



Mémoire pour l'obtention du

**Certificat d'Etudes Approfondies Vétérinaires en Santé
Publique Vétérinaire**

« Elaboration d'un système d'imputation des cas positifs d'exposition aux pesticides dans le cadre de la mise en place de la phytopharmacovigilance »

Mission réalisée du 13 février au 23 juin 2017 à VetAgro Sup

sous la responsabilité du Professeur Philippe BERNY

Iulia RADOVICIU

Auditrice libre

Année 2017

Remerciements

A Monsieur le Professeur Philippe BERNY

A Madame Sylvie MIALET

A Monsieur Claude GRANDMONTAGNE

A l'ensemble du personnel de l'ENSV

A l'ensemble du personnel du Laboratoire de VetAgro Sup

Et aussi

Je tiens à remercier toutes les personnes qui ont contribué au succès de mon stage et qui m'ont aidé lors de la rédaction de ce rapport.

TABLE DE MATIERES

TABLE DE MATIERES	3
TABLE DES FIGURES	5
TABLE DES ABREVIATIONS	6
INTRODUCTION	7
PARTIE 1 : MISE EN PLACE D'UN SYSTEME D'IMPUTATION DES CAS POSITIFS D'EXPOSITION AU PESTICIDES	9
Chapitre 1 : Qu'est-ce que l'imputabilité et quelle est son importance ?	9
Chapitre 2 : Modèles d'imputabilité dans la littérature	11
Section 1 : La méthode française d'imputabilité	11
Section 2 : Adverse Experience Reporting Program (AERP)	12
Section 3 : La méthode d'imputabilité de l'OMS.	12
Section 4 : La méthode de Naranjo	13
Chapitre 3 : Méthodologie	14
Section 1 : Les sujets étudiés	14
Section 2 : Le matériel utilisé	14
Section 3 : Le protocole	14
Section 4 : L'analyse des données	15
Section 5 : Le traitement statistique	15
Chapitre 4 : Les critères utilisés pour l'imputation des cas étudiés	16
1. Les critères d'évaluation	16
2. Description des critères d'évaluation	17
3. Les variantes de résultats possibles	21
PARTIE 2 : PRESENTATION DES RESULTATS ISSUS DE L'IMPUTATION DES CAS POSITIFS D'EXPOSITION AUX PESTICIDES	22
Chapitre 1 : Partie générale	22
Section 1 : L'année 2017 (du 1 ^{er} janvier au 24 mai)	22
Section 2 : L'année 2016	24
Section 3 : L'année 2015	27
Chapitre 2 : Les rapaces	31
Section 1 : Courte présentation des cas d'empoisonnement chez les rapaces	31
Section 2 : Résultats concernant les rapaces	32
1. Résultats pour l'année 2017	32

2. Résultats pour l'année 2016	33
3. Résultats pour l'année 2015	34
PARTIE 3 : DISCUSSIONS.....	36
Section 1 : Les rapaces en danger	36
Section 2 : «La phytopharmacovigilance »	37
Section 3 : Difficultés rencontrées et potentielles changements	38
CONCLUSION	40
BIBLIOGRAPHIE	41
TABLE DES ANNEXES	43

TABLE DES FIGURES

FIGURE 1.	CATEGORIE « APPAT » PRIS EN CONSIDERATION DANS L'ENSEMBLE DES RESULTATS INITIAUX POUR 2016	16
FIGURE 2.	EXEMPLE D'IMPUTATION INITIALE FAITE POUR L'ANNEE 2016	21
FIGURE 3.	IMPUTATION DES CAS POSITIFS POUR L'ANNEE 2017.....	22
FIGURE 4.	NOMBRE DE CAS « CERTAIN » POUR L'ANNEE 2017.....	23
FIGURE 5.	NOMBRE DE CAS « PROBABLE » POUR L'ANNEE 2017.....	23
FIGURE 6.	IMPUTATION DES CAS POSITIFS POUR L'ANNEE 2016.....	24
FIGURE 7.	NOMBRE DE CAS « CERTAIN » POUR L'ANNEE 2016.....	25
FIGURE 8.	NOMBRE DE CAS « PROBABLE » POUR L'ANNEE 2016.....	26
FIGURE 9.	NOMBRE DE CAS « PEU PROBABLE » POUR L'ANNEE 2016.....	26
FIGURE 10.	IMPUTATION DES CAS POSITIFS POUR L'ANNEE 2015.....	27
FIGURE 11.	NOMBRE DE CAS « CERTAIN » POUR L'ANNEE 2015.....	28
FIGURE 12.	NOMBRE DE CAS « PROBABLE » POUR L'ANNEE 2015.....	29
FIGURE 13.	NOMBRE DE CAS « PEU PROBABLE » POUR L'ANNEE 2015.....	30
FIGURE 14.	POURCENTAGE D'INTOXICATION DES RAPACES AUX PESTICIDES POUR L'ANNEE 2017	32
FIGURE 15.	IMPUTATION DES CAS INTOXICATIONS CHEZ LES RAPACES POUR L'ANNEE 2017.	33
FIGURE 16.	POURCENTAGE D'INTOXICATION DES RAPACES AUX PESTICIDES POUR L'ANNEE 2016	33
FIGURE 17.	IMPUTATION DES CAS INTOXICATIONS CHEZ LES RAPACES POUR L'ANNEE 2016.	34
FIGURE 18.	POURCENTAGE D'INTOXICATION DES RAPACES AUX PESTICIDES POUR L'ANNEE 2015	34
FIGURE 19.	IMPUTATION DES CAS D'INTOXICATIONS CHEZ LES RAPACES POUR L'ANNEE 2015	35

TABLE DES ABREVIATIONS

AMM : Autorisation de Mise sur le Marché

AERP : Adverse Experience Reporting Program

Afssaps : Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé

ANSES : Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail

CEAV : Certificat d'Etudes Approfondies Vétérinaires

CNITV : Centre National d'Information Toxicologique Vétérinaire

CRPV : Centre Régional de pharmacovigilance

ENVL : Ecole Nationale Vétérinaire de Lyon

LAAF : Loi d'Avenir pour l'Agriculture, l'Alimentation et la Forêt

LPO Mission rapaces : Ligue pour la Protection des Oiseaux

OMS : Organisation Mondiale de la Santé

ONCFS : Office National de la Chasse et de la Faune Sauvage

PPV : Phytopharmacovigilance

SAGIR : Surveiller pour agir

SPV : Santé Publique Vétérinaire

INTRODUCTION

La phytopharmacovigilance est un dispositif de surveillance des effets indésirables des produits phytopharmaceutiques créé par la Loi d'Avenir pour l'Agriculture, l'Alimentation et la Forêt (LAAAF) du 13 octobre 2014.

Depuis 2015, l'Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail (Anses), a pour mission de collecter les différents signalements d'effets indésirables qui pourraient être en lien avec l'utilisation d'un produit phytopharmaceutique.

Pour recenser ces cas, l'Anses a mis en place un dispositif de pharmacovigilance unique en Europe. Ce système de veille sanitaire permet de surveiller les impacts sur l'environnement et la nutrition humaine.

L'ensemble des données présentées dans ce rapport est issu d'informations de l'Ecole Nationale Vétérinaire de Lyon (ENVL), de l'Office National de la Chasse et de la Faune Sauvage (ONCFS) ainsi que du réseau SAGIR. A titre d'information, le réseau SAGIR s'appuie sur un ensemble des acteurs : agents techniques, correspondants SAGIR, techniciens des fédérations départementales de chasseurs et découvreurs.

Le laboratoire de VetAgro Sup est chargé de la grande majorité des analyses toxicologiques pour le Centre National d'Information Toxicologique Vétérinaire (CNITV) et SAGIR. Le laboratoire VetAgro Sup peut également être sollicité directement pour réaliser des analyses toxicologiques sollicitées par les propriétaires d'animaux domestiques ou par les structures publiques et privées (Parcs naturels, réserves, associations de protection de la nature etc.).

Mon stage a été effectué au sein du Laboratoire de toxicologie de l'ENVL, du 13 février au 23 juin 2017. Ce stage m'a offert l'opportunité d'approfondir mes connaissances dans le domaine de la toxicologie et m'a permis d'avoir une vision globale sur des cas concrets d'intoxications, notamment sur la faune sauvage en France. Une des problématiques rencontrées dans mes travaux était de déterminer comment les rapaces sont menacés.

L'objectif de ce rapport est de fournir une information, des outils et une méthodologie pour élaborer un système d'imputation des cas positifs aux pesticides dans le cadre de la mise en place de la phytopharmacovigilance.

La première partie du rapport vise à fournir une approche pédagogique, et contextualisée, sur le système d'imputation des cas positifs d'exposition aux pesticides.

La deuxième partie expose les résultats de cette démarche en reprenant des analyses toxicologiques qui datent de 2015 à mai 2017.

Dans la troisième partie, des discussions sur les résultats d'imputation et des nouvelles questions seront abordées.

PARTIE 1 : MISE EN PLACE D'UN SYSTEME D'IMPUTATION DES CAS POSITIFS D'EXPOSITION AU PESTICIDES

Chapitre 1 : Qu'est-ce que l'imputabilité et quelle est son importance ?

L'imputabilité en pharmacologie représente l'analyse, au cas par cas, du lien de causalité entre la prise d'un médicament et la survenue d'un effet indésirable.

Transposée dans le contexte de la toxicologie, l'imputabilité représente l'analyse de cas, qui peuvent être positifs ou négatifs, en fonction des données à disposition et d'un arbre décisionnel.

De la même manière, l'imputation est utilisée pour montrer l'incidence d'une intoxication dans une population et dans un intervalle de temps sur un territoire déterminé. Dans notre étude, il s'agit de cas provenant du territoire français, envoyés par de multiples organismes, mais aussi par des particuliers.

L'imputation va avoir l'objectif dans le même temps, de faire un retour à ces organismes dans le cadre du plan de phytopharmacovigilance ou pour mieux répondre aux particuliers. Egalement, cela permettra de confirmer, ou non, l'intoxication.

Les méthodes d'imputabilité servent à harmoniser et standardiser la démarche d'imputation et la rendre reproductible d'un évaluateur à l'autre. Elles servent également à améliorer la qualité des données, un cas ne pouvant être imputé que si l'on dispose de suffisamment d'informations (Guide de bonnes pratiques en pharmacovigilance, 2011).

L'imputation de cas d'intoxication chez les animaux à l'objectif de donner une signification aux informations disponibles pour les cas qui ont fourni des valeurs positives aux analyses toxicologiques pour identifier des pesticides.

Les pesticides et les produits phytopharmaceutiques

Le terme de pesticide couvre une large variété des substances qui inclut les insecticides, les fongicides, les herbicides, rodenticides, molluscicides, nématocides, les régulateurs de croissance pour les plantes et autres (Aktar W., 2009).

Les produits phytopharmaceutiques sont des préparations destinées à protéger les végétaux et les produits de culture. Ils font partie des pesticides, qui regroupent également les biocides et les antiparasitaires à usage humain et vétérinaire.

Chapitre 2 : Modèles d'imputabilité dans la littérature

Plusieurs méthodes d'imputabilité des cas existent dans la littérature, sous différentes formes et dans de multiples domaines, mais pour transposer cette méthode dans notre domaine d'étude, il est nécessaire de changer les critères d'évaluation afin de rendre les résultats plus proche de nos attentes.

Il est en effet commun dans la recherche médicale que des données soient manquantes, ce qui peut engendrer des résultats incomplets pouvant aller jusqu'à la perte du pouvoir statistique.

Section 1 : La méthode française d'imputabilité

La méthode française d'imputabilité a été élaborée en 1978 par Dangoumo et al. puis actualisée en 1985 par Bégaud et al.. La méthode repose sur des critères définissant l'imputabilité chronologique d'un médicament. (CRPV, 2014)

Ce système d'imputation de cas est obligatoire pour les CRPV en France. Il s'agit d'une méthode permettant de représenter un système d'imputation intrinsèque (critères chronologiques, sémiologiques,) et extrinsèque (recherche de cas similaires dans la littérature).

Les critères chronologiques regroupent : « Le délai de survenue de l'effet par rapport à la prise médicamenteuse », « L'évolution de l'effet indésirable à l'arrêt du médicament », « La nouvelle administration du médicament », « Les critères définissant l'imputabilité sémiologique d'un médicament ».

Les critères sémiologiques réunissent : « L'explication pharmacodynamique » (mécanisme d'action), « Les facteurs favorisants / diagnostic différentiels possibles » et « Les examens complémentaires de laboratoire prouvant la cause médicamenteuse ».

Réactualisation de la méthode française d'imputabilité des effets indésirables des médicaments

Après analyse des forces et faiblesses de cette méthode, plusieurs points d'amélioration ont été proposés par Yannick Arimone et al. :

- Une formulation plus précise et une cotation plus discriminante de certains critères chronologiques et sémiologiques ;

- Une distribution élargie du score d'imputabilité intrinsèque de 5 à 7 niveaux ;
- Une nouvelle cotation bibliographique permettant de distinguer le caractère attendu/inattendu de l'effet et l'introduction d'un score d'informativité.

Cette méthode réactualisée permet une évaluation plus pertinente du rôle du médicament dans la survenue d'un effet indésirable. De plus, elle constitue un outil pédagogique pour l'évaluation du niveau de relation entre la prise d'un médicament et la survenue d'un effet indésirable. (Yannick Arimone et al., 2011)

Section 2 : Adverse Experience Reporting Program (AERP)

Adverse Experience Reporting Program (AERP), que l'on pourrait traduire en français par l'Algorithme d'évaluation de la causalité pour les produits chimiques agricoles, est un programme réalisé par le gouvernement australien ainsi que l'Autorité australienne pour les pesticides et la médecine vétérinaire en 2009.

