

UNIVERSITE DE LIMOGES

FACULTE DE PHARMACIE

ANNEE 2012

THESE N° ...

INSECTICIDES ET SANTE HUMAINE :
Aspects toxicologiques, épidémiologiques et
juridiques

THESE

POUR LE DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

présentée et soutenue publiquement le : 27 février 2012

par

Cécile DUFAURE

Née le 23 janvier 1987 à LIMOGES (87)

EXAMINATEURS DE LA THESE

Monsieur le Professeur Christian MÆSCH..... - Président

Monsieur le Professeur Gérard LACHATRE..... - Juge

Madame Rozenn LE GRAND..... - Juge

UNIVERSITE DE LIMOGES

FACULTE DE PHARMACIE

ANNEE 2012

THESE N° ...

INSECTICIDES ET SANTE HUMAINE :
Aspects toxicologiques, épidémiologiques et
juridiques

THESE

POUR LE DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

présentée et soutenue publiquement le : 27 février 2012

par

Cécile DUFAURE

Née le 23 janvier 1987 à LIMOGES (87)

EXAMINATEURS DE LA THESE

Monsieur le Professeur Christian MÆSCH..... - Président

Monsieur le Professeur Gérard LACHATRE..... - Juge

Madame Rozenn LE GRAND..... - Juge

DOYEN DE LA FACULTE : Monsieur le Professeur Jean-Luc **DUROUX**

1^{er} VICE-DOYEN : Madame Catherine **FAGNERE**, Maître de Conférences

2^{ème} VICE-DOYEN : Monsieur Serge **BATTU**, Maître de Conférences

PROFESSEURS :

BENEYTOU Jean-Louis	BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLECULAIRE
BOTINEAU Michel	BOTANIQUE ET CRYPTOLOGIE
BROSSARD Claude	PHARMACOTECHNIE
BUXERAUD Jacques	CHIMIE ORGANIQUE ET THERAPEUTIQUE
CARDOT Philippe	CHIMIE ANALYTIQUE ET BROMATOLOGIE
CHULIA Albert	PHARMACOGNOSIE
CHULIA Dominique	PHARMACOTECHNIE
DELAGE Christiane	CHIMIE GENERALE ET MINERALE
DESMOULIERE Alexis	PHYSIOLOGIE
DREYFUSS Gilles	MICROBIOLOGIE-PARASITOLOGIE- IMMUNOLOGIE
DUROUX Jean-Luc	BIOPHYSIQUE, BIOMATHEMATIQUES ET INFORMATIQUE
LOUDART Nicole	PHARMACOLOGIE
ROUSSEAU Annick	BIOSTATISTIQUE

**PROFESSEURS DES UNIVERSITES – PRATICIENS HOSPITALIERS DES DISCIPLINES
PHARMACEUTIQUES** :

LACHATRE Gérard	TOXICOLOGIE
MOESCH Christian	HYGIENE HYDROLOGIE ENVIRONNEMENT
ROGEZ Sylvie	BACTERIOLOGIE ET VIROLOGIE

MAITRES DE CONFERENCES :

BASLY Jean-Philippe	CHIMIE ANALYTIQUE ET BROMATOLOGIE
BATTU Serge	CHIMIE ANALYTIQUE ET BROMATOLOGIE
BEAUBRUN-GIRY Karine	PHARMACOTECHNIE
BILLET Fabrice	PHYSIOLOGIE

CALLISTE Claude	BIOPHYSIQUE, BIOMATHEMATIQUES ET INFORMATIQUE
CLEDAT Dominique	CHIMIE ANALYTIQUE ET BROMATOLOGIE
COMBY Francis	CHIMIE ORGANIQUE ET THERAPEUTIQUE
COURTIOUX Bertrand	PHARMACOLOGIE, PARASITOLOGIE
DELEBASSEE Sylvie	MICROBIOLOGIE-PARASITOLOGIE-IMMUNOLOGIE
DEMIOT Claire-Elise	PHARMACOLOGIE
FAGNERE Catherine	CHIMIE ORGANIQUE ET THERAPEUTIQUE
FROISSARD Didier	BOTANIQUE ET CRYPTOGRAMIE
JAMBUT Anne-Catherine	CHIMIE ORGANIQUE ET THERAPEUTIQUE
LABROUSSE Pascal	BOTANIQUE ET CRYPTOGRAMIE
LEGER David	BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLECULAIRE
LIAGRE Bertrand	BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLECULAIRE
LOTFI Hayat	TOXICOLOGIE
MARION-THORE Sandrine	CHIMIE ORGANIQUE ET THERAPEUTIQUE
MARRE-FOURNIER Françoise	BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLECULAIRE
MILLOT Marion	PHARMACOGNOSIE
MOREAU Jeanne	MICROBIOLOGIE-PARASITOLOGIE-IMMUNOLOGIE
POUGET Christelle	CHIMIE ORGANIQUE ET THERAPEUTIQUE
SIMON Alain	CHIMIE GENERALE ET MINERALE
TROUILLAS Patrick	BIOPHYSIQUE, BIOMATHEMATIQUES ET INFORMATIQUE
VIANA Marylène	PHARMACOTECHNIE
VIGNOLES Philippe	BIOPHYSIQUE, BIOMATHEMATIQUES ET INFORMATIQUE

PROFESSEUR CERTIFIE :

MARBOUTY Jean-Michel	ANGLAIS
-----------------------------	---------

ASSISTANT HOSPITALIER UNIVERSITAIRE DES DISCIPLINES PHARMACEUTIQUES :

IMBERT Laurent	CHIMIE ANALYTIQUE ET BROMATOLOGIE
-----------------------	-----------------------------------

A mon Directeur et Président de thèse,

Monsieur le Professeur Christian MÆSCH,

*Professeur d'Hygiène, Hydrologie et Environnement à la Faculté de Pharmacie de Limoges
et Praticien Hospitalier dans le Service de Pharmacologie, Toxicologie et Pharmacovigilance
au CHU de Limoges,*

Pour m'avoir fait l'honneur d'accepter de présider ce jury et de juger mon travail,

Pour votre écoute attentive, votre patience et vos conseils avisés,

Pour votre confiance et pour m'avoir fait partager vos connaissances et votre expérience,

*Je vous prie de trouver ici l'expression de mon profond respect et de mon entière
reconnaissance.*

A mes juges,

Monsieur le Professeur Gérard LACHATRE,

*Professeur de Toxicologie à la Faculté de Pharmacie de Limoges et Praticien Hospitalier
dans le Service de Pharmacologie, Toxicologie et Pharmacovigilance au CHU de Limoges,*

Madame Rozenn LEGRAND,

*Ingénieur hospitalier dans le Service de Pharmacologie, Toxicologie et Pharmacovigilance
au CHU de Limoges,*

Pour m'avoir fait l'honneur d'accepter de juger ce travail.

Je vous prie de trouver ici l'expression de mes sincères et profonds remerciements.

A mes parents,

Pour m'avoir soutenue tout au long de mes études,

Pour tout ce que vous m'avez inculqué et appris,

Pour m'avoir permis d'être qui je suis.

A ma sœur Sophie,

Pour tous les bons moments que l'on a pu passer ensemble,

Pour être toujours présente à mes côtés, quand j'ai besoin de toi.

A mon fiancé Jehan-Loup,

Pour la patience dont tu fais toujours preuve à mon égard, pour ton attention, pour ta présence dans les bons comme dans les mauvais jours.

A mes grands-parents,

Pour tous les souvenirs de mon enfance passée en votre présence.

A ma famille,

Pour tous les moments agréables partagés ensemble.

Que cette thèse témoigne de mon respect et de mon amour.

A mes amis, Rémy & Amélie, Romain, Amandine & Vincent, Mikael & Laetitia et leur fils Aaron,

Aux AGM,

Pour le soutien que vous m'avez apporté,

Pour toutes les soirées que nous avons partagées.

Aux « secrétaires » : Emmanuelle, Aurélie D, Stéphanie, Aurélie L,

Partenaires de rires et de larmes,

Pour les heures de cours au premier rang, de révisions et de confidences que nous avons partagées,

Pour leur présence à mes côtés quand cela était nécessaire.

A tous ceux qui m'ont fait profiter de leurs connaissances et expériences, et m'ont appris mon futur métier,

A Mr PEYRAFORT, docteur en pharmacie, et son équipe Bérénice, Valérie et Béatrice.

A mes collègues,

A Mr et Mme VACARIE, docteurs en pharmacie, Stéphanie, Estelle et Fabrice,

A tous ceux qui ne sont plus là.

A tous ceux que j'ai oubliés.

SOMMAIRE

Introduction

Partie I : Généralités

1. Définitions
2. Données historiques
3. Réglementation relative aux produits phytosanitaires
4. Information des utilisateurs

Partie II : Les insecticides

1. Les organochlorés
2. Les organophosphorés
3. Les carbamates anticholinestérasiques
4. Les pyréthriinoïdes de synthèse
5. Roténone
6. Propargite
7. Amitraze
8. Avermectines
9. Fipronil, imidaclopride et thiaméthoxame
10. Organostanniques

Partie III : Protection des utilisateurs et mesures de prévention

Conclusion

Annexes

Bibliographie

Table des matières

Table des illustrations

Serment de Galien

INTRODUCTION

L'impact des pesticides sur la santé humaine est un sujet d'actualité qui, restant flou dans les esprits de chacun et pour les médias, devient un sujet d'inquiétude auprès de nos concitoyens.

Les effets potentiels sur la santé des produits phytosanitaires font l'objet de nombreuses recherches depuis plusieurs décennies. Les effets les plus étudiés, donc retrouvés régulièrement à la une de l'actualité sont les maladies neurodégénératives, les cancers et le problème de reproduction.

Le vieillissement de la population dans les pays développés s'accompagne d'une augmentation des maladies neurodégénératives (maladie d'Alzheimer, maladie de Parkinson...), d'une augmentation du nombre de cancers détectés. L'identification de facteurs environnementaux, pouvant être modifiés, serait bien sûr une étape importante dans la prévention de ces maladies.

Existe-t-il un risque de survenue d'une maladie de Parkinson, un risque accru de cancer ou un retentissement sur la fertilité de l'homme ou sur l'issue d'une grossesse chez la femme enceinte lors d'une exposition chronique à faible dose, professionnelle ou environnementale aux insecticides ?

Partie I : GENERALITES

1. Définitions

Le terme pesticide, dérivé du mot anglais pest (« ravageurs »), désigne les substances ou les préparations utilisées pour la prévention, le contrôle ou l'élimination d'organismes jugés indésirables, qu'il s'agisse de plantes, d'animaux, de champignons ou de bactéries (1). Dans le langage courant le terme pesticide est généralement associé à un usage agricole de ces substances, or le terme générique englobe également les usages domestiques, urbains, de voirie...

Dans le domaine de l'agriculture, on les appelle produits phytopharmaceutiques ou phytosanitaires. Il en existe principalement trois catégories : les insecticides (pour lutter contre les insectes), les herbicides (pour lutter contre les « mauvaises » herbes) et les fongicides (pour lutter contre les champignons). D'autres produits existent et ont, par exemple, une action sur les rongeurs (rodenticides), sur les escargots et les limaces (molluscicides).

Depuis l'arrêté du 23 décembre 1999, les produits utilisés pour le jardinage sont vendus séparément des produits à usages professionnels et étiquetés « emploi autorisé dans les jardins ». Les produits dénommés anciennement « pesticides à usage non agricole » sont maintenant appelés « produits biocides ». Cette dénomination est plus adaptée à la grande variété de produits et d'usages que regroupent ces substances.

Les substances actives sont des substances ou micro-organismes, y compris des virus, exerçant une action générale ou spécifique sur les organismes nuisibles ou sur les végétaux, parties de végétaux ou produits végétaux.

Une spécialité commerciale (ou préparation) est un mélange ou une solution composée de deux ou plusieurs substances, dont au moins une substance active, destinées à être utilisées comme produits phytopharmaceutiques.

On parle de résidus de produits phytopharmaceutiques, ou de résidus de biocides et plus généralement de résidus de pesticides, comme d'une ou plusieurs substances présentes dans ou sur des végétaux ou produits d'origine végétale, dans des produits comestibles d'origine animale, ou ailleurs dans l'environnement, et constituant le reliquat de l'emploi d'un pesticide, y compris ses métabolites.

1.1. Produits phytosanitaires

Les produits phytosanitaires sont définis par la directive du Conseil de l'Union Européenne 91/414/CE du 15 juillet 1991 comme tels : « les substances actives et les préparations contenant une ou plusieurs substances actives qui sont présentées sous la forme dans laquelle elles sont livrées à l'utilisateur et qui sont destinées à :

- protéger les végétaux ou les produits végétaux contre tous les organismes nuisibles ou prévenir leur action,
- exercer une action sur les processus vitaux des végétaux, pour autant qu'il ne s'agisse pas de substances nutritives (il s'agit par exemple des régulateurs de croissance),
- assurer la conservation des produits végétaux, pour autant que ces substances ou produits ne fassent pas l'objet de dispositions particulières du Conseil ou de la Commission concernant les agents conservateurs,
- détruire les végétaux indésirables,
- détruire les parties de végétaux, freiner ou prévenir une croissance indésirable des végétaux. » (1)

1.2. Produits biocides

Les produits biocides sont définis par la directive européenne 98/8/CE du 16 février 1998 comme tels : « les substances actives et les préparations contenant une ou plusieurs substances actives qui sont présentées sous la forme dans laquelle elles sont livrées à l'utilisateur, qui sont destinées à détruire, repousser ou rendre inoffensifs les organismes nuisibles, à en prévenir l'action ou à les combattre de toute autre manière, par une action chimique ou biologique. »

Les vingt-trois types de produits biocides peuvent être classés en quatre catégories :

- *les désinfectants et les produits biocides généraux.* Ils comprennent les produits biocides destinés à l'hygiène humaine, les désinfectants, les produits utilisés pour désinfecter l'air, les surfaces, les matériaux, les équipements et le mobilier, et qui ne sont pas utilisés en contact direct avec les denrées alimentaires ou les aliments pour animaux, ainsi que les produits algicides, les produits biocides destinés à l'hygiène vétérinaire, les désinfectants pour les surfaces en contact avec les denrées alimentaires et les aliments pour animaux et les désinfectants pour eau de boisson (destinée aux hommes et aux animaux).

- *les produits de protection*. Ils comprennent les produits de protection utilisés à l'intérieur des conteneurs, pour la protection des pellicules, du bois, des fibres, du cuir, du caoutchouc et des matériaux polymérisés, des ouvrages de maçonnerie, des liquides utilisés dans les systèmes de refroidissement et de fabrication, des fluides utilisés dans la transformation des métaux et les produits anti moisissures.
- *les produits antiparasitaires*. Ils comprennent les rodenticides (rongeurs), les avicides (oiseaux), les molluscicides (mollusques), les piscicides (poissons), les insecticides, acaricides et produits utilisés pour lutter contre les autres arthropodes, les répulsifs et les appâts.
- *les autres produits biocides*. Ils comprennent les produits de protection pour les denrées alimentaires ou les aliments pour animaux, les produits antisalissure, les fluides utilisés pour l'embaumement et la taxidermie, les produits utilisés pour désinfecter et préserver la totalité ou certaines parties de cadavres humains ou animaux et les produits pour lutter contre la vermine. (1)

1.3. Contaminations et expositions

Les mécanismes de contamination de l'environnement concernent principalement les applications agricoles mécanisées mais, la plupart de ces mécanismes sont toutefois transposables aux applications par des appareils manuels.

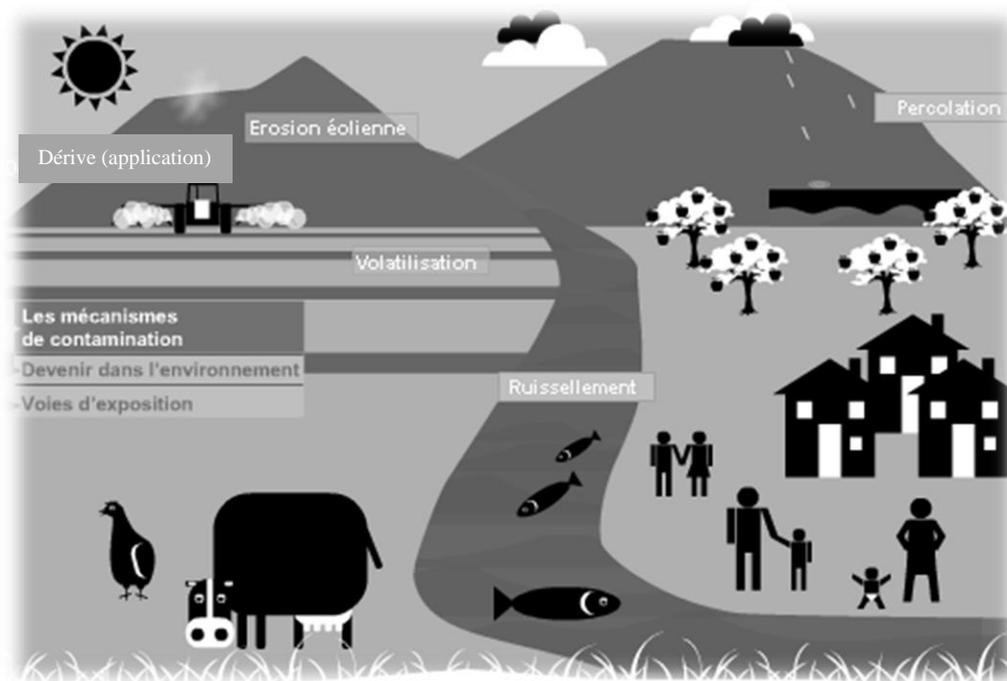


Figure 1 : Mécanismes de contamination de l'environnement
Source : <http://www.observatoire-pesticides.gouv.fr>

En agriculture, la plupart des pesticides sont appliqués soit à partir de rampes de pulvérisation montées sur des tracteurs, soit par des applications aériennes par avion ou hélicoptère.

Trois phénomènes distincts sont à l'origine de la présence des produits phytosanitaires dans l'air :

- Les départs dans l'atmosphère peuvent survenir dès l'application avec le phénomène de dérive (ou spray-drift). Une fraction de pulvérisation n'atteint pas la cible (sol ou végétal) et les gouttelettes les plus fines peuvent alors rester en suspension dans l'air et voyager sur de longues distances.
- Leur présence dans l'air peut être due à l'érosion éolienne des sols traités, c'est-à-dire liée à l'arrachement et au transport de particules fines de sol par le vent.
- Il existe des phénomènes plus complexes de transfert comme la volatilisation sous forme gazeuse à partir des plantes ou du sol traités.

Le couvert végétal, la nature du sol, les conditions climatiques lors de l'application et les propriétés physico-chimiques des composés sont autant de facteurs qui influencent ces mécanismes et affectent par la même occasion les transferts de produits vers l'atmosphère.

Les quantités de produits appliqués peuvent être modifiées par ces différentes voies de passage des pesticides vers l'atmosphère.

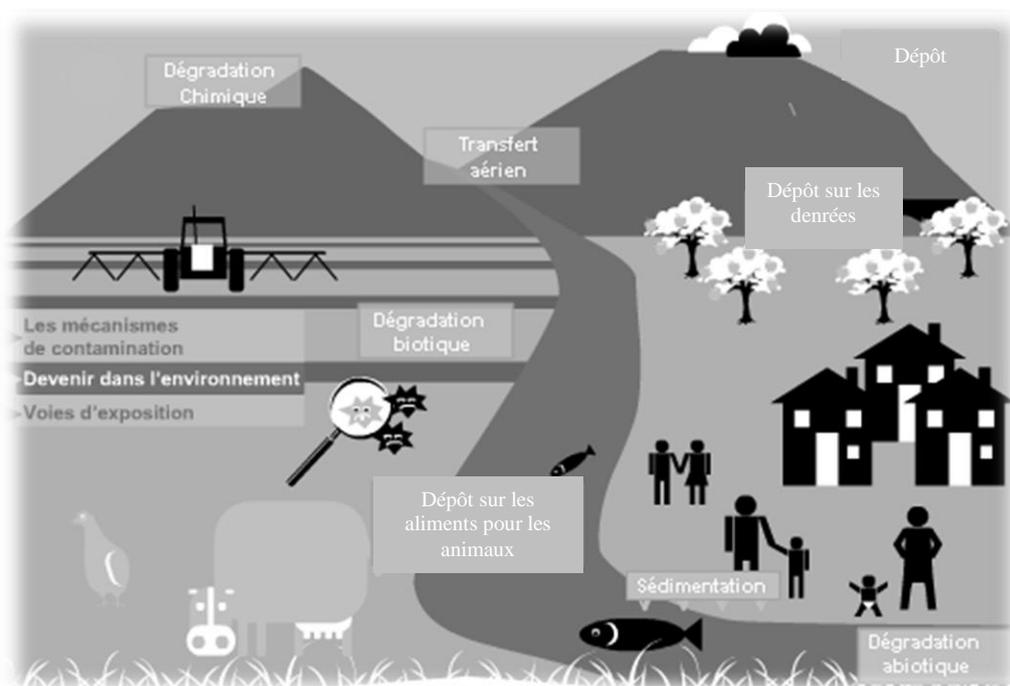


Figure 2 : Devenir dans l'environnement
Source : <http://www.observatoire-pesticides.gouv.fr>

Une fois dans le compartiment aérien, les pesticides vont être principalement dégradés sous l'effet des rayonnements lumineux, mais ils peuvent parfois être transportés sur de longues distances avant de retomber associés aux pluies, neiges ou brouillards. Les régions d'agriculture intensive ne sont pas les seules concernées, les polluants pouvant contaminer l'ensemble d'un territoire, y compris le milieu urbain par l'intermédiaire des mouvements des masses d'air.

Les pesticides vont arriver sur le sol où ils vont être soumis à un ensemble de mécanismes biologiques ou abiotiques. Ils conditionnent leur transformation (métabolisation par les micro-organismes, photolyse, catalyse...), leur rétention (absorption par les végétaux ou la microflore du sol) et leur transport (par les végétaux ou par la flore, par lixiviation, lessivage ou ruissellement, ce qui pourra conduire à la contamination des eaux de drainage, des eaux de surfaces ou des nappes phréatiques).

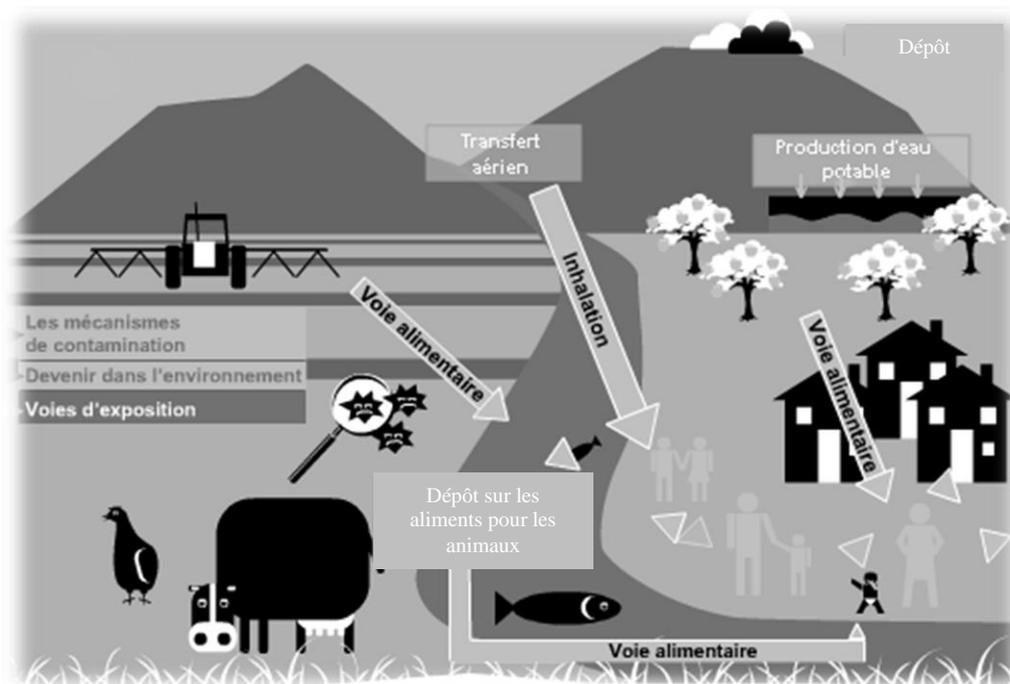


Figure 3 : Voies d'exposition
 Source : <http://www.observatoire-pesticides.gouv.fr>

Alors que les sources d'exposition professionnelle aux pesticides découlent directement de l'emploi qui en est fait (production, traitement des cultures ou des animaux, programmes de santé...), la population générale est essentiellement exposée au travers de son alimentation et de son environnement. L'exposition par l'alimentation concerne certains aliments traités et l'eau, mais dans une moindre mesure, compte tenu des exigences de qualité de la réglementation. La contamination de l'environnement expose tout un chacun à des niveaux de pesticides variables et souvent difficiles à apprécier. (1)

1.4. Constantes biologiques et physico-chimiques

Demi-vie

La persistance d'une substance chimique est caractérisée par sa durée de vie (DT - Dissipation Time) dans les différents compartiments environnementaux et le type de dégradation qu'elle subit (type de réaction, conditions environnementales, produits de dégradation...).

La demi-vie (ou DT_{50}) correspond au temps nécessaire pour observer une dégradation égale à 50 % de la substance chimique à un pH et à une température donnés, dans un milieu (eau, sol...).

Des facteurs extérieurs tels que la température, le rayonnement lumineux et l'acidité des sols influent sur la vitesse de dégradation des différents pesticides.

En règle générale, la dégradation d'un composé est considérée comme terminée après une période égale à cinq fois la demi-vie de ce produit. Par conséquent, le déversement des pesticides ne provoquera pas nécessairement une contamination durable des sols, si une période de plus de cinq demi-vies des pesticides considérés s'est écoulée depuis leur déversement.

Selon la Directive 91/414/CEE, une substance est considérée comme :

- persistante, si la DT_{50} est supérieure à 90 jours ;
- moyennement persistante, si la DT_{50} est comprise entre 30 et 90 jours ;
- non persistante, si la DT_{50} est inférieure à 30 jours.

Tension de vapeur

La tension de vapeur ou pression de vapeur saturante est la pression à laquelle la phase gazeuse d'une substance est en équilibre avec sa phase liquide ou solide. Elle dépend exclusivement de la température. La pression de vapeur saturante est la pression partielle de la vapeur à partir de laquelle on ne peut plus former de molécules sous forme vapeur dans l'air, l'air, qui est alors saturé.

Un liquide est d'autant plus volatil que sa pression de vapeur est grande. Selon la norme NF X 31-251, une substance chimique est considérée comme volatile si la pression de vapeur est supérieure à 0,0133 Pa.

Dose journalière admissible

La dose journalière admissible est une estimation de la quantité de substance qui peut être ingérée quotidiennement par un consommateur, pendant toute sa vie, sans manifestation d'effets néfastes importants sur la santé, au cours d'une vie entière. Elle s'exprime en milligrammes de substance active par kilogrammes de poids corporel et par jour.

Elle est le rapport d'une dose sans effet observé et d'un facteur de sécurité.

$$DJA = \frac{\text{NOAEL la plus basse chez l'espèce la plus sensible}}{100}$$

La dose sans effet néfaste ou NOAEL (*No Observed Adverse Effect Level*) est fixée pour chaque étude. La NOAEL est issue de l'étude la plus appropriée sur une espèce animale sensible et représentative et elle est définie comme la dose la plus élevée d'une substance qui provoque de faibles effets chez des animaux soumis à expérimentation. Les doses de référence sont calculées sur la base des résultats de ces études.

Le facteur de sécurité de 100 est le produit de deux facteurs 10, utilisés afin de prendre en compte la variabilité inter-espèce et intra-espèce. Des facteurs de sécurité supplémentaires comme la nature des effets de la substance peuvent être appliqués quand la base de données des études est insuffisante, ou bien lorsqu'une marge de sécurité supplémentaire avec l'effet doit être obtenue.

Les DJA sont fixées soit par la Commission de l'Union Européenne, soit par des instances internationales (FAO/OMS).

Dose de référence aiguë

La dose de référence aiguë (*Acute Reference Dose, ARfD*) est la quantité maximale de substance active qui peut être ingérée par le consommateur pendant une courte période, c'est-à-dire au cours d'un repas ou d'une journée, dans la nourriture ou l'eau de boisson, sans effet dangereux pour la santé ; elle est exprimée en mg/kg de poids corporel et par jour et calculée ainsi :

$$ARfD = \frac{\text{NOAEL de l'étude court terme la plus appropriée}}{100}$$

Les doses de référence déterminent les doses auxquelles une personne peut être exposée au cours d'une seule journée (exposition aiguë) ou de la durée d'une vie (exposition

chronique) sans qu'il n'y ait d'effets sur sa santé. En général, l'exposition alimentaire provenant de la consommation d'eau et d'aliments est acceptable si elle est inférieure à 100 % de la dose aiguë de référence (ARfD) ou de la dose chronique de référence (dose journalière admissible).

