécanismes non évalués, petite population, pas de randomisation des souris initialement	NR	
2	Blockade of Ovulation in the Rat by the Fungicide Sodium N-Methylthiocarbamate: Relationship Between Effects on the Luteinizing Hormone Surge and Alterations in Hypothalamic Catecholamines	JEROME M. GOLDMAN, I TAMMY E. STOKER, RALPH L. COOPER, W. KEITH McELROY AND JOY F. HEIN	1994	Etude Toxicologie In Vivo	Définir chez la femelle rat l'effet du SMD et du MITC su le contrôle hormonal et l'ovulation et la relation entre ses effets et l'altération des catécholamine hypothalamique.	Injection a diffèrent dosage de SMD (0, 50, 100, 200, 300 mg/kg, or GnRH + 200 mg/kg) sur rat femelle. 3 expérimentation différentes, injection de SMD et dosage sérum chez rat ovariectomisé (dosage LH), injection de SMD chez rat femelle en cours de cycle et dosage à 3 temps des pics de LH, injection et dosage des catécholamines quasi immédiate après injection	Blocage de l'ovulation dose dépendante chez les rats ovariectomisés mais aussi les rattes avec cycles, redéclencher par injection de GnRH traduisant un blocage au niveau hypothalamique retrouvé lors du dosage des catécholamine hypothalamique sur pièce anatomique. Mécanisme a priori indirect évoqué (diminution de la norépinephrine, épinéphrine ainsi que de la DA faisant évoquer une inhibition de la dopamine-β-hydroxylase)	Faibles effectifs, objectifs multiples. Probable facteur intermédiaire non maîtrisé, diminution des hormones thalamique qq soit la voie d'administration MAIS trouble de l'ovulation uniquement sur l'administration injectable.	NR	
3	ROLE OF DECOMPOSITION PRODUCTS IN SODIUM METHYLDITHIOCARBAMATE-INDUCED IMMUNOTOXICITY	Deborah E. Keil, Eric L. Padgett, Donna B. Barnes, Stephen B. Pruet	1996	Etude Toxicologie In Vivo	Evaluation de l'immunotoxicité du SMD ainsi que de ses produits de réactions (MITC, Carbone disulfite et Méthylamine) sur des souris.	Gavage durant 5 jours de souris adulte et de rats de SMD à 300mg/kg, de méthylamine, de MITC et de carbone disulfite à dosage équimolaire. Majoration des dosages de méthylamine et de carbone disulfite pour	Pas de variation significative immunologique (populations cellulaire, poids du thymus) pour la méthylamine et le carbone disulfide même à des dosages létaux. SMD et MITC diminuent significativement le poids du thymus et les leucocytes à	Petite population d'étude. Gavage seul. Variations de la rate et des cellules NK non retrouvés chez le	NR	

Numéro	Nom de l'article	Auteurs	Date de parution	Type de l'étude	Objectif	Méthodologie	Conclusion	Qualité de l'article	Grade HAS	Niveau de Preuve
	Suite du 3.					éliminer un potentiel biais d'absorption. 3 paramètres : dosage des populations leucocytaire et lymphocytaire, poids de la rate et poids du thymus.	45mg/kg pour le MITC, majoration des neutrophiles significative pour MITC et SMD. Pas de variations significatives de l'activité NK pour le MITC ni du poids de la rate contrairement au SMD.	rat par contre variations thymique significative.		
4	Genotoxic effects of methyl isothiocyanate	Fekadu Kassie , Brenda Laky	2001	Etude Toxicologie In Vivo/In Vitro	Evaluation d'effet in vitro et in vivo génotoxique du metam sodium	Test du MITC sur un panel de différents systèmes : bacterial reversion assay with Salmonella typhimurium, le test différentiel de réparation de l'ADN avec des souches d'E. coli ainsi que des électrophorèses sur gel in vitro et in vivo et monocellulaire (SCGE) et micronoyaux (MN) avec un lignée cellulaire HepG2 d'origine humaine	Effet mutagène marginal in vivo du MITC sur souris uniquement à très forte dose. Détérioration ADN mis en évidence à faible concentration in vitro (E. Coli, HepG2 Human, Salmonella). Probable mécanisme de protection. MITC probablement peu génotoxique néanmoins effet in vitro réel.  Besoin d'étude complémentaire.	Majorité des mécanismes incompris, risque de facteur de confusion.	NR	
5	In vivo and in vitro hepatotoxicity and glutathione interactions of N-Methyldithiocarbamate and N,N-Dimethyldithiocarbamate in the Rat	Thompson Rodney W. , Valentine Holly L., Valentine William M.	2002	Etude Toxicologie In Vivo	Evaluation de la toxicité hépatique du SMD et du dimethyldithiocarbamate in vivo et in vitro chez le rat et évaluation du rôle du glutathion	Gavage de SMD et de DMDC a des rats a dosage unique. Etude cytologique sur hépatocyte de rat avec ou sans fructose.	In vitro, pas de différence de toxicité entre les 2 composants étudiés, par contre hépatotoxicité plus importante significative sur la prise PO de SMD (NMDC) vs DMDC traduisant une absorption plus importante du SMD PO. Pas d'effet significatif mitochondrial. Rôle protecteur du fructose. Le glutathion pourrait jouer un rôle dans la détoxification du MITC.	Petite population d'étude. Evaluation de la voie PO et des effets direct sur la cellule. Autres voies d'administration non évalués.	NR	
6	Developmental Toxicity of the Dithiocarbamate Pesticide Sodium Metam in Zebrafish	Melissa A. Haendel, Fred Tilton, George S. Bailey, and Robert L. Tanguay	2004	Etude Toxicologie In Vivo	Déterminer la teragenogénicité du MS et du MITC dans le développement du zébrafish.	Exposition durant 20 ou 10h ainsi qu'à 3 phases distinctes de développements vs témoins a des concentrations de MS des embryons de zebrafish puis croissance jusqu'à étude histologique.	Effet similaire entre MS et MITC. Relation dose effet sur anomalie du notochorde uniquement entre 4-14hpf (95% contre 0% entre 14 et 24hpf). LC50 MITC : 1.87 microM LC 50MS : 1.95 microM LOAEL MITC : 0.4 microM LOAEL MS: 0,2microM		NR	

Numéro	Nom de l'article	Auteurs	Date de parution	Type de l'étude	Objectif	Méthodologie	Conclusion	Qualité de l'article	Grade HAS	Niveau de Preuve
7	Sodium Methylthiocarbamate Causes Thymic Atrophy by an Indirect Mechanism of Corticosterone Up-Regulation	L. Peyton Myers, Ruping Fan, Qiang Zheng & Stephen B. Pruett	2005	Etude Toxicologie In Vivo	Evaluation d'un mécanisme de stress induit par pic de cortisol lors de l'exposition au MS sur le thymus de souris expliquant la toxicité thymique.	Rôle du cortisol connu sur l'atrophie thymique. Souris sans spécificité ainsi que souris sans glandes surrénales ou avec injection d'antagoniste surrénalien exposé à du MS à raison de 100, 200, 300mg/kg sur 1 ou 3 prises (1/jour). Détermination des populations de thymocytes ainsi que splénique. Dosage du cortisol (1,2,4,6,8h après prise de MS à 300mg/kg).	Diminution significative des populations de thymocytes chez les souris sans spécificité. Majoration significative du cortisol chez ces mêmes souris. Pas de variations des cellules thymiques chez les souris n'ayant pas produit de cortisol. Effet dose dépendant significatif mis en évidence sur la diminution globale des cellules thymiques. Probable rôle du cortisol dans la toxicité indirecte du SMD sur le thymus.	Petite population, une seule voie d'administration.	NR	
8	Sodium Methylthiocarbamate Inhibits MAP Kinase Activation through Toll-like Receptor 4, Alters Cytokine Production by Mouse Peritoneal Macrophages, and Suppresses Innate Immunity	Stephen B. Pruett, Qiang Zheng, Carlton Schwab, and Ruping Fan	2005	Etude Toxicologie In Vivo	Caractériser et évaluer le mécanisme impliqué dans l'immunotoxicité du MS chez l'animal par l'altération de la signalisation via le récepteur toll like 4	1- Dosage dans le sérum des cytokines chez des souris exposés en per os et sous cutanée à différents dosage (0, 50, 100, 200, 300mg/kg) 2- Inoculation E. Coli en intra péritonéal sur souris exposé à SMD 200 et 300mg/kg, courbe de survie dans le temps.	Dosage minimum de SMD créant une diminution significative d'IL 12 est de 50mg/kg et de 17mg/kg pour le MITC. Majoration significative IL 10. Souris exposé au SMD inoculé par E. coli montre des taux de survie moins long sur 48h de suivi significativement plus faible que la population contrôlée. Relation dose effet significative. Même résultat pour la voie intradermique. Probable inhibition de l'activation de la voie MAP kinase	Paramètres multiples, potentiels facteurs de confusion. Petite population d'étude. 100% de mortalité sur l'étude de survie	NR	
9	Reproductive functions and hypothalamic catecholamines in response to the soil fumigant metam sodium: Adaptations to extended exposures☆	Jerome M. Goldman, Ralph L. Cooper, Ashley S. Murr	2007	Etude Toxicologie In Vivo	Déterminer les altérations persistantes sur les catécholamines hypothalamique sur exposition subchronique de 3 Semaines ;	Injection a diffèrent dosage sur 3 semaines chez des rattes (« 0, 50, 100, or 200 mg/kg, dosing between 1300 and 1330 h »)	Blocage initial de l'ovulation et du pic de LH avec des variations dans les hormones thalamiques puis normalisation des fonctions reproductives ainsi que des hormones excepté le rapport DOPAC/DA qui reste perturbé traduisant les effets du MS. Produit non neutre sur un plan endocrinologique compensé par l'organisme.	Mécanisme de compensation non connu (adaptation du système hépatique ? Plasticité ?)	NR	

Numéro	Nom de l'article	Auteurs	Date de parution	Type de l'étude	Objectif	Méthodologie	Conclusion	Qualité de l'article	Grade HAS	Niveau de Preuve
7	Sodium Methylthiocarbamate Causes Thymic Atrophy by an Indirect Mechanism of Corticosterone Up-Regulation	L. Peyton Myers, Ruping Fan, Qiang Zheng & Stephen B. Pruet	2005	Etude Toxicologie In Vivo	Evaluation d'un mécanisme de stress induit par pic de cortisol lors de l'exposition au MS sur le thymus de souris expliquant la toxicité thymique.	Rôle du cortisol connu sur l'atrophie thymique. Souris sans spécificité ainsi que souris sans glandes surrénales ou avec injection d'antagoniste surrénalien exposé à du MS à raison de 100, 200, 300mg/kg sur 1 ou 3 prises (1/jour). Détermination des populations de thymocytes ainsi que splénique. Dosage du cortisol (1,2,4,6,8h après prise de MS à 300mg/kg).	Diminution significative des populations de thymocytes chez les souris sans spécificité. Majoration significative du cortisol chez ces mêmes souris. Pas de variations des cellules thymiques chez les souris n'ayant pas produit de cortisol. Effet dose dépendant significatif mis en évidence sur la diminution globale des cellules thymiques. Probable rôle du cortisol dans la toxicité indirecte du SMD sur le thymus.	Petite population, une seule voie d'administration.	NR	
8	Sodium Methylthiocarbamate Inhibits MAP Kinase Activation through Toll-like Receptor 4, Alters Cytokine Production by Mouse Peritoneal Macrophages, and Suppresses Innate Immunity	Stephen B. Pruet, Qiang Zheng, Carlton Schwab, and Ruping Fan	2005	Etude Toxicologie In Vivo	Caractériser et évaluer le mécanisme impliqué dans l'immunotoxicité du MS chez l'animal par l'altération de la signalisation via le récepteur toll like 4	1- Dosage dans le sérum des cytokines chez des souris exposés en per os et sous cutanée à différents dosage (0, 50, 100, 200, 300mg/kg) 2- Inoculation E. Coli en intra péritonéal sur souris exposé à SMD 200 et 300mg/kg, courbe de survie dans le temps.	Dosage minimum de SMD créant une diminution significative d'IL 12 est de 50mg/kg et de 17mg/kg pour le MITC. Majoration significative IL 10. Souris exposé au SMD inoculé par E. coli montre des taux de survie moins long sur 48h de suivi significativement plus faible que la population contrôle. Relation dose effet significative. Même résultat pour la voie intradermique. Probable inhibition de l'activation de la voie MAP kinase	Paramètres multiples, potentiels facteurs de confusion. Petite population d'étude. 100% de mortalité sur l'étude de survie	NR	
9	Reproductive functions and hypothalamic catecholamines in response to the soil fumigant metam sodium: Adaptations to extended exposures☆	Jerome M. Goldman, Ralph L. Cooper, Ashley S. Murr	2007	Etude Toxicologie In Vivo	Déterminer les altérations persistantes sur les catécholamines hypothalamique sur exposition subchronique de 3 Semaines ;	Injection a différent dosage sur 3 semaines chez des rattes (« 0, 50, 100, or 200 mg/kg, dosing between 1300 and 1330 h »)	Blocage initial de l'ovulation et du pic de LH avec des variations dans les hormones thalamiques puis normalisation des fonctions reproductives ainsi que des hormones excepté le rapport DOPAC/DA qui reste perturbé traduisant les effets du MS. Produit non neutre sur un plan endocrinologique compensé par l'organisme.	Mécanisme de compensation non connu (adaptation du système hépatique ? Plasticité ?)	NR	