Ce système est basé sur l'étude de produits chimiques utilisés en agriculture, avec un système de notation allant de -2 à +2, en fonction de critères permettant de classer les résultats en « Probable », « Possible », « Peu probable » et « Inconnu ». (Australian Government, AERP, 2009)

Section 3 : La méthode d'imputabilité de l'OMS.

La méthode d'imputabilité de l'Organisation mondiale de la Santé (OMS) est utilisée par les centres nationaux collaborateurs de l'OMS depuis 1987.

Cette méthode est basée, selon le Guide pour la création et le fonctionnement d'un centre de pharmacovigilance (World Health Organization, 2000), sur quatre considérations :

- La relation chronologique entre l'administration du médicament et l'événement indésirable ;
- Les données pharmacologiques (connaissances actuelles sur la nature et la fréquence des effets indésirables) ;
- La probabilité médicale ou pharmacologique (signes et symptômes, test de laboratoires, données pathologiques, mécanismes) ;
- La présence ou l'absence d'autres causes.

Le résultat obtenu peut être « Certain », « Probable », « Possible », « Improbable » et « Conditionnel/Non classé ».

Section 4 : La méthode de Naranjo

L'algorithme de Naranjo est un questionnaire conçu par Naranjo et al. pour déterminer la probabilité qu'un ADR (Adverse Drug Reaction ou réaction indésirable à un médicament en français) est due au médicament, plutôt que d'être le résultat d'autres facteurs.

Ce questionnaire conduit à un score. La probabilité attribuée aux différentes notations est appelée « certaine », « probable », « possible » ou « douteuse ». Les valeurs obtenues à partir de l'algorithme sont parfois utilisés pour vérifier la validité des conclusions de l'auteur concernant les réactions indésirables aux médicaments. Ce système est aussi appelé Naranjo Scale ou Naranjo Score. Srinivasan (R.and Ramya G.,2011).

Chapitre 3 : Méthodologie

Pour élaborer un système d'imputation de cas plausible, pouvant donner des résultats satisfaisants et propre à être inclus dans une étude statistique, une méthode d'imputabilité a été testée sur plusieurs années.

Section 1 : Les sujets étudiés

L'étude concerne des animaux domestiques dans la plupart des cas, mais avec une présence significative de résultats positifs sur des espèces d'animaux sauvages, impliquant les oiseaux de proie.

Les causes d'intoxication des multiples cas étudiés sont la malveillance, les accidents près des cultures ou l'exposition prolongée à un toxique persistant dans l'environnement. En effet, ce toxique a un certain temps de rémanence dans les cadavres ou dans les milieux où il été utilisé, ce qui constitue un danger potentiel auprès des animaux.

Section 2 : Le matériel utilisé

1. Ordinateur fixe déjà existant au sein du laboratoire, et sur lequel est installé le logiciel SoftBiolytics ;
2. Les dossiers d'analyse, sur support papier, classés par année ;
3. Ordinateur personnel avec pack Office (Excel, Word, PowerPoint, etc.).

Section 3 : Le protocole

Avant d'être introduits dans le logiciel SoftBiolytics, les critères d'imputation ont été testés directement sur les archives du laboratoire avec l'aide d'une formule dans un tableau Excel présenté dans Annexe I.

Dans un premier temps, l'imputation a été faite sur des critères différents avec des résultats différents, afin de pouvoir les ajuster en fonction des informations générales disponibles.

Les critères ont ensuite été introduits dans SoftBiolytics en fonction de l'arbre décisionnel (Annexe II) et ont été testé manuellement à partir des informations déjà existantes

dans la fiche du cas étudié. Cela a permis de vérifier si le système d'imputation est fonctionnel.

Section 4 : L'analyse des données

L'analyse des données a été effectuée dans le logiciel Excel, avec des tableaux et des formules pour compter les cas positifs en fonction des critères retenus.

Ensuite, un traitement statistique a été mis en œuvre.

Section 5 : Le traitement statistique

Le traitement statistique a été réalisé sur Excel, avec des données compilées depuis SoftBiolitics, afin d'être analysées au travers de graphique.

Vous trouverez en Annexe III un tableau des données. Celui-ci vous permettra de visualiser le tableau qui était fait en vue de la préparation des graphiques, mais aussi pour compter le nombre de cas positifs.

Dans la Partie 2 Résultats, vous pouvez trouver le traitement statistique des données datant de 2015 à 2017.

Chapitre 4 : Les critères utilisés pour l'imputation des cas étudiés

1. Les critères d'évaluation

L'évaluation d'intoxication a été faite sur les critères suivants : « *L'exposition* », « *Le délai* », « *L'examen clinique et/ou lésionnel* » et « *La dose* ».

Une note a été attribuée à chaque critère, puis la somme de ces valeurs a été faite par l'intermédiaire de formules Excel, permettant ainsi de déterminer si le résultat était « *Non Classable* » ou « *Classable* ».

Les résultats classables sont automatiquement classés dans trois catégories : « *Peu probable* » « *Probable* » et « *Certain* » en fonction de la valeur d'imputation trouvée.

Il existe une catégorie à part que l'on nommera « *Appât* ». Cette catégorie représente la totalité des cas positifs engendrés par un appât trouvé seul, sans avoir reçu plus d'informations sur la participation d'un animal. Cette catégorie a été utilisée dans un premier temps pour isoler ces cas, elle n'est pas utilisée dans les résultats finals. Il ne s'agit pas des appâts qui sont trouvés en présence d'une victime.

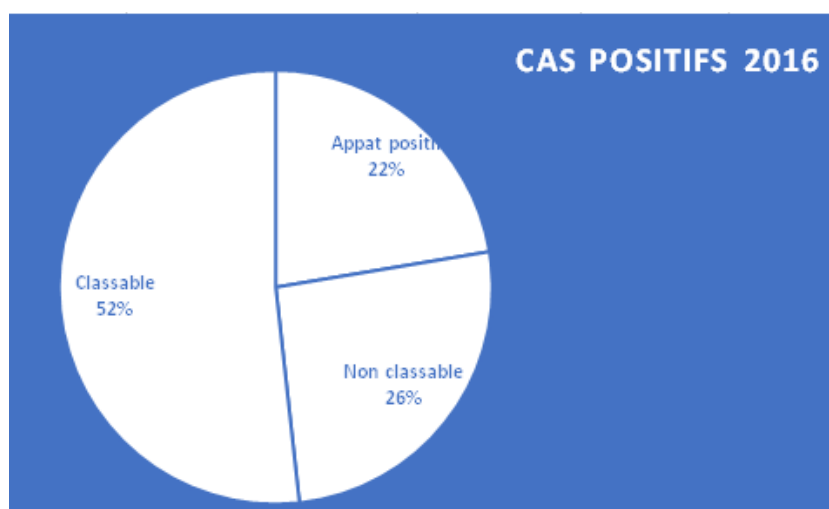


Figure 1. Catégorie « appât » pris en considération dans l'ensemble des résultats initiaux pour 2016

Par mesure de simplification, on va nommer l'animal vivant ou décédé comme « *sujet* » et le détenteur d'animaux, le propriétaire ou la personne qui a retrouvé le/les cadavre(s), comme « *observateur* ».

2. Description des critères d'évaluation

Les critères d'évaluation sont au nombre de quatre. Ils ont été énumérés dans le paragraphe précédent : « l'exposition », « le délai », « les symptômes/les lésions » et « la dose ».

Il existe, dans certains cas, une corrélation entre les critères, permettant ainsi de les croiser pour mieux les classer.

a. L'exposition au toxique

L'exposition au toxique peut être « certaine », « possible » ou « inconnue ». A chacune de ces expositions est respectivement attribuée une valeur attribuée égale soit à 3, soit à 2 ou 0. Ces valeurs ont été choisies d'une manière standard. Elles ont ensuite été testées et validées pour voir s'il existe un raisonnement et une relation/corrélation entre plusieurs critères.

i. L'exposition « Certaine »

Une exposition est certaine :

- Si dans la fiche adjointe, se trouve des informations pertinentes qui peuvent montrer que le sujet a pu être intoxiqué et qu'il est victime d'empoisonnement, y compris dans les cas de malveillance, d'accidents, d'usage usuel dans l'agriculture, etc.
- Si à proximité d'un cadavre, se trouve un appât suspect pouvant être la source d'empoisonnement ;
- Si on est au courant que le sujet a ingéré le toxique de manière concomitante ou non avec un reste d'appât dans la situation précédente. Ou sinon, suite à l'examen d'un contenu gastrique avec une couleur et une texture anormale ou la présence de granules de blé d'une coloration bleue, verte ou rouge, suggérant qu'il s'agit probablement d'une intoxication ;
- Si on a la certitude d'un acte de malveillance confirmé par le vétérinaire, par le propriétaire ou par un organisme. Il est possible qu'une personne ait observé le sujet ingérer un appât suspect et, dans le même temps, pu voir le début des symptômes après un certain délai ;
- Si le taux de mortalité d'un groupe devient élevé dans le même temps ;

- Si on ne connaît pas la source d'intoxication, mais que l'on a un contenu suspect au niveau de l'appareil digestif et que, dans le même temps, la « dose » est « compatible ».

ii. L'exposition est « Possible »

Une exposition est possible :

- Si les informations, présentes dans la fiche adjointe, suggèrent la possibilité d'existence d'un facteur causatif d'une intoxication, mais sans avoir la certitude ;
- Dans le même temps, on peut attribuer la note de 2 si on ne connaît pas la source d'intoxication, mais qu'un contenu suspect est été trouvé au niveau de l'appareil digestif ;
- Si, à l'endroit où l'observateur a trouvé le sujet, il a aussi trouvé un appât suspect ou des graines présentant une couleur anormale ;
- Si l'utilisation de pesticides sur les cultures de céréales est usuelle dans les localisations proches de l'endroit d'intoxication, la découverte d'animaux décédés pourrait indiquer la possibilité d'une intoxication ;
- Si l'observateur, et/ou le vétérinaire, suspectent un empoisonnement par rapport à une observation d'un contenu stomacal suspect, sans avoir de certitude.

iii. L'exposition est « Inconnue »

Le motif pour lequel l'exposition peut être « Inconnue » est le manque d'informations dans la fiche adjointe. Pour autant, cela ne signifie pas que l'exposition n'a pas eu lieu et cet aspect rend l'imputation plus difficile à réaliser avec certitude.

b. Le délai

Dans le cas où il y a suffisamment d'informations montrant que le délai entre l'ingestion du toxique et l'apparition des symptômes, ou même la survenance de la mort de l'animal, est en correspondance avec le mécanisme usuel d'action du toxique incriminé dans un certain intervalle de temps, il est alors possible de classer le délai.

i. Le délai « Très suggestif »

On peut attribuer la note de 3 :

- Si le délai d'action du toxique correspond avec le délai d'action normal d'un toxique. Par exemple, si la mort est subite, ce délai est très suggestif ;
- Si le vétérinaire trouve que le délai est très suggestif, ou si le mort d'animal est subite, le toxique ne pouvant pas faire plus de dégât.

ii. Le délai « compatible »

On peut attribuer la note de 2 :

- Si dans la bouche/bec/œsophage/estomac, il existe un contenu pouvant suggérer un délai court entre l'ingestion et le décès ;
- Si l'observateur a vu le sujet vivant dans les dernières heures/jour/etc. et que le délai correspond au délai habituel de réponse au toxique ;
- S'il existe une dose élevée dans un contenu gastrique pouvant suggérer la rapidité d'action d'un toxique. Mais on ne peut que supposer car le manque d'information ne nous permet pas de déterminer le délai ;

iii. Le délai non compatible/inconnu

On attribue la note de 0 :

- Si le temps entre l'ingestion du toxique et l'apparition des symptômes est inconnu ;
- Ou si les informations ne sont pas en concordance avec le délai usuel du toxique.

c. L'examen clinique ou nécropsique

i. L'examen clinique ou nécropsique suggestive

On peut attribuer la note de 3 :

- Si l'examen clinique, et/ou nécropsique, révèle des symptômes/lésions suggestifs spécifiques pour l'intoxication avec le toxique impliqué ;
- Si on a la présence d'un appât qui a fourni une réponse positive au toxique incriminé ;
- Si dans le contenu digestif, il y a présence de contenu suspect ;
- Si dans l'anamnèse, on constate qu'un symptôme important est présent. Par exemple, la présence d'hémorragie dans le cas d'intoxication avec des rodenticides qui, comme on le sait, sont antagonistes de la vitamine K.

ii. L'examen clinique ou nécropsique compatible

On peut attribuer la note de 2 :

- Si l'examen clinique, et/ou nécropsique, révèle des symptômes/lésions suggestifs pour l'intoxication avec le toxique impliqué, mais qu'il s'agit également de caractères pouvant correspondre à d'autres intoxications ;
- S'il existe de multiples symptômes/lésions suggérant l'intoxication ;
- Si par exemple, il n'y a pas de symptômes ou connaissance des lésions, mais que dans le même temps, il y a la présence de morts groupés (concomitant avec une dose compatible).

iii. Incomplet

On peut attribuer la note de 1 :

- Si l'examen clinique, et/ou nécropsique, révèle un symptôme ou une lésion qui n'est pas un symptôme important ;
- S'il n'y a pas suffisamment de renseignements.

iv. Non compatible

On attribue la note de 0 :

- Dans le cas où les symptômes ou les lésions trouvés ne sont pas révélatrices d'intoxication avec le toxique recherché ou si les symptômes ne sont pas présents ;
- Si on ne connaît pas les symptômes.

d. La dose

i. La dose compatible

On peut attribuer la note de 1 si l'on considère que la dose est capable d'avoir causé le mort ou les symptômes d'intoxication.

ii. La dose non compatible

On peut attribue la note de 0 si la dose est existante, mais dans une quantité si infime, qu'elle ne peut pas provoquer la mort ou des lésions.

