



INSTITUT NATIONAL DE MEDECINE AGRICOLE

MEMOIRE POUR L'OBTENTION
DU DIPLOME DE MEDECINE AGRICOLE

Risque chimique de la salariée enceinte exposée aux
Produits phytopharmaceutiques

La prévention : état des lieux et pistes d'amélioration

Présenté par le Dr Casari Florence

Date de l'expédition : le 07 Février 2014

Je tiens à remercier :

Monsieur le Docteur Michel Gagey, médecin du travail et directeur de l'Institut National de Médecine Agricole pour avoir bien voulu superviser la rédaction de ce mémoire,

Madame Hanane Mouftadi, juriste à l'échelon national de la Mutualité Sociale Agricole pour la documentation transmise,

Les enseignants du module toxicologie pour la clarté de leur présentation,

Les médecins du service santé au travail de la caisse MSA de Loire Atlantique Vendée toujours disponibles pour répondre aux questions et partager leur expérience.

Résumé

Les pesticides sont régulièrement accusés d'agir sur la reproduction humaine, notamment en exerçant une action toxique sur le développement fœtal. Certaines substances ayant une activité de perturbateur endocrinien favoriseraient l'apparition de pathologies comme l'obésité, le diabète et certains cancers chez les enfants exposés in utero.

A partir d'une revue de la littérature et d'auditions de médecins du travail, un état des lieux de la gestion du risque chimique de la salariée enceinte exposée aux produits phytopharmaceutiques a été dressé.

La gestion du risque de l'exposition aux produits phytopharmaceutiques pendant grossesse se traduit presque toujours par l'éviction du poste de travail, en raison du principe de précaution. En effet, l'inventaire des dangers des substances est imprécis par manque d'étude complète sur la reprotoxicité. D'autre part, le niveau d'exposition au poste de travail est souvent estimé et non mesuré, compliquant la définition du niveau du risque de la salariée enceinte.

Il est donc primordial de gérer le risque avant la grossesse, en anticipant une éventuelle grossesse chez toute femme en âge de procréer exposée aux produits phytopharmaceutiques.

Mots clé

Femmes (Travail) – Grossesse – Produits chimiques – Produits phytosanitaires – Risques professionnels

Abstract

Pesticides are regularly accused of acting on human reproduction, including a toxic effect on fetal development. Substances with endocrine disrupting activity would promote the emergence of diseases such as diabetes, obesity, and cancers in children exposed in utero. From a literature review and interviews of occupational physicians, an inventory management of chemical risk pregnant worker exposed to pesticides has been struck.

Risk management of exposure to pesticides occurs during pregnancy almost always results in the eviction of workplace, due to the precautionary principle.

Indeed, the inventory of hazards of substances is unclear due to lack of study on reproductive toxicity. On the other hand, the level of exposure in the workplace is often estimated and not measured, complicating the definition of the level risk of pregnant employee.

So, it is necessary to manage the risk before pregnancy, anticipating a possible pregnancy in any woman of childbearing age exposed to pesticides.

Keywords

Women (work) – Pregnancy – Chemical – Phytosanitary – Professional risk

Table des matières

Remerciements		Page 2
Résumé, mots clé		Page 3
1. Introduction		Page 5
2. Méthode		Page 6
3. Résultats		
	3.1 Définitions	Page 8
	3.2 Particularités de la grossesse	Page 12
	3.3 Inventaire des agents chimiques phytopharmaceutiques courants	
	• Les fongicide	Page 17
	• Les herbicides	Page 21
	• Les insecticides	Page 23
	• Autres produits phytopharmaceutiques	Page 24
	• Les solvants	Page 26
	• Les métaux et métalloïdes	Page 27
	3.4 Evaluation de l'exposition	
	• Caractérisation de l'exposition	Page 28
	• Comment évaluer l'exposition	Page 32
	3.5 La gestion du risque de la salariée enceinte	Page 36
	3.6 Résultats d'entretiens avec des médecins du travail	Page 41
4. Discussion		Page 42
5. Conclusion		Page 54
Références bibliographiques		Page 55
Annexes		
	Irritants et sensibilisants professionnels cutanés et respiratoires et grossesse	Page 58
	Encadrement de l'usage des pesticides	Page 59
	Règlement (UE) n°283/2013- les exigences en matière de données applicables aux substances actives	Page 69
	Règlement REACH	Page 71
	Européen	Page 74
	Règlementation « risque chimique	Page 76
	Liste européenne des perturbateurs endocriniens potentiels	Page 78
	Glossaire	Page 86

1. Introduction

En 2010 plus de 700 000 femmes travaillaient en milieu agricole ¹, plus de la moitié étaient salariée majoritairement en contrat à durée déterminée. Les moins de 40 ans représentaient 60% de l'effectif. Elles exerçaient leur activité professionnelle principalement dans l'élevage et les grandes cultures.

Du fait des métiers exercés, les hommes sont plus souvent confrontés que les femmes aux expositions longues aux produits phytopharmaceutiques, à la multi-exposition et à une exposition à au moins un produit cancérigène. En revanche, les femmes qui pratiquent la cueillette de fruits et légumes sur lesquels des pesticides ont été répandus sont exposées aux mêmes risques que ceux qui les ont déversés, mais n'en ont pas souvent conscience. ²

Les pesticides sont régulièrement accusés d'agir sur la reproduction humaine, en altérant la fertilité c'est à dire en allongeant le délai nécessaire à concevoir et en provoquant des malformations congénitales. L'activité de perturbateur endocrinien de certaines substances favoriserait l'apparition de pathologies comme l'obésité, le diabète et certains cancers chez les enfants exposés in utéro.

Une comparaison du pourcentage de prématurité chez les nouveaux nés du régime général et du régime agricole entre le 1er septembre 2009 et le 31 août 2011 n'a pas montré de différence significative.

Par contre, une baisse significative de poids de naissance a été retrouvée dans le régime agricole: 9% de poids de naissance inférieur à 2,5kg contre 7,8% pour le régime général. ³

De plus sont recensés chaque année 2 à 3% de malformations à la naissance, de cause inconnue. Mais l'origine professionnelle est très peu étudiée. ²

Concernant les malformations congénitales⁴, la responsabilité d'une exposition intra utéro aux pesticides a été évoquée mais les études épidémiologiques sont contradictoires. Les perturbateurs endocriniens notamment, sont suspectés de provoquer des malformations génitales masculines. Une étude publiée en 2011 a analysé le lien entre hypospadias et exposition in utéro aux pesticides: aucune corrélation significative entre cette malformation et l'exposition n'a été établie. ⁵

Des études sur l'exposition professionnelle de salariées travaillant dans des entreprises paysagères, horticoles, et maraichères sous serre ont retrouvé un excès de risque de morts in utéro et de malformations congénitales. ^{5bis}

Si peu études à ce jour ont montré des résultats significatifs chez la femme, en revanche, des expérimentations animales ont révélé que certains produits qui se trouvent aujourd'hui classés en catégorie 1B (ou catégorie 2 de la classification européenne préliminaire) pour la reprotoxicité, ont clairement une incidence sur le développement intra-utérin. ²

La gestion du risque de la salariée enceinte exposée aux produits phytopharmaceutiques est une réalité en santé au travail.

Comment s'effectue la prise en charge? Comment peut-elle être améliorée?

2. Méthode

Une revue de littérature concernant les salariées enceintes exposées aux produits phytopharmaceutiques précisera:

- la réglementation définie par le Code du travail
- les dangers des produits phytopharmaceutiques pour la grossesse
- l'évaluation de l'exposition
- la gestion du risque chimique pendant la grossesse
- la prise en charge financière en cas de suspension du contrat de travail

Une discussion avec des médecins du travail permettra d'établir les grandes lignes de la prise en charge "sur le terrain". Elle s'articulera autour de cinq questions:

Pourriez-vous en quelques lignes répondre aux cinq questions :

Comment envisageriez-vous la gestion du risque chimique chez une salariée exposée à un produit phytopharmaceutique classé reprotoxique de catégorie 2 (règlement CLP) vous informant de sa grossesse et qui effectue :

1. La cueillette de fruits traités
2. un travail sous serre après traitement en respectant les délais de réentrée
3. la préparation de bouillie
4. la pulvérisation de mélange sur une aire d'épandage :
 - en pulvérisateur manuel
 - en pulvérisateur avec cabine
5. Votre conduite à tenir aurait-elle été différente si le produit n'avait pas été classé concernant la reprotoxicité ?

La population concernée est représentée par les **salariées en état de grossesse** du régime agricole exposées aux produits phytopharmaceutiques.

On entend par **Produit phytopharmaceutique** : produit, composé de substances actives, phytoprotecteurs ou synergistes, et destiné à:

- protéger les végétaux ou les produits végétaux contre tous les organismes nuisibles ou prévenir l'action de ceux-ci
- exercer une action sur les processus vitaux des végétaux, telles les substances exerçant une action sur leur croissance (autre que les substances nutritives)
- assurer la conservation des produits végétaux
- détruire les végétaux ou les parties de végétaux indésirables (à l'exception des algues)
- freiner ou prévenir une croissance indésirable de ces végétaux (à l'exception des algues)

Ainsi sont des produits phytopharmaceutiques : les insecticides acaricides, les fongicides herbicides, autres (nématocides, hélicides, taupicides, rodenticides, répulsifs, substances de croissance)

Ne seront pas abordés dans ce mémoire les risques induits par l'exposition aux biocides, aux engrais, aux produits à usage vétérinaire, aux substances chimiques produites par les déchets.

Une **exposition** à un agent chimique dangereux (ACD) ou à un CMR de catégorie 1A ou 1B correspond à une situation de travail pour laquelle on constate un contact entre un agent chimique et un travailleur et donc une introduction possible de cet agent chimique dans son organisme, par voie respiratoire, cutanée ou par ingestion que ce soit en marche normale lors des opérations de maintenance ou lors d'un incident ou d'un accident. Par voie de pénétration « cutanée » on entend pénétration « percutanée » et/ou pénétration « transcutanée ».

A noter que le respect de la valeur limite d'exposition professionnelle (VLEP) ou d'une fraction de la VLEP pour un travailleur ne signifie pas une absence d'exposition de ce travailleur: le travailleur doit être considéré comme exposé. Même à une valeur inférieure à la VLEP, les effets néfastes de ces agents restent possibles, en particulier dans le cas des cancérigènes.

3. Résultats

3.1 Définitions

Toxique pour la reproduction ou reprotoxicité ^{6, 7, 8}

La reprotoxicité se traduit par des effets néfastes sur la fonction sexuelle et la fertilité des hommes et des femmes adultes, ainsi que par des effets indésirables sur le développement de leurs descendants.

Les effets néfastes pour la santé des produits phytopharmaceutiques sont indiqués par l'étiquetage. Jusqu'au 1er Juin 2015, deux étiquetages sont mentionnés simultanément: selon le règlement CLP et selon la classification préliminaire.

Etiquetage des reprotoxiques selon le règlement CLP: SGH08

- **Catégorie 1**: substances avérées ou présumées toxiques pour la reproduction humaine. Une substance est classée dans la catégorie 1 quand il est avéré qu'elle a des effets néfastes sur la fonction sexuelle et la fertilité ou le développement des êtres humains ou s'il existe des données provenant d'études animales, éventuellement étayées par d'autres informations, donnant fortement à penser que la substance est capable d'interférer avec la reproduction humaine. Il est possible de faire une distinction supplémentaire, selon que les données ayant servi à la classification de la substance proviennent surtout d'études humaines (catégorie 1A) ou d'études animales (catégorie 1B).

- **Catégorie 1A**: substances dont la toxicité pour la reproduction humaine est avérée. La classification d'une substance dans la catégorie 1A s'appuie largement sur des études humaines.

- **Catégorie 1B**: substances présumées toxiques pour la reproduction humaine. La classification d'une substance dans la catégorie 1B s'appuie largement sur des données provenant d'études animales. Ces données doivent démontrer clairement d'un effet néfaste sur la fonction sexuelle et la fertilité ou sur le développement en l'absence d'autres effets toxiques, ou, si d'autres effets toxiques sont observés, que l'effet toxique sur la reproduction n'est pas considéré comme une conséquence secondaire non spécifique à ces autres effets toxiques. Toutefois, s'il existe des informations relatives au mécanisme des effets et mettant en doute la pertinence de l'effet pour l'être humain, une classification dans la catégorie 2 peut être plus appropriée.

- **Catégorie 2**: substances suspectées d'être toxiques pour la reproduction humaine. Une substance est classée dans la catégorie 2 quand des études humaines ou animales ont donné des résultats- éventuellement étayés par d'autres informations- qui ne sont pas suffisamment probants pour justifier une classification de la substance dans la catégorie 1, mais qui font apparaître un effet indésirable sur la fonction sexuelle et la fertilité ou sur le développement. Une étude peut comporter certaines failles

rendant les résultats moins probants, auquel cas une classification dans la catégorie 2 pourrait être préférable. Ces effets doivent avoir été observés en l'absence d'autres effets toxiques ou, si d'autres effets toxiques sont observés, il est considéré que l'effet toxique sur la reproduction n'est pas une conséquence secondaire non spécifique à ces autres effets toxiques.

Mélange classé comme toxique pour la reproduction

- 1A: la concentration de la substance de catégorie 1A est d'au moins 0,3%
- 1B: la concentration de la substance de catégorie 1B est d'au moins 0,3%
- 2: la concentration de la substance de catégorie 2 est d'au moins 3%

Remarque:

Si un agent reprotoxique de catégories 1 ou 2 est présent dans le mélange à une concentration d'au moins 0,1%, une fiche de données de sécurité est délivrée sur demande pour le mélange.

Etiquetage selon le règlement de l'Union européenne en vigueur jusqu'au 1^{er} juin 2015
(Directive 1999/45/CE)

- Toxique pour la reproduction de catégorie 1= substance ou mélange que l'on sait être toxique pour la reproduction de l'homme

Etiquetage: T, phrase de risque R60 et/ou R61

- Toxique pour la reproduction de catégorie 2 = substance ou mélange pour lesquels il existe une forte présomption que l'exposition de l'homme à de telles substances et mélanges peut produire ou augmenter la fréquence d'effets nocifs non héréditaires dans la progéniture ou porter atteinte aux fonctions ou capacités reproductives

Etiquetage: T, phrase de risque R60 et/ou R61

- toxique pour la reproduction de catégorie 3= substance et mélange préoccupants en raison d'effets toxiques possibles pour la reproduction mais pour lesquelles les informations disponibles sont insuffisantes pour classer ces substances et préparations dans la catégorie 2.

Etiquetage: Xn, phrases de risque R62 et/ou R63

- Mélange (= préparation) toxiques pour la reproduction

- Catégorie 1: la concentration de la substance de catégorie 1 est d'au moins 0,5% pour les préparations non gazeuses (0,2% pour les préparations gazeuses).

- Catégorie 2: la concentration de la substance de catégorie 2 est d'au moins 0,5% pour les préparations non gazeuses (0,2% pour les préparations gazeuses).

- Catégorie 3: la concentration de la substance de catégorie 3 est d'au moins 5% pour les préparations non gazeuses (1% pour les préparations gazeuses).

Remarque: les seuils de classification et d'étiquetage cités sont des seuils généraux, certaines substances CMR peuvent avoir des limites spécifiques de classification et d'étiquetage plus basses. (Exemple le sulfate de Cadmium, R45 à partir de 0,01%, fluorure de cadmium).

Perturbateur endocrinien ^{9, 10, 11}

Un perturbateur endocrinien (PE) est une substance chimique ayant la capacité de mimer ou de bloquer l'activité des hormones et ainsi de perturber l'activité du système endocrinien chez l'homme et chez l'animal.

Un PE peut être responsable d'effets transgénérationnels, comme le diéthylstilbestrol.

Dans la vie sauvage, l'exposition à des mélanges de détergents ou de pesticides peut conduire à des atteintes de la différenciation sexuelle, exemples des alligators en Floride ou des visons au Canada.

Chez l'homme, la baisse de fertilité masculine ou plus largement le syndrome de dysgénésie testiculaire seraient sans doute dus à des effets environnementaux induits en particuliers pendant la vie intra-utérine.

Pour nombre de scientifiques, un perturbateur endocrinien constituerait une classe de danger « à part » des autres toxiques.

En effet:

Leurs effets non linéaires peuvent témoigner par exemple d'un effet nocif fort à faible dose et d'un effet nocif faible à forte dose. De plus, une contamination par plusieurs substances différentes simultanément modifie l'effet; il s'agit de ce qui est appelé "l'effet cocktail".

Pour Gilles Nalbone du Réseau Environnement Santé « Des doses très faibles peuvent avoir des conséquences biologiques mesurables à moyen et long terme. Il n'y a pas d'effet seuil: on peut avoir un effet linéaire avec les PE qui se produit entre 0 et 10% d'occupation des récepteurs par le ligand. Au-delà de 10% d'occupation des récepteurs par le ligand, on perd cet effet linéaire, ce qui permet d'expliquer ces effets en U ou en U renversé. Ainsi, la dose qui fait le poison ne s'applique pas aux perturbateurs endocriniens ».

Toutefois, il n'y a pas de consensus parmi les experts concernant la remise en cause par les PE du paradigme de la toxicologie, principe de Paracelse « la dose fait le poison ». En revanche, le rejet de la possibilité d'une courbe non monotone ne va pas de pair avec le rejet de la possibilité d'une action à très faible dose. Ainsi tous s'accordent à dire que plus de recherches sont nécessaires à très faibles doses.

De plus, l'exposition à une substance a des effets différents selon les autres substances auxquelles le sujet est exposé: effet additif ou synergique, nécessitant l'acquisition de nouvelles connaissances.

L'effet est également différent selon la période d'exposition au cours de grossesse.

La fenêtre d'exposition « la période fait le poison » mérite donc d'être considérée. Par exemple, chez la femme enceinte, les stades du développement embryonnaire sont particulièrement critiques (correspondant à la mise en place des systèmes nerveux, cardiovasculaires, immunitaires...) mais aussi les périodes post-natales et pubertaires. Cette notion appelle à la prise en compte, dans les protocoles d'exposition, de l'âge gestationnel et de la différenciation pré et post natale des effets.

Les perturbateurs endocriniens sont responsables de modifications épigénétiques pouvant être transmises à la descendance.

Pour Gilles Nalbone « un aspect aussi très important des PE sont des modifications épigénétiques. Par modifications épigénétiques, on entend des modifications qui ne concernent pas la séquence génomique mais des modifications qui concernent les structures protéiques qui entourent l'ADN et qui contribuent à la régulation de l'activité des gènes. Ces modifications qui ont la propriété de pouvoir être transmise à la descendance sont des méthylation de l'ADN, modifications des histones et la production de microARN. Tout ceci fait partie de ce que l'on appelle l'épigénomique. De plus en plus de travaux montrent que les PE sont capables de modifier chimiquement l'épigénome et d'être ainsi à l'origine de modifications de l'activité des gènes, transmises à la descendance. Ainsi ces modifications contribuent à l'adolescence ou à l'âge adulte au développement de pathologies en particulier le diabète, l'obésité ».

Les PE ont la particularité de s'accumuler dans les cellules tout au long de la vie. Cette bioaccumulation serait responsable d'une toxicité particulière pendant la période de la grossesse. D'après Eric Séralini, représentant du CRIIGEN (Comité de recherche et d'informations indépendantes sur le génie génétique) et de l'Université de Caen: il y a «bioaccumulation de molécules dans les cellules grâce à leur fixation. Il s'agit de résidus de plastiques, de détergents ou de produits de formulation facilitant leur pénétration intra-cellulaire, en particulier sur les cellules humaines (par exemple: effet PE du produit de formulation du Round up et non du glyphosate lui-

même). La pollution du génome a été mise en évidence (travail avec l'ENSAT-Toulouse): on retrouve plus de 400 adduits xénobiotiques sur l'ADN d'amniocytes en liaisons covalentes avec des répercussions possibles sur la reproduction. Certaines malformations génétiques seraient liées à une perturbation du développement endocrinien embryonnaire par les PE [...]. Les conséquences cellulaires de l'action sur le génome oestrogéno-sensible en particulier pendant la vie embryonnaire seraient plus importantes en raison d'une activité génique élevée pendant cette période, conduisant à des effets reprotoxique ou de PE ».

Il existe une incertitude quant aux dangers des perturbateurs endocriniens dont il convient de tenir compte pour l'évaluation du risque chimique pendant la grossesse.

Ainsi l'évaluation du danger d'exposition aux PE revient à la prise en compte de l'incertitude (par manque de connaissances reconnues et partagées, à causes des divergences entre scientifiques et experts, à cause d'enjeux politiques et de jugements de valeur en conflit)

Selon Remi Bars représentant de l'ECETOC (*European Centre for Ecotoxicology and Toxicology of Chemicals*), l'incertitude tient au fait que:

- « la notion de seuil (c'est la dose qui fait le poison) ne serait pas applicable au PE
- les effets potentiels à très faibles doses ne sont pas explorés par le champ de la toxicologie classique (millième de la NOAEL)
- l'effet des mélanges n'est pas exploré
- la différence de sensibilité des individus en fonction des différences étapes de la vie n'est pas prise en compte de façon complète en dehors de la reproduction sur deux générations. La notion de fenêtre d'exposition mérite d'être approfondie
- sur le plan épidémiologique, le rôle des produits chimiques de synthèse, des produits chimiques naturels et du mode de vie (alimentation, exercice physique...) doit être pris en compte dans l'apparition des troubles de la fertilité et de l'appareil reproducteur ».

L'Union Européenne a établi une liste de substances potentiellement perturbatrices endocriniennes. 432 substances ont été classées en trois catégories, la catégorie 1 comportant les substances pour lesquelles la qualité de PE a été documentée par au moins une étude in vivo. La liste des substances de catégorie 1 figure en annexe.¹²

3.2 Particularités de la grossesse: ^{13, 14, 15}

Pendant la grossesse, des processus physiologiques modifient la toxicité des agents chimiques.

La cinétique des toxiques est modifiée. Le volume de distribution augmente diluant la principale protéine vectrice des toxiques, l'albumine; le taux de substance libre est donc augmenté. La filtration glomérulaire augmente sans modification de la résorption tubulaire. Les réactions d'oxydation, participant au traitement des déchets organiques exogènes liposolubles sont modifiées: le cytochrome P450, enzyme microsomiale hépatique, est stimulé par la progesterone. A l'inverse, les oxydases seraient inhibées par les oestrogènes.

De plus, les échanges maternofoetaux sont importants. Ils s'effectuent par l'intermédiaire du placenta. Le placenta met en contact la circulation sanguine du fœtus et de la mère, assure pour le fœtus les fonctions de tube digestif, de poumon et de reins. Il constitue la seule source de nutriments, le seul site d'échange des gaz du sang et le seul site d'élimination des déchets chez le fœtus. Or certains toxiques passent la barrière placentaire, particulièrement les petites molécules. La biotransformation placentaire des substances toxiques étant faibles, ces substances atteignent le fœtus pratiquement sans transformation et peuvent induire une altération du développement. D'autre part, certaines substances peuvent être toxiques sans passer la barrière placentaire. Par exemple l'insuline en modifiant la glycémie maternelle peut indirectement avoir des effets toxiques sur le fœtus.

D'autre part, le système endocrinien d'une femme en état de grossesse subit d'importants changements indispensables à l'évolution de la grossesse et au développement du fœtus expliquant la toxicité de l'exposition aux PE pendant la grossesse.

Certaines fonctions endocrines sont spécifiques de la femme enceinte, d'autres subissent des variations pendant la grossesse, particulièrement la fonction thyroïdienne.

Le corps jaune sécrète la progestérone pendant les deux premiers mois de la grossesse, puis le placenta prend le relais.

Le placenta sécrète également au cours de la grossesse: l'HCG, les œstrogènes, l'HPL (hormone placentaire lactogène), la relaxine et des neuropeptides classiquement hypophysaires ou hypothalamiques (ACTH, CRH, TRH, GHRH).

La HCG stimule la sécrétion de progestérone par le placenta et participe à la masculinisation du fœtus mâle par stimulation de la sécrétion de testostérone.

Les sécrétions hormonales dans la circulation maternelle varient pendant la durée de la grossesse :

- la prolactine augmente permettant la préparation des seins à la lactation

- l'insuline augmente au dernier trimestre de la grossesse. Elle maintient la glycémie normale malgré l'insulinorésistance induite par l'HLP.
- l'aldostérone augmentation du fait de l'élévation de l'angiotensine induite par les œstrogènes. Elle provoque une rétention du sodium.
- cortisol et T4 totale augmentent à cause d'une production accrue des protéines vectrices induites par les oestrogènes.
- PTH augmente, favorisant une hausse de production de 1,25 (OH) vitamine D et de biodisponibilité du calcium pour le squelette fœtal.
- FSH et LH, sécrétion antéhypophysaire, diminuent à cause de l'hyperprolactinémie
- GH diminue à cause de l'élévation des acides gras libres.
- La sécrétion d'ocytocine est stimulée par un réflexe neuroendocrinien déclenché par la pression du fœtus sur le col utérin. Elle provoque les contractions utérines responsables de l'accouchement. Après l'accouchement, l'allaitement devient possible grâce à la levée de l'inhibition par l'oestradiol et la progestérone. Deux réflexes neuroendocriniens déclenchés par la tétée induisent des pics de sécrétion d'ocytocine (favorisant l'éjection du lait) et de prolactine (régulant la synthèse des principaux constituants du lait).

Pendant la grossesse de profondes modifications impactent la fonction thyroïdienne.

Par exemple, la clairance rénale de l'iodure est augmentée entraînant un état de carence relative dans les zones géographiques d'apport limité. De plus, chez une femme enceinte les besoins en hormones thyroïdiennes sont augmentés de 50%.

Les hormones sécrétées particulièrement pendant la grossesse interviennent dans le rétrocontrôle des hormones thyroïdiennes. L'augmentation des oestrogènes accroît la synthèse de la protéine porteuse (TBG) donc augmente la concentration de T4 totale mais diminue la T4 libre. La baisse de T4 libre stimule la sécrétion de TSH.

La sous unité beta HCG est suffisamment proche de la sous unité beta de la TSH, pour que le dimère HCG soit capable à forte concentration de se comporter comme la TSH et de stimuler la thyroïde.