Numéro	Nom de l'article	Auteurs	Date de parution	Type de l'étude	Objectif	Méthodologie	Conclusion	Qualité de l'article	Grade HAS	Niveau de Preuve
10	Oxidative Stress and Sodium Methylthiocarbamate-Induced Modulation of the Macrophage Response to Lipopolysaccharide In Vivo	Stephen B. Pruet, Bing Cheng, Ruping Fan, Wei Tan, and Thomas Sebastian	2009	Etude Toxicologie In Vivo	Evaluation du mécanisme du stress oxydatif déclenché par le MS sur la modulation de l'activité macrophagique et la production de cytokine chez la souris.	Injection intranasale de SMD (50-300mg/kg) chez souris sans préparation ainsi que souris avec déplétion du glutathion par prise de buthionine sulfioxine, injection de LPS (pro inflammatoire) en IV puis mesure des taux de GSH, IL, sur les macrophages intrapéritonéaux récupérés (glutathion) à 1, 2, 4h.	Reduction significative du glutathion par le SMD en intracellulaire, suggérant un stress oxydatif. L'inhibition du glutathion entraîne une modulation moindre d'IL 12 associant variation glutathion et IL12. Maintien de la majoration d'IL 10 non expliqué donc par variation du glutathion.	Facteur de confusion potentiel non contrôlé, petite population.	NR	
11	Effects of sodium methylthiocarbamate on selected parameters of innate immunity and clearance of bacteria in a mouse model of sepsis	Wei Tan and Stephen B. Pruet	2015	Etude Toxicologie In Vivo	Evaluation sur 72h de certains paramètres de l'immunité de la souris exposé au SMD et inoculé par E. Coli .	Poursuite de l'étude de 2005 de Pruet et al. Prise PO ou intranasal de MS puis injection E. Coli et évaluation clinique toute les 6h sur 72h. Evaluation clairance des bactéries, de l'évolution des leucocytes et des cytokines ainsi que de la température.	Diminution significative de la clairance des bactéries vs témoins les 12 premières heures avec diminution de la production de cytokines inflammatoire. Normalisation des cytokines et de la clairance à 24H ainsi que de la survie. La prise de SMD semble retarder la réponse immunitaire sans la diminuer. Charge virale très importante lors de la précédente étude ayant entraîné le décès avant mise en route du système immun.	Pas de dosage du SMD dans l'organisme à 24h, clairance du produit ?	NR	
12	Prenatal exposure to the pesticide metam sodium induces sensorimotor and neurobehavioral abnormalities in mice offspring, Environmental Toxicology and Pharmacology (2019)	Kaikai N-eddine, Ba-M'hamed S, Bennis M, Ghanima A.	2019	Etude Toxicologie In Vivo	Déterminer la neurotoxicité au stade développementale (à partir du jour 6 de gestation) du MS sur la souris	Exposition de femelles souris fertilisé à 0, 50, 100, 150 mg/kg PO de MS du jour 6 de la gestation à la délivrance. 3 critères évalués sur la descendance des souris exposés : Développement sensorimoteur, dépression et performance cognitive	Pas de toxicité significative à ces doses là sur la gestation (2 avortement et décès d'une souris), délai significatif majoré de gestation chez les souris exposées à 150mg/kg ((t= 3.08, P<0.05). Alteration significative du temps de développement de reflexes et des performances sensitivomotrices. Pas de trouble locomoteur significatif. Pas de trouble cognitif significatif. Majoration de comportement dépressif-like significatif. Mécanisme non connu, probablement aspécifique.	Groupe contrôle, randomisation des souris parturiente, mais petit groupe (25 souris initialement), faible puissance de l'étude	NR	

- a. Les effets toxicologiques sur les fonctions de reproduction du Metam Sodium et du MITC sur modèle animal

Dans une étude publiée en 1994 par Goldman et al. (85), il avait été montré chez le rat, un blocage de l'ovulation dose-dépendant au gavage par MS. Un mécanisme indirect (car aspécifique dans son atteinte) avait été évoqué ainsi qu'un blocage probable au niveau hypothalamique car levée de l'inhibition par réinjection de GnRH, et le dosage de hormones hypothalamiques (norépinephrine à 6.94ng/mg et 6.37ng/mg respectivement pour le MS et le MITC,  $p < 0.01$  et Dopamine à 123.1ng/mg à 200mg/kg de MS à 3h de l'injection,  $p < 0.01$ ) est significativement plus bas chez les rats exposés au MS versus Contrôle. Un biais dans cette étude est l'absence des résultats des groupes contrôles dans la présentation de l'article, seule la significativité est renseignée.

Une nouvelle étude par Goldman et al. en 2007 (86) a exploré les effets du MS sur les fonctions reproductives du rat sur une exposition cette fois ci subchronique de 3 semaines. Le blocage initial de l'ovulation est mis en évidence mais avec une normalisation rapide. Il est néanmoins rapporté un rapport DOPAC/DA restant perturbé à 3 semaines (résultats donnés sous forme graphique sans valeurs numériques précises associées,  $p < 0.01$ ), traduisant un produit non neutre au niveau thalamique mais compensé a priori. Les auteurs pensent à un probable mécanisme d'adaptation/de défense/ de compensation d'origine hépatique.

- b. Les effets toxicologiques sur le développement fœtal du Metam Sodium et du MITC sur modèle animal

Une étude de cohorte animale publiée en 2004 et réalisée par M. Haendel et al. (87) a montré que l'exposition précoce d'embryon de poisson zèbre a du MS ou a du MITC (effet similaire) entraîne des anomalies de développement du notochorde (futur flagelle du poisson) dans 74% des cas globalement sur une exposition de 20h entre 4hpf et 24hpf à 0.8microM de SMD, cet effet est dose-dépendant ainsi que période-dépendant (entre 85 et 95% de malformation du notochorde si exposition entre 4-14hpf, par contre si exposition plus tardive (14-24hpf), il n'y a pas d'anomalie significative (0%).

En 2019, une étude de cohorte animale par Kaikai et al. (88) a étudié la neurotoxicité du MS durant la phase de gestation chez le rat. Il n'y a pas eu de taux d'avortement ou de malformations significatif mais délai significatif majoré de gestation chez les souris exposées à 150mg/kg (( $t = 3.08$ ,  $P < 0.05$ ). De plus un retard de développement, ainsi que l'apparition de trouble sensitivomoteur et de comportement « dépressif » est décrit majorée significativement.

- c. Effets génotoxiques potentiels du MITC sur modèle animal et in vitro

En 2001, une étude réalisée par KASSIE et al. (89) qui a montré in vitro des effets d'altération de l'ADN sur cellule humaine ou bactéries à faible concentration de MITC. Néanmoins in vivo à forte dose quasi-létale, il est seulement décrit un effet marginal du MS sur souris. Probable mécanisme de défense non connu évoqué par les auteurs.

- d. Les effets toxicologiques sur le système immunitaire du Metam Sodium et du MITC sur modèle animal

En 1992, une étude expérimentale de cohorte animale par PRUETT et al. (90) explore la toxicité immunitaire du MS, des populations de souris sont gavées ou injectées selon plusieurs protocoles (variation de la concentration d'exposition et de la durée). Un effet immunotoxique dose dépendant est mis en évidence dans des populations de souris exposées au MS. Cliniquement, une atrophie significative thymique est mise en évidence (16.5mg à partir de J3 contre 49.5 pour le groupe contrôle,  $p < 0.01$ ), une splénomégalie significative est mise en évidence à partir de J10 de l'exposition (99.3mg contre 76.2mg pour le groupe contrôle). Biologiquement une altération de la formule leucocytaire (majoration PNN (entre 29.2 et 51.8 contre 11.5% de la formule,  $p < 0.05$ ) et diminution Lymphocyte NK est rapportée. Ces variations biologiques vont vers la normalisation à J14.

Une étude expérimentale de cohorte animale en 1996 de D. E. Keil et al. (91) s'intéresse aux effets immunotoxiques du Metam sodium ainsi qu'à ses produits de dégradations chez la souris et le rat Fisher. L'étude montre que le MITC reproduit des effets similaires au MS (atrophie thymique significative chez la souris et le rat (17.2mg contre 47.6 pour le contrôle), majoration des PNN (28% de la formule contre 11.5% pour le contrôle) et diminution des lymphocytes (69.4% contre 86%)), sans altération de la population lymphocytaire Nk néanmoins ni de splénomégalie significative. Les autres dérivés minoritaires du Metam Sodium (carbone disulfide, méthylamine) n'ont que peu d'effet sur la fonction immunitaire.

Il est important de noter dans cette étude que le MS ne reproduit pas les mêmes effets chez le rat que sur la souris. Il n'y a pas de diminution de la population Nk ni de splénomégalie chez le rat en comparaison avec la souris.

*i. Exploration des mécanismes de l'immunotoxicité :*

➤ Le Cortisol :

En 2005, une étude expérimentale de cohorte animale réalisée par Myers et Pruett et al. (92) explore l'un des mécanismes possibles de l'atrophie thymique chez la souris lors d'une exposition au MS. Un mécanisme aspécifique avait été précédemment évoqué du fait de l'atteinte de l'ensemble des populations cellulaires thymiques. La piste d'un pic de cortisol qui est connu pour entraîner une diminution de la taille du thymus est explorée dans cet article. Une majoration significative du cortisol à 1 et 2h de l'injection est mise en évidence (pas de valeurs exactes, représentation graphiques) associée à l'atrophie thymique de ces mêmes populations de souris. De plus, le même protocole a été appliqué sur des souris sans surrénale ou sur des souris sous inhibiteur de la cortico-régulation (Aminoglutéthimide), qui ne met pas en évidence le pic de cortisol mais ne rapporte pas non plus de variation significative du thymus étayant la théorie initiale.

➤ La voie MAP Kinase

En 2005 une autre étude expérimentale de cohorte animale par Pruett et al. (93) suggère que l'inhibition de la voie MAP kinase serait co-responsable de l'immunomodulation du MS chez la souris. Une expérimentation complémentaire de cette étude montre une durée de

survie inférieure chez des souris exposées au MS, inoculées par de forte charge d'E. Coli versus contrôle (néanmoins 100% de létalité au final, questionnant l'auteur sur le choix de la concentration d'E. Coli choisie). Une inhibition d'IL 12 associée à une majoration IL10 est mise en évidence.

➤ Mécanismes de stress Oxydatif

Une autre piste explorée serait un mécanisme de stress oxydatif co-responsable de l'immunotoxicité du Metam sodium.

Il avait été suggéré en 2002 par T. Rodney W et al. (94) sur une étude expérimentale de cohorte animale et in vitro lors de l'exploration d'une éventuelle hépatotoxicité du MS, que le SMD et le MITC consommerait le glutathion lors de la détoxification de l'organisme devant des dosages significativement bas de glutathion ce qui entrainerait un stress oxydatif.

Une étude complémentaire a été réalisée en 2009 par Pruett et al. (95) pour explorer ce phénomène. Cette étude montre une réduction significative du glutathion par le MS en intracellulaire, suggérant un stress oxydatif. L'inhibition du glutathion entraine une modulation moindre d'IL 12 associant variation du glutathion et IL12. Mais maintien de la majoration d'IL 10 qui est donc non expliqué par la variation du glutathion.

ii. *Etude de survie à l'exposition au risque infectieux*

Une étude de survie expérimentale sur cohorte animale en 2015 a été réalisée par Wei Tan et Pruett et al. (96), faisant suite à l'expérimentation de 2005. Cette étude montre qu'à l'inoculation de E. Coli, Les souris exposées au MS, ont une diminution significative de la clairance des bactéries versus témoins dans les 12 premières heures avec diminution de la production de cytokines inflammatoire. Néanmoins normalisation des cytokines et de la clairance à 24H ainsi que de la survie. Les auteurs évoquent un mécanisme immunitaire retardé par la prise de SMD sans la diminuer. L'hypothèse concernant la précédente étude est que la charge virale très importante inoculée avait entrainé le décès dans la période réfractaire. La Clairance du Metam Sodium n'est pas pris en considération dans cette étude.

5. Résultats des éléments bibliographiques concernant les effets Cancérogène, Mutagène et Reprotoxique (CMR) du Metam Sodium et du MITC.

En dehors de l'étude de cohorte de 2004 par Reynolds et al. (72) évoqué plus haut (Toxicité chronique chez l'Homme du MS et du MITC) qui montre un surrisque de leucémie chez des enfants en Californie sans possibilité de conclure par les auteurs (manque de puissance, résultats contradictoire), il existe peu d'études dans la littérature évaluant le risque CMR du Metam Sodium.

Il nous semblait important sur la question CMR de compléter notre revue par l'ensemble des avis d'experts que nous avons pu regrouper dans la littérature dite « grise ».

a. Au niveau International,

La référence reconnue est généralement le CIRC. Concernant le Metam Sodium et le MITC, il n'a pas été trouvé dans nos recherches d'avis donné par le CIRC sur ces produits.

b. Au niveau Européen,

L'organisme de référence est l'ECHA (European Chemical Agency) (97) .

- Pour le Metam Sodium (CAS : 137-42-8), la fiche ECHA (98) montre les éléments suivants :
  - Pas d'élément retenu en termes de cancérogénicité (aucun élément de recherche inclus dans le dossier)
  - Pas d'élément observé en faveur d'un effet génotoxique (évaluation in vitro sur *Salmonella typhimurium*) (98)
  - Concernant la reprotoxicité, le Metam Sodium est classé en catégorie II dans le CLP (Classification, Labelling, Packaging) pour des doses supérieures à 13.5mg/kg (NOAEL évalué sur femelle du rat). (99) Néanmoins au vu de l'excrétion rapide du produit et de ses modes d'utilisation l'ECHA le considère comme « no safety concern » et ne met pas en avant dans la fiche le risque H361. (20)
- Pour le Méthyl d'isothiocyanate (CAS : 556-61-6), la fiche ECHA (100) montre les éléments suivants :
  - Concernant la carcinogénicité, 2 études mené en 2007 sur le rat sont rapportées par l'ECHA de sources anonymes, non publiées (101), ne rapportant pas de surexpression de cancers. La mortalité entre les groupes exposés et contrôle est similaire.
  - Pas d'éléments en faveur d'une génotoxicité pour l'ECHA, il a été montré dans une étude in vitro, une majoration significative des aberrations chromosomiques non décrite dans les bactéries ou en modèle animal (102).
  - Pas d'élément en faveur de la reprotoxicité du MITC, il est noté à forte dose une diminution de la lactation chez la ratte sans impact sur le cycle hormonal, l'ovulation ou les fonctions de reproduction (103).

c. Au niveau Français,

l'ANSES ne classe pas en CMR le Metam Sodium (12) ni le MITC et reprend les phrases de risques de l'ECHA.