3. Les variantes de résultats possibles

Le résultat de l'imputation est déterminé en utilisant une formule Excel, à chaque valeur obtenue, correspond un résultat.

a. Non Classable

Il n'est pas possible de classer les cas si « **Le délai** », « **L'examen clinique/Lésions** » et « **La dose** » font un total de 0, et si dans le même temps, la valeur de « **L'exposition** » est égale ou supérieure à 2.

b. Classable

Pendant les premiers tests, le résultat d'imputabilité « **Improbable** » correspondait à une valeur entre 1 et 2.

Le graphique ci-dessous (qui n'est pas pris en compte dans les résultats en Partie 2) montre l'existence de cette catégorie « Improbable », qui va être par la suite compilée dans la catégorie « Peu probable ».

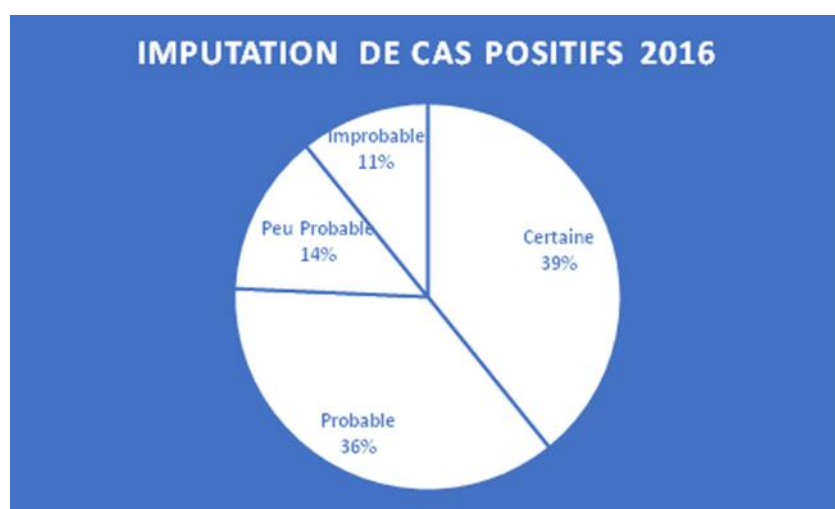


Figure 2. Exemple d'imputation initiale faite pour l'année 2016

L'imputation finale retenue correspondra aux variantes suivantes :

Un cas est « Peu probable » si la somme des différents critères est égale entre 1 et 4.

Un cas est « Probable » si la somme des différents critères est égale à 5 ou 6.

Un cas est « Certain » si la somme des différents critères est égale entre 7 et 10.

PARTIE 2 : PRESENTATION DES RESULTATS ISSUS DE L'IMPUTATION DES CAS POSITIFS D'EXPOSITION AUX PESTICIDES

Chapitre 1 : Partie générale

Ce chapitre va présenter l'ensemble des résultats pour les années étudiées, c'est-à-dire pour les années 2015 à 2017.

Section 1 : L'année 2017 (du 1^{er} janvier au 24 mai)

La totalité des réponses positives aux pesticides dans l'année 2017 est de 59.

Sur un total de 59 cas positifs aux différents pesticides, 48 sont « Certain », 8 « Probable » et 3 « Peu probable ». Annexe IV

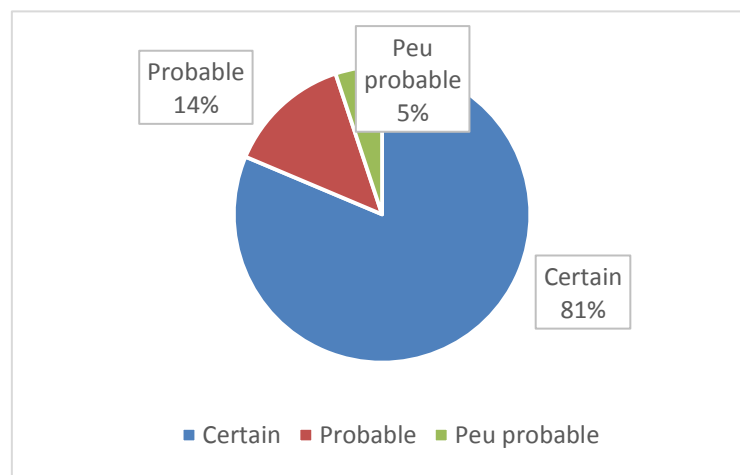


Figure 3. Imputation des cas positifs pour l'année 2017

Les résultats « Certain » les plus significatifs sont :

- Aldicarbe : 13 cas avec 31 animaux décédés ;
- Carbofuran : 12 cas avec 13 animaux décédés ;
- Strychnine : 7 cas avec 11 animaux décédés.

Les résultats « Certain » moins significatifs concernent les pesticides suivants : bromadiolone, chloralose, chlorophacinone, difénacoum, lindane, métaldéhyde et mévinphos.

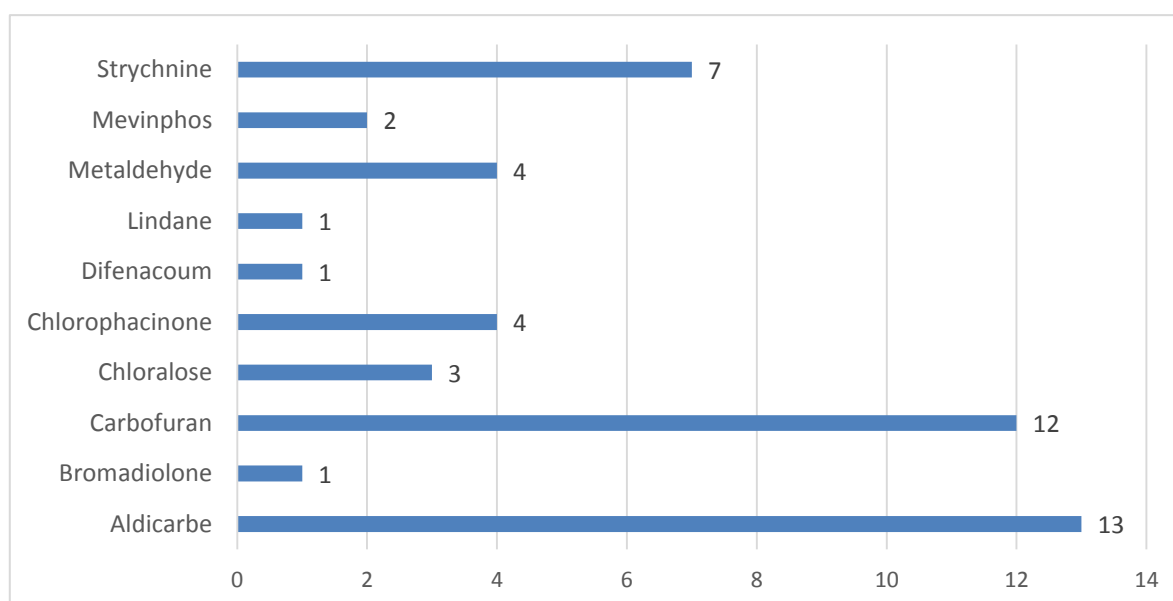


Figure 4. Nombre de cas « Certain » pour l'année 2017

Les résultats « Probable » sont :

- Aldicarbe : 2 cas avec 2 animaux décédés ;
- Carbofuran : 2 cas avec 3 animaux décédés ;
- Chloralose : 3 cas avec 3 animaux décédés ;
- Strychnine : 1 cas avec 1 animal décédé.

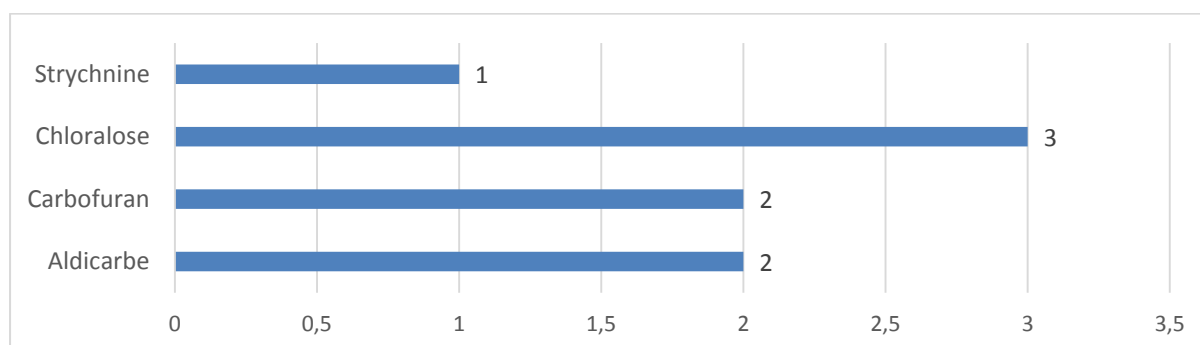


Figure 5. Nombre de cas « Probable » pour l'année 2017

Comme on peut l'observer dans les deux dernières figures présentées ci-dessus, les toxiques les plus significatives ayant obtenu une imputation « Certaine » ou « Probable » sont :

- l'aldicarbe avec 13 cas positifs qui sont « Certain » (ce qui représente 27 % de tous les cas « Certain ») et 2 cas positifs « Probable » (soit 25 % de tous les cas « Probable ») ;
- le carbofuran avec 12 cas positifs qui sont « Certains » (ce qui représente 25 % de tous les cas « Certain ») et 2 cas positifs « Probable » (soit 25 % de tous les cas « Probable »).

Section 2 : L'année 2016

La totalité des réponses positives aux pesticides dans l'année 2016 est de 167.

Sur un total de 167 cas positifs aux différents pesticides, 92 sont « Certain », 52 « Probable », 20 « Peu probable » et 3 « Non classable ».

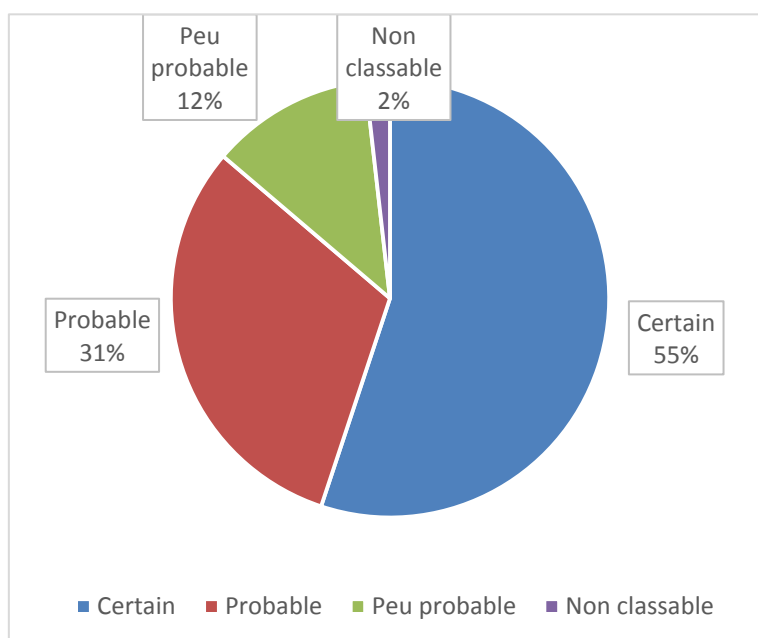


Figure 6. Imputation des cas positifs pour l'année 2016

Les résultats « Certain » les plus significatifs sont :

- Aldicarbe : 23 cas avec 26 animaux décédés ;
- Carbofuran : 26 cas avec 34 animaux décédés ;
- Métaldéhyde : 9 cas avec 7 animaux décédés ;
- Chloralose : 8 cas avec 16 animaux décédés ;
- Imidaclopride : 7 cas avec 65 animaux décédés ;
- Strychnine : 5 cas avec 5 animaux décédés.

Les résultats « Certain » moins significatifs concernent les pesticides suivants : benfuracarbe, chlorophacinone, cyperméthrine, difénacoum, méthiocarbe, imidaclopride and terbuphos.

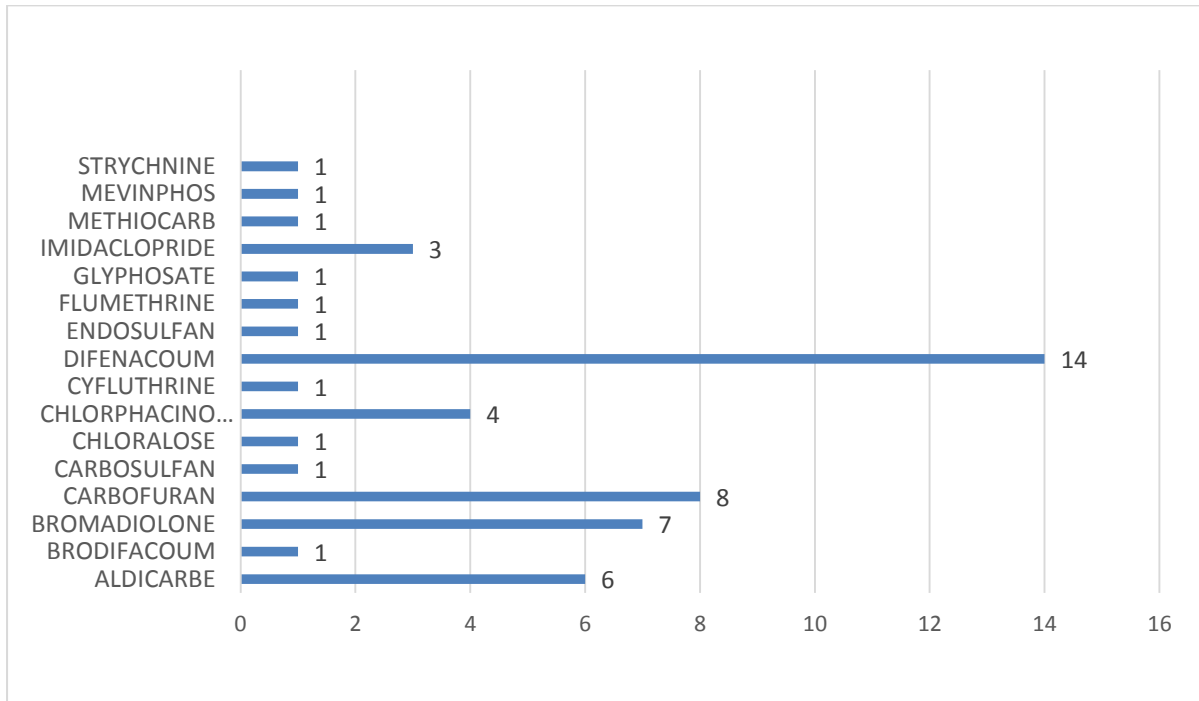


Figure 7. Nombre de cas « Certain » pour l'année 2016

Les résultats « Probable » les plus significatifs sont :

- Difénacoum : 14 cas avec 17 animaux décédés ;
- Carbofuran : 8 cas avec 9 animaux décédés ;
- Bromadiolone : 7 cas avec 6 animaux décédés ;
- Aldicarbe : 6 cas avec 6 animaux décédés ;
- Chlorophacinone : 4 cas avec 3 animaux décédés ;
- Imidaclopride : 3 cas avec 3 animaux décédés.