Niveau acceptable d'exposition pour l'opérateur

Le niveau acceptable d'exposition pour l'opérateur (Acceptable Operator Exposure Level, AOEL) représente la quantité maximale de substance active à laquelle l'opérateur peut être exposé quotidiennement, sans effet dangereux pour sa santé ; elle est exprimée en mg/kg de poids corporel et par jour. C'est une dose interne ou systémique qui prend en compte les différentes voies d'exposition de l'opérateur, c'est-à-dire les voies cutanée, orale et respiratoire. Elle est calculée de la manière suivante :

$$AOEL = \frac{\text{NOAEL de l'étude court terme la plus appropriée} \times \text{absorption orale (\%)}}{100}$$

Coefficient de partage carbone organique (sol) - eau

Le coefficient de partage K_{oc} donne une indication sur l'aptitude de la molécule à être adsorbée ou désorbée par la matière organique du sol. Il représente le rapport entre la quantité adsorbée d'un composé par unité de poids de carbone organique du sol et la concentration de ce même composé en solution aqueuse à l'équilibre.

$$K_{oc}(\text{L/kg}) = \frac{\text{Quantité adsorbée sur carbone organique}}{\text{Concentration en solution aqueuse}}$$

La tendance d'un composé à s'adsorber sur un sol dépend de ses propriétés physico-chimiques et de la teneur en carbone organique du sol ou du sédiment. Ce coefficient peut être utilisé pour déterminer la répartition d'un composé entre l'eau et le solide.

Par conséquent, pour une quantité donnée de pesticides, plus le K_{oc} est faible et plus la concentration du pesticide en solution est élevée. Les pesticides caractérisés par une faible valeur de K_{oc} sont plus susceptibles de donner lieu à une lixiviation dans les eaux souterraines par rapport à ceux dont le coefficient K_{oc} est élevé.

Selon le Comité de liaison du Ministère chargé de l'Environnement et du Ministère de l'Agriculture, une substance est considérée comme :

- mobile si le K_{oc} est inférieur à 100,
- moyennement mobile si le K_{oc} est compris entre 100 et 500,
- très peu mobile si le K_{oc} est supérieur à 500.

Coefficient de partage octanol-eau

Le coefficient de partage K_{ow} (ou P) correspond au rapport de la concentration (C_x) d'un composé organique (ici, un insecticide) dans deux liquides peu miscibles, l'octanol et l'eau, à une température et à un pH donnés.

$$K_{ow} = \frac{C_{\text{octanol}} \text{ (mol.l}^{-1}\text{)}}{C_{\text{eau}} \text{ (mol.l}^{-1}\text{)}}$$

Il est souvent exprimé en logarithme décimal : \log de K_{ow} , qui permet d'appréhender le caractère hydrophile ou hydrophobe (lipophile) d'une substance et la tendance d'une molécule à s'accumuler dans les membranes biologiques des organismes vivants c'est-à-dire sa bioaccumulation.

En effet, si K_{ow} est positif et très élevé (≥ 3), cela exprime le fait que la substance considérée est bien plus soluble dans l'octanol que dans l'eau, ce qui reflète son caractère lipophile et un risque de bioaccumulation important.

Des pesticides sont très hydrophobes comme les pyréthrinoïdes, d'autres, au contraire, le sont peu comme certains organophosphorés. (2)

Limite maximale de résidus

Chaque LMR définit la concentration maximale en parties par million (ppm) de pesticide admissible dans ou sur certains aliments. Un aliment contenant un résidu de pesticide qui n'excède pas la LMR admise ne pose pas de risque inacceptable pour la santé. La Loi sur les Aliments et Drogues (LAD) interdit la vente d'aliments adultérés, notamment ceux qui contiennent un résidu de pesticide excédant la limite maximale de résidus (LMR) admise. Les LMR des pesticides sont déterminées d'après l'évaluation de données scientifiques requises en vertu de la Loi sur les Produits Antiparasitaires (LPA).

2. Données historiques

Depuis plusieurs siècles, la production agricole ainsi que la productivité par actif agricole et par heure de travail a augmenté plus fortement que le travail industriel.

Dès le Moyen-âge, l'exploitation des terres françaises a conduit à une baisse constante des rendements, à se satisfaire de la production locale ou régionale et donc à une crainte de la famine par les populations. Par siècle, l'Occident connaît une dizaine de famines, dues aussi bien à la succession de mauvaises récoltes qu'à la difficulté ou à l'interdiction du déplacement des grains. Les corps épuisés par les privations ne résistent pas aux maladies contagieuses et il est des périodes où la population des villages s'écroule par l'effet conjugué de la mort et de l'exode vers les villes.

Dès les débuts de l'agriculture, on a entrepris l'enrichissement du sol. On a d'abord pensé que les plantes avaient besoin d'une nourriture organique à cause de l'apport de déjections animales telles que le fumier des étables ou des écuries. Au début du 19^{ème} siècle, on obtient de très bons résultats en épandant le noir animal (calcination partielle en vase clos d'os d'animaux) de par la présence de phosphates. Mais jusqu'en 1840 et Liebig (chimiste allemand), on ne pensait toujours pas que des minéraux pourraient être utiles à des êtres vivants. Ce n'est que vers 1880 que les agronomes se sont unis pour accepter les engrais chimiques. La consommation des trois éléments (l'azote, le phosphore et le potassium) croît lentement au début du 20^{ème} siècle et ne s'accélère vraiment qu'après 1950.

La fertilisation par de très importantes doses a laissé place à la restitution à la parcelle de ce que la récolte lui a pris grâce à une meilleure connaissance du cycle de pénétration des minéraux dans les sols et des rythmes d'absorption par les plantes.

Les méthodes traditionnelles de lutte directe contre les organismes indésirables faisaient appel aux solutions caustiques, aux lessives, aux huiles, au lait de chaux, au jus de tabac, aux goudrons que l'on badigeonnait ou pulvérisait sur les parties atteintes. A la fin du 19^{ème} siècle, on employait les vertus insecticides de la nicotine, de la roténone et des pyrèthres. On employa l'arsenic après 1888. On tenta également les composés fluorés et les bouillies cyanocalciques. Puis vinrent les organochlorés : le DDT (ou dichlorodiphényltrichloréthane) date de 1939 et l'HCH (lindane) de 1945. Les organophosphorés furent d'abord connus par le parathion. L'observation et l'imitation de la

nature réservaient une bonne surprise, le pyrèthre et ses composés, dont le pouvoir insecticide des fleurs était anciennement connu. On tenta d'extraire, dès 1919, les principes actifs et on isola ainsi les pyréthrones, les jasmolines et les cinérines communément réunies sous l'unique appellation de pyréthrine. Ces substances présentaient l'inconvénient d'être instables à la lumière et à la chaleur. L'insecte les métabolisait assez rapidement, d'où leur association au pipéronyl-butoxyde, inhibiteur des enzymes destructrices. L'étape suivante fut marquée par la synthèse, en 1949, à partir des noyaux composant les pyrèthres, de l'alléthrine qui présentait l'avantage d'être plus stable. C'était le premier pyréthrinaïde de type I. De grands progrès sur cette stabilité furent rapidement réalisés avec la synthèse de la bioresméthrine, de la tétraméthrine et de la phénothrine. En 1973, la perméthrine est découverte. En 1974, les recherches aboutissent aux pyréthrinaïdes cyanés ou de type II dont le premier est nommé cyperméthrine. (3)

L'usage de ces produits a connu un très fort développement à la fin du 20^{ème} siècle, les rendant quasi indispensables à la plupart des pratiques agricoles, quel que soit le niveau de développement économique des pays.

Si les pesticides ont constitué un énorme progrès dans la maîtrise des ressources alimentaires et l'amélioration de la santé publique (en particulier dans la lutte contre les insectes, vecteurs des maladies), le revers de la médaille est apparu rapidement : des phénomènes de résistance chez les insectes, puis des troubles de la reproduction chez les oiseaux, ont montré de façon spectaculaire les limites et les dangers de ces substances pour l'environnement, pour les écosystèmes mais également pour les êtres humains.

Toutefois, il ne faut pas perdre de vue que les pesticides ont constitué un énorme progrès pour l'agriculture et ont permis d'assurer une production alimentaire de qualité. L'augmentation des rendements des terres agricoles a permis de limiter la déforestation.

Leur utilisation a également permis d'éradiquer un grand nombre de maladies parasitaires très meurtrières, ou d'en limiter la propagation.

3. Réglementation relative aux produits phytosanitaires

La directive CEE 91/414 comporte vingt-quatre articles et six annexes. Les articles détaillent les points suivants : champ d'application, définitions des termes, règles à respecter pour délivrer les autorisations, règles à respecter pour l'inscription d'une substance à l'annexe I, règles de confidentialité et de protection des données, reconnaissance mutuelle des autorisations, règles sur l'emballage et l'étiquetage, mesures de contrôles en cas de l'expérimentation de nouvelles préparations. Les annexes sont les suivantes :

- annexe I : substances actives dont l'incorporation dans les produits phytopharmaceutiques est autorisée
- annexe II : conditions à remplir pour introduire le dossier d'insertion d'une substance active dans l'annexe I
- annexe III : conditions à remplir pour introduire le dossier d'autorisation d'un produit phytopharmaceutique
- annexe IV : phrases types sur la nature des risques particuliers
- annexe V : phrases types relatives aux précautions à prendre
- annexe VI : principes uniformes (critères décisionnels) pour l'évaluation et l'autorisation des produits phytopharmaceutiques.

L'Union Européenne a harmonisé les conditions et les procédures d'autorisation des produits phytopharmaceutiques, afin de protéger la santé humaine et l'environnement. Elle a également établi une liste des substances autorisées et un programme échelonné d'évaluation des substances déjà sur le marché.

La procédure communautaire de réévaluation des substances actives et l'application de critères décisionnels vis-à-vis de l'acceptabilité du risque ont pour conséquence le retrait de produits suite à une non-inscription de la substance active à l'annexe I. Les causes sont diverses : soit un risque inacceptable pour la santé humaine (cas du parathion) ou pour l'environnement (cas du lindane), soit une insuffisance des données fournies pour procéder à l'évaluation.

3.1. Structures et procédures d'autorisation et d'évaluation

Le Comité phytosanitaire permanent de la chaîne alimentaire et de la santé animale décide de l'inscription des substances actives à l'annexe I de la directive pour une durée de dix ans et l'Autorité Européenne de Sécurité Alimentaire ou EFSA (*European Food Safety Authority*) a la responsabilité de l'évaluation des substances en sollicitant les compétences des états membres.

En France, le décideur unique pour l'autorisation de mise sur le marché des produits formulés est le Ministère chargé de l'Agriculture, par l'intermédiaire de la sous-direction de la qualité et de la protection des végétaux au sein de la Direction Générale de l'Alimentation. L'Agence nationale chargée de la sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail (ANSES) est chargée d'assurer auprès du Ministère de l'Agriculture et des autres ministères intéressés, l'appui scientifique et technique nécessaire à l'élaboration, à l'application et à l'évaluation des mesures prises dans le domaine des produits phytosanitaires.

Actuellement, chaque état membre évalue le dossier : quand l'évaluation est positive, l'autorisation de mise sur le marché est accordée pour le territoire sur lequel le produit est mis sur le marché pour la première fois. Elle est valable dix ans et peut être renouvelée. Néanmoins, il existe une procédure simplifiée de mise sur le marché des produits. En effet, après inscription sur la liste positive des substances actives composant un produit et lorsque ce produit est déjà autorisé dans un état membre, une autorisation de mise sur le marché peut être obtenue dans un autre état membre en suivant la procédure de reconnaissance mutuelle sous réserve que les conditions agronomiques, d'utilisation et de climat soit comparables. L'expérimentation sur le terrain d'un produit phytopharmaceutique pour un usage non autorisé doit faire l'objet d'une autorisation de distribution pour expérimentation pour une quantité et une zone données. Elle peut être annulée si les conditions requises ne sont plus remplies et elle peut être modifiée si l'évolution des connaissances scientifiques ou techniques le permet.

3.1.1. Evaluation des substances actives

Le dossier pour l'inscription sur la liste positive doit comporter les éléments suivants :

- identité de la substance active : nom, n° CAS (Chemical Abstracts Service) de la nomenclature internationale, description de la substance technique (pureté minimale garantie, quantification des impuretés, procédé et lieu de fabrication) ;
- propriétés physiques et chimiques (tension de vapeur, point d'ébullition, inflammabilité...);
- méthodes d'analyse dans les végétaux, l'eau, le sol, l'air et les denrées d'origine animale dans certaines conditions ;
- informations agronomiques et propriétés biologiques : fonctions, effets sur les organismes nuisibles, modes d'action ... ;
- études de toxicité et de métabolisme chez les mammifères :
 - o métabolisme chez l'animal ;
 - o toxicité aiguë par voies orale, cutanée et par inhalation ; tests d'irritation cutanée, oculaire et de sensibilisation cutanée ;
 - o toxicité par administration répétée par voie orale pendant 90 jours, sur deux espèces (dont une espèce de non-rongeurs) ;
 - o mutagénicité : tests *in vitro* (mutations géniques et chromosomiques) et *in vivo* ;
 - o toxicité à long terme et cancérogénèse par administration orale (rat et souris) ;
 - o toxicité pour la reproduction chez le rat sur deux générations ;
 - o toxicité sur le développement chez le rat et le lapin.
- autres études *in vivo* ou *in vitro* visant à mieux évaluer le mécanisme d'action toxique ;
- données médicales : surveillance du personnel de l'unité de production, observations sur l'exposition éventuelle de la population, le cas échéant études épidémiologiques.

Le dossier de la substance comprend également :

- des études sur le métabolisme et les résidus dans les végétaux et aliments pour animaux. Des limites maximales de résidus en mg/kg de produit végétal sont définies en fonction de la pratique agricole. Néanmoins, un usage sur une culture est autorisé uniquement si le risque pour le consommateur est considéré comme acceptable. Ce risque prend en compte la DJA, la LMR et la consommation alimentaire ;

- des études sur le sort et le comportement de la substance active dans le sol, l'eau et l'air (stabilité, dégradation et identification des produits générés, mobilité...) ;
- des études écotoxicologiques : effets sur les organismes non ciblés, aquatiques et terrestres (oiseaux, abeilles, vers de terre...) ;
- des propositions de classification et d'étiquetage.

Les études sur les animaux de laboratoire permettent de mesurer de nombreux paramètres physiologiques, biochimiques et histologiques mais aussi d'étudier la relation dose/effet, le mécanisme d'action toxique, la réversibilité des effets, l'existence d'un seuil pour les effets toxiques, la spécificité d'espèce et la potentialité d'une extrapolation des effets à l'homme.

3.1.2. Evaluation des produits ou préparations

Le dossier du produit est composé des sections suivantes :

- propriétés physicochimiques (point éclair, pH, stabilité, formation de mousse persistante, stabilité de la suspension...) ;
- méthodes d'analyse de la substance dans la préparation ;
- informations agronomiques et propriétés biologiques complétées d'un dossier biologique d'efficacité du produit et de non-phytotoxicité (sélectivité du produit vis-à-vis de la culture concernée et de la cible) ;
- toxicité :
 - o toxicité aiguë par voies orale, cutanée et respiratoire (uniquement en fonction de l'usage et du type de produit),
 - o tolérance locale : irritation cutanée et oculaire, sensibilisation cutanée ;
 - o étude d'absorption dermique *in vitro* ou *in vivo* ;
- évaluation de risque pour l'opérateur ou l'utilisateur, le travailleur (intervenant sur la culture traitée) et le passant ;
- études de résidus pour l'usage revendiqué ;
- évaluation de risque aigu et chronique pour les consommateurs adultes, les enfants et les nourrissons ;
- évaluation des concentrations prévisibles dans l'environnement : sol, eaux de surface et profondes, air ;
- écotoxicité, toxicité sur les organismes aquatiques et terrestres.

Pour les produits phytosanitaires, les études par administration répétée à court et long terme et les études de mutagénèse ne sont pas requises sauf en cas de demande de l'instance d'évaluation afin de répondre à une préoccupation particulière.

Le dossier est présenté pour un ou plusieurs usages précis. Un usage est défini par la culture traitée, la cible du traitement (parasites, adventices...), la quantité de produit utilisé par hectare, la période et la fréquence d'utilisation.

3.2. Evaluation du risque toxique professionnel pour l'opérateur en milieu agricole

L'évaluation du risque pour le manipulateur doit intégrer les conditions réelles d'utilisation :

- la toxicité intrinsèque du produit et ses modes de pénétration ;
- les conditions climatiques (notamment le vent et la température) ;
- la culture cible et par conséquent le matériel utilisé ;
- la dilution plus ou moins importante du produit ;
- l'entretien du matériel (nettoyage et réglage correct d'un pulvérisateur) ;
- les équipements de protection, collectifs ou individuels.

4. Information des utilisateurs

Le décret n° 87-361 du 27 mai 1987 basé sur le respect de la réglementation sur l'étiquetage, le stockage des produits dangereux, le port des équipements de protection individuelle, la non-affectation de certaines catégories de personnel à des postes les exposant aux produits phytosanitaires, la formation du personnel aux risques liés aux produits phytosanitaires et la surveillance médicale renforcée, est l'un des premiers textes relatif à la protection des travailleurs exposés aux produits antiparasitaires à usage agricole. Ce texte précurseur s'accompagne désormais d'une réglementation relative au risque chimique, prévue par le Code du travail, qui a fortement évolué depuis 2001 grâce au contexte européen. Deux décrets modifiant le Code du travail ont accru la protection des travailleurs : le premier établissant les règles particulières de prévention des risques cancérigènes, mutagènes ou toxiques pour la reproduction et le second relatif à la prévention du risque chimique.

4.1. Classification et étiquetage des substances et produits phytosanitaires pour la santé humaine

4.1.1. Classification

La classification réglementaire des substances actives sur la base de leurs propriétés toxicologiques est basée essentiellement sur les données de toxicité aiguë chez l'animal et dans une moindre mesure sur des données d'études réalisées *in vitro* ; les données de la littérature et de l'expérience liée à l'utilisation sont également prises en compte.

Dans le cadre du dossier d'autorisation de mise sur le marché, les évaluations de la toxicité aiguë par voies orale et dermique, de l'irritation cutanée et oculaire ainsi que la sensibilisation cutanée d'un produit phytosanitaire sont basées sur des études expérimentales sur la préparation commerciale. Pour la toxicité chronique et les effets cancérigènes, mutagènes ou toxiques pour la reproduction, la classification des préparations est basée sur les critères de la directive 99/45/CE. Ainsi, en fonction des teneurs et de la classification des substances présentes dans la préparation, une classification sera appliquée à cette préparation.

4.1.2. Étiquetage

L'étiquette d'un produit phytosanitaire permet d'identifier ce qui est dans le flacon par un nom, une composition, une pureté, un fabricant, une référence... Elle renseigne aussi sur les dangers du produit, les risques possibles, son utilisation et ses conditions de stockage (conseils de prudence). Il est très important de refaire une étiquette claire et bien renseignée lorsqu'une étiquette est abîmée ou lorsqu'on transvase un produit dans un autre récipient. Ainsi la sécurité est améliorée et il sera moins probable de confondre des produits.

Depuis le 20 janvier 2009, deux systèmes d'étiquetage coexistent pour assurer une transition auprès des fabricants, distributeurs et utilisateurs de produits chimiques : le nouveau règlement CLP/SGH (Classification, Labelling and Packaging, c'est-à-dire Classification, Etiquetage et Emballage / Système Général Harmonisé) valable partout dans l'Union Européenne et les pictogrammes préexistants liés au Code du Travail. (cf. annexe 1)

Le calendrier de transition est le suivant :

- Depuis le 20 janvier 2009, le règlement CLP/SGH est en vigueur et il doit être utilisé pour l'étiquetage des substances et mélanges. L'ancienne signalétique (Code du Travail) pouvait encore être utilisée pour les substances jusqu'au 1er décembre 2010.
- Depuis le 1^{er} décembre 2010, toutes les étiquettes de substances doivent être obligatoirement conformes au nouveau règlement CLP/SGH.
- Au 1^{er} juin 2015, toutes les étiquettes de mélanges devront être obligatoirement conformes au nouveau règlement CLP/SGH.

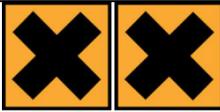
Pendant la période de transition, il ne doit pas y avoir de double affichage sur un même flacon. Il faudra utiliser l'une ou l'autre réglementation, de préférence la nouvelle. Par contre les fiches de données de sécurité doivent présenter les catégories de dangers dans les deux systèmes, de manière à habituer les utilisateurs.

Chaque substance ou mélange chimique se voit attribuer une ou plusieurs classes de danger, qui identifie les différents types de dangers (inflammable, corrosif, toxicité aiguë...) et, pour chaque classe, une catégorie de danger, qui définit le niveau de gravité du danger. Cette classification et cette catégorisation se basent sur des critères tels que : l'état physique (gaz, liquide, solide, aérosol), les critères d'inflammabilité (point d'éclair, température d'ébullition, limites inférieures et supérieures d'inflammabilité, vitesse de combustion), les critères de stabilité (présence de liaisons fragiles)... Ceci détermine alors quel(s) pictogramme(s), mentions d'avertissement, mentions de danger, informations additionnelles sur les dangers et conseils de prudence doivent apparaître sur l'étiquette.

4.1.2.1. Pictogrammes - Dangers physiques

Pictogramme CLP/SGH		
Code	SGH01	SGH02
Explications	Ce symbole est utilisé pour les matières instables = substances et mélanges qui peuvent exploser au contact d'une flamme, d'une étincelle, d'électricité statique, sous l'effet de la chaleur, d'un choc ou de frottements (pour les plus sensibles).	Ce symbole est utilisé pour les matières inflammables = substances et mélanges qui peuvent s'enflammer au contact d'une flamme, d'une étincelle, d'électricité statique, sous l'effet de la chaleur, de frottements, au contact de l'air ou de l'eau, s'ils dégagent des gaz inflammables (spontanément ou au contact d'une source d'énergie).
Pictogramme CLP préexistant	 E - Explosif	 F - Facilement inflammable F+ - Extrêmement inflammable
		
	SGH03	SGH04
	Ce symbole est utilisé pour les matières comburantes = substances et mélanges qui peuvent provoquer ou aggraver un incendie ou même provoquer une explosion en présence de produits inflammables.	Ce symbole est utilisé pour les gaz comprimés = matières gazeuses sous pression contenues dans un récipient. Certaines peuvent exploser sous l'effet de la chaleur (gaz comprimés, gaz liquéfiés, gaz dissous) ou occasionner des brûlures ou blessures liées au froid (gaz liquéfiés réfrigérés).
	 O - Comburant	

4.1.2.2. Pictogrammes - Dangers pour la santé

	
<p>SGH05</p>	<p>SGH06</p>
<p>Le symbole est utilisé pour les matières corrosives = ils attaquent ou détruisent les métaux, ils peuvent ronger la peau et/ou les yeux, en cas de contact ou de projection.</p>	<p>Le symbole est utilisé pour les matières toxiques. Ces produits empoisonnent rapidement même à faible dose. Ils peuvent provoquer des effets très variés sur l'organisme : nausées, vomissements, maux de tête, pertes de connaissance, autres troubles plus importants entraînant la mort.</p>
 <p style="font-size: small;">Xi - Irritant C - Corrosif</p>	 <p style="font-size: small;">Xn - Nocif T - Toxique T+ - Très toxique</p>
	
<p>SGH07</p>	<p>SGH08</p>
<p>Le symbole est utilisé pour les matières irritantes, nocives pour les organes ou la couche d'ozone.</p> <p>Ces produits ont un ou plusieurs des effets suivants : ils empoisonnent à forte dose ; ils sont irritants pour les yeux, la gorge, le nez ou la peau ; ils peuvent provoquer des allergies cutanées (eczémas) ; ils peuvent provoquer une somnolence ou des vertiges ; ils peuvent nuire à la couche d'ozone.</p>	<p>Le symbole est utilisé pour les matières à risque respiratoire, cancérogènes, mutagènes, toxiques pour la reproduction ou pour certains organes (foie, système nerveux, poumons...).</p> <p>Selon les produits, ces effets toxiques apparaissent si l'on a été exposé une seule fois ou bien à plusieurs reprises.</p>
 <p style="font-size: small;">Xn - Nocif Xi - Irritant</p>	 <p style="font-size: small;">Xn - Nocif T - Toxique T+ - Très toxique</p>

4.1.2.3. Pictogrammes - Danger pour l'environnement

 <p>SGH09</p>	<p>Le symbole est utilisé pour les matières dangereuses pour l'environnement = substances et mélanges qui peuvent avoir des effets néfastes sur les organismes du milieu aquatique (poissons, crustacés, algues, autres plantes aquatiques...)</p>
 <p>N - Dangereux pour l'environnement</p>	<p><i>Note : depuis le rectificatif du 10/03/2011 du règlement CLP, c'est le pictogramme SGH07 qui apparaît pour la classe Dangereux pour la couche d'ozone.</i></p>

Cas particuliers :

Conformément à l'article 26 du règlement CLP, lorsque la classification d'une substance ou d'un mélange entraîne la présence de plusieurs pictogrammes de danger sur l'étiquette, les règles de priorité suivantes s'appliquent afin de réduire leur nombre :

- si SGH01 s'applique, alors SGH02 et SGH03 sont facultatifs (sauf si leur présence est obligatoire).
- si SGH06 s'applique, alors SGH07 n'apparaît pas.
- si SGH05 s'applique, alors SGH07 n'apparaît pas pour l'irritation cutanée ou l'irritation oculaire.
- si SGH08 s'applique pour la sensibilisation respiratoire, alors SGH07 n'apparaît pas pour la sensibilisation cutanée, pour l'irritation cutanée ou l'irritation oculaire.
- si SGH02 ou SGH06 s'applique, alors SGH04 est facultatif.

4.1.2.4. Mentions d'avertissement

Le symbole de danger (T+, T, C, Xn, Xi, E, O, F+, F, N) associé à chaque ancien pictogramme disparaît, pour faire place à la mention d'avertissement. Il s'agit d'un mot qui doit apparaître en rouge au centre de l'étiquette, selon la gravité du produit :

- DANGER, pour les plus dangereux,
- ATTENTION, pour les produits moins dangereux,
- aucune mention, pour les produits à faible danger.

4.1.2.5. Mentions de danger

Ce sont des phrases, écrites en toutes lettres, qui annoncent clairement les dangers que représente le produit sans tenir compte de l'exposition, avec les codes Hxxx (H2xx : dangers physiques, H3xx : dangers pour la santé, H4xx : dangers pour l'environnement). Elles remplacent les anciennes « phrases de risques » (Rxx) mais leur nombre est diminué. (cf. annexe 2)

4.1.2.6. Informations additionnelles

Ce sont des phrases qui s'ajoutent uniquement pour certaines substances ou mélanges. Ces phrases n'étaient pas dans les recommandations SGH de l'ONU, elles ont été ajoutées dans le règlement européen CLP sous les codes EUHxxx : informations additionnelles sur les dangers (EUH0xx : concernant certaines propriétés physiques et sanitaires, EUH2xx : concernant certains mélanges contenant une substance dangereuse, EUH401 : concernant les produits phytopharmaceutiques...). Elles étaient déjà présentes dans le système préexistant sous le nom de « phrases de risques complémentaires ». (cf. annexe 3)

4.1.2.7. Conseils de prudence

Ce sont des phrases qui donnent des conseils de différents ordres pour l'utilisation du produit avec les codes Pxxx (P1xx : généraux, P2xx : de prévention, P3xx : d'intervention, P4xx : de stockage, P5xx : d'élimination). Elles remplacent les anciens « conseils de prudence » (Sxx). Elles doivent apparaître en toutes lettres sur l'étiquette du produit (substance ou mélange), en fonction des classes et catégories de danger du produit. (cf. annexe 4)

4.1.2.8. Dimensions de l'étiquette

Les dimensions de l'étiquette doivent être adaptées au volume du contenant :

- Si le volume est inférieur à 3 L : 74 mm × 52 mm (au minimum)
- Si le volume est compris entre 3 L à 50 L : 105 mm × 74 mm (au minimum)

4.1.2.9. Indications selon le volume du contenant

Si la contenance est inférieure à 125 ml et que le flacon est trop petit pour supporter une étiquette aux dimensions minimales, certains éléments d'étiquetage (pictogrammes, mentions de danger et de prudence) peuvent ne pas figurer sur le flacon. (cf. annexe 5) (4)

4.1.3. Limites de l'étiquetage réglementaire des produits phytosanitaires

L'étiquetage des produits phytosanitaires est destiné à l'utilisateur final. Si les indications fournies par le symbole et les mentions d'avertissement et de danger sont assez explicites pour l'utilisateur, en revanche, les conseils de prudence harmonisés sont plus généraux. Il est donc primordial, par exemple, que les types de gants, de vêtements de protection et de protection respiratoire soient précisés dans la fiche de données de sécurité. En effet, l'utilisation de protections non adaptées au type de produit peut être inutile et même extrêmement néfaste pour la santé de l'utilisateur. Les conseils de prudence doivent donc être considérés comme une indication importante, l'utilisateur devant utiliser les protections adaptées et les gérer efficacement. Toutefois, les contraintes réglementaires conduisent souvent à une surcharge de phrases de risque, de conseils de prudence ne permettant plus de discerner l'information pertinente.