Néanmoins, certains fournisseurs de Metam Sodium avait inclus sur leurs FDS (Fiche Données sécurité) le risque H361 ainsi que le risque H351 pour la spécialité Monam H+J lors de la mise à jour de 2018. (104) Cette fiche nous a été fournis lors de notre entretien MSA à Angers et ne semble plus être en ligne.

d. Aux Etats Unis,

l'EPA (Agence de protection de l'environnement) est l'une des agences gouvernementales américaines qui a la capacité de classer les produits phytosanitaires. Celle-ci a classé le Metam Sodium en potentiellement cancérigène pour l'homme (groupe B2) depuis 1995 (105).

- Cette décision est basée sur une étude non incluse dans notre revue car indisponible en ligne. Un résumé des résultats est néanmoins disponible sur un document datant de Février 2010 publié par le « Reproductive and Cancer Hazard Assessment Branch Office of Environmental Health Hazard Assessment California Environmental Protection Agency » s'intéressant à un produit cousin du metam sodium, le Metam potassium. Ils se basent, dans ce document, sur la revue du Metam Sodium pour valider le risque CMR du Metam potassium.(106)
- Cette Etude datant de 1995, rapporte un surrisque d'angiosarcome hépatique (1/52, 8/52, 5/55, et 10/52 respectivement dans les groupes contrôles, faible, moyenne et forte doses,  $p < 0.01$ ), splénique (6/53, 3/53, 10/55, et 21/53 respectivement dans les groupes contrôles, faible, moyenne et forte doses,  $p < 0.01$ ) et de la moelle épinière chez la souris male CD-1 après 2 ans d'exposition par voie orale au Metam Sodium. L'incidence est moindre chez la souris CD-1 femelle avec néanmoins un surrisque significatif.
- Ces éléments sont confirmés régulièrement par l'EPA (107), dont le dernier rapport en 2018 (108)
- Dans un autre document, le RED du Metam Sodium (109), qui est le dossier d'enregistrement du produit, qui comporte son évaluation et les recommandations particulière nécessaire, il est fait mention d'une « légère majoration du niveau d'inquiétude de cancer » chez les applicateurs de MS dans les égouts sans études citées ou documentées.
- Le MITC n'est pas considéré cancérigène pour l'EPA (105).

Sur l'un des sites de références de toxicologie Américains, PubChem (54) ni le Metam Sodium ni le MITC ne sont classifiés en CMR (110), (13).

## 6. Résultat des entretiens MSA

### a. Préambule :

J'ai rencontré le 06 juillet un panel de représentants du SST d'Angers (Caisse Maine et Loire). La directrice adjointe de la caisse, le responsable du SST, la médecin du travail référente Phyt'attitude Maine et Loire, la responsable des préventeurs, la conseillère en prévention référente risque Chimique Maine et Loire et la conseillère prévention référente risque Chimique Loire Atlantiques et Vendée.

L'ensemble des éléments exposés ci-dessous est issu des documents remis par la MSA et des échanges établis ce jour-là. Une partie de ces documents étant interne à la structure, ils ne sont pas disponibles au grand public.

La MSA avait mis en place une cellule spécifique à cet évènement, avec des revues de presse régulières, des réunions CODIR spécifiques et le suivi des entreprises/salariés concernés.

b. Compte rendu MSA incidents :

i. 3 accidents en 2018 :

- 28 Septembre 2018 : à Brin sur Aution, signalement par le proviseur du lycée auprès de l'ARS et de la Mairie. Incident tôt le matin aux environs de 7h-8h. Le Proviseur aurait rapporté une gêne des étudiants à leur arrivée au lycée. Cet évènement a été classé sans suite et il n'y a pas eu d'enquête.
- 9 octobre 2018 : épandage sur la même commune (culture de maches). Salariés de plusieurs entreprises à proximité du champ traités (5 entreprises).
- 12 octobre 2018 : sur la commune de Mazet, épandage de MS dans un champ par un exploitant ayant entraîné une intoxication chez les riverains. Nous avons pu rencontrer l'exploitant le 06/07/2020, détaillé par la suite.

La MSA n'est intervenue que dans le cadre de l'accident du 9 octobre (seul évènement ayant entraîné une exposition professionnelle).

Les évènements ont eu lieu dans le secteur de la MSA d'Angers, néanmoins l'entreprise impliqué dans les 2 premiers incidents est dépendante de la caisse Loire Atlantique.

ii. Détails de l'Accident du 09 octobre :

Nous avons pu consulter les rapports du médecin du travail (111) intervenu ainsi que de la conseillère en prévention responsable de l'enquête (112) ainsi que le rapport de présentation des incidents auprès du CODIR MSA.

- Traitement du sol d'une parcelle par Monam H+J (Metam Sodium) le mardi 9 octobre 2018, entre 7h et 9h du matin à raison de 1200l/ha.
- Exposition indirecte liés à la coactivité de 5 entreprises Horticoles à proximité
- Vers 10h30 : Plaintes de plusieurs salariés de ces entreprises : « irritation des yeux, larmoiement, irritation ORL, et pour quelques-uns nausées et céphalées ».
- Gestion par le CAP initialement, au vu de la problématique collective : déclenchement du plan Blanc
- Intervention du SAMU et des pompiers sur site.
- Au total, 61 personnes exposées. Déclarées en accident du travail.
- A priori, 3 personnes orientées initialement vers les urgences par le CAP puis 17 réorientées vers les urgences durant le plan blanc. Surveillance aux urgences durant quelques heures. Pas d'hospitalisation.
- A priori, pas de riverains impliqués dans cet incident dans le rapport médical (111) .
- Signalement phyt'attitude des personnes symptomatiques, volontaires et anonymes. 18 signalements sur 21 cas symptomatiques.
- Les 5 entreprises ont été contacté et suivi par les médecins de la MSA et ont participé systématiquement aux réunions et aux CHSCT organisés à la suite.

L'enquête de la conseillère en prévention rapporte comme élément favorisant l'accident :

- « Le jour de l'accident, le sol est très sec et la température extérieure est élevée (9°C relevé tôt le matin, 25°C l'après-midi). Un arrosage a sans doute été effectué mais cela ne suffit pas à rendre le sol « humide » ».
- « Tous les témoignages indiquent que l'arrosage, s'il a été effectué, a été trop tardif au regard des conditions climatiques. »

Une Enquête complémentaire a été réalisé par la DIRECCTE.

*iii. L'interdiction du Metam Sodium par l'ANSES :*

Nous avons eu le retour de plusieurs professionnels au niveau de la MSA que l'interdiction du Metam Sodium était en cours de préparation par l'ANSES. Ces évènements auraient accéléré ce processus et probablement compliqué les démarches d'accompagnements prévues.

c. Indicateurs MSA :

Maladie professionnelle : Il n'y a pas eu de majoration ou de diminution du nombre de maladies professionnelles déclarées me disent-ils.

Cellule suicide : Les caisses MSA disposent toute d'un dispositif Medico Social prenant en charge des agriculteurs à risque suicidaire. La médecin référente de cette structure au niveau de la MSA d'Angers nous déclare ne pas avoir eu de suivi spécifique lié directement ou indirectement à l'interdiction du MS en France.

Réseau Phyt'attitude :

Nous avons traité précédemment les éléments du réseau Phyt'attitude entre 1997 et 2016-2017 qui nous ont été transmis (67) .

Suite aux évènements rapportés, il y a eu 18 rapports Phyt'attitude complétés supplémentaires. Il n'y pas eu de synthèse supplémentaire réalisée sur ces dossiers à priori (l'interdiction ayant rapidement suivi les évènements).

Indicateurs de dégradation des conditions sociales :

Pas d'éléments au niveau de la MSA, pas d'indicateurs spécifiques, pas de retour sur une éventuelle majoration des dégradations des exploitations dans les suites directes.

Plusieurs des professionnels MSA nous décrivent un ressenti global de tension majoré en 2018 suite à ces évènements entre les agriculteurs et les habitants, sans indicateurs clairs.

Un contexte plus général, de difficulté relationnelle entre agriculteur et habitants nous est aussi rapporté, avec une problématique se majorant « d'agri-bashing ».

Indicateurs Financiers :

La MSA ne dispose pas de ce type d'indicateur, ils nous réorientent vers le CDDM qui dispose normalement des informations de la chambre d'agriculture.

d. Méthode d'application en France du MS :

La période de traitement est de septembre à octobre environ à raison d'1 cycle par an.

Le traitement est réalisé 15 jours avant semis.

L'ensemble des utilisateurs doivent être formé,

- Ils doivent donc avoir leur certification « certiphyto » à jour (nécessaire pour tout professionnel manipulant/utilisant des produits phytosanitaires en France) (113)
- De plus, le Metam Sodium était d'usage réglementé en France depuis un arrêté préfectoral du 26 juillet 1999 que nous a transmis la MSA d'Angers (cf introduction).

Concrètement,

3 méthodes principales en 2018 :

- L'enfouissement, l'arrosage et le bâchage
- L'enfouissement et l'arrosage avec arrosage régulier par la suite
- Peu d'utilisation en pulvérisation en France

Sur les incidents rencontrés,

La machine utilisée était une machine combinée qui pulvérise le metam sodium au niveau du sol associée à des bèches rotatives qui enterre le produit, suivie enfin par un rouleau qui tasse le sol. Pas de mise en place de bâches sur ces exploitations-là.

La majorité des exploitations en Maine et Loire semblait équipée de ce type de machine me disent les conseillers en Prévention.

e. Témoignage de l'agriculteur impliqué dans l'accident du 12/10/2018 :

*i. Généralités :*

Exploitation de 40Ha globalement dont 25Ha de mache à l'époque.

Utilisation du Metam Sodium uniquement pour la culture de la mache utilisée ici principalement pour son action dés herbante.

1 passage par an à raison de 500-1000l/ha en pré traitement pour 2 cultures successives de maches sur l'année. Pas de bâchage, applique normalement un arrosage immédiat de 15mm d'eau sur la culture en post traitement.

Utilisation de ce produit depuis 15 ans environ sans autres incidents collectifs rapportés.

Il aurait néanmoins déjà présenté personnellement des signes d'irritation oculaires et ORL sur certaines utilisations.

*ii. Retour sur l'accident du 12/10/2018 :*

- Traitement d'une parcelle vers 6h00 du matin (FUMIGAN) à raison de 500l/ha, utilisation d'un combiné comme décrite plus haut. Pas de bâchage.

- Météo : période chaude et sèche, légère pluie dans la nuit néanmoins. Arrêt du vent vers 8h00.
- Arrosage non immédiat (lancé après avoir fini la parcelle me dit-il).
- Alerte lancée par le voisin symptomatique. Description d'une « odeur de soufre »
- Intervention des pompiers et accès à la zone bloquée par le préfet.
- A priori, selon la MSA, 9 personnes auraient présenté des symptômes dont plusieurs pompiers (4). L'exploitant ne se rappelle pas précisément et parle « d'une dizaine de personnes ».
- L'exploitant lui-même n'était pas symptomatique.

iii. *Impact socio-économique de cet évènement :*

- Sur le plan social,

A 2ans de l'évènement, l'impact actuel est mineur me dit-il.

Il n'y a pas eu de dégradation de ses relations avec ses employés (pas de démissions, d'inaptitude, de conflits prudhomme sur cette période).

Néanmoins impact social important pour son fils qui est lui aussi exploitant à proximité du village de l'incident. Plaintes fréquentes du voisinage me dit-il. Il y aurait eu plusieurs interventions de la coopérative auprès des résidents pour expliquer les actions de l'agriculteur.

Sa conjointe aurait perdu sa position au niveau du conseil municipal suite à cette situation.

Ils décrivent tous les deux, un vécu difficile à l'époque de la médiatisation de ces incidents qui aurait majoré les conflits avec les résidents.

- Sur le plan Economique,

La culture de la mâche représente environ 1/3 de son chiffre d'affaire. Le prix de vente de la mâche est dépendant du nombre d'herbes autres trouvé au sein de la mâche pour une quantité donnée, c'est le critère de qualité.

Depuis interdiction du Metam Sodium, il serait passé sur du désherbage manuel (par des saisonnières) à raison de 150h de travail par Hectares contre 20h par Ha lorsqu'il utilisait le MS nous dit-il. Il n'y aurait pas de possibilité de désherbage mécanisé sur la mache.

Entre la majoration de ses coûts de main d'œuvre et l'absence de coût liée au traitement, il y aurait une diminution de la marge réalisée sur la mâche.

Il a pu compenser en partie ses pertes financières en majorant le prix des barquettes (accord avec grande surface) par contre il n'y a pas eu d'accord avec les « 4<sup>ème</sup> gammistes » (salades en sachet).

De plus, il aurait eu cette année 8Ha de perte dûe à la quantité d'herbe trop importante sur la 2<sup>ème</sup> culture au printemps.

L'ensemble de ces éléments l'orientent à diminuer une partie de sa production de mâche vers d'autres produits.

iv. *Impact professionnel de l'interdiction du Metam Sodium :*

Passage sur une méthode de désherbage manuel après l'interdiction du Metam Sodium.

- Majoration du risque de Troubles Musculo Squelettique (TMS) liés au désherbage manuel chez les saisonniers. Pas de maladies professionnelles déclarées sur son exploitation ces dernières années.
- Plus de risque lié à l'utilisation de ce produit phytosanitaire.