Les résultats « Probable » moins significatifs concernent les pesticides suivants : brodifacoum, carbosulfan, chloralose, cyfluthrine, endosulfan, flumethrine, glyphosate, méthiocarbe, mévinphos, strychnine.

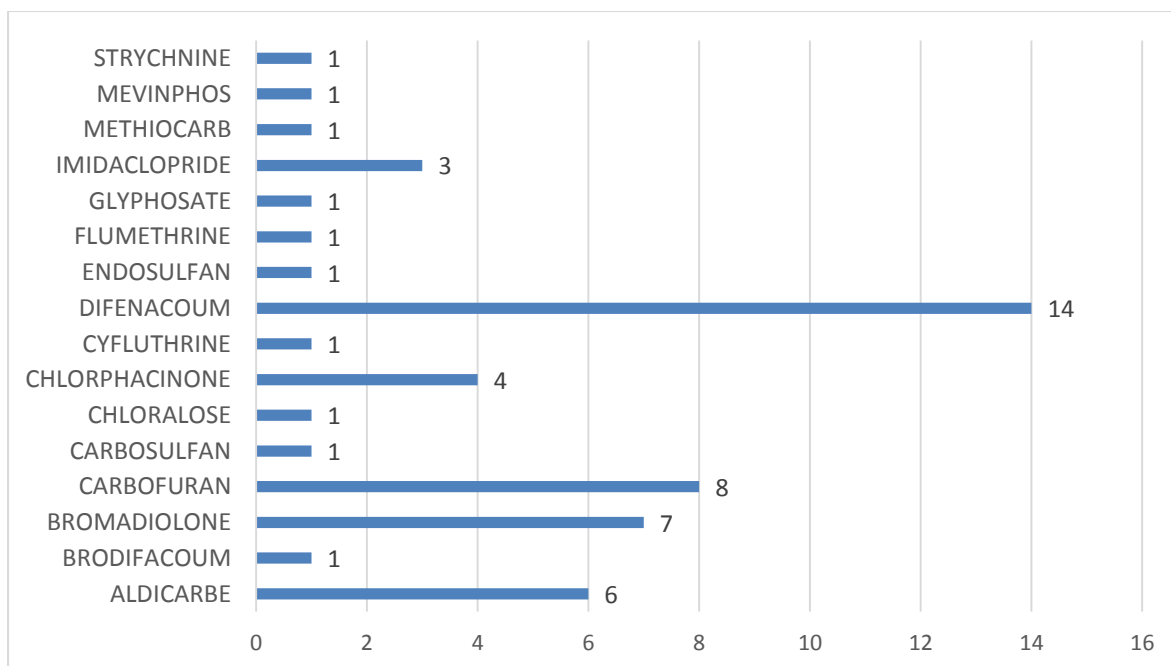


Figure 8. Nombre de cas « Probable » pour l'année 2016

Les résultats « Peu probable » les plus significatifs sont :

- Difenacoum, 7 cas avec 6 animaux décédés ;
- Aldicarbe, 3 cas avec 3 animaux décédés ;
- Carbofuran, 3 cas avec 2 animaux décédés ;

Les résultats « Peu probable » moins significatifs concernent les pesticides suivants : brodifacoum, chloralose, DDT+ métabolites, deltaméthrine, strychnine et terbuphos.

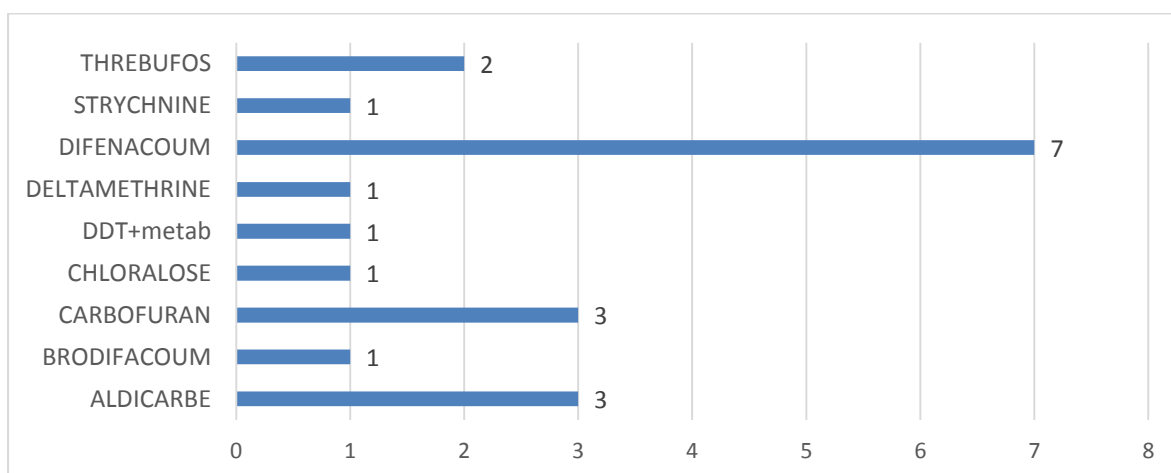


Figure 9. Nombre de cas « Peu probable » pour l'année 2016

Dans la totalité des cas positifs aux pesticides, l'Aldicarbe représente 32 cas, dont 23 cas avec une imputation « Certain », 6 cas avec une imputation « Probable » et 3 cas avec une imputation « Peu probable ».

La valeur la plus significative de l'imputation « Certain » est pour le toxique Carbofuran avec 26 cas impliquant 26 mortalités.

Dans la totalité des 167 cas positifs pour l'année 2016, et comme on peut observer dans la figure 6, 55 % des cas ont une réponse « Certain » (ce qui correspond à 92 cas d'intoxication qui concernent 254 animaux), 31 % des cas ont une réponse « Probable » (ce qui correspond à 52 cas d'intoxication qui concernent 139 animaux).

Le résultat « Peu probable » ne représente qu'un faible pourcentage : 12 %, mais avec 20 cas impliquant 20 mortalités.

Le résultat « non classable » ne représente que 2 % des cas, soit 3 cas au total.

Section 3 : L'année 2015

La totalité des réponses positives aux pesticides dans l'année 2015 est de 265.

Sur un total de 264 cas positifs aux différents pesticides, 149 sont « Certain », 77 « Probable », 36 « Peu probable » et 2 « Non classable ».

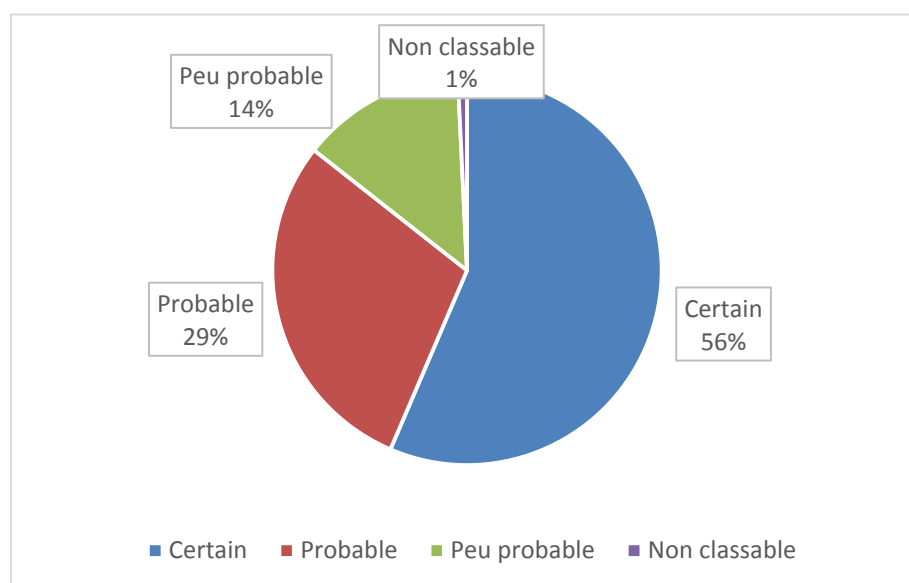


Figure 10. Imputation des cas positifs pour l'année 2015

Les résultats « Certain » les plus significatifs sont :

- Aldicarbe : 33 cas avec 72 animaux décédés ;
- Carbofuran : 22 cas avec 48 animaux décédés ;
- Chloralose : 29 cas avec 83 animaux décédés ;
- Imidaclopride : 29 cas avec 189 animaux décédés ;
- Bromadiolone : 8 cas avec 13 animaux décédés ;
- Métaldéhyde : 7 cas avec 10 animaux décédés.

Les résultats « Certain » moins significatifs concernent les pesticides suivants : brodifacoum, chlorophacinone, difénacoum, méthiocarbe et strychnine.

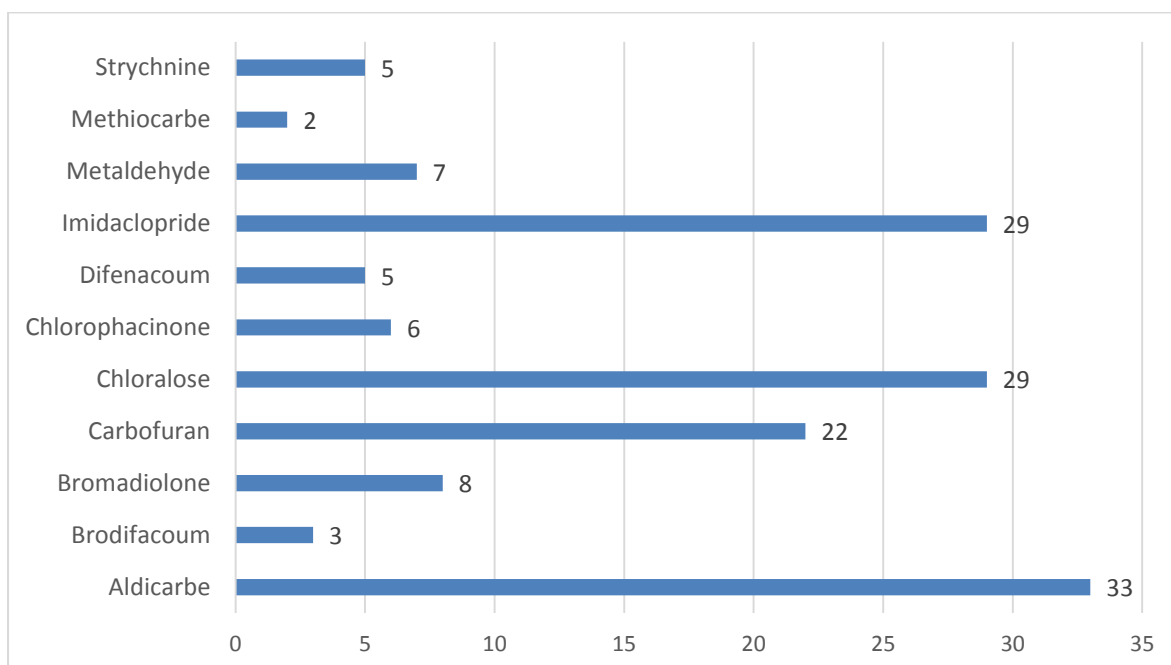


Figure 11. Nombre de cas « Certain » pour l'année 2015

Les résultats « Probable » les plus significatifs sont :

- Bromadiolone : 13 cas avec 13 animaux décédés ;
- Carbofuran : 10 cas avec 10 animaux décédés ;
- Chloralose : 24 cas avec 27 animaux décédés ;
- Chlorophacinone : 7 cas avec 5 animaux décédés ;
- Difénacoum : 7 cas avec 9 animaux décédés.

Les résultats « Probable » moins significatifs concernent les pesticides suivants : aldicarbe, brodifacoum, imidaclopride, métaldéhyde, strychnine, dinitrophénol, lindane, terbuphos.