Les expositions professionnelles sont très différentes de celles mises en œuvre en laboratoire même si les évaluations de risque permettent de se rapprocher de l'exposition dans des conditions d'utilisations habituelles. Le médecin doit donc impérativement s'informer sur la pathologie toxique décrite en milieu de travail afin de mieux interpréter la signification de certaines phrases de risque.

4.2. Fiches de données de sécurité

Historiquement, les premières fiches de données de sécurité (FDS) ont été élaborées à l'initiative de certaines entreprises, en dehors de tout cadre réglementaire. La fourniture d'une fiche de données de sécurité aux chefs d'établissement et aux travailleurs indépendants a été rendue obligatoire par un décret de 1987.

Depuis le 1er juin 2007, REACH, un règlement sur l'enregistrement, l'évaluation, l'autorisation et les restrictions des substances chimiques, est en vigueur. Il rationalise et améliore l'ancien cadre réglementaire de l'Union Européenne sur les produits chimiques.

Les principaux objectifs sont d'assurer un niveau élevé de protection de la santé humaine et de l'environnement contre les risques que peuvent poser les produits chimiques, la libre circulation des substances au sein du marché intérieur et de renforcer la compétitivité et l'innovation. Ce règlement fait porter à l'industrie la responsabilité d'évaluer et de gérer les risques posés par les produits chimiques et de fournir des informations de sécurité adéquates à leurs utilisateurs.

D'après un extrait du règlement REACH, " le fabricant, l'importateur ou le fournisseur d'une substance ou d'une préparation fournit au destinataire de la substance ou de la préparation une fiche de données de sécurité [...]. Une fiche de données de sécurité est fournie gratuitement sur support papier ou sous forme électronique." (6)

En parallèle, l'Union Européenne peut prendre des mesures supplémentaires concernant des substances extrêmement dangereuses, quand une action complémentaire au niveau européen se révèle nécessaire.

Chacune doit comporter les indications suivantes :

1. l'identification du produit chimique et de la personne, physique ou morale, responsable de sa mise sur le marché ;
2. les informations sur les composants, notamment leur concentration ou leur gamme de concentration, nécessaires à l'appréciation des risques ;
3. l'identification des dangers ;
4. la description des premiers secours à porter en cas d'urgence ;
5. les mesures de lutte contre l'incendie ;

6. les mesures à prendre en cas de dispersion accidentelle ;
7. les précautions de stockage, d'emploi et de manipulation ;
8. les procédures de contrôle de l'exposition des travailleurs et les caractéristiques des équipements de protection individuelle adéquats ;
9. les propriétés physicochimiques ;
10. la stabilité du produit et sa réactivité ;
11. les informations toxicologiques ;
12. les informations écotoxicologiques ;
13. les informations sur les possibilités d'élimination des déchets ;
14. les informations relatives au transport ;
15. les informations réglementaires relatives en particulier au classement et à l'étiquetage du produit ;
16. toute autre information disponible pouvant contribuer à la sécurité ou à la santé des travailleurs.

Des dispositions dérogatoires sont prévues dans le cadre de la protection du secret de fabrication ; elles permettent de ne pas citer la substance, mais seulement le groupe chimique fonctionnel auquel elle appartient.

Ces fiches doivent être transmises par le chef d'établissement au médecin du travail mais elles ne représentent pas un outil fiable de prévention. Etabli sous la responsabilité du fabricant ou du distributeur, leur contenu ne fait l'objet d'aucun contrôle préalable à leur diffusion. L'information toxicologique est souvent minimale ou manque de pertinence et la conduite à tenir en cas d'incident ou d'accident inadaptée.

Il faut cependant préciser que pour les produits phytosanitaires, contrairement aux produits chimiques en général, le projet de fiche de données de sécurité doit obligatoirement figurer dans la demande d'autorisation de mise sur le marché. La qualité de ces fiches reste néanmoins très inégale. (3)

Partie II : LES INSECTICIDES

Les insecticides sont des biocides destinés à détruire les insectes. On les trouve dans notre environnement domestique sous forme de spécialités anti-poux, de médicaments vétérinaires (antipuces, anti-tiques...), d'insecticides ménagers, de produits de jardinage ou encore de xyloprotecteurs. Ils sont aussi largement utilisés en agriculture et en santé communautaire (lutte antivectorielle).

Les insecticides sont, de loin, la famille de produits phytosanitaires la plus souvent responsable d'effets sur la santé de par leurs effets potentiellement toxiques pour le système nerveux central et/ou périphérique (inhibition des cholinestérases pour les organophosphorés et les carbamates, action sur le canal sodique pour les pyréthriinoïdes de synthèse, interaction avec le récepteur de l'Acide Gamma AminoButyrique (GABA) pour le fipronil et blocage des récepteurs nicotiques pour l'imidaclopride et le thiaméthoxame). Leur neurotoxicité explique à la fois leur efficacité sur les insectes et leurs effets toxiques chez l'homme.

Des évolutions réglementaires récentes sont à l'origine du retrait de nombreuses substances actives. Classe bénéficiant du meilleur rapport efficacité/toxicité, les pyréthriinoïdes sont actuellement les insecticides les plus souvent employés dans les formulations à usage agricole et vétérinaire, mais aussi dans les préparations à usage domestique. De nouvelles molécules telles que le fipronil, l'imidaclopride et le thiaméthoxame, pourtant intéressantes du point de vue de la sécurité des opérateurs, ont subi d'importantes restrictions d'emploi en raison d'effets délétères supposés sur les populations d'abeilles.

Pour chacune de ces grandes familles d'insecticides seront développés successivement la toxicocinétique, le mode d'action à l'échelon biochimique et les effets toxiques décrits chez l'homme dans les principaux contextes d'exposition : incidents et accidents en milieu domestique, exposition professionnelle (accidents aigus et effets à long terme). (7)

1. Les organochlorés

Les insecticides organochlorés sont des molécules aromatiques de synthèse possédant un ou plusieurs atomes de chlore qui partagent un fort pouvoir bio-accumulatif, une lipophilie marquée (illustrée par un logarithme du coefficient de répartition octanol/eau $\text{Log } K_{ow}$ supérieur à 3,5) et une très forte stabilité moléculaire. Cette dernière propriété leur confère une biodégradabilité extrêmement lente, tant dans l'environnement (avec une demi-vie jusqu'à dix ans dans l'eau ou sur le sol pour certains dérivés) que chez les organismes vivants (la demi-vie du DDT chez l'homme est de 3,4 ans). Sur le plan toxicologique, les organochlorés ont tendance à s'accumuler dans les tissus riches en graisses (foie, tissu adipeux et système nerveux) où ils exercent une action pro-convulsivante à forte dose.

Découvert en 1939 et mis sur le marché en 1942, le dichlorodiphényltrichloréthane (DDT), chef de file des organochlorés, a connu un succès immédiat comme premier produit efficace dans la lutte antivectorielle en pays d'endémie palustre. Son utilisation immodérée a entraîné le développement de résistances et son importante rémanence s'est vite avérée un sérieux inconvénient pour l'environnement par la destruction d'espèces non visées et par la perturbation des écosystèmes. C'est finalement son accumulation dans les graisses animales et sa concentration tout au long de la chaîne alimentaire qui ont définitivement condamné l'insecticide. L'utilisation phytosanitaire du DDT a été interdite en Amérique du Nord et en Europe occidentale dès 1972. Il s'en est suivi une interdiction d'autres organochlorés fortement toxiques et/ou très biopersistants et/ou ayant donné des résultats positifs lors des essais de cancérogénèse animale (aldrine, chlordane, chlordécone, dieldrine et endrine, heptachlore, mirex et toxaphène). L'homologation du lindane, dont la France était le premier producteur mondial, a été retirée en 1998 ; la dernière spécialité anti-poux à base de DDT a été supprimée du marché français la même année.

Malgré la quarantaine d'années écoulées depuis le retrait et/ou la restriction d'emploi des organochlorés, la quasi-totalité de la population mondiale présente aujourd'hui encore dans le sang ou le tissu adipeux des quantités mesurables de ces insecticides ; leurs taux décroissent toutefois régulièrement.

1.1. Dicofol

Le dicofol est un acaricide agissant par contact sur les œufs, les larves et les parasites adultes, obtenu à partir du dichlorodiphényltrichloréthane (DDT). Les autorisations de mise sur le marché de préparations contenant du dicofol, obtenues en 1956, ont été retirées le 30 mars 2009 et son utilisation pour le traitement des parties aériennes : arbres fruitiers, vignes, grandes cultures (maïs, soja), légumes et cultures ornementales interdite à partir du 30 mars 2010.

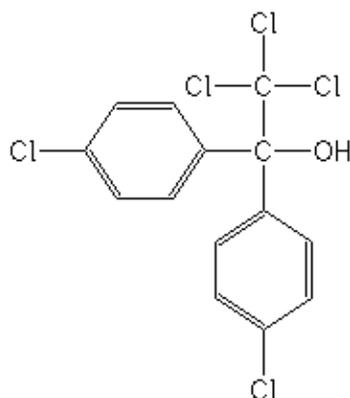


Figure 4 : Formule chimique du dicofol
Source : Index of Common Names of pesticides

Classement toxicologique selon l'OMS :
II - Dangersité modérée



Attention

H302, H312, H315, H317, H410

$K_{oc} = 6064$ – Non mobile

$\text{Log } K_{ow} = 4,3$ - Elevé

$\text{DT}_{50} = 80$ jours - Persistance modérée

$\text{DL}_{50} = 578$ mg/kg - Modéré (toxicité aiguë par voie orale chez les mammifères)

DJA = 0,0025 mg/kg de poids corporel/jours

1.1.1. Toxicocinétique et mécanismes d'action toxique

L'absorption percutanée du dicofol est faible (moins de 10% de la dose déposée sur les téguments) contrairement à l'absorption par voie orale qui est rapide et importante. La voie respiratoire apparaît négligeable compte tenu de la très faible tension de vapeur de la molécule (0,053 mPa à 20°C). L'acaricide est, en partie, stocké dans les graisses, et peut donc être libéré par un amaigrissement brutal. Il existe un probable passage dans le lait. Le dicofol est biotransformé par les cytochromes P-450 en divers métabolites éliminés surtout dans les selles et plus accessoirement dans les urines. Il n'existe pas d'accumulation dans l'organisme.

Le dicofol est modérément irritant pour la peau et les muqueuses. Sa toxicité aiguë est faible. A très forte dose, il entraîne une stimulation du système nerveux central avec tremblements, puis des convulsions et le coma, semblable à la neurotoxicité du DDT.

1.1.2. Intoxications accidentelles

La projection accidentelle sur la peau et/ou dans l'œil d'une substance contenant du dicofol provoque une légère irritation de type d'érythème ou de conjonctivite, surtout en cas de retard à la décontamination. Une dermatite de contact eczématiforme, irritative ou plus rarement par sensibilisation au dicofol ou à des impuretés du produit technique, peut être liée à une manipulation répétée et sans protection de ces substances. Aucun effet systémique imputable au dicofol n'a été signalé, en milieu agricole comme dans l'industrie de production.

Les teneurs maximales en résidus sur et dans les denrées s'élèvent de 0,02 jusqu'à 50 mg/kg selon le type de culture.

Le centre international de recherche sur le cancer (CIRC) a évalué en 1987 son pouvoir cancérigène : il figure dans le groupe 3 des agents ne pouvant être classés du point de vue de leur cancérigénicité pour l'homme. Il n'est pas mutagène. Le retentissement de l'exposition professionnelle sur l'issue de la grossesse chez la femme enceinte est également inconnu.

1.2. Endosulfan

L'endosulfan est un acaricide/insecticide agissant par contact et ingestion, à l'exception des guêpes et des abeilles ainsi que certains coléoptères. Il présente un intérêt certain dans les stratégies anti-résistances car il n'a pas d'action systémique. L'avis paru au Journal Officiel du 22 février 2006 a retiré les autorisations de mise sur le marché des produits phytopharmaceutiques contenant de l'endosulfan, obtenues en 1970, pour tous les usages agricoles et non agricoles, avec un délai d'écoulement des stocks jusqu'au 31 décembre 2006 pour la distribution et jusqu'au 30 mai 2007 pour l'utilisation dans le traitement des parties aériennes : grandes cultures (céréales, pommes de terre...), cultures légumières et ornementales, arbres fruitiers. Fin avril 2011, lors d'une conférence à Genève, l'endosulfan a été ajouté à l'annexe A de la convention de Stockholm c'est-à-dire que la production, la distribution et l'utilisation de cet insecticide extrêmement dangereux vont être interdites au niveau mondial.

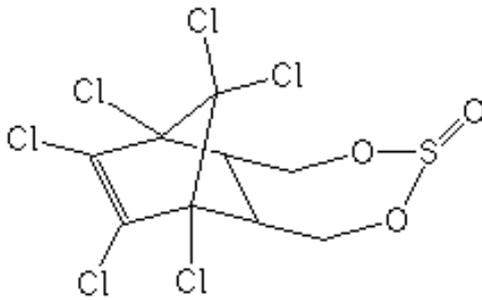


Figure 5 : Formule chimique de l'endosulfan
Source : Index of Common Names of pesticides

Classement toxicologique selon l'OMS :
 II - Dangersité modérée



Danger

H301, H311, H319, H410

$K_{oc} = 11500$ – Non mobile

$\text{Log } K_{ow} = 4,75$ - Elevé

DT_{50} (typique) = 50 jours - Persistance modérée

$DL_{50} = 38 \text{ mg/kg}$ - Elevé (toxicité aiguë par voie orale
 chez les mammifères)

DJA = 0,006mg/kg de poids corporel/jours

1.2.1. Toxicocinétique et mécanismes d'action toxique

L'endosulfan peut pénétrer dans l'organisme par toutes les voies. Les solvants et/ou émulsifiants utilisés pour la formulation de produits contenant de l'endosulfan peuvent influencer son absorption dans l'organisme quelle que soit la voie. En milieu professionnel agricole, la pénétration percutanée déjà importante est accrue par la sudation et la présence de ces solvants ou émulsifiants. L'absorption respiratoire est négligeable compte tenu de la très faible tension de vapeur de l'insecticide (0,83 mPa à 20°C) ; en revanche, une déglutition secondaire des microgouttelettes d'aérosol inhalées est possible. L'endosulfan, en particulier son isomère α , se concentre dans les graisses, la substance cérébrale, le foie et les reins mais sa persistance y est relativement brève : la demi-vie chez l'animal est de l'ordre de sept à dix jours. Les cytochromes P-450 donnent naissance à de nombreux métabolites qui seront éliminés dans les selles par voie biliaire. Le passage dans le lait apparaît faible.

L'endosulfan n'est pas irritant pour la peau et les muqueuses, ni sensibilisant mais il est hautement toxique par voie orale (DL_{50} chez le rat comprise entre 18 et 110 mg/kg) aussi bien que par voie cutanée (DL_{50} chez le rat comprise entre 78 et 359 mg/kg). Par inhalation, il n'est que légèrement toxique. L'isomère α est considéré comme étant plus toxique que l'isomère β .

1.2.2. Exposition environnementale

La population générale peut être exposée par le biais des résidus alimentaires ; les LMR (limites maximales en résidus) sont fixées réglementairement et vont de 0,05 jusqu'à 30 mg/kg selon le type de culture.

1.2.3. Intoxications aiguës accidentelles

1.2.3.1. En milieu domestique

Les premiers signes apparaissent en moyenne deux à trois heures après l'ingestion. Ils débutent par des symptômes digestifs (hypersalivation, nausées, vomissements, et parfois diarrhée) accompagnés d'une sensation de malaise avec céphalées, vertiges et agitation anxieuse. Une confusion mentale s'installe ensuite avec l'apparition de tremblements, de convulsions tonico-cloniques généralisées et d'un coma. Un état de mal convulsif peut survenir, il est le plus souvent résistant aux anticonvulsivants usuels et peut entraîner la mort par arrêt respiratoire. Il existe fréquemment une instabilité hémodynamique : tachycardie, hyper- et/ou hypotension, possible choc cardiogénique en relation avec une hypokinésie myocardique. Une hypotension profonde s'avère prédictive du décès. Les hydrocarbures pétroliers véhiculant l'insecticide peuvent être responsables d'une pneumopathie d'inhalation entraînant un œdème pulmonaire avec dyspnée et cyanose. Des complications ont été rapportées tel qu'une rhabdomyolyse liée aux convulsions, une nécrose tubulaire rénale consécutive à la myoglobinurie, une pancréatite et une coagulopathie de consommation. Aucun bruit fœtal n'a été détecté à l'examen et par échographie pelvienne lors de l'admission d'une jeune femme de 21 ans enceinte de cinq mois, retrouvée en état de mal convulsif à son domicile.

Les concentrations en substance active des formulations commerciales étant importantes, une ou deux gorgées suffisent à mettre en jeu le pronostic vital. Des intoxications collectives par contamination accidentelle des aliments ont été également rapportées. Parfois, l'endosulfan était ingéré volontairement à but abortif.

1.2.3.2. En milieu professionnel

La projection d'une spécialité phytosanitaire à base d'endosulfan sur la peau et dans les yeux doit toujours être suivie d'une décontamination par lavage à l'eau courante.

L'action neurotoxique de l'endosulfan apparaît, en général, après une exposition répétée pendant plusieurs semaines ou mois avec accumulation dans l'organisme de l'organochloré. Les crises de convulsions, le plus souvent précédées de maux de tête, nausées et sensations de malaise surviennent au travail mais aussi au domicile, malgré le port d'un masque respiratoire qui n'a pas ou peu protégé les personnes. Il n'y a, en général, pas de séquelles.

Le rôle prépondérant de la voie cutanée dans la pénétration systémique de l'insecticide a été démontré dans plusieurs publications.

1.2.4. Exposition chronique en milieu professionnel

Chez le rat, une administration régulière (5 mg/kg/jour) sur une longue durée (2 ans) entraîne une diminution de la croissance et une réduction de la durée de vie, des changements de la structure du rein et des modifications de la biochimie du sang.

Il est peu probable que l'endosulfan puisse provoquer des effets reprotoxiques (fertilité masculine, issue d'une grossesse chez la femme enceinte) et tératogènes à des doses d'exposition professionnelle mais il n'y existe pas de données épidémiologiques. (3)

L'endosulfan et ses métabolites ont une action mutagène sur les bactéries et les cellules de levure, mais aussi sur deux espèces de mammifères différentes. L'endosulfan pourrait donc causer des effets mutagènes chez des personnes exposées à de fortes doses.

L'endosulfan n'apparaît pas comme cancérigène. La plus haute dose tolérée en endosulfan n'a pas entraîné d'augmentation d'incidence de tumeurs chez les souris après 18 mois.

1.3. Lindane

Le lindane est un insecticide organochloré, il est aussi connu sous ses noms chimiques : gamma-hexachlorocyclohexane (γ -HCH) et benzene hexachloride (BHC).

Doté d'un très large spectre d'activité insecticide, le lindane trouve de nombreuses applications en agriculture comme pesticide pour le traitement des sols (maïs, betteraves), le traitement des semences (céréales, colza...) et le traitement foliaire (arboriculture, horticulture, maraîchage, cultures fourragères...); dans la protection des bois d'œuvre (grumes, charpentes...); en médecine vétérinaire avec le traitement antiparasitaire du bétail et des animaux de compagnie (puces, tiques...) et en santé publique (lutte contre les mouches, punaises, tiques, traitement de la gale, des poux et autres parasites).

Commercialisé depuis 1938, la production et l'utilisation de l'hexachlorocyclohexane ont été interdites dès le 31 décembre 2007, en Europe, du fait de ses propriétés nocives pour l'environnement.

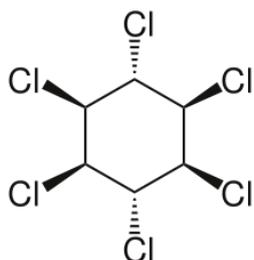


Figure 6 : Formule chimique du lindane
Source : Index of Common Names of pesticides

Classement toxicologique selon l'OMS :

II - Dangersité modérée



Danger

H301, H312, H332, H362, H373, H410,

$K_{oc} = 1100$ - Légèrement mobile

$\log K_{ow} = 3,69$ - Elevé

DT_{50} (typique) = 121 jours - Persistant

$DL_{50} = 88$ mg/kg - Elevé (toxicité aiguë par voie orale
chez les mammifères)

DJA = 0,003 mg/kg de poids corporel/jours

1.3.1. Toxicocinétique et mécanismes d'action toxique

Le produit est absorbé par voie digestive, par la peau ou par inhalation. Il est retrouvé dans le sang et s'accumule principalement dans les tissus graisseux (tissu adipeux, système nerveux, foie, reins et lait maternel). La dégradation métabolique est surtout hépatique et les métabolites sont éliminés dans les urines et les selles sous forme libre ou sous forme conjuguée. Le métabolisme, qui consiste en une détoxification du HCH, fait intervenir les systèmes enzymatiques des mono-oxygénases des cytochromes P-450. De ce fait, l'exposition simultanée avec des inducteurs enzymatiques puissants entraîne une modification du métabolisme (les concentrations de métabolites urinaires du lindane sont dans ce cas

multipliées par quatre) dans le sens d'une détoxification plus rapide. Le lindane semble traverser la barrière placentaire et est retrouvé en grande partie dans le fœtus.

Le lindane est un neurotoxique qui interfère avec la fonction de neurotransmission du GABA en interagissant avec le récepteur GABA-A.

1.3.2. Intoxications aiguës accidentelles

Le lindane est un produit irritant pour la peau et les muqueuses oculaires et respiratoires pouvant entraîner des réactions cutanées bénignes telles que des brûlures, des démangeaisons, une sécheresse de la peau et des éruptions cutanées, des conjonctivites, une toux, voire un œdème pulmonaire.

En cas d'ingestion on note, en plus des signes neurologiques, des troubles digestifs de type vomissements, diarrhées ou douleurs abdominales.

Des atteintes du système nerveux central, allant de céphalées, vertiges à une agitation, une désorientation voire à des crises convulsives, ont également été signalées, mais des effets indésirables graves, comme des crises d'épilepsie, ont presque toujours été consécutives à une ingestion ou à un mauvais usage de médicaments (par exemple, des traitements par applications répétées ou prolongées). Le tableau clinique peut se compliquer d'un collapsus cardio-vasculaire, d'une insuffisance respiratoire, d'une insuffisance rénale aiguë, ou d'une dépression du système nerveux central se traduisant par un coma plus ou moins profond. Lors de l'arrêt de l'intoxication le produit disparaît rapidement de l'organisme (en 3 semaines).

1.3.3. Exposition chronique en milieu professionnel

Les principaux effets identifiés sont hépatiques (augmentation de la concentration sanguine de certaines enzymes hépatiques pouvant traduire une altération des hépatocytes), immunologiques et endocriniens (altérations des niveaux d'hormones sexuelles).

Le Centre International de Recherche sur le Cancer (CIRC) a évalué en 1987 son pouvoir cancérogène : il figure dans le groupe 2B des agents cancérogènes possibles pour l'homme.

Le dosage du produit dans le sang est un moyen fiable de surveillance biologique.

1.3.4. Cancers et organochlorés

Malgré les restrictions actuelles liées à leur utilisation, les organochlorés restent un sujet de préoccupation majeur pour la santé humaine principalement en raison de leur persistance dans l'environnement, de leur capacité de bioaccumulation et des propriétés oestrogéniques et anti-oestrogéniques de certains d'entre eux.

Lors d'une première étude, aucune association claire n'a pu être mise en évidence entre l'utilisation de pesticides organochlorés et l'incidence de l'ensemble des cancers mais une augmentation significative du risque relatif de cancers spécifiques a été observée suite à l'utilisation de certains de ces organochlorés : cancer rectal et chlordane, cancer du poumon et dieldrine, lymphome non-Hodgkinien et lindane, mélanome et toxaphène, leucémies et chlordane/heptachlore. (8)

Les résultats d'une seconde étude mettent en évidence l'existence d'une association entre l'exposition par contact dermique à l'hexachlorocyclohexane et le développement de lymphomes non-Hodgkiniens (avec un risque plus de trois fois plus élevé chez les propriétaires de moutons traités). (9)

Une association entre une exposition au lindane ou à l'hexachlorocyclohexane et le développement de lymphomes non-Hodgkiniens a été mise en évidence. (10)

1.4. Chlordécone

Le chlordécone (ou Képone) est un insecticide organochloré. Il est aussi considéré comme Polluant Organique Persistant (POP). Non biodégradable, sa DT_{50} peut atteindre, selon les conditions, plus de 46 ans dans les sols.

Interdit dès 1976 aux États-Unis, le chlordécone n'a été interdit qu'en 1990 pour la France métropolitaine. Il a été utilisé comme insecticide, notamment contre le charançon du bananier dans les Antilles françaises (en Guadeloupe et en Martinique) où il n'a été interdit qu'en 1993. Cette substance très stable a été détectée dans les sols et peut contaminer certaines denrées végétales ou animales, ainsi que les eaux de rivières et de sources.

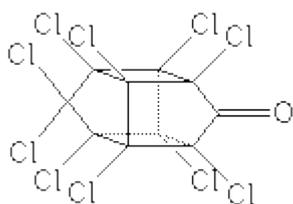


Figure 7 : Formule chimique du chlordécone
Source : Index of Common Names of pesticides

Classement toxicologique selon l'OMS :
0 - Substance obsolètes



Danger

H301, H311, H351, H410

$K_{oc} = 2500$ - Légèrement mobile

$\log K_{ow} = 4,5$ - Elevé

DT_{50} (typique) = 450 jours – Très persistant

$DL_{50} = 91,3$ mg/kg - Elevé (toxicité aiguë par voie orale chez les mammifères)

DJA = 0,005 mg/kg de poids corporel/jours

1.4.1. Toxicocinétique et mécanismes d'action

Le chlordécone se distribue largement dans l'organisme. Il se lie préférentiellement à l'albumine et aux lipoprotéines de haut poids moléculaire (HDL). Cette distribution particulière est responsable de son accumulation privilégiée dans le foie où il sera métabolisé puis directement excrété dans la bile. Il n'est pas retrouvé dans le plasma.

Le chlordécone agit au niveau des récepteurs du GABA, empêchant les actions inhibitrices (anxiolytique, myorelaxante et anti-convulsivante) de ce neurotransmetteur sur les neurones. De plus, il se lie préférentiellement aux récepteurs de la progestérone.

1.4.2. Intoxications aiguës accidentelles

Les effets observés incluent des convulsions indiquant un effet neurotoxique sur le système nerveux (anxiété, nervosité) et/ou musculo-squelettique (tremblements).

1.4.3. Exposition chronique en milieu professionnel

L'ensemble des observations a été fait en milieu professionnel (fabrication du chlordécone) chez des travailleurs exposés principalement par voie respiratoire et cutanée, sans pouvoir écarter la voie orale en raison d'un contexte d'hygiène défavorable.

Des effets sur la spermatogenèse (oligospermie et diminution de la mobilité des spermatozoïdes) et quelques effets légers sur le foie (modification de certaines enzymes hépatiques), la thyroïde et les glandes surrénales ont également été mis en évidence.

D'après les informations sur la toxicodynamie et les résultats des tests de génotoxicité, il semblerait que le chlordécone ne soit pas génotoxique.

Le Centre International de Recherche sur le Cancer a classé (puis réévalué) cette substance en 1979 (puis en 1987) dans le groupe 2B (cancérogène possible chez l'homme).