Il passerait actuellement une partie de l'exploitation en bio qui soulève d'autre problématique avec le voisinage nous dit-il, en particulier l'utilisation de compost.

Une enquête de la DRAFF a été réalisée sur l'ensemble des exploitants utilisant du MS suite aux accidents d'octobre 2018. Cette enquête a abouti à des amendes pour certains collègues. Son « certiphyto » avait été retiré à l'époque me dit-il et il serait toujours dans l'attente d'un éventuel retour de la DRAFF.

v. *Bilan à 2ans de l'interdiction pour l'exploitant :*

Malgré les impacts économiques et sociaux, il est, ce jour, satisfait de cette interdiction nous dit-il. Il témoigne de la difficulté d'utilisation de ce produit (météo et des conditions pré requises) et de la crainte présente lors de chaque utilisation. Il ressentait nous dit-il avant chaque période de traitement une charge mentale importante dont il est soulagé actuellement.

f. *Les Résultats des prises de contacts complémentaires :*

Suite à nos échanges avec la MSA nous avons pris contact avec les interlocuteurs suivants :

- Médecin du centre Anti Poison d'Angers : En incapacité de nous fournir des éléments complémentaires (secret médical non partagé).
- Préventeur de la DIRECCTE : Il n'y aurait pas eu de rapport complémentaire rédigé.
- Médecin référent national réseau Phyt'attitude et son collègue : Dossier Phyt'attitude fourni et analysé.
- Le CDDM Nantais (58) (Comité Départemental de Développement Maraîcher: Pas de réponse à nos sollicitations (mail et Appels) à ce jour.
- Rapport ANSES non accessible au public, document de phytopharmacovigilance

g. *Les alternatives au Metam Sodium :*

i. *Préambule :*

Lors de nos entretiens auprès de la MSA du 06/07, plusieurs alternatives actuelles nous sont présentées succinctement, ils nous encouragent à nous mettre en lien avec le CDDM pour récupérer des informations techniques supplémentaires.

Etant sans réponse à ce jour, nous nous sommes fixés sur les méthodes décrites par la MSA et les agriculteurs rencontrés :

- La désinfection à la vapeur utilisée dans environ 80% des cas selon la MSA, fortement utilisé chez les maraichers Nantais actuellement.
- La solarisation : ce procédé consiste à recouvrir un sol humide pendant plusieurs semaines, par un matériau plastique transparent. La chaleur va alors s'accumuler par effet de serre et augmenter ainsi la température du sol à des niveaux diminuant sensiblement la population des organismes nuisibles (source : MSA)
- Une alternative par un autre pesticide : Le Basamid

ii. *Résultat de la recherche bibliographique :*

- Pour la désinfection du sol à la vapeur,

C'est une technique de traitement des sols physiques consistant à l'injection de vapeur d'eau dans les sols pour obtenir une température du sol de 80-90°. La profondeur du traitement est directement corrélée à la durée du traitement. Cette technique fonctionne sous bâche associée à un générateur fixe ou sous cloche avec un dispositif mobile (114).

Cette méthode dans la littérature est considérée comme efficace sur la majorité des organismes (115) ; (116).

Elle ne semble pas affecter le rendement de la majorité des cultures (117), néanmoins elle modifie le microbiome bactérien du sols et par conséquence son pH ainsi son taux d'azote ce qui peut avoir des conséquences sur certaines cultures sensibles à ces paramètres (118).

La problématique sur l'environnement semble être au premier plan néanmoins (114), la consommation en fioul est évalué entre 0.5l/m<sup>2</sup> à 2l/m<sup>2</sup> voire plus importante dans certaines études (119). Cette consommation varie en fonction du sol, de la profondeur de traitement souhaité et de la température initiale du sol. De plus, ce traitement du sol est non ciblé et implique des dégâts collatéraux sur les populations animales non cibles (114).

- La solarisation,

Technique culturale permettant le traitement des pathogènes (120) dans les 30 cm supérieurs du sol environ. Cette technique nécessite généralement 45 à 60 jours d'installation du film plastique pour un traitement efficace. Mais nécessité d'une interculture durant l'été et d'un ensoleillement suffisant (121).

Dans la littérature, il est montré que la solarisation est partiellement efficace sur les adventices mais variable dans le temps (122).

Cette technique est non spécifique (121) et elle peut cibler différents organismes non pathogène aux cultures. Elle modifie durablement les populations du microbiome du sol contre témoins (123).

- Concernant le Basamid,

C'est le nom commercial du Dazomet (124). Le Dazomet est, comme le Metam Sodium, un biocide à large spectre (125) ainsi qu'un précurseur du Méthyl d'Isothiocyanate (18) qu'il produit en s'hydrolysant comme le Metam sodium (126) ; (18).

Ce produit, en termes de risques toxicologiques, peut donc reprendre l'ensemble des éléments données en résultat concernant le Méthyl d'Isothiocyanate.

D'ailleurs ce produit est fréquemment évalué en parallèle du Metam Sodium (78), (65), (126).

La forme de ce produit est solide (125) contrairement au Metam Sodium.

*iii. Eléments complémentaires :*

D'après l'agriculteur rencontré,

Les Maraichers Nantais utilisaient le MS principalement pour son action fongicide. (Les exploitants de carottes recherchaient eux principalement l'activité Nématicide).

Les retours qu'il a eu de l'ensemble de la profession est l'utilisation prépondérante de la désinfection à la vapeur dans le bassin Nantais (grandes exploitations industrialisés).

Une des problématiques majeures d'utilisation pour lui est le coût en Fioul et en eau de ce dispositif en plus d'être lent et couteux en main d'œuvre. Il nous rapporte un coût de 3000l de Fioul par Ha et de 9000 l d'eau utilisé par Ha lorsqu'il s'était renseigné sur les alternatives ce qui corrobore ce que nous avons pu trouver dans la littérature.

## DISCUSSION

1. Les arguments toxicologiques ayant pu contribuer à l'interdiction du Metam Sodium en France

Sur les 11 articles inclus traitant du risque toxicologique chez l'Homme, 8 traitent du risque aigu liés aux accidents d'utilisation du Metam Sodium (100% de case report).

Sur les expositions atmosphériques, les symptômes irritatifs hauts sont au minimum présent chez 45% des personnes symptomatiques en Ouganda (62) ; allant jusqu'à 98% sur l'exposition résidentielle d'Arvin (60).

Leur comparaison est sujette à biais car chaque étude a un référentiel différent de regroupement des symptômes. Seules les Etudes d'Arvin et d'Earlimart réalisé par O'Malley et al. (61) permettent une comparaison relative (même équipe et même association de symptômes dans la réalisation de l'étude).

Les symptômes respiratoires sont moins fréquents de l'ordre de 20% sur les études d'Irvin et Earlimart contre 45% sur l'étude en Ouganda et 27% sur l'accident de déversement de la Sacramento River.

Il existe aussi des symptômes aspécifiques fréquents avec une sur-représentation des céphalées (74% en Ouganda, 64.7% à Earlimart, 40% à Arvin, et 63% sur la rivière Sacramento).

En France, le rapport Phyt'attitude rapporte des symptomatologies de fréquence différentes : majorité de symptômes cutanés (36%), suivi par des signes oculaires (16%), hépato-digestifs (12%), neurologiques neuro-musculaires (12%), et d'irritation nasale (12%), cardiovasculaires (8%) et respiratoires (4%). Cette différence est probablement liée au fait

que la majorité des cas compilés sont des cas d'expositions individuels majoritairement sur des contacts cutanés et non d'exposition collectives généralement en lien avec une exposition atmosphérique.

Cette prévalence importante des symptômes irritatifs oculaires est corrélée aux études d'exposition (126) qui évaluent que l'irritation oculaire est le signe le plus sensible d'une exposition aiguë au MITC.

3 études décrivent des symptômes cutanés immédiats au contact direct du produit ou de l'eau le contenant (à type de brûlure classifié de second degré par les auteurs (64) ; (66)) à type de dermatite d'irritation mais aussi des réactions retardées en faveur d'une étiologie allergique (66) ; (65) sans tests épicutanés réalisés néanmoins (produit probablement trop irritant pour être testable). Le rapport Phyt'attitude montre lui aussi des dermatites au contact avec le MS ou le MITC dans 36% des cas avec une corrélation forte mise en évidence par l'expert.

Le dernier cas est un cas report de suicide en 1981 par ingestion de MITC qui traduit la toxicité et la mortalité de ce composé per os (quantité ingérée non précisée dans l'article) (63).

L'ensemble de ces cas report d'expositions accidentelles nous semblent bien documenter la symptomatologie aiguë liée à une exposition au Metam Sodium et, ou son produit de dégradation le MITC.

Du fait de la forme d'utilisation du metam sodium, il n'y a pas, en conditions d'utilisation normale, d'exposition respiratoire (15). L'ensemble des symptômes liés à des expositions atmosphériques semble donc en lien direct avec le MITC (irritation VAS et oculaire ainsi que signes généraux et signes respiratoires bas).

Il est plus difficile de faire la part des choses sur la symptomatologie cutanée où les 2 produits voire d'autres produits de dégradations peuvent être co-responsables (64). Le cas le plus marquant est celui de la rivière Sacramento. Il est néanmoins très probable que le Metam Sodium soit un puissant irritant cutané (66) et que le MITC tout comme le Metam Sodium semblent être responsables de sensibilisation allergiques (66) ; (65).

L'ensemble de ces éléments sont en corrélation avec l'avis des instances réglementaires Française (12) et Européenne (20) ; (26).

Par contre concernant les risques chez l'Homme liés à une exposition ancienne ou chronique, il y a peu d'étude dans la littérature. Il est en effet complexe d'évaluer le risque chronique de l'exposition au pesticide chez l'homme pour des raisons éthiques évidentes.

L'exposition au MITC atmosphérique suite à l'accident de déversement dans la rivière Sacramento semble avoir déclenché l'apparition prolongée ou l'aggravation d'asthmes avérés cliniquement pour Cone et al. (68). Néanmoins cette étude est isolée, et nécessiterait des explorations et des études complémentaires en particulier d'incidence de l'asthme durant la période incriminée sur la population exposée contre groupe témoin. Il nous semble difficile de conclure sur cette seule étude.

Une seconde étude par Reynolds et al. (72) met en évidence un lien significatif entre leucémie de l'enfant et exposition précoce au Metam Sodium en Californie basé sur des modèles prédictifs et les registres de cancers pédiatriques de l'état. Les auteurs ne sont pas en capacité de conclure par manque de puissance associé à de nombreux biais (classement, information...) et des études complémentaires seraient nécessaires.

Plusieurs éléments d'alerte sont mis en évidence sur modèle cellulaire et animalier, sans possibilité de conclure de ses effets sur l'homme car le risque d'erreur serait majeur.

L'équipe de Goldman et al. a montré des effets reprotoxiques du Metam Sodium en bloquant l'ovulation chez la souris (85), effet qui semble ensuite se compenser si l'exposition se chronicise(86).

De plus il est rapporté dans certaines études des anomalies du développement foetal chez le poisson zèbre exposé au MS ou au MITC (87) sur les expositions précoces. Il est aussi décrit des troubles du comportement et un retard de développement est rapporté chez les rats exposés in utero au Metam Sodium (88).

Le Metam Sodium serait potentiellement génotoxique sur modèle cellulaire, mais cet effet n'est pas décrit in vivo chez le rat, traduisant soit une faible génotoxicité du produit, non détecté sur faible échantillon, soit un mécanisme de compensation chez l'animal (89).

Enfin un grand nombre des études recensées s'intéressent à l'immunotoxicité du Metam Sodium et du MITC chez la souris et le rat suite au constat en 1991 de variations thymiques et de la formule leucocytaires (90). Les mécanismes évoqués sont l'hypercortisolisme réactionnel (92), des phénomènes de stress oxydatif (95) ainsi que l'inhibition de la voie MAP kinase (93) qui entraîneraient un retard immunitaire lors d'une infection (96).

Le risque immunitaire n'est pas évoqué par les sources officielles qui ne sont pas toutes du même avis concernant la génotoxicité, la reprotoxicité et la carcinogénicité du Metam Sodium et du MITC. Les Instances Européennes évoquent un potentiel risque reprotoxique pour le MS qui serait considéré comme négligeable par l'ECHA au vu de la toxicocinétique du produit et des expositions potentielles (98). L'ANSES applique au niveau Français ces données toxicologiques. Par contre, un fabricant mentionne dans sa FDS le risque H351 et H361 qui classe son produit en CMR sans autres explications (Voir ANNEXE 5).

Au Etats Unis le produit est classé par l'EPA en B2, qui classe le Metam Sodium en Cancérigène probable pour l'homme (108), le risque reprotoxique n'est pas évoqué.

Nous n'avons pas pu avoir accès à l'étude de 1995 complète sur lequel se base l'EPA qui met en évidence une surexpression d'Angiosarcome chez le rat (106).

Au vu des éléments contradictoires il nous semble difficile de conclure ce jour sur ce risque potentiel.

Sur le plan Environnemental, l'écotoxicité du Metam Sodium est claire sur la faune.

Il a une action de biocide à large spectre qui ne cible pas seulement les organismes pathogènes (1), il est fortement toxique sur les vers (78) ou les œufs de tortue (77) par

exemple comme montré dans les études incluses. Il modifie durablement le sol et le microbiome sur lequel il est fortement actif (79). Il est aussi fortement toxique pour les organismes aquatiques comme montré en 1991 durant le déversement dans la rivière Sacramento (64) mais aussi en France en 2010 (80).

Le risque de résidus semble faible néanmoins. Une étude décrit de manière expérimentale certaines conditions favorisant les résidus (sols argileux, riche en matière organique, avec une hygrométrie importante) (74).