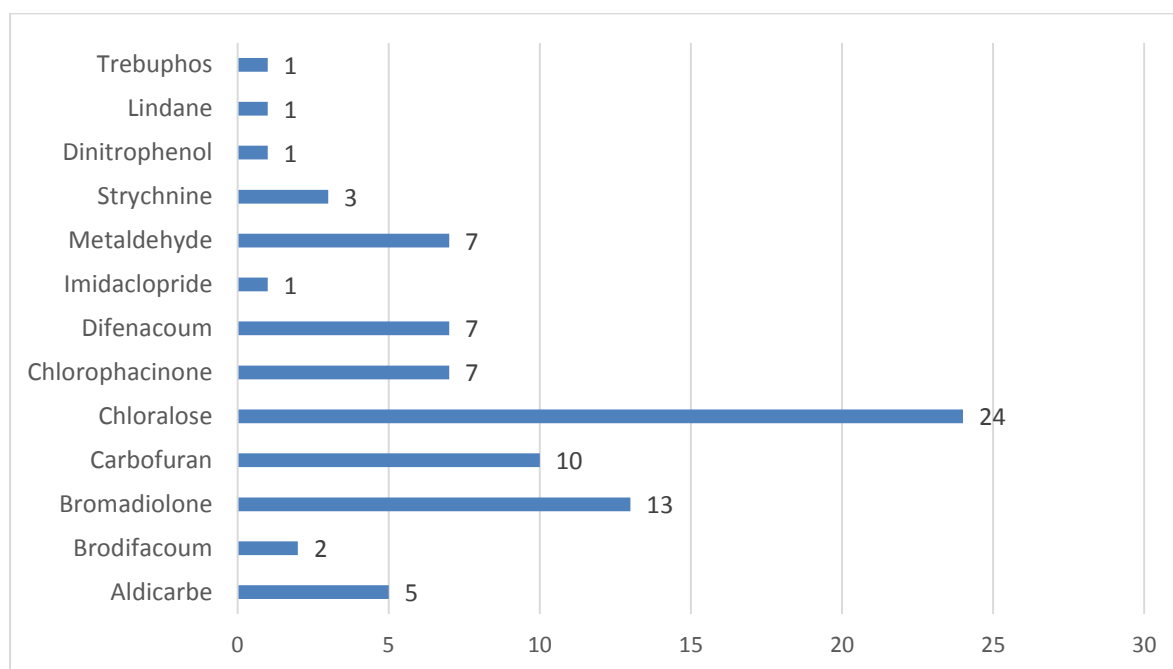


Figure 12. Nombre de cas « Probable » pour l'année 2015

Les résultats « Peu probable » les plus significatifs sont :

- Carbofuran : 7 cas avec 7 animaux décédés ;
- Chloralose : 6 cas avec 4 animaux décédés ;
- Endosulfan : 6 cas avec 8 animaux décédés.

Les résultats « Peu probable » moins significatifs concernent les pesticides suivants : aldicarbe, benfuracarbe, brodifacoum, bromadiolone, chlorophacinone, difénacoum, métaldéhyde, et strychnine.

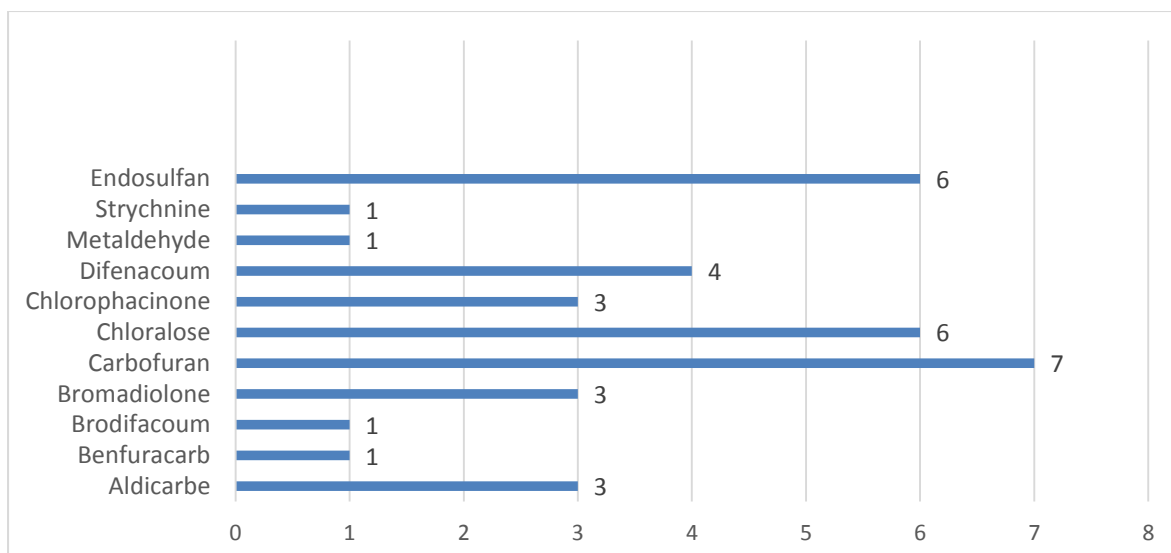


Figure 13. Nombre de cas « Peu probable » pour l'année 2015

Dans la totalité des 265 cas positifs pour l'année 2015, et comme on peut observer dans la figure 10 :

- 56 % des cas ont une réponse « Certain » (ce qui correspond à 149 cas d'intoxication qui concernent 434 animaux) ;
- 29 % des cas ont une réponse « Probable » (ce qui correspond à 77 cas d'intoxication qui concernent 80 animaux) ;
- 14 % des cas ont une réponse « Peu probable » (ce qui correspond à 36 cas d'intoxication qui concernent 38 animaux) ;
- 1 % des cas ont une réponse « Non classable » (ce qui correspond à 2 cas d'intoxication qui concernent 2 animaux).

Par ailleurs, dans la totalité des cas positifs (quel que soit la probabilité), les pesticides les plus représentés sont :

- Chloralose : 23 % avec 60 cas ;
- Aldicarbe : 15 % avec 41 cas ;
- Carbofuran : 15 % avec 40 cas ;
- Imidaclopride : 11 % avec 30 cas.

Chapitre 2 : Les rapaces

Section 1 : Courte présentation des cas d'empoisonnement chez les rapaces

Les rapaces sont des oiseaux de proie qui sont sensibles à l'exposition aux produits pesticides. Au cours des dernières années, des espèces de rapaces ont subi un déclin de leur population à cause des persécutions, des empoisonnements par les pesticides ou par les appâts, la perte de l'habitat et la diminution des quantités de proies.

La persécution directe se trouve être un des plus importants facteurs de mortalité non naturelle qui affecte les populations des multiples rapaces. Dans le cas d'espèces en danger, l'augmentation de la mortalité chez les adultes est plus dévastatrice pour la dynamique de la population que les effets sur la reproduction. (Hernandez M., 2009)

Les effets indirects des pesticides sur les sources d'aliments pour les oiseaux ont été documentés comme étant importants. En effet, les pesticides affectent fortement les tendances de la population en réduisant la survie des poussins, le nombre de décès étant significatif dans le monde entier (Aktar M.D. et al., 2009).

Les oiseaux peuvent être empoisonnés par des pesticides ingérés sous forme de granulés ou de semences enrobées ou par l'ingestion d'appâts empoisonnés. La mortalité due à l'ingestion de grenaille de plomb ne représente qu'une faible proportion de la mortalité totale, mais la combinaison d'intoxication grenaille de plomb et empoisonnement par les pesticides ou appâts pourrait augmenter les probabilités d'extinction pour certaines espèces (Meyer CB, 2016).

La population de Milan royal a subi un déclin en Europe depuis 1990, elle est par conséquent classée comme « quasi menacée » par l'Union internationale pour la conservation de la nature (Coeurdassier M., 2012).

La Buse variable (en latin *Buteo buteo*) est un rapace commun en Europe, notamment en France, et même si la population de Buse variable est touchée par des intoxications, elle est classée en tant que « préoccupation mineure » par la Convention sur le commerce international des espèces de faune et de flore sauvages menacées d'extinction.

Les vautours, en tant qu'animaux nécrophages, sont particulièrement vulnérables aux substances toxiques. Ils mangent des animaux morts ou des déchets, ce qui a pour effet

d'augmenter la probabilité d'exposition aux contaminants. De même, les vautours se nourrissent collectivement, et de cette manière, le risque d'intoxications collectives peut augmenter.

Les rapaces vivent très longtemps et à un haut niveau trophique, ce qui explique leur vulnérabilité à la bioaccumulation.

Les deux autres causes les plus fréquentes de décès des rapaces sont les accidents liés les collisions et l'empoisonnement au plomb.

Dans les données suivantes, nous allons voir les pesticides qui ont produit des intoxications chez les rapaces entre 2015 et 2017.

Section 2 : Résultats concernant les rapaces

1. Résultats pour l'année 2017

Les rapaces sont atteints dans une proportion de 13 % (8 cas) sur la totalité des cas positifs aux pesticides, dont 7 cas impliquant le Buse variable (9 individus) et 1 cas impliquant le Milan royal (1 individu).

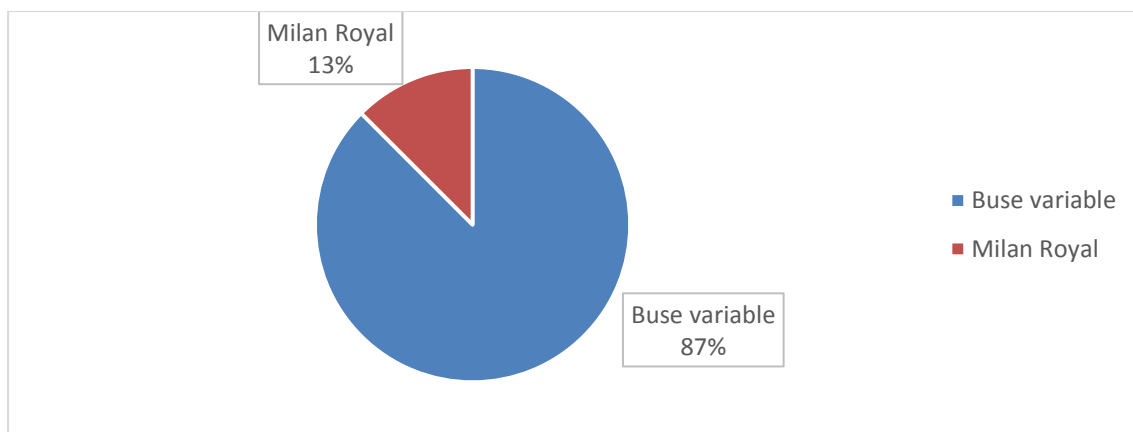


Figure 14. Pourcentage d'intoxication des rapaces aux pesticides pour l'année 2017

Les résultats d'imputation chez les rapaces pour l'année 2017 sont :

- Buse variable : 7 cas avec un total de 9 animaux décédés (5 cas positifs au Carbofuran et 2 à l'Aldicarbe) ;
- Milan royal : 1 cas avec un décès (intoxication au Carbofuran).

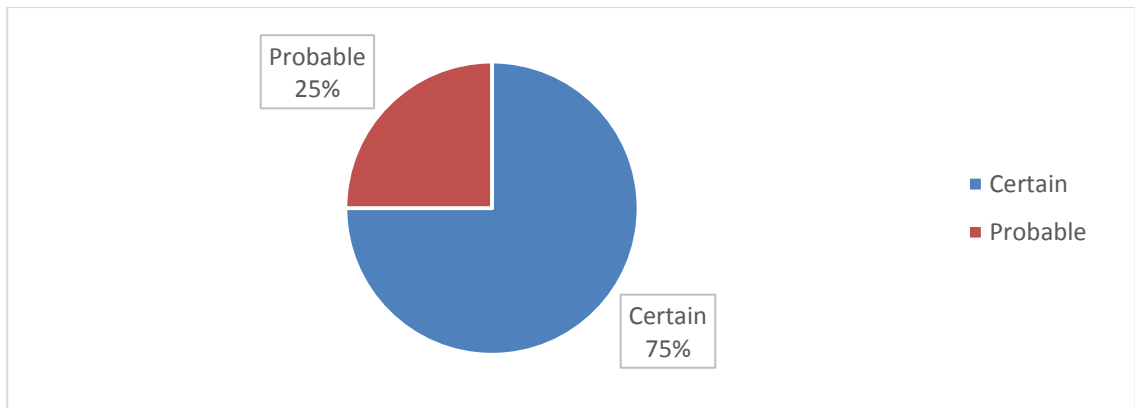


Figure 15. Imputation des cas d'intoxications chez les rapaces pour l'année 2017

2. Résultats pour l'année 2016

Les rapaces sont atteints dans 23 cas sur un total de 167 cas positifs d'intoxications aux pesticides.

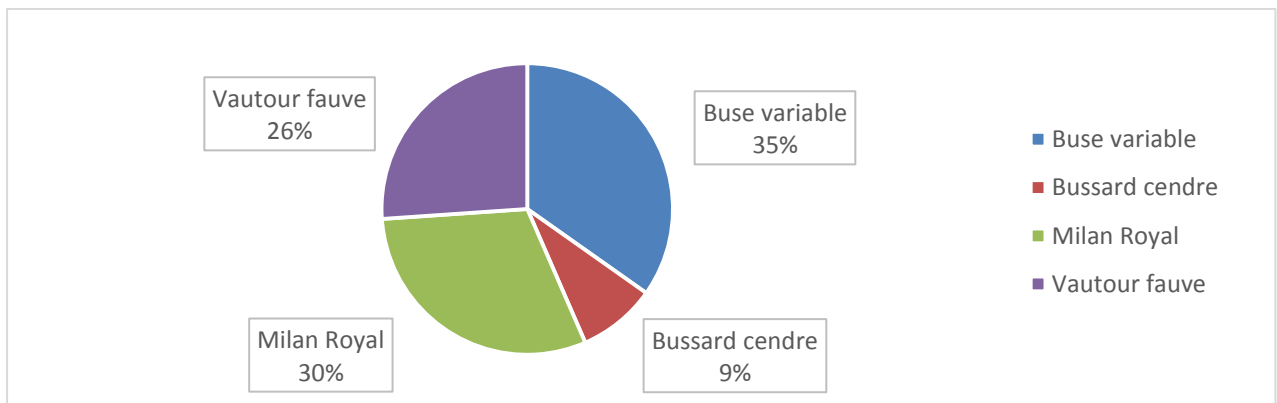


Figure 16. Pourcentage d'intoxication des rapaces aux pesticides pour l'année 2016

Les résultats d'imputation chez les rapaces pour l'année 2016 sont :

- Buse variable : 8 cas avec un total de 13 animaux décédés (7 cas positifs au Carbofuran et 1 à l'Aldicarbe) ;
- Milan royal : 7 cas avec un total de 8 animaux décédés (4 cas positifs au Carbofuran, 2 au Chloralose et 1 au Chlorophacinone) ;
- Vautour fauve : 6 cas avec un total de 6 animaux décédés (4 cas positifs au Bromadiolone, 1 au DDT+métabolites et 1 au Chloralose) ;
- Bussard cendré : 2 cas avec un total de 2 animaux décédés (1 cas positif au DDT + métabolites et un au Carbofuran).