2. Les organophosphorés

Les insecticides organophosphorés sont des amides ou des esters des acides phosphorique, phosphonique, thiophosphorique et thiophosphonique. Le tétraéthylpyrophosphate, premier organophosphoré synthétisé en Allemagne dans les années trente et commercialisé comme substitut de la nicotine, s'est rapidement avéré trop toxique pour les mammifères et trop instable pour une utilisation phytosanitaire à grande échelle. Le parathion, premier composé largement employé en agriculture et pour la lutte antivectorielle et son homologue oxygéné, le paraoxon, font leur apparition en 1944. Au début des années soixante-dix, ces insecticides vont faire l'objet d'une large diffusion de par leur efficacité, leur faible rémanence et l'interdiction de nombreux organochlorés. Cependant leur importante toxicité va entraîner leur substitution progressive par les carbamates et surtout par les pyréthrinoïdes de synthèse, notamment dans les pays développés. En France, le nombre d'organophosphorés autorisé en agriculture est passé de près d'une cinquantaine en 1999 à une vingtaine en 2005 avec les évolutions réglementaires. Le parathion, un des organophosphorés les plus toxiques, est interdit depuis 2003. (cf. annexe 6) (11)

L'instabilité des organophosphorés, de par l'hydrolyse rapide sur le sol et les plantes, entraîne un risque très limité de contamination de l'eau et des aliments par des résidus. Ces produits agissent par contact, ingestion et dans certains cas par inhalation sur un très grand nombre d'insectes volants et rampants, ainsi que sur de multiples espèces de vers. Cependant les acariens ont développé une résistance. Un peu plus d'une vingtaine de molécules bénéficient d'une autorisation de mise sur le marché en France pour le traitement des parties aériennes [grandes cultures (céréales, betterave, pomme de terre...), cultures légumières et ornementales, arbres fruitiers, vignes et plants de tabac], des semences, des sols, des denrées entreposées et des locaux de culture de champignons de couche.

Les organophosphorés ont pratiquement disparu des formulations insecticides à usage ménager (aérosols, plaquettes pour diffuseurs électriques...), substitués par des pyréthrinoïdes de synthèse, mais ils restent utilisés en thérapeutique comme antiparasitaires externes, pour le traitement des pédiculoses du cuir chevelu de l'adulte et de l'enfant (lotions dosées à 0,5% de malathion). La teneur en principe actif, des spécialités vétérinaires contre les tiques, les puces et autres parasites externes, est bien plus élevée, elle peut parfois atteindre 50%.

2.1. Toxicocinétique et mécanismes d'action toxique

Les organophosphorés pénètrent dans l'organisme par les voies digestive, respiratoire, conjonctivale et percutanée, cette dernière étant la voie de contamination prédominante en milieu professionnel mais restant relativement modeste chez le volontaire sain. En situation de travail, l'absorption transcutanée est favorisée par la sudation, d'éventuelles excoriations de la peau, ainsi que par les solvants organiques et les adjuvants huileux des formulations liquides. L'absorption par voie orale est rapide et importante et porte sur 70 à 100% de la dose ingérée. Cependant, la voie respiratoire n'est significative que pour les dérivés volatils.

Les organophosphorés se distribuent dans tous les tissus et traversent facilement la barrière hémato-méningée. Certains sont à l'origine de phénomènes de redistribution expliquant les symptômes retardés et les évolutions prolongées de par leur stockage dans les graisses (diazinon, fénitrothion, parathion...). Les thiophosphates acquièrent une activité anticholinestérasique après métabolisation par les cytochromes P-450 hépatiques. Les organophosphorés et leurs métabolites actifs sont ensuite hydrolysés et éliminés dans les urines, et, à un moindre degré, dans les selles.

Les organophosphorés ne sont que très peu irritants pour la peau et les muqueuses, et sont exceptionnellement sensibilisants. La toxicité des organophosphorés est exclusivement neurologique et s'explique par des différences d'affinité avec leur principale protéine cible, l'acétylcholinestérase. Chez l'insecte comme chez l'homme, les organophosphorés inhibent l'acétylcholinestérase, enzyme assurant l'hydrolyse de l'acétylcholine, neurotransmetteur du système nerveux central, du système nerveux parasymphatique et d'une partie du système sympathique. L'accumulation d'acétylcholine dans la synapse et au niveau de la plaque motrice est responsable des effets muscariniques, nicotiniques et centraux observés. L'intoxication n'apparaît qu'au-delà d'un certain seuil d'inhibition de l'enzyme. Après une exposition unique, une symptomatologie apparaît lorsque 60 à 70% de l'acétylcholinestérase sont inhibés ; en revanche, lors d'expositions répétées, les troubles ne surviennent que pour une inhibition de 85 à 90%.

Les organophosphorés sont pour la plupart non génotoxiques et les études de cancérogénèse animale sont négatives. Expérimentalement, quelques organophosphorés possèdent à forte dose une toxicité testiculaire avec atteinte de la spermatogénèse mais ils sont en revanche dépourvus de toute activité œstrogénique. Une fœtotoxicité induite par

l'exposition *in utero* entraînant un retard de croissance, des troubles comportementaux ultérieurs...est probable.

2.2. Exposition environnementale

La population générale est exposée aux organophosphorés par l'intermédiaire des résidus alimentaires mais la désinsectisation des locaux représente également une source potentielle de contamination. Les intoxications liées à la présence de résidus dépassant les LMR sont rarissimes en raison de la faible rémanence des organophosphorés. Les LMR sont fixées règlementairement par composé et par type de culture. Il n'y a à ce jour aucune indication que cette exposition ait un retentissement sanitaire.

2.3. Effets indésirables des spécialités antipoux

Les lotions à base de malathion (PRIODERM® ou PARA PLUS®) destinées au traitement des pédiculoses du cuir chevelu ont un rapport bénéfice/risque considéré comme satisfaisant, cependant les lotions à base de perméthrine dont l'efficacité est mieux évaluée ont un rapport bien inférieur. Aucun effet indésirable sérieux n'a été signalé, à l'exception d'irritations transitoires avec érythème et prurit, peu fréquentes et probablement en rapport avec le solvant et/ou l'infestation elle-même. En revanche, l'utilisation détournée de formulations fortement dosées à usage phytosanitaire ou vétérinaire pour traiter une pédiculose ou une phtiriase (parasitoses liées aux morpions) peut se traduire par une intoxication sévère. (3,11)

Composition du PARA PLUS®		Composition du PRIODERM®	
	pour 100 g		pour 100 ml
Perméthrine	1 g	Malathion	500 mg
Malathion	0,5 g	Terpinéol	Présence
Pipéronyle butoxyde	4 g		

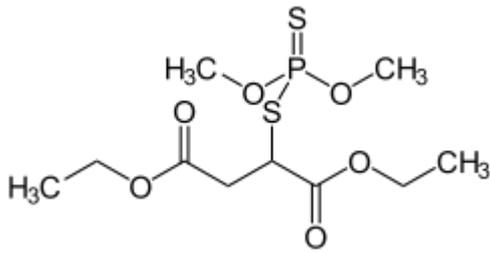


Figure 8 : Formule chimique du malathion
 Source : Index of Common Names of pesticides

Classement toxicologique selon l'OMS :
 III - Légèrement dangereux

Classification du CIRC : Groupe 3 : Inclassable
 quant à sa cancérogénicité pour l'homme



Attention
 H302, H410

$K_{oc} = 1800$ – Légèrement mobile

$\log K_{ow} = 2,75$ - Modéré

DT_{50} (typique) = 0,17 jours (soit 4h) - Non persistant

$DL_{50} = 1778$ mg/kg - Modéré (toxicité aiguë par voie orale
 chez les mammifères)

DJA = 0,03 mg/kg de poids corporel/jours

Pression de vapeur = 3,1 mPa à 25°C - Volatil

2.4. Signes et symptômes d'intoxication chez l'homme

2.4.1. Effets cliniques

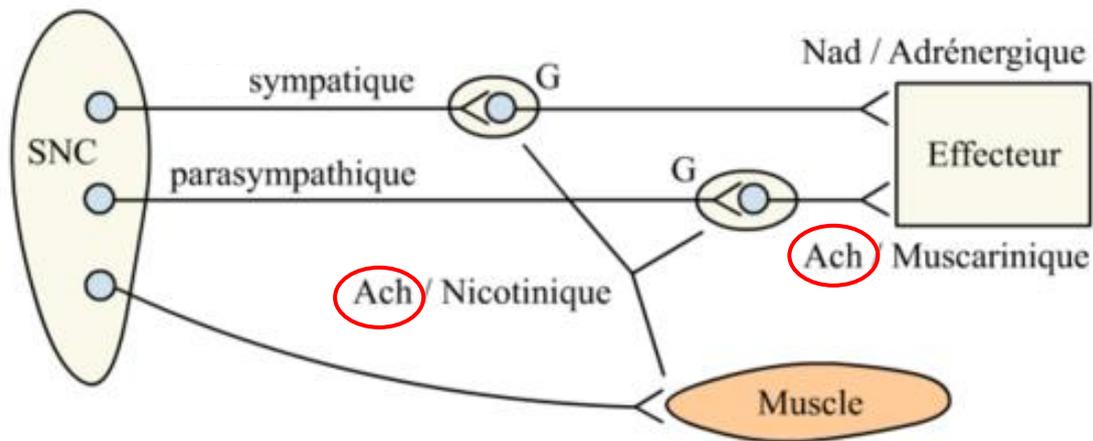


Figure 9 : Mode d'action des organophosphorés

L'ordre d'apparition des symptômes dépend du mode d'exposition mais aussi de l'organophosphoré en cause. En l'absence de signes d'absorption systémiques, les symptômes peuvent être localisés au seul endroit de l'exposition. Les symptômes apparaissent, le plus souvent, quelques heures après le début de l'exposition et peuvent persister plusieurs jours.

Les effets muscariniques sont le résultat de la potentialisation de l'activité parasympathique post-ganglionnaire sur les muscles lisses, le cœur et certaines glandes exocrines. Les signes dépendants de cet effet incluent : un myosis ; un syndrome respiratoire avec constriction thoracique, augmentation des sécrétions bronchiques et broncho-

constriction ; une augmentation des sécrétions salivaires, des larmes et une transpiration profuse ; un syndrome digestif caractérisé par une augmentation de la tonicité digestive avec nausées, vomissements, crampes abdominales, diarrhées, ténésmes, défécations involontaires ; des mictions involontaires et une bradycardie qui peut évoluer vers le bloc auriculo-ventriculaire.

Les effets nicotiniques résultent de l'accumulation d'acétylcholine au niveau de la plaque motrice et des synapses pré-ganglionnaires des systèmes sympathique et parasympathique. Ils regroupent une faiblesse musculaire pouvant affecter les muscles respiratoires et aggraver la défaillance respiratoire ; des fasciculations musculaires ; une tachycardie pouvant masquer la bradycardie d'origine muscarinique ; une hypertension et une pâleur.

Les effets sur le système nerveux central résultent de l'accumulation d'acétylcholine à ce niveau. Ils sont multiples : anxiété, irritabilité, instabilité émotionnelle, cauchemars, céphalées, confusion, ataxie, tremblements, langage inintelligible. Ils peuvent, néanmoins, entraîner un coma avec convulsions et dépression des centres respiratoires et circulatoires.

Le mécanisme de survenue de la neuropathie retardée est lié à l'inhibition d'une enzyme, l'Estérase NeuroToxique (NTE), par désalkylation de l'enzyme phosphorylée rendant son inhibition irréversible. Cette inhibition peut survenir avec de nombreux organophosphorés. La neuropathie retardée peut survenir typiquement 8 à 14 jours après l'intoxication, qu'il y ait eu ou non des signes cholinergiques. Elle se caractérise par des paresthésies, une faiblesse musculaire, une fatigabilité et des crampes. Les symptômes vont apparaître progressivement, en commençant par les extrémités et s'aggraver en quelques jours, voire en quelques semaines. Après quoi la phase de récupération va débiter pour durer plusieurs mois, voire plusieurs années, jusqu'à l'amélioration, souvent partielle, des lésions.

Lors des intoxications aiguës graves, des lésions cardiaques, non corrélées au niveau d'inhibition des cholinestérases, peuvent survenir. Elles se traduisent par la survenue progressive d'un choc cardiogénique ou d'un bloc auriculo-ventriculaire avec possibilité de survenue brutale d'une asystolie. Des lésions pancréatiques ont également été décrites. Elles mettent rarement en jeu le pronostic vital. Elles seraient relativement fréquentes et méritent d'être recherchées systématiquement.

Des cas de type perturbations persistantes de l'électroencéphalogramme et signes subjectifs comme une perte de mémoire, des difficultés de concentration, de l'onirisme (pathologie caractérisée par la production, à l'état de veille, d'hallucinations comparables à celles du rêve)... ont été rapportés. (11)

2.4.2. Intoxications aiguës accidentelles

2.4.2.1. En milieu domestique

Les insecticides à usage ménager, de par leur présentation et leur faible concentration en principe actif qui limitent l'absorption de doses significatives, ne sont que très rarement responsables d'intoxications. Au contraire, les antiparasitaires à usage vétérinaire et les spécialités phytosanitaires liquides, généralement beaucoup plus dosés, peuvent être à l'origine d'intoxications graves lorsqu'ils sont ingérés accidentellement, notamment par un enfant. Des pneumopathies de déglutition peuvent être déclenchées par la présence de solvants pétroliers dans les formulations insecticides. En l'absence de décontamination immédiate, des intoxications sévères avec coma et œdème pulmonaire, suite à une pénétration percutanée exclusive, ont également été rapportées.

Des cas d'intoxications familiales liées à une contamination accidentelle des aliments par l'insecticide ont été décrits.

2.4.2.2. En milieu professionnel

La projection d'une formulation concentrée en organophosphorés au niveau oculaire provoque une altération de la vision, un myosis serré et des fasciculations des muscles oculomoteurs. Elle peut rarement être accompagnée d'une pénétration systémique de l'insecticide et entraîne alors des manifestations générales (malaise, nausées, sueur...). La prise en charge comporte un lavage abondant et prolongé à l'eau courante, puis l'instillation d'un collyre atropinique.

Lors d'une pulvérisation en lieu clos (serres ou tunnels, travaux de désinsectisation de locaux...) de dichlorvos, une dyspnée asthmatiforme isolée peut apparaître par inhibition de l'acétylcholinestérase des terminaisons nerveuses de la paroi bronchique. En l'absence de traitement par un atropinique de synthèse en spray (bromure d'ipratropium ATROVENT® ou BRONCHODUAL®), le bronchospasme peut persister plusieurs jours.

Sans protection, la pulvérisation intensive peut être responsable d'une intoxication aiguë systémique. Parfois, ce sont des expositions modérées mais répétées, sans traduction clinique immédiate, qui provoquent l'intoxication par inhibition cumulative de l'acétylcholinestérase.

2.4.3. Exposition chronique en milieu professionnel

Des dermatoses de contact ou aéroportées, irritatives ou plus rarement par sensibilisation, peuvent être déclenchées par la manipulation régulière de produits phytosanitaires à base d'organophosphorés mais elles seront plus vraisemblablement liées aux solvants ou aux additifs. Des dermites phototoxiques et des cas d'eczémas documentés par des patch-tests positifs ont été décrits. Une sensibilisation respiratoire apparaît tout à fait exceptionnelle. Des manifestations psycho-neurologiques sont induites par la répétition d'intoxications subaiguës chez les travailleurs exposés, cependant à faible dose, elles restent plus controversées. Lors d'expositions prolongées, des neuropathies périphériques peuvent apparaître et elles s'accompagnent généralement d'une baisse de l'activité cholinestérasique plasmatique ou globulaire.

Un interrogatoire et un examen clinique réguliers des travailleurs exposés (traitements répétés, travail en enceinte confinée, pulvérisation aérienne...) permettraient d'éviter des accidents aigus en mesurant l'inhibition de l'activité cholinestérasique et en recherchant des signes d'imprégnation cholinergique. Le marqueur le plus spécifique est le dosage de l'acétylcholinestérase globulaire en fin de journée et fin de semaine de travail, reflet de l'exposition cumulée des semaines précédentes.

3. Les carbamates anticholinestérasiques

Les carbamates sont des esters de l'acide méthylcarbamique de formule générale $\text{CH}_3\text{-NH-CO-O-R}$, où R est une chaîne aliphatique, aromatique ou hétérocyclique. Les produits techniques sont non volatils, lipophiles, peu hydrosolubles mais solubles dans la majorité des solvants organiques cependant le pirimicarbe, modérément volatil, et le formétanate, très soluble dans l'eau, font exception. Ils agissent essentiellement par contact, ingestion ou inhalation sur un très grand nombre d'insectes et d'acariens, certains comme le mercaptodiméthur ou le thiodicarbe ont une activité molluscicide spécifique ; certains possèdent aussi une activité systémique. Ils partagent le même mode d'action – l'inhibition des cholinestérasas – et les utilisations des insecticides organophosphorés. (cf. annexe 7)

Quelques molécules bénéficient encore en France d'une autorisation de mise sur le marché pour le traitement des parties aériennes : grandes cultures (céréales, betterave, maïs, soja, pomme de terre...), cultures légumières et ornementales, arbres fruitiers, vigne ; des semences, des sols et des bâtiments d'élevage. Cependant, pour une grande partie des carbamates, ils ne sont plus autorisés dans la composition de préparations bénéficiant d'une autorisation de mise sur le marché. Les dates limites d'écoulement des stocks sont fixées au 31 août 2008 pour la distribution et au 13 décembre 2008 pour l'utilisation, par l'avis au Journal Officiel du 4 septembre 2007. La concentration en substance active est très variable selon la présentation et le type de traitement. On trouve dans quelques spécialités des associations avec des pyréthrinoïdes de synthèse, des organophosphorés ou des fongicides.

Les carbamates anticholinestérasiques ont pratiquement disparu des formulations insecticides à usage ménager (aérosols, plaquettes pour diffuseurs électriques...), substitués par des pyréthrinoïdes de synthèse.

3.1. Toxicocinétique et mécanismes d'action toxique

Les carbamates ont une cinétique voisine de celle des organophosphorés. Leur absorption digestive est très rapide et quasi complète, ils présentent une bonne pénétration percutanée. L'absorption respiratoire est quasi nulle compte tenu de la non-volatilité de la plupart des dérivés et de la taille des gouttelettes d'aérosols générées par les pulvérisateurs qui vont être arrêtées au niveau des voies aériennes supérieures. En milieu industriel et agricole, l'absorption systémique résulte d'une déglutition de microparticules inhalées, de fautes

d'hygiène (port à la bouche des mains contaminées) et surtout d'une pénétration de l'insecticide à travers la peau.

Les carbamates anticholinestérasiques se distribuent dans tous les organes et tissus ; et franchissent le placenta. Ils sont ensuite totalement métabolisés, en moins de 24 heures, par des réactions d'hydrolyse, d'oxydation (par les cytochromes P-450) et de conjugaison ; et éliminés dans les urines. Ils ne sont pas accumulés dans l'organisme.

Les carbamates ne sont pas irritants pour la peau et les muqueuses mais certains de leurs solvants peuvent l'être ; ils ne sont que très rarement sensibilisants. D'une manière générale, leur toxicité aiguë est importante, avec des DL_{50} par voie orale élevée voire très élevée dans le cas de l'aldicarbe, du carbofuran, du forméthane et du méthomyl ; le carbamyl et le fénoxycarbe font exception. Les carbamates inhibent les différentes cholinestérases de l'organisme : l'acétylcholinestérase, la butyrylcholinestérase et les cholinestérases non spécifiques présentes dans le foie et divers tissus. Le tableau clinique de l'intoxication aiguë est très voisin de celui provoqué par les organophosphorés. Toutefois, la liaison carbamate-acétylcholinestérase est hydrolysée spontanément en quelques heures et entraîne la destruction de l'insecticide. La symptomatologie sera donc de courte durée, 12 à 24 heures. Certains composés seraient susceptibles d'inhiber la *neuropathy target esterase*, intervenant dans le métabolisme lipidique neuronal.

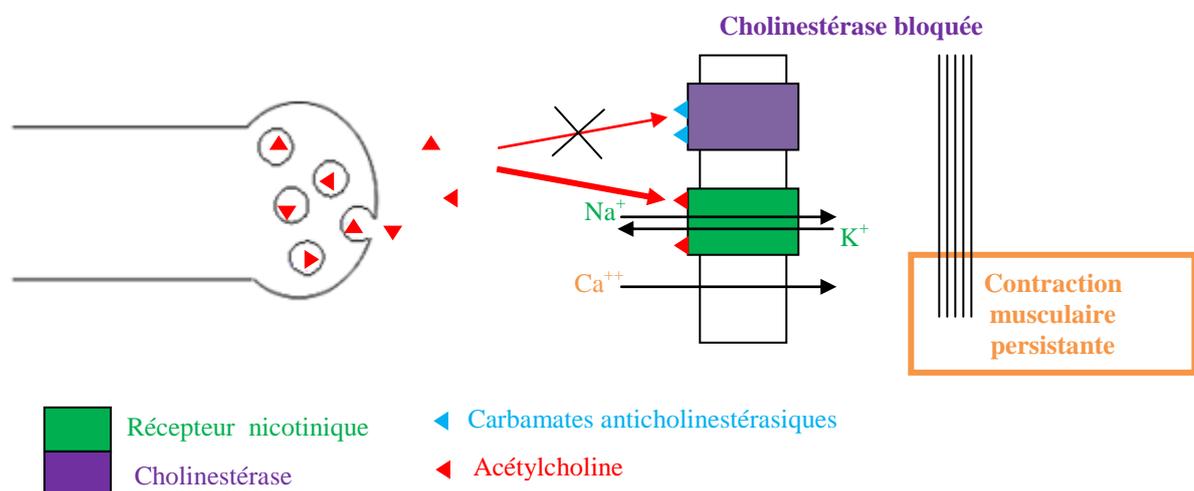


Figure 10 : Mode d'action des carbamates anticholinestérasiques

Expérimentalement, les carbamates ne sont pas génotoxiques ni reprotoxiques ; les études de cancérogénèse animale se sont révélées négatives pour la plupart des dérivés. (3)

3.2. Signes et symptômes d'intoxication chez l'homme

3.2.1. Effets cliniques

Les symptômes sont liés à l'activité anticholinestérasique des carbamates et donc à l'accumulation d'acétylcholine. Ils sont semblables à ceux observés lors d'une intoxication par les organophosphorés mis à part les syndromes à type de neuropathie retardée qui n'ont jamais été observés avec les carbamates. L'évolution est cependant plus succincte, les symptômes apparaissent rapidement après le début de l'exposition et sont le plus souvent réversibles dans la journée. L'ordre chronologique des symptômes dépend du mode d'exposition mais aussi du carbamate en cause. (12)

3.2.2. Exposition environnementale

La population générale est exposée aux carbamates par le biais des résidus alimentaires. Des cas d'intoxications par des fruits et légumes contaminés par l'aldicarbe ont été décrits, l'insecticide étant facilement absorbé par les feuilles, les fruits et les racines des plantes.

3.2.3. Exposition chronique en milieu professionnel

Le Centre International de Recherche sur le Cancer a évalué le pouvoir cancérigène du carbaryl et de l'aldicarbe, respectivement en 1987 et 1991 : ils figurent dans le groupe 3 des agents ne pouvant être classés du point de vue de leur cancérigénicité pour l'homme.

La surveillance des travailleurs exposés repose sur l'interrogatoire et l'examen clinique, à la recherche de signes cholinergiques. Le dosage de l'activité cholinestérasique est inutile en l'absence de symptomatologie. L'inhalation de fines poussières a été considérée comme la voie prédominante de contamination. La contamination des travailleurs par le carbaryl peut être appréciée par le dosage urinaire du 1-naphtol, présent sous forme libre et conjuguée mais ce dosage n'est pas de pratique courante. (3)

4. Les pyréthrinoïdes de synthèse

Les pyréthrinoïdes sont des analogues synthétiques des alcaloïdes naturels (pyréthrines I et II, cinérines I et II, jasmolines I et II) que l'on peut extraire de la fleur jaune du Pyrèthre de Dalmatie, *Tanacetum cinerariifolium*. Ce sont des esters de l'acide cyclopropane-carboxylique. On distingue les dérivés du groupe I, les premiers synthétisés et photo-labiles, de ceux du groupe II, photo-stables. Les pyréthrinoïdes sont des composés non volatils, non hydrosolubles mais solubles dans la plupart des solvants organiques, et très lipophiles. Ils s'absorbent sur les particules du sol où ils sont rapidement hydrolysés par les micro-organismes et ne laissent pas de résidu significatif.



Les extraits naturels de pyrèthres ont été abandonnés par les agriculteurs au début des années quarante avec l'arrivée des insecticides de synthèse. Les pyréthrines naturelles avaient l'inconvénient d'être très rapidement altérées et inactivées par la lumière, ce qui limitait considérablement leur usage en extérieur. L'alléthrine, premier dérivé synthétique mis au point en 1949, a été commercialisée en 1952. De nouvelles molécules ont ensuite été développées et introduites sur le marché, dans les années soixante et soixante-dix, en raison de l'abandon des organochlorés et de l'importante toxicité des organophosphorés et des carbamates. Des améliorations portant sur la puissance d'action et la photo-stabilité ont entraîné son utilisation phytosanitaire à grande échelle. Leur efficacité à très faible dose, le peu de résistances développées par les insectes, la faible toxicité chez les mammifères et l'absence de persistance dans l'environnement ont fait des pyréthrinoïdes les insecticides de référence, toutes applications confondues. (cf. annexe 8)

Les pyréthrinoïdes sont des insecticides polyvalents. Ils agissent par contact et ingestion et entraînent un anéantissement immédiat des fonctions vitales (effet *knock-down*) et

la mort du ravageur. Certains dérivés possèdent aussi une activité inhibitrice de la ponte et de la prise de nourriture par les larves.

De nombreuses molécules bénéficient, à ce jour, d'une autorisation de mise sur le marché en France pour le traitement des grandes cultures (céréales, betterave, colza, maïs...), des cultures légumières, des arbres fruitiers, de la vigne, des cultures forestières et ornementales, ainsi que des plants de tabac. Quelques unes sont également homologuées pour le traitement des semences, des sols, des denrées entreposées et des bâtiments d'élevage (locaux de stabulation du bétail).

En santé publique, les pyréthrinoïdes participent largement à la prévention des nombreuses maladies transmises par les insectes dans les pays tropicaux (paludisme, fièvre jaune, trypanosomiasis, filarioses, dengue, maladie de Chagas...) par le biais des moustiquaires imprégnées et grâce au traitement des lagunes, marais et autres zones de gîtes des vecteurs.

Les pyréthrinoïdes sont présent dans l'environnement domestique sous différentes formes et à différentes concentrations selon l'usage qu'il en est fait.

Indications	Présentations	Concentration
Insecticides ménagers	Aérosols, plaquettes pour diffuseurs électriques, spirales à combustion lente	Entre moins de 0,01 et 2,5% de principe actif
Produits xyloprotecteurs		Teneurs en général faibles
Thérapeutique humaine comme antiparasitaires externes	Aérosols, shampooings et lotions destinés au traitement de la gale et des pédiculoses humaines	0,15 à 1,2% de principe actif, le plus souvent de la perméthrine et de la dépaléthrine
Spécialités vétérinaires contre les tiques, les puces et autres ectoparasites animaux	-	Parfois jusqu'à 10%

La plupart des formulations incluent du pipéronyl-butoxyde, un synergisant qui augmente l'efficacité et la durée d'action de l'insecticide en inhibant les oxydases de l'insecte, responsables de la détoxification.

4.1. Toxicocinétique et mécanismes d'action toxique

Les pyréthrinoïdes ont une faible biodisponibilité quelle que soit la voie d'exposition. La pénétration percutanée ne porte que sur 0,1 à 1% de la dose déposée sur la peau mais elle peut être augmentée lorsque l'insecticide est véhiculé par un solvant pétrolier (sauf la téfluthrine qui semble avoir une bonne résorption cutanée). Les pyréthrinoïdes ne sont pas volatils. Seules les gouttelettes d'aérosols générées par les pulvérisateurs sont retenues au niveau des voies aériennes supérieures et l'absorption respiratoire représenterait moins de 1% de la dose absorbée par la peau. Les pyréthrinoïdes, après ingestion, subissent une hydrolyse par des estérases non spécifiques du tube digestif, limitant l'absorption systémique. La fraction absorbée se distribue rapidement dans tous les tissus riches en lipides, notamment le système nerveux central et le tissu graisseux. Les pyréthrinoïdes sont très rapidement métabolisés au niveau hépatique et les métabolites inactifs sont alors conjugués et éliminés dans les urines, plus rarement dans les selles.