De plus afin de limiter le risque humain et d'optimiser l'efficacité du produit, les techniques agronomiques de limitation des émissions se sont améliorées au fil du temps (56). Néanmoins la méthode la plus efficace de limitation des émissions est l'arrosage important et immédiat après traitement du sol (en « water seal ») (76). Or ce sont aussi les 2 paramètres favorisant les phénomènes de ruissellement (76). Il était d'ailleurs en France non recommandé d'effectuer ce traitement lors d'importantes précipitations (36).

Il est d'ailleurs rapporté à plusieurs reprises du MITC dans les eaux souterraines en France (12). De plus, il est précisé dans l'article de presse traitant de l'accident d'octobre 2010 en Bretagne que le déversement de MS se serait fait par ruissellement (80) et non un déversement accidentel comme pour la rivière Sacramento.

Une autre technique consiste à l'installation de bâche ou « tarp » mais cela reste moins efficace et l'arrosage reste une nécessité (76).

Le témoignage de l'agriculteur utilisateur traduit bien les difficultés techniques d'utilisation de ce produit fortement sensible aux conditions météorologiques, qui est l'un des éléments de vigilance rapporté dans les bonnes pratiques française (36) et américaines (109) pour un produit dont l'utilisation était très encadrée au niveau réglementaire.

L'interdiction du produit nous semble sur un plan toxicologique, au vu de l'ensemble de ces éléments, justifiée.

## 2. L'impact de l'interdiction à 2ans

L'une des conséquences mise en évidence à l'interrogatoire de la MSA et des agriculteurs (n=2) est la période de difficultés relationnelles majorées entre agriculteurs et habitants suite aux incidents. Il existe plus globalement des difficultés de cohabitation de l'activité agricole et des habitants, avec un besoin toujours plus important de communication auprès des populations.

Nous n'avons pas d'indicateurs quantitatifs ou qualitatifs sur l'évolution de ces relations, d'éventuelles dégradations ou de plaintes.

L'agriculteur interrogé nous a indiqué une perte de chiffre d'affaire lié à ce changement de méthode en particulier par la majoration de la main d'œuvre (désherbage manuel) en partie compensée par le prix de la vente d'une partie de sa production.

Plusieurs méthodes alternatives se sont mises en place depuis l'interdiction du Metam Sodium, nous nous sommes intéressés aux 3 principales rapportées par la MSA. Nous n'avons pas pu interroger le CDDM sur cette question.

La méthode la plus utilisée actuellement serait la désinfection des sols par la vapeur, qui est une technique physique de désinfection, aspécifique et efficace (114). Cette méthode implique un impact environnemental important par une consommation de Fioul évaluée entre 0.5l/m<sup>2</sup> à 2l/m<sup>2</sup>, une modification durable des sols (118), ainsi qu'une consommation d'eau très importante. Néanmoins il n'y a aucune utilisation de produit phytosanitaire supprimant le risque de cette activité.

La solarisation est une méthode physique de désinfection qui nécessite un bon ensoleillement (généralement réalisé durant l'été), et une jachère de la culture pendant 6 semaines environ (121). Conditions climatiques parfois difficile à réunir en fonction de la région. C'est une méthode aspécifique, dont l'efficacité peut être variable (120).

Actuellement ces méthodes sont couteuses en main d'œuvre, en temps, et en combustible ou en bâches plastiques adaptées (114) ; (121) mais l'amélioration technologique de ces méthodes pourrait permettre une facilitation d'accès aux plus petites exploitations et limiter l'impact environnemental.

La 3<sup>ème</sup> alternative exposée est un produit phytosanitaire : Le Basamid.

Le Basamid est composé exclusivement de Dazomet qui est un fumigant d'action similaire au Metam Sodium et qui entraîne un relargage de MITC sous forme gazeuse dans les sols (18).

Le Dazomet peut donc reprendre l'ensemble des risques liés à l'utilisation de MITC développé dans cette thèse (le risque d'intoxication atmosphérique (125), le risque cutané (65), l'écotoxicité (18)...).

Le Basamid ne semble donc pas être une alternative pertinente au MS au vu des risques similaires décrit dans la littérature qui ont mené à l'interdiction de ce dernier.

L'interdiction du Metam Sodium mais le maintien de l'autorisation du Dazomet, qui au niveau des risques toxicologique sur l'homme et l'environnement est extrêmement similaire, semble faire la démonstration du besoin d'évaluer les alternatives envisagées avant la mise en place de l'interdiction et d'encadrer ce process par un accompagnement. Processus qui a été probablement dans le cas du Metam Sodium complexifié par l'accélération du processus d'interdiction.

### 3. Les limites de notre thèse :

Une limite méthodologique est la faible population d'agriculteurs rencontrés qui ne nous a pas permis la mise en place d'analyse statistique basée sur des questionnaires standardisés. Il aurait d'ailleurs été intéressant d'avoir une évaluation initiale proche des événements à des fins comparatives.

Une autre limite méthodologique est l'absence de revue systématique des alternatives au Metam Sodium à compléter par d'éventuelles études complémentaires.

Enfin, une 3<sup>ème</sup> source bibliographique aurait renforcé la qualité intrinsèque de notre revue.

Le manque de retour de certaines sources complémentaires a complexifié l'étude des alternatives et est potentiellement pourvoyeur de biais par manque d'informations.

Cette problématique a été majorée par la période COVID, qui a décalé de plusieurs mois nos entretiens qui se sont finalement déroulés en période estivale où une partie des interlocuteurs proposés étaient absents. La limite temporelle imposée par le dépôt de la thèse a été aussi un élément en notre défaveur. Enfin, certains interlocuteurs n'ont finalement pas pu ou voulu nous apporter les éléments à leurs dispositions.

Nous avons été confrontés à un manque d'indicateurs de suivis médicaux, sociaux et économiques sur les 2ans qui auraient pu illustrer dans le temps l'impact ou non de cette interdiction. Certains interlocuteurs avaient potentiellement ce type d'information.

Un des biais évidents est le niveau de preuve globalement faible des études réunies associées à des biais méthodologiques importants. On rapporte très majoritairement des Case report dans les études sur l'homme, et des études expérimentales sur animaux/cellule du fait d'une limitation éthique évidente et normale mais l'ensemble ne permet pas d'avoir un niveau de preuve robuste.

Il est toujours complexe de conclure sur les études expérimentales et d'extrapoler vers l'homme sur ce type d'étude. De plus ce sont majoritairement des études de petites tailles et donc de faible puissance où il existe toujours des biais de confusion (mécanismes et interactions souvent méconnus).

Les études utilisées pour évaluer l'écotoxicité ont des objectifs principaux souvent hors thèse (optimisation de culture).

## CONCLUSION

Il est décrit dans la littérature, dans les témoignages et dans les documents complémentaires un grand nombre d'éléments toxicologiques justifiant de l'interdiction de ce produit avec toutefois un manque d'élément de réponse sur les risques liés à une exposition chronique et, ou ancienne.

Cependant l'évaluation de l'impact à 2 ans de cette interdiction nous questionne plus généralement sur la gestion des interdictions de produits phytosanitaires,

En premier lieu, sur le besoin de réaliser une évaluation des alternatives, préalable à l'interdiction d'un produit phytosanitaire. En particulier avant qu'elles ne soient utilisées par les agriculteurs pour éviter des situations où l'alternative entraîne par exemple les mêmes problématiques (ici le cas du DAZOMET) ou d'autres problématiques toxicologiques tout aussi importantes.

De plus l'étude des alternatives montre un besoin d'études de faisabilité pouvant permettre des aides spécifiques en particulier pour des exploitations de petites tailles, souligné ici par les coûts d'utilisation des alternatives physiques (traitement à la vapeur et solarisation).

Un autre point essentiel nous semble être la gestion du suivi et de l'accompagnement des populations, ici bien conduite par la MSA pour les populations de travailleurs. Mais qui aurait néanmoins pu bénéficier d'une communication plus claire par les instances pour la population générale et les médias, le compte rendu de l'ANSES n'ayant jamais été rendu public par exemple associé à une couverture médiatique souvent imprécise.

Enfin sur un plan sociétal, les objectifs de production et de qualité font évoquer une réelle problématique collective globale autour du mode d'exploitation et de consommation des produits maraichers et agricoles. Il conviendrait de s'interroger sur la pertinence des critères qualités et sur les quantités nécessaires à produire pour rentabiliser l'exploitation qui questionne sur nos modes de consommations.

**Monsieur le président du Jury :**



**Monsieur le Doyen de la faculté :**

Vu permis d'impression  
Le Doyen de la Faculté  
De Médecine Ranguell

Nov 9, 2020

E. SERRANO



## BIBLIOGRAPHIE

1. Ruzo LO. Physical, chemical and environmental properties of selected chemical alternatives for the pre-plant use of methyl bromide as soil fumigant. *Pest Manag Sci*. 2006 Feb;62(2):99–113.
2. Duniway JM. Status of chemical alternatives to methyl bromide for pre-plant fumigation of soil. *Phytopathology*. 2002 Dec;92(12):1337–43.
3. Azizi SN, Asemi N. Parameter optimization of the fungicide (Vapam) sorption onto soil modified with clinoptilolite by Taguchi method. *J Environ Sci Health B*. 2010 Nov;45(8):766–73.
4. Ac S, R F, N R, D D, F T, G C, et al. Weed control in rice with metham-sodium. *Commun Agric Appl Biol Sci*. 2006 Jan 1;71(3 Pt A):815–9.
5. Desaeger J, Dickson DW, Locascio SJ. Methyl Bromide Alternatives for Control of Root-knot Nematode (*Meloidogyne* spp.) in Tomato Production in Florida. *J Nematol*. 2017 Jun;49(2):140–9.
6. 20100601000000017840 | ephy [Internet]. [cited 2020 Aug 20]. Available from: <https://ephy.anses.fr/ppp/vapam>
7. Europäische Kommission, editor. The Montreal Protocol. Luxembourg: Office for Official Publ. of the Europ. Communities; 2007. 21 p. (Environment Air).
8. US EPA O. Methyl Bromide [Internet]. US EPA. 2015 [cited 2020 Aug 20]. Available from: <https://www.epa.gov/ods-phaseout/methyl-bromide>
9. Bromométhane (FT 67). Généralités - Fiche toxicologique - INRS [Internet]. [cited 2020 Aug 28]. Available from: [http://www.inrs.fr/publications/bdd/fichetox/fiche.html?refINRS=FICHETOX\\_67&section=generalites](http://www.inrs.fr/publications/bdd/fichetox/fiche.html?refINRS=FICHETOX_67&section=generalites)
10. EUR-Lex - I28064 - EN - EUR-Lex [Internet]. [cited 2020 Aug 28]. Available from: <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/FR/ALL/?uri=LEGISSUM:I28064>
11. Décision de la Commission du 21 février 2011 concernant la non-inscription du bromure de méthyle à l'annexe I de la directive 91/414/CEE du Conseil [notifiée sous le numéro C(2011) 950] Texte présentant de l'intérêt pour l'EEE. :2.
12. Fiche\_PPV\_Metam\_sodium.pdf [Internet]. [cited 2020 Aug 15]. Available from: [https://www.anses.fr/fr/system/files/Fiche\\_PPV\\_Metam\\_sodium.pdf](https://www.anses.fr/fr/system/files/Fiche_PPV_Metam_sodium.pdf)
13. PubChem. Metam-sodium [Internet]. [cited 2020 Aug 13]. Available from: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/5366415>

14. metam-sodium (CHEBI:81737) [Internet]. [cited 2020 Aug 20]. Available from: <https://www.ebi.ac.uk/chebi/searchId.do?chebiId=CHEBI:81737>
15. METAM SODIUM (COMPOUNDS, WEED, KILLING, LIQUID) | CAMEO Chemicals | NOAA [Internet]. [cited 2020 Aug 20]. Available from: <https://cameochemicals.noaa.gov/chemical/22311>
16. Bretaudeau Deguigne M, Lagarce L, Boels D, Harry P. Metam sodium intoxication: the specific role of degradation products--methyl isothiocyanate and carbon disulphide--as a function of exposure. *Clin Toxicol Phila Pa*. 2011 Jun;49(5):416–22.
17. Riffaldi R, Filippelli M, Levi-Minzi R, Saviozzi A. The influence of metam sodium on soil respiration. *J Environ Sci Health B*. 2000 Jul;35(4):455–65.
18. Fang W, Wang Q, Yan D, Huang B, Ren Z, Wang Q, et al. Environmental Factors and Soil Amendment Affect the Decomposition Rate of Dazomet Fumigant. *J Environ Qual*. 2018;47(5):1223–31.
19. Gerstl Z, Mingelgrin U, Yaron B. Behavior of Vapam and Methylisothiocyanate in Soils. *Soil Sci Soc Am J*. 1977;41(3):545–8.
20. Metam-sodium - Brief Profile - ECHA [Internet]. [cited 2020 Aug 18]. Available from: <https://echa.europa.eu/fr/brief-profile/-/briefprofile/100.004.812>
21. Disulfure de carbone (FT 12). Généralités - Fiche toxicologique - INRS [Internet]. [cited 2020 Aug 28]. Available from: [http://www.inrs.fr/publications/bdd/fichetox/fiche.html?refINRS=FICHETOX\\_12](http://www.inrs.fr/publications/bdd/fichetox/fiche.html?refINRS=FICHETOX_12)
22. PubChem. Hazardous Substances Data Bank (HSDB) : 6396 [Internet]. [cited 2020 Jul 4]. Available from: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/source/hsdb/6396#section=Environmental-Water-Concentrations>
23. Cain WS, Dourson ML, Kohrman-Vincent MJ, Allen BC. Human chemosensory perception of methyl isothiocyanate: chemesthesis and odor. *Regul Toxicol Pharmacol RTP*. 2010 Nov;58(2):173–80.
24. El Hadiri N, Ammati M, Chgoura M, Mounir K. Behavior of 1,3-dichloropropene and methyl isothiocyanate in undisturbed soil columns. *Chemosphere*. 2003 Aug;52(5):893–9.
25. El Hadiri N, Ammati M, Chgoura M, Mounir K. Behavior of methyl isothiocyanate in soils under field conditions in Morocco. *Chemosphere*. 2003 Aug;52(5):927–32.
26. Methyl isothiocyanate - Brief Profile - ECHA [Internet]. [cited 2020 Aug 20]. Available from: <https://echa.europa.eu/fr/brief-profile/-/briefprofile/100.008.303>
27. The public health implications of the Bhopal disaster. Report to the Program Development Board, American Public Health Association. Bhopal Working Group. *Am J Public Health*. 1987 Feb;77(2):230–6.