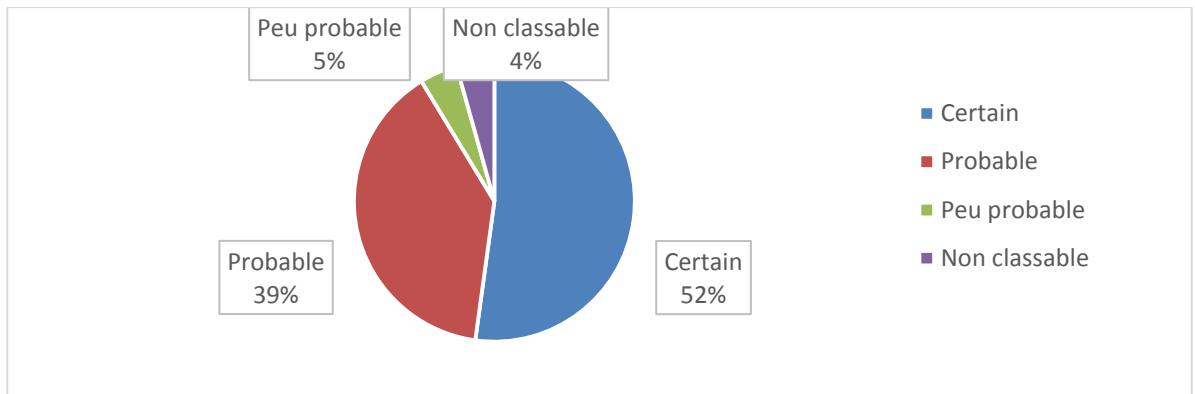


Figure 17. Imputation des cas d'intoxications chez les rapaces pour l'année 2016

3. Résultats pour l'année 2015

Les rapaces sont atteints dans 30 cas sur un total de 265 cas positifs d'intoxications aux pesticides.

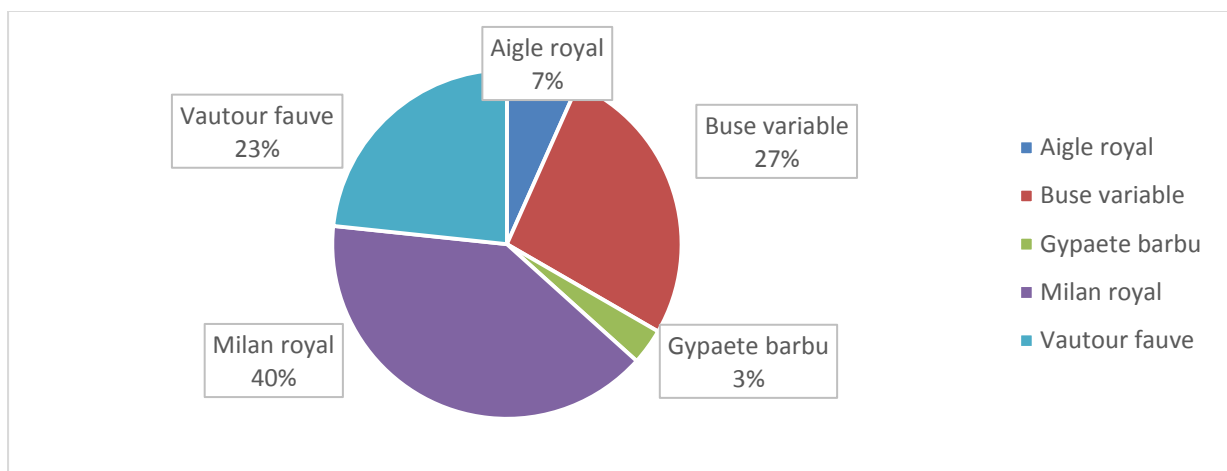


Figure 18. Pourcentage d'intoxication des rapaces aux pesticides pour l'année 2015

Les résultats d'imputation pour l'année 2015 chez les rapaces sont :

- Buse variable : 8 cas avec un total de 12 animaux décédés (3 cas positifs au Carbofuran et 1 au Chloralose, 3 au Bromadiolone et 1 au Endosulfan) ;
- Aigle royal : 2 cas avec un total de 2 animaux décédés (2 cas positifs au l'Aldicarbe) ;
- Milan royal : 12 cas avec un total de 15 animaux décédés (1 cas positif au Aldicarbe, 6 au Carbofuran, 3 au Chloralose et 2 au Difénacoum) ;

- Gypaète barbu : 1 cas avec un total de 1 animaux décédé (1 cas positif au Bromadiolone) ;
- Vautour fauve : 7 cas avec un total de 8 animaux décédés (1 cas positif au Difénacoum, 1 au Bromadiolone, 1 au Carbofuran et 4 au Chloralose).

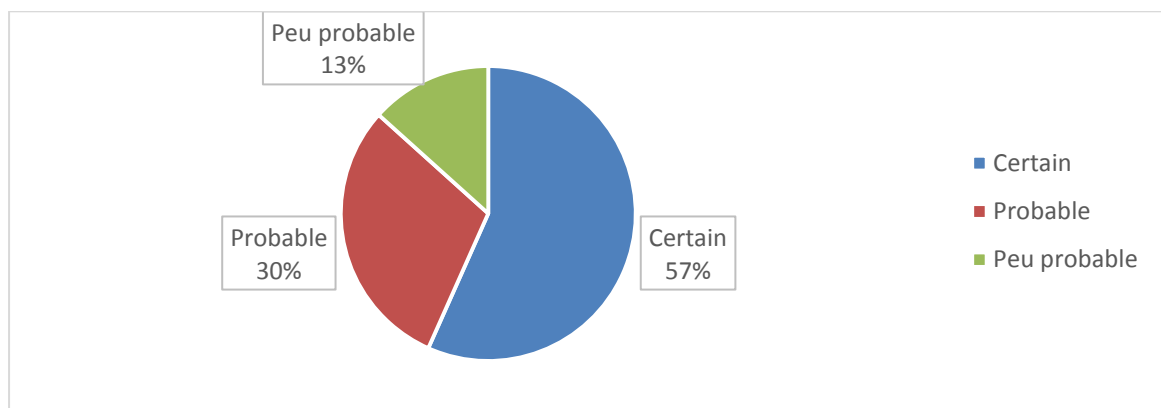


Figure 19. Imputation des cas d'intoxications chez les rapaces pour l'année 2015

PARTIE 3 : DISCUSSIONS

Section 1 : Les rapaces en danger

Au cours de mon stage, je me suis rendu compte de l'importance des dangers auxquels sont confrontés les rapaces. Les pesticides posent un réel problème depuis de nombreuses années, et sont la source de décès, notamment à cause de la bioaccumulation.

Plusieurs espèces de rapaces sont en danger, mais je souhaiterais me concentrer sur une espèce en particulier : le Milan royal (en latin *Milvus milvus*), C'est un choix personnel, car même si les autres espèces de rapaces sont également en danger, le Milan royal est une espèce en voie d'extinction.

Le Milan royal est un oiseau de proie limité à l'Europe, et actuellement considéré comme une espèce menacé dans le monde entier (Berny P., 2008), l'intoxication par les pesticides étant considérée comme l'une de ses principales menaces (Coeurdassier M., 2012).

Le Milan royal est un rapace particulièrement opportuniste et très charognard. Il est souvent attiré par les petits appâts empoisonnés qui sont illégalement utilisés pour lutter contre les prédateurs mammifères des espèces de gibier. (Tenan S., 2012)

Dans le cadre des engagements internationaux de la France, le Ministère chargé de l'environnement a élaboré des plans d'action pour la conservation de la biodiversité. L'objectif général est d'améliorer les connaissances en vue d'une meilleure conservation des espèces menacées de la faune et de la flore.

Depuis 1999, la Ligue pour la Protection des Oiseaux (LPO) a lancé un appel sur la situation critique de cette espèce, entraînant des programmes de restauration, conservation et de suivi du Milan royal. (LPO, Mission rapaces).

Même si la majorité des pesticides qui affectent cette espèce n'ont pas d'Autorisation de Mise sur le Marché (AMM), ils sont toujours un acteur principal des causes de mortalité. En effet, les résultats d'analyse pour les années 2015 à 2017, présentés en Partie 2, Chapitre 2, Section 2, montrent un nombre significatif de cas d'intoxication au Carbofuran (11), au Chloralose (5), à l'Aldicarbe (1), au Chlorophacinone (1) et au Difénacoum (1).

Au cours de l'année 2015, il y a eu 12 cas positifs (15 décès), sur lesquels nous avons pu imputer 8 cas « Certain ». A cours de 2016, il y a eu 7 cas positifs (8 décès), dont 5 cas « Certain ». Cela peut montrer l'amplitude d'exposition au risque de cette espèce.

La question à laquelle nous somme confronté est pourquoi, et pendant combien de temps encore, nous allons trouver des produits phytopharmaceutiques dans la nature ? Et dans le même temps; comment pourrait-on réduire les risques d'intoxication ?

Section 2 : «La phytopharmacovigilance »

« La phytopharmacovigilance » est un dispositif de surveillance des effets indésirables des produits phytopharmaceutiques créé par la Loi n° 2014-1170 Loi d'Avenir pour l'Agriculture, l'Alimentation et la Forêt (LAAAF) du 13 octobre 2014, qui confie à l'Anses la mise en œuvre de ce dispositif.

L'objectif de la phytopharmacovigilance est de détecter au plus tôt les signaux qui peuvent amener à prendre des mesures de prévention ou de limitation des risques liés aux produits phytopharmaceutiques. Pour faciliter la déclaration des effets indésirables aux produits phytopharmaceutiques, l'Anses a mis à la disposition un dispositif de déclaration en ligne.

L'évaluation, avant la mise sur le marché, des produits phytopharmaceutiques et des substances actives qui les composent est encadrée au niveau européen par le règlement (CE) n° 1107/2009.

Le suivi de produits phytopharmaceutiques après autorisation a une importance majeure dans le domaine de la sante publique et de l'environnement.

Dans ce rapport dans la totalité de 490 de cas imputés, 289 ont fourni une imputation « Certain », 137 une imputation « Probable », 59 une imputation « Peu probable » et 8 une imputation « Non classable ».

En littérature des systèmes d'imputation des cas était développée pour répondre aux questions de pharmacovigilance concernant les réactions adverses indésirables qui varie et sont nombreuses. L'évaluation de la causalité est une procédure de routine en pharmacovigilance.

En pratique peu de réactions indésirables sont « certaines » ou « improbables ». La plupart sont situées entre ces extrêmes, c'est-à-dire « possible » ou « probable ». (Srinivasan et al, 2011).

Comme dans le cas de phytopharmacovigilance des effets indésirables aux médicaments sont rapportés à un organisme pour être étudié aux niveaux régionaux dans les centres régionaux de pharmacovigilance (CRPV) et au niveau national par l'Agence nationale de la Sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM).

Est-il intéressant de standardiser un système d'imputation des cas positifs à l'exposition aux pesticides dans la surveillance des produits phytopharmaceutiques ?

Section 3 : Difficultés rencontrées et potentielles changements

On peut observer que le manque d'information est limitant dans l'imputation des cas positifs. Et si jamais le manque d'information est significatif, les résultats pourraient être moins viables comme dans nos résultats d'imputation « Peu probable » et « Non classable ».

Dans ce rapport, les résultats négatifs n'ont pas été étudiés. Dans certains cas, notamment pour la faune sauvage, les valeurs de l'analyse sont des valeurs résiduelles qui signifient qu'ils ne peuvent pas être pris en compte comme résultats positifs.

Dans quelques situations, les animaux présentent des lésions, des symptômes et des délais qui suggèrent une intoxication, mais les cas restent négatifs. Dans ces cas, la cause n'est pas étudiée de manière plus approfondie par des organismes.

Les valeurs résiduelles sont une normalité par exemple dans le cas des rapaces, notamment à cause de la bioaccumulation qui a déjà été mentionnée.

La difficulté est de ne pas pouvoir dire que l'intoxication est produite par la molécule respective, même si tous les autres critères montrent que l'imputation est certaine.

Comment cet aspect peut être amélioré ? Est-ce que les valeurs de DL50 doivent être baissées ?

Le laboratoire pourrait donner un meilleur feedback concernant les analyses, ce qui impliquerait des coûts supplémentaires. De nouveaux kits et de nouveaux équipements

peuvent être une solution. Dans le même temps, un changement comme ça peut impliquer des coûts importants qui nécessitent des fonds dédiés, et même potentiellement, la nécessité d'embaucher des personnes compétentes pour utiliser ces nouveaux équipements.

CONCLUSION

Comme nous l'avons vu, les produits phytopharmaceutiques sont la cause d'intoxication chez les animaux domestiques et sauvages. Dans un grand nombre de cas, la cause est la malveillance et les accidents.

Les oiseaux de proie sont souvent victimes d'empoisonnements, en tant que animaux opportunistes et très charognards. Cet aspect fait qu'ils sont plus sensibles aux intoxications aux pesticides que les autres animaux. Dans certains cas, cela concerne même des espèces qui sont en voie d'extinction. Est-ce déjà trop tard pour les préserver sur le long terme ? Comment limiter les intoxications ?

L'objectif général est d'améliorer les connaissances en vue d'une meilleure conservation des espèces menacées de la faune sauvage, et d'essayer d'apporter plus de connaissances pour établir un lien entre un effet observé et l'utilisation d'un produit phytopharmaceutique.