La plupart des pyréthrinoïdes ne sont pas sensibilisants, ne sont pas irritants pour la peau et les muqueuses, mais certains solvants peuvent l'être. Les composés du groupe II sont plus toxiques que ceux du groupe I. L'intoxication par les dérivés du groupe I se traduit par un syndrome T avec des Tremblements généralisés, puis une prostration et la mort ; ceux du groupe II induisent un syndrome CS avec une Choréo-athétose (mouvements involontaires, incontrôlables, non coordonnés), une Salivation profuse, des convulsions, l'apnée et la mort.

Les pyréthrinoïdes ne sont pas génotoxiques et les études de cancérogénèse animale sont négatives pour la plupart des dérivés. Les études de toxicité pour la reproduction sont également négatives en l'absence de toxicité maternelle.

4.2. Exposition environnementale

Il existe une exposition de la population générale aux pyréthrinoïdes, essentiellement par le biais des résidus alimentaires ; les LMR sont fixées réglementairement, par composé et par type de culture. Aucune intoxication par contamination accidentelle des aliments n'a été signalée. Le traitement des moquettes ou l'utilisation en intérieur des insecticides pyréthrinoïdes ne modifient pas de façon significative les apports chez l'homme.

4.3. Effets indésirables des spécialités pharmaceutiques antipoux

Les pyréthrinoïdes de synthèse sont considérés comme les insecticides les plus efficaces et les plus sûrs pour le traitement de la gale et des pédiculoses humaines. Aucun effet indésirable systémique attribuable à l'insecticide n'a été signalé. Cependant depuis 1997 en France, l'emploi des pédiculicides en aérosol est contre-indiqué chez les patients asthmatiques.

4.4. Intoxications accidentelles en milieu domestique

Les incidents domestiques avec les insecticides ménagers, les spécialités anti-poux ou les produits de jardinage à base de pyréthrinoïdes font fréquemment l'objet d'appels aux centres antipoisons et les origines sont diverses : port à la bouche d'une plaquette insecticide par un enfant, projection sur la peau ou dans l'œil d'une spécialité liquide, ingestion accidentelle ou encore inhalation d'un aérosol. Ces incidents sont en général de gravité faible ou nulle et dans plus de la moitié des cas, il n'y a aucun symptôme. Dans l'autre moitié des cas, selon la voie d'exposition, on observe des troubles digestifs banals (nausées, vomissements, gastralgies), conjonctivite, érythème de contact ou gêne respiratoire avec toux ; ces symptômes sont liés au caractère irritant de la formulation pour les muqueuses. En cas d'inhalation d'aérosol en milieu confiné, il existe cependant un risque de bronchospasme chez les sujets sensibles.

4.5. Exposition chronique en milieu professionnel

Contrairement aux extraits de pyrèthres mal raffinés très allergisants, les pyréthrinoïdes ne provoquent pas d'eczéma de contact. Ainsi, les tests épicutanés effectués chez des ouvriers agricoles porteurs de lésions dermatologiques variées (érythème, phlyctènes, dermite eczématiforme...) se sont avérés négatifs. Un test de provocation pratiqué avec l'insecticide en poudre à 10% a immédiatement produit une chute du VEMS (volume Expiratoire Maximum Seconde = volume de gaz rejeté pendant la première seconde d'une expiration forcée) de 31% ; les prick-tests à la tétraméthrine étaient négatifs. Les études transversales portant sur des travailleurs régulièrement exposés aux pyrèthres comme aux pyréthrinoïdes n'ont entraîné aucune modification des paramètres biologiques courants : numération formule sanguine, transaminase, glycémie, TSH ...

A ce jour, rien n'indique un quelconque pouvoir cancérigène de ces insecticides pour l'homme. L'évaluation du Centre International de Recherche sur le Cancer a conduit en 1991 au classement de la deltaméthrine et de la perméthrine dans le groupe 3 des agents ne pouvant être classés du point de vue de leur cancérigénicité pour l'homme. En l'absence de pénétration systémique significative dans les conditions normales de travail, un risque chez la femme enceinte apparaît improbable.

L'interrogatoire et l'examen des travailleurs exposés reposent essentiellement sur la recherche de l'existence de paresthésies et de signes irritatifs, témoins d'une insuffisance de l'hygiène de travail et/ou des moyens de protection. Il n'y a pas de valeur limite de moyenne d'exposition pour les pyréthrinoïdes de synthèse (celle des extraits de pyrèthres est de 5 mg/m³.) (3)

5. Roténone

La roténone ou nicouline peut être extraite du rhizome et des racines de nombreuses espèces de légumineuses d'Asie du Sud-est et d'Amérique latine telles que : *Paraderris elliptica*, *Lonchocarpus utilis*, *Lonchocarpus nicou* (ou *Cubé*), *Tephrosia vogelii*... Bien avant que ne soit identifié et isolé l'alcaloïde en 1895, les plantes riches en roténone étaient utilisées en Malaisie, en Chine et en Amérique du Sud pour leurs propriétés insecticides mais aussi piscicides et « ichtyotoxiques ».



Danger

H301, H315, H319, H335, H410

Classement toxicologique selon l'OMS :

II - Dangersité modérée

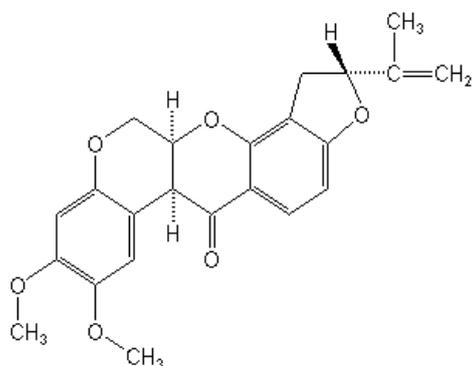


Figure 11 : Formule chimique de la roténone
Source : Index of Common Names of pesticides

$K_{oc} = 10000$ – Non mobile

$\log K_{ow} = 4,16$ - Elevé

DT_{50} (typique) = 2 jours - Non persistant

$DL_{50} > 132$ mg/kg - Modéré (toxicité aiguë par voie orale chez les mammifères)

DJA non connue

Pression de vapeur = 1,0 mPa à 25°C - Volatil

La roténone agit par contact et ingestion sur de nombreux insectes mis à part les guêpes, les abeilles et les blattes qui y sont relativement peu sensibles et possède également des propriétés acaricides. Elle est rapidement inactivée par la lumière comme la plupart des pyréthrine naturelles, ce qui empêche son utilisation phytosanitaire à grande échelle. Dans certaines formulations, la roténone est associée à des pyrèthres.

Sur le plan de la réglementation des produits phytopharmaceutiques dans l'Union Européenne, cette substance active est interdite à la suite de l'examen relatif à l'inscription à l'annexe I de la directive 91/414/CEE. La décision de la Commission Européenne

n° 2008/317/CE du 10 avril 2008 a demandé à tous les États membres de retirer les autorisations des produits contenant de la roténone : à la commercialisation pour le 10 octobre 2008 et à l'utilisation pour le 10 octobre 2009. Par dérogation accordée par la Commission Européenne, la France bénéficiait d'un délai supplémentaire jusqu'au 30 avril 2011 pour la commercialisation et jusqu'au 31 octobre 2011 pour l'utilisation.

La roténone entrainait dans la composition d'insecticides ménagers en aérosols, de produits contre les fourmis, d'engrais insecticides pour plantes vertes, ou encore de produits dépoussiérants et lustrants pour plantes d'appartements. Les spécialités destinées au jardinage étaient parfois plus dosées que les produits à usage phytosanitaire. Il arrivait que l'on trouve de la roténone comme principe actif de quelques formulations acaricides à usage externe pour chiens et chats (dosée à 0,06 à 1,2 %). Enfin, en raison de sa haute toxicité pour les poissons, elle était employée pour la destruction des prédateurs des crevettes d'élevage ainsi que pour l'éradication des poissons dans les étangs avant le ré-alevinage.

5.1. Toxicocinétique et mécanismes d'action toxique

Il existe une pénétration percutanée significative mais non quantifiée de la roténone, surtout si l'excipient est huileux, ainsi qu'une absorption respiratoire par inhalation de fines poussières. L'absorption digestive est lente et représente environ 20% de la dose ingérée. La biotransformation hépatique par les cytochromes P-450 aboutit à la formation de roténolone I et II, déhydroroténone I et II ainsi que de divers roténoïdes mal identifiés dont l'élimination serait majoritairement urinaire. Il n'y a pas d'accumulation dans l'organisme.

La roténone n'est pas sensibilisante mais elle est modérément irritante pour la peau et très irritante pour l'œil et la muqueuse des voies aériennes. Sa toxicité aiguë est très variable selon la voie et le véhicule utilisés pour l'administration. *In vitro*, la roténone induit l'apoptose de neurones dopaminergiques humains en culture. La roténone n'est pas génotoxique ; les études de cancérogénèse et de mutagénèse sont négatives. Les études de tératogénèse sont négatives en l'absence de toxicité maternelle.

Elle possède également un effet vasodilatateur et hypotenseur, ainsi qu'une activité antimitotique – inhibition compétitive de la polymérisation des microtubules – similaire à celle de la colchicine.

5.2. Intoxications professionnelles

La projection oculaire accidentelle d'une formulation liquide ou en poudre entraîne une conjonctivite avec larmolement et fortes sensations de cuisson, nécessitant un lavage abondant et prolongé à l'eau courante. La pulvérisation sans protections peut entraîner des picotements des yeux, du nez pouvant s'aggraver en rhinite croûteuse avec anosmie et possible ulcération nasale, ou de la gorge avec irritation des lèvres et de la bouche, gêne respiratoire et toux, voire bronchospasme chez l'asthmatique, ou plus rarement un érythème de contact, un érythème aéroporté ou une dermite prurigineuse des zones exposées ; les céphalées, vertiges et sensations lipothymiques signalés occasionnellement par des utilisateurs viennent probablement des solvants associés. De nombreux symptômes ont été supprimés avec l'amélioration des broyeurs et de la ventilation ainsi qu'avec le port d'Equipements de Protection Individuelle. En cas d'exposition régulière à l'insecticide sous forme pulvérulente (postes de conditionnement, par exemple), une exploration fonctionnelle respiratoire peut être pratiquée périodiquement chez les travailleurs exposés. (3)

5.3. Controverse sur la toxicité humaine et la maladie de Parkinson

L'administration par injections chroniques répétées de faibles doses de roténone provoque chez les rats une maladie de Parkinson. À la différence de la plupart des substances neurotoxiques, la roténone possède une toxicité sélective pour les neurones producteurs de dopamine. Sa toxicité proviendrait principalement de l'inhibition de la NADPH-déshydrogénase, conduisant à l'arrêt des transferts au niveau de la chaîne respiratoire mitochondriale et à un stress oxydatif. Elle est donc utilisée pour comprendre les mécanismes de la maladie de Parkinson. Dans sa phase initiale, la neurotoxicité de la roténone n'entraîne aucun symptôme. Quand les premiers symptômes apparaissent, les dégâts sont déjà irrémédiables.

Or l'utilisation sans cesse croissante et banalisée de la roténone aurait coïncidé avec l'augmentation de cas de maladie de Parkinson (13).

Le statut légal de la roténone en France n'a pas tenu compte de ces connaissances controversées. En effet, l'exposition normale des utilisateurs ne pouvait se faire que par inhalation ou ingestion. Dans ces cas là, la roténone est neutralisée par l'alcalinité de l'intestin et n'est pas transmise à la circulation sanguine et donc ne peut parvenir au cerveau.

Cependant, une étude européenne, publiée en 2007, a recherché le rôle de différents facteurs de risques professionnels (solvants, pesticides, fer, manganèse, cuivre) sur la survenue de maladie de Parkinson. Le seul facteur de risque (avec relation dose-effet) pour lequel une association significative a été retrouvée était l'exposition aux pesticides, notamment à la roténone. Bien que plusieurs études aient maintenant montré une relation entre la maladie de Parkinson et l'exposition aux pesticides, il s'agit de l'une des premières qui a pu mettre en évidence une relation dose-effet, en grande partie grâce à sa taille (14). Une autre étude a montré que l'exposition prolongée de cultures mésencéphaliques à de faibles doses de roténone entraînait une perte sélective des neurones dopaminergiques. (15)

Enfin, dans une étude publiée le 26 janvier 2011 par la revue "Environmental Health Perspectives" il est dit que : "La maladie de Parkinson est 2,5 fois plus fréquente chez les sujets ayant déclaré avoir utilisé de la roténone". (16)

D'autres études épidémiologiques apportent également des arguments scientifiques supplémentaires en faveur d'une action délétère des expositions aux pesticides sur le système nerveux central en milieu agricole. (17)

L'article de Brown *et al.* constitue une revue particulièrement intéressante et complète de l'état des connaissances épidémiologiques sur le lien entre exposition aux pesticides et maladie de Parkinson. Par ailleurs, l'article restitue bien les arguments toxicologiques permettant d'étayer la plausibilité de cette association. (18)

Une étude cas-témoin portant sur le lien entre expositions chimiques (insecticides et herbicides, peintures, vernis et colorants, produits de nettoyage, essences et dérivés du pétrole, amiante, colles et produits d'impression) et maladie de Parkinson a été conduite à partir des enregistrements de données médicales entre 1976 et 1995. L'étude a montré un excès de risque significatif de développer une maladie de Parkinson uniquement chez les hommes exposés aux pesticides, quelle que soit l'origine de l'exposition (professionnelle ou lors de loisirs). (19)

Une autre étude menée entre 1982 et 2001 a révélé une augmentation de 70 % du risque de développer une maladie de Parkinson chez les personnes ayant été exposées aux pesticides. (20)

Les résultats de ces études permettent d'attirer l'attention sur une relation possible entre expositions aux pesticides et développement de maladies neurodégénératives, comme la maladie de Parkinson (21). D'ailleurs, deux articles (« Symptômes neuropsychiatriques et exposition aux pesticides » (22) et « Maladie de Parkinson et exposition aux pesticides » (23)) explorent la possible association de troubles neurologiques en lien avec des expositions professionnelles aux pesticides : dans la première étude, ce sont les troubles neurocomportementaux qui sont explorés, alors que la seconde porte de nouveau sur la maladie de Parkinson (24).

Les publications de ces derniers mois témoignent de l'effort considérable développé pour élucider les mécanismes de la toxicité des pesticides sur les cellules neurologiques, en particulier sur le système dopaminergique.

6. Propargite

La propargite est un acaricide de la famille des sulfonates agissant sur les œufs, les larves et les formes adultes par contact et par inhalation. Commercialisée depuis 1967, la propargite bénéficiait en France d'une autorisation de mise sur le marché pour le traitement de la vigne, des arbres fruitiers – sauf le poirier – et du houblon ; elle était particulièrement utilisée dans notre pays sur le pommier.

Dans le cadre des travaux du Grenelle de l'Environnement, la propargite a été considérée comme préoccupante et les autorisations de mise sur le marché des préparations phytopharmaceutiques contenant la propargite devaient être retirées au plus tard au 31 janvier 2011. Il existe un délai pour l'écoulement des stocks à la distribution jusqu'au 30/06/2011 et à l'utilisation jusqu'au 30/09/2011 selon l'avis du Journal Officiel du 30 décembre 2010.

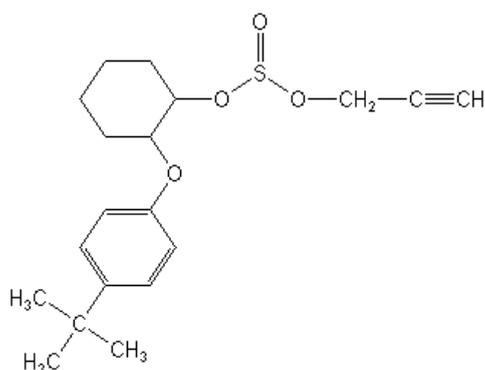


Figure 12 : Formule chimique de la propargite
Source : Index of Common Names of pesticides

$K_{oc} = 4000$ – Légèrement mobile

$\text{Log } K_{ow} = 5,7$ - Elevé

DT_{50} (typique) = 56 jours - Persistance modérée

$DL_{50} = 2639$ mg/kg - Faible (toxicité aiguë par voie orale chez les mammifères)

DJA = 0,007 mg/kg de poids corporel/jours

Classement toxicologique selon l'OMS :

III - Légèrement dangereux

6.1. Toxicocinétique et mécanismes d'action toxique

L'absorption par voie respiratoire apparaît négligeable compte tenu de la faible tension de vapeur de la molécule (0,00404 mPa à 25°C) ; cependant l'absorption orale est importante dans toutes les espèces. L'importance de la pénétration percutanée est indéterminée chez l'homme. La propargite est rapidement métabolisée au niveau du foie par les cytochromes P-450 et donne naissance à des alcools et des phénols, conjugués et éliminés par voies urinaire et fécale. Il n'y a pas d'accumulation dans l'organisme.

Une exposition de la peau et des muqueuses à la propargite provoque une irritation. La propargite est reprotoxique, mais aucune donnée n'est disponible quant aux études de mutagénèse. L'évaluation du Centre International de Recherche sur le Cancer a conduit au

classement de la propargite dans le groupe 3 des agents ne pouvant être classés du point de vue de leur cancérogénicité pour l'homme.

6.2. Intoxications professionnelles

Aucune intoxication aiguë par ingestion accidentelle ou volontaire de propargite n'a été décrite ; les publications disponibles concernent exclusivement l'exposition professionnelle. La projection oculaire provoque une intense conjonctivite imposant un lavage abondant et prolongé à l'eau courante dans les meilleurs délais. L'acaricide est fréquemment à l'origine de signes oculaires et de dermatoses irritatives (de contact, manuportées et/ou aéroportées) chez les travailleurs agricoles, mais l'incidence des manifestations a nettement diminué avec l'emploi d'une formulation moins pulvérulente. Le délai d'apparition des lésions cutanées est variable, atteignant parfois quatre jours après le début de l'exposition ; celle-ci est en rapport avec la persistance d'importants résidus sur les feuilles et les fruits des arbres traités, en rapport avec la longue demi-vie de l'acaricide. L'allongement des délais de réentrée a fait chuter l'incidence de ces dermatites. En revanche, la sensibilisation apparaît exceptionnelle. Aucun effet systémique imputable à l'insecticide n'a été signalé, en milieu agricole comme dans l'industrie de production. (3)

7. Amitraze

L'amitraze agit par contact sur de nombreux insectes et acariens, y compris sur les œufs et les larves ; elle possède aussi un effet translaminaire important (pénétration dans l'épiderme supérieur de la feuille). Commercialisée depuis 1974, elle bénéficiait en France d'une autorisation de mise sur le marché limitée au traitement des arbres fruitiers, notamment contre le psylle du poirier. Depuis 2005, l'utilisation phytosanitaire de l'amitraze est interdite mais les médicaments vétérinaires contenant de l'amitraze sont soumis à la législation des médicaments vétérinaires et ne sont donc pas concernés par cette interdiction. Particulièrement efficace contre les tiques, elle reste le principe actif de colliers acaricides pour chiens destinés à prévenir la babésiose (ou piroplasmose), une maladie hémolytique sévère transmise par ces arthropodes (Préventic®, Biocani-tique®) ainsi que de spécialités vétérinaires dosées à 5 ou 12,5 % employées pour le traitement de la démodécie canine et des ectoparasitoses des bovins, ovins, caprins et porcins. Des intoxications accidentelles ou volontaires ainsi qu'une exposition du personnel des cabinets vétérinaires sont donc toujours d'actualité. Par ailleurs, en raison de sa faible toxicité pour l'abeille, l'amitraze (Apivar®, Taktik®, Ectodex®, Apistan®) est employée pour traiter les ruches contre la varroase, une acariose apparue en Europe au début des années quatre-vingt.

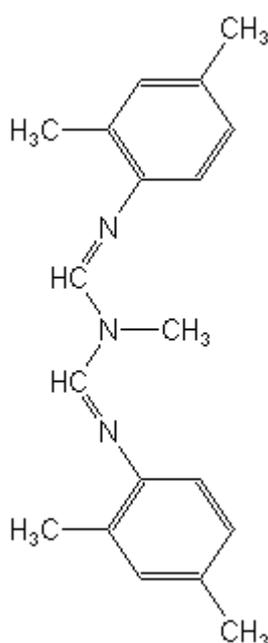


Figure 13 : Formule chimique de l'amitraze
Source : Index of Common Names of pesticides



Attention

H302, H317, H373, H410

$K_{oc} = 1000$ – Légèrement mobile

$\log K_{ow} = 5,5$ - Elevé

DT_{50} (typique) = 0,2 jours (soit 4h50) - Non persistant

$DL_{50} = 800$ mg/kg - Modéré (toxicité aiguë par voie orale chez les mammifères)

DJA = 0,01 mg/ kg de poids corporel/jours

Classement toxicologique selon l'OMS :

II - Dangersité modérée

7.1. Toxicocinétique et mécanismes d'action toxique

L' Amitraze est facilement absorbée par voie percutanée et l'absorption par voie orale est rapide et importante. La voie respiratoire reste négligeable compte tenu de la non-volatilité de l'insecticide (pression de vapeur à 25°C = 0,051 mPa). Cependant l' Amitraze traverse la barrière placentaire. L' Amitraze est peu métabolisée et éliminée majoritairement sous forme inchangée dans les urines. Il n'y a pas d'accumulation dans l'organisme.

L' Amitraze n'est pas sensibilisante, ni irritante pour la peau et les muqueuses. L' Amitraze a un effet agoniste α_2 -adrénergique périphérique et central proche de celui de la clonidine (Catapressan®), un antihypertenseur autrefois largement utilisé, qui explique la majorité des manifestations toxiques produites chez l'homme (dépression du système nerveux central, dépression respiratoire, paralysie intestinale, bradycardie, hypothermie, hyperglycémie par diminution de la sécrétion d'insuline, polyurie). Les antidotes de l' Amitraze sont des antagonistes α_2 telles que la yohimbine et l'atipamézole, alors que la prazosine (Alpress®), antagoniste α_1 , est sans action. La dose sans effet par voie orale chez le volontaire sain est de 0,125 mg/kg, tandis qu'une dose de 0,25 mg/kg serait suffisante pour entraîner des signes d'imprégnation chez un adulte. L' Amitraze n'est pas mutagène sur test bactérien.

7.2. Intoxications professionnelles

La projection accidentelle d'une spécialité phytosanitaire à base d' Amitraze sur la peau et/ou l'œil nécessite une décontamination par lavage à l'eau courante et peut être responsable d'une légère irritation passagère. Des éruptions transitoires peuvent apparaître, en rapport avec une dilatation capillaire localisée, consécutive à la pénétration percutanée de l'insecticide. Les apiculteurs traitant les ruches sans protections rapportent parfois des signes ébrié-narcotiques (sensations d'ivresse, nausées, céphalées, vertiges) dus aux xylènes.

L' Amitraze possède une structure chimique proche de celle du chlordiméforme – autre insecticide de la famille des formamidines – interdit en France en raison de sa toxicité aiguë (méthémoglobinémie, cystite hémorragique) et de sa cancérogénicité (tumeurs vésicales). (3)

8. Avermectines

L'abamectine appartient à la famille des avermectines. Elle est isolée à partir de la fermentation de *Streptomyces avermitilis*, une bactérie tellurique (présente naturellement dans le sol) de l'espèce des Actinomycètes.

Elle agit surtout par ingestion et beaucoup moins par contact sur de nombreux insectes, acariens, arachnides et nématodes. De plus, elle possède un effet translaminaire et une activité systémique et peut persister de trois à six semaines dans les végétaux. L'abamectine bénéficie en France d'une autorisation de mise sur le marché pour le traitement des arbres fruitiers, des légumes et des cultures ornementales. On la retrouve dans la formulation d'insecticides à usage ménager.



Figure 14 : *Streptomyces avermitilis*

L'ivermectine (Stromectol®) est employée depuis 1988 chez l'homme pour le traitement de l'onchocercose à *Onchocerca volvulus*, des filarioses à *Wuchereria bancrofti*, de la strongyloïdose (ou anguillulose) et des syndromes de *Larva migrans* ; depuis 2001, elle bénéficie d'une autorisation de mise sur le marché pour le traitement pour voie orale de la gale.

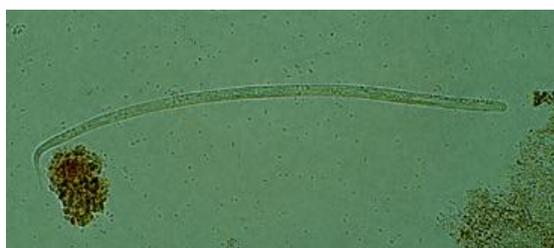


Figure 15 : *Onchocerca volvulus*



Figure 16 : *Wuchereria bancrofti*



Figure 17 : *Larva migrans*

L'abamectine et l'ivermectine ont une activité biologique et une toxicité considérées comme équivalentes.

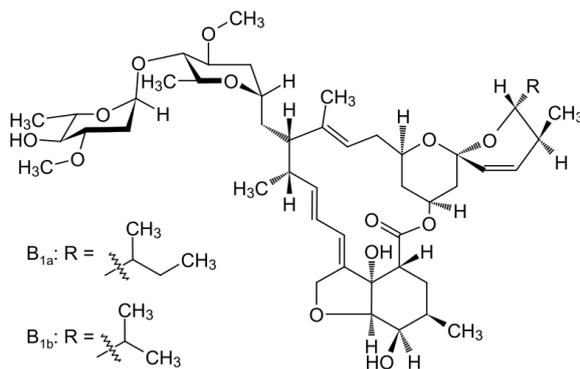


Figure 18 : Formule chimique de l'abamectine
 Source : Index of Common Names of pesticides

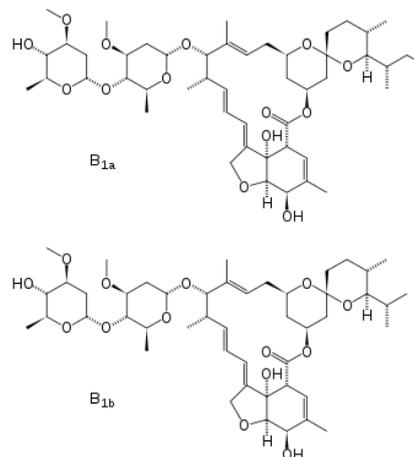


Figure 19 : Formule chimique de l'ivermectine
 Source : Index of Common Names of pesticides

$K_{oc} = 5000$ – Légèrement mobile

$\text{Log } K_{ow} = 4,4$ - Elevé

DT_{50} (typique) = 30 - Persistance modérée

$\text{DL}_{50} = 8,7 \text{ mg/kg}$ – Elevé (toxicité aiguë par voie orale chez les mammifères)

DJA = 0,0025 mg/ kg de poids corporel/jours

Classement toxicologique selon l'OMS :

NL – Non listé

8.1. Toxicocinétique et mécanismes d'action toxique

La pharmacocinétique de l'abamectine chez l'homme est assez peu connue. La voie respiratoire apparaît négligeable compte tenu de la très faible tension de vapeur de l'abamectine (0,0037 mPa à 25°C). Elle serait dégradée en milieu acide gastrique et l'absorption digestive resterait très faible.

En revanche, celle de l'ivermectine est bien connue : l'absorption orale porte sur 20 à 30 % de la dose ingérée, la fixation aux protéines plasmatiques est estimée à 10 % et il existe un faible passage de la barrière hémato-méningée. Elle présente un métabolisme hépatique avec excrétion fécale des métabolites. Sa demi-vie d'élimination est de l'ordre de 41 heures. Il existe cependant une légère excrétion du médicament dans le lait mais elle reste inférieure à 2%.

L'abamectine est très peu irritante pour la peau et les muqueuses, et non sensibilisante.