Donc pendant la grossesse, la TSH augmente rapidement, compensée par une augmentation de T4 libre qui se prolonge avec l'apparition de HCG (à faible activité thyroïdienne) et cette augmentation de T4 libre conduit à une baisse de la TSH par un rétro-contrôle négatif.

La TSH est au plus bas vers les 10 à 12 semaines d'aménorrhée lorsque la HCG est maximale. La TSH et la T4 libre restent dans la zone normale. Ce n'est que pour 10 à 20% des grossesses que l'on trouve une baisse franche de la TSH et dans moins de 2% des cas une T4 libre supérieure à la normale.

Concernant le fœtus: jusqu'à la fin du premier trimestre, le fœtus est entièrement dépendant des hormones thyroïdiennes maternelles. Le passage transplacentaire de la T4 est faible mais crucial pour le développement du SNC, tandis que la T3 passe peu. A 18-20 semaines d'aménorrhée, la thyroïde fœtale est fonctionnelle mais les apports de T4 maternels restent importants car l'axe thyroïdienne ne devient opérationnel pleinement qu'en fin de gestation et en période néonatale.

Les dysthyroïdies, toutes causes confondues, sont responsables d'échecs répétés de grossesse du premier trimestre, second trimestre, et troisième trimestre à fœtus mort.

Par exemple, la maladie de Basedow est responsable d'une plus grande fréquence d'HTA et de pré-éclampsie, et de risque de décompensation cardiaque en cas d'hyperthyroïdie non contrôlée. Chez le fœtus, l'hyperthyroïdie provoque un retard de croissance intra-utérin, un accouchement prématuré et ses conséquences. De plus, l'hyperthyroïdie de la grossesse passe souvent inaperçue et doit être recherchée (symptômes: moiteur de la peau, tachycardie, dyspnée au moindre effort, absence de prise de poids voire perte de poids). Les anticorps thyroïdiens passent la barrière placentaire. Ils peuvent donc provoquer une hyperthyroïdie fœtale par stimulation de la glande fœtale en deuxième moitié de grossesse. Cela, alors même que l'hyperthyroïdie maternelle peut-être parfaitement contrôlée par le traitement médical. L'hyperthyroïdie fœtale est responsable de RCIU, d'avance de maturation

osseuse et de risque de craniosténose, défaillance cardiaque, anasarque et risque de mort in utéro, ainsi que d'hyperthyroïdie transitoire du nouveau né en période néonatale avec risque de défaillance cardiaque.

La thyrotoxicose gestationnelle transitoire et hyperémèse gravidique apparaît en début de grossesse. Les vomissements sont incoercibles entraînant amaigrissement et troubles hydroélectrolytiques.

Les hypothyroïdies, avec les hypothyroïdies frustes (TSH augmenté, T4 normale), sont retrouvées dans 2 à 3% des grossesses, augmentant la fréquence de l'HTA gravidique, pré éclampsie et prématurité. L'hypothyroïdie maternelle retentit sur le développement psychomoteur des enfants avec baisse du QI. (La cause principale est la thyroïdite lymphocytaire chronique de Hashimoto).

De ce fait, les toxiques modifiant les sécrétions hormonales, comme les perturbateurs de la fonction thyroïdienne d'une femme en état de grossesse peuvent nuire **indirectement** au développement fœtal. Toutefois, une classe de toxique est particulièrement nuisible au développement fœtal : les toxiques pour le développement fœtal. Les reprotoxiques pour le développement agissent **directement** sur le fœtus et sont responsables d'avortement, d'hypotrophie ou de malformations.

Globalement 2 à 4% des enfants naissent avec une malformation congénitale. Dans 65 à 70% des cas l'étiologie des malformations est inconnue. Les causes médicamenteuse ou toxique ne représenteraient que 4 à 5%.

L'action des reprotoxiques est différente selon l'âge gestationnel pendant la période d'exposition :

Avant l'implantation (achevée au 12^{ième} jour après la conception), c'est « la loi du tout ou rien ». Il faut par ailleurs tenir compte de la demi-vie d'élimination des toxiques car bien après l'arrêt d'une exposition à une substance toxique ayant un effet systémique, l'embryon peut-être contaminé si la demi-vie d'élimination du produit est longue.

Pendant la période embryonnaire, les risques sont les plus importants

L'organogénèse du 13^{ième} au 56^{ième} jour après la conception. La survenue d'une malformation dépend de l'interférence de plusieurs facteurs: nature de l'agent responsable, facilité d'accès de l'agent au niveau embryo-fœtal, dates précises par rapport au déroulement de l'organogénèse, durée d'exposition, dose, particularités génétiques.

Pendant la période fœtale, l'exposition peut générer des troubles parfois différés et apparaissant bien après la naissance.

De fin du 2^{ième} mois jusqu'à l'accouchement, la morphogénèse est pratiquement achevée. Au cours de cette longue phase se produisent des phénomènes de croissance et de maturation histologique et enzymatiques des organes en place (système nerveux central, les organes génitaux, reins...). La distribution des substances toxiques dans le compartiment fœtal repose sur la circulation fœtale particulière: shunt partiel du foie (et donc de ses dispositifs enzymatiques) et court circuit de la circulation pulmonaire par le canal artériel. Cette circulation privilégie entre autre le SNC qui est donc vite exposé et mal protégé contre les substances toxiques tout au long de la vie intra-utérine.

Les anomalies secondaires à une exposition pendant la vie fœtale peuvent être:

- une atteinte de la croissance (de tout ou partie de l'organisme)
- une atteinte de la maturation histologique (SNC, organes génitaux...)
- des anomalies fonctionnelles temporaires ou déficitaires
- une cancérogénèse à distance

Ainsi, une exposition fœtale peut se traduire par des troubles souvent difficiles à déceler à la naissance, mais dont les handicaps peuvent être plus lourds que des malformations morphologiques (microcéphalie avec l'éthanol, les anticoagulant oraux). La mise en évidence de ces troubles peut-être

tardive par rapport à la naissance, allant de quelques mois pour le développement psychomoteur, à plusieurs années pour les effets carcinogènes transplacentaires (diethylstilbestrol).

L'exposition pendant la grossesse aux toxiques à demi-vie longue peut être néfaste pour le nouveau-né dont les fonctions d'épuration sont immatures.

Les capacités métaboliques hépatiques fœtales, bien qu'apparaissant précocement dans la vie intra utérine, sont faibles. Il en est de même pour les capacités excrétrices rénales. Ainsi le fœtus peut accumuler certains métabolites. Pendant la vie intra utérine, l'organisme maternel est l'organe épurateur du fœtus: le foie et le rein maternels, s'ils sont indemnes de pathologie, éliminent les médicaments et leurs métabolites par transformation hépatique et/ou excrétion rénale. Mais après la naissance, le nouveau né est seul avec les toxiques accumulés: il doit les éliminer au moyen de fonctions d'épuration partiellement matures. En cas d'exposition prolongée jusqu'à la naissance, le nouveau né peut, dans certains cas, être encore imprégné par la substance toxique pendant plusieurs semaines. La demi-vie plasmatique d'élimination des molécules est en général beaucoup plus longue chez le nouveau né que chez l'adulte ou l'enfant. Il est raisonnable d'estimer, en pratique qu'elle est 2 à 4 fois plus longue chez le nouveau né à terme que chez l'enfant plus grand et l'adulte (en cinétique linéaire, il faut environ 5 demi-vie pour éliminer un toxique à 96%). Elle est même encore plus longue et surtout variable chez le prématuré.

3.3 Inventaire des agents chimiques phytopharmaceutiques courants présentant un risque systémique

16

Un **produit phytopharmaceutique** est composé de plusieurs substances distinctes de par leur rôle au sein du mélange. Ceux sont :

- une ou plusieurs substances actives
- de phytoprotecteurs protégeant la semence contre l'effet phytotoxique du produit phytopharmaceutique
- de synergistes renforçant l'efficacité de certaines substances du mélange
- de coformulants : substances qui ne sont ni des substances actives, ni des synergistes ni des phytoprotecteurs et participant à la composition d'un produit phytopharmaceutique ou d'un adjuvant
- d'adjuvants composés de coformulants et destinés à être mélangés au produit phytopharmaceutique pour renforcer certaines propriétés du mélange
- auxquelles sont ajoutées d'autres substances chimiques comme des solvants, des tensioactifs, des dispersants, des émulseurs

La connaissance des dangers des produits phytopharmaceutiques auxquels la travailleuse enceinte est exposée permet d'établir trois groupes en fonction de la gravité du risque pour la grossesse :

- les reprotoxiques avérés ou suspecté ayant une action directe sur le développement fœtal ou le bon déroulement de la grossesse
- les produits pouvant indirectement affecter la grossesse ou le développement fœtal en interagissant sur des processus physiologiques majoritairement sollicités par la grossesse : le système endocrinien, le système de transport de l'oxygène par l'hémoglobine, ou par leur possible passage placentaire
- les produits classés dangereux pour la santé mais n'ayant pas d'effet systémique connu ou supposé, donc considérés comme non dangereux pour la grossesse (annexe « peau et grossesse », « asthme et grossesse »).

Un inventaire des substances actives les plus couramment utilisées dans les produits phytopharmaceutiques et pouvant présenter un risque pour une salariée en état de grossesse exposée, a été dressé. Les informations toxicologiques recueillies proviennent essentiellement de bases de données toxicologiques (Agritox et bases de données de l'INRS : Demeter et fiches toxicologiques).

3.3.1. LES FONGICIDES

Les produits phytopharmaceutiques fongicides servent à lutter contre les mycètes (champignons) et micromycètes (moisissures). Ils sont utilisés sur les sols et dans les bâtiments de stockage, sur les cultures au stade de germination jusque pendant la période active et pour protéger la production pendant le stockage et le transport.

1. les Dithiocarbamates

Ils sont largement utilisés depuis 1930 en raison d'une absence de phytotoxicité, d'une efficacité antifongique étendue et d'une faible toxicité en exposition aiguë.

Certains d'entre eux sont tératogènes, mutagènes et cancérigènes chez l'animal.

En fonction de leur capacité à se métaboliser dans l'organisme en dérivés de l'éthylène thio urée (ETU), on distingue :

Les Dithiocarbamates non producteurs d'ETU :

Les dérivés du méthylthiocarbamate comme le Métam sodium de plus en plus utilisé en France, le Thiram sur la vigne et le Ziram pour la protection des arbres fruitiers.

Ils ne sont pas étiquetés reprotoxiques.

Le Métam sodium administré de façon répétée aux rats et lapins adultes a induit une diminution du poids des portées et des petits (NOAEL = 10 mg/kg p.c. /j par voie orale pour la reprotoxicité chez le rat). Il est étiqueté : SGH07, danger, toxicité aiguë (par voie orale) catégorie 4, H302 Nocif en cas d'ingestion.

Le Thiram et le Ziram sont étiquetés R48/22 « risque d'effets graves pour la santé en cas d'exposition prolongée par ingestion ».

Le Thirame n'a induit aucun effet sur la reproduction à dose non toxique pour les parents chez le rat et le lapin. Il est étiqueté SGH08 Toxicité spécifique pour certains organes cibles, exposition répétée, catégorie 2.

Toutefois, les études de toxicité à long terme chez le rat ont mis en évidence une augmentation significative de la fréquence de l'hyperplasie thyroïdienne.

Le Thiram (cas : 137-26-8) figure sur la liste européenne des perturbateurs endocriniens de catégorie 1.

Le Zirame (cas : 137-30-4) est classé très toxique (T+) R26 très toxique par inhalation et R48/22 nocif: risque d'effets graves pour la santé en cas d'exposition prolongée par ingestion. SGH06 toxicité aiguë par inhalation catégorie 2 H330 Mortel par inhalation, SGH08 toxicité pour certains organes cibles exposition répétée catégorie 2, H373 risque présumé d'effets

graves pour les organes à la suite d'expositions répétées ou d'une exposition prolongée. En effet chez le rat une hyperplasie significative de la thyroïde ainsi qu'une hépatomégalie ont été retrouvées. La toxicité par inhalation sur 28 j est notable avec une hépatomégalie et cirrhose chez le rat pour une NOAEL de 0,0003 ppm. Il n'a induit qu'une légère reprotoxicité chez le rat et pour des doses maternotoxiques.

Les dérivés de l'éthylène bisdithiocarbamate, producteur d'ETU :

L'ETU est un perturbateur thyroïdien responsable d'hypothyroïdie par inhibition de la captation de l'iode par la thyroglobuline précurseur de la T4. Certains dérivés de l'ETU sont capables de s'accumuler dans l'organisme.

L'ETU figure sur la liste européenne des perturbateurs endocriniens potentiels et classé dans la catégorie 1 regroupant les substances reconnues perturbateur endocrinien documenté par au moins une étude in vivo et à évaluer en priorité.

Des propriétés antiandrogènes ont été retrouvées pour le Mancozeb, le Maneb et le Propineb après évaluation par le Danish EPA.

Le Manèbe et le Mancozèbe sont utilisés en France dans le traitement de la vigne.

Le Manèbe (cas : 12427-38-2). Chez la souris, l'étude de toxicité à long terme a mis en évidence une hyperplasie thyroïdienne à forte dose. L'étude de reprotoxicité a établi une réduction du poids fœtal chez le rat et le lapin pour de faibles doses maternotoxiques. L'étiquetage mentionne Nocif (Xn) R63 risque possible pendant la grossesse d'effets néfastes chez l'enfant. SGH08 toxicité pour la reproduction de catégorie 2 (d), H361d susceptible de nuire au fœtus.

Le Mancozèbe (8018-01-7). Les études à court terme et à long terme chez le rat, la souris et le chien ont retrouvé un risque significatif d'hyperplasie thyroïdienne. Les études de reprotoxicité chez le rat et le lapin ont mis en évidence une embryofœtotoxicité et une augmentation du nombre d'avortements pour de faibles doses maternotoxiques. Etiquetage : Nocif (Xn) R63 SGH08 toxicité pour la reproduction catégorie 2 (d) H361 d Susceptible de nuire au fœtus.

Ils figurent sur la liste européenne des PE catégorie 1.

2. Le Carbendazime

Le Carbendazime est étiqueté T, R46 (M2) « peut causer des altérations génétiques héréditaires » et R60 -61 (R2) « reprotoxique de catégorie 2 ». Il s'agit du métabolite du Bénomyl, tératogène et altérant la fertilité, dans plusieurs études chez l'animal et radié en 2003.

3. Le Thiabendazole

Ce n'est pas un produit phytopharmaceutique mais un médicament vétérinaire utilisé comme traitement des bâtiments de stockage de productions agricoles. Il est donc exempté d'étiquetage concernant le danger pour la santé.

La base de données TOXNET²³ indique des propriétés tératogènes du thiabendazole dans plusieurs espèces animales mais pas chez l'homme. La molécule a d'ailleurs été utilisée pour traiter une infection parasitaire à *Strongyloïdes stercoralis* chez des femmes enceintes, sans effet adverse autre que des nausées et vomissements. Toutefois, la période de grossesse au cours de laquelle le traitement a été administré n'est pas mentionnée. En 1986, un article scientifique recommandait le traitement

chez les femmes enceintes uniquement si l'infection parasitaire était symptomatique ou susceptible générer des problèmes de santé publique.

Le thiabendazole a été investigué par le Danish EPA et des propriétés anti androgéniques et perturbateur thyroïdien ont été retrouvées. Il est suspecté d'être un perturbateur endocrinien. Il avait été classé parmi les éventuels PE lors de la conférence de Wingspread en 1991 mais ne figure pas sur la liste EU catégorie 1 des PE éventuels.

En 2011 une décision canadienne de réévaluation du thiabendazole en agriculture²⁴ a conclu au maintien de l'homologation pour le traitement des maladies fongiques des fruits et des légumes.

4. Le thiophanate – méthyl

Il est utilisé en viticulture contre l'oïdium.

Le thiophanate – méthyl (cas : 23564-05-8). L'étude de génotoxicité a retrouvé un faible potentiel aneugène (capable de provoquer l'aneuploïdie c'est-à-dire la perte d'un chromosome), précurseur de la Carbendazime. Les études à court et long terme chez le rat et la souris ont montré un potentiel inducteur d'hyperplasie thyroïdienne. Une reprotoxicité, réduction du poids de naissance a été mis en évidence chez le rat. Il est classé SGH08 mutagénicité sur les cellules germinales, catégorie 2 H341 susceptible d'induire des anomalies génétiques.

A noter que son métabolite, le Carbendazime est étiqueté T, R46 (M2) « peut causer des altérations génétiques héréditaires » et R 60 -61 (R2) « reprotoxique de catégorie 2 ».

5. Les phtalimides

Le Captane et le Folpel sont des fongistatiques.

Ils sont tératogènes chez l'animal. Leur structure chimique est similaire à celle de la Thalidomide, médicament utilisé pour calmer les nausées chez les femmes enceintes dans les années 60 et responsable de malformations ostéomusculaires des membres supérieurs chez les nouveaux nés.

La fiche toxicologique du Folpel éditée par l'INRS indique « une association faible entre exposition au Captane et avortements spontanés, prématurité et malformations congénitales a été mise en évidence dans une population de femmes travaillant en floriculture et chez les épouses de sujets travaillants eux-mêmes dans ce domaine » et du point de vue médical « du fait de certains résultats sur le développement observés avec le Captane, il convient de prévenir les femmes en âge de procréer et d'éviter aux femmes enceintes les expositions au Folpel, fongicide de la même famille. »

Le Folpel (cas 133-07-3) est étiqueté SGH08 Cancérogénicité, catégorie 2 H351 Susceptible de provoquer le cancer en raison de tumeurs du duodénum chez la souris, de mécanisme non génotoxique. Il n'est pas classé reprotoxique.

Le Captane (cas : 133-06-2) est étiqueté comme le Folpel (ou Folpet) concernant la cancérogénicité et n'est pas considéré comme reprotoxique en dépit de malformations du squelette chez le fœtus lapin à dose légèrement toxique pour la mère.

6. Les imides cycliques

Iprodione et Procymidone

Ce sont des fongicides inhibiteurs de la synthèse des stéroïdes.

Les études de toxicologie in vivo n'ont pas mis en évidence d'effet CMR.

L'Iprodione est une hydantoïne proche du Dihydan utilisé en thérapeutique humaine. Il est classé R 40 (C3).

La Procymidone est exempté de classification.

De la même famille, la vinchlozoline a des propriétés antiandrogéniques chez l'animal. Il est classé R40 (C3) et R60 -61 (R2). Il est interdit en France depuis 2007.

Le Danish EPA a retrouvé une activité antiandrogénique chez l'animal avec l'Iprodione et la Procymidone. Ils ne figurent pas parmi les éventuels PE de catégorie 1 de la liste UE.

Agritox fournit ces indications :

Iprodione (cas : 36734-19-7) SGH08, cancérogénicité, catégorie 2 en raison d'augmentation de la fréquence des carcinomes du foie, des glandes mammaires, de la thyroïde, des testicules et des ovaires chez le rat et la souris. Il n'est pas classé reprotoxique, mais des études de reprotoxicité ont noté une augmentation des avortements spontanés chez le lapin et des retards de développement chez le rat, une diminution de la viabilité et du poids moyen de la descendance à dose toxique pour les parents chez le rat. (La DES tératogénicité par voie orale maternelle chez le rat est de 90 mg/kg/j, l'AOEL est de 0,3 mg/kg p.c. /j)).

7. Les phénols et dérivés

Le Pentachlorophénol et Dinocap ont une importante absorption cutanée et sont responsables de toxicité systémique. Dinocap est classé R61 (R2) « risque d'effets néfastes pendant la grossesse ». Ils sont métabolisés en PCP urinaires et plasmatiques. Le Pentachlorophénol (PCP) figure parmi les éventuels PE de catégorie 1 de la liste de l'UE.

8. Dérivés du benzène

Cette classe de produit phytopharmaceutique comprend des fongicides et des insecticides, comme le Chlorothalonil.

Le Chlorothalonil (cas : 1897-45-6) étiqueté SGH08 cancérogénicité, catégorie 2 H351 susceptible de provoquer le cancer (estomac et rein chez le rat, souris). Non classé quant à reprotoxicité mais des études chez le rat ont montré une diminution du poids de naissance à des doses toxiques chez les parents et une diminution du nombre de fœtus vivants chez le rat

Le Chlorothalonil est métabolisé en PCB et contient des impuretés (le decachlorobiphenyl ne doit pas dépasser 0,03 g/kg). Les PCB (Biphényl polychlorés) sont des PE : certaines zones sont de véritables réservoirs de polluants comme la mer Baltique, la baie d'Hudson et les grands lacs du nord des Etats Unis responsables d'abcès thyroïdiens chez les dauphins et baisse du taux d'hormones thyroïdiennes chez les phoques. Sur le développement fœtal, ils provoquent des anomalies irréversibles du développement cérébral, et des dysthyroïdies professionnelles. Plusieurs dérivés PCB figurent sur la liste UE des éventuels PE à examiner en priorité.

La réglementation interdit l'exposition des femmes aux dérivés nitrés et chloronitrés des hydrocarbures benzéniques : « L'exposition aux dérivés nitrés et chloronitrés des hydrocarbures benzéniques est interdite aux femmes. Toutefois le séjour dans les locaux affectés à ces travaux ne leur est pas interdit et l'interdiction ne s'applique pas au cas où les opérations sont faites en appareil clos en marche normale ».

9. Hétérocycles divers

- Imidazolés : Imazalil, Prochloraze

L'Imazalil (cas : 3554-44-0). Il n'est pas classé reprotoxique.

L'Imazalil : propriétés antiandrogènes mises en évidence par le Danish EPA.

Le Prochloraz (cas : 67747-09-5). Il n'est pas classé reprotoxique mais des effets sur la reproduction ont été retrouvés chez le rat : diminution du poids de naissance chez le rat et potentiel perturbateur endocrinien se traduisant par une réduction du poids corporel et de la fertilité, une augmentation de la taille du foie chez le rat.

- Les Morpholines

Elles agissent sur le métabolisme de l'ergostérol

La Fenpropimorphe (cas : 67564-91-4)

La Fenpropimorphe est classée SGH08 toxicité pour la reproduction, catégorie 2(d) H361d Susceptible de nuire au fœtus, une augmentation de l'incidence des fentes palatines ayant été mise en évidence chez le rat à des doses supérieures à 10 mg/kg/j (AOEL = 0,007 mg/kg/j).

- Les Triazines

Fongicides et herbicides

Cités parmi les PE à la conférence de Wingspread

- Les triazolés : Cyproconazole, Myclobutanil, Tébuconazole
Le Cyproconazole (cas : 94361-06-5). Etiqueté SGH08 toxicité pour la reproduction, catégorie 2 (d) H361d Susceptible de nuire au fœtus à cause d'une augmentation de l'incidence des fentes palatines et de l'hydrocéphalie, à doses maternotoxiques chez le rat.
Le Myclobutanil (cas : 88671-89-0) a induit une toxicité à long terme chez le rat à type aspermatogénèse bilatérale et hypospermie et d'atrophie testiculaire bilatérale. Il est classé SGH08 toxicité pour la reproduction catégorie 2(d) H361d Susceptible de nuire au fœtus.
Le Tebuconazole (cas : 107534-96-3) est classé SGH08 Toxicité pour la reproduction, catégorie 2(d) H361d susceptible de nuire au fœtus en raison d'une augmentation des avortements et de l'incidence de malformations du squelette à dose maternotoxique chez le rat, la souris et le lapin. Il a été évalué chez l'animal antiandrogénique par le Danish EPA

3.3.2. LES HERBICIDES

Les herbicides ont été utilisés à partir du début du 20^{ème} siècle. Selon la pénétration de l'herbicide on distingue les herbicides foliaires, pulvérisés sur les feuilles, et les herbicides racinaires appliqués sur le sol et absorbés par les racines. Les formulations contiennent généralement une ou plusieurs substances actives et des adjuvants pour stabiliser le mélange et faciliter la pénétration dans les végétaux.

Les herbicides organiques sont les plus utilisés. On distingue :

1. les Aminophosphates

- Le Glyphosate (N – Phosphonométhylglycine) (cas : 1071-83-6) inhibe le métabolisme végétal d'où son action herbicide. Sa biodégradation est rapide après épandage. Les études in vivo n'ont pas retrouvé d'effet reprotoxique à des doses inférieures à la NOAL. Mais à de fortes doses, une baisse du poids de naissance a été retrouvée chez le rat et le lapin.
Une étude épidémiologique a montré un lien significatif entre exposition environnementale aux Glyphosate et troubles neurocomportementaux chez les enfants.
- Glufosinate ammonium (cas : 77182-82-2)
Il est étiqueté SGH08, toxique pour la reproduction de catégorie 1B (FD) H360 FD peut nuire à la fertilité. Peut nuire au fœtus.
Chez le lapin, une fréquence augmentée d'avortements et de mise bas prématurées a été retrouvée.

2. Les Phythormones de synthèse

Dérivés synthétiques des hormones végétales, les Phythormones de synthèse favorisent la croissance des végétaux et à fortes doses provoquent leur destruction ainsi que celles de certains parasites.

Les principaux dérivés sont: le 2,4-D, le MCPA, le MCPB, le 2,4-DB, le Mecoprop P, le Dichloroprop

Le 2,4-D (cas : 94-75-7). Il n'est pas classé reprotoxique mais chez le rat à des doses toxiques pour les parents, une diminution du poids de naissance, un risque accru de mortalité et une foetotoxicité.

Le 2,4-DB (cas : 94-82-6) n'est pas classé reprotoxique mais une tératogénicité affectant le squelette a été mis en évidence à dose toxique pour la mère chez le rat.

Le MCPA (cas : 94-74-6) n'est pas reprotoxique, une réduction du gain de poids de la portée ayant été constatée chez le rat uniquement à fortes doses.

De même, le MCPB (cas : 94-81-5), le Mecoprop (cas : 7085-19-0), le Dichloroprop P (cas : 15165-67-0) ne sont pas classés reprotoxiques.

Certaines études ont retrouvé un excès de risque de sarcomes des tissus mous et de lymphomes non Hodgkiniens dus à la contamination par le polychlorodibenzodioxines et les

polychlorodibenzofuranes, suspectés par ailleurs d'action de perturbateurs endocriniens et classés sur la liste européenne dans la catégorie 1.

Cependant :

Issu de cette famille d'herbicides, l'agent orange (2,4, 5 -T) a été reconnu responsable de malformation chez des nouveaux nés de mères exposées et retiré du marché au milieu des années 1980). Jusqu'à la fin des années 1970, il contenait d'importantes concentrations en TCDD (tetrachlorodibenzodioxine).