28. Isocyanate de méthyle (FT 162). Pathologie - Toxicologie - Fiche toxicologique - INRS [Internet]. [cited 2020 Aug 28]. Available from: [http://www.inrs.fr/publications/bdd/fichetox/fiche.html?refINRS=FICHETOX\\_162&section=pathologieToxicologie#tab\\_toxiHomme](http://www.inrs.fr/publications/bdd/fichetox/fiche.html?refINRS=FICHETOX_162&section=pathologieToxicologie#tab_toxiHomme)
29. Methyl isocyanate - Substance Information - ECHA [Internet]. [cited 2020 Aug 28]. Available from: <https://echa.europa.eu/fr/substance-information/-/substanceinfo/100.009.879>
30. 2009/562/CE: Décision du Conseil du 13 juillet 2009 concernant la non-inscription du métam à l'annexe I de la directive 91/414/CEE et le retrait des autorisations de produits phytopharmaceutiques contenant cette substance (Texte présentant de l'intérêt pour l'EEE ) [Internet]. OJ L, 32009D0562 Jul 28, 2009. Available from: <http://data.europa.eu/eli/dec/2009/562/oj/fra>
31. Conclusion on the peer review of the pesticide risk assessment of the active substance metam. EFSA J. 2011;9(9):2334.
32. Règlement d'exécution (UE) n ° 359/2012 de la Commission du 25 avril 2012 portant approbation de la substance active métam conformément au règlement (CE) n ° 1107/2009 du Parlement européen et du Conseil concernant la mise sur le marché des produits phytopharmaceutiques, et modifiant l'annexe du règlement d'exécution (UE) n ° 540/2011 de la Commission Texte présentant de l'intérêt pour l'EEE [Internet]. OJ L, 32012R0359 Apr 26, 2012. Available from: [http://data.europa.eu/eli/reg\\_impl/2012/359/oj/fra](http://data.europa.eu/eli/reg_impl/2012/359/oj/fra)
33. 1,3-dimethyl-2-thiourea - Substance Information - ECHA [Internet]. [cited 2020 Aug 30]. Available from: <https://echa.europa.eu/fr/substance-information/-/substanceinfo/100.007.809>
34. A propos de l'Agence - ECHA [Internet]. [cited 2020 Aug 20]. Available from: <https://echa.europa.eu/fr/about-us>
35. Comment travaillons-nous? [Internet]. European Food Safety Authority. [cited 2020 Aug 20]. Available from: <https://www.efsa.europa.eu/fr/about/howwework>
36. TOURIGNY M. Arrêté Prefectoral Loire Atlantique du 26 juillet 1999 reglementant l'usage et les les utilisateurs de Metam Sodium associé a un guide de bonne pratique d'application obligatoire. Prefecture Loire Atlantique; 1999.
37. news-32203-arrete-prefecture-maine-loire-pesticide-metam-sodium.pdf [Internet]. [cited 2020 Aug 30]. Available from: <https://www.actu-environnement.com/media/pdf/news-32203-arrete-prefecture-maine-loire-pesticide-metam-sodium.pdf>
38. Code rural et de la pêche maritime | Legifrance [Internet]. [cited 2020 Aug 20]. Available from: <https://www.legifrance.gouv.fr/affichCode.do?idSectionTA=LEGISCTA000022495632&cidTexte=LEGITEXT000006071367>

39. Présentation de l'Anses | Anses - Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail [Internet]. [cited 2020 Aug 20]. Available from: <https://www.anses.fr/fr/content/pr%C3%A9sentation-de-lanses>
40. MSA - Phyt'attitude [Internet]. [cited 2020 Aug 20]. Available from: <https://www.msa.fr/lfy/sst/phyt-attitude>
41. CP PDL Préfète.pdf [Internet]. [cited 2020 Aug 19]. Available from: <https://www.loire-atlantique.gouv.fr/content/download/34486/235596/file/CP%20PDL%20Pr%C3%A9f%C3%A8te.pdf>
42. ROBERT JJ-B et B. Maine-et-Loire. De nouvelles intoxications, le pesticide suspendu [Internet]. Ouest-France.fr. 2018 [cited 2020 Aug 20]. Available from: <https://www.ouest-france.fr/pays-de-la-loire/angers-49000/maine-et-loire-de-nouveaux-cas-d-intoxication-au-metham-sodium-6014555>
43. L'épandage d'un pesticide sur un champs de mâche provoque des intoxications à répétition [Internet]. midilibre.fr. [cited 2020 Aug 20]. Available from: <https://www.midilibre.fr/2018/10/13/lepandage-dun-pesticide-sur-un-champs-de-mache-provoque-des-intoxications-a-repetition,4730911.php>
44. Mazé-Milon, près d'Angers : nouvelle intoxication suite à un épandage en plein champ [Internet]. France 3 Pays de la Loire. [cited 2020 Aug 20]. Available from: <https://france3-regions.francetvinfo.fr/pays-de-la-loire/maine-et-loire/angers/maze-milon-pres-angers-nouvelle-intoxication-suite-epandage-plein-champ-1557018.html>
45. metam\_sodium.pdf [Internet]. [cited 2020 Jul 5]. Available from: [http://www.maine-et-loire.gouv.fr/IMG/pdf/metam\\_sodium.pdf](http://www.maine-et-loire.gouv.fr/IMG/pdf/metam_sodium.pdf)
46. 181025\_arrete\_suspension\_metham-sodium.pdf [Internet]. [cited 2020 Jul 5]. Available from: [http://www.maine-et-loire.gouv.fr/IMG/pdf/181025\\_arrete\\_suspension\\_metham-sodium.pdf](http://www.maine-et-loire.gouv.fr/IMG/pdf/181025_arrete_suspension_metham-sodium.pdf)
47. Arrêté du 25 octobre 2018 relatif à la suspension de l'utilisation des produits phytopharmaceutiques contenant la substance active « métam » ou « métam-sodium ».
48. Produits à base de métam-sodium : l'Anses annonce le retrait des autorisations de mise sur le marché | Anses - Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail [Internet]. [cited 2019 Jul 3]. Available from: <https://www.anses.fr/fr/content/produits-%C3%A0-base-de-m%C3%A9tam-sodium-%E2%80%99anses-annonce-le-retrait-des-autorisations-de-mise-sur-le>
49. Il va être définitivement interdit : qu'est ce que le métam-sodium, ce pesticide "plus dangereux que le glyphosate" [Internet]. LCI. [cited 2020 Aug 20]. Available from: <https://www.lci.fr/sante/il-va-etre-definitivement-interdit-qu-est-ce-que-le-metam-sodium-ce-pesticide-plus-dangereux-que-le-glyphosate-2102696.html>

50. Paris (AFP). Pesticides: l'Anses interdit les produits à base de métam-sodium [Internet]. Ouest-France.fr. 2018 [cited 2020 Aug 20]. Available from: <https://www.ouest-france.fr/economie/pesticides-l-anses-interdit-les-produits-base-de-metam-sodium-6052515>
51. Intoxications, interdiction : l'inquiétude grandit autour du métham-sodium [Internet]. [cited 2020 Aug 20]. Available from: <https://www.sudouest.fr/2018/10/24/intoxications-interdiction-l-inquietude-grandit-autour-du-metham-sodium-5507596-706.php?fromsar=memeSujet>
52. PRISMA 2009 checklist.pdf [Internet]. [cited 2020 Aug 15]. Available from: <http://prisma-statement.org/documents/PRISMA%202009%20checklist.pdf>
53. Moher D, Shamseer L, Clarke M, Ghersi D, Liberati A, Petticrew M, et al. Preferred reporting items for systematic review and meta-analysis protocols (PRISMA-P) 2015 statement. *Syst Rev.* 2015 Jan 1;4:1.
54. About PubChem [Internet]. [cited 2020 Aug 15]. Available from: <https://pubchemdocs.ncbi.nlm.nih.gov/about>
55. Chambers M. ChemIDplus - Metam sodium - AFCCDDWKHLHPDF-UHFFFAOYSA-M - Metam-sodium [ISO] - Similar structures search, synonyms, formulas, resource links, and other chemical information. [Internet]. [cited 2020 Aug 30]. Available from: <https://chem.nlm.nih.gov/chemidplus/rn/137-42-8>
56. Ajwa HA, Sullivan DA, Holdsworth MT, Sullivan RD, Nelson SD. Reduction of methyl isothiocyanate atmospheric emissions after application of metam sodium by shank injection. *J Environ Qual.* 2013 Nov;42(6):1652–60.
57. etat\_des\_lieux\_niveau\_preuve\_gradation.pdf [Internet]. [cited 2020 Aug 15]. Available from: [https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2013-06/etat\\_des\\_lieux\\_niveau\\_preuve\\_gradation.pdf](https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2013-06/etat_des_lieux_niveau_preuve_gradation.pdf)
58. BIENVENUE ... | COMITÉ DÉPARTEMENTAL DE DÉVELOPPEMENT MARAÎCHER [Internet]. [cited 2020 Aug 19]. Available from: <https://www.cddm.fr/>
59. Kreutzer RA, Hewitt DJ, Sun R, Draper W, Mangiamele D, Goldman L, et al. A community-based epidemiologic study of acute health effects from a metam-sodium spill on California's Sacramento River. *Toxicol Ind Health.* 1996 Apr;12(2):267–75.
60. Michael O'Malley MD M, PhD TB, BS MI, Marylou Verder-Carlos DVM M, Louise Mehler MD P. Illnesses Related to Shank Application of Metam-Sodium, Arvin, California, July 2002. *J Agromedicine.* 2005 Dec 1;10(4):27–42.
61. O'Malley M, Barry T, Verder-Carlos M, Rubin A. Modeling of methyl isothiocyanate air concentrations associated with community illnesses following a metam-sodium sprinkler application. *Am J Ind Med.* 2004 Jul;46(1):1–15.

62. Nakubulwa S, Kusiima J, Kadobera D, Mutyoba JN, Ario AR, Zhu B-P. Acute Metam Sodium Poisoning Caused by Occupational Exposure at a Flower Farm - Uganda, October 2016. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2018 Apr 13;67(14):414–7.
63. Sharma BK, Singh S, Mehta R. Fatal poisoning with methyl isothiocyanate. *Br Med J Clin Res Ed.* 1981 Jul 4;283(6283):18–9.
64. Koo D, Goldman L, Baron R. Irritant dermatitis among workers cleaning up a pesticide spill: California 1991. *Am J Ind Med.* 1995 Apr;27(4):545–53.
65. Ohata C, Yoneda M. Allergic contact dermatitis due to dazomet absorbed by agricultural rubber boots. *Acta Derm Venereol.* 2013 Jan;93(1):81–2.
66. Burgess JL, Morrissey B, Keifer MC, Robertson WO. Fumigant-related illnesses: Washington State’s five-year experience. *J Toxicol Clin Toxicol.* 2000;38(1):7–14.
67. CCMSA-DSST / Nadia VIGOUROUX-BERSON. Substance traitée : Métam-sodium Signalements de toxicovigilance à la Caisse Centrale de la Mutualité Sociale Agricole Extraction des dossiers de Phyt’Attitude 1997- 2016/17. MSA; 2017.
68. Cone JE, Wugofski L, Balmes JR, Das R, Bowler R, Alexeeff G, et al. Persistent respiratory health effects after a metam sodium pesticide spill. *Chest.* 1994 Aug;106(2):500–8.
69. Bowler RM, Mergler D, Huel G, Cone JE. Psychological, psychosocial, and psychophysiological sequelae in a community affected by a railroad chemical disaster. *J Trauma Stress.* 1994 Oct;7(4):601–24.
70. Bowler RM, Huel G, Mergler D, Cone JE, Rauch SS, Hartney C. Symptom base rates after chemical exposure for white, Hispanic and African-Americans. *Neurotoxicology.* 1996 Fall-Winter;17(3–4):793–802.
71. Bowler RM, Mergler D, Huel G, Cone JE. Aftermath of a chemical spill: psychological and physiological sequelae. *Neurotoxicology.* 1994;15(3):723–9.
72. Reynolds P, Von Behren J, Gunier RB, Goldberg DE, Harnly M, Hertz A. Agricultural pesticide use and childhood cancer in California. *Epidemiol Camb Mass.* 2005 Jan;16(1):93–100.
73. López-Fernández O, Rial-Otero R, Simal-Gándara J, Boned J. Dissipation kinetics of pre-plant pesticides in greenhouse-devoted soils. *Sci Total Environ.* 2016 Feb 1;543(Pt A):1–8.
74. Guo M, Papiernik SK, Zheng W, Yates SR. Formation and extraction of persistent fumigant residues in soils. *Environ Sci Technol.* 2003 May 1;37(9):1844–9.
75. Guo M, Yates SR, Zheng W, Papiernik SK. Leaching potential of persistent soil fumigant residues. *Environ Sci Technol.* 2003 Nov 15;37(22):5181–5.