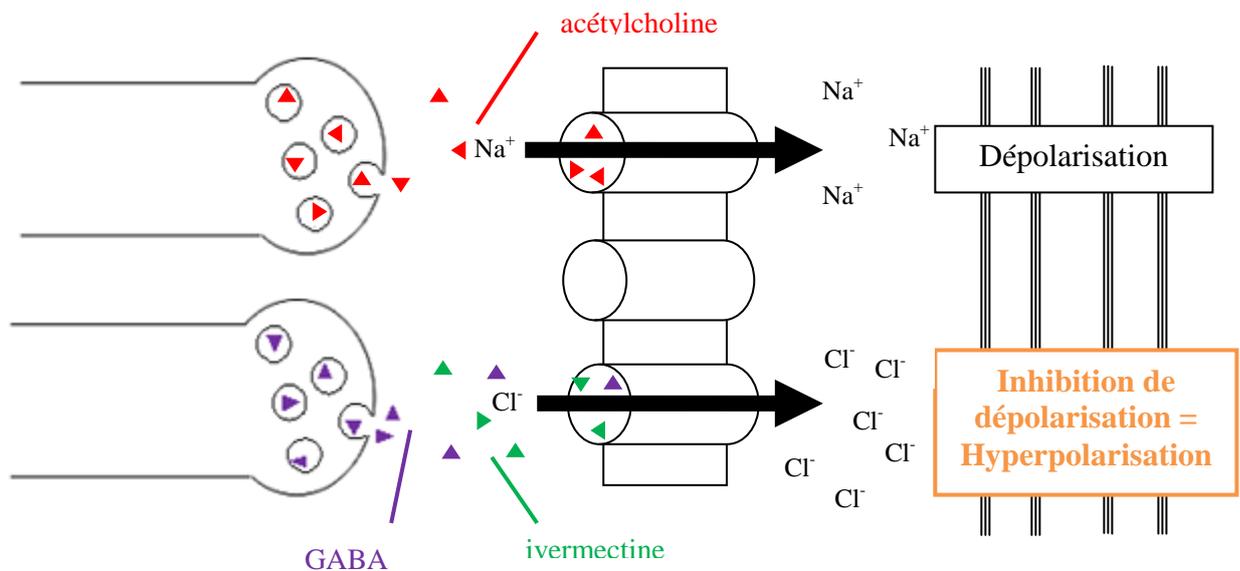


Figure 20 : Mode d'action des avermectines

Les avermectines sont des agonistes GABAergiques : leur interaction avec les canaux chlore-dépendants du récepteur provoque un afflux massif d'ions chlore dans la cellule, entraînant une hyperpolarisation des neurones bloquant la transmission post-synaptique, à l'origine de paralysies. Les troubles hémodynamiques seraient en relation avec une libération d'oxyde nitrique (NO). L'administration réitérée n'a mis en évidence aucun organe cible particulier. L'abamectine n'est pas génotoxique et les études de cancérogénèse animale sont négatives. Cependant à hautes doses, elle serait tératogène et pourrait avoir des effets sur la reproduction.

8.2. Intoxications professionnelles

La projection accidentelle sur la peau et/ou l'œil d'une spécialité à base d'abamectine peut provoquer une brûlure chimique liée essentiellement à l'excipient en cas de retard à la décontamination. La prise en charge repose alors sur un lavage précoce, abondant et prolongé à l'eau courante. Des cas d'injections parentérales accidentelles d'ivermectine ont été signalés chez des vétérinaires. Les symptômes se limitent à une douleur au point d'injection, en rapport avec les solvants. (3)

9. Fipronil, Imidaclopride et Thiaméthoxame

Ces trois substances actives ont en commun des doses d'emploi particulièrement faibles comparées aux insecticides classiques, un large spectre d'action (par contact et ingestion) sur de très nombreuses espèces et surtout une forte notoriété en rapport avec leur écotoxicité supposée. Cependant leur retentissement présumé sur les populations d'abeilles a conduit à des restrictions d'emploi, alors que ces insecticides sont pourtant intéressants du point de vue de la santé des applicateurs.

9.1. Fipronil

Le fipronil, découvert en 1987, est commercialisé en France depuis 1995. Il bénéficiait jusqu'en 2003 d'une autorisation de mise sur le marché pour le traitement des semences (blé, seigle, maïs, riz et tournesol), des sols (avant semis de maïs, tournesol, betteraves ; sols des bananeraies) ainsi que des locaux de stockage. Ses usages agricoles sont maintenant limités au traitement des sols contre les fourmis (microgranulés à 0,003 %). Le fipronil est utilisé par les professionnels de la désinsectisation : traitements préventifs des sols et curatifs des murs contre les termites, appâts prêts à l'emploi contre les cafards. Des préparations anti-fourmis et anti-cafards à usage ménager (0,02 à 0,05 %) ainsi que des aérosols contre les nids de guêpes et de frelons (dosés de 0,08 à 0,25 g/l) sont disponibles pour les particuliers.

Enfin, le fipronil est le principe actif de spécialités vétérinaires contre les tiques et les puces de chiens et des chats (gamme Frontline®, Fiprokil®).

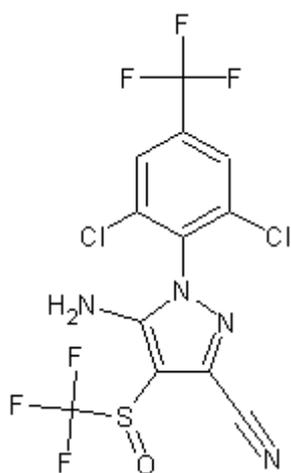


Figure 21 : Formule chimique du fipronil
Source : Index of Common Names of pesticides



T



N

$K_{oc} = 749$ – Légèrement mobile

$\log K_{ow} = 3,75$ - Elevé

DT_{50} (typique) = 142 jours – Persistant

$DL_{50} = 92$ mg/kg – Elevé (toxicité aiguë par voie orale chez les mammifères)

DJA = 0,0002 mg/ kg de poids corporel/jours

Classement toxicologique selon l'OMS :

II - Dangersité modérée

9.1.1. Toxicocinétique et mécanismes d'action toxique

Le fipronil pénètre faiblement à travers la peau (*in vitro*, l'absorption est comprise entre 0,01 et 1% de la dose déposée sur les téguments après huit heures). Compte tenu de sa faible tension de vapeur (0,002 mPa à 25°C), l'exposition par voie respiratoire est négligeable. Cependant, de fines poussières peuvent être inhalées et dégluties par la suite. Il existe une importante absorption digestive (près de 90% de la dose ingérée). Il est biotransformé au niveau hépatique par le CYP 3A4 pour donner de nombreux métabolites appelés aussi fiproles, notamment la fipronil-sulfone. Les fiproles sont en partie accumulés dans les graisses puis éliminés principalement par voie biliaire, et plus rarement par voie urinaire. L'existence d'un relargage à partir des tissus graisseux et d'un cycle entéro-hépatique entraîne une demi-vie plasmatique comprise entre six et dix jours.

Le fipronil n'est pas irritant pour la peau et les muqueuses, ni sensibilisant mais sa toxicité aiguë est importante. Il peut alors entraîner des troubles de la marche et des postures, une léthargie, des tremblements et des convulsions. Les manifestations neurologiques sont liées à une hyperexcitabilité du système nerveux central suite à l'inhibition non compétitive et réversible d'une sous-unité du récepteur GABA. L'affinité du fipronil pour les récepteurs GABA des insectes est environ mille fois supérieure à celle pour les récepteurs humains. Ces manifestations peuvent être prévenues par l'administration de benzodiazépines ou de phénobarbital. Une administration répétée de fipronil déclenche les mêmes symptômes par accumulation de l'insecticide dans l'organisme. Le fipronil est suspecté d'être perturbateur endocrinien. Des essais de toxicité chez le rat ont mis en évidence des effets thyroïdiens (hypertrophie, hyperplasie des cellules folliculaires thyroïdiennes, voire carcinogénèse thyroïdienne) (25). *In vitro*, le fipronil n'est pas génotoxique.

9.1.2. Exposition environnementale

Selon un rapport d'évaluation conjoint AFSSA/AFSSE, l'exposition de la population générale au fipronil par le biais des résidus alimentaires est très inférieure à la dose journalière admissible. (26)

9.1.3. Intoxications professionnelles

Au niveau oculaire, la projection d'une suspension de fipronil à usage phytosanitaire entraîne une irritation conjonctivale transitoire.

Une évaluation de l'exposition des toiletteurs de chiens par dosage des résidus de fipronil sur les gants portés lors des soins avec Frontline® a montré que l'insecticide persiste sur le pelage du chien près d'un mois et peut être transféré sur la peau lors de contact répétés sans protection. (3)

9.2. Imidaclopride

Découvert en 1984, l'imidaclopride est un analogue structural de la nicotine. Doué d'activité systémique, il persiste dans les végétaux. Il bénéficie depuis 1990 en France d'une autorisation de mise sur le marché pour le traitement des parties aériennes (arbres fruitiers, rosiers) et des semences de betterave. Toutefois, il a fait l'objet de mesures de suspension d'emploi pour le traitement des semences de tournesols et d'interdiction d'utilisation pour le traitement des semences de maïs. L'imidaclopride est parfois associé à de la téfluthrine, à des fongicides triazolés ou à de l'antraquinone pour le traitement des semences.

L'imidaclopride est aussi le principe actif de spécialités vétérinaires contre les puces des chiens et des chats (gamme Advantage®, Advantix®) ; on le retrouve également dans des aérosols et appâts anti-mouches, très faiblement dosés (0,025 à 0,05 %).

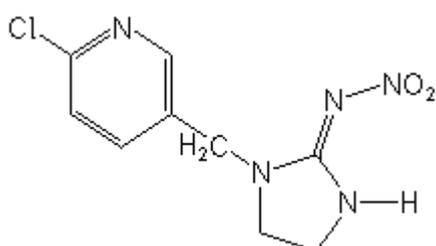


Figure 22 : Formule chimique de l'imidaclopride
Source : Index of Common Names of pesticides



Attention

H302

$K_{oc} = 247$ – Moyennement mobile

$\log K_{ow} = 0.57$ - Faible

DT_{50} (typique) = 191 jours - Persistant

$DL_{50} = 131$ mg/kg – Modéré (toxicité aiguë par voie orale chez les mammifères)

DJA = 0,06 mg/ kg de poids corporel/jours

Classement toxicologique selon l'OMS :

II - Dangersité modérée

9.2.1. Toxicocinétique et mécanismes d'action toxique

La pénétration par voie cutanée de l'imidaclopride semble très faible, tout comme par voie respiratoire de par la très faible volatilité de la molécule (4.10^{-7} mPa à 25°C). L'absorption digestive est complète et rapide, l'insecticide est ensuite métabolisé au niveau hépatique puis éliminé principalement par voie fécale (70 %) mais aussi urinaire (20-30 %). Plus de 95 % d'une dose ingérée par voie orale sont éliminés en moins de 48 heures en raison de la non-accumulation dans l'organisme. De plus, l'imidaclopride ne passe pas ou très peu à travers la barrière hémato-méningée.

L'imidaclopride n'est pas irritant pour la peau et les muqueuses, ni sensibilisant. Une intoxication aiguë entraîne une apathie, des tremblements avec ataxie, une hypothermie et un arrêt respiratoire. Ces symptômes sont liés à une inhibition de la transmission de l'influx nerveux au niveau des synapses cholinergiques en se liant de manière irréversible aux récepteurs nicotiques post-synaptiques de l'acétylcholine. Des doses importantes peuvent entraîner une élévation du cholestérol sanguin et une augmentation des lésions thyroïdiennes. L'imidaclopride n'est pas mutagène sur test bactérien et les études de cancérogénèse animale sont négatives.

La forte toxicité de l'imidaclopride ou du thiaméthoxame pour les insectes s'explique par la prédominance des récepteurs nicotiques dans ces espèces et par l'affinité des molécules pour les sous-types de récepteurs impliqués.

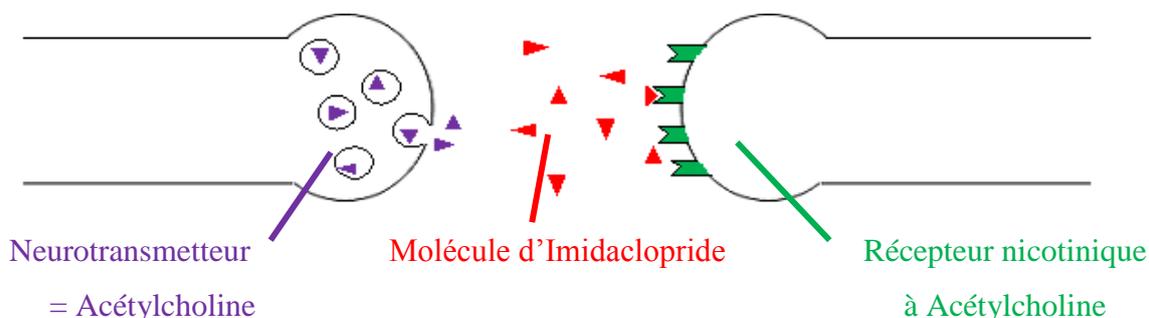


Figure 23 : Mode d'action de l'imidaclopride

9.2.2. Intoxications professionnelles

En cas de retard à la décontamination, une projection accidentelle d'imidaclopride peut provoquer une brûlure chimique au niveau cutané ou oculaire, liée essentiellement aux solvants.

La prise en charge repose principalement sur un lavage précoce, abondant et prolongé à l'eau courante.

9.3. Thiaméthoxame

Le thiaméthoxame ou thiamétoxam (ISO) est un insecticide systémique à large spectre appartenant à la classe chimique des néonicotinoïdes, une famille de neurotoxiques, tout comme l'imidaclopride. Il est utilisé dans le cadre de la lutte contre les taupins et les pucerons sur les semences de maïs et de colza. Il peut être pulvérisé sur les pommes de terre afin de lutter contre le doryphore, les pucerons et la cicadelle. Il est aussi appliqué sur les arbres à fruits à pépins pour lutter contre le charançon de la prune, la mineuse marbrée, le puceron rose du pommier, le psylle du poirier et la punaise de la molène.

Le thiaméthoxame pénètre dans les feuilles et se déplace dans le système de translocation de la plante ; il affecte les insectes par contact et par ingestion. Il agit sur le système nerveux central des insectes en produisant des tremblements, une perte de coordination, un arrêt irréversible de l'alimentation et, finalement, la mort de l'insecte. Il est efficace à tous les stades de vie de l'insecte, sauf au stade de l'œuf.

Le thiaméthoxame a été inscrit sur l'Annexe I de la Directive 91/414/CEE en 2007.

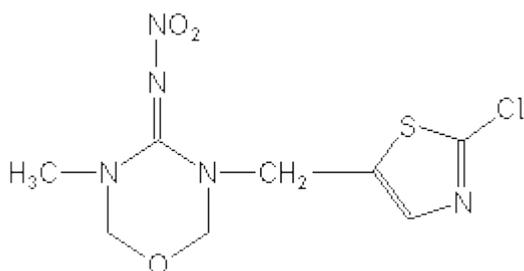


Figure 24 : Formule chimique du thiaméthoxame
Source : Index of Common Names of pesticides

Classement toxicologique selon l'OMS :
NL – non listé



Attention
H302, H410

$K_{oc} = 70$ - Mobile

$\text{Log } K_{ow} = -0,13$ - Faible

DT_{50} (typique) = 50 jours – Persistance modérée

$\text{DL}_{50} = > 1563 \text{ mg/kg}$ - Modérée (toxicité aiguë par
voie orale chez les mammifères)

DJA = $0,004 \text{ mg/kg}$ de poids corporel/jours

Pression de vapeur = $6,60 \cdot 10^{-6} \text{ mPa}$

9.3.1. Toxicocinétique et mécanismes d'action toxique

La toxicocinétique et le métabolisme du thiaméthoxame ont été évalués chez le rat et la souris. Il est principalement excrété par l'urine (84 à 95 %) mais aussi, plus faiblement, par les matières fécales (2,5 à 6 %).

Le thiaméthoxame est un agoniste des récepteurs nicotiniques post-synaptiques de l'acétylcholine, comme l'imidaclopride. Il présente une toxicité extrême et non-sélective pour tous les insectes en agissant par ingestion ou par simple contact.

9.3.2. Exposition environnementale

L'exposition au thiaméthoxame peut se produire par le biais du régime alimentaire (aliments et eau) ou lors de la manipulation ou de l'application du produit.

Le risque alimentaire chronique que présente le thiaméthoxame n'est pas préoccupant, et ce, pour aucune des populations.

Il est peu probable qu'une dose unique de thiaméthoxame provoque des effets aigus sur la santé au sein de la population générale (y compris les nourrissons et les enfants).

9.3.3. Intoxications professionnelles

Les travailleurs retournant dans les champs traités pour effectuer des tâches de taille, de dépistage, d'irrigation avec lance manuelle, de récolte manuelle et d'éclaircissage peuvent être exposés aux résidus foliaires de l'insecticide. La principale voie d'exposition est la voie cutanée, par contact avec le feuillage traité, mais l'homme peut aussi être exposé directement par inhalation des aérosols lors de la pulvérisation.

En laboratoire, et au delà d'une certaine dose, le thiaméthoxame affecte le foie, les reins et le système nerveux des animaux qui y sont exposés. Il est irritant pour les yeux et la peau des animaux testés.

Lors d'administration chez des femelles gestantes, il provoque des effets chez les petits à des doses qui ne causent pas d'effets chez la mère, indiquant de ce fait que les petits sont plus sensibles au thiaméthoxame que les animaux adultes. Il ne cause pas le cancer chez le rat mais provoque la formation de tumeurs chez la souris. Toutefois, on ne prévoit pas que ce processus de cancérogénèse chez la souris soit transposable à l'homme dans des conditions typiques d'exposition au produit. Le degré d'exposition de l'homme est bien inférieur à la plus faible dose à laquelle ces effets ont été constatés lors des essais sur les animaux. Le thiaméthoxame ne s'avère pas génotoxique. (27)

10. Organostanniques

Certains dérivés organiques de l'étain sont encore employés en France comme acaricides et miticides par contact et/ou ingestion, pour le traitement du maïs, de la vigne, des arbres fruitiers, des cultures légumières et ornementales.

Les dérivés du triphényle-étain sont de très puissants biocides et ils ont longtemps été utilisés dans les peintures, la pâte à papier, les bains de traitement de peaux et les produits de protection du bois. Cependant ils sont interdits depuis 2003 dans les peintures marines antisalissures destinées à préserver les coques de bateaux et les structures immergées, de la prolifération des algues et de la fixation de crustacés et mollusques. Le tributyle-étain relargué par ces peintures se comportait comme perturbateur endocrinien (inhibition complète de la fécondation à partir d'environ 100 g/l, anomalie de développement des embryons et larves à partir d'environ 2 g/l, et perturbations de la croissance larvaire dès 20 ng/l) d'où une chute de la production de coquillages.

Ces effets bien connus chez l'animal font du triphényle-étain l'un des produits immunotoxiques de référence. En effet, l'atrophie thymique qu'il provoque chez le rat s'observe avant tout autre signe de toxicité, notamment de neurotoxicité. L'immunotoxicité des pesticides reste mal connue. Les données disponibles décrivent des effets plus ou moins marqués chez l'animal, plus rarement chez l'homme. L'essentiel des travaux actuels consacrés à l'étude de l'impact des pesticides sur le système immunitaire vise à établir un impact éventuel sur certains paramètres immunologiques. (28)

10.1. Toxicocinétique et mécanismes d'action toxique

La cinétique des insecticides organostanniques chez l'homme est très mal connue. Il existerait une importante pénétration cutanée sur peau saine, favorisée par les solvants organiques associés et la voie respiratoire serait négligeable, compte tenu de la faible tension de vapeur des molécules. Les composés organiques de l'étain se distribuent dans tous les tissus, traversent la barrière placentaire et s'accumulent dans le foie et le cerveau. La biotransformation hépatique par les cytochromes P-450 produit de l'étain inorganique et de nombreux métabolites excrétés principalement dans les selles, et parfois dans les urines.

Les insecticides organostanniques ne sont pas sensibilisants mais ils sont très irritants pour la peau et très fortement irritants pour l'œil et les muqueuses des voies aériennes.

10.2. Intoxications professionnelles

Au niveau oculaire, une projection accidentelle d'une spécialité phytosanitaire impose un lavage abondant et prolongé à l'eau courante mais peut provoquer une intense conjonctivite et parfois des opacités cornéennes séquellaires. De plus, des picotements et une rougeur oculaire peuvent apparaître après une pulvérisation sans protections. En l'absence de décontamination immédiate, la projection sur la peau peut entraîner une brûlure chimique retardée à type de dermite bulleuse et une pulvérisation sans protections peut se traduire par un érythème des zones exposées, une rhinite, une gêne respiratoire avec toux. Les organostanniques ne semblent cependant pas allergisants que ce soit au niveau cutané ou au niveau respiratoire.

L'ingestion accidentelle ou plus souvent volontaire de ces spécialités phytosanitaires se traduit par des troubles digestifs constants (vomissements, douleurs abdominales, diarrhées), une encéphalopathie d'expression clinique variable, une cytolyse hépatique modérée, une atteinte rénale et une leucopénie inconstantes, ainsi qu'une neuropathie périphérique d'installation différée. La prise en charge de ces intoxications est essentiellement symptomatique.

En France, la Valeur limite de Moyenne Exposition (VME) de dérivés organiques de l'étain est de $0,1 \text{ mg/m}^3$, la Valeur limite d'exposition à Court Terme (VLCT) de $0,2 \text{ mg/m}^3$. Si l'exposition est régulière, un dosage urinaire de l'étain (valeur normale chez les sujets non exposés de l'ordre de $1 \text{ } \mu\text{g/l}$) peut permettre d'évaluer la contamination des travailleurs mais aucun Indice Biologique d'Exposition (IBE) n'est actuellement défini. (3)

PARTIE III : Protection des utilisateurs et mesures de prévention

1. Stockage, préparation et élimination des produits dangereux

Les produits phytosanitaires dangereux doivent être stockés dans un local réservé à cet usage, frais, aéré ou ventilé et fermé à clef, où les produits sont rangés en fonction de leur famille et de leur ancienneté d'achat. Les étiquettes sont toujours lisibles et les transvasements proscrits. Les fiches de données de sécurité doivent être rassemblées et immédiatement disponibles.

Une station de préparation permet d'optimiser la phase critique que représente la préparation des bouillies mais aussi de gérer le nettoyage du matériel, la récupération des fonds de cuve...

Les emballages et les produits non utilisés doivent être éliminés par des circuits spécialisés. Depuis le décret du 18 avril 2002, la mise dans la filière des ordures ménagères des emballages vides rincés n'est plus admise. Les produits périmés ou qui ne seront plus utilisés ne doivent pas rester stockés indéfiniment chez l'utilisateur. Leur récupération oblige les collectes organisées, ponctuelles, en lien avec les distributeurs et les rares entreprises équipées pour traiter ces déchets.

Enfin, toujours pour réduire l'exposition, il ne faut pas oublier l'importance du choix des différents matériels de traitement, de leur équipement, de leur entretien et de leur étalonnage.

2. Mesures collectives de réduction de l'exposition

Ces mesures sont particulièrement développées dans le cadre du Plan Ecophyto 2018. Initié à la suite du Grenelle Environnement, le plan Ecophyto 2018 vise à réduire progressivement l'usage des pesticides en France, de 50 % si possible, d'ici à 2018.

Les trois mesures phares du plan sont :

- La diffusion des « bonnes pratiques agricoles » : Le choix d'un produit pour sa moindre toxicité pour l'homme, l'animal et l'environnement et la lecture attentive de l'étiquette pour le respect des indications, des doses, des délais avant récolte, du mode de préparation...sont essentiels pour utiliser les pesticides dans des conditions sécuritaires optimales.
- La surveillance de l'état de santé des cultures pour traiter au plus juste : Plus de 2700 observateurs, regroupés au sein du réseau d'épidémiologie-surveillance régional, suivent les cultures pour réaliser des bulletins de santé du végétal. Ces bulletins, accessibles

gratuitement sur les sites Internet des directions régionales de l'alimentation, de l'agriculture et de la forêt (DRAAF), permettent aux agriculteurs de doser plus justement les pesticides en fonction de l'état de santé des cultures. Bien évidemment, des conditions météorologiques favorables sont très importantes pour obtenir la meilleure efficacité agronomique du traitement et pour limiter la dispersion des produits en dehors de leur cible (3). Dans ce contexte les traitements en vase clos (sous serres et dans les stations de semence), en dehors de la présence humaine chaque fois que ce sera techniquement possible, sont à privilégier.

- La formation des professionnels : le Certiphyto. Cette formation pour une meilleure utilisation des pesticides, d'une durée de 2 à 3 jours, s'adresse à tous les acteurs de la filière : distributeurs, conseillers et applicateurs. Ainsi depuis septembre 2010, plus de 130 000 professionnels ont obtenu cette certification qui sera obligatoire en 2014. Cette démarche permet également de sensibiliser les utilisateurs non professionnels par l'intermédiaire des conseillers lors des ventes au public.

3. Mesures d'hygiène individuelle

L'utilisateur doit appliquer scrupuleusement certaines interdictions (ne pas fumer, boire ou manger) lorsqu'il peut être en contact avec des produits phytosanitaires pour éviter de porter des doigts souillés aux lèvres et une pénétration des produits par voie digestive. Il doit aussi appliquer certaines règles d'hygiène comme se laver correctement les mains ou toute autre région du corps s'il y a eu le moindre contact avec le produit.

Ce sont des mesures d'hygiène élémentaires mais elles peuvent être difficiles à mettre en œuvre si l'opérateur ne dispose pas en permanence d'une réserve d'eau propre.

4. Mesures de protection individuelle

Des vêtements de travail spécifiques doivent être réservés à l'utilisation des produits phytosanitaires : ciré imperméable, combinaison en coton ou en matière synthétique en privilégiant des Equipements de Protection Individuelle (EPI) de type 5-6, c'est-à-dire étanches aux particules et aux aérosols. Ces vêtements devront être à usage unique, à défaut ils seront lavés après chaque utilisation.

Les mains, principale source de contamination, seront protégées par des gants imperméables en nitrile ou en néoprène au moment de la préparation des bouillies et lors de toute intervention sur le pulvérisateur...

Il faut également penser à protéger les yeux, la tête et le cou, s'il y a un risque de retombée des produits.

Protection respiratoire

Pour protéger efficacement l'utilisateur, il faut utiliser des masques respiratoires filtrants adaptés aux caractéristiques des contaminants. La protection respiratoire peut être :

- de type antiparticules (P ou FFP) de classe 2 ou préférentiellement de classe 3, protection vis-à-vis des aérosols solides et liquides et des grosses poussières. Ces filtres servent à épurer l'air inspiré à travers les équipements de protection respiratoire ou introduit dans les cabines des tracteurs ;
- de type combiné (A) associant un filtre pour les poussières et un filtre généralement constitué de charbon actif non imprégné pour adsorber notamment les émanations éventuelles de vapeurs organiques dont la température d'ébullition est supérieure à 65°C. Le masque est, dans ce dernier cas, à cartouche A/P. Les filtres combinés A2/P3 représentent un très bon niveau d'efficacité lors de l'application de traitements sur les cultures ou les semences.

Il peut parfois être judicieux de disposer en amont un étage de filtration (de type média non tissé) des poussières grossières et des grosses gouttes de liquide. Car ces éléments accélèrent le colmatage des autres filtres et sont susceptibles de les endommager.



Figure 25 : Masque FFP2



Figure 26 : Demi-masque A2/P3



Figure 27 : Masque complet A2/P3

Le quart- ou le demi-masque ne recouvrent que le nez et la bouche ; le masque complet protège en plus les yeux. La cagoule à adduction d'air recouvrant toute la tête améliore le confort de l'utilisateur mais nécessite des changements plus fréquents des cartouches filtrantes, du fait de l'important débit d'air.

En pratique, il est conseillé de vérifier la date limite d'utilisation et de changer la cartouche à la moindre perception de l'odeur de la substance ou si la respiration devient plus

difficile. Entre chaque utilisation, les masques doivent être nettoyés-désinfectés et stockés à distance des produits phytosanitaires et d'une source de chaleur.

En définitive, la complexité et les contraintes de la protection respiratoire représentent des raisons supplémentaires pour ne l'utiliser qu'à bon escient (produits volatils et/ou concentrés, visage à proximité du brouillard de pulvérisation) et privilégier l'hygiène corporelle et la protection cutanée.

Protection vis-à-vis des cancérogènes, mutagènes ou toxiques pour la reproduction

La protection des salariés exposés aux cancérogènes, mutagènes ou toxiques pour la reproduction de catégories 1 et 2 (CMR 1-2) ainsi que la protection des personnes exposées à des agents chimiques dangereux relèvent du Code du travail qui pose le principe de hiérarchisation des actions. La protection des salariés ainsi exposés est fondée sur l'obligation d'évaluation du risque par l'employeur (Décret n° 2001-97 du 1er février 2001 établissant les règles particulières de prévention des risques cancérogènes, mutagènes ou toxiques pour la reproduction).

La première démarche est la recherche de la suppression du risque c'est-à-dire de l'exposition. Lorsque l'exposition ne peut être supprimée, l'employeur doit procéder à la recherche de substitution en remplaçant soit les agents chimiques dangereux concernés, soit le procédé de travail par un procédé non ou moins dangereux. A défaut, des mesures de protection collective doivent être mises en place voire des équipements de protection individuelle (EPI), lorsque ces dernières s'avèrent insuffisantes ou impossibles à mettre en œuvre.

La traçabilité des expositions est mise en place au travers de l'obligation de rédaction de fiches d'exposition par l'employeur et d'attestations établies par ce dernier et par le médecin du travail lors du départ du salarié de l'entreprise.