L'effet PE des de nombreuses dioxines a été mis en évidence expérimentalement avec une action anti-œstrogène et anti androgène. La tératogénicité a été démontrée chez plusieurs espèces animales.

Une étude épidémiologique dans une usine de production de phythormones a retrouvé une baisse significative de la testotéronémie des salariés. En revanche, aucune anomalie des taux circulant d'hormones sexuelles n'a été retrouvée chez les vétérans américains exposés à l'agent orange.

Une étude de génotoxicité in vitro avec le TCDD montré une induction de micronoyaux et d'échanges de chromatides sœurs dans la culture de lymphocyte humains. Par contre aucune étude in vivo n'a pu établir une action génotoxique du TCDD

A noter que les dioxines sont classées par le CIRC dans le groupe 1.

Des études épidémiologiques ont montré un excès de risque de faible poids de naissance chez les nouveaux nés de femmes exposées professionnellement ou environnementalement à certaines dioxines.

Suite à une contamination de riz par PCB, PCDD-PCDF, une étude taïwanaise et une étude Japonaise ont retrouvé un lien significatif entre exposition intra utérine et hyperactivité, pénis court et altération du spermogramme ainsi qu'un retard cognitif et psychomoteur persistant jusqu'à l'âge de 12 ans.

De nombreuses dioxines figurent sur la liste européenne des éventuels PE de catégorie 1.

3. Les Triazolés

Cette classe comprend des fongicides et des herbicides, dont l'Aminotriazole.

L'Aminotriazole (cas : 61-82-5) est étiqueté SGH08 Toxicité pour la reproduction 2(d) H361d Susceptible de nuire au fœtus. Il présente une action sur le métabolisme hormonal, en particulier thyroïdien. En toxicité aiguë, des dysthyroïdies transitoires ont été rapportées chez les utilisateurs. Des études animales de toxicité chronique ont établi un lien significatif avec l'hypothyroïdie chez le rat. Une diminution du poids de naissance et des anomalies viscérales et squelettiques ont été retrouvées de manière significative à dose maternotoxique chez le rat.

In vitro, l'action de l'Aminotriazole sur des cellules thyroïdiennes humaines est variable : à faible dose une action inhibitrice des protéines de synthèse des hormones, à forte dose une activation de la synthèse.

Les Triazolés avaient été classés parmi les éventuels PE à la Conférence de Wingspread de 1991.

4. Les Urées substituées

Ce sont des herbicides racinaires, véhiculés par la sève et stockés dans les feuilles où ils inhibent la photosynthèse.

Le Chlortoluron (cas : 15545-48-9) est étiqueté SGH08 Cancérogénicité, catégorie 2 et Toxicité pour la reproduction, catégorie 2(d) une augmentation des réductions de poids à la naissance et des retards d'ossification ayant été constatés chez le rat et le lapin à dose maternotoxique.

Le Linuron (cas : 330-55-2) est classé SGH08 cancérogène de catégorie 2 et toxique pour la reproduction, catégorie 1B(Df).

3.3.3. LES INSECTICIDES

1. Les organophosphorés

Parathion, Malathion, Diazinon, Dichlorvos, Diméthoate, Chlorpyrifos

Le Malathion (cas : 121-75-5). Il n'est pas étiqueté reprotoxique. Toutefois, une réduction du poids corporel des nouveaux nés a été constaté chez le rat à dose non maternotoxique.

Le Diméthoate (cas : 60-51-5) n'est pas classé reprotoxique, mais chez le rat a été retrouvé un retard de développement fœtal par inhibition de l'acétylcholinestérase impactant le système nerveux à dose non maternotoxique.

Le Chlorpyrifos éthyl et methyl ne sont pas classés reprotoxiques, on note une augmentation de l'incidence des hypotrophies fœtales chez le rat à dose maternotoxique concernant le dérivé éthylé.

2. les Pyréthriinoïdes

Utilisés depuis 1973

Deltaméthrine, Cyperméthrine, Fenvalérate

Aucun effet reprotoxique ou génotoxique sur les cellules germinales n'a été mis en évidence.

La Deltaméthrine (cas : 52918-63-5) ne présente pas de toxicité pour la reproduction. Toutefois la Deltaméthrine a été classée parmi les perturbateurs endocriniens de catégorie 1 de la liste européenne.

3. L'Abamectin

Insecticides et acaricide utilisés pour le traitement des arbres fruitiers, des légumes et des cultures ornementales.

L'Abamectine (cas : 71751-41-2) a été classé toxique pour la reproduction de catégorie 2(d).

Des effets foetotoxiques ont été retrouvés chez le rat et tératogènes chez la souris et le lapin à des doses toxiques chez la mère.

Aucun effet génotoxique in vitro et in vivo n'a été retrouvé.

4. Le Fipronil

De la famille des phénylpyrazoles, ses utilisations sont multiples. Il est utilisé en traitement des semences, des sols, des locaux de stockage, mais aussi comme xyloprotecteur, appâts anticafards, antifourmis, et antiparasitaire vétérinaire.

Le Fipronil (cas : 120068-37-3). Il n'est pas classé reprotoxique mais une réduction de la viabilité, du poids corporel et de la taille des portées a été constatée chez le rat.

Aucun effet de génotoxicité n'a été retrouvé. Toutefois l'expérimentation animale de toxicité chronique a mis en évidence un effet goitrogène chez le rat.

5. l'Imidaclopride

Famille des néonicotinoïdes, analogue structural de la nicotine. Il est utilisé pour traiter les parties aériennes et semences de betterave.

L'imidaclopride (cas : 138261-41-3) n'est pas classé reprotoxique. A noter un effet inducteur sur le cytochrome P450 à court terme chez le rat et le chien, et une action goitrogène chez le rat retrouvée au cours d'étude de toxicité à long terme.

Solvant de support : DMSO ou N-méthylpyrrolidone.

3.3.4. AUTRES PRODUITS PHYTOPHARMACEUTIQUES

1. Rodenticides anticoagulants²⁵

Ils représentent plus de 80% des raticides. Les propriétés anticoagulantes proviennent d'une réduction de la vitamine K empêchant la synthèse des formes actives de plusieurs facteurs de la coagulation (facteurs II, VII, IX, X). On distingue :

- Les dérivés de la coumarine

À action rapide (1/2 vie d'élimination de 20 à 80 h), comprenant la wafarine, coumafène, flocoumafène, coumachlore, bromadiolone

A action prolongée (1/2 vie d'élimination jusqu'à 120 jours), comprenant le brodifacoum, le difénacoum

- Les dérivés de l'indanédione (1/2 vie d'élimination de 45 jours), comprenant la chlorophacinone, la diphacinone

- Les dérivés des hydroxybenzothiopyranones : diféthialone

Les concentrations sont très variables en fonction de la molécule et de la présentation. Les préparations sont disponibles sous forme liquide, de poudre, de concentrât pour préparation d'appâts, de grains enrobés...

Les AVK utilisés en médecine humaine sont classés en deux groupes les coumariniques (acénocoumarol et wafarine) et les indanédiions (fluindione). Leur métabolisme varie et ils se différencient par leur demi-vie : 8 heures pour l'acénocoumarol, 31 heures pour la fluindione et 35 à 45 heures pour la wafarine.

En thérapeutique humaine, la grossesse est une contre-indication relative aux AVK particulièrement le 1^{er} trimestre et les 15 derniers jours. Des interactions médicamenteuses sont attestées avec les traitements AINS pyrazolés, l'acide acétylsalicylique à forte dose, le miconazole par voie générale ou en gel buccal, et le millepertuis. Les accidents iatrogènes liés aux AVK (risque hémorragique) sont la 1^{ère} cause d'hospitalisation pour effet indésirable médicamenteux en France. Le traitement initial par wafarine (per os) est de 7 mg à adapter en fonction de l'INR, par pallier de 1 mg.

En produit phytopharmaceutique, toutes les spécialités commerciales sont classées T (toxique) ou T+ et R23/24/25 (toxique par inhalation, contact avec la peau ou en cas d'ingestion) ou R26/27/28 (très toxique en cas d'inhalation, de contact cutané ou d'ingestion). Ils ne sont pas classés reprotoxiques.

2. Taupicides à base de phosphures (d'hydrogène ou d'aluminium), Phosphine (H3P)

Pour ses propriétés insecticides et rodenticides, ce gaz est utilisé en agriculture pour la désinfection des locaux, des grains, des végétaux et des denrées. Il est inodore mais selon la concentration en impuretés de diphosphine, il peut avoir une odeur de poisson pourri. Selon l'arrêté du 4 août 1986, les opérations de fumigation ne sont réalisées que par du personnel certifié dans des entreprises agréées.

Il n'a pas été étiqueté comme susceptible de reprotoxicité. Toutefois, en raison d'une part de sa faible VME (0,1 ppm soit 0,13 mg/m³) et d'autre part de son action systémique par blocage du cytochrome oxydase, il convient d'éviter d'exposer les femmes enceintes. A noter également que les symptômes rapportés lors d'une exposition chronique sont une irritation respiratoire mais aussi une asthénie, anorexie, nausées, symptômes couramment rencontrés dans le premier trimestre d'une grossesse normale.

3. Produits pouvant être utilisés en agriculture biologique

Il s'agit de substances actives inscrites à l'annexe 2 du règlement (CE) n°889/2008 du 5 septembre 2008.

a) les Pyréthrine extraites de *chrysanthemum cinerariaefolium* et certains Pyréthrinoïdes de synthèse Commercialisé en France sous l'appellation Pyrevert*, la Pyréthrine naturelle est autorisé comme insecticide en arboriculture fruitière et en viticulture biologiques.

Leur toxicité est la même que les Pyréthrinoïdes de synthèse.

Certains Pyréthrinoïdes de synthèse (la Deltaméthrine et la Lambdacyhalothrine) de nom commercial Ferag IT, sont utilisés sur pommier et pêcher comme piégeage avec appâts spécifiques contre la mouche méditerranéenne.

L'étiquetage ne comporte aucune indication concernant la reprotoxicité. A noter cependant que la Deltaméthrine figure sur la liste européenne des PE de catégorie 1.

b) les micro-organismes

Utilisés dans la lutte biologique, ils participent à la destruction ou inhibent le développement d'un ravageur comme peuvent le faire les auxiliaires. De très nombreuses préparations commerciales ont été homologuées pour le traitement des cultures maraichères, l'arboriculture et la vigne. Les préparations bactériennes, fongiques, virales sont supposées être pour la plupart, irritantes et sensibilisantes mais leur action sur la reproduction n'a pas été évaluée.

c) les substances produites par les micro-organismes :

Spinosad est homologué pour l'arboriculture fruitière, sur agrumes et oliviers et en culture maraichère. Cet insecticide est un produit fermenté dérivé du mélange de deux toxines (*Spinosyn A* et *D*) sécrétées par une bactérie tellurique. Son action est similaire à celle d'une neurotoxine d'effet rapide.

Spinosad (cas : 168316-95-8). Les études de reprotoxicité sur le lapin et le rat n'ont pas montré de risque significatif. Il n'est pas classé comme reprotoxique. Toutefois, les études à long terme chez le rat ont révélé un effet goitrogène.

Aucune limitation d'emploi ou manipulation spéciale ne sont requises.

d) les phéromones

Elles sont utilisées pour la lutte contre les insectes par confusion sexuelle ou pour le piégeage sexuel.

- La lutte par confusion sexuelle

Les substances concernées sont l'acétate de 8-dodécényle, l'E7-Z9 dodécadiénylacétate, codlémone (nom commerciaux : Rak5*, Ecopom*, Rak 1+2*...). Ces substances chimiques de synthèse sont volatiles et similaires aux substances attractives produites par les papillons femelles. Elles désorientent le papillon mâle, l'empêche de s'accoupler et rompt ainsi le cycle du ravageur avant le stade nuisible pour les cultures.

Pas d'indication sur la toxicité de la reproduction

- La lutte par le piégeage sexuel

Des capsules contenant des analogues de synthèse des phéromones spécifiques à certains ravageurs sont placées dans des pièges englués. En plus des phéromones, les capsules contiennent des solvants, probablement à l'origine des céphalées rapportées en toxicovigilance par les opérateurs. Aucune indication sur une éventuelle reprotoxicité.

4. Le *Benzoate de denatonium*

Il s'agit d'une substance répulsive contre les oiseaux et le gibier, de la famille des ammoniums quaternaires.

Une intoxication systémique par un ammonium quaternaire peut provoquer une méthémoglobinémie.

L'étiquetage n'indique pas de caractère reprotoxique de la substance.

3.3.5. LES SOLVANTS

1. N- Méthylpyrrolidone ²⁶

Cas : 872-50-4. A partir de données animales significatives ont été mis en évidence une tératogénicité (malformations cardiovasculaires et squelettiques) et un effet réducteur du poids de naissance. Le N- Méthylpyrrolidone est classé reprotoxique 1B risque pendant la grossesse d'effets néfastes pour l'enfant.

2. Décaméthylcyclopentasiloxane ou D5

Cas : 541-02-6. Concernant les effets mutagènes et sur la reproduction, l'étude sur deux générations sur le rat n'a montré aucun effet toxique. ^{26,27}

3. Les agrosolvants ²⁰

Les agrosolvants sont utilisés dans les produits phytopharmaceutiques en tant que solvants ou adjuvants.

Ils sont définis dans le cadre du règlement REACH par ces termes « substance naturelle telle quelle, non traitée ou traitée uniquement par des moyens manuels mécaniques, par dissolution dans l'eau, par flottaison, par extraction par l'eau, par distillation à la vapeur ou par chauffage uniquement pour éliminer l'eau ou qui est extraite de l'air par un quelconque moyen ». Cette définition ne correspond pas à la majorité des agrosolvants présents sur le marché. Selon le référentiel d'Ecocert SAS, les agrosolvants sont des solvants qui proviennent de matières renouvelables transformées ou non, dont la majeure partie de la molécule finale est d'origine naturelle.

Les agrosolvants sont classés par filière de production :

- Filière bois : produits à partir des conifères, écorces de fruits et autres plantes permettant d'obtenir des terpènes et leurs dérivés. Les principaux sont les hydrocarbures terpéniques, monocycliques (limonène et autres paraméthadiènes) et bicycliques (alpha et betapinène) ainsi que les alcools terpéniques (terpinéols et ses isomères également appelés huile de pin).
- Filière céréales : issus de la fermentation, il s'agit principalement du bio-éthanol, du lactate d'éthyle, de l'acétate d'isoamyle.
- Filière oléagineuse : issus du colza, tournesol, soja, ces agrosolvants sont des esters méthyliques d'acides gras (ou esters méthyliques végétaux), le glycérol et ses dérivés

Excepté pour le limonène (ou dipentène), la toxicité des terpènes est peu connue par manque d'étude à leur sujet. L'exposition peut se produire par voie respiratoire (vapeurs), cutanée et digestive. Il n'existe pas de preuve quant à leur effet mutagène ou reprotoxique. Aucun effet cancérigène n'a été rapporté chez l'homme.

Le d-limonène (cas : 5989-27-5) n'est pas classé reprotoxique. Cependant, les études de reprotoxicité animale sont insuffisantes, il n'y a pas d'étude sur 1 ou 2 générations.

Parmi les solvants céréaliers, les effets chroniques de l'éthanol lié à son ingestion sont bien connus. Le risque malformatif a été démontré dans les espèces animales et chez l'homme mais à des niveaux très élevés. L'exposition professionnelle caractérisée par une absorption cutanée et respiratoire n'entraîne pas d'augmentation de l'éthanolémie.

Le lactate d'éthyle et l'acétate d'isoamyle, solvants organiques volatils, n'ont pas de toxicité connue pour la reproduction.

Les esters méthyliques d'acides gras ont une absorption essentiellement cutanée. Ils ne sont pas connus comme reprotoxiques.

3.3.6. LES METAUX ET METALLOÏDES

28

Le cuivre et le soufre, couramment utilisés dans le traitement des cultures ne présentent pas de danger pour la grossesse.

L'arsenic présente une toxicité pouvant s'exercer au cours de la première période de la grossesse. Depuis novembre 2001, l'utilisation de l'arsenic inorganique pour le traitement des vignes est interdite en France.

Bien que n'entrant pas dans la composition de produits phytopharmaceutiques présents aujourd'hui sur le marché, le risque tératogène de certains métaux et métalloïdes ayant été documentée par l'expérimentation animale mérite d'être connue. Il s'agit : du chrome, du nickel, du béryllium, du cadmium, du sélénium, et du cyanure. Le chrome, nickel et béryllium présenteraient un passage placentaire faible. Le cadmium serait responsable d'hypotrophie fœtale et de retard du développement dentaire dans l'espèce humaine. Le sélénium exerce une activité tératogène prouvée chez la femme enceinte exposée. Il n'existe pas de données dans l'espèce humaine concernant le retentissement sur la grossesse d'une exposition chronique au cyanure.

Cet inventaire n'a pas pour objectif d'établir un référentiel de dangerosité pour la grossesse de certaines substances. Il n'est pas non plus exhaustif. Son but est d'illustrer la difficulté pour un médecin du travail tenu de se positionner pour ou contre le retrait temporaire de la salariée de son poste. Le mélange est-il oui ou non dangereux pour cette salariée enceinte ? La réponse à cette question n'est pas toujours simple.

La prise de décision après lecture d'études toxicologiques est aussi difficile pour des experts scientifiques. Témoin, le résultat de l'avis d'experts concernant le chlorpyrifos.^{4, 28 bis}

Le Chlorpyrifos, insecticide organophosphoré utilisé dans les cultures de l'UE a été suspecté d'interférer avec le développement neurologique, même à des niveaux inférieurs du seuil de toxicité.

Un avis d'experts de 2012 piloté par l'UE était chargé d'étudier, à partir d'une revue de la littérature, le lien entre exposition in utero et chez les jeunes enfants au chlorpyrifos et le développement neurologique, et de se positionner pour ou contre l'interdiction de certaines utilisations du produit. 40 experts de trois continents ont été sollicités.

Parmi les études épidémiologiques environnementales faisant l'objet d'une analyse, une étude sur une minorité urbaine a constaté des concentrations en chlorpyrifos dans le sang du cordon inversement proportionnel au poids de naissance. De même, dans une cohorte de femmes enceintes de New York, une diminution significative du périmètre crânien des nouveaux nés était corrélée à une activité enzymatique lente chez la mère, augmentant la demi-vie du pesticide Organophosphoré (O.P). En revanche, une étude environnementale d'une population agricole (à Salinas) n'a trouvé aucune relation significative entre exposition prénatale aux O.P et croissance du fœtus.

Le chlorpyrifos était en 2003 l'insecticide le plus vendu en UE (15,6%) et les O.P représentaient plus de 59% des ventes d'insecticides en UE.

Depuis décembre 2001 aux Etats Unis, l'usage résidentiel du chlorpyrifos était interdit.

La conclusion de l'avis d'experts, éditée en 2012 a montré que la plupart des scientifiques interrogés se positionnaient pour l'interdiction de chlorpyrifos dans les maisons en raison des effets neurodéveloppementaux spécifiques. Toutefois concernant l'exposition professionnelle entre autres, les avis divergeaient. Beaucoup ont estimé que plus de recherches étaient nécessaires pour quantifier le risque.

3.4 Evaluation de l'exposition au risque chimique de la salariée enceinte

L'évaluation du risque chimique incombe au chef d'exploitation et doit être mentionné dans le document unique. Toutefois, le concours du médecin du travail, en tant que conseiller de l'employeur, est souvent sollicité.

Pour qu'une femme enceinte soit maintenue à son poste de travail l'exposant aux autres produits dangereux pour la grossesse, le risque doit être négligeable. Selon la SFMT, un risque ne peut être reconnu comme négligeable pour la grossesse que s'il est estimé à partir, non pas d'une évaluation qualitative, mais de la valeur quantitative de l'exposition au poste de travail et s'il satisfait au critère suivant :

Le risque est considéré comme négligeable si la somme des rapports de concentration mesurée sur la VME ou IBE correspondant est inférieure à 0,1.

Pour la fiabilité du résultat, l'exposition doit être caractérisée avec précision. Il faut donc analyser le poste de travail : formulation des produits, processus d'utilisation, cheminement des produits dès leur réception dans l'entreprise jusqu'à leur élimination, les conditions et durée du stockage.

3.4.1 Caractérisation de l'exposition

1. Formulation des produits phytopharmaceutiques¹⁶

Les poudres génèrent des nuages de poussière. L'exposition pulmonaire est favorisée par la faible granulométrie des particules pouvant atteindre les petites bronches en deçà de 10 µm et les alvéoles en deçà de 5 µm.

L'exposition digestive est favorisée par l'activité main-bouche en particulier en cas d'onychophagie, la poudre s'accumulant sous les ongles en l'absence de gants.

Le conditionnement des poudres expose aux risques de manutention (sac lourd et fragilité de l'emballage) et aux difficultés de vidange des emballages.

La principale formulation de type poudre est la poudre mouillable (WP) applicable après dispersion dans l'eau.

Il existe des formulations poudres (ou gel) en sachets hydrosolubles ayant pour principal inconvénient l'adhérence aux parois des cuves, compliquant l'entretien du matériel.

La forme liquide expose au risque de projections et à de fortes concentrations de substances actives. Toutefois la manutention est facilitée avec des contenants résistants, refermables, de poids modéré. Selon la présence ou non de solvant on distingue :

- les concentrés émulsifiables (EC) pouvant contenir jusqu'à 90% de solvant organique, volatiles et inflammables.
- les émulsions aqueuses (EW) contenant moins de solvant
- les suspensions contrées (SC) ne contenant pas de solvant organique
- Les microencapsulées (CS) ayant la propriété de libérer progressivement la substance active. Ils ne nécessitent pas ou peu de solvant. De par leur effet différé, le temps de contact détermine la gravité des effets sur la santé.

Les granulés dispersibles (WG) coulent comme des liquides mais sans projection ni dégagement de poussière. La vidange des emballages est aisée. Ils ne nécessitent pas l'ajout de solvant. La manutention reste difficile : sac lourd et fragilité de l'emballage.

De 1997 à 2012, la formulation liquide est retrouvée dans 66% des signalements au réseau Phyt'attitude.

2. Process

□ L'importance de la tâche dans l'estimation de l'exposition

Plus de 70% des signalements à Phyt'attitude de 2008 à 2010 ont résulté de la préparation d'une bouillie, d'une exposition au cours de l'épandage mécanisé de la bouillie, du remplissage du matériel, mais aussi d'une exposition indirecte aux produits phytopharmaceutiques lors de l'intervention sur culture après traitement et de la manipulation des semences traitées, chacune de ces tâches représentant environ 15% des signalements.

Toutefois, ces signalements rapportent surtout des symptômes résultants d'une toxicité à court terme. Il est donc possible que les tâches exposant à de faibles doses de produits et néanmoins susceptibles d'induire une toxicité à long terme aient été sous estimées.

□ L'importance des circonstances

Une étude sur l'exposition aux Dithiocarbamates a été pilotée par la MSA dans 8 départements Français. Il a été noté une augmentation du nombre de souillures et contaminations en fin de phase

d'application imputée au relâchement de la vigilance lors d'une durée d'application égale ou supérieure à 6 heures.

3. Les déterminants de l'exposition cutanée ²⁹

L'importance de contamination cutanée, c'est-à-dire la quantité de substance en contact avec la peau dépend de plusieurs facteurs :

- la quantité de substance déposée sur la peau par le contact direct : manipulation de la substance, projections
- la quantité de substance déposée sur la peau par le dépôt de l'air : gouttelettes ou poussières en suspension dans l'air
- la quantité de substance déposée sur les surfaces en contact avec la peau : vêtements souillés, manipulation de denrées traitées

Elle est donc corrélée à la tâche accomplie, à la quantité de substance utilisée, à la durée de la tâche, aux caractéristiques du produit (formulation...), à l'application de règles d'hygiène (ôter les vêtements souillés, changer de vêtement avant la prise de repas, nettoyage régulier des surfaces de contact...), à l'expérience de l'opérateur (savoir-faire de façon à minimiser les projections...), à la présence ou non d'EPI adaptés, aux conditions climatiques (présence ou non de vent).

L'importance de l'absorption par contamination cutanée détermine la concentration interne de substance active susceptible d'induire des effets systémiques. Elle dépend de plusieurs facteurs :

- de la substance active : l'absorption c'est-à-dire le pourcentage de substance absorbé par contact cutané
- des coformulants : certains favorisant la liposolubilité donc le passage de la barrière cutanée, notamment les solvants organiques
- la polyexposition par d'éventuelles actions synergistes sur l'absorption cutanée
- l'intégrité de la barrière cutanée (les plaies, abrasions de lésions de grattage, l'inflammation augmentent la pénétration de la substance)
- la vasodilatation (due à une ambiance chaude, à l'exercice physique, à une hyperthermie)
- la transpiration (favorise la pénétration des substances hydrosolubles et l'adhérence du contaminant à la peau)
- le temps de contact

Plusieurs études ont montré une relation linéaire positive entre le dépôt des aérosols et la taille des particules. Au contraire, concernant le contact direct et indirect par transfert de surface souillée, les particules de petite taille génèrent une contamination plus importante.

La contamination de l'opérateur pendant l'application est corrélée à la pression de pulvérisation : le volume de distribution de l'aérosol augmentant parallèlement à la pression.

Le niveau de contamination des cultures par les produits phytopharmaceutiques dépend de l'intervalle entre l'application du produit et le moment de la manipulation. Ainsi, l'organisation du travail peut-être un outil de contrôle du niveau d'exposition.

Dans quelques scénarios d'exposition liés à un contact direct ou indirect par transfert de surface, le nombre d'objets traités manipulés est corrélé au niveau d'exposition au produit phytopharmaceutique (la quantité d'objets manutentionnés conditionnant la fréquence des contacts et donc le temps de contact de la peau de l'opérateur avec le produit).

4. Les déterminants de l'exposition respiratoire³⁰

Le terme « particules » désigne un mélange de composés solides et/ou liquides en suspension dans l'air. Un « aérosol » est constitué de particules et du gaz les entourant.