Le système d'imputation de cas dans le contexte de la surveillance de la phytopharmacovigilance apporte un plus dans le fait que les résultats peuvent être transmis en étant mieux classés, et dans le fait de montrer l'importance des données qui sont collectées sur le terrain.

BIBLIOGRAPHIE

AFFSSPS- Agence française de sécurité sanitaire des produits de sante. Rapport annuel 2011. Disponible sur URL : <http://www.hosmat.fr/hosmat/ansm/rapport-activite-2011.pdf>.

ANSM. Bonnes pratiques de pharmacovigilance.2011 Disponible sur : URL : http://ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/13df5d1566a748c2f08299233451fe5c.pdf

AKTAR MD.; SENGUPTA D.; CHOWDHURY A.: Impact of pesticides use in agriculture: their benefits and hazards. *Interdisc Toxicol.* 2009, 2 (1), 1-12.

ARIMONE Y.; BIDAULT I.; DUTERTRE J.P.; GERARDIN M.; GUY C.; HARAMBURU F.; HILLAIRE-BUYS D.; MEGLIO C.; PENFORNIS C.; THEOPHILE H.; VALNET-RABIER M.B.: Réactualisation de la méthode française d'imputabilité des effets indésirables des médicaments. *Thérapie.* 2011, 66, (6), Pages 517-525.

Australian Government. Australian Pesticides and Veterinary Medicines Authority. Adverse Experience Reporting Program (AERP) The Casualty Assessment Algorithm.2009 Disponible sur URL: <https://apvma.gov.au/sites/default/files/publication/20586-causality-assessment-algorithm.pdf>

BERNY P.: Acute poisoning of red kites (*Milvus milvus*) in France: data from the sagir network. *Journal of Wildlife Diseases.* 2008, 44 (2), 417-426.

COEURDASSIER M. et al. : The diet of migrant Red Kites *Milvus milvus* during a Water Vole *Arvicola terrestris* outbreak in eastern France and the associated risk of secondary poisoning by the rodenticide bromadiolone. *The International Journal of Avian Science.* 2012, 154 (1), 136-146.

CRPV. Centre Régional de Pharmacovigilance Nord Pas de Calais. Méthode française d'imputabilité médicamenteuse, dite méthode Bégau. 2014 Disponible sur :

URL :<http://pharmacovigilance-npdc.fr/enseignement-formation-pharmacologie/imputabilite-medicamenteuse-begaud/>.

Hernández M.; Margalida A.: Poison-related mortality effects in the endangered Egyptian vulture (*Neophron percnopterus*) population in Spain. *European Journal of Wildlife Research*. 2009, 55 (4), 415–423.

LPO. Le Milan royal, Suivi et conservation. Disponible sur URL : <http://rapaces.lpo.fr/milan-royal/suivi-et-conservation>.

OGADA D.L. et al. : (2012). Dropping dead: causes and consequences of vulture population declines worldwide. *The Year in Ecology and Conservation Biology*, 57-71.

MAYER C.B. et al.: Can Ingestion of Lead Shot and Poisons Change Population Trends of Three European Birds: Grey Partridge, Common Buzzard, and Red Kite?. *PLOS ONE*. 2016, 11 (1), 28p.

World Health Organisation. The use of the WHO-UMC system for standardised case causality assessment Disponible sur: <https://www.who-umc.org/media/2768/standardised-case-causality-assessment.pdf>.

REZVAN P.H.; LEE K.J., SIMPSON J.A.: The rise of multiple imputation: a review of the reporting and implementation of the method in medical research. *BMC Medical Research Methodology*. 2015, 15 (1), p 30.

SRINIVASAN R.; RAMYA G.: Adverse drug reaction-causality assessment. *International Journal of Research in Pharmacy and Chemistry IJRPC*. 2011, 1(3), 606-612.

TENAN S.; ADROVER J.; NAVARRO A.M.; SERGIO F.; TAVECCHIA G. : Demographic Consequences of Poison-Related Mortality in a Threatened Bird of Prey. 2012 . *PLoS ONE* 7(11): e49187. doi:10.1371/journal.pone.0049187.

TABLE DES ANNEXES

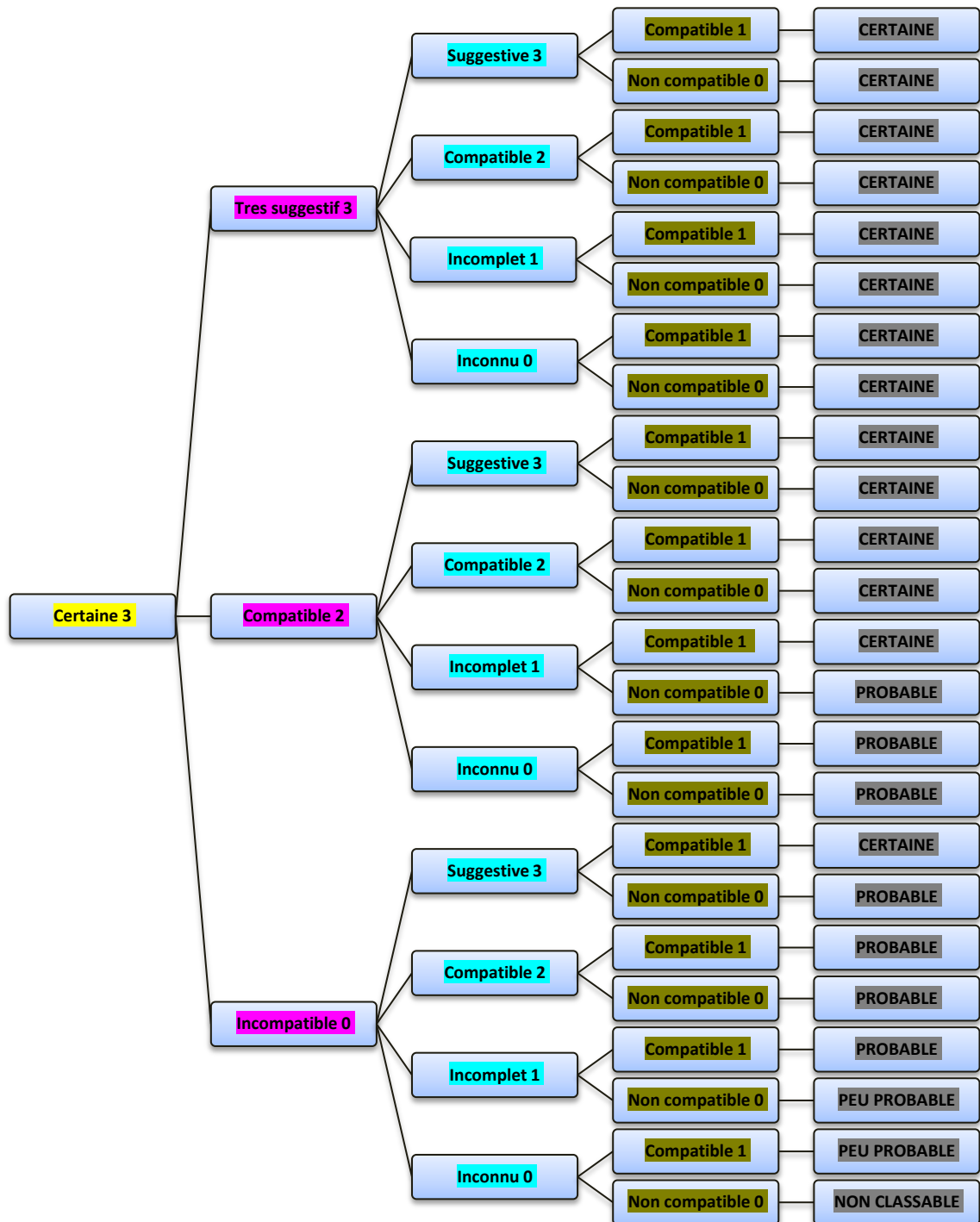
ANNEXE I :	FORMULE DU SYSTEME D'IMPUTATION DE CAS	44
ANNEXE II :	ARBRE DECISIONNEL	45
ANNEXE III :	EXEMPLES DES DONNEES D'IMPUTATION EN EXCEL	48
ANNEXE IV :	TABLEAUX AVEC DES RESULTATS 2017.....	49

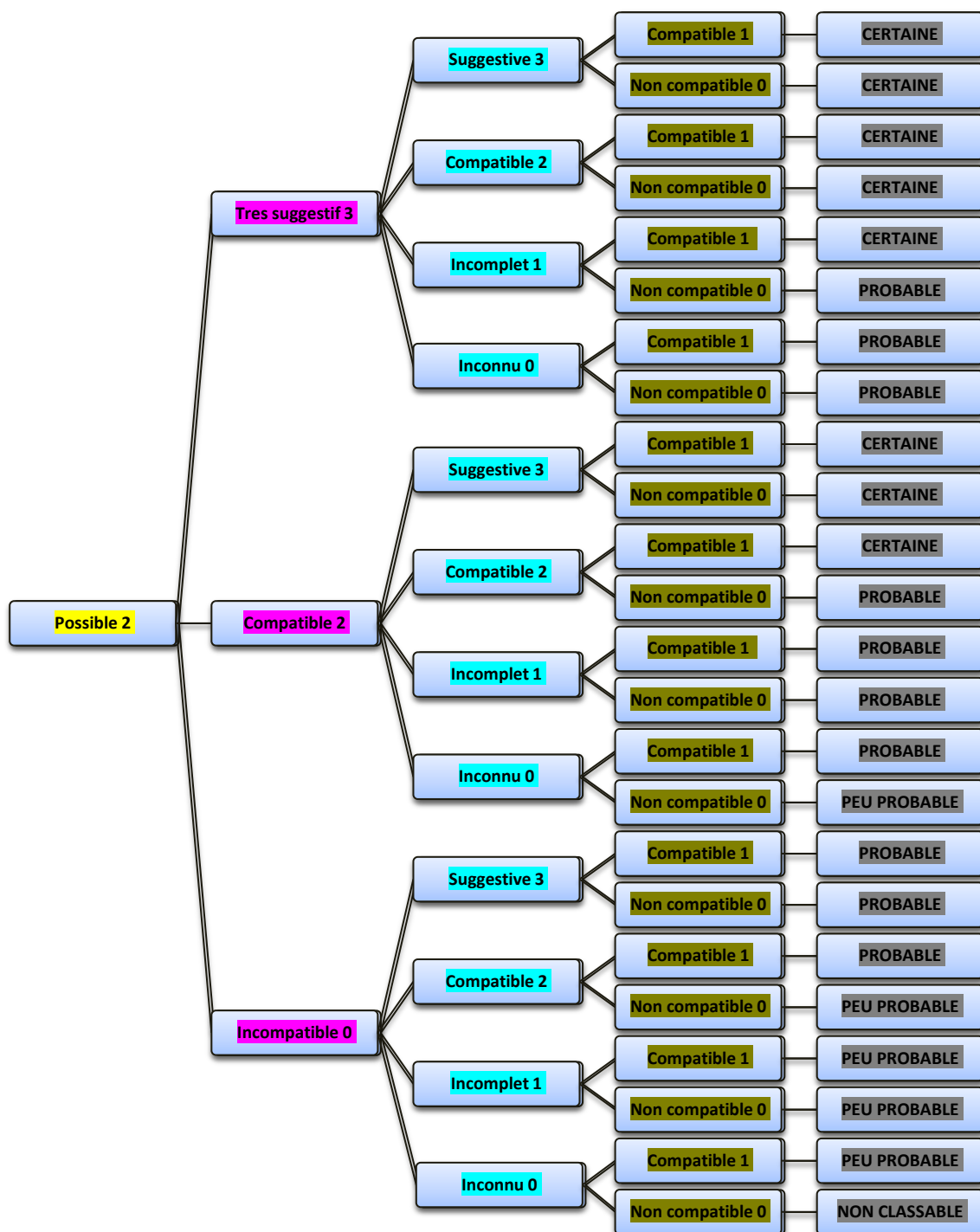
Annexe I : Formule du système d'imputation de cas