76. Zhang Y, Wang D. Emission, distribution and leaching of methyl isothiocyanate and chloropicrin under different surface containments. *Chemosphere*. 2007 Jun;68(3):445–54.
77. de Solla SR, Palonen KE, Martin PA. Toxicity of pesticides associated with potato production, including soil fumigants, to snapping turtle eggs (*Chelydra serpentina*). *Environ Toxicol Chem*. 2014 Jan;33(1):102–6.
78. Mao L, Zhang L, Zhang Y, Jiang H. Ecotoxicity of 1,3-dichloropropene, metam sodium, and dazomet on the earthworm *Eisenia fetida* with modified artificial soil test and natural soil test. *Environ Sci Pollut Res Int*. 2017 Aug;24(22):18692–8.
79. Li J, Huang B, Wang Q, Li Y, Fang W, Han D, et al. Effects of fumigation with metam-sodium on soil microbial biomass, respiration, nitrogen transformation, bacterial community diversity and genes encoding key enzymes involved in nitrogen cycling. *Sci Total Environ*. 2017 Nov 15;598:1027–36.
80. Rousseaux A. En Bretagne, un pesticide éradique toute vie aquatique [Internet]. Basta ! [cited 2020 Aug 21]. Available from: <https://www.bastamag.net/En-Bretagne-un-pesticide-eradique>
81. Merriman JH, Hebert VR. Methyl isothiocyanate residential community air assessment for South Franklin County, Washington. *Bull Environ Contam Toxicol*. 2007 Jan;78(1):19–23.
82. Woodrow JE, LePage JT, Miller GC, Hebert VR. Determination of methyl isocyanate in outdoor residential air near metam-sodium soil fumigations. *J Agric Food Chem*. 2014 Sep 10;62(36):8921–7.
83. Littke MH, LePage J, Sullivan DA, Hebert VR. Comparison of field methyl isothiocyanate flux following Pacific Northwest surface-applied and ground-incorporated fumigation practices. *Pest Manag Sci*. 2013 May;69(5):620–6.
84. Woodrow JE, Seiber JN, LeNoir JS, Krieger RI. Determination of methyl isothiocyanate in air downwind of fields treated with metam-sodium by subsurface drip irrigation. *J Agric Food Chem*. 2008 Aug 27;56(16):7373–8.
85. Goldman JM, Stoker TE, Cooper RL, McElroy WK, Hein JF. Blockade of ovulation in the rat by the fungicide sodium N-methyldithiocarbamate: relationship between effects on the luteinizing hormone surge and alterations in hypothalamic catecholamines. *Neurotoxicol Teratol*. 1994 Jun;16(3):257–68.
86. Goldman JM, Cooper RL, Murr AS. Reproductive functions and hypothalamic catecholamines in response to the soil fumigant metam sodium: adaptations to extended exposures. *Neurotoxicol Teratol*. 2007 Jun;29(3):368–76.
87. Haendel MA, Tilton F, Bailey GS, Tanguay RL. Developmental toxicity of the dithiocarbamate pesticide sodium metam in zebrafish. *Toxicol Sci Off J Soc Toxicol*. 2004 Oct;81(2):390–400.

88. Kaikai N-E, Ba-M'hamed S, Bennis M, Ghanima A. Prenatal exposure to the pesticide metam sodium induces sensorimotor and neurobehavioral abnormalities in mice offspring. *Environ Toxicol Pharmacol*. 2020 Feb;74:103309.
89. Kassie F, Laky B, Nobis E, Kundi M, Knasmüller S. Genotoxic effects of methyl isothiocyanate. *Mutat Res*. 2001 Jan 25;490(1):1–9.
90. Pruett SB, Barnes DB, Han YC, Munson AE. Immunotoxicological characteristics of sodium methyldithiocarbamate. *Fundam Appl Toxicol Off J Soc Toxicol*. 1992 Jan;18(1):40–7.
91. Keil DE, Padgett EL, Barnes DB, Pruett SB. Role of decomposition products in sodium methyldithiocarbamate-induced immunotoxicity. *J Toxicol Environ Health*. 1996 Apr 5;47(5):479–92.
92. Myers LP, Fan R, Zheng Q, Pruett SB. Sodium methyldithiocarbamate causes thymic atrophy by an indirect mechanism of corticosterone up-regulation. *J Immunotoxicol*. 2005 Apr 1;2(2):97–106.
93. Pruett SB, Zheng Q, Schwab C, Fan R. Sodium methyldithiocarbamate inhibits MAP kinase activation through toll-like receptor 4, alters cytokine production by mouse peritoneal macrophages, and suppresses innate immunity. *Toxicol Sci Off J Soc Toxicol*. 2005 Sep;87(1):75–85.
94. Thompson RW, Valentine HL, Valentine WM. In vivo and in vitro hepatotoxicity and glutathione interactions of N-methyldithiocarbamate and N,N-dimethyldithiocarbamate in the rat. *Toxicol Sci Off J Soc Toxicol*. 2002 Dec;70(2):269–80.
95. Pruett SB, Cheng B, Fan R, Tan W, Sebastian T. Oxidative stress and sodium methyldithiocarbamate-induced modulation of the macrophage response to lipopolysaccharide in vivo. *Toxicol Sci Off J Soc Toxicol*. 2009 Jun;109(2):237–46.
96. Tan W, Pruett SB. Effects of sodium methyldithiocarbamate on selected parameters of innate immunity and clearance of bacteria in a mouse model of sepsis. *Life Sci*. 2015 Oct 15;139:1–7.
97. A propos de l'Agence - ECHA [Internet]. [cited 2020 Aug 18]. Available from: <https://echa.europa.eu/fr/about-us>
98. Metam-sodium - Registration Dossier - ECHA [Internet]. [cited 2020 Aug 18]. Available from: <https://echa.europa.eu/fr/registration-dossier/-/registered-dossier/23312/7/9/1>
99. Metam-sodium - Registration Dossier - ECHA [Internet]. [cited 2020 Aug 18]. Available from: <https://echa.europa.eu/fr/registration-dossier/-/registered-dossier/23312/7/7/1>
100. Methyl isothiocyanate - Registration Dossier - ECHA [Internet]. [cited 2020 Aug 18]. Available from: <https://echa.europa.eu/fr/registration-dossier/-/registered-dossier/11490>

101. Methyl isothiocyanate - Registration Dossier - ECHA [Internet]. [cited 2020 Aug 18]. Available from: <https://echa.europa.eu/fr/registration-dossier/-/registered-dossier/11490/7/8>
102. Methyl isothiocyanate - Registration Dossier - ECHA [Internet]. [cited 2020 Aug 18]. Available from: <https://echa.europa.eu/fr/registration-dossier/-/registered-dossier/11490/7/7/1>
103. Methyl isothiocyanate - Registration Dossier - ECHA [Internet]. [cited 2020 Aug 18]. Available from: <https://echa.europa.eu/fr/registration-dossier/-/registered-dossier/11490/7/9/1>
104. COMPO EXPERT France SAS. Fiche de données sécurités MONAM H+J. 2018.
105. csr\_PC-039003\_13-May-04\_a.pdf [Internet]. [cited 2020 Jul 5]. Available from: [https://www3.epa.gov/pesticides/chem\\_search/cleared\\_reviews/csr\\_PC-039003\\_13-May-04\\_a.pdf](https://www3.epa.gov/pesticides/chem_search/cleared_reviews/csr_PC-039003_13-May-04_a.pdf)
106. Chemical meeting the criteria for listing as causing cancer via the authoritative bodies mechanism: Metam Potassium. 2010;3.
107. Chemicals Evaluated for Carcinogenic Potential by the Office of Pesticide Programs. :49.
108. Fleur S. Chemicals Evaluated for Carcinogenic Potential Annual Cancer Report 2018. :41.
109. metam-sodium-red-amended.pdf [Internet]. [cited 2020 Jul 4]. Available from: <https://archive.epa.gov/pesticides/reregistration/web/pdf/metam-sodium-red-amended.pdf>
110. Pubchem. Methyl isothiocyanate [Internet]. [cited 2019 Feb 13]. Available from: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/11167>
111. Emmanuelle Spiesser. ENQUETE Intoxication collective METAM -SODIUM 09/10/2018. MSA; 2018.
112. Carole De laqueze. Intoxications aiguës au Métam Sodium : quelques compléments d'information pour les dossiers Phyt'attitude. MSA; 2018.
113. Décret n° 2016-1125 du 11 août 2016 modifiant les conditions de délivrance et de renouvellement des certificats individuels pour l'application des produits phytopharmaceutiques. 2016-1125 Aug 11, 2016.
114. Désinfection du sol à la vapeur en cultures légumières - GECO [Internet]. [cited 2020 Aug 19]. Available from: [https://geco.ecophytopic.fr/concept/-/concept/voir/http%253a%252f%252fwww%252egeco%252eecophytopic%252efr%252fgeco%252fConcept%252fDesinfection\\_A\\_La\\_Vapeur](https://geco.ecophytopic.fr/concept/-/concept/voir/http%253a%252f%252fwww%252egeco%252eecophytopic%252efr%252fgeco%252fConcept%252fDesinfection_A_La_Vapeur)

115. van Loenen MCA, Turbett Y, Mullins CE, Feilden NEH, Wilson MJ, Leifert C, et al. Low Temperature–Short Duration Steaming of Soil Kills Soil-Borne Pathogens, Nematode Pests and Weeds. *Eur J Plant Pathol*. 2003 Nov 1;109(9):993–1002.
116. Huh D-A, Chae WR, Lim HL, Kim JH, Kim YS, Kim Y-W, et al. Optimizing Operating Parameters of High-Temperature Steam for Disinfecting Total Nematodes and Bacteria in Soil: Application of the Box–Behnken Design. *Int J Environ Res Public Health*. 2020 Jan;17(14):5029.
117. Soil disinfection with steam alone or combined with CaO in a greenhouse radish crop on JSTOR [Internet]. [cited 2020 Aug 19]. Available from: <https://www.jstor.org/stable/42883451?seq=1>
118. Roux-Michollet D, Czarnes S, Adam B, Berry D, Commeaux C, Guillaumaud N, et al. Effects of steam disinfestation on community structure, abundance and activity of heterotrophic, denitrifying and nitrifying bacteria in an organic farming soil. *Soil Biol Biochem*. 2008 Jul 1;40(7):1836–45.
119. Fennimore SA, Goodhue RE. Soil Disinfestation with Steam: A Review of Economics, Engineering, and Soil Pest Control in California Strawberry. *Int J Fruit Sci*. 2016 Nov 30;16(sup1):71–83.
120. Stapleton JJ, DeVay JE. Soil solarization: a non-chemical approach for management of plant pathogens and pests. *Crop Prot*. 1986 Jun 1;5(3):190–8.
121. Désinfection du sol par la solarisation en cultures légumières - GECO [Internet]. [cited 2020 Aug 19]. Available from: [https://geco.ecophytopic.fr/concept/-/concept/voir/http%253A%252F%252Fwww%252Egeco%252Eecophytopic%252Efr%252Fgeco%252Fconcept%252FLa\\_Solarisation](https://geco.ecophytopic.fr/concept/-/concept/voir/http%253A%252F%252Fwww%252Egeco%252Eecophytopic%252Efr%252Fgeco%252Fconcept%252FLa_Solarisation)
122. Ch14 [Internet]. [cited 2020 Aug 19]. Available from: <http://www.fao.org/3/t0455e/T0455E0e.htm>
123. Stapleton JJ, Quick J, Devay JE. Soil solarization: Effects on soil properties, crop fertilization and plant growth. *Soil Biol Biochem*. 1985 Jan 1;17(3):369–73.
124. 2239\_1.pdf [Internet]. [cited 2020 Aug 19]. Available from: [https://www.caahmro.fr/data/doc-357/20151201/2239\\_1.pdf](https://www.caahmro.fr/data/doc-357/20151201/2239_1.pdf)
125. Dazomet (FT 307). Généralités - Fiche toxicologique - INRS [Internet]. [cited 2019 Jul 3]. Available from: [http://www.inrs.fr/publications/bdd/fichetox/fiche.html?refINRS=FICHETOX\\_307](http://www.inrs.fr/publications/bdd/fichetox/fiche.html?refINRS=FICHETOX_307)
126. Dourson ML, Kohrman-Vincent MJ, Allen BC. Dose response assessment for effects of acute exposure to methyl isothiocyanate (MITC). *Regul Toxicol Pharmacol RTP*. 2010 Nov;58(2):181–8.