Les particules sont le plus souvent classées en différentes catégories selon leur granulométrie, ce paramètre déterminant leur pouvoir de pénétration dans l'appareil pulmonaire. Par convention, on distingue les particules de 10 µm (PM₁₀), les particules de 2,5 µm (PM_{2,5}) et les particules de 1µm (PM₁). Les particules ultrafines sont définies par un diamètre aérodynamique médian inférieur à 0,1µm.

Dans les lieux clos, les particules proviennent des sources intérieures et du transfert de la pollution atmosphérique extérieure. Toutefois, en présence de sources intérieures, ces dernières contribuent de façon prépondérante aux concentrations particulières.

Dans l'air extérieur, pour une même tâche, les situations météorologiques conditionnent l'exposition respiratoire comme la présence de vent ou les intempéries. Après traitement, la concentration particulière de PM₁₀ à proximité de la parcelle traitée est plus élevée en hiver, en raison de conditions anticycloniques fortes avec une couche de mélange d'air de faible épaisseur concentrant les particules au-dessus de la surface que des vents de faibles intensités n'arrivent pas à disperser.

Le dépôt de particules en suspension dans l'appareil respiratoire dépend de plusieurs paramètres :

- de l'ampleur de l'exposition : concentration de particules et durée d'exposition
- des conditions physiologiques : fréquence respiratoire, volume inspiré, débit respiratoire, âge, sexe, état de santé,...
- des propriétés physicochimiques des particules : granulométrie, charge électrique, hydrosolubilité (une hydrosolubilité élevée retient les particules dans les voies aériennes supérieures, une faible hydrosolubilité induit une pénétration rapide jusque dans les alvéoles).

Le dépôt est constitué selon divers mécanismes dépendant de la granulométrie et de la charge électrique :

- les particules de 2,5 µm se concentrent aux bifurcations des voies respiratoires, lorsqu'en raison de leur masse et de leur inertie, elles ne peuvent pas suivre les changements de direction de l'air inspiré. Le mécanisme impliqué est l'impaction.
- les particules de 0,5 à 5 µm, sous l'effet de la gravité, se déposent sur l'épithélium de l'arbre bronchique et en particulier des voies respiratoires inférieures où réside une faible vitesse. Il s'agit de la sédimentation.
- les particules de 0,01 à 1 µm se déposent sur les parois des voies aériennes après collision aléatoire contre d'autres molécules présentes dans l'air. Ce mécanisme est la diffusion.
- le dépôt électrostatique apparaît lorsqu'une particule a une charge électrique. Son taux de dépôt est majoré par rapport à celui attendu compte tenu de sa granulométrie et de sa forme.

En fonction des zones de dépôt, les particules peu solubles sont éliminées selon divers mécanismes de clairance :

- dans la région extra thoracique (cavité nasale, cavité buccale, larynx, partie supérieure de la trachée), les particules peu solubles sont transportées vers le tube digestif, leur partie soluble pouvant être réabsorbée directement à l'endroit du dépôt.
- dans la région trachéo bronchique (trachée, bronches, bronchioles), le système mucociliaire élimine les particules en 24 heures. Les particules peu solubles sont transportées en quelques heures par la muqueuse ciliée vers le pharynx. Elles sont ensuite dégluties ou expectorées. Les macrophages contribuent à la clairance des particules par phagocytose.

- au niveau des bronchioles et des alvéoles, la clairance de particules non solubles s'effectue sur plusieurs mois par une action plus lente des macrophages. Ceux-ci ne phagocytent cependant qu'une partie des particules ultrafines (inférieures à 0,1 µm). En raison de leur taille infime, les particules peuvent parvenir de manière passive dans les tissus.

La déposition particulaire broncho pulmonaire est plus marquée chez les malades atteints de pathologies obstructives telles que l'asthme et la BPCO. Chez les personnes souffrant d'allergies respiratoires, les particules présentant des allergènes absorbés à leur surface déclencheraient des phénomènes allergiques à des niveaux d'exposition plus faibles aux allergènes auxquels elles sont sensibilisées.

Cas des particules ultrafines :

D'après des données expérimentales, les particules de moins de 0,1µm présenteraient des caractéristiques particulières favorisant l'absorption par voie respiratoire :

- le dépôt alvéolaire serait majoré par rapport aux particules de plus gros diamètre
- la phagocytose alvéolaire serait moins efficace
- les particules pourraient avoir une action sur des organes qui ne sont pas des cibles directes parce qu'elles auraient la capacité de franchir la paroi épithéliale, de s'accumuler dans l'interstitium pulmonaire puis d'être véhiculées par le sang vers d'autres organes.
- une étude évoque aussi le transfert direct vers le système nerveux central par l'intermédiaire du nerf olfactif
- une réactivité de surface proportionnelle à leur masse, supérieure à celle des particules de plus grande taille favoriserait leur toxicité propre et permettrait l'absorption à leur surface d'éléments toxiques pouvant avoir une toxicité particulière.

Des études épidémiologiques françaises ont montré une association significative entre concentration atmosphérique en particules ultrafines et mortalité chez des personnes présentant des pathologies respiratoires chroniques ou cardiovasculaires, l'augmentation du risque de décès étant significatif immédiatement après l'exposition et jusqu'à 5 jours après celle-ci.

3.4.2 Comment évaluer l'exposition ?

L'exposition ayant été caractérisée, une méthode de mesurage appropriée est sélectionnée. La valeur obtenue est comparée à la valeur guide correspondante pour établir le niveau d'exposition. Les niveaux d'exposition relevés sont comparés à des valeurs de référence, les valeurs guides pour déterminer les stratégies de prévention.

A. VALEURS GUIDES

1. Calcul des valeurs guide

Une valeur guide est déterminée à partir de valeurs toxicologiques de références.

Calcul des valeurs toxicologiques de référence:

Exemple: Valeur toxicologique sans effet sur le développement fœtal (VTD)

Il est admis que les effets sur le développement embryo-fœtal surviennent au-delà d'une dose seuil de la substance. Il existe donc un niveau d'exposition au dessous duquel il n'y a pas de risque pour le développement, c'est la VTD.

La VTD est la valeur la plus élevée de la concentration atmosphérique d'un agent chimique, ou la dose journalière ingérée par kg de poids corporel n'entraînant pas d'effet nocif sur le développement. Par effet nocif sur le développement, on entend tout effet pouvant être induit sur l'enfant par une exposition lors de grossesse.

Il n'y a actuellement pas de consensus au niveau français ou international pour calculer ces valeurs de référence. Différentes méthodes ont été publiées qui reposent cependant toutes sur les mêmes principes.

- détermination d'une dose sans effet sur le développement chez l'animal: la NOAEL reprotoxicité
- extrapolation à l'homme de la dose sans effet chez l'animal. Pour permettre l'extrapolation à l'homme, des facteurs de sécurité sont utilisés. Il en existe plusieurs et il n'y a pas de consensus à leur propos. Il est néanmoins admis que les incertitudes à prendre en compte systématiquement sont la variabilité inter-espèces et la variabilité individuelle. $VTD = NOAEL \text{ (ou LOAEL)} \times FS1 \times FS2 \times \dots \times FS_n$

Détermination de la valeur-guide pour les expositions professionnelles:

La VTD est une dose ou une concentration sans effet sur le développement fœtal, toutes sources d'exposition confondues. La valeur-guide correspondante pour les expositions professionnelles (valeur-guide développement: VGD) est dérivée de la VTD. Elle tient compte des particularités de l'exposition (voies impliquées, fréquence, durée...) dont elle est destinée à prévenir les effets nocifs et aussi, parfois, des contraintes techniques (sensibilité des techniques de dosage disponibles, par exemple).

Les méthodes de détermination d'une VGD ne font pas l'objet d'un consensus et nécessitent d'avoir accès à une description précise des études expérimentales. Aussi la détermination des valeurs guides est du ressort d'experts. Un groupe d'expert propose donc une méthode pragmatique consistant, quand il n'existe pas de VGD établie et publiée, à prendre comme VGD le 1/10 de la VLEP ou de l'IBE (indicateur biologique d'exposition). Les VLEP ne prennent actuellement en compte les effets reprotoxiques que lorsque le produit a été testé vis-à-vis de cet effet. Pour les valeurs limites établies dans les années précédentes, il n'est pas certain que cet ait été pris en compte. D'où la nécessité d'un facteur de sécurité que justifie la gravité de l'effet sur le développement fœtal. Pour l'extrapolation de la VGD à partir de la VLEP ou de l'IBE, un facteur de sécurité de 10 est utilisé. En pratique, les VGD ainsi obtenues sont généralement du même ordre de grandeur que celles obtenues par le calcul selon les règles détaillées plus haut.

Cette attitude pragmatique permet d'établir des VGD provisoires, dans l'attente de la fixation de valeurs de référence par des groupes d'experts spécialisés utilisant une méthodologie plus précise.

2. Valeurs limites d'exposition professionnelle

7, 30

Il existe surtout des valeurs guides d'exposition professionnelles respiratoires (valeur limite d'exposition professionnelle ou VLEP) et peu de valeur limite biologique.

Dans le domaine de la prévention des risques professionnels, les valeurs limites de références sont les valeurs limites d'exposition professionnelle respiratoire court terme (VLEP-15 min) pour l'exposition aiguë et les valeurs limites d'exposition professionnelles sur 8 heures (VLEP-8 h) pour l'exposition respiratoire sub- chronique ou chronique. Elles représentent la concentration de substance dans l'atmosphère de travail et sont moyennées sur le temps. Elles s'expriment en quantité de substance par volume d'air (mg/m³).

Le ministère chargé du travail a publié des valeurs limites d'exposition professionnelles (réglementaires) pour différentes substances, certaines d'entre elles sont des valeurs indicatives, d'autres des valeurs contraignantes.

Dans le cas des poussières sans effets spécifique, la circulaire du ministère du travail du 9 mai 1985, l'article R.4222-10 du code du travail définit les concentrations moyennes en poussières inhalables et

alvéolaires sur une période de 8 heures : respectivement de 10 et 5 mg/m³ d'air (soit 500 fois plus que les valeurs guides publiées pour l'air extérieur pour la population générale).

3. Indices biologiques d'exposition ³¹

Les IBE sont des valeurs de référence correspondant soit aux concentrations d'un produit chimique ou de ses métabolites dans les liquides biologiques ou dans l'air expiré, soit à une réponse biologique à un produit chimique. Ces indices sont un moyen d'apprécier l'exposition des travailleurs aux substances chimiques et doivent être considérées comme complémentaires des mesures des valeurs limites d'exposition dans l'air.

4. AOEL ¹⁶

« Acceptable operator exposure level » : quantité maximale de substance active, en dose interne, à laquelle l'opérateur peut être exposé quotidiennement pendant toute sa vie professionnelle sans danger pour sa santé. Elle dérive de la DSE (dose sans effet, c'est-à-dire la dose la plus élevée n'entraînant aucun effet sur la santé humaine) à laquelle est appliquée un facteur de sécurité de 100 au moins. Elle est exprimée en mg/kg de poids corporel/ jour.

L'AOEL est attribuée à chaque substance active entrant dans la composition des produits phytopharmaceutique et permet d'évaluer le niveau de toxicité d'un produit en vue de son homologation.

Cette valeur permet de comparer le niveau de toxicité des substances actives entre elle, mais n'est pas être utilisée pour évaluer l'exposition d'un opérateur à un produit phytopharmaceutique.

B. MESURAGES

7

1. Méthodes de mesure atmosphérique :

La mesure de la concentration atmosphérique de la substance au niveau des voies respiratoires du travailleur est un bon indicateur d'exposition si l'inhalation est le seul mode de pénétration ou si cette voie est prépondérante. Toutefois la minoration de l'exposition par le port d'EPI est difficile, ainsi que la majoration par l'effort physique (l'effort augmente la FC donc à concentration constante, la quantité de substance inhalée). En revanche, quand l'absorption digestive et/ou le passage transcutané jouent un rôle notable, la métrologie atmosphérique n'est pas un indicateur fiable.

Deux types de techniques permettent la métrologie atmosphérique:

- le mesurage individuel, nécessitant le port d'une pompe de prélèvement, permettant d'aspirer l'air au travers de supports absorbants adaptés (charbon actif par exemple), ou le port d'un badge, placé dans la zone respiratoire. Les supports sont analysés ultérieurement en laboratoire.

- le mesurage d'ambiance au niveau du poste de travail en utilisant, par exemple, des appareils de mesure directe.

Limites du mesurage atmosphérique : absence de prise en compte de la polyexposition, des interactions synergiques ou antagonistes, des particularités interindividuelles, des situations de travail (effort physique, port d'EPI. Aussi le mesurage atmosphérique permet d'évaluer l'exposition mais n'est en aucun cas une évaluation de la contamination.

2. Méthode de métrologie de surface :

La quantité d'une substance déposée sur les plans de travail témoigne de la contamination du poste. Elle rend compte de la contamination cutané-vestimentaire pouvant induire une intoxication systémique par passage transcutané et par ingestion via l'activité main-bouche.

A partir de frottis réalisés avec une chiffonnette sur une surface délimitée (0,01 à 0,1 m²) est déterminée la concentration par unité de surface.

Les principaux inconvénients de la métrologie surfacique résultent de sa nouveauté: petit nombre de données disponibles expliquant que les corrélations entre la contamination surfacique et la dose interne ou les effets toxiques soient encore mal connues, rendant difficile l'interprétation des résultats.

3. Biométrie :

Elle consiste à mesurer les substances de l'environnement de travail ou leurs métabolites dans le sang, les tissus, les excréta, les sécrétions ou l'air expiré des travailleurs exposés, ou de certains de leurs effets précoces.

Pour que ce type de surveillance soit utile, il faut être capable de choisir l'indicateur pertinent (produit inchangé ou métabolite), le milieu et l'horaire du prélèvement, et savoir interpréter les résultats des mesurages.

Les principaux avantages de la surveillance biologique de l'exposition résident dans le fait qu'elle prend en compte toutes les sources et toutes les voies d'exposition à la nuisance chimique visée et qu'elle reflète les conditions réelles d'exposition, en intégrant les caractéristiques individuelles des travailleurs (effort physique, hygiène personnelle, EPI...).

Pour que les résultats des mesurages soient interprétables, il importe d'apporter un grand soin à la réalisation des prélèvements, à leur conservation et aux dosages qui doivent impérativement être effectués par un laboratoire expérimenté et ayant mis en place des contrôles internes et (chaque fois que c'est possible) externes de la qualité de ses prestations.

La surveillance biologique des expositions professionnelles à des nuisances chimiques s'est beaucoup développée récemment, mais on ne dispose encore d'indicateurs biologiques d'exposition que pour un nombre limité d'agents.

Le mesurage individuel doit être préféré car lui seul permet de réaliser une véritable évaluation de l'exposition professionnelle du salarié. Il est obligatoire pour le contrôle du respect de certaines valeurs limites réglementaires.

Les entreprises peuvent réaliser ces mesurages elles-mêmes, ou les confier à des laboratoires spécialisés. Des organismes agréés peuvent être également consultés. Une fois par an, le contrôle technique de l'exposition à certains agents chimiques (respect des valeurs limites, exposition aux CMR de catégorie 1A ou 1B) doit être effectué par un organisme agréé.

3.5 La gestion du risque de la salariée enceinte

La stratégie de prévention dépend de plusieurs facteurs : d'une part de la réglementation qui impose de soustraire la femme enceinte à certaines expositions, d'autre part des renseignements concernant la toxicité des produits pharmaceutiques et la caractérisation de l'exposition au poste de travail.

La réglementation définit des expositions interdites aux femmes enceintes ou allaitantes^{26, 28, 29}
Art D 4152-9-10, R. 1225-4 du code du travail

« Les femmes enceintes ou allaitantes ne peuvent être affectées ou maintenues à des postes de travail les exposant :

- à des agents classés toxiques pour la reproduction de catégorie 1A ou 1B, (ou 1 et 2 de la classification européenne préexistante, caractérisés par le symbole T et les phrases de risque R60 « peut altérer la fertilité » et/ou R61 « risques pendant la grossesse d'effets néfastes pour l'enfant »).
- au benzène
- Esters thiophosphoriques
- Certains dérivés des hydrocarbures aromatiques
- Mercure et ses composés, aux travaux de secrétage dans l'industrie de la couperiez du poil
- produits antiparasitaires dont l'étiquetage indique qu'ils peuvent provoquer des altérations génétiques héréditaires ou des malformations congénitales pour les femmes enceintes, ou classés cancérigènes ou mutagènes pour la femme allaitante
- plomb métallique et à ses composés » .

La Directive du 27-05-1987 art 13 précise:

« les femmes enceintes ne peuvent pas être affectées ou maintenues à des postes de travail les exposant aux produits antiparasitaires dont l'étiquetage indique qu'ils peuvent provoquer des altérations génétiques héréditaires ou des malformations congénitales.

Les femmes qui allaitent ne peuvent pas être affectées à des postes de travail les exposant à des produits antiparasitaires classés mutagènes ou cancérigènes ».

La Circulaire du 02-05-1985 ajoute :

« Le ministère du travail rappelle les risques toxicologiques dont l'effet pathogène peut s'exercer au cours de la première période de grossesse (...). Parmi ceux-ci: (...) certains pesticides comme les hydrocarbures chlorés... ».

Ainsi, le Code du Travail prévoit l'éviction de la salariée enceinte exposée à certains agents chimiques et ce quel que soit le niveau d'exposition. Toutefois, il appartient à la salariée de révéler ou non son état de grossesse.³⁰

L'employeur ou le médecin du travail ne peuvent pas procéder à des recherches permettant de déceler l'état de grossesse de la salariée (questionnaires d'embauche et fiches médicales).

Lors des entretiens et des visites d'embauche, la femme enceinte n'est pas obligée de révéler son état. Cependant, pendant l'exécution du contrat de travail, pour bénéficier du dispositif protecteur légal et conventionnel, la femme enceinte doit avertir son employeur de son état de grossesse et lui indiquer la date présumée de son accouchement.

A partir des renseignements obtenus, le médecin du travail décide d'une éviction du poste de travail ou du maintien de la salariée à son poste de travail avec ou sans adaptation. La salariée en état de grossesse et en activité bénéficie d'une surveillance médicale renforcée dont la périodicité est déterminée par le médecin du travail

31, 32, 33, 34, 35, 36, 8

Une éviction du poste de travail peut être nécessaire, motivant un avis d'inaptitude temporaire au poste de travail.

Parce que la réglementation l'impose, par exemple en cas d'exposition à :

- un agent chimique reprotoxique de catégorie 1A ou 1B,
- un produits antiparasitaires génotoxique et toxique pour le développement fœtal de catégorie 1A, 1B
- au benzène, et au plomb

Elle peut aussi être décidée par le médecin du travail :

- en raison d'une exposition inacceptable mesurée
- en raison d'un danger inacceptable connu et documenté par la littérature scientifique (produit nécessitant un classement en catégorie 1A ou 1B quant à la reprotoxicité)
- en raison du principe de précaution :

- exposition réelle non connue à un reprotoxique de catégorie 2 ou à un ACD non classé quant à la reprotoxicité ou à une polyexposition d'ACD, directe ou indirecte.

- danger pour la grossesse suspecté et publié dans la littérature scientifique

Par exemple selon André Cicoella représentant du Réseau Environnement Santé le danger des perturbateurs endocriniens doit être pris en compte:

« A partir du moment où une substance est classée PE, le principe de précaution doit s'appliquer et on doit agir sans attendre d'avoir confirmation des effets chez l'Homme. La confirmation des effets chez l'Homme existe déjà avec le Distilbène, nous ne l'avons pas sur l'ensemble des PE, mais on voit bien qu'on peut extrapoler sans trop de risques de se tromper, des données animales aux données humaines ».

Mais d'autres scientifiques estiment que l'application du principe de précaution réclame un minimum de base scientifique et notamment la démonstration d'effets possibles chez l'Homme.

De plus chaque pays définit sa propre gestion du risque selon sa propre interprétation de « la précaution ». Ainsi, concernant le BPA, le Danemark et la Finlande ont réalisés des évaluations de risque lors d'exposition aux tickets de caisse, mais le résultat de ces évaluations est discordant: l'institut finlandais conclut à la présence d'un risque et l'institut danois non.

- en raison du ressenti de la femme enceinte : travail évalué comme étant pénible

Le maintien au poste de travail n'est envisageable que si toutes ces conditions sont réunies :

1- absence d'exposition à un produit reprotoxique de catégorie 1A ou 1B et de produit interdit chez les femmes enceintes

2- absence d'exposition à un produit vétérinaire, biocide, déchet chimique dont la substance active est connue pour être reprotoxique chez l'Homme

3- absence d'exposition à une substance active reprotoxique de catégorie 2 ou d'ACD non classé quant à reprotoxicité ou de polyexposition à des ACD

Ou

Biométrie ou métrologie d'ambiance des substances actives reprotoxiques de catégorie 2 ou à un ACD effectuée et :

- exposition réelle (mesurée) < 1/10 de la VLEP ou VLB
- polyexposition : la somme des concentrations mesurées sur la VME ou IBE < 1/10
- exposition indirecte (travail à proximité d'un poste exposé) à un reprotoxique de catégorie 1A ou 1B évaluée et < 1/10 de la VLEP ou VLB

4- absence d'exposition à un perturbateur endocrinien (principe de précaution)

5- absence d'autres nuisances pour la grossesse (agents biologiques, contraintes physiques, risques psychosociaux).

Pour optimiser la prise en charge, il convient d'anticiper le devenir de la femme en état de grossesse, dès lors qu'une salariée en âge de procréer est affectée à un poste à risque pour le bon déroulement de la maternité :

- La fiche d'entreprise indique les postes les moins exposés
- Le poste de travail doit être adapté pour réduire l'exposition au maximum
- La travailleuse en âge de procréer occupant un poste à risque pour la grossesse devra être informée :
 - o du danger que représente le poste pour l'évolution d'une grossesse ou le développement fœtal
 - o des avantages de préparer le projet de grossesse en incluant le médecin du travail (plus de temps pour prévoir une mutation de poste...)
 - o de la nécessité de déclarer sa grossesse à l'employeur pour l'ouverture des droits (mutation, éviction, prestations, surveillance médicale renforcée)

Connaître les possibilités de prestation en espèce pendant la grossesse permettra d'informer la salariée et peut-être de lever ses éventuelles réticences à effectuer la déclaration de grossesse auprès de son employeur.

● Pendant le congé maternité :

La Sécurité sociale verse des indemnités journalières de maternité et les Conventions collectives peuvent garantir à la salariée le maintien de sa rémunération :

6 semaines avant l'accouchement et 10 semaines après, dans le cas habituel

24 semaines avant l'accouchement au plus tôt en cas de grossesse pathologique

● En dehors du congé maternité, en cas de risque pour la grossesse d'une exposition professionnelle

□ Si une salariée enceinte occupe un poste de travail l'exposant aux risques spécifiques³⁶, l'article L.122-25-1-2 du Code du Travail précise que l'employeur:

- est tenu de lui proposer un autre emploi compatible avec son état, sans diminution de la rémunération.

- Si l'employeur est dans l'impossibilité de lui proposer un autre emploi, selon la Circulaire n° 2004-014 du régime agricole, une garantie de rémunération, l'allocation journalière de maternité est accordée pour les « risques spécifiques » dangers fixés par l'article L 1225 – 4 du Code du Travail pendant toute la grossesse en dehors du congé maternité et 1 mois après le congé post natal (prestations identiques dans le régime général selon la circulaire du 8 février 1999).

Les dangers concernés par l'allocation journalière de maternité sont selon l'article R 1225 -4 du Code du Travail :

1. Agents toxiques pour la reproduction de catégorie 1A ou 1B
2. Produits antiparasitaires dont l'étiquetage indique qu'ils peuvent provoquer des altérations génétiques héréditaires ou des malformations congénitales pour les femmes enceintes (ou classés cancérigène ou mutagène pour la femme allaitante)
3. Benzène
4. Plomb métallique et composés
5. Virus de la rubéole ou toxoplasmose
6. Travaux en milieu hyperbare

Auxquels est ajouté le travail de nuit par la circulaire n° 2004 – 014 du régime agricole.

- Le contrat de travail est suspendu, comme pendant le congé légal de maternité, et la protection contre le licenciement s'applique dès lors que la grossesse est déclarée.

- La consultation du médecin du travail est alors obligatoire : l'employeur doit prendre en compte les conclusions écrites du médecin du travail et les indications qu'il formule sur l'aptitude de la salariée à son poste de travail, l'aménagement de son poste de travail ou l'affectation temporaire à un autre poste de travail. Si le reclassement temporaire est impossible, l'employeur doit faire connaître par écrit à la salariée et au médecin du travail les motifs qui s'opposent au reclassement.

- La garantie de rémunération se compose de l'allocation journalière maternité versée par la caisse de sécurité sociale et d'un complément à la charge de l'employeur versé après délai de carence de 10 jours et pendant 6 mois maximum

- L'allocation journalière est versée par la caisse d'affiliation au vu de la lettre de l'employeur signifiant à la salariée la suspension du contrat de travail due à une impossibilité de reclassement et une attestation pour le paiement des indemnités journalières rempli par l'employeur.

□ En cas d'exposition à risque pour la grossesse sans possibilité de reclassement autre que ceux concernés par l'allocation journalière de maternité, un arrêt de travail est prescrit par le médecin traitant sur les indications du médecin du travail. Les indemnités journalières sont versées par l'assurance maladie avec éventuellement un complément de l'employeur, selon les conventions collectives.

3.6 Résultats d'entretiens avec des médecins du travail

Le questionnaire a servi de base à la discussion mais les réponses sont restées générales n'ont pas permis de répondre avec précision aux cinq questions. Le résumé des auditions est indiqué ci-dessous.

La prudence s'impose dans la caractérisation du danger des produits phytopharmaceutiques chez la femme enceinte en raison d'un manque de données. En effet : les indications fournies par l'étiquetage et la FDS sont incomplètes, l'évaluation des produits phytopharmaceutiques n'est pas exhaustive et les

autorisations différentes selon les pays, et la toxicité d'un produit phytopharmaceutique peut être sous-estimée à cause des différences entre l'exposition professionnelle estimée et celle en conditions réelles. De plus, l'interprétation des informations fournies par les bases de données toxicologiques est difficile par manque d'indication sur le niveau de preuve.

En agriculture, la gestion du risque reposant sur la métrologie est difficilement réalisable.