5. Non-affectation de certaines catégories de personnel à des postes les exposant aux produits phytosanitaires

Les travailleurs de moins de 18 ans ont l'interdiction d'occuper des postes les exposant à des produits phytosanitaires nécessitant le port d'équipements de protection. Les femmes enceintes ne doivent pas être exposées aux produits phytosanitaires pouvant provoquer des altérations génétiques héréditaires ou des malformations congénitales.

L'employeur est tenu d'assurer une formation annuelle pour les salariés exposés et doit leur fournir un document d'informations sur les risques et les précautions à prendre.

6. Formation du personnel aux risques liés aux produits phytosanitaires

L'employeur veille à ce que les travailleurs ainsi que le Comité d'Hygiène, de Sécurité et des Conditions de Travail ou, à défaut, les délégués du personnel reçoivent régulièrement des informations sur les agents chimiques dangereux se trouvant sur le lieu de travail (noms, risques pour la santé et la sécurité, et le cas échéant, valeurs limites d'exposition professionnelle et valeurs limites biologiques). L'employeur s'assure que les salariés aient accès aux fiches de données de sécurité pourvues par le fournisseur des agents chimiques ; et qu'ils reçoivent une formation sur les précautions à prendre pour assurer leur protection et sur les mesures d'hygiène à respecter. (5)

La formation du salarié doit théoriquement permettre de limiter au strict minimum son exposition aux produits.

7. Surveillance médicale renforcée = Démarche pratique pour le médecin du travail

Les salariés exposés doivent faire l'objet d'une surveillance médicale renforcée et notamment d'un suivi médical annuel. Tout salarié qui se déclare incommodé par des produits phytosanitaires ou qui le demande devra également être examiné par le médecin du travail.

Pour évaluer le risque encouru par les salariés, le médecin du travail doit identifier la nature et la composition des produits utilisés ainsi que leurs modalités d'emploi. Pour cela, il s'aidera des fiches de données de sécurité fournies par l'employeur, de l'Index Phytosanitaire ainsi que du catalogue en ligne du ministère de l'Agriculture et de la Pêche. (5)

8. Délais avant intervention

L'intervention sur les cultures traitées peut être à l'origine de contamination voire d'intoxication des travailleurs : ce risque n'est pas négligeable. Un arrêté du 12 septembre 2006 est venu préciser les délais minimum à respecter pour intervenir sur des cultures traitées :

- six heures en milieu ouvert ;
- huit heures en milieu clos (serres et tunnels);
- 24 heures en cas de traitement par un produit classé Xi (irritant) avec les phrases de risques R 36, R 38 ou R 41 ;
- 48 heures en cas de traitement par un produit classé R 42 ou R 43 (sensibilisant).

CONCLUSION

A ce jour, il existe une probable association, faible mais relativement constante, entre utilisation d'insecticides, notamment la roténone en milieu agricole, et risque de survenue d'une maladie de Parkinson. Cependant, d'autres facteurs présents dans l'environnement agricole (virus animaux, mycotoxines et toxines des bactéries telluriques, mode de vie...) pourraient également être impliqués.

Si l'on se réfère aux différentes classifications internationales, on remarque le faible nombre de pesticides classés comme cancérigènes ou mutagènes. Toutefois, le nombre de pesticides auxquels le Centre International de Recherche sur le Cancer n'a pas pu attribuer un classement (catégorie III) ou qui n'ont pas fait l'objet d'évaluations par d'autres institutions reste, à ce jour, très important.

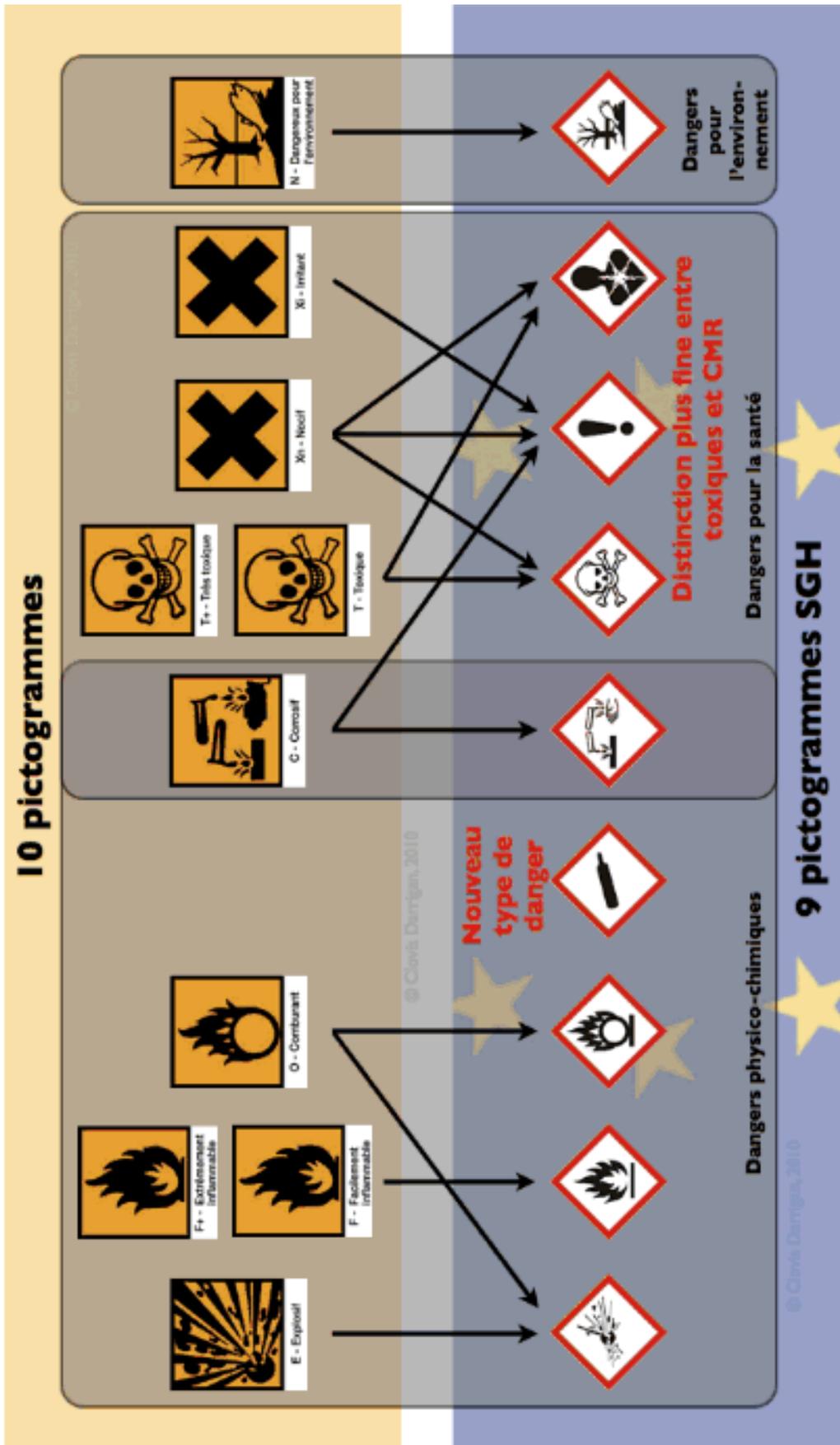
De nombreuses études tendent à montrer qu'il existe un excès de risque de cancer de la prostate dans les populations agricoles et/ou résidant dans un milieu rural par rapport à la population générale. Mais, l'hypothèse qu'un tel excès de risque soit lié à l'utilisation d'insecticides n'a pas encore été formellement démontrée.

De même, l'existence d'un lien entre exposition professionnelle aux produits phytosanitaires et troubles de la fertilité chez l'homme et issue de la grossesse chez la femme enceinte n'est pas établi. En attendant, il convient de réaliser une évaluation individualisée du risque et de développer le suivi des grossesses exposées.

L'utilisation professionnelle des produits phytosanitaires a souvent été mise en cause par différentes études menées sur la recherche des facteurs de risques professionnels, sans toujours pouvoir donner de résultats concordants, ce qui montre la difficulté d'évaluer le pouvoir cancérigène, mutagène ou reprotoxique des substances retrouvées dans ces produits phytosanitaires.

Les actions entreprises actuellement en terme de Santé Publique (formation des professionnels, information du public, Plan Ecophyto 2018,...) visent à permettre d'évaluer de façon objective le niveau d'exposition des personnes et des produits alimentaires, répondant ainsi aux attentes des consommateurs et de la population.

ANNEXES



Annexe 1 : Tableau de correspondance entre anciens et nouveaux pictogrammes

Annexe 2 : Mentions de danger

H2xx : dangers physiques

H200 : Explosif instable.

H201 : Explosif ; danger d'explosion en masse.

H202 : Explosif ; danger sérieux de projection.

H203 : Explosif ; danger d'incendie, d'effet de souffle ou de projection.

H204 : Danger d'incendie ou de projection.

H205 : Danger d'explosion en masse en cas d'incendie.

H220 : Gaz extrêmement inflammable.

H221 : Gaz inflammable.

H222 : Aérosol extrêmement inflammable.

H223 : Aérosol inflammable.

H224 : Liquide et vapeurs extrêmement inflammables.

H225 : Liquide et vapeurs très inflammables.

H226 : Liquide et vapeurs inflammables.

H228 : Matière solide inflammable.

H240 : Peut exploser sous l'effet de la chaleur.

H241 : Peut s'enflammer ou exploser sous l'effet de la chaleur.

H242 : Peut s'enflammer sous l'effet de la chaleur.

H250 : S'enflamme spontanément au contact de l'air.

H251 : Matière auto-échauffante ; peut s'enflammer.

H252 : Matière auto-échauffante en grandes quantités ; peut s'enflammer.

H260 : Dégage au contact de l'eau des gaz inflammables qui peuvent s'enflammer spontanément.

H261 : Dégage au contact de l'eau des gaz inflammables.

H270 : Peut provoquer ou aggraver un incendie ; comburant.

H271 : Peut provoquer un incendie ou une explosion ; comburant puissant.

H272 : Peut aggraver un incendie ; comburant.

H280 : Contient un gaz sous pression ; peut exploser sous l'effet de la chaleur.

H281 : Contient un gaz réfrigéré ; peut causer des brûlures ou blessures cryogéniques.

H290 : Peut être corrosif pour les métaux.

H3xx : dangers pour la santé

H300 : Mortel en cas d'ingestion.

H301 : Toxique en cas d'ingestion.

H302 : Nocif en cas d'ingestion.

H304 : Peut être mortel en cas d'ingestion et de pénétration dans les voies respiratoires.

H310 : Mortel par contact cutané.

H311 : Toxique par contact cutané.

H312 : Nocif par contact cutané.

H314 : Provoque des brûlures de la peau et des lésions oculaires graves.

H315 : Provoque une irritation cutanée.

H317 : Peut provoquer une allergie cutanée.

H318 : Provoque des lésions oculaires graves.

H319 : Provoque une sévère irritation des yeux.

H330 : Mortel par inhalation.

H331 : Toxique par inhalation.

H332 : Nocif par inhalation.

H334 : Peut provoquer des symptômes allergiques ou d'asthme ou des difficultés respiratoires par inhalation.

H335 : Peut irriter les voies respiratoires.

H336 : Peut provoquer somnolence ou vertiges.

H340 : Peut induire des anomalies génétiques *<indiquer la voie d'exposition s'il est formellement prouvé qu'aucune autre voie d'exposition ne conduit au même danger>*.

H341 : Susceptible d'induire des anomalies génétiques *<indiquer la voie d'exposition s'il est formellement prouvé qu'aucune autre voie d'exposition ne conduit au même danger>*.

H350 : Peut provoquer le cancer *<indiquer la voie d'exposition s'il est formellement prouvé qu'aucune autre voie d'exposition ne conduit au même danger>*.

H350i : Peut provoquer le cancer par inhalation.

H351 : Susceptible de provoquer le cancer *<indiquer la voie d'exposition s'il est formellement prouvé qu'aucune autre voie d'exposition ne conduit au même danger>*.

H360 : Peut nuire à la fertilité ou au fœtus *<indiquer l'effet spécifique s'il est connu>*
<indiquer la voie d'exposition s'il est formellement prouvé qu'aucune autre voie d'exposition ne conduit au même danger>.

H360F : Peut nuire à la fertilité.

H360D : Peut nuire au fœtus.

H360FD : Peut nuire à la fertilité. Peut nuire au fœtus.

H360Fd : Peut nuire à la fertilité. Susceptible de nuire au fœtus.

H360Df : Peut nuire au fœtus. Susceptible de nuire à la fertilité.

H361 : Susceptible de nuire à la fertilité ou au fœtus *<indiquer l'effet s'il est connu>*
<indiquer la voie d'exposition s'il est formellement prouvé qu'aucune autre voie d'exposition ne conduit au même danger>.

H361f : Susceptible de nuire à la fertilité

H361d : Susceptible de nuire au fœtus

H361fd : Susceptible de nuire à la fertilité. Susceptible de nuire au fœtus.

H362 : Peut être nocif pour les bébés nourris au lait maternel.

H370 : Risque avéré d'effets graves pour les organes *<ou indiquer tous les organes affectés, s'ils sont connus>* *<indiquer la voie d'exposition s'il est formellement prouvé qu'aucune autre voie d'exposition ne conduit au même danger>*.

H371 : Risque présumé d'effets graves pour les organes *<ou indiquer tous les organes affectés, s'ils sont connus>* *<indiquer la voie d'exposition s'il est formellement prouvé qu'aucune autre voie d'exposition ne conduit au même danger>*.

H372 : Risque avéré d'effets graves pour les organes *<indiquer tous les organes affectés, s'ils sont connus>* à la suite d'expositions répétées ou d'une exposition prolongée *<indiquer la voie d'exposition s'il est formellement prouvé qu'aucune autre voie d'exposition ne conduit au même danger>*.

H373 : Risque présumé d'effets graves pour les organes *<indiquer tous les organes affectés, s'ils sont connus>* à la suite d'expositions répétées ou d'une exposition prolongée *<indiquer la voie d'exposition s'il est formellement prouvé qu'aucune autre voie d'exposition ne conduit au même danger>*.

H300+H310 : Mortel par ingestion ou par contact cutané.

H300+H330 : Mortel par ingestion ou par inhalation.

H310+H330 : Mortel par contact cutané ou par inhalation.

H300+H310+H330 : Mortel par ingestion, par contact cutané ou par inhalation.

H301+H311 : Toxique par ingestion ou par contact cutané.

H301+H331 : Toxique par ingestion ou par inhalation.

H311+H331 : Toxique par contact cutané ou par inhalation.

H301+H311+H331 : Toxique par ingestion, par contact cutané ou par inhalation.

H302+H312 : Nocif en cas d'ingestion ou de contact cutané.

H302+H332 : Nocif en cas d'ingestion ou d'inhalation.

H312+H332 : Nocif en cas de contact cutané ou d'inhalation.

H302+H312+H332 : Nocif en cas d'ingestion, de contact cutané ou d'inhalation.

H4xx : dangers pour l'environnement

H400 : Très toxique pour les organismes aquatiques.

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

H411 : Toxique pour les organismes aquatiques, entraîne des effets néfastes à long terme.

H412 : Nocif pour les organismes aquatiques, entraîne des effets néfastes à long terme.

H413 : Peut être nocif à long terme pour les organismes aquatiques.

H420 : Nuit à la santé publique et à l'environnement en détruisant l'ozone dans la haute atmosphère.

Priorités de mentions

Conformément à l'article 26 du règlement CLP, afin de réduire le nombre de mentions de danger :

Si la mention H410 est attribuée, alors la mention H400 peut être omise.

Si la mention H314 est attribuée, alors la mention H318 peut être omise.

Annexe 3 : Informations additionnelles sur les dangers

1. Concernant certaines propriétés physiques et sanitaires

EUH001 : Explosif à l'état sec (correspondance directe avec la phrase de risque R1 du règlement CLP préexistant)

EUH006 : Danger d'explosion en contact ou sans contact avec l'air. (R6)

EUH014 : Réagit violemment au contact de l'eau. (R14)

EUH018 : Lors de l'utilisation, formation possible de mélange vapeur-air inflammable/explosif. (R18)

EUH019 : Peut former des peroxydes explosifs. (R19)

EUH044 : Risque d'explosion si chauffé en ambiance confinée. (R44)

EUH029 : Au contact de l'eau, dégage des gaz toxiques. (R29)

EUH031 : Au contact d'un acide, dégage un gaz toxique. (R31)

EUH032 : Au contact d'un acide, dégage un gaz très toxique. (R32)

EUH066 : L'exposition répétée peut provoquer dessèchement ou gerçures de la peau. (R66)

EUH070 : Toxiques par contact oculaire. (R39, R41)

EUH071 : Corrosif pour les voies respiratoires.

Note : dans la version du règlement CLP rectificatif publiée le 10 mars 2011, la mention EUH059 a été supprimée et remplacée par la mention de danger H420 de la classe Dangereux pour la couche d'ozone, catégorie 1.

2. Concernant certains mélanges contenant une substance dangereuse

EUH201 : Contient du plomb. Ne pas utiliser sur les objets susceptibles d'être mâchés ou sucés par des enfants.

EUH201A : Attention ! Contient du plomb.

EUH202 : Cyanoacrylate. Danger. Colle à la peau et aux yeux en quelques secondes. À conserver hors de portée des enfants.

EUH203 : Contient du chrome (VI). Peut déclencher une réaction allergique.

EUH204 : Contient des isocyanates. Peut produire une réaction allergique.

EUH205 : Contient des composés époxydiques. Peut produire une réaction allergique.

EUH206 : Attention ! Ne pas utiliser en combinaison avec d'autres produits. Peut libérer des gaz dangereux (chlore).

EUH207 : Attention ! Contient du cadmium. Des fumées dangereuses se développent pendant l'utilisation. Voir les informations fournies par le fabricant. Respecter les consignes de sécurité.

EUH208 : Contient du (de la) (nom de la substance sensibilisante). Peut produire une réaction allergique.

EUH209 : Peut devenir facilement inflammable en cours d'utilisation.

EUH209A : Peut devenir inflammable en cours d'utilisation.

EUH210 : Fiche de données de sécurité disponible sur demande.

3. Concernant les produits phytopharmaceutiques

EUH401 : Respectez les instructions d'utilisation afin d'éviter les risques pour la santé humaine et l'environnement.

Annexe 4 : Conseils de prudence

P1xx : conseils de prudence généraux

P101 : En cas de consultation d'un médecin, garder à disposition le récipient ou l'étiquette

P102 : Tenir hors de portée des enfants.

P103 : Lire l'étiquette avant utilisation.

P2xx : conseils de prudence de prévention

P201 : Se procurer les instructions avant l'utilisation.

P202 : Ne pas manipuler avant d'avoir lu et compris toutes les précautions de sécurité.

P210 : Tenir à l'écart de la chaleur/des étincelles/des flammes nues/des surfaces chaudes – Ne pas fumer.

P211 : Ne pas vaporiser sur une flamme nue ou sur toute autre source d'ignition.

P220 : Tenir/stocker à l'écart des vêtements/.../matières combustibles.

P221 : Prendre toutes précautions pour éviter de mélanger avec des matières combustibles/...

P222 : Ne pas laisser au contact de l'air.

P223 : Éviter tout contact avec l'eau, à cause du risque de réaction violente et d'inflammation spontanée.

P230 : Maintenir humidifié avec...

P231 : Manipuler sous gaz inerte.

P232 : Protéger de l'humidité.

P233 : Maintenir le récipient fermé de manière étanche.

P234 : Conserver uniquement dans le récipient d'origine.

P235 : Tenir au frais.

P240 : Mise à la terre/liaison équipotentielle du récipient et du matériel de réception.

P241 : Utiliser du matériel électrique/de ventilation/d'éclairage/.../ antidéflagrant.

P242 : Ne pas utiliser d'outils produisant des étincelles.

P243 : Prendre des mesures de précaution contre les décharges électrostatiques.

P244 : S'assurer de l'absence de graisse ou d'huile sur les soupapes de réduction.

P250 : Éviter les abrasions/les chocs/.../les frottements.

P251 : Récipient sous pression : ne pas perforer, ni brûler, même après usage.

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

P261 : Éviter de respirer les poussières/fumées/gaz/brouillards/vapeurs/aérosols.

P262 : Éviter tout contact avec les yeux, la peau ou les vêtements.

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

P264 : Se laver ... soigneusement après manipulation.

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

P271 : Utiliser seulement en plein air ou dans un endroit bien ventilé.

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.

P281 : Utiliser l'équipement de protection individuel requis.

P282 : Porter des gants isolants contre le froid/un équipement de protection des yeux/du visage.

P283 : Porter des vêtements résistant au feu/aux flammes/ignifuges.

P284 : Porter un équipement de protection respiratoire.

P285 : Lorsque la ventilation du local est insuffisante, porter un équipement de protection respiratoire.

P231+P232 : Manipuler sous gaz inerte. Protéger de l'humidité.

P235+P410 : Tenir au frais. Protéger du rayonnement solaire.

P3xx : conseils de prudence d'intervention

P301 : EN CAS D'INGESTION :

P302 : EN CAS DE CONTACT AVEC LA PEAU :

P303 : EN CAS DE CONTACT AVEC LA PEAU (ou les cheveux) :

P304 : EN CAS D'INHALATION :

P305 : EN CAS DE CONTACT AVEC LES YEUX :

P306 : EN CAS DE CONTACT AVEC LES VÊTEMENTS :

P307 : EN CAS d'exposition :

P308 : EN CAS d'exposition prouvée ou suspectée :

P309 : EN CAS d'exposition ou d'un malaise :

P310 : Appeler immédiatement un CENTRE ANTIPOISON ou un médecin.

P311 : Appeler un CENTRE ANTIPOISON ou un médecin.

P312 : Appeler un CENTRE ANTIPOISON ou un médecin en cas de malaise.

P313 : Consulter un médecin.

P314 : Consulter un médecin en cas de malaise.

P315 : Consulter immédiatement un médecin.

P320 : Un traitement spécifique est urgent (voir ... sur cette étiquette).

P321 : Traitement spécifique (voir ... sur cette étiquette).

P322 : Mesures spécifiques (voir ... sur cette étiquette).

P330 : Rincer la bouche.

P331 : NE PAS faire vomir.

P332 : En cas d'irritation cutanée :

P333 : En cas d'irritation/éruption cutanée :

P334 : Rincer à l'eau fraîche/poser une compresse humide.

P335 : Enlever avec précaution les particules déposées sur la peau.

P336 : Dégeler les parties gelées avec de l'eau tiède. Ne pas frotter les zones touchées.

P337 : Si l'irritation oculaire persiste :

P338 : Enlever les lentilles de contact si la victime en porte et si elles peuvent être facilement enlevées. Continuer à rincer.

P340 : Transporter la victime à l'extérieur et la maintenir au repos dans une position où elle peut confortablement respirer.

P341 : S'il y a difficulté à respirer, transporter la victime à l'extérieur et la maintenir au repos dans une position où elle peut confortablement respirer.

P342 : En cas de symptômes respiratoires :

P350 : Laver avec précaution et abondamment à l'eau et au savon.

P351 : Rincer avec précaution à l'eau pendant plusieurs minutes.

P352 : Laver abondamment à l'eau et au savon.

P353 : Rincer la peau à l'eau/se doucher.

P360 : Rincer immédiatement et abondamment avec de l'eau les vêtements contaminés et la peau avant de les enlever.

P361 : Enlever immédiatement les vêtements contaminés.

P362 : Enlever les vêtements contaminés et les laver avant réutilisation.

P363 : Laver les vêtements contaminés avant réutilisation.

P370 : En cas d'incendie :

P371 : En cas d'incendie important et s'il s'agit de grandes quantités :

P372 : Risque d'explosion en cas d'incendie.

P373 : NE PAS combattre l'incendie lorsque le feu atteint les explosifs.

P374 : Combattre l'incendie à distance en prenant les précautions normales.

P375 : Combattre l'incendie à distance à cause du risque d'explosion.

P376 : Obturer la fuite si cela peut se faire sans danger.

P377 : Fuite de gaz enflammé: Ne pas éteindre si la fuite ne peut pas être arrêtée sans danger.

P378 : Utiliser ... pour l'extinction.

P380 : Évacuer la zone.

P381 : Éliminer toutes les sources d'ignition si cela est faisable sans danger.

P390 : Absorber toute substance répandue pour éviter qu'elle attaque les matériaux environnants.

P391 : Recueillir le produit répandu.

P301+P310 : EN CAS D'INGESTION : appeler immédiatement un CENTRE ANTIPOISON ou un médecin.

P301+P312 : EN CAS D'INGESTION : appeler un CENTRE ANTIPOISON ou un médecin en cas de malaise.

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

P302+P334 : EN CAS DE CONTACT AVEC LA PEAU : rincer à l'eau fraîche/poser une compresse humide.

P302+P350 : EN CAS DE CONTACT AVEC LA PEAU : laver avec précaution et abondamment à l'eau et au savon.

P302+P352 : EN CAS DE CONTACT AVEC LA PEAU : laver abondamment à l'eau et au savon.

P303+P361+P353 : EN CAS DE CONTACT AVEC LA PEAU (ou les cheveux) : enlever immédiatement 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.

P304+P341 : EN CAS D'INHALATION : s'il y a difficulté à respirer, 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.

P306+P360 : EN CAS DE CONTACT AVEC LES VÊTEMENTS : rincer immédiatement et abondamment avec de l'eau les vêtements contaminés et la peau avant de les enlever.

P307+P311 : EN CAS d'exposition : appeler un CENTRE ANTIPOISON ou un médecin.

P308+P313 : EN CAS d'exposition prouvée ou suspectée : consulter un médecin.

P309+P311 : EN CAS d'exposition ou de malaise : appeler un CENTRE ANTIPOISON ou un médecin.

P332+P313 : En cas d'irritation cutanée : consulter un médecin.

P333+P313 : En cas d'irritation ou d'éruption cutanée : consulter un médecin.

P335+P334 : Enlever avec précaution les particules déposées sur la peau. Rincer à l'eau fraîche/poser une compresse humide.

P337+P313 : Si l'irritation oculaire persiste : consulter un médecin.

P342+P311 : En cas de symptômes respiratoires : appeler un CENTRE ANTIPOISON ou un médecin.

P370+P376 : En cas d'incendie : obturer la fuite si cela peut se faire sans danger.

P370+P378 : En cas d'incendie : utiliser ... pour l'extinction.

P370+P380 : En cas d'incendie : évacuer la zone.

P370+P380+P375 : En cas d'incendie : évacuer la zone. Combattre l'incendie à distance à cause du risque d'explosion.

P371+P380+P375 : En cas d'incendie important et s'il s'agit de grandes quantités : évacuer la zone. Combattre l'incendie à distance à cause du risque d'explosion.

P4xx : conseils de prudence de stockage

P401 : Stocker ...

P402 : Stocker dans un endroit sec.

P403 : Stocker dans un endroit bien ventilé.

P404 : Stocker dans un récipient fermé.

P405 : Garder sous clef.

P406 : Stocker dans un récipient résistant à la corrosion/récipient en ... avec doublure intérieure résistant à la corrosion.

P407 : Maintenir un intervalle d'air entre les piles/palettes.

P410 : Protéger du rayonnement solaire.

P411 : Stocker à une température ne dépassant pas ... °C / ... °F.

P412 : Ne pas exposer à une température supérieure à 50 °C / 122 °F.

P413 : Stocker les quantités en vrac de plus de ... kg / ... lb à une température ne dépassant pas ... °C / ... °F.

P420 : Stocker à l'écart des autres matières.

P422 : Stocker le contenu sous ...

P402+P404 : Stocker dans un endroit sec. Stocker dans un récipient fermé.

P403+P233 : Stocker dans un endroit bien ventilé. Maintenir le récipient fermé de manière étanche.

P403+P235 : Stocker dans un endroit bien ventilé. Tenir au frais.

P410+P403 : Protéger du rayonnement solaire. Stocker dans un endroit bien ventilé.

P410+P412 : Protéger du rayonnement solaire. Ne pas exposer à une température supérieure à 50 °C / 122 °F.

P411+P235 : Stocker à une température ne dépassant pas ... °C / ... °F. Tenir au frais.

P5xx : conseils de prudence d'élimination

P501 : Éliminer le contenu/réceptacle dans ...

P502 : Se reporter au fabricant/fournisseur pour des informations concernant la récupération/le recyclage.