## ANNEXES

### 1. ANNEXE 1 : Tableaux équations de recherche Metam Sodium

PUBMED					
Numero	Date de la recherche	Mot clés	equation de recherche	Nombre de resultats	Zotero
1	10/03/2020	metam sodium occupational exposure	("methyldithiocarbamate"[Supplementary Concept] OR "methyldithiocarbamate"[All Fields] OR "metam sodium"[All Fields]) AND ("occupational exposure"[MeSH Terms] OR ("occupational"[All Fields] AND "exposure"[All Fields]) OR "occupational exposure"[All Fields])	19	metam sodium occupational exposure
2	10/03/2020	metam sodium environment	("methyldithiocarbamate"[Supplementary Concept] OR "methyldithiocarbamate"[All Fields] OR "metam sodium"[All Fields]) AND ("environment"[MeSH Terms] OR "environment"[All Fields])	51	metam sodium environment
3	10/03/2020	metam sodium toxicology	("methyldithiocarbamate"[Supplementary Concept] OR "methyldithiocarbamate"[All Fields] OR "metam sodium"[All Fields]) AND ("toxicology"[MeSH Terms] OR "toxicology"[All Fields])	10	metam sodium toxicology
4	10/03/2020	metam sodium	methyldithiocarbamate[Supplementary Concept] OR "methyldithiocarbamate"[All Fields] OR "metam sodium"[All Fields]	167	metam sodium all

2. ANNEXE 2 : Tableaux équations de recherche Methyl isothiocyanate

Numero	Date de la recherche	Mot clés	equation de recherche	Nombre de resultats	Zotero
1	10/03/2020	methyl isothiocyanate occupational exposure	("methyl isothiocyanate"[Supplementary Concept] OR "methyl isothiocyanate"[All Fields]) AND ("occupational exposure"[MeSH Terms] OR ("occupational"[All Fields] AND "exposure"[All Fields]) OR "occupational exposure"[All Fields])	8	metam sodium occupational exposure
2		methyl isothiocyanate environment	("methyl isothiocyanate"[Supplementary Concept] OR "methyl isothiocyanate"[All Fields]) AND ("environment"[MeSH Terms] OR "environment"[All Fields])	48	metam sodium environment
3		methyl isothiocyanate toxicology	("methyl isothiocyanate"[Supplementary Concept] OR "methyl isothiocyanate"[All Fields]) AND ("toxicology"[MeSH Terms] OR "toxicology"[All Fields])	3	metam sodium toxicology
4		methyl isothiocyanate	methyl isothiocyanate[Supplementary Concept] OR "methyl isothiocyanate"[All Fields]	130	metam sodium all

3. ANNEXE 3 : SYNONYME METAM SODIUM.

Source : PubChem (<https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Metam-sodium#section=Names-and-Identifiers&fullscreen=true>)

magnesium (2:1) methyldithiocarbamate
monopotassium methyldithiocarbamate
Vapam
sodium methyldithiocarbamate
carbathione
metam sodium
methyldithiocarbamic acid sodium salt
metham sodium
Nematin
methyldithiocarbamate, ammonium salt
iron methyldithiocarbamate
monosodium methyldithiocarbamate dihydrate

#### 4. ANNEXE 4 : QUESTIONNAIRE AGRICULTEUR MSA

### **Trame Questionnaire Agriculteur Rencontre MSA Angers du 06/07/2020**

***L'ensemble des questions ne sera pas nécessairement traité en fonction de la discussion et du souhait de l'agriculteur Mr M.***

- 1- Quelle(s) est (sont) la méthode(s) de substitution(s) utilisée(s) actuellement pour le traitement des sols en pré plantation ?
- 2- Quelle était l'utilisation que vous aviez du Metam Sodium ?
  - a. Fréquence d'utilisation
  - b. Règlementation en vigueur de bonne pratique (délai de réentrée, EPI, climats spécifique, type de films plastique, irrigation minimum post utilisation...etc)
  - c. Méthodologie détaillée de l'utilisation en 2018
- 3- Est-ce qu'il y avait déjà des accidents sur votre exploitation concernant le Metam Sodium ?

#### **L'incident :**

- 4- Quel jour exactement ?
- 5- Combien de personnes impliquées ? Tous vos travailleurs ? d'éventuels clients ?  
Membre de la famille ?
- 6- Quel délai entre l'exposition et l'apparition des symptômes ?
- 7- Qu'elles ont été les erreurs/conjonctures qui ont amené à l'incident ? Quels ont été les éléments défailant au niveau de l'organisation collective ? (Rapport MSA ? Arbre des causes de l'AT ?)
- 8- Quel a été le suivi mis en place ? Médical, informations, gestion des conflits éventuels...etc
- 9- Répercussions immédiates sur votre travail ? arrêt de l'exploitation ?

#### **Economie :**

- 10- Avez-vous du réinvestir dans de nouvelles machines/produits/main d'œuvre supplémentaire ?
- 11- Quel est l'impact sur les rendements ?
  - a. Auriez-vous des chiffres exacts à nous transmettre ?
- 12- Concernant la qualité du produit, avez-vous noté des changements ?
- 13- Le produit est toujours utilisé dans certains pays Européens et au Etats Unis entre autres, Comment a évolué, pour vous, le marché Français et le marché international depuis cette interdiction ?
- 14- Avez-vous des chiffres à nous transmettre éventuellement sur les ventes ?
- 15- Avez-vous calculé la marge actuelle que vous avez actuellement sur vos ventes en comparaison avec l'utilisation du Metam Sodium ?
- 16- Avez-vous eu des difficultés financières en lien avec cette interdiction ?

**Social :**

- 17- Quel est l'impact de cet accident sur votre statut et sur la représentation de l'agriculteur au sein de la communauté locale ? (EVA de 0 à 10, 5 comme avant, 0 beaucoup mieux, 10 relations très dégradés)
- 18- Quel est l'impact sur vos relations professionnelles avec vos employés ? (EVA de 0 à 10, 5 comme avant, 0 beaucoup mieux, 10 relations très dégradés)
  - a. Démissions ?
  - b. Judiciarisation ?
- 19- Quel est l'impact familial de cette interdiction ? (EVA de 0 à 10, 5 comme avant, 0 beaucoup mieux, 10 relations très dégradés)
- 20- Personnellement, votre vécu de cette situation ?
- 21- Quel est votre vision actuelle de votre travail ?

**Sur un plan santé au travail,**

- 22- Avez-vous réalisé, renouvelé un DUERP sur votre exploitation depuis ce changement de process ? Si oui, pourriez vous me le transmettre pour analyse ?
- 23- Pour vous, est-ce qu'il y a de nouveaux risques associés à ces nouvelles méthodes ?
- 24- Est-ce que des risques ont disparus ?
- 25- Est-ce que des risques se sont majorés ?
- 26- Avez-vous des déclarations de MP sur votre exploitation sur ces 2 dernières années ?
- 27- Eventuelles inaptitude professionnelle sur votre exploitation ?

Quels sont vos projets professionnels actuels ?

**Notes :**

## 5. ANNEXE 5: Extrait FDS MONAM H+J

Fiche de Données de Sécurité  
conformément au Règlement (CE) No. 1907/2006

**Monam H+J**

Référence : FDS\_490\_N  
Version: 2018-01

Edition révisée n° 4  
Date de révision: 23/05/2018  
Remplace les éditions précédentes

### RUBRIQUE 1. Identification de la substance/ du mélange et de la société/ l'entreprise

#### 1.1 Identificateur de produit

Nom commercial : Monam H+J

#### 1.2 Utilisations identifiées pertinentes de la substance ou du mélange et utilisations déconseillées

Utilisation de la substance/du mélange : Produit phytopharmaceutique

#### 1.3 Renseignements concernant le fournisseur de la fiche de données de sécurité

Société : COMPO EXPERT France SAS  
49 Avenue Georges Pompidou  
92593 LEVALLOIS-PERRET Cedex

Téléphone : 09 82 55 28 56  
Adresse e-mail : fds-compo-expert@compo-expert.com

#### 1.4 Numéro d'appel d'urgence

APPEL D'URGENCE ORFILA (INRS) : 01 45 42 59 59

### RUBRIQUE 2. Identification des dangers

#### 2.1 Classification de la substance ou du mélange

##### Classification (RÈGLEMENT (CE) No 1272/2008)

Toxicité aiguë , Catégorie 4 - H302 : Nocif en cas d'ingestion.

Toxicité aiguë , Catégorie 4 - H332 : Nocif par inhalation.

Corrosion cutanée , Catégorie 1B - H314 : Provoque des brûlures de la peau et de graves lésions des yeux.

Sensibilisation cutanée , Catégorie 1 - H317 : Peut provoquer une allergie cutanée.

Cancérogénicité , Catégorie 2 - H351 : Susceptible de provoquer le cancer.

Toxicité pour la reproduction , Catégorie 2 - H361 : Susceptible de nuire à la fertilité ou au fœtus.

Toxicité spécifique pour certains organes cibles - exposition répétée , Catégorie 2 - H373 : Risque présumé d'effets graves pour les organes à la suite d'expositions répétées ou d'une exposition prolongée.

Toxicité aiguë pour le milieu aquatique , Catégorie 1 - H400 : Très toxique pour les organismes aquatiques.

Substances ou mélanges corrosifs pour les métaux , Catégorie 1 - H290 : Peut être corrosif pour les métaux.

## 2.2 Éléments d'étiquetage

### Étiquetage (RÈGLEMENT (CE) No 1272/2008)

Contient : Metam-sodium (ISO)

Pictogrammes :



Mention d'avertissement : DANGER

Mentions de danger :

H290 Peut être corrosif pour les métaux.

H302 Nocif en cas d'ingestion.

H332 Nocif par inhalation.

H314 Provoque des brûlures de la peau et de graves lésions des yeux.

H317 Peut provoquer une allergie cutanée.

H351 Susceptible de provoquer le cancer.

H361d Susceptible de nuire au fœtus.

H373 Risque présumé d'effets graves pour les organes à la suite d'expositions répétées ou d'une exposition prolongée.

H410 Très toxique pour les organismes aquatiques, entraîne des effets néfastes à long terme.

Conseils de prudence :

P102 Tenir hors de portée des enfants.

P201 Se procurer les instructions spéciales avant utilisation.

P260 Ne pas respirer les poussières/ fumées/ gaz/ brouillards/ vapeurs/ aérosols.

P263 Éviter tout contact avec la substance au cours de la grossesse et pendant l'allaitement.

P270 Ne pas manger, boire ou fumer en manipulant ce produit.

P272 Les vêtements de travail contaminés ne devraient pas sortir du lieu de travail.

P273 Éviter le rejet dans l'environnement.

P280 Porter des gants de protection/ des vêtements de protection/ un équipement de protection des yeux/du visage.

P301 + P330 + P331 EN CAS D'INGESTION: Rincer la bouche. NE PAS faire vomir.

P303 + P361 + P353 EN CAS DE CONTACT AVEC LA PEAU (ou les cheveux): Enlever immédiatement tous les vêtements contaminés. Rincer la peau à l'eau/Se doucher.

P304 + P340 EN CAS D'INHALATION: transporter la victime à l'extérieur et la maintenir au repos dans une position où elle peut confortablement respirer.

P305 + P351 + P338 EN CAS DE CONTACT AVEC LES YEUX: Rincer avec précaution à l'eau pendant plusieurs minutes. Enlever les lentilles de contact si la victime en porte et si elles peuvent être facilement enlevées. Continuer à rincer.

P308 + P311 EN CAS d'exposition prouvée ou suspectée: Appeler un CENTRE ANTIPOISON/un médecin.

P363 Laver les vêtements contaminés avant réutilisation.

P391 Recueillir le produit répandu.

P501 Éliminer le contenu et le récipient dans un centre de collecte des déchets dangereux ou spéciaux.

Phrases supplémentaires :

EUH031 - Au contact d'un acide, dégage un gaz toxique  
EUH401 - Respectez les instructions d'utilisation pour éviter les risques pour la santé humaine et l'environnement

SP1 Ne pas polluer l'eau avec le produit ou son emballage.  
SPo2 Laver tous les équipements de protection après utilisation.  
SPe1 Pour protéger les organismes du sol, les produits générant le métabolite MITC, c'est-à-dire contenant la substance active metam sodium, metam potassium ou dazomet, ne peuvent être appliqués sur la même parcelle qu'une fois en trois ans.  
SPe2 Afin de protéger les organismes aquatiques, le produit ne peut pas être utilisé sur les parcelles sensibles à l'érosion.  
SPe3 Pour protéger les organismes aquatiques, respecter une zone non traitée de x mètres par rapport aux points d'eau.

2.3 Autres dangers

Cette substance/ce mélange ne contient aucun ingrédient considéré comme persistant, bio-accumulable et toxique (PBT), ou très persistant et très bio-accumulable (vPvB) à des niveaux de 0,1% ou plus.

RUBRIQUE 3. Composition/ informations sur les composants

3.2 Mélanges

Composants dangereux

Nom Chimique	No.-CAS No.-CE Numéro d'enregistrem ent INDEX	Classification (RÈGLEMENT (CE) No 1272/2008)	Concentration [%]
Metam-sodium (ISO);  Sodium methyldithiocarbamate	137-42-8  205-293-0  006-013-00-8	Acute Tox. 4; H302  Acute Tox. 4; H332  Skin Corr. 1B; H314  Skin Sens. 1; H317  Carc. 2; H351  Repr. 2; H361d  STOT RE 2; H373  Aquatic Acute 1; H400  Aquatic Chronic 1; H410  Facteur M = 10	>= 39 - <= 44

---

## **Revue des effets toxicologiques du Metam Sodium et l'impact à deux ans de son interdiction sur les populations d'agriculteurs**

---

### **RESUME EN FRANÇAIS :**

Contexte : Le Metam Sodium (MS) est un pro-pesticide produisant du Méthyl d'Isothiocyanate (MITC) à l'action biocide, interdit sans délai par l'ANSES en 2018 suite à 3 accidents d'intoxications collectives. Notre thèse s'intéresse aux effets toxicologiques du Metam Sodium qui ont pu mener à son interdiction et l'impact de cette interdiction à 2 ans sur les populations d'agriculteurs.

Méthode : Nous avons effectué une revue de la littérature basée sur la méthodologie PRISMA associée à des entretiens auprès de la MSA et d'agriculteurs concernés comprenant l'évaluation des alternatives actuelles.

Résultat et conclusion : Sur les 35 articles inclus, la symptomatologie aiguë et son action néfaste sur l'environnement est bien documentée, contrairement aux risques chroniques sur lesquels nos conclusions sont limitées. L'impact socio-économique est difficilement évaluable par manque d'indicateurs mais l'une des alternatives, le Dazomet, lui aussi précurseur du MITC présente des risques similaires au MS montrant l'importance de l'évaluation des alternatives avant interdiction, associée à un accompagnement des populations d'agriculteurs.

Les autres alternatives actuelles sont actuellement coûteuses et non neutre sur le plan environnemental mais permettent de supprimer le risque phytosanitaire de cette activité.

---

**TITRE EN ANGLAIS : Systematic Review of Metam Sodium's toxicological effect and the impact of its ban two years later on the French Agricultural population**

---

**DISCIPLINE ADMINISTRATIVE : Médecine du travail**

---

**MOTS-CLÉS : Metam Sodium, Méthyl isothiocyanate, Revue de la littérature, Toxicologie, Santé au travail, Agriculture, MSA**

---

**INTITULÉ ET ADRESSE DE L'UFR OU DU LABORATOIRE :**

Université Toulouse III-Paul Sabatier  
Faculté de médecine Toulouse-Purpan,  
37 Allées Jules Guesde 31000 Toulouse

---

Directeur de thèse : Dr Fabrice HERIN