Une femme enceinte utilisant des produits phytopharmaceutiques est par précaution retirée de son poste de travail

Car : - il est difficile de connaître les dangers des produits

- la métrologie est souvent impossible à réaliser

Toutefois, des difficultés résultent du fait que :

- souvent la grossesse n'est connue que tardivement alors que la majorité des nuisances apparaissent en cas d'exposition au 1^{er} trimestre

- la salariée saisonnière hésite à annoncer sa grossesse à son employeur par crainte de perdre son emploi

Ainsi, la prise en charge est peu différente (par manque de mesure d'exposition) que la femme enceinte soit affectée à la manipulation de fruits traités ou qu'elle intervienne sur des cultures sous serre ou en champ après traitement, ou qu'elle participe à l'épandage.

Les postes recherchés pour reclasser une salariée enceinte sont plutôt ceux correspondant aux tâches administratives. Mais l'exposition indirecte aux pesticides, si le poste de travail se trouve dans l'exploitation, n'est pas prise en compte.

4. Discussion

4.1 Constatations

Le risque toxique chez une femme enceinte exposée à des produits phytopharmaceutiques est plutôt surestimé que méconnu. La gestion du risque s'effectue « dans l'urgence », lorsque la salariée est en état de grossesse. Or la toxicité des produits est surtout importante pendant les trois premiers mois de grossesse, quand celle-ci est encore ignorée de la future mère ou du médecin du travail.

L'information de la femme en âge de procréer n'est pas systématique, mais des dépliants d'information se trouvent dans la salle d'attente et sont facilement consultables. Il semblerait que le projet de grossesse soit rarement abordé au cours des visites périodiques ou d'embauche.

4.2 Explications

11.37, 38, 39, 40

1. Concernant l'étiquetage et les informations de la FDS

L'étiquetage des produits phytopharmaceutiques renseigne sur les classes et catégories de danger. L'exposition aux produits étiquetés reprotoxiques représente un danger pendant toute la grossesse.

Toutefois l'étiquetage manque d'exhaustivité :

L'évaluation toxicologique pour la grossesse du produit phytopharmaceutique formulé est effectuée selon une procédure simplifiée conformément au règlement 1107/2009 ; l'effet reprotoxique n'est pas recherché (annexe « encadrement de l'usage des pesticides »).

Tous les co-formulants entrant en composition d'un produit phytopharmaceutique ne sont pas évalués. Seules les substances actives, phytoprotecteurs et synergistes sont évaluées sur leur reprotoxicité. Actuellement, aucune de ces substances ne doit être classée CMR de catégorie 1A ou 1B pour être approuvées. Mais, l'AMM d'un produit phytopharmaceutique étant délivrée pour 10 ans, certains produits ayant été évalués selon l'ancienne mesure d'homologation, c'est-à-dire avant le 14 juin 2011, peuvent encore contenir des reprotoxiques de catégorie 1A ou 1B. Les substances classées reprotoxiques de catégorie 2 sont autorisées avec l'ancienne et la nouvelle procédure d'homologation.

L'étiquetage d'un produit phytopharmaceutique est différent selon la concentration de substance active reprotoxique. Pour que le produit phytopharmaceutique soit étiqueté reprotoxique de catégorie 2, il est nécessaire que la concentration de la substance reprotoxique de type 2 constitue au moins 3% du mélange (5% avec l'ancien règlement). Donc une substance reprotoxique de catégorie 2 présente à une concentration inférieure à 3% ne sera pas signalée par l'étiquetage.

La fiche de données de sécurité renseigne sur les autres composants du mélange et leur concentration.

Des solvants et autres produits chimiques peuvent composer le mélange. L'évaluation des substances chimiques est effectuée par l'agence européenne des produits chimiques selon les critères REACH (annexe « le règlement REACH ») : l'étude de la reprotoxicité n'est exigée que pour des substances fabriquées ou importées à plus de 1 000 tonnes par an dans l'Union Européenne. La plupart des solvants utilisés en agriculture étant commercialisés à un tonnage inférieur, une incertitude existe quant à leur caractère reprotoxique.

De plus il existe une classe de danger non prise en compte par l'étiquetage actuel : il s'agit des propriétés de perturbateur endocrinien de certaines substances.

Egalement, la réglementation sur les conditions d'étiquetage règlement (CE) n° 1272/2008, d'emballage des substances dangereuses ne s'applique pas aux substances et mélanges suivant:

- médicaments à usage humain ou vétérinaire
- produits cosmétiques
- déchets
- aliments pour animaux
- denrées alimentaires
- substances radioactives
- munitions et explosifs

L'usage en agriculture de produits phytopharmaceutiques est souvent associé à l'utilisation de ces produits. Aussi les employeurs et les médecins du travail doivent bien connaître les exemptions d'étiquetage des produits des catégories mentionnées ci-dessus et utiliser d'autres sources d'information, notamment pour l'appréciation des risques pour la reproduction.

Ainsi, l'étiquetage et la fiche de donnée de sécurité peuvent manquer d'exhaustivité concernant la toxicité pour la reproduction d'un produit phytopharmaceutique. D'autres informations peuvent être retrouvées dans la littérature scientifique.

2. Concernant les procédures d'évaluation

L'Agence Européenne d'évaluation des Substances Actives effectue des études de reprotoxicité plus ou moins approfondies en fonction des résultats des études précédentes. Aussi, le niveau de preuve du résultat de l'évaluation n'est pas identique pour toutes les substances testées.

Les effets des produits phytopharmaceutiques entre eux et leur effet sur la santé lorsqu'ils sont utilisés simultanément n'est pas évalué.

Les produits phytopharmaceutiques formulés ne sont pas évalués sur le long terme. L'expression "évaluation à long terme" renvoie à un test de deux ans sur les rats, c'est à dire sur leur vie entière, alors que les essais effectués par industriels sont limités à 6 mois pour les pesticides. L'évaluation des pesticides par l'ANSES sur la pénétrabilité du mélange dans les tissus à court terme pour en déduire les expositions serait théorique car elle ne prend pas en compte l'accumulation dans le tissu adipeux, par exemple, responsable d'effets à long terme.

A ce jour, aucune évaluation n'est définie par l'AESA pour les agents chimiques suspectés d'être des perturbateurs endocriniens.²¹

Parmi les substances suspectées d'être des perturbateurs endocriniens et investigués par le Danish EPA figurent certains produits phytopharmaceutiques.

Certains produits phytopharmaceutiques peuvent être autorisés dans certains Etats membres et non dans d'autres. Par contre, une production agricole importée d'un autre Etat membre peut avoir été traitée avec un produit phytopharmaceutique non autorisé par l'Etat importateur si celui-ci est autorisé dans le pays producteur. D'où l'exposition possible à des dangers non connus mais sérieux pour les manipulateurs de produits agricoles importés.

De plus, pour qu'un produit phytopharmaceutique soit homologué, il doit représenter un risque acceptable pour l'opérateur dans les conditions normales de travail. Pour la procédure d'autorisation de mise sur le marché, l'exposition de l'opérateur est estimée quantitativement par modélisation avec EUROPOEM (annexe « encadrement de l'usage des pesticides »).

La quantité de substance active manipulée est estimée à partir de la dose réglementaire par unité de surface et de la surface à traiter. Les expositions respiratoire et cutanée sont prises en compte.

De nombreuses études indiquent que le niveau d'exposition cutanée résultant d'un contact direct et d'un dépôt d'aérosol est caractérisé de façon satisfaisante par le processus, le type de matériel ou la technique utilisée. Le modèle estime l'exposition cutanée en mg de substance active par personne.

L'exposition cutanée des scénarios d'exposition étant surestimée par rapport au niveau d'exposition réel de l'opérateur, les valeurs estimées de l'exposition cutanée ont été affinées pour déterminer au mieux l'exposition des opérateurs portant gants et vêtements de protection.

Toutefois ne sont pas pris en compte : le niveau d'automatisation, la position de l'opérateur par rapport à la source, l'hygiène et les habitudes de travail y compris le port d'EPI et la manière dont les gants sont utilisés. Pour les tâches en plein air, les conditions météorologiques (vitesse du vent, humidité, température, précipitations) influencent le niveau d'exposition cutanée, mais ne sont pas pris en compte.

En espace confiné, les études semblent retrouver des niveaux d'exposition relativement élevés. Mais les données disponibles sont trop limitées pour conclure précisément.

Pour le travail sur culture après traitement, la hauteur de la culture contribue à la détermination du niveau d'exposition au produit phytopharmaceutique. Elle n'est pas prise en compte dans la modélisation.

D'autre part, la quantité de produit récupérée à partir de la peau à un moment donné ne reflète pas nécessairement l'absorption cutanée, du fait de la complexité des processus de transfert et de la peau.

L'exposition potentielle par inhalation est représentative des niveaux auxquels l'opérateur peut être exposé, la protection individuelle respiratoire n'étant habituellement pas portée.

Toutefois, EUROPOEM ne tient pas compte des conditions météorologiques, ni des différentes formulations. La granulométrie des particules de l'aérosol, le degré de solubilité, la charge électrique ne sont pas renseignés. Les paramètres de la fonction respiratoire de l'opérateur ne sont pas indiqués.

Donc, les conditions réelles d'utilisation ne sont pas prises en compte. L'impact sur la santé peut varier selon que le produit est utilisé en plein air ou en milieu confiné (sous serre), selon les conditions météorologiques (vent, chaleur, hygrométrie, brouillard...), avec ou sans équipement de protection collective ou individuelle adaptés, en état de transpiration, pendant un effort physique... au cours de séquences plus ou moins longues et sur la durée d'une vie, professionnelle et extraprofessionnelle.

3. Concernant les limites les **informations** fournies par les bases de données

Le secret industriel interdit, à ce jour, aux MT la consultation des études de reprotoxicité effectuées pour la demande d'homologation et transmises par les industriels à l'agence d'évaluation et d'autorisation de mise sur le marché (l'ANSES). Ils sont également indisponibles pour la communauté scientifique. Or pour nombre de chercheurs, une étude est validée si elle est soumise à un examen scientifique rigoureux et multiple débouchant sur une publication dans une revue à comité de lecture.

Les renseignements fournis par la plupart des bases de données de toxicologie concernant les produits phytopharmaceutiques, n'indiquent pas le niveau de preuves. Il est donc difficile en pratique d'interpréter les résultats d'études animales surtout lorsqu'ils indiquent des effets sur le développement des petits alors que le mélange n'est pas classé reprotoxique.

4. Concernant l'évaluation de l'**exposition** réelle

La métrologie n'est pas de pratique courante en agriculture.

Le mesurage doit faire l'objet d'une stratégie préalable de prélèvement. Il n'est pas possible pour toutes les substances à cause de difficultés ou d'impossibilité de prélèvement ou de mesurage. Par ailleurs bien souvent, il n'existe pas de valeur guide.

Même lorsqu'elle est possible, la métrologie est souvent délaissée au profit d'estimation du niveau de risque par modélisation à cause de sa faible rentabilité résultant d'une part de son coût et d'autre part de la fréquence de changement des procédures de travail.

4.3 Proposition de stratégie

Développer l'**information** de la femme en âge de procréer exposée au cours de l'examen médical d'embauche et des examens périodiques : les risques pour la grossesse pourraient être évoqués sans omettre les risques liés au tabac et à l'alcool, ainsi que les dispositifs de protection dont elles peuvent bénéficier en cas d'inaptitude temporaire au poste.

De plus, une salariée en âge de procréer doit être incitée à déclarer le plus tôt possible son état de grossesse pour bénéficier d'une protection.

Certains produits chimiques présentent à forte dose des risques dès le début de la grossesse et même avant la conception. Certains toxiques sont susceptibles de s'accumuler dans l'organisme lors des expositions antérieures à la grossesse (exemple le plomb) et entraîner des risques durant celle-ci alors que l'exposition a cessé. Pour ces expositions à risque, il faudrait insister sur le fait qu'une grossesse en milieu professionnel se prévoit.

Anticiper le devenir des salariées enceintes en améliorant la connaissance des dangers des produits phytopharmaceutiques auxquels une salariée en âge de procréer est exposée, en actualisant la fiche d'entreprise et en repérant les postes de travail non exposés dans l'entreprise pour prévoir d'éventuelles mutations provisoires.

Un repérage des dangers des produits mentionnés sur la fiche d'évaluation de la pénibilité par l'étiquetage.

Les phrases de risque suivantes invitent à la prudence en cas d'exposition pendant la grossesse

- R 20 « nocif par inhalation »
- R 21 « nocif par contact avec la peau »
- R 22 « nocif en cas d'ingestion »
- R 23 « toxique par inhalation »
- R 24 « toxique par contact avec la peau »
- R 25 « toxique en cas d'ingestion »
- R 26 « très toxique par inhalation »
- R 27 « très toxique par contact avec la peau »
- R 28 « très toxique en cas d'ingestion »
- R 33 « danger d'effets cumulatifs »
- R 39 « dangers d'effets irréversibles très graves »
- R 40 « effet cancérigène suspecté – preuves insuffisantes. »
- R 45 « peut provoquer le cancer »
- R 49 « peut provoquer le cancer par inhalation »
- R 46 « peut provoquer des altérations génétiques héréditaires »
- R 48 « risque d'effets graves pour la santé en cas d'exposition prolongée »
- R 60 « peut altérer la fertilité »
- R 61 « risque pendant la grossesse d'effets néfastes pour l'enfant »
- R 62 « risque possible d'altération de la fertilité »
- R 63 « risque possible pendant la grossesse d'effets néfastes pour l'enfant »
- R 64 « risque possible pour le bébé nourris au lait maternel »
- R 68 « possibilité d'effets irréversibles »
- R 67 « l'inhalation de vapeurs peut provoquer somnolence et vertige »

Avec le règlement CLP les mentions de danger suivantes nécessitent une vigilance particulière :

- H 300 « mortel en cas d'ingestion »
- H 301 « toxique en cas d'ingestion »
- H 302 « nocif en cas d'ingestion »
- H 304 « peut être mortel en cas d'ingestion et de pénétration dans les voies respiratoires »
- H 310 « mortel par contact cutané »
- H 311 « toxique par contact cutané »
- H 312 « nocif par contact cutané »

H 330 « mortel par inhalation »
 H 331 « toxique par inhalation »
 H 332 « nocif par inhalation »
 H 340 « peut induire des anomalies génétiques »
 H 341 « susceptible d'induire des anomalies génétiques »
 H 350 « peut provoquer le cancer »
 H 351 « susceptible de provoquer le cancer »
 H 360 « peut nuire à la fertilité ou au fœtus »
 H 361 « susceptible de nuire à la fertilité ou au fœtus »
 H 362 « peut être nocif pour les bébés nourris au lait maternel »
 H 370 « risque avéré d'effets graves pour les organes » (toxicité spécifique pour certains organes cibles – exposition unique, catégorie 1)
 H 371 « risque présumé d'effets graves pour les organes » (toxicité spécifique pour certains organes cibles – exposition unique, catégorie 2)
 H 372 « risques avérés d'effets graves pour les organes à la suite d'expositions répétées ou d'une exposition prolongée » (toxicité spécifique pour certains organes cibles exposition répétée, catégorie 1)
 H 373 « risque présumé d'effets graves pour les organes à la suite d'expositions répétées ou d'une exposition prolongée » (toxicité spécifique pour certains organes cibles – exposition répétée, catégorie 2)
 H 336 « peut provoquer somnolence ou vertiges », parce que cette mention peut révéler la présence de solvant.

Des précisions complémentaires sur les dangers sont disponibles sur la fiche de données de sécurité (FDS) : le point 2 informe sur les composants et leur concentration, le point 11 apporte des informations toxicologiques, les effets sur la santé en fonction des différentes voies d'exposition, le point 8 énumère les procédures de contrôle de l'exposition des travailleurs et les caractéristiques des EPI.

Ainsi pourra être déterminée la toxicité pour la grossesse selon les différents mécanismes conditionnant la prise en charge :

Par une action directe : la reprotoxicité

□ Selon les indications de l'étiquetage (H 360 et H 361 ou selon la réglementation préliminaire R 60, R 61, R 62, R 63) ou de la FDS

L'éviction du poste de travail est obligatoire en cas de classement en catégorie 1A ou 1B. La salariée pourra bénéficier d'une allocation journalière maternité si elle ne peut pas être reclassée. Son contrat de travail ne sera pas suspendu.

En cas d'exposition à un reprotoxique de catégorie 2, une mutation temporaire pourrait être envisagée. En cas d'impossibilité de reclassement, un arrêt de travail prescrit par le médecin traitant évitera d'exposer la salariée en état de grossesse.

□ Parce qu'il s'agit d'un solvant :

La plupart des solvants utilisés ne sont étiquetés pour des effets sur le développement.

Des études épidémiologiques indiquent un excès de risque d'avortement et d'accouchement prématuré lié à l'exposition à de fortes doses de solvant organiques pendant la grossesse.

Ces études sont contradictoires quant à la tératogénicité des solvants. Certaines ont établi un lien significatif entre malformations de système nerveux central, de l'arbre urinaire et du tube

digestif, de fentes faciales et exposition pendant la grossesse, mais des facteurs de confusion comme les co-expositions en rendent l'interprétation difficile.

La mention de risque H 336 peut figurer sur l'étiquette, mais parfois la substance n'est pas étiquetée, comme dans le cas des agrosolvants.

En effet, comme substance pure, les mélanges de terpènes ou d'esters végétaux ne seront pas systématiquement étiquetés. De plus, les études toxicologiques et épidémiologiques manquent à l'appréhension de leurs dangers. Pourtant, ces agrosolvants restent des solvants organiques et certains d'entre eux sont identiques à ceux obtenus par voie pétrochimique.

La vigilance s'impose donc, pour estimer le risque relatif à une exposition pendant la grossesse, une absence de classification ou d'étiquetage ne signifiant pas l'absence de danger.

Ainsi, quelle que soit la nature du solvant, en application du principe de précaution, si l'exposition réelle est inconnue, l'éviction de la femme enceinte est recommandée lors de l'exposition pendant la grossesse ^{6,8}

Par une action indirecte : action systémique non reprotoxique

□ Plus la demi-vie d'élimination est longue, plus le risque de nocivité pour le nouveau-né est important à cause de l'accumulation du toxique et du manque de maturité des processus d'élimination des toxiques chez le nouveau-né.

Si une nocivité indirecte sur la grossesse est avérée ou suspectée, il serait préférable que la grossesse soit planifiée après une période de non exposition suffisamment longue pour éliminer le toxique ou le réduire (exemple de l'exposition au plomb).

□ Plus l'AOEL est bas, plus la substance expose à un risque de toxicité systémique et inversement.

Ainsi dans le cas d'une substance non reprotoxique, dépourvue d'effet systémique pouvant nuire indirectement au développement du fœtus, et disposant d'un AOEL élevé, une femme enceinte pourra être maintenue à son poste de travail. Les mesures de prévention collective seront vérifiées (ventilation, filtres), le port d'équipement individuel et les règles d'hygiène régulièrement rappelés.

Toutefois, en cas de polyexposition l'éviction sera préférée en raison de la méconnaissance des effets sur la santé.

□ Parmi les actions systémiques d'une substance, celles ayant une nocivité accrue pendant la grossesse seront identifiées, en consultant les bases de données toxicologiques comme DEMETER ou AGRITOX

La décision de retirer la salariée de son poste ou de la maintenir devra résulter d'une réflexion parfois difficile. Le principe de précaution prévalant, pour le médecin du travail la solution serait de soustraire la salariée aux expositionx potentiellement nocives. Mais des arguments

solides sont parfois nécessaires pour déterminer une salariée à respecter les mesures de prévention voire à arrêter temporairement de travailler. Il est également nécessaire de convaincre l'employeur pour obtenir un changement dans l'organisation du travail au sein de l'entreprise en cas de reclassement. Les pages suivantes présentent quelques outils d'aide à la décision à partir des dangers des mélanges et de l'estimation du niveau d'exposition.

Prévention du risque de l'exposition aux produits phytopharmaceutiques pendant la grossesse

Aide à la décision

SGH06 	SGH07 	SGH08 	Pas de pictogramme	Signification des mentions de danger pour la santé (H...)
H300				Mortel en cas d'ingestion
H301				Toxique en cas d'ingestion
H310				Mortel par contact cutané
H311				Toxique par contact cutané
H330				Mortel par inhalation
H331				Toxique par inhalation
	H302			Nocif en cas d'ingestion
	H312			Nocif par contact cutané
	H332			Nocif par inhalation
	H336			Peut provoquer somnolence et vertige
		H340		Peut induire des anomalies génétiques
		H341		Susceptible d'induire des anomalies génétiques
		H350		Peut provoquer le cancer
		H351		Susceptible de provoquer le cancer
		H360		Peut nuire à la fertilité ou au fœtus
		H361		Susceptible de nuire à la fertilité ou au fœtus
		H304		Peut être mortel en cas d'ingestion et de pénétration dans les voies respiratoires
		H370		Risque d'effet grave pour les organes cibles, exposition unique, catégorie 1
		H371		Risque présumé d'effet grave pour les organes, toxicité spécifique pour certains organes cibles, exposition unique, catégorie 2
		H372		Risques avérés d'effet grave pour les organes à la suite d'expositions répétées ou d'une exposition prolongée (toxicité spécifique pour certains organes cibles, expositions répétées catégorie 1
		H373		Risque présumé d'effet grave pour les organes à la suite d'exposition répétées ou d'une exposition prolongée, toxicité spécifique pour certains organes cibles, exposition répétée, catégorie 2
			H362	Peut être nocif pour les bébés nourris au lait maternel

Reprotoxique catégorie 1 : Eviction réglementaire (Article R.1225-4 du Code du Travail)

Reprotoxique catégorie 2 : EVICTION RECOMMANDEE (en l'absence de métrologie significative ou de vL d'après la SFMT)

Toxicité indirecte pour le fœtus : EVICTION RECOMMANDEE (toxicité indirecte induite par le passage trans placentaire : cancérogénèse à distance ?)

Solvant ? EVICTION RECOMMANDEE (l'exposition aux solvants est suspectée d'induire une hypotrophie fœtale, voire des leucémies chez l'enfant exposé in utéro)

Effet systémique toxique pour un organe cible :

DISCUSSION : l'organe cible participe-t-il à l'homéostasie de la grossesse ? Existe-t-il un effet de perturbateur endocrinien possible (études animales : dysfonction endocrinienne de la progéniture ? Hypotrophie ? Retard de maturation osseuse ? Troubles neurocomportementaux ? Le test sur deux générations a-t-il été pratiqué ?...)

si oui : éviction du poste recommandée en raison du principe de précaution

si non : l'étude de poste montre-elle que l'exposition est estimée très faible ?

- L'utilisation du produit à ce poste correspond-t-il à L'AMM ?
- La modélisation de l'exposition classe-t-elle l'exposition comme étant très faible ?
- La salariée respecte-t-elle les règles d'hygiène ? (ne pas boire, manger, fumer sur le lieu du travail)
- La salariée a-t-elle des pratiques à risque comme l'onychophagie ?
- L'utilisation des EPI par la salariée est-elle satisfaisante ? Comment retire-t-elle ses EPI ?
- Existe-il des possibilités pour réduire l'exposition à un niveau encore plus bas ?

Substance mortelle, toxique, nocive : DISCUSSION : de quelle nature est la toxicité mentionnée ? etc.

ATTENTION : Absence d'étiquetage pour la reprotoxicité ne signifie pas systématiquement absence de risque

- les **mélanges** ne sont étiquetés reprotoxiques que si la concentration de la substance (ou des substances) reprotoxique au sein du mélange dépasse un certain seuil défini par la réglementation sur l'étiquetage

- certains produits sont **exempt d'étiquetage** : les médicaments humains et vétérinaires, les denrées alimentaires, les aliments pour animaux etc.

- certaines substances ne sont **pas évaluées** quant à la reprotoxicité, certaines ne bénéficient pas de l'étude sur 2 générations, l'évaluation de la reprotoxicité d'un mélange n'est pas exigée pour l'obtention de l'homologation

- les substances chimiques, comme les **solvants**, sont étudiées différemment selon le tonnage annuel de production ou d'importation. En dessous de 100 tonnes/an, l'étude de reprotoxicité in vitro et si anomalies étude de toxicité sur le développement prénatal ou étude de toxicité sur deux générations. Les solvants utilisés en agriculture sont généralement produits en faible quantité.

BASES DE DONNEES : informations complémentaires à celles délivrées par l'étiquetage et les fiches de données et de sécurité

DEMETER : <http://www.inrs.fr/accueil/produits/bdd/Base-Demeter.html>

INRS fiches toxicologiques : <http://www.inrs.fr/accueil/produits/bdd/recherche-fichetox-criteres.html>

AGRITOX : <http://www.agritox.anses.fr/php/fiches.php>

TOXNET : <http://toxnet.nlm.nih.gov/index.html>

Quelques exemples :

Une intoxication systémique par un ammonium quaternaire, comme le *Benzoate de denatonium*, peut provoquer une méthémoglobinémie.⁴¹

Les hémoglobines normales sont constamment exposées à l'oxydation par l'oxygène transporté, notamment au niveau de l'hème. La transformation du fer ferreux (Fe⁺⁺) de l'hème, en fer ferrique (Fe⁺⁺⁺) réalise une forme de dénaturation de l'hémoglobine, inapte à transporter l'oxygène : la méthémoglobine. A l'état normal, 1% environ de l'hémoglobine est sous cette forme dénaturée, mais plusieurs enzymes assurent sa retransformation permanente en hémoglobine fonctionnelle (méthémoglobine réductases, dont la forme principale à pour coenzyme le NADH réduit). Mais quand la concentration en méthémoglobine augmente, le système enzymatique est saturé, la transformation en hémoglobine fonctionnelle devient inopérante. Ainsi, une méthémoglobinémie entraîne une réduction de l'apport d'oxygène par les globules rouges et peut provoquer cyanose, dyspnée, anoxie tissulaire.

De ce fait, les propriétés méthémoglobinisantes des ammoniums quaternaires à forte doses inviterait à restreindre l'exposition des femmes enceintes.

Un effet goitrogène ou susceptible d'induire des dysthyroïdies peut nuire indirectement au fœtus.

Par exemple, parmi les fongicides dithiocarbamates non producteur d'ETU, le Thiram et le Ziram ne sont pas classés reprotoxiques. La mention de risque H373 invite à la prudence.

Agritox cite les études à long terme chez le rat ayant montré une fréquence accrue d'hyperplasie thyroïdienne.