Classes de danger	Catégories de danger	Pictogrammes	Mention d'avertissement	Mentions de danger	Conseils de prudence
<u>Substances ou mélanges corrosifs pour les métaux</u>	catégorie 1	X	X	X	X
<u>Gaz comburants</u>	catégorie 1			X	X
<u>Gaz sous pression</u>	<i>toutes</i>			X	X
<u>Liquides inflammables</u>	catégorie 2 ou 3			X	X
<u>Matières solides inflammables</u>	catégorie 1 ou 2			X	X
<u>Substances et mélanges autoréactifs</u>	types C à F			X	X
<u>Substances et mélanges auto-échauffants</u>	catégorie 2			X	X
<u>Substances et mélanges qui, au contact de l'eau, dégagent des gaz inflammables</u>	catégorie 1, 2 ou 3			X	X
<u>Liquides comburants</u>	catégorie 2 ou 3			X	X
<u>Matières solides comburantes</u>	catégorie 2 ou 3			X	X
<u>Peroxydes organiques</u>	types C à F			X	X
<u>Toxicité aiguë</u>	catégorie 4			X*	X*
<u>Corrosion cutanée/irritation cutanée</u>	catégorie 2			X	X
<u>Lésions oculaires graves/irritation oculaire</u>	catégorie 2			X	X
<u>Toxicité spécifique pour certains organes cibles - Exposition unique</u>	catégories 2 ou 3			X*	X*
<u>Toxicité spécifique pour certains organes cibles - Exposition répétée</u>	catégorie 2			X*	X*
<u>Gaz inflammables</u>	catégorie 2				X
<u>Toxicité pour la reproduction</u>	effets sur ou via l'allaitement				X
<u>Danger pour le milieu aquatique</u>	danger aigu, catégorie 1			X	X
	danger à long terme, catégorie 1 ou 2			X	X
	danger à long terme, catégorie 3 ou 4				X

Annexe 5 : Eléments pouvant ne pas figurer sur le flacon si la contenance est inférieure à 125 ml

(* Ces éléments peuvent être omis sauf si les substances ou mélanges sont à destination du grand public.)

	Classement (OMS)	DL ₅₀ chez le rat par voie orale (mg/kg)	Caractéristiques particulières	Persistance d'action	LMR (mg/kg)	DJA (µg/kg/jour)	VME (mg/m ³)
Azinphos-méthyl	T+ (classe Ib)	16	Activation métabolique	15 jours	0,5 à 1	5	0,2
Cadusafos	T+ (classe Ib)	37	Rémanent ; activation métabolique		-	0,3	-
Chlorpyriphos- éthyl (*)	T (classe II)	135 à 163	Très légèrement volatil ; activation métabolique ; inhibition préférentielle de la BuChE ; inhibition de la NTE	3 mois (sol)	0,05 à 3	10	0,2
Diazinon ou dimpylate (*)	Xn (classe II)	300 à 850	Activation métabolique ; inhibition préférentielle de la BuChE	8 jours (feuilles)	0,02 à 1	2	0,1
Dichlorvos ou DDVP	T+ (classe Ib)	80	Volatil ; inhibition préférentielle de la BuChE ; inhibition de la NTE	4 à 5 jours	0,1 à 2	4	1
Dimethoate (*)	Xn (classe II)	320 à 380	Hydrosoluble (25 g/l)	2 à 3 semaines	0,02 à 2	2	-
Ethoprophos	T+ (classe Ia)	62			0,01	0,3	-
Fénitrothion (*)	Xn (classe II)	250 à 500	Activation métabolique ; stocké dans les graisses ; inhibition préférentielle de la BuChE	10 à 15 jours	0,01 à 2	5	-
Malathion	Xn (classe ??)	480 à 1150	Activation métabolique ; inhibition préférentielle de la BuChE ; inhibition de la NTE	8 jours	0,5 à 8	30	10
Méthamidophos	T+ (classe Ib)	30	Très hydrosoluble (2000 g/l) ; inhibition de la NTE	2 à 3 semaines	0,01 à 2	4	-
Méthidathion	T+ (classe Ib)	25 à 54		2 à 3 semaines	0,02 à 3	1	-
Oxydéméton- méthyl	T (classe Ib)	65 à 80	Miscible avec l'eau		0,05 à 0,1	0,3	-
Parathion-méthyl	T+ (classe Ia)	3,6 à 13	Activation métabolique ; inhibition préférentielle de l'AChE		0,05 à 0,5	4	0,1
Phosalone	T (classe II)	120	Rémanent ; activation métabolique	15 à 18 jours	0,1 à 2	10	-
Phosmet (*)	Xn (classe II)	230			0,1 à 10	10	-
Phoxime (*)	Xn (classe II)	2170	Activation métabolique	3 mois (sol)	0,1	1	-
Pirimiphos- méthyl ??	Xn (classe III)	2050	Très légèrement volatil	Plusieurs mois (grains)	0,05 à 10	30	-

Annexe 6 : Principales caractéristiques des organophosphorés à usage phytosanitaire

(*) : utilisé en France ; T : toxique ; T+ : très toxique ; Xn : nocif ; classe Ia : *extremely hazardous* ; classe Ib : *highly hazardous* ; classe II : *moderately hazardous* ; classe III : *slightly hazardous* ; AChE : acétylcholinestérase ; BuChE : butyrylcholinestérase ; LMR : Limites maximales en résidus ; DJA : dose journalière admissible ; NTE : neuropathy target esterase ; VME : valeur limite de moyenne d'exposition. (9)

	Classement (OMS)	DL ₅₀ chez le rat par voie orale (mg/kg)	Persistance d'action	Délai d'emploi avant récolte	LMR (mg/kg)	DJA (µg/kg/jr)	VME (mg/m ³)
Carbaryl ou sévin	Xn – R 40 (classe II)	850	15 à 21 jours	7 jours	0,5 à 3	8	5
Carbofuran	T+ (classe Ib)	8 à 14	50 jours (sol)	1 à 2 mois	0,1 à 10	2	0,1
Carbosulfan	T (classe II)	182	50 à 700 jours (selon formulation)		0,05 à 1	10	-
Formétanate	T+ (classe Ib)	21		3 à 21 jours	0,2 à 5		-
Mercaptodiméthur (*)	T (classe Ib)	87 à 135		15 jours	0,1 à 0,2	20	-
Méthomyl	T+ (classe Ib)	17		3 à 28 jours	0,05 à 10	30	2,5
Pyrimicarbe (*)	T (classe II)	147		3 à 200 jours	0,02 à 1	20	-
Thiodicarbe	T (classe II)	66		14 jours	0,05 à 10	30	-

**Annexe 7 : Principales caractéristiques des carbamates anticholinestérasiques à usage
phytosanitaire**

T : toxique ; T+ : très toxique ; Xn : nocif ; R 40 : « effet cancérigène suspecté, preuves insuffisantes » ; classe Ia : *extremely hazardous* ; classe Ib : *highly hazardous* ; classe II : *moderately hazardous* ; LMR : limites maximales en résidus DJA : dose journalière admissible ; VME : valeur limite de moyenne d'exposition ; (*) : toujours utilisé en France. (10)

	Type	Classement (OMS)	DL ₅₀ chez le rat par voie orale (mg/kg)	Persistance d'action	Délai d'emploi avant récolte	LMR (mg/kg)	DJA (µg/kg/jour)
Acrinathrine	II	Xn	5000	3 à 5 semaines	3 à 21 jours	0,05 à 0,2	20
Bifenthrine	I	T (classe II)	54,5	3 à 4 semaines	3 jours à 1 mois	0,05 à 10	20
Cyfluthrine	II	T+ (classe II)	84 à 651 (5 par voie IV)	2 à 4 semaines	7 jours à 1 mois	0,02 à 20	200
Cyperméthrine	II	Xn (classe II)	251 (55 par voie IV)		3 jours à 1 mois	0,05 à 30	50
Deltaméthrine	II	T (classe II)	66,7 à 138,7 (2,3 par voie IV)	3 à 4 semaines	3 jours à 3 mois	0,02 à 5	10
Esfenvalérate	II	T (classe II)	88,5	2 à 4 semaines	3 à 35 jours	0,02 à 0,2	7
Lambda-cyhalothrine	II	T+ (classe II)	56 à 79	3 à 4 semaines	3 jours à 2 mois	0,02 à 10	20
Perméthrine	I	Xn (classe II)	1500 à 4000 (250 par voie IV)	15 à 20 jours	-	-	50

Annexe 8 : Principales caractéristiques des pyréthrinoïdes de synthèse à usage phytosanitaire utilisés en France

T : toxique ; T+ : très toxique ; Xn : nocif ; classe Ib : *highly hazardous* ; classe II : *moderately hazardous* ; LMR : limites maximales en résidus ; DJA : dose journalière admissible.

BIBLIOGRAPHIE

- (1) ANSES. *Observatoire des Résidus de Pesticides* [en ligne]. Maisons-Alfort : ANSES, [s.d.]. Disponible sur : < <http://www.observatoire-pesticides.gouv.fr> > (consulté le 10.02.2010)
- (2) CALVET Raoul. In *Les pesticides dans le sol: conséquences agronomiques et environnementales*. [s.l.] : Editions France Agricole, 2005, p. 88-92.
- (3) GRILLET Jean-Pierre, TESTUD Françoise. Insecticides. In *Produits phytosanitaires : Intoxications aiguës et risques professionnelles* . Paris : Editions Eska, 2007, p.75-165.
- (4) ANIMA-SCIENCE. *Science amusante* [en ligne]. [s.l.] : Anima-Science, 1998. Disponible sur : < <http://etiquette.scienceamusante.net> > (consulté le 12 décembre 2011)
- (5) LEGIFRANCE. *Le service public de l'accès au droit* [en ligne]. Paris : Secrétariat général du gouvernement, 2008. Disponible sur : <<http://www.legifrance.gouv.fr>> (consulté le 15.06.2010)
- (6) COMMISSION EUROPEENNE. *REACH - enregistrement, évaluation, autorisation et restriction des produits chimiques* [en ligne]. (s.l) : Union Européenne, 1995. Disponible sur : <http://ec.europa.eu/enterprise/sectors/chemicals/reach/index_fr.htm>(consulté le 22.10.2011)
- (7) PONTAL PG. Insecticides organophosphorés, carbamates, pyréthriinoïdes de synthèse et divers. In *Encyclopédie Médico-Chirurgicale, Toxicologie - Pathologie professionnelle 16-059-C-10*. Paris : Elsevier, 2007, p. 1-20.
- (8) PURDUE M, HOPPIN J, BLAIR A *et al.* Occupational exposure to organochlorine insecticides and cancer incidence in the Agricultural Health Study. *Int. J. Cancer*. 2007 , n°120(3), p.642-649.
- (9) RAFNSSON V. Risk of non-Hodgkin's lymphoma and exposure to hexachlorocyclohexane, a nested case-control study. *Eur. J. Cancer*. 2006, n°42(16), p.2781-2785.
- (10) VAN MAELE-FABRY Geneviève. Organochlorés et cancers (études épidémiologiques). *Bulletin de Veille Scientifique*, (octobre 2006 à mars) 2007, n°4, p.20-21.

- (11) PONTAL PG. Insecticides organophosphorés. In *Encyclopédie Médico-Chirurgicale, Toxicologie - Pathologie professionnelle 16-059-A-15*. Paris : Elsevier, 1997, p. 1-7.
- (12) PONTAL PG. Insecticides carbamates. In *Encyclopédie Médico-Chirurgicale, Toxicologie - Pathologie professionnelle 16-059-B-10*. Paris : Elsevier, 1997, p. 1-4.
- (13) BALDI Isabelle, JEANPETIT Julien. Maladie de Parkinson et pesticides. *Bulletin de Veille Scientifique*, (novembre 2005 à février) 2006, n°2, p.24-25.
- (14) DICK FD, DE PG, AHMADI A *et al.* Environmental risk factors for Parkinson's disease and parkinsonism : the Geoparkinson study. *Occup. Environ. Med.* 2007, n° 4(10), p.666-672
- (15) ELBAZ Alexis, MOISAN Frédéric. Maladie de Parkinson : trichloroéthylène et exposition professionnelle aux pesticides. *Bulletin de Veille Scientifique*, (octobre 2007 à février) 2008, n°7, p.42-44.
- (16) TANNER Caroline, KAMEL Freya *et al.* Rotenone, Paraquat and Parkinson's Disease. *Environmental Health Perspectives*, 2011.
- (17) BALDI Isabelle, JEANPETIT Julien. Pesticides, neurotoxicité et maladies neuro-dégénératives : risques pour le travailleur et en population générale adulte. *Bulletin de Veille Scientifique*, (juillet 2005 à octobre). 2005, n°1, p.20-21.
- (18) BROWN TP, RUMSBY PC, CAPLETON AC *et al.* Pesticides and Parkinson's disease - is there a link ? *Environ Health Perspect.* 2006, n°114(2), p.156-64.
- (19) FRIGERIO R, SANFT KR, GROSSARDT BR *et al.* Chemical exposures and Parkinson's disease : A population-based case-control study. *Mov Disord.* 2006, n°21(10), p.1688-1692
- (20) ASCHERIO A, CHEN H, WEISSKOPF MG *et al.* Pesticide exposure and risk for Parkinson's disease. *Ann Neurol.* 2006, n°60(2), p.197-203.
- (21) BALDI Isabelle, JEANPETIT Julien. Exposition aux pesticides et maladie de Parkinson. *Bulletin de Veille Scientifique*, (mars 2006 à juin) 2006, n°3, p.22-23.

- (22) SOLOMON C, POOLE J, PALMER KT *et al.* Neuropsychiatric symptoms in past users of sheep dip and other pesticides. *Occup. Environ. Med.* 2007, n°64(4), p.259-266.
- (23) KAMEL F, TANNER C, UMBACH D *et al.* Pesticide exposure and self-reported Parkinson's disease in the agricultural health study. *Am. J. Epidemiol.* 2007, n°165(4), p.364-374.
- (24) BALDI Isabelle. Possible association de troubles neurologiques en lien avec l'exposition professionnelle aux pesticides. *Bulletin de Veille Scientifique*, (octobre 2006 à juillet) 2007, n°5, p.14-15.
- (25) HURLEZ P.M., HILL R.N., WHITING R.J. Mode of carcinogenic action of pesticides inducing thyroid follicular cell tumors in rodents. *Environ. Health Perspectives.* 1995, n°333, p.131-142.
- (26) AFSSA-AFSSET. *Evaluation des risques pour la santé humaine liés à une exposition au fipronil*, 2005. Disponible sur < <http://www.anses.fr/>>
- (27) SANTE CANADA. *Rapports d'évaluation* [en ligne]. Ottawa : Santé Canada, [s.d.]. Disponible sur : < www.sc-hc.gc.ca >. (consulté le 30.01.2012)
- (28) DESCOTES Jacques. Immunotoxicité des pesticides. *Bulletin de Veille Scientifique*, (mars à juin) 2007, n°5, p.16-17.

Autres références bibliographiques ayant servi à la rédaction :

ANSES. *Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail* [en ligne]. Maisons-Alfort : ANSES, [s.d.]. Disponible sur : < <http://www.anses.fr/>> (consulté le 23.06.2011)

ANSES. *AGRITOX - Base de données sur les substances actives phytopharmaceutiques* [en ligne]. Maisons-Alfort : ANSES, [s.d.]. Disponible sur : < <http://www.dive.afssa.fr/agritox/php/fiches.php>> (consulté le 15.02.2011)

MINISTERE DE L'AGRICULTURE ET DE LA PECHE. *E-phy* [en ligne]. Paris : Service d'information du Gouvernement, 2009. Disponible sur : < <http://e-phy.agriculture.gouv.fr/>>. (consulté le 02.04.2010)

INERIS. *Portail des Substances chimiques* [en ligne]. Verneuil-en-Halatte : Ineris, 2010. Disponible sur : <<http://www.ineris.fr/substances/fr/>>. (consulté le 14.06.2011)

INRS. *Santé et Sécurité au travail* [en ligne]. Paris : Institut national de recherche et de sécurité pour la prévention des accidents du travail et des maladies professionnelles. Disponible sur : <<http://www.inrs.fr/accueil.html>>. (consulté le 03.09.2010)

INRS. *Produits chimiques : le nouvel étiquetage* [en ligne]. Paris : Institut national de recherche et de sécurité pour la prévention des accidents du travail et des maladies professionnelles. Disponible sur : <<http://www.9pictos.com>>. (consulté le 16.01.2012)

MINISTERE DU TRAVAIL, DE L'EMPLOI ET DE LA SANTE. *Ministère en charge de la santé*. Paris : Ministère du travail, de l'emploi et de la santé, 2007. Disponible sur : <<http://www.sante.gouv.fr/>>. (consulté le 13.06.2011)

OMS. *Centre International de Recherche sur le Cancer – Bases de données* [en ligne]. Lyon : International Agency for Research on Cancer (IARC), 2012. Disponible sur : <<http://www.iarc.fr/fr/websites/databases.php>>. (consulté le 15.06.2011)

UNIVERSITY OF HERTFORDSHIRE. *PPDB : Pesticide Properties DataBase* [en ligne]. University of Hertfordshire : Agriculture & Environment Research Unit, 2009. Disponible sur : <<http://sitem.herts.ac.uk/aeru/footprint/fr/index.htm>>. (consulté le 23.12.2011)

WOOD Alan. *Index of Common Names of pesticides* [en ligne].(s.l) : Wood Alan, 1995. Disponible sur : <http://www.alanwood.net/pesticides/index_cn_frame.html>. (consulté le 13.08.2011)

LISTE DES ABREVIATIONS

Ach	Acétylcholine
AFSSA	Agence Française de Sécurité Sanitaire des Aliments
AFSSE	Agence Française de Sécurité Sanitaire Environnementale
AOEL	Acceptable Operator Exposure Level
ARfD	Acute Reference Dose
Ca	Calcium
CAS	Chemical Abstract Service
CE	Commission Européenne
CEE	Communauté Economique Européenne
CIRC	Centre International de Recherche sur le Cancer
CLP	Classification, Labelling and Packaging
CMR	Cancérogènes, Mutagènes, Reprotoxiques
DJA	Dose journalière admissible
DDT	Dichlorodiphényltrichloréthane
DL50	Dose Létale 50%
DT	Dissipation Time
EFSA	European Food Safety Authority
EPI	Equipements de Protection Individuelle
FAO	Food and Agriculture Organization
FDS	Fiche de Données de Sécurité
GABA	Acide Gamma AminoButyrique
HCH	Hexachlorocyclohexane
HDL	High Density Lipoprotein
IARC	International Agency for Research on Cancer
IBE	Indice Biologique d'Exposition
ISO	International Organization for Standardization = Organisation internationale de normalisation
K	Potassium
Koc	Coefficient de partage carbone organique/eau
Kow	Coefficient de partage octanol/eau
LMR	Limites Maximales en Résidus
LPA	Loi sur la Protection des Antiparasitaires
Na	Sodium
NAd	NorAdrénaline
NADPH	Nicotinamide Adenine Dinucleotide PHosphate

NOAEL	No Observed Adverse Effect Level
NF X	Norme Française
NTE	Estérase Neurotoxique
OMS	Organisation Mondiale de la Santé
ONU	Organisation des Nations Unies
POP	Polluant Organique Persistant
REACH	Registration, Evaluation, Authorisation and restriction of Chemicals substances
SGH	Système Général Harmonisé
SNC	Système Nerveux Central
TSH	Thyroid Stimulating Hormone
VEMS	Volume Expiratoire Maximum Seconde
VLE	Valeur Limite d'Exposition (15 minutes au travail)
VME	Valeur limite de Moyenne Exposition (8 heures au travail)

TABLE DES MATIERES

INTRODUCTION	11
Partie I : GENERALITES	13
1. Définitions.....	14
1.1. Produits phytosanitaires.....	15
1.2. Produits biocides	15
1.3. Contaminations et expositions	16
1.4. Constantes biologiques et physico-chimiques	19
2. Données historiques	23
3. Réglementation relative aux produits phytosanitaires.....	25
3.1. Structures et procédures d'autorisation et d'évaluation.....	26
3.1.1. Evaluation des substances actives	27
3.1.2. Evaluation des produits ou préparations.....	28
3.2. Evaluation du risque toxique professionnel pour l'opérateur en milieu agricole	29
4. Information des utilisateurs.....	29
4.1. Classification et étiquetage des substances et produits phytosanitaires pour la santé humaine	30
4.1.1. Classification.....	30
4.1.2. Étiquetage.....	30
4.1.3. Limites de l'étiquetage réglementaire des produits phytosanitaires	36
4.2. Fiches de données de sécurité.....	37
Partie II : LES INSECTICIDES.....	39
1. Les organochlorés	41
1.1. Dicofol.....	42
1.1.1. Toxicocinétique et mécanismes d'action toxique.....	42
1.1.2. Intoxications accidentelles	43
1.2. Endosulfan.....	43
1.2.1. Toxicocinétique et mécanismes d'action toxique.....	44
1.2.2. Exposition environnementale	45
1.2.3. Intoxications aiguës accidentelles	45
1.2.4. Exposition chronique en milieu professionnel	46
1.3. Lindane	47
1.3.1. Toxicocinétique et mécanismes d'action toxique.....	47
1.3.2. Intoxications aiguës accidentelles	48
1.3.3. Exposition chronique en milieu professionnel	48
1.3.4. Cancers et organochlorés	49
1.4. Chlordécone.....	50
1.4.1. Toxicocinétique et mécanismes d'action.....	50
1.4.2. Intoxications aiguës accidentelles	51
1.4.3. Exposition chronique en milieu professionnel	51
2. Les organophosphorés.....	52
2.1. Toxicocinétique et mécanismes d'action toxique.....	53
2.2. Exposition environnementale	54
2.3. Effets indésirables des spécialités antipoux.....	54
2.4. Signes et symptômes d'intoxication chez l'homme.....	55

2.4.1.	Effets cliniques.....	55
2.4.2.	Intoxications aiguës accidentelles	57
2.4.3.	Exposition chronique en milieu professionnel	58
3.	Les carbamates anticholinestérasiques	59
3.1.	Toxicocinétique et mécanismes d'action toxique	59
3.2.	Signes et symptômes d'intoxication chez l'homme.....	61
3.2.1.	Effets cliniques.....	61
3.2.2.	Exposition environnementale	61
3.2.3.	Exposition chronique en milieu professionnel	61
4.	Les pyréthrinoïdes de synthèse	62
4.1.	Toxicocinétique et mécanismes d'action toxique	64
4.2.	Exposition environnementale	64
4.3.	Effets indésirables des spécialités pharmaceutiques antipoux	65
4.4.	Intoxications accidentelles en milieu domestique.....	65
4.5.	Exposition chronique en milieu professionnel.....	65
5.	Roténone	67
5.1.	Toxicocinétique et mécanismes d'action toxique	68
5.2.	Intoxications professionnelles	69
5.3.	Controverse sur la toxicité humaine et la maladie de Parkinson	69
6.	Propargite.....	72
6.1.	Toxicocinétique et mécanismes d'action toxique	72
6.2.	Intoxications professionnelles	73
7.	Amitraze.....	74
7.1.	Toxicocinétique et mécanismes d'action toxique	75
7.2.	Intoxications professionnelles	75
8.	Avermectines	76
8.1.	Toxicocinétique et mécanismes d'action toxique	77
8.2.	Intoxications professionnelles	78
9.	Fipronil, Imidaclopride et Thiaméthoxame	79
9.1.	Fipronil	79
9.1.1.	Toxicocinétique et mécanismes d'action toxique.....	80
9.1.2.	Exposition environnementale	80
9.1.3.	Intoxications professionnelles	81
9.2.	Imidaclopride.....	81
9.2.1.	Toxicocinétique et mécanismes d'action toxique.....	82
9.2.2.	Intoxications professionnelles	82
9.3.	Thiaméthoxame	83
9.3.1.	Toxicocinétique et mécanismes d'action toxique.....	83
9.3.2.	Exposition environnementale	84
9.3.3.	Intoxications professionnelles	84
10.	Organostanniques.....	85
10.1.	Toxicocinétique et mécanismes d'action toxique	85
10.2.	Intoxications professionnelles	86
PARTIE III : Protection des utilisateurs et mesures de prévention		87

1. Stockage, préparation et élimination des produits dangereux	88
2. Mesures collectives de réduction de l'exposition.....	88
3. Mesures d'hygiène individuelle	89
4. Mesures de protection individuelle	89
5. Non-affectation de certaines catégories de personnel à des postes les exposant aux produits phytosanitaires 92	
6. Formation du personnel aux risques liés aux produits phytosanitaires	92
7. Surveillance médicale renforcée = Démarche pratique pour le médecin du travail	92
8. Délais avant intervention.....	93
CONCLUSION.....	94
ANNEXES	96
Annexe 1 : Tableau de correspondance entre anciens et nouveaux pictogrammes	97
Annexe 2 : Mentions de danger	98
Annexe 3 : Informations additionnelles sur les dangers	102
Annexe 4 : Conseils de prudence	104
Annexe 5 : Eléments pouvant ne pas figurer sur le flacon si la contenance est inférieure à 125 ml	110
Annexe 6 : Principales caractéristiques des organophosphorés à usage phytosanitaire	111
Annexe 7 : Principales caractéristiques des carbamates anticholinestérasiques à usage phytosanitaire	112
Annexe 8 : Principales caractéristiques des pyréthrinoïdes de synthèse à usage phytosanitaire utilisés en France.....	113
BIBLIOGRAPHIE	114
LISTE DES ABREVIATIONS.....	119
TABLE DES MATIERES	122
TABLE DES ILLUSTRATIONS	126

TABLE DES ILLUSTRATIONS

Figure 1 : Mécanismes de contaminations de l'environnement

Figure 2 : Devenir dans l'environnement

Figure 3 : Voies d'exposition

Figure 4 : Formule chimique du dicofol

Figure 5 : Formule chimique de l'endosulfan

Figure 6 : Formule chimique du lindane

Figure 7 : Formule chimique du chlordécone

Figure 8 : Formule chimique du malathion

Figure 9 : Mode d'action des organophosphorés

Figure 10 : Mode d'action des carbamates anticholinestérasiques

Figure 11 : Formule chimique de la roténone

Figure 12 : Formule chimique de la propagite

Figure 13 : Formule chimique de l'amitrazé

Figure 14 : *Streptomyces avermitilis*

Figure 15 : *Onchocerca volvulus*

Figure 16 : *Wuchereria bancrofti*

Figure 17 : Larva migrans

Figure 18 : Formule chimique de l'abamectine

Figure 19 : Formule chimique de l'ivermectine

Figure 20 : Mode d'action des avermectines

Figure 21 : Formule chimique du fipronil

Figure 22 : Formule chimique de l'imidaclopride

Figure 23 : Mode d'action de l'imidaclopride

Figure 24 : Formule chimique du thiaméthoxame

Figure 25 : Masque FFP2

Figure 26 : Demi-masque A2/P3

Figure 27 : Masque complet A2/P3

SERMENT DE GALIEN

Je jure en présence de mes Maîtres de la Faculté et de mes condisciples :

- d'honorer ceux qui m'ont instruit dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle à leur enseignement ;

- d'exercer, dans l'intérêt de la santé publique, ma profession avec conscience et de respecter non seulement la législation en vigueur, mais aussi les règles de l'honneur, de la probité et du désintéressement ;

- de ne jamais oublier ma responsabilité, mes devoirs envers le malade et sa dignité humaine, de respecter le secret professionnel.

En aucun cas, je ne consentirai à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser les actes criminels.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses.

Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes confrères, si j'y manque.

RESUME en français

L'impact des pesticides sur la santé humaine est un sujet d'actualité qui, restant flou dans les esprits de chacun et pour les médias, devient un sujet d'inquiétude auprès de nos concitoyens. J'ai choisi de ne développer que les insecticides, famille de pesticides la plus couramment utilisée dans la vie quotidienne. Après une partie rappelant quelques définitions, des données historiques et la réglementation relative aux produits phytosanitaires, les différentes familles d'insecticides seront détaillées. Une dernière partie sur la protection des utilisateurs et mesures de prévention terminera cette thèse.

TITRE en anglais

INSECTICIDES AND HUMAN HEALTH : Toxicological, epidemiological and legal aspects

RESUME en anglais

Even if the pesticide effects on health remain vague for people and mass media, it's very topical at the moment and becomes worrying for our fellow citizens. I chose to focus on insecticides, the most common family of pesticides employed from day-to-day. The various families of insecticides will be itemized after a first part regarding few definitions, historical data and pesticide regulations. This thesis will end with a last part concerning consumer protection and safety measures.

DISCIPLINE - SPECIALITE DOCTORALE

Pharmacie

MOTS-CLES

Pesticides – Insecticides – Santé - Intoxication

INTITULE ET ADRESSE DE L'U.F.R. OU DU LABORATOIRE

UFR de Pharmacie de LIMOGES

2, rue du Docteur Marcland

87025 LIMOGES CEDEX