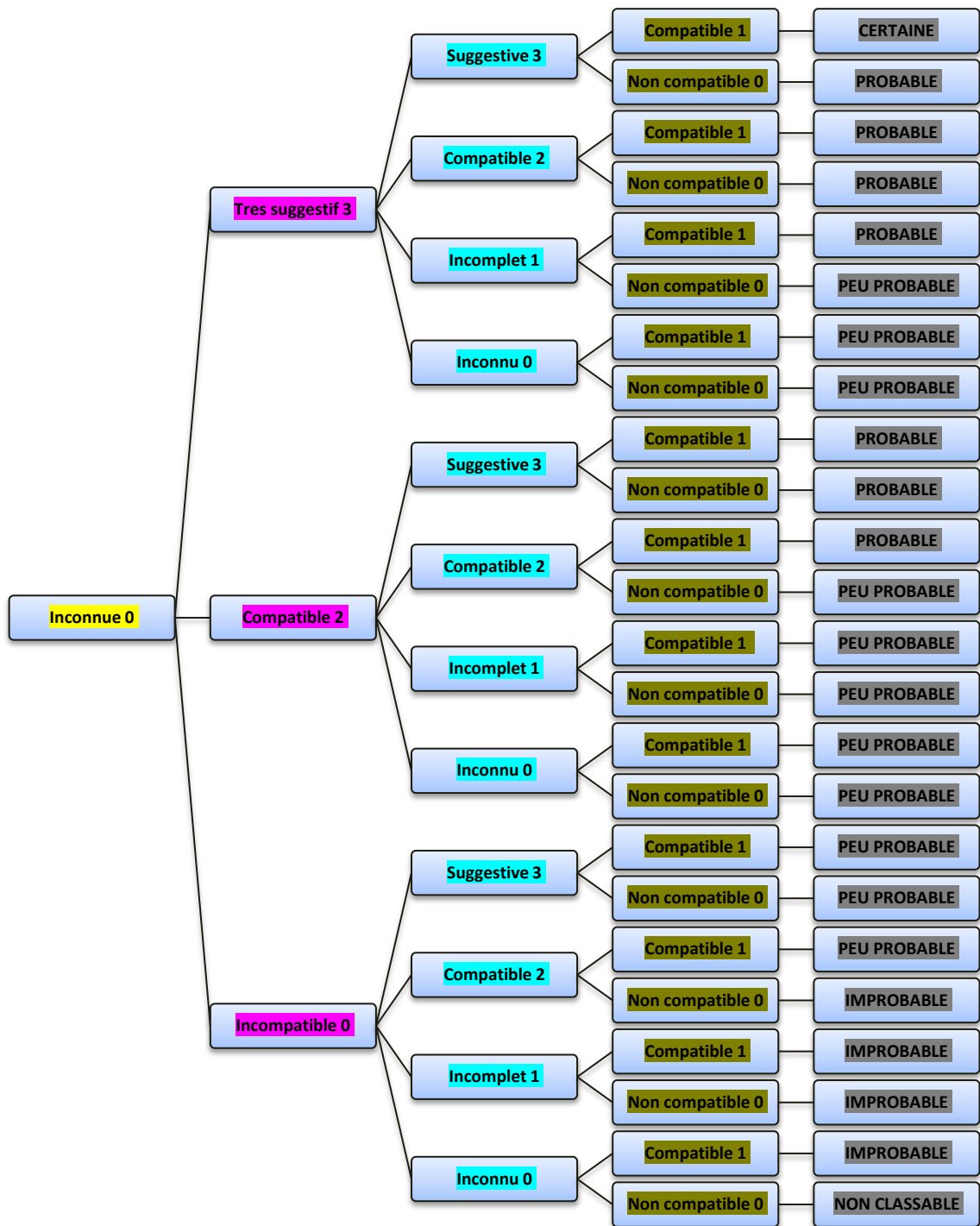
	A	B	C	D	E	F	G	H	I	J	K	L
G9			=IF(C13+C20+C26=0,IF(C8>=2,"Non classable","Peu probable"),IF(F9>6,"Certaine",IF(F9>4,"Probable",IF(F9>4,"Probable","Peu probable"))))									
1												
2												
3			Exposition									
4			Certaine									
5			Possible									
6			Inconnue									
7												
8			Valeur exposition									
9			Délai									
10			Très suggestif									
11			Compatible									
12			Non compatible/inconnu									
13			Valeur delai									
14												
15			Clinique/ Necropsie									
16			Suggestive									
17			Compatible									
18			Incomplet									
19			Incompatible/Inconnue									
20			Valeur Clinique/Necropsie									
21												
22												
23			Dose analyse									
24			Compatible									
25			Non compatible / inconnue									
26			Valeur dose									
27												

Annexe II : Arbre décisionnel

Légende : Exposition, Delai, Clinique, Dose, Imputation.







Annexe III : Exemples des données d'imputation en Excel

A	B	C	D	E	F	G
17/0115	CERTAIN	ALDICARBE	CHAT		1	POSSIBLE-TRES SUGGESTIF-INCOMPLET-COMPATIBLE
17/0116	CERTAIN	METALDEHYDE	CHAT		2	CERTAINE-TRES SUGGESTIF-COMPATIBLE-COMPATIBLE
17/0119	CERTAIN	STRYCHNINE	CHIEN		1	POSSIBLE-COMPATIBLE-SUGGESTIVE-COMPATIBLE
17/0123	CERTAIN	STRYCHNINE	CHIEN		3	POSSIBLE-TRES SUGGESTIF-SUGGESTIVE-COMPATIBLE
17/0124	CERTAIN	ALDICARBE	CHAT		1	CERTAINE-TRES SUGGESTIF-COMPATIBLE-COMPATIBLE
17/0129	CERTAIN	CARBOFURAN	BUSE VARIABLE		1	CERTAINE-TRES SUGGESTIF-INCOMPLET-COMPATIBLE
17/0132	CERTAIN	CARBOFURAN	CHAT		1	CERTAINE-COMPATIBLE-COMPATIBLE-COMPATIBLE
17/0136	CERTAIN	STRYCHNINE	CHIEN		3	CERTAINE-COMPATIBLE-COMPATIBLE-COMPATIBLE
17/0149	CERTAIN	MEVINPHOS	CHIEN		3	CERTAINE-COMPATIBLE-SUGGESTIVE-COMPATIBLE
17/0175	CERTAIN	CARBOFURAN	RENARD ROUX		2	CERTAINE-COMPATIBLE-COMPATIBLE-COMPATIBLE
17/0181	CERTAIN	CARBOFURAN	CHAT		1	CERTAINE-TRES SUGGESTIF-INCOMPLET-COMPATIBLE
17/0183	PROBABLE	CARBOFURAN	BUSE VARIABLE		2	CERTAINE-NON COMPATIBLE-COMPATIBLE-COMPATIBLE
17/0186	PROBABLE	ALDICARBE	CHIEN		1	CERTAINE-COMPATIBLE-NON COMPATIBLE-COMPATIBLE
17/0190	CERTAIN	CHLORALOSE	CHAT		2	CERTAINE-COMPATIBLE-SUGGESTIVE-NON COMPATIBLE
17/0195	CERTAIN	ALDICARBE	CHIEN		1 APPAT	CERTAINE-TRES SUGGESTIF-COMPATIBLE-COMPATIBLE
17/0198	CERTAIN	METALDEHYDE	CHAT		1	CERTAINE-TRES SUGGESTIF-NON COMPATIBLE-COMPATIBLE
17/0199	CERTAIN	ALDICARBE	CHAT		1	CERTAINE-TRES SUGGESTIF-SUGGESTIVE-COMPATIBLE
17/0201	CERTAIN	CHLORALOSE	CHAT		1	CERTAINE-TRES SUGGESTIF-SUGGESTIVE-NON COMPATIBLE
17/0205	CERTAIN	STRYCHNINE	CHIEN		1 APPAT	CERTAINE-COMPATIBLE-SUGGESTIVE-CON COMPATIBLE
17/0207	CERTAIN	METALDEHYDE	CHIEN		1	POSSIBLE-COMPATIBLE-SUGGESTIVE-COMPATIBLE
17/0213	PEU PROBABLE	CHLOROPHACINO	CHIEN		1	POSSIBLE-NON COMPATIBLE-INCOMPLET-COMPATIBLE
17/0215	CERTAIN	STRYCHNINE	CHIEN		1 APPAT	CERTAINE-TRES SUGGESTIF-NON COMPATIBLE-NON COMPATIBLE
17/0222	CERTAIN	MEVINPHOS	CHIEN		1 APPAT	CERTAINE-COMPATIBLE-COMPATIBLE-NON COMPATIBLE
17/0225	CERTAIN	ALDICARBE	CHAT	30 ET 10		POSSIBLE-TRES SUGGESTIF-SUGGESTIVE-COMPATIBLE
17/0226	CERTAIN	ALDICARBE	CHAT		1	CERTAINE-COMPATIBLE-COMPATIBLE-COMPATIBLE
17/0227	CERTAIN	METALDEHYDE	CHIEN		1	CERTAINE-COMPATIBLE-SUGGESTIVE-NON COMPATIBLE
17/0236	CERTAIN	CHLOROPHACINO	CHAT		1	CERTAINE-COMPATIBLE-SUGGESTIVE-COMPATIBLE
17/0238	CERTAIN	CHLOROPHACINO	CHIEN		1	CERTAINE-NON COMPATIBLE-SUGGESTIVE-COMPATIBLE
17/0243	PEU PROBABLE	CARBOFURAN	RENARD ROUX		1	POSSIBLE-NON COMPATIBLE-NON COMPATIBLE-COMPATIBLE

	A	B	C	D	E	F	G	H
58	16/0202	CERTAIN	CARBOFURAN		CHIEN		1	CERTAINE-COMPATIBLE-SUGGESTIVE-COMPATIBLE
59	16/0205	PROBABLE	STRYCHNINE	CARBOFURAN	CHIEN		1	CERTAINE-NON COMPATIBLE-COMPATIBLE-COMPATIBLE
60	16/0215	CERTAIN	STRYCHNINE		CHIEN		1	POSSIBLE-COMPATIBLE-SUGGESTIVE-COMPATIBLE
61	16/0223	PEU PROBABLE	CHLORALOSE		CHAT		1	CERTAINE-NON COMPATIBLE-NON COMPATIBLE-COMPATIBLE
62	16/0232	PROBABLE	BRODIFACOUM		FOUINE		1	INCONNUE-COMPATIBLE-COMPATIBLE-COMPATIBLE
63	16/0237	PROBABLE	METHIOCARB		CHIEN		1	POSSIBLE-NON COMPATIBLE-SUGGESTIVE-COMPATIBLE
64	16/0242	PROBABLE	MEVINPHOS		POULE	1 ET 0		CERTAINE-NON COMPATIBLE-INCOMPLET-COMPATIBLE
65	16/0256	CERTAIN	CARBOFURAN		BUSE VARIABLE		1	CERTAINE-TRES SUGGESTIF-COMPATIBLE-COMPATIBLE
66	16/0265	CERTAIN	ALDICARBE		CHIEN		1	CERTAINE-TRES SUGGESTIF-SUGGESTIVE-COMPATIBLE
67	16/0284	CERTAIN	CHLORALOSE		PIGEON BISET		5	CERTAINE-COMPATIBLE-SUGGESTIVE-COMPATIBLE
68	16/0285	CERTAIN	ALDICARBE		CHIEN		2	CERTAINE-COMPATIBLE-SUGGESTIVE-COMPATIBLE
69	16/0287	PEU PROBABLE	ALDICARBE		CHAT		1	POSSIBLE-NON COMPATIBLE-INCOMPLET-COMPATIBLE
70	16/0298	PROBABLE	ALDICARBE		CHAT		1	CERTAINE-NON COMPATIBLE-INCOMPLET-COMPATIBLE
71	16/0305	PROBABLE	BROMADIOLONE		CHAT		1	POSSIBLE-NON COMPATIBLE-COMPATIBLE-COMPATIBLE
72	16/0307	PROBABLE	BROMADIOLONE		PUTOIS		1	POSSIBLE-NON COMPATIBLE-COMPATIBLE-COMPATIBLE
73	16/0308	PROBABLE	BROMADIOLONE		VAUTOUR FAUVE		1	POSSIBLE-NON COMPATIBLE-COMPATIBLE-COMPATIBLE
74	16/0309	PROBABLE	BROMADIOLONE		VAUTOUR FAUVE		1	POSSIBLE-NON COMPATIBLE-COMPATIBLE-COMPATIBLE
75	16/0310	PROBABLE	BROMADIOLONE		VAUTOUR FAUVE		1	POSSIBLE-NON COMPATIBLE-COMPATIBLE-COMPATIBLE
76	16/0311	PROBABLE	BROMADIOLONE		VAUTOUR FAUVE		1	CERTAINE-NON COMPATIBLE-INCOMPLET-COMPATIBLE
77	16/0317	CERTAIN	ALDICARBE		CHIEN		1	CERTAINE-TRES SUGGESTIF-SUGGESTIVE-COMPATIBLE
78	16/0326	CERTAIN	ALDICARBE		CHAT		1	CERTAINE-NON COMPATIBLE-SUGGESTIVE-COMPATIBLE
79	16/0328	CERTAIN	CARBOFURAN		BUSE VARIABLE		5	CERTAINE-TRES SUGGESTIF-COMPATIBLE-COMPATIBLE
80	16/0329	PROBABLE	ALDICARBE		CHAT		1	CERTAINE-NON COMPATIBLE-INCOMPLET-COMPATIBLE
81	16/0330	CERTAIN	CARBOFURAN		MILAN ROYAL		1	CERTAINE-TRES SUGGESTIF-NON COMPATIBLE-COMPATIBLE
82	16/0331	PROBABLE	ALDICARBE		CHAT		1	CERTAINE-NON COMPATIBLE-INCOMPLET-COMPATIBLE
83	16/0335	PROBABLE	DIFENACOUM		CHIEN	1 ET 0		POSSIBLE-NON COMPATIBLE-COMPATIBLE-COMPATIBLE
84	16/0347	PEU PROBABLE	CARBOFURAN		CHIEN	1 ET 0		POSSIBLE-NON COMPATIBLE-NON COMPATIBLE-COMPATIBLE

Annexe IV : Tableaux avec des résultats 2017

	A	B	C	D	E	F	G	H	I	J	K	L
1												
2		2017 CERTAIN										
3		Nom de pesticide	No. Cas	Espèce	No. Cas	No. D' animaux décède		Nom de pesticide	No. Cas	Espèce	No. Cas	No. D' animaux décédée
4		ALDICARBE	13	Buse variable	2	3		ALDICARBE	2	Chat domestique	1	1
5				Chat domestique	8	25		CARBOFURAN	2	Chien	1	1
6		BROMADIOLONE	1	Chien	1	3			2	Buse variable	1	2
7		CARBOFURAN	12	Buse variable	4	4		CHLORALOSE	3	Milan royal	1	1
8				Chien	2	2			3	Chien	2	2
9				Renard roux	2	3		STRYCHNINE	1	Lynx	1	1
10		CHLOROPHACINO	4	Chat domestique	1	1			1	Chien	1	1
11				Chien	3	3		Total		5 especes	8	9
12		DIFENACOUUM	1	Chien	1	1						
13		LINDANE	1	Chien	1	1						
14		METALDEHYDE	4	Chat domestique	2	3						
15				Chien	2	2		2017 PEU PROBABLE				
16		MEVINPHOS	2	Chien	2	3		Nom de pesticide	No. Cas	Espèce	No. Cas	No. D' animaux décédée
17		STRYCHNINE	7	Chien	7	11		BROMADIOLONE	1	Equin	1	1
18		Total		4 especes	48	76		CARBOFURAN	1	Renard roux	1	1
19								CHLOROPHACINONE	1	Chien	1	1
20								Total		3	3	3
21												
22												
23												
24												
25												
26												
27												