En raison de l'importance de l'euthyroïdie pour le déroulement normal de la grossesse, une éviction du poste exposé serait préférable chez la femme enceinte.

La salariée ayant un projet de grossesse pourrait bénéficier d'un dosage de la TSH, pour dépister une éventuelle hypothyroïdie infra clinique.

Parmi les fongicides phtalimides, le Folpel n'est pas classé reprotoxique, mais la mention de danger H351 invite à la prudence. La base de données « fiche toxicologique » de l'INRS mentionne que « du fait de certains résultats sur le développement observés avec [un phtalimique de la même famille], il convient de prévenir les femmes en âge de procréer et d'éviter aux femmes enceintes les expositions au Folpel, fongicide de la même famille. »

Enfin, les mélanges **non étiquetés** devront être étudiés. La composition du produit renseignera sur les principes actifs dont la toxicité pour la grossesse sera recherchée dans une base de données.

Par exemple, le thiabendazole est utilisé comme fongicide pour traiter les bâtiments de stockage de productions agricoles. Toutefois, il ne s'agit pas d'un produit phyopharmaceutique mais d'un médicament vétérinaire. Il est donc exempté d'étiquetage.

La base de données TOXNET indique une tératogénicité chez l'animal mais une innocuité dans l'espèce humaine, le thiabendazole étant même utilisé comme antiparasitaire pendant la grossesse (Mintezol^{*}).

La substance active ne présente donc pas de danger pour la grossesse dans des conditions normales d'utilisation. Une salariée en état de grossesse manipulant des produits de récolte après traitement pourrait être maintenue à son poste de travail si l'étude de poste atteste que les « conditions normales

d'utilisation » sont respectées, en optimisant l'application des règles d'hygiène et le port d'équipement de protection individuelle si nécessaire.

La mise à jour régulière de la **fiche d'entreprise**, au moins une fois par an, facilitera le repérage des postes non exposés susceptibles d'être occupés par une salariée en état de grossesse.

Accompagner la salariée pendant la durée de sa grossesse

Après la déclaration de grossesse effectuée auprès de son employeur, la salariée en état de grossesse bénéficie d'une surveillance médicale renforcée.

La première action de prévention est de s'assurer que les conditions de travail n'exposent pas la future mère à un risque inacceptable pour le déroulement normal de la grossesse. En cas d'exposition aux produits phytopharmaceutiques, une étude de poste permettra de caractériser l'exposition pour définir le niveau de risque.

Si le risque est négligeable et que la salariée est maintenue à son poste de travail, une surveillance médicale effectuée par le médecin du travail selon une périodicité qu'il définira permettra de vérifier qu'aucun élément provenant du travail n'est susceptible de nuire au développement fœtal. La femme en état grossesse sera informée de la possibilité de consulter le médecin du travail pendant son temps de travail dans le cadre de visite à la demande du salarié.

Si l'exposition est susceptible d'induire un risque pour le développement fœtal, le poste doit rapidement être adapté pour supprimer le risque ou une mutation temporaire sera proposée.

Dans le cas où aucune solution de reclassement n'est possible, un avis d'incapacité temporaire soustraira la salariée à l'exposition à risque. Pendant la suspension du contrat de travail, le suivi par le médecin du travail cesse. Mais une visite de pré-reprise à la demande de la salariée ou de son médecin traitant permettra, en cas d'allaitement, de préparer le retour au travail dans un environnement favorable.

Dans les 8 jours après la reprise du travail, au cours de l'examen de reprise, des informations sur le déroulé de la grossesse, l'accouchement, la santé du nouveau-né seront délivrées par la salariée. Toute anomalie devra être inscrite dans le dossier médical individuel de santé au travail et en cas de suspicion de lien entre une exposition professionnelle et un état pathologique, une déclaration anonymisée devra être notifiée par le médecin du travail auprès d'un organisme de toxicovigilance comme Phyt'attitude et le RNV3P (annexe « encadrement de l'usage des pesticides »).

Ainsi, la gestion du risque de l'exposition aux pesticides chez la femme enceinte est complexe. Le médecin du travail est confronté aux difficultés de reclassement dans les TPE- PME. Parfois il découvre qu'une salariée exposée a été enceinte au moment de la visite de reprise après le congé maternité. Bien souvent il est seul pour prendre une décision concernant l'éviction temporaire. La prise en charge pourtant serait améliorée par une réflexion collective, comme au Québec où les médecins du travail peuvent s'appuyer sur un réseau d'experts. L'article « Grossesse et travail CNAM 2 Juin 2010 » exposait certaines pistes d'amélioration : feuille de liaison médecin du travail et spécialiste en charge de la grossesse, consultation dédiée dans les services de pathologies professionnelles, Observatoire du déroulement des grossesses en milieu professionnel auquel participeraient les médecins du travail.

5. Conclusion

Les produits chimiques manipulés en agriculture se composent essentiellement de produits phytopharmaceutiques, de biocides, de médicaments vétérinaires, d'engrais et de déchets.

Pour chacune de ces catégories, des exigences réglementaires en définissent la mise sur le marché, l'utilisation et l'élimination.

La prévention du risque chimique nécessite que le médecin du travail connaisse le niveau de risque de l'exposition à ces produits. Ce risque est déterminé par les conditions d'exposition (fréquence, quantité, mode opératoire) et par les dangers des produits.

La caractérisation du risque chimique pour chaque opérateur exposé doit être la plus précise possible et d'autant plus concernant les populations vulnérables comme les femmes enceintes.

Ce mémoire a étudié particulièrement la gestion du risque de l'exposition aux produits phytopharmaceutiques chez la salariée enceinte dans le secteur agricole. Il s'est attaché à effectuer un état des lieux de la prise en charge et à définir des pistes d'amélioration.

Il est apparu que le principe de précaution prévalant, la salariée enceinte exposée est la plupart du temps retirée de son poste de travail.

Quelques unes des raisons limitant l'évaluation du risque ont été relevées.

La connaissance des dangers des produits est conditionnée par la fiabilité des informations dont dispose le médecin du travail. Or la procédure actuelle d'homologation des produits phytopharmaceutiques ne fournit des renseignements sur la toxicité pour la reproduction que pour certaines substances. Pour évaluer de manière satisfaisante le danger pour la grossesse de l'exposition à un produit phytopharmaceutique, le médecin du travail manque de données pertinentes.

Les perturbateurs endocriniens constituent une classe à part. Certains sont suspectés de provoquer des effets reprotoxiques à faible dose et peu ou pas d'effet à forte dose. Le manque d'étude, les divergences d'avis parmi les scientifiques compliquent la prise en charge de ce risque émergent.

A la difficulté d'évaluer le danger s'ajoute le retard de la déclaration de grossesse à l'employeur, point de départ de la prise en charge de la salariée enceinte. Or pour beaucoup de reprotoxiques ou substances actives ayant une action indirecte sur le développement fœtal, les effets peuvent apparaître si l'exposition a lieu dans les six premières semaines.

Ainsi, la gestion du risque de l'exposition aux produits phytopharmaceutiques d'une salariée enceinte nécessite d'anticiper la prise en charge : concernant le médecin du travail informer la salariée exposée en âge de procréer, concernant la salariée prévoir la grossesse en incluant le médecin du travail.

« La base de tout, c'est l'information des personnes exposées, mais également une information qui permette à des individus de savoir qu'ils sont exposés ». Propos de Jean Pierre Grillet, médecin chef de l'échelon national de santé au travail à la MSA. ²

Références bibliographiques

1. PELC (Alain). – 2012,
Dynamiques et évolutions des populations couvertes par la MSA
Cours de l'INMA pour la préparation du diplôme de médecine agricole, Novembre, 23 – 29.
2. BRASSEUR (G), CARLIER (A), CHENEAU (V), RAVALLEC (C), RICHEZ (JP), VAUDOUX (D). - 2008,
La prévention s'adapte à la féminisation des métiers
Travail & Sécurité, Décembre, 17-33.
3. VINCENS (F), VINCENT (R). – 2012
Femmes et travail en agriculture Symposium de l'INMA
Références en santé au travail, n°132, 59 – 68.
4. SATHYANARAYANA (S), BASSO (O), KARR (CJ), LOZANO (P), ALAVANJA (M), SANDLER (DP), HOPPIN (JA). - 2010
Maternal pesticide use and birth weight in agricultural health study
J Agromedecine, Avril, 127 – 136.
5. RCHELEAU (CM), ROMITTI (PA), SANDERSON (WT), SUN (L), LAWSON (CC), WATERS (MA), STEWART (PA), OLNEY (RS), REEFHUIS (J). – 2011
Maternal occupational pesticide exposure and risk of hypospadias in the National Birth Defects Prevention Study
Birth Defects Res A Clin Mol Teratol., Novembre, 927 – 936.
- 5 bis. CHENU (Catherine).-2013
Exposition aux pesticides, grossesse et développement de l'enfant
In: Pesticides effets sur la santé Expertise collective Synthèse et recommandations, INSERM, Paris, 75 - 81
6. CONSO (F), CONTASSOT (JC), FALCY (M), FAUPIN (F), FUMERY (JL), GARNIER(R), HERMOUET (C), LAFON (D).- 2004,
Salariées enceintes exposées à des substances toxiques pour le développement fœtal. Surveillance médicale. Recommandations de la Société française de médecine du travail
Documents pour le Médecin du Travail, N° 101, 9-21
7. VILLA (Antoine). – 2013,
Risque chimique
Cours de l'INMA pour la préparation du diplôme de médecine agricole.
8. GARNIER (R).
Gestion des risques liés à l'exposition des salariées enceintes à des agents chimiques. CAPTV de Paris. Institut interuniversitaire de médecine du travail de Paris-Ile-de-France
Société Française de Médecine du Travail.- dernière consultation Avril 2013
Accueil Société Française de Médecine du Travail, <http://www.chu-rouen.fr/sfmt/pages/accueil.php>
9. INRS. – mise à jour Avril 2013
Questions-réponses sur le bisphénol A
Bases de données INRS, <http://www.inrs.fr/accueil/produits/bdd.html>
10. ANSES Groupe de Travail « Perturbateurs endocriniens et reprotoxiques de catégorie 3 ». – 2013
Perturbateurs endocriniens Synthèse et étude des audits, Saisine Perturbateurs Endocriniens n°2009-SA-0331, ANSES, Maisons-Alfort, 105 p.
11. BONNEFOY Nicole. – 2012
Rapport d'information fait au nom de la mission commune d'information sur les pesticides et leur impact sur la santé et l'environnement.
N° 42, SENAT, 348 p
OPECSF Travaux parlementaires Rapports d'information Agriculture et pêche, <http://www.senat.fr/themes/rapports-agriculture-et-peche.html>
12. DANISH EPA, dernière visite du site 2013,
The EU list of potential endocrine disruptors,
http://www.mst.dk/English/Chemicals/endocrine_disruptors/the_EU_list_of_potential_endocrine_disruptors
13. GUENARD (H). -2009
Physiologie humaine, éditions Pradel, RUEIL-MALMAISON, 607 p.

14. GRANGE (G).- 2007
Prévention des risques fœtaux : infection, médicaments, toxiques, irradiation
La revue du Praticien, N°11, 1255-1260
15. ELEFANT (E), BAVOUX (F).- 2003,
Tératogénèse et foetotoxicité médicamenteuse
La revue du Praticien, N°53,1920-1925
16. HERMOUET (Christine).-2013,
Risque Phytosanitaire
Cours de l'INMA pour la préparation du diplôme de médecine agricole.
17. MARCOTULLIO (E).-2013
Fongicides, Raticides, Produits utilisés en agriculture biologique
Cours de l'INMA pour la préparation du diplôme de médecine agricole.
18. CHATAIGNER.-2013
Herbicides, insecticides
Cours de l'INMA pour la préparation du diplôme de médecine agricole
19. SAUZE CHAPEAU (Elisabeth).- 2001
Dysthyroïdies et produits phytopharmaceutiques
Mémoire pour l'obtention du Diplôme de Médecine Agricole, INMA Faculté de Médecine de Tours, 48 p.
20. Institut National de Recherche et de Sécurité, 2013. *Les agrosolvants*,
Bases de données de l'INRS, <http://www.inrs.fr/accueil/produits/bdd.html>
21. Institut National de Recherche et de Sécurité, 2013. *Fiche toxicologique du Folpel*
Fiches toxicologiques de l'INRS, <http://www.inrs.fr/accueil/produits/bdd/recherche-fichetox-criteres.html>
22. ANSES.-2013
AGRITOX – Base de données sur les substances actives phytopharmaceutiques, <http://www.agritox.anses.fr/php/fiches.php>
23. United States National Library of Medicine.-2013
TOXNET – Toxicology Data Network, <http://toxnet.nlm.nih.gov/index.html>
24. SANTE CANADA
Décision de réévaluation RVD2011-02, thiabendazole, http://www.hc-sc.gc.ca/cps-spc/pubs/pest/_decisions/rvd2011-02/index-fra.php
25. CAULIN (C).- 2011
Traitement par AVK
In : Vidal Recos recommandations en pratique 2012, éd.Par VIDAL, ISSY LES MOULINEAUX, 1876 – 1887
26. Institut National de Recherche et de Sécurité, 2013
Demeter Documents pour l'évaluation médicale des produits toxiques vis-à-vis de la reproduction
<http://www.inrs.fr/accueil/produits/bdd/Base-Demeter.html>
27. Institut National de Recherche et de Sécurité, dernière mise à jour 2008
Fiche toxicologique de l'INRS du D5, <http://www.inrs.fr/accueil/produits/bdd/doc/fichetox.html?refINRS=FT%20272>
28. FANTONI (S), DELEVOY (V), MARECHALLE (I), REUMAUX (E).- 2009,
Grossesse et travail
Institut de Santé au Travail du Nord de la France, <http://istnf.fr/site/Themes/detail.php?fiche=2687>
- 28 bis. SAUNDERS (Margaret).-2012
Chlorpyrifos and neurodevelopmental effects: a literature review and expert elicitation on research and policy, 11 (Suppl 1): S5, ENVIRON
HEALTH, Published online 2012 June 28
29. MARQUART (J), BROUWER (DH), GJISBERS, LIENS (IHM), WARREN (N), VAN HEMMEN (JJ). 2003
Les déterminants de l'exposition cutanée pertinents pour la modélisation de l'exposition dans l'évaluation des risques réglementaires
Oxford Journals Sciences de la vie et médecine The Annals of Occupational Hygiène, Volume 47, Numéro 8, 599-607
30. ALLARD (F). – 2013
Valeurs repères d'aide à la gestion dans l'air des espaces clos : les particules, HAUT CONSEIL DE LA SANTE PUBLIQUE, PARIS, 72 p.
31. Institut National de Recherche et de Sécurité, 2006
ND 2245 indices biologiques d'exposition, http://www.inrs.fr/accueil/header/recherche.html?queryStr=ND+2245&valid_recherche=Ok

32. CIRCULAIRE DRT.- 2006
Relative aux règles générales de prévention du risque chimique et aux règles particulières à prendre contre les risques d'exposition aux agents CMR, N°12, 58 p.
33. SOUDRY (C).- 2008
Salariées en état de grossesse hygiène, sécurité, conditions de travail et surveillance médicale
Aide mémoire juridique TJ 14,1-20
34. INRS
Cadre réglementaire du travail des femmes enceintes : interdiction de certaines situations de travail
<http://www.inrs.fr/accueil/situations-travail/travailleurs-particuliers/enceinte/reglementation.html>
35. SOUDRY (C).-
Protection de la maternité et contrat de travail
Travail & Sécurité 05 – 06, 42 – 43
36. CIRCULAIRE MSA.- 2004
Allocation journalière de maternité Protection de la santé de la femme enceinte. Circulaire N° 2004 – 014, 17p.
37. REYNER (M).-2007
Le règlement REACH, conséquences pour la prévention des risques chimiques en milieu professionnel
Dossier médico-technique de l'INRS, TC 112,1-7
38. REGLEMENT.- 2009
Règlement (CE) n° 1107-2009 du PARLEMENT EUROPEEN et du CONSEIL du 21 octobre 2009 concernant la mise sur le marché des produits phytopharmaceutiques.
Journal officiel de l'Union Européenne du 24.11.2009, 1-50
UNION EUROPEENNE [europa.eu](http://eur-lex.europa.eu),
http://eur-lex.europa.eu/Result.do?T1=V2&T2=2009&T3=1107&RechType=RECH_naturel&Submit=Rechercher
39. ANSES.- 2010
Note d'information aux pétitionnaires sur la méthodologie et les éléments à renseigner pour l'évaluation des préparations phytopharmaceutiques utilisées en mélanges extemporanés soumis à l'évaluation préalable en accord avec l'arrêté du 7 avril 2010. 35 p
40. EFSA.-2010
Scientific Opinion on Preparation of a Guidance Document on Pesticide Exposure Assessment for Workers, Operators, Bystanders and Residents. EFSA Journal 2010 ; 8(2) :1501, 65 p.
41. LEVY (JP), VARET (B), CLAUVEL (JP), LEFRERE (F), BEZEAUD (A), GUILLIN (MC). – 2008
Protection de l'hémoglobine contre l'oxydation
In: Hématologie et transfusion, éd.Par ELSEVIER MASSON, ISSY LES MOULINEAUX, 50
42. TAILLE (C).- 2011
Asthme et grossesse
La Revue du Praticien, vol. 61 ,368 – 370
43. REGNIER (S).- 2008
Dermatoses de la grossesse
La Revue du Praticien Médecine Générale, Tome 22, n° 796, 189 – 193

Annexes

IRRITANTS ET SENSIBILISANTS PROFESSIONNELS, CUTANES ET RESPIRATOIRES ET GROSSESSE

Asthme et grossesse ⁴²

Parmi les changements hormonaux provoqués par la grossesse, un certain nombre sont susceptibles d'influencer l'immunité ou la réactivité bronchique dans le sens d'une aggravation (prostaglandines) ou d'une amélioration (progestérone, cortisol). Toutefois, aucune augmentation de l'incidence d'asthme professionnel n'a été constatée pendant la grossesse.

En cas d'exacerbation d'asthme au cours de la grossesse, la gravité immédiate pour la parturiente doit être évaluée, mais aussi pour le fœtus. En effet, compte tenu de la courbe de dissociation de l'hémoglobine fœtale, une baisse de la pression artérielle en oxygène sans retentissement pour la mère peut entraîner une hypoxie fœtale sévère. Aussi l'exposition professionnelle d'une salariée enceinte asthmatique aux produits phytopharmaceutiques potentiellement sensibilisants ainsi qu'aux irritants respiratoires devrait être évitée, et les risques d'exacerbation dues à une exposition indirecte soigneusement évalués.

Dermatoses et grossesse ⁴³

Aucune augmentation de l'incidence des dermatites d'irritation et de sensibilisation cutanée pendant la grossesse n'a été rapportée.

Par contre, 3 dermatoses spécifiques de la grossesse sont responsables de symptômes pouvant évoquer une dermatose due à la manipulation de produits phytosanitaires:

- la dermatose polymorphe gravidique: la plus fréquente
0,5 à 2% des grossesses
80 à 90% des cas: primigeste après 34 SA
Se traduit par un prurit intense et une éruption de papules œdémateuses parfois vésiculeuses débutant à l'abdomen pour s'étendre à la racine des membres, aux fesses et aux seins.
Risque maternel = 0, risque fœtal = 0
- Pemphigoïde de la grossesse: rare mais ne pas passer à côté
Dermatose bulleuse auto-immune de la jonction dermo-épidermique
60% des cas: entre la 28 et la 32^{ème} SA
Se traduit par un prurit et des lésions maculopapulaires, annulaires, vésiculaires ou bulleuses.
Risque maternel nul, atteinte fœtale: risque modéré de prématurité et d'hypotrophie mais sans surmortalité.
- Cholestase intra-hépatique gravidique: chez les femmes prédisposées
Hépatopathie induite par les médiateurs hormonaux, 0,1 à 3% des grossesses
Se traduit par un prurit et stries de grattage ou de prurigo, absence de lésions élémentaires
Le bilan hépatique: augmentation de la bilirubine totale et des ALAT
Risque maternel: toujours, risque fœtal important (prématurité, mortalité in utéro, mortalité périnatale).

ENCADREMENT DE L'USAGE DES PESTICIDES

38, 39

Tant que les agriculteurs n'utilisaient que des produits naturels pour protéger leurs cultures, aucune loi ni aucun règlement n'ont interféré avec les usages ancestraux.

L'utilisation de préparations à base de cuivre a motivé la première réglementation en 1903.

De 1903 à 1943, le droit national des pesticides a connu deux textes fondateurs avant que l'unification européenne n'impose, en 1978, un tout premier cadre juridique commun.

L'intégration du droit des pesticides dans un grand marché européen s'est traduite successivement par l'adoption de la directive 91/414 en 1991, suivie, une quinzaine d'années plus tard par un « paquet pesticides », en vigueur depuis le 14 juin 2011. Ce nouveau règlement réforme les autorisations de mise sur le marché et a été complété le même jour par une directive tendant à réduire l'usage des pesticides.

Aujourd'hui, le droit des agents chimiques dangereux a inspiré celui des pesticides, qu'il s'agisse du conditionnement, de l'étiquetage, du transport ou du stockage.

I. Définitions

- **Pesticide** : produit phytopharmaceutique au sens du règlement (CE) n°1107/2009 ou produit biocide au sens de la directive 98/8/CE du Parlement européen et du Conseil du 16 février 1998 concernant la mise sur le marché des produits biocides. (Article 2 du Règlement (CE) n°1107/2009 du 21 octobre 2009)

La directive 98/8/CE ne s'appliquant pas aux produits phytopharmaceutiques, ces derniers ne sont jamais considérés comme « biocides », bien qu'ils tendent souvent à éliminer une forme de vie.

- **Phytoprotecteur** : substance ou préparation ajoutée à un produit phytopharmaceutique pour annihiler ou réduire ses effets phytotoxiques sur certaines plantes. (Article 2 du Règlement (CE) n°1107/2009 du 21 octobre 2009)
- **Produit phytopharmaceutique** : produit, composé de substances actives, phytoprotecteurs ou synergistes, et destiné :
 - à protéger les végétaux ou les produits végétaux contre tous les organismes nuisibles ou prévenir l'action de ceux-ci
 - exercer une action sur les processus vitaux des végétaux, telles les substances exerçant une action sur leur croissance (autre que les substances nutritives)
 - assurer la conservation des produits végétaux
 - détruire les végétaux ou les parties de végétaux indésirables (à l'exception des algues)
 - freiner ou prévenir une croissance indésirable de ces végétaux (à l'exception des algues)

Ainsi sont des produits phytopharmaceutiques : les insecticides acaricides, les fongicides herbicides, autres (nématocides, hélicides, taupicides, rodenticides, répulsifs, substances de croissance)

- **Substance** : élément chimique et ses composés tels qu'ils se présentent à l'état naturel ou tels qu'ils sont produits par l'industrie, y compris toute impureté résultant inévitablement du procédé de fabrication (article «3 du Règlement (CE) n°1107/2009 du 21 octobre 2009), mais à l'exclusion de tout solvant qui peut être séparé sans affecté la stabilité de la substance ni modifier sa composition. (article 2 de la directive 1999/45/CE du 31 mai 1999)
- **Substance active** : substance y compris les micro-organismes, exerçant une action générale ou spécifique sur les organismes nuisibles ou sur les végétaux (article 2 du Règlement (CE) n°1107/2009 du 21 octobre 2009)
- **Substance de base** : substance figurant à l'annexe IB, principalement utilisée dans des produits autres que les pesticides, mais qui est marginalement utilisée en tant que biocide soit directement, soit dans un produit formé par substance et un simple diluant, et qui n'est pas directement commercialisée pour une utilisation biocide. Les substances susceptibles d'être inscrites à l'annexe IB conformément à la procédure visée aux articles 10 et 11 sont entre autres : dioxyde de

carbone, azote, éthanol, alcool isopropylique, acide acétique, Kieselguhr (article 2 de la directive 98/8/CE du 16 février 1998)

- **Substance préoccupante** : toute substance intrinsèquement capable de provoquer un effet néfaste pour l'homme, les animaux ou l'environnement et contenue ou produite dans un produit phytopharmaceutique à une concentration suffisante pour risquer de provoquer un tel effet. Les substances préoccupantes comprennent par exemple, les substances satisfaisant aux critères fixés pour être classées dangereuses conformément au règlement (CE) n°1272/2008 du Parlement européen et du Conseil du 16 décembre 2008 relatif à la classification, à l'étiquetage et à l'emballage des substances et des mélanges et contenues dans le produit phytopharmaceutique à une concentration justifiant que le produit soit considéré comme dangereux au sens de l'article 3 de la directive 1999/45/CE. (Article 3 du Règlement (CE) n°1107/2009 du 21 octobre 2009)

[Le règlement du 22 mai 2012 concernant la mise à disposition sur le marché et l'utilisation des produits biocides dispose qu'une substance active n'est jamais préoccupante].

- **Synergistes** : substances ou préparation qui, bien que n'ayant pas ou guère d'activité, peuvent renforcer l'activité de la ou des substances actives présentes dans un produit phytopharmaceutique.
- **Adjuvant** : substance ou préparation composée de coformulants sous la forme dans laquelle elles sont livrées à l'utilisateur et mises sur le marché, destinée à être mélangée par l'utilisateur avec un produit phytopharmaceutique et renforçant soit son efficacité, soit d'autres propriétés pesticides.
- **AOEL** (acceptable operator exposure level) : quantité maximale de substance active à laquelle l'opérateur peut être exposé quotidiennement, sans danger pour sa santé.
- **ARfD** (acute reference dose) d'une substance : quantité estimée d'une substance présente dans les aliments ou l'eau de boisson, exprimée en fonction du poids corporel, qui peut être ingérée sur une brève période, en général au cours d'un repas ou d'une journée, sans risque appréciable pour la santé du consommateur, compte tenu de tous les facteurs connus au moment de l'évaluation. Elle est exprimée en mg de substance par kg de poids corporel. Le calcul de l'ARfD utilise la DES (dose sans effet observé) et un facteur de sécurité destiné à prendre en compte la variabilité inter-espèces.
- **Autorisation de mise sur le marché** : acte administratif par lequel l'autorité compétente d'un Etat membre autorise la mise sur le marché d'un produit phytopharmaceutique ou d'un produit biocide sur son territoire (article 3 du Règlement (CE) n°1107/2009 du 21 octobre 2009). Les produits phytopharmaceutiques font l'objet d'une autorisation de mise sur le marché ; les produits biocides font l'objet d'une simple autorisation, à compter du 1^{er} septembre 2013, il conviendra de distinguer l'autorisation nationale (sur son territoire), et l'autorisation de l'Union (la Commission autorise la mise à disposition sur le marché et l'utilisation d'un produit biocide sur le territoire de l'Union européenne).
- **Biocide** : désinfectant, définis comme les substances actives ou produits « destinés 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 ».
- **Bonne pratique de laboratoire** : pratique telle que définie à l'annexe I, point 2.1 de la directive 2004/10/CE du Parlement européen et du Conseil du 11 février 2004 concernant le rapprochement des dispositions législatives, réglementaires et administratives relatives à l'application des principes de bonnes pratiques de laboratoire et au contrôle de leur application pour les essais sur les substances chimiques (Article 3 du Règlement (CE) n°1107/2009 du 21 octobre 2009). Les bonnes pratiques de laboratoire forment un système de garantie de qualité portant sur le mode d'organisation des études de sécurité cliniques ayant trait à la santé et à l'environnement et sur les conditions dans lesquelles ces études sont planifiées, réalisées, contrôlées, enregistrées, archivées et diffusées. (annexe I, point 2.1 de la directive 2004/10/CE du 11 février 2004)
- **Coformulant** : substance ou préparation utilisée ou destinée à être utilisée dans un produit phytopharmaceutique ou un adjuvant, mais qui n'est ni une substance active ni un phytoprotecteur ou synergiste (Article 2 du Règlement (CE) n°1107/2009 du 21 octobre 2009)
- **Délai de réentrée** : durée pendant laquelle il est interdit aux personnes de pénétrer sur ou dans les lieux (champ ou locaux fermés) où un produit phytopharmaceutique a été appliqué.
- **DJA** (dose journalière admissible) d'une substance : estimation de la quantité de substance active présente dans les aliments ou l'eau de boisson qui peut être ingérée tous les jours pendant la vie entière, sans risque appréciable pour la santé du consommateur, compte tenu de tous les facteurs connus au moment de l'évaluation. Elle est exprimée en mg de substance par kg de poids corporel. Elle dérive de la NOAEL (DES) chronique. DJA = DES/FS, le facteur de sécurité (FS) étant d'au moins 100.
- **Enregistrement** : acte administratif par lequel l'autorité compétente d'un Etat membre, à la suite d'une demande déposée par un demandeur et après avoir vérifié que le dossier satisfait à toutes les exigences pertinentes de la présente directive, permet la mise sur le marché d'un produit biocide à faible risque sur son territoire ou sur une partie de celui-ci (article 2 de la directive 98/8/CE du 16 février 1998)
- **Essais et études** : recherches ou expériences visant à déterminer les propriétés et le comportement d'une substance active ou de produits phytopharmaceutiques, à prévoir l'exposition à des substances actives ou à leurs métabolites pertinents, à fixer des niveaux de sécurité en matière d'exposition et à définir les modalités d'un emploi inoffensif des produits phytopharmaceutiques. (Article 3 du Règlement (CE) n°1107/2009 du 21 octobre 2009)
- **Exigences essentielles de santé et de sécurité** : dispositions obligatoires afin d'assurer un niveau élevé de protection de la santé et de la sécurité des personnes, des animaux domestiques, des biens et de l'environnement (article 1^{er} de la directive 2009/127/CE du 21 octobre 2009)

- **Impureté** : composant autre que la substance active pure ou variante pure se trouvant dans le matériel technique (y compris les composants provenant du processus de fabrication ou d'une dégradation intervenue en cours de stockage). (Article 3 du Règlement (CE) n°1107/2009 du 21 octobre 2009)
- **LMR** (limite maximale de résidus) : concentration maximale du résidu d'un pesticide autorisé dans ou sur des denrées alimentaires ou des aliments pour animaux.
La LMR d'une substance active est calculée en trois étapes : définition de bonnes pratiques agricoles caractérisées par la quantité maximale de résidus ; expérimentation sur ces résidus ; calcul du risque pour le consommateur aboutissant à la AJMT (apport journalier maximum théorique) [c'est-à-dire la quantité maximum de résidus qu'un individu est susceptible d'ingérer quotidiennement dans son alimentation à partir des teneurs en résidus par culture (mg/kg) et de la part de la denrée considérée dans la ration alimentaire journalière (g/jour). Si l'AJMT n'entraîne pas de dépassement de la DJA, la teneur proposée est retenue comme LMR]. Ce calcul permet de vérifier que le consommateur n'ingère pas une quantité de substance active supérieure à la DJA. Tous les produits végétaux et animaux sont pris en compte dans ce calcul. Dans le calcul des rations quotidiennes, l'individu moyen pèse 60 kg, mais pour certains produits pouvant être ingérés par les enfants, le poids moyen retenu est plus faible (6,2 kg pour les nourrissons). Dans la pratique, la prise en compte d'une dose journalière à ne pas dépasser se traduit principalement par des prescriptions sur les doses maximum par unité de surface, sur l'intervalle minimum entre les traitements, sur le nombre maximal de traitements et sur le délai à observer entre le dernier traitement et la récolte (minimum 2 jours en France).
Les limites maximales de résidus dans les produits alimentaires ont notamment inspiré le *Codex alimentarius* (LMR fixées par la FAO- OMS). Il existe des LMR au niveau français et européen (et mondial)
- **NOAEL** (no observed effect level) = DSE (dose sans effet)

2. Le « paquet pesticide » et les règlements d'application

- Les textes du « paquet pesticide »
 - Un règlement sur les AMM
 - Une directive pour réduire l'usage des produits phytopharmaceutiques
 - Une directive sur le matériel d'épandage
 - Un règlement sur les statistiques
- Les règlements d'application, publiés au JOUE du 11 juin 2011

2.1 Le règlement 1107/2009 du 29 octobre 2009 : nouvelle mesure d'homologation des substances et produits phytosanitaires

Entré en vigueur le 14 juin 2011, ce règlement du Parlement européen et du Conseil encadre la mise sur le marché des produits phytopharmaceutiques.

2.1.1 Evaluation des substances par le Comité Phytosanitaire permanent de l'AESA

Les substances actives sont évaluées selon la même procédure que celle qui prévalait sous l'ancienne directive 91/414 :

- L'Union européenne procède à leur évaluation selon des pratiques de laboratoires codifiées par la directive 2004/10/CE et renseignant :
 - o La toxicité aiguë (selon 3 voies d'administration)
 - o L'irritation cutanée et oculaire
 - o La sensibilisation
 - o La toxicité à court terme, moyen terme, long terme
 - o Génotoxicité
 - o Cancérogénicité
 - o Toxicité pour les fonctions de la reproduction
 - Fertilité
 - Développement
 - o Neurotoxicité (si nécessaire)
 - o Toxicocinétique
 - o Données humaines lorsqu'elles sont connues
- Les dossiers d'homologation des substances actives doivent comporter : la méthodologie, la description, les résultats, les conclusions des études de laboratoire sur des animaux, effectués par les industriels et concernant :

a) L'étude de l'absorption, de la distribution, du métabolisme et de l'excrétion chez les mammifères : systématique après exposition orale, et cutanée (sauf si la substance active provoque une irritation cutanée compromettant les résultats de l'étude), par inhalation pour les substances volatiles uniquement.

b) Toxicité aiguë : l'objectif est de déceler les effets d'une exposition unique.

La toxicité orale aiguë est toujours indiquée avec détermination de la DL50 orale aiguë. La toxicité aiguë par voie cutanée avec détermination de la DL50 orale aiguë est également systématique sauf si l'omission de l'information est justifiée scientifiquement.

La toxicité par inhalation est évaluée pour les substances volatiles ou poudres (avec granulométrie < 50 µm ou application par pulvérisation). La CL50 est alors définie.

Tests d'irritation cutanée et oculaire et de sensibilisation cutanée sont systématiques ; (La sensibilisation respiratoire n'est pas testée). L'étude de phototoxicité est exigée selon que la substance présente certains paramètres physiques.

c Toxicité à court terme :

Systématique, elle permet de définir la NOAEL, la relation dose effets, les organes ciblées (y compris les systèmes immunitaires, nerveux et endocriniens), les effets nocifs ainsi que leur éventuelle réversibilité, les VTR pour chaque effet, si possible le mode d'action toxique et le danger relatif associé aux diverses voies d'exposition.

Si les systèmes nerveux, immunitaires ou endocriniens sont des cibles spécifiques dans les études à court terme à des doses n'entraînant pas de toxicité marquée, des études complémentaires comprenant des essais fonctionnels sont réalisées

o Etude de la toxicité par voie orale sur 28 jours : Elle n'est pas systématiquement étudiée. Si l'étude est effectuée, les résultats doivent être consignés.

o Etude de toxicité par voie orale sur 90 jours (toxicité court terme) : systématique, sur les rongeurs (rat) et non rongeurs. Les effets neurotoxiques et immunotoxiques potentiels, la génotoxicité par formation de micronoyaux et les effets endocriniens sont examinés.

d) Essais de génotoxicité : les essais in vitro sont systématiques (sur cellules de mammifères), complétés si nécessaire. Si les résultats des études in vitro sont négatifs, au moins une étude in vivo est effectuée. « Un résultat négatif dans le premier essai in vivo sur des cellules somatiques doit donner des assurances suffisantes en ce qui concerne les substances actives qui sont négatives dans les trois essais in vitro. Pour les substances actives pour lesquelles l'un des essais in vitro donne un résultat équivoque positif, la nature des essais supplémentaires nécessaires doit être analysée au cas par cas en tenant compte de toutes les informations pertinentes... »^(Point 5.4.2 référence 38) Les études in vivo sur cellules germinales ne sont effectuées que dans des cas spécifiques. La plupart des mutagènes actifs reconnus sont en effet considérés comme cancérogènes génotoxiques et mutagènes actifs sur les cellules germinales.

« Une étude visant à déceler la présence d'adduits à l'ADN dans les cellules de gonades peut également être envisagée. »

e) Toxicité à long terme et cancérogénicité : toutes les substances actives sont concernées. Les essais sont effectués chez le rat et comprennent une étude à long terme de la toxicité par voie orale et une étude à long terme de cancérogénicité (deux ans) de la substance active. Une deuxième étude de cancérogénicité est effectuée sur la souris, sauf s'il peut être scientifiquement justifié que cela n'est pas nécessaire. Le recours à une autre espèce est possible si les métabolismes du rat et de la souris ne sont pas pertinents pour évaluer une substance donnée.

f) Toxicité pour la reproduction :

- Etudes multigénérationnelles : systématique, réalisée sur deux générations de rats au moins.

- Etudes de la toxicité pour le développement : les effets directs et indirects sur le développement de l'embryon et du fœtus exposé à la substance active sont systématiquement recherchés. Les études sont effectuées sur le rat et sur le lapin après exposition par voie orale.

La toxicité par d'autres voies d'exposition peut également être explorée.

g) Etudes de neurotoxicité : des études de neurotoxicité chez les rongeurs et des études sur la polyneuropathie retardée sont réalisées pour les substances de structure analogue à la structure de celles susceptibles d'induire un tel effet, ou pour les substances actives qui induisent des indications spécifiques de neurotoxicité.

h) Autre études toxicologiques : non systématiques, elles concernent la toxicité des métabolites, la clarification des effets nocifs de la substance active et l'étude d'effets des mélanges. En revanche, si des éléments indiquent que la substance active peut avoir des effets perturbateurs endocriniens, des informations complémentaires ou des études spécifiques sont exigées, spécifiant le mode d'action et les effets nocifs pertinents.

En résumé :

L'objectif des études de toxicité aiguë et court terme est de caractériser le danger pour l'homme : identifier les organes cibles, établir la relation dose effet et noter les effets toxiques spécifiques, déterminer les doses seuil chez l'animal (NOEL, LOEL en mg/kg/j), étudier la réversibilité des effets, pour établir l'AOEL (Acceptable Operator Exposure Level) et l'ARFD (Dose de référence aiguë : concernant le consommateur).

Les études de la toxicité chronique et de la cancérogénicité déterminent les effets cancérogènes ou non pour une exposition vie entière et permettent de fixer la DJA (dose journalière admissible : concernant le consommateur).

Depuis l'entrée en vigueur du règlement 1107/2009, les synergistes et phytoprotecteurs doivent être également évalués selon la même procédure.

Les coformulants peuvent être inscrits sur une liste négative lorsqu'ils sont déclarés inacceptables.

Les substances sont évaluées à l'échelon européen par l'AESA (ou EFSA) qui tient à jour une liste positive européenne des substances autorisées.

Les substances approuvées doivent satisfaire aux critères d'approbation définis au point 3 de l'annexe II du règlement 1107/2009

Notamment: la substance active, les synergistes, les phytoprotecteurs ne doivent pas :

- Etre classés mutagène de catégorie 1A ou 1B, selon les tests de génotoxicité
- Etre classés cancérigène de catégorie 1A ou 1B, selon les tests de cancérigénicité « à moins que l'exposition de l'homme à cette substance active, ce phytoprotecteur ou ce synergiste contenu dans un produit phytopharmaceutique ne soit négligeable dans les conditions d'utilisation réalistes proposées, c'est-à-dire si le produit est mis en œuvre dans des systèmes fermés ou dans d'autres conditions excluant tout contact avec l'homme... ».
- Etre classés toxique pour la reproduction de catégorie 1A ou 1B « à moins que l'exposition à cette substance ... ne soit négligeable dans les conditions d'utilisation réalistes proposées... ».
- Etre perturbateurs endocriniens « à moins que l'exposition de l'homme à cette substance ...ne soit négligeable ». *« Le 14 décembre 2013 au plus tard, la Commission présente au Comité permanent de la chaîne alimentaire et de la santé animale, des propositions de mesures concernant les critères scientifiques spécifiques pour la détermination des propriétés de perturbation endocrinienne devant être adoptées conformément à la procédure de réglementation avec contrôle visée à l'article 79, paragraphe 4. Dans l'attente de l'adoption de ces critères, les substances qui, en vertu des dispositions du règlement (CE) n°1272/2008, sont ou doivent être classées parmi les agents cancérigènes de catégorie 2 et toxiques pour la reproduction de catégorie 2 sont considérées comme ayant des effets perturbateurs endocriniens. En outre, les substances telles que celles qui, en vertu des dispositions du règlement (CE) n°1272/2008 sont ou doivent être classées parmi les agents toxiques pour la reproduction de catégorie 2 et qui ont des effets toxiques sur les organes endocriniens, peuvent être considérées comme ayant de tels effets perturbateurs endocriniens »,*
- Etre polluant organique persistant (POP)
- Etre persistant, bioaccumulable et toxique (PBT)
- Etre considéré comme une substance très persistante et très bioaccumulable (vPvB)

Le risque pour l'opérateur doit être évalué : pour chaque substance soumise à évaluation, un niveau d'exposition acceptable est défini ; il s'agit de l'AOEL (mg/kg/j)

Il dérive de la dose sans effet (étude de toxicité subaiguë) à laquelle sont appliqués des facteurs de sécurité. L'AOEL correspond à la quantité journalière (dose interne) à laquelle un opérateur peut être exposé pendant toute sa vie professionnelle sans effet dangereux pour sa santé.

L'évaluation du risque pour l'opérateur est effectuée par modélisation de l'exposition :

- Estimation de la quantité(en dose interne) à laquelle l'opérateur est exposé par voie respiratoire et par voie cutanée, selon les usages et les phases opératoires, en utilisant des modèles d'exposition théoriques à partir d'études de terrain
 - o Si le résultat de la modélisation est inférieur ou égal à l'AOEL, la substance est approuvée
 - o Dans le cas contraire, la modélisation est renouvelée en intégrant les EPI : si le résultat obtenu est inférieur ou égal à l'AOEL, la substance est approuvée
- Des études réalistes d'exposition avec biométrie sont effectuées : les résultats doivent également retrouver une valeur inférieure ou égale à l'AOEL.

L'AMM des substances actives, synergiste, phytoprotecteurs est établie pour 10 ans.

Il existe des dérogations :

- Lorsqu'une substance ne présente que des risques faibles (selon les 11 critères énoncés au point 5 de l'annexe II), elle peut être inscrite pour 15 ans.
- La procédure d'évaluation est allégée pour les substances de bases définies par les trois caractéristiques suivantes :
 - o Dépourvue de propriété préoccupante
 - o Ne sont pas mises sur le marché dans un but phytopharmaceutique
 - o Mais peuvent être utiles à la protection phytosanitaire

Leur approbation est illimitée dans le temps

- Les substances dont on envisage la substitution ne peuvent être approuvées que pour sept ans au maximum. Ces substances sont définies par l'existence d'au moins un facteur de risque parmi les sept inscrits au point 4 de l'annexe II (exemple : CMR de catégorie 1A ou 1B, DJA sensiblement inférieure à celle de la majorité des substances actives approuvées).

Les AMM délivrées avant le 14 juin 2011 restent valables selon les dispositions de la directive 91/414/CE.

2.1.2 Evaluation des mélanges par l'Etat membre choisi par le demandeur

L'évaluation des dangers des produits phytopharmaceutiques formulés (comprenant les substances actives homologuées au niveau européen) comporte :

- Etude des dangers physicochimiques
- Etude du danger pour l'opérateur
 - o Toxicité aiguë : 2 ou 3 voies
 - o Irritation oculaire et cutanée
 - o Sensibilisation cutanée
- Etude du danger pour le consommateur
- Etude de danger pour les écosystèmes et l'environnement

Pour l'approbation des mélanges, une méthodologie d'évaluation permet d'investiguer les risques pour l'opérateur, le travailleur, le passant, le résident. L'étape préliminaire a pour objectif d'identifier les effets synergiques potentiels induits par le mélange : pour chaque préparation utilisée dans le cadre du mélange sur la base d'hypothèse du pire cas pour la pénétration cutanée. Elle est obligatoirement suivie de la deuxième étape qui porte véritablement sur l'évaluation des effets en mélange. Cette étape est simple à mettre en œuvre et repose sur des hypothèses de pire cas, en comparaison de la troisième étape, plus complexe, mais considérée comme plus réaliste au regard des risques à estimer. Ainsi, un risque jugé acceptable dans le cadre de la deuxième étape ne nécessitera pas la mise en œuvre de la troisième étape.

- étape préliminaire : analyse d'après les études disponibles dans la littérature des potentiels effets en mélange. « Si aucun effet synergique n'est rapporté ou suspecté, les effets toxicologiques des substances actives mélangées sont considérés additifs en première approche ».

- première étape : évaluation de chaque préparation séparément. L'estimation de l'exposition est réalisée pour chaque préparation en prenant en compte le niveau de protection maximal déterminé lors de l'évaluation de chaque préparation. L'exposition est calculée selon le modèle EUROPOEM II. La formule est la suivante :

Exposition systémique totale = (D . Absorption cutanée + I . Absorption par inhalation) / Poids corporel

D = exposition cutanée (mg /personne) = d . AR . BS

d = dérive de pulvérisation à distance de 7 m (% de dose appliquée)

AR = taux d'application maximum (mg/m²)

BS = surface du corps exposée (m²)

I = exposition par inhalation (mg /personne) = c . IE . T

C = concentration maximum de la substance active dans la bouillie (mg/ml)

IE = exposition par inhalation (ml bouillie/heure)

T = temps d'exposition (heure)

Le critère décisionnel reste inchangé : le niveau estimé d'exposition à chaque substance doit être inférieur à son AOEL (règlement CE 1107/2009), soit QR < 1

- deuxième étape : évaluation des effets en mélange

En l'absence d'effet synergique, les effets de chaque substance sont considérés comme additifs. Les effets sur lesquels sont établis les AOEL de chacune des substances actives sont considérés comme additifs.

Pour chaque substance active est calculé le quotient de risque correspondant selon la formule :

Quotient de risque (QR) = estimation de l'exposition interne / AOEL

Est ensuite calculé l'indice de risque qui est la somme de chaque quotient de risque :

Indice de risque (IR) = \sum QR

Si IR < 1 le risque lié à l'utilisation du mélange sera considéré comme acceptable

Si IR > 1 le risque est inacceptable, la troisième étape est nécessaire pour évaluer le risque par organe cible

En présence d'effets synergiques entre substance active, le risque lié à l'utilisation du mélange sera considéré comme acceptable si IR est inférieur à une valeur comprise entre 0,1 et 1. Cette valeur est déterminée au cas par cas afin de prendre en compte les effets synergiques et en fonction des données disponibles.

- troisième étape : identification de l'additivité des effets

Pour chaque substance active sont déterminés les AOEL spécifiques correspondant à chaque organe cible de la substance (AOEL sa-oc), le mécanisme d'action de la substance pour chaque organe cible est identifié.

Un indice de risque pour chaque organe cible par mécanisme d'action est calculé :

IR oc = \sum QR sa – oc

Tous les IR oc devant être inférieurs à 1 pour que le risque soit considéré comme acceptable pour le travailleur avec le port d'un vêtement de protection.

Pour être approuvé, un produit phytopharmaceutique doit être suffisamment efficace, dépourvu d'effet inacceptable immédiat ou différé sur la santé humaine ou animale, sur les végétaux, sur l'environnement.

Aux conditions ci-dessus viennent s'ajouter des critères fondés sur les conditions de fabrication, sur les conditions de stockage, sur les limites maximales de résidus.

Par contre, l'interaction des pesticides entre eux et leur effet sur la santé n'est pas évaluée.

L'Union européenne est divisée en trois zones, cohérentes sur le plan des cultures et du climat :

1. Zone Nord regroupant les pays scandinaves (sauf la Norvège, non membre de l'Union européenne) et les pays baltes
2. Zone sud regroupant l'ensemble des pays membres disposant d'une façade méditerranéenne, ainsi que la Bulgarie
3. Zone centre regroupant les autres Etats membres

Le demandeur dépose sa requête dans l'Etat membre de son choix. L'Etat membre chargé d'instruire la demande (dénommé « Etat membre de référence ») décide librement d'accorder ou non l'AMM au vu de l'évaluation. Il se prononce après avoir examiné les observations faites par tous les Etats membres de la même zone qui accèdent à l'ensemble du dossier d'évaluation. Toutefois, le consensus de tous les Etats de la zone n'est pas requis pour que l'autorisation puisse être accordée. Le dossier est mis à la disposition de la Commission européenne, de l'Autorité européenne de sécurité alimentaire (AESA ou EFSA) et de chaque Etat membre de l'Union européenne.

Dès lors que l'Etat membre de référence a accordé l'AMM, le demandeur peut engager une procédure de « reconnaissance mutuelle des autorisations » fonctionnant au sein de chaque zone. L'Etat membre sollicité se prononce pour l'usage du produit selon des pratiques agricoles identiques, dans son territoire. Seul le délai change, réduit à cent vingt jours alors que l'Etat membre de référence se prononce dans les douze mois.

Un Etat membre peut refuser l'autorisation du produit phytopharmaceutique sur son territoire si, en raison des caractéristiques environnementales ou agricoles particulières, il est fondé à considérer que le produit en question présente toujours un risque inacceptable pour la santé humaine ou animale ou l'environnement.

Dans trois cas, la reconnaissance mutuelle n'est pas limitée aux seuls Etats d'une même zone :

- Pour une utilisation sous serre,
 - Pour les traitements après la récolte
- Pour le traitement des semences, les produits phytopharmaceutiques bénéficient de la reconnaissance mutuelle d'AMM et peuvent être commercialisés dans toute l'Union européenne. Toutefois, l'existence d'éventuelles préoccupations sanitaires ou environnementales autorise la Commission européenne à restreindre et même à interdire, par des mesures d'urgence, l'utilisation ou la vente de ces semences, après avoir consulté l'AESA.
- et pour le traitement de locaux ou de conteneurs vides

Exemple en France :

- le demandeur constitue un dossier constitué de renseignements toxicologiques, écotoxicologiques, et d'efficacité du produit phytopharmaceutique composé de substances autorisées par l'Union européenne.
- la demande d'évaluation en vue de l'obtention d'AMM est déposée à l'agence nationale de sécurité sanitaire, de l'alimentation, de l'environnement et du travail (ANSES) : l'Agence assure l'évaluation des risques pour l'homme, l'animal et l'environnement et les bénéfices en matière de produits phytopharmaceutiques, de leurs adjuvants, de matières fertilisantes et de support de culture, sur la base de protocoles élaborés par l'OCDE (Organisation de Coopération et de Développement Economique). Elle émet un avis.
- Le Ministère de l'Agriculture : délivre ou non l'AMM. Différentes autorisations peuvent être délivrées : AMM de 10 ans, l'autorisation provisoire de vente, l'autorisation d'expérimentation.

2.2 la directive n°2009/128/CE du 21 octobre 2009

Comme le règlement 1107/2009, la directive ne s'applique pas aux produits biocides. Elle instaure un cadre d'action communautaire pour l'utilisation des pesticides compatible avec le développement durable.

- Les Etats membres peuvent appliquer le principe de précaution pour limiter ou interdire l'utilisation des pesticides dans des circonstances ou des zones spécifiques
- Les plans d'action nationaux doivent être dotés d'objectifs quantitatifs et comporter un calendrier pour réduire les risques pour la santé humaine et l'environnement. Ils doivent encourager des méthodes plus écologiques comme l'agriculture intégrée.

2.3 la directive 2009/127/CE du Parlement européen et du Conseil transposée par le décret n° 2011 - 1480 du 9 novembre 2011

Concernant les machines destinées à l'application des pesticides :

- Une autorisation de mise sur le marché est délivrée pour un appareil de pulvérisation neuf. La Commission européenne impose l'application de deux normes, dont le respect par le constructeur se traduit par le marquage CE et par la remise à l'acquéreur d'un certificat de conformité.
- Ces exigences visent sept objectifs principaux :
 - o La précision de l'application à l'hectare
 - o L'absence de dérive dans l'environnement et l'homogénéité du dépôt
 - o L'exclusion de tout retour de liquide lors du remplissage de la cuve
 - o L'absence de perte lorsque l'application est arrêtée
 - o L'aisance de l'entretien et du nettoyage
 - o Le marquage des buses, des tamis et des filtres.

2.4 le règlement (CE) n° 1185/2009 du Parlement européen et du Conseil relatif aux statistiques sur les pesticides

Ce règlement ne se limite pas aux produits phytopharmaceutiques, mais inclut aussi les biocides. Ces produits ont fait l'objet du règlement (CE) n° 528/2012 du Parlement et du Conseil du 22 mai 2012 et entrera en application le 1^{er} septembre 2013.

Seront distinguées :

- Les statistiques portant sur les quantités annuelles mises sur le marché
- Les statistiques relatives aux quantités annuelles des pesticides utilisés

Les statistiques permettront d'établir les indicateurs de risques harmonisés. La Commission soumettra tous les cinq ans au Parlement européen et au Conseil un rapport sur la mise en œuvre du règlement. Elle devra mettre l'accent sur l'utilité des statistiques pour un usage des pesticides compatible avec le développement durable.

2.5 Les règlements d'application

- le règlement d'exécution (UE) n°540/2011 de la Commission du 25 mai 2011 établit une première liste de substances actives réputées approuvées en vertu du règlement 1107/2009. En pratique, ce règlement a repris l'annexe I de la directive 91/414, à laquelle une substance active a été ajoutée.
- le règlement n° 547/2011 de la Commission du 8 juin 2011 a repris les exigences d'étiquetage établies par la directive 91/414. Ainsi, les phrases de risque, et les mesures de sécurité demeurent inchangées.

La difficulté majeure d'application du règlement n° 1107/2009 tient au fait que l'AESA est chargée d'analyse pour établir les listes applicables aux coformulants, synergistes et adjuvants.

Les dispositions actuelles tendent à autoriser de nouveau certaines pratiques ancestrales réintroduites sous le nom de « préparations naturelles peu préoccupantes ». L'obstacle à surmonter pour l'AMM tient à l'impossibilité pour un éventuel demandeur de rentabiliser la dépense imposée par la lourde procédure d'AMM.

Les défis des perturbateurs endocriniens et des effets des faibles doses à long terme est inquiétant.

Les effets sanitaires s'observent à des niveaux très inférieurs à la DJA.

En résumé :

- L'effet sur la santé humaine des substances (substances actives, synergistes, phytoprotecteurs) est évalué :
 - o Par les industriels : des études de laboratoires respectant les une méthodologie précise déterminent
 - les effets toxiques aigus et subaigus, irritation et sensibilité, avec définition de l'AOEL, parfois de l'ARfD
 - Les effets toxiques chroniques avec détermination de la cancérogénicité, et calcul de la DJA
 - Effets sur la reproduction, caractère mutagène
 - Toxicocinétique
 - o L'AESA effectue une évaluation de la méthodologie des études et émet un avis, autorise ou non l'inscription de la substance sur une liste européenne positive.
- L'effet sur la santé humaine des produits phytopharmaceutiques formulés (substances approuvées, adjuvants, solvant) est évalué :
 - o Par les industriels :
 - des études de laboratoire précisent les effets toxiques aigus et locaux (irritation, sensibilité)
 - Le danger pour le consommateur
 - Le danger pour les écosystèmes et l'environnement
 - o Par l'ANSES (en France) qui effectue une évaluation sur la base du respect du bonnes pratiques de laboratoire et émet un avis, le Ministère de l'Agriculture délivre ou non l'AMM
- Il apparait donc :
 - o Que l'effet des pesticides entre eux et leur effet sur la santé n'est pas évalué
 - o Que le produit phytopharmaceutique formulé est évalué selon une procédure simplifiée : l'effet reprotoxique n'est pas recherché.
Or, les coformulants comme les solvants sont bien évalués par l'ANSES, mais soumis à une réglementation différente, le règlement REACH qui n'oblige la recherche la reprotoxicité des produits chimiques avec études sur 2 générations que lorsque la commercialisation du produit chimique est au moins de 1000 tonnes /an. Aussi, de nombreux solvants utilisés dans les produits phytopharmaceutiques ne sont pas évalués quant à leur éventuelle toxicité sur la reproduction.
 - o Que les produits phytopharmaceutiques formulés ne sont pas évalués sur le long terme. L'expression « évaluation à long terme » renvoie à un test de deux ans sur les rats, c'est-à-dire sur leur vie entière, alors que les essais effectués par les industriels sont limités à 6 mois pour les pesticides.
D'après le Pr Gilles-Eric Seralini, l'évaluation des pesticides par l'ANSES sur la pénétrabilité du mélange dans les tissus à court terme pour en déduire les expositions est théorique car elle ne prend pas en compte l'accumulation dans le tissu adipeux, par exemple, responsable d'effets à long terme.
 - o Que seule l'ANSES dispose des documents permettant l'expertise des essais.
Les tests permettant l'homologation des produits étant classés confidentiels ils sont indisponibles pour la communauté scientifique. Pour nombre de chercheurs, une étude est validée si elle est soumise à un examen scientifique rigoureux et multiple débouchant sur une publication dans une revue à comité de lecture.
 - o Les imprécisions de l'évaluation des risques par modélisation
Les conditions réelles d'utilisation ne sont prises en compte dans l'évaluation avant AMM. L'impact sur la santé peut varier selon que le produit est utilisé en plein air ou en milieu confiné (sous serre), selon les conditions météorologiques (vent, chaleur, hygrométrie, brouillard...), avec ou sans équipement de protection collective ou individuelle adaptés, en état de transpiration, pendant un effort physique,... au cours de séquences plus ou moins longues et sur la durée d'une vie, professionnelle et extraprofessionnelle.
 - o Les imprécisions dues à l'étiquetage :
Un produit phytopharmaceutique non étiqueté pour la reprotoxicité peut signifier qu'il n'a pas été évalué quant à la toxicité pour la fertilité et le développement ou qu'il ne présente pas de risque reprotoxique.
 - o Certains produits phytopharmaceutiques peuvent être autorisés dans certains Etats membres et non dans d'autres. Par contre,

une production agricole importée d'un autre Etat membre peut avoir été traitée avec un produit phytopharmaceutique non autorisé par l'Etat importateur, si celui – ci est autorisé dans le pays producteur.

3. Le suivi post AMM

Les autorités de chaque Etat membre délivrent les AMM ou les permis de commerce parallèle sous leur responsabilité ; les demandes de suivi ou d'études complémentaires auprès des sociétés pétitionnaires dont peut être assortie l'AMM sont également de la responsabilité de ces mêmes autorités. Ainsi pour un produit phytopharmaceutique donné, certains Etats demandent un suivi, d'autres un type différent de suivi et certains Etats n'exigent pas de suivi.

Il peut être prévu dès l'autorisation et proposé par l'ANSES ou par le Ministre de l'Agriculture qui a accordé une autorisation sous réserve.

Les raisons peuvent être l'apparition de résistance des parasites aux phytopharmaceutiques autorisés, la pollution des eaux, les effets sur la biodiversité, comme sur la mortalité des abeilles ou des oiseaux.

En 2010, le nombre d'AMM accordées pour les nouveaux produits a été de 380 et pour 261 d'entre eux des demandes d'études de suivi ont été formulées. L'entreprise bénéficiaire de l'AMM est alors chargée de fournir des renseignements supplémentaires pouvant éventuellement modifier l'évaluation du produit.

Egalement ont été constitués des dispositifs de vigilance spécialisés dans la veille et l'alerte d'un risque (risque pour la santé des opérateurs et de la population en général, risque environnemental).

3.1 La vigilance sur les phytopharmaceutiques effectuée par les industriels

En plus du devoir de présentation de pièces supplémentaires en cas d'autorisation sous réserve, l'industriel détenteur de l'AMM doit signaler tout effet indésirable relatif à son produit après commercialisation.

L'article 56 du règlement européen n°1107/2009 stipule que « le titulaire d'une autorisation [...] communique immédiatement aux Etats membres ayant accordé l'autorisation toute nouvelle information concernant ledit produit [...]. Il signale, en particulier, les effets potentiellement nocifs de ce produit [...] sur la santé humaine ou animale ou sur les eaux souterraines, ou leurs effets potentiellement inacceptables sur les végétaux ou produits végétaux ou sur l'environnement».

Il s'agit donc d'une obligation de veille pour le titulaire de l'autorisation. La méconnaissance de cette obligation est sanctionnée de deux ans d'emprisonnement et de 75 000 € d'amende selon l'article L. 253 -15 du Code rural et de la pêche maritime.

3.2 La surveillance des effets des produits phytopharmaceutiques sur la santé humaine

Constituée essentiellement de deux réseaux, la veille concerne en particulier les effets nocifs aigus des pesticides sur les opérateurs et les accidents survenus dans la population générale.

- Le réseau Phyt'Attitude de la MSA

Il s'agit d'un dispositif fondé sur des déclarations volontaires suite à l'observation d'évènements remarquables dans le cadre de la médecine du travail. Les dossiers « Phyt'Attitude » sont adressés aux services compétents de la CCMISA. Un expert toxicologue indépendant effectue une étude visant à établir le lien entre exposition et pathologie. Les conclusions sont communiquées aux autorités compétentes concernées et aux fabricants.

Des données concernant la toxicité aiguë et subaiguë des produits phytopharmaceutiques ont ainsi été collectées. Par contre la toxicité chronique n'a pas encore été encadrée par un dispositif particulier. La reconnaissance en tant que maladie professionnelle d'une éventuelle intoxication chronique due à un passage répété de produit phytopharmaceutique relève d'une procédure au cas par cas au niveau du CRRMP.

Depuis dix ans le réseau traite en moyenne 150 dossiers par an. L'imputabilité du pesticide dans l'apparition des symptômes est établie dans 2/3 des cas. Des mesures de prévention et de protection des usagers sont alors décidées. Par exemple, l'Arsenite de Soude a été retiré du marché à la suite d'une étude d'exposition lancée à partir des données préoccupantes remontées par le réseau.

- Le réseau Phytovveille de l'InVS

Il reçoit les signalements transmis par les centres anti poison s'agissant des biocides et par la MSA s'agissant des produits phytopharmaceutiques. Par ailleurs, le département « santé travail » de l'InVS a mis au point un projet intitulé « Mathphyto » ayant pour mission de développer des outils d'aide à la connaissance de l'exposition aux produits phytopharmaceutiques utilisés en agriculture.

- Le RNV3P ⁴¹

Ce réseau de vigilance et de prévention en santé travail regroupe les 32 centres de consultation de pathologies professionnelles en France Métropolitaine et un échantillon des 9 services de santé au travail associés au réseau. Il a vocation de rassembler les données de chaque consultation au sein d'une base pérenne de données nationales sur les pathologies professionnelles. En 2012, plus de 200 000 consultations concernant 100 000 patients ont été enregistrées dans la base et 15 000 nouvelles consultations viennent compléter chaque année. Ces données disponibles au sein de la base nationale sont exploitées périodiquement et donnent lieu à une diffusion périodique sur le site de l'ANSES. Le RNV3P a par ailleurs développé ces dernières années une activité de recherche afin d'augmenter sa capacité de détection des évènements émergents. Ainsi, le RNV3P a été désigné comme pilote des travaux relatifs à l'émergence par ses partenaires européens du réseau « monitoring occupational diseases and new emerging risk network » (MODERNET). Enfin des démarches d'articulation entre le RNV3P et les centres anti poison

sont en cours en vue d'une contribution efficace au réseau de toxicovigilance.

3.3 La veille bibliographique : scientifique et technique

Elle vise à identifier au plan national et international en temps court, voire au jour le jour, les publications scientifiques, les rapports techniques, les articles de presse, les informations traitées par les médias ayant trait à un sujet déterminé. C'est ce que font l'ONEMA, la DGAI et l'Institut national de recherche en science et technologies pour l'environnement et l'agriculture (Irstea)

3.3 La veille de la qualité des eaux et de l'alimentation

Le suivi de la qualité des eaux relève des Agences de l'eau et de l'Office national de l'eau et des milieux aquatiques (ONEMA) mais aussi des ARS et des services régionaux de l'alimentation qui effectuent des contrôles réguliers.

La veille de la qualité des aliments est effectuée par la Direction Générale de l'Alimentation (DGAI)

La Direction Générale de la Concurrence, de la Consommation et de la répression des fraudes participe à la veille, notamment par le contrôle des LMR.

3.4 La veille sur la biodiversité

L'ONCFS (l'Office National de la Chasse et de la faune sauvage) émet des alertes sur la mortalité du gibier.

Le Ministère de l'Agriculture a créé différents réseaux, comme le « réseau abeille ».

Les dispositifs de veille dédiés à l'impact des produits phytopharmaceutiques sur la santé humaine ont du mal à recenser les pathologies dues aux effets toxicologiques chroniques et aux effets sur la reproduction :

- par manque de connaissance sur les dangers des produits à long terme
- par les poly-expositions, professionnelles et extraprofessionnelles, compliquant l'établissement de lien entre pathologie et produit phytopharmaceutique
- par manque de traçabilité des expositions aux pesticides. Avant la réglementation sur la pénibilité, les expositions caractérisées par un faible niveau ne motivaient pas la création de fiche de suivi des expositions
- par manque de structure dédiée à l'observation de l'impact des risques professionnels (dont l'exposition aux pesticides) sur les naissances

Règlement (UE) n°283/2013 de la Commission du 1^{er} Mars 2013 établissant les exigences en matière de données applicables aux substances actives, conformément au règlement (CE) n°1107/2009 du Parlement européen et du Conseil concernant la mise sur le marché des produits phytopharmaceutiques.

Section 5 : études toxicologiques et du métabolisme

5.1 Etude de l'absorption, de la distribution, du métabolisme et de l'excrétion chez les mammifères

5.1.1 Systématique : après exposition orale

5.1.2 Selon les circonstances après exposition à d'autres voies :

- Exposition cutanée : doit être examinée sauf si la substance active provoque une irritation cutanée susceptible de compromettre les résultats de l'étude
- Exposition par inhalation : pour les substances volatiles uniquement

5.2 Toxicité aiguë

L'objectif est de déceler les effets d'une exposition unique

- 5.2.1 Toxicité orale aiguë de la substance doit toujours être indiquée
- 5.2.2 Toxicité aiguë par voie cutanée : doit toujours être indiquée sauf si l'omission de l'information est justifiée scientifiquement (exemple : si DL50 par voie orale > 2 000 mg/kg)
Les effets locaux et systémiques sont analysés.
- 5.2.3 Toxicité par inhalation : les études sont requises si l'une au moins des conditions suivantes est applicable :
 - la substance active a une pression de vapeur > 10⁻² Pa, à 20 °C
 - la substance active est une poudre contenant une proportion significative de particules d'un diamètre < 50 µm (>1% sur la base du poids)
 - la substance active est contenue dans des produits qui sont des poudres ou s'appliquent par pulvérisationIl convient de recourir à une exposition tête- nez uniquement sauf si une exposition corps entier se justifie
- 5.2.4 Irritation cutanée : in vitro validée et, en l'absence d'effets nocifs, étude initiale in vivo sur un seul animal puis essai de confirmation sur un ou deux animaux supplémentaires
- 5.2.5 Irritation oculaire :
 - prédiction de l'effet par l'analyse de l'étude in vivo d'irritation dermique
 - étude in vitro validée
 - étude in vivo d'irritation oculaire sur un seul animal et en l'absence d'effets nocifs
 - essais de confirmation sur un ou deux animaux supplémentairesLe pouvoir irritant pour les yeux de la substance active doit être testé en toutes circonstances sauf s'il est probable, sur la base des critères énumérés dans les méthodes d'essai, que des effets graves pour les yeux peuvent apparaître.
- 5.2.6 Sensibilisation cutanée : l'étude doit être réalisée en toutes circonstances, sauf si la substance active est un sensibilisant connu. Il convient d'utiliser l'essai de stimulation locale des ganglions lymphatiques (ELGL) y compris, le cas échéant, sa version simplifiée. Si l'ELGL ne peut être réalisé, il convient de fournir une justification et d'effectuer l'essai de maximisation sur le cobaye. Lorsqu'un essai sur cobaye (essai de maximisation ou essai de Buehler) satisfait aux lignes directrices de l'OCDE et aboutissant à un résultat clair est disponible, il convient de ne pas effectuer d'autres essais pour les raisons de bien être animal. Etant donné qu'une substance active reconnue comme étant un sensibilisant cutané peut entraîner une réaction d'hypersensibilité, il convient de tenir compte d'une éventuelle sensibilisation respiratoire lorsque des essais appropriés sont disponibles ou lorsque des éléments laissent à penser que des effets de sensibilisation respiratoire peuvent survenir.
- 5.2.7 Phototoxicité
 - cytotoxicité en combinaison avec la lumière
 - et substance active ayant une action irritante après application cutanéeL'étude in vitro est exigée lorsque la substance active absorbe les rayonnements électromagnétiques dont la longueur d'onde est comprise entre 290 et 700 nm et est susceptible d'atteindre les yeux ou les parties de la peau exposées à la lumière, soit par contact direct, soit par distribution systémique.
Si le coefficient d'extinction /absorption molaire dans les ultraviolets ou le domaine visible de la substance active est < 10 L x mol⁻¹ x cm⁻¹, aucun essai de toxicité n'est requis.

5.3 Toxicité à court terme

Objectifs :

- fournir des informations sur la quantité de substance active pouvant être tolérée sans provoquer d'effets nocifs dans les conditions de l'étude et pour définir les risques pour la santé survenant à des doses plus élevées
- établir les données suivantes :
 - la relation entre la dose et les effets nocifs
 - la toxicité de la substance active, y compris la dose sans effet nocif observé
 - les organes ciblés, le cas échéant (y compris les systèmes immunitaires, nerveux et endocrinien)
 - l'évolution au cours du temps et les caractéristiques des effets nocifs avec des détails exhaustifs sur les modifications comportementales et les éventuelles constatations pathologiques à l'inspection post mortem
 - les effets nocifs particuliers et les changements pathologiques provoqués
 - le cas échéant, la persistance et la réversibilité de certains effets nocifs observés, à la suite d'une interruption d'administration
 - si possible le mode d'action toxique
 - le danger relatif associé aux diverses voies d'exposition
 - les indicateurs critiques pertinents à des moments appropriés pour établir les valeurs de référence, si nécessaire

Les données toxicocinétiques (c'est-à-dire la concentration dans le sang) doivent être incluses dans les études à court terme. Afin d'éviter le recours accru aux tests sur les animaux, les données peuvent être établies à partir d'études destinées à mettre en évidence l'ampleur du phénomène considéré.

Si les systèmes nerveux, immunitaires ou endocriniens sont des cibles spécifiques dans les études à court terme à des doses n'entraînant pas de toxicité marquée, des études complémentaires, comprenant des essais fonctionnels doivent être réalisés (voir point 5.8.2)

5.3.1 Etude de la toxicité par voie orale sur 28 jours

Situations dans lesquelles les études sont requises : lorsque des études de toxicité par voie orale sur 28 jours sont disponibles, il en est fait rapport

5.3.2 Etude de la toxicité par voie orale sur 90 jours

Situations dans lesquelles les études sont requises : la toxicité par voie orale à court terme (90 jours) de la substance active pour les rongeurs, habituellement le rat (l'utilisation d'une espèce différente des rongeurs devant être justifiée) et les non-rongeurs (étude de toxicité chez les chiens sur 90 jours) doit toujours être indiquée. Dans l'étude de 90 jours, il convient d'examiner soigneusement les effets neurotoxiques et immunotoxiques potentiels, la génotoxicité par formation de micronoyaux et les effets potentiellement liés aux modifications du système hormonal.

5.3.3 Autres voies d'exposition

Situations dans lesquelles les études sont requises : pour l'évaluation des risques pour l'homme, la réalisation d'études cutanées supplémentaires doit être examinée au cas par cas, sauf si la substance active est fortement irritante.

Pour les substances actives volatiles, une expertise est nécessaire pour décider si les études d'exposition à court terme doivent être réalisées par exposition par inhalation.

5.4 Essais de génotoxicité

Objectifs :

- la prédiction du pouvoir génotoxique
- l'identification des carcinogènes génotoxiques à un stade précoce
- l'explication du mécanisme d'action de certains cancérigènes

Il convient d'utiliser des doses appropriées, qui seront fonction des exigences des essais, dans les essais in vivo ou in vitro. Une stratégie à plusieurs niveaux consistant à sélectionner les essais de niveau supérieur à réaliser en fonction de l'interprétation des résultats des étapes précédentes doit être adoptée.

Des exigences spéciales en matière d'essais sur la photomutagenicité peuvent découler de la structure d'une molécule. Si le coefficient d'extinction/d'absorption molaire dans les ultraviolets ou le domaine visible de la substance active et de ses principaux métabolites est $< 1000 \text{ L} \times \text{mol}^{-1} \times \text{cm}^{-1}$, aucun essai de mutagenicité n'est requis.

5.4.1 Etudes in vitro

Situations dans lesquelles les études sont requises :

- Les essais de mutagenicité in vitro suivants : dosage bactérien relatif à la mutation génétique, essai combiné pour les aberrations chromosomiques de structure et de nombre dans les cellules de mammifère et essai de mutation génique dans les cellules de mammifère.
- Si des éléments donnent à penser qu'il y a formation de micronoyaux dans le cadre d'un essai in vitro des micronoyaux, il convient de réaliser d'autres essais.... Lorsqu'il ressort d'un essai destiné à mettre en évidence l'ampleur du phénomène considéré que des substances actives possèdent des propriétés hautement bactériostatiques, lesdites substances doivent être soumises à 2 essais différents de mutation génique sur cellule de mammifères. La non réalisation du test d'Ames doit être justifiée.
- des essais supplémentaires peuvent être exigés pour les substances actives présentant des motifs toxicologiquement à risque qui ont donné des résultats négatifs dans la batterie d'essais standard. Si ces essais standards n'ont pas été optimisés pour ces risques, le choix de réaliser une étude supplémentaire ou de modifier la conception de l'étude dépend de la nature chimique, de la réactivité connue et des données sur le métabolisme de la substance active présentant des structures chimiques à risque.

5.4.2 Etudes in vitro sur cellules somatiques

Situations dans lesquelles les études sont requises :

Si les résultats des études in vitro sont négatives, il convient de réaliser au moins une étude in vivo sur les effets de l'exposition des tissus d'essai (ces effets pourront être mis en lumière au moyen par exemple, des données sur la toxicité cellulaire ou des données toxicocinétiques), sauf si des données valides sur les micronoyaux in vivo sont obtenues dans le cadre d'une étude à des doses répétées et si l'essai in vivo des micronoyaux est l'essai approprié pour satisfaire à ces exigences en matière d'information.

Le règlement REACH³⁷

Le Parlement européen et le Conseil de l'Union européenne ont adopté en décembre 2006 le règlement REACH (Registration, Evaluation and Autorisation of Chemicals). Ce règlement, entré en vigueur le 1^{er} juin 2007, vise à améliorer la connaissance des effets des substances chimiques sur la santé humaine et sur l'environnement pour une gestion efficace des risques liés à l'utilisation de ces produits. Il tend également à substituer progressivement dans l'Union Européenne des substances chimiques les plus dangereuses, en particulier les substances très préoccupantes comme les CMR.

Partant du constat que la législation communautaire était insuffisante, REACH introduit quatre dispositions nouvelles importantes :

- une procédure d'enregistrement des substances
- un inventaire des classifications et étiquetages des substances dangereuses
- une autorisation de mise sur le marché, outil de gestion des risques incitant les fabricants et utilisateurs à la substitution des substances très dangereuses
- la création d'une agence européenne des produits chimiques (ECHA), en charge des aspects techniques et administratifs du système

Le nouveau dispositif diffère du précédent en ce qu'il confie aux industriels la charge de la preuve en matière d'évaluation des risques : les fabricants et importateurs sont tenus de démontrer que la fabrication, l'utilisation, la destruction de la substance n'altère pas la santé humaine, et ne nuit pas à l'environnement. Les autorités européennes et nationales se réservant le contrôle et l'évaluation des substances les plus préoccupantes comme les CMR et les perturbateurs endocriniens.

En France, les principaux ministères concernés sont le ministère de l'Ecologie, qui jouera le rôle de coordinateur, le ministère du Travail et le ministère chargé de la Santé. Ils s'appuieront sur l'Agence nationale de sécurité sanitaire, de l'alimentation, de l'environnement et du travail (ANSES) et sur le Bureau d'évaluation des risques des produits et agents chimiques (BERPC).

1. L'enregistrement

A partir du 1^{er} juin 2008 et pendant 10 ans, les fabricants et importateurs ont l'obligation de déposer un dossier d'enregistrement auprès de l'Agence européenne, concernant les substances actives (telles quelles ou au sein de mélanges) produites ou importées à une quantité d'au moins une tonne par an.

L'enregistrement ne s'applique pas à d'autres substances déjà couvertes par la réglementation (substances radioactives, médicaments, produits phytopharmaceutiques, biocides, additifs alimentaires).

Il était prévu que jusqu'au

- 1^{er} décembre 2010 soient enregistrées les substances produites à au moins 1000 t/an, les CMR de catégorie 1A et 1B à au moins 1 t/an et les substances PBT (Persistante, bioaccumulable et toxique) produites à au moins 100 t/an
- 1^{er} juin 2013, les substances produites en quantités comprises entre 100 et 1000 t/an
- 1^{er} juin 2018, les substances produites en quantités comprises entre 1 et 100 t/an

En attendant l'enregistrement, ces substances déjà commercialisées sont préenregistrées en vue de leur nouvelle évaluation.

Le dossier d'enregistrement comprend :

- Des informations sur la substance : propriétés physico-chimiques, toxicologiques et écotoxicologiques, usages et conseils d'utilisation
- La classification et l'étiquetage de la substance
- Un rapport sur la sécurité chimique si les quantités sont supérieures à 10 t/an

Pour les substances produites ou importées en quantité inférieure à 10 t/an, les informations toxicologiques et écotoxicologiques à fournir sont réduites. Elles ne sont exigées que pour les substances nouvelles, les CMR de catégorie 1A et 1B, les substances dangereuses qui ont un usage dispersif ou diffus.

Pour évaluer les propriétés des substances, plusieurs méthodes sont possibles sous réserve qu'elles conviennent pour la classification et l'étiquetage et pour l'évaluation des risques : les essais sur les animaux, les données humaines pertinentes, le

recours aux méthodes alternatives telles que les méthodes in vitro ou l'extrapolation à partir de substances structurellement proches (modèles (Q)SAR).

Des dérogations pourront être demandées, lorsque le déclarant pourra prouver qu'une exposition humaine est exclue, pour certaines études lourdes exigées au-delà de 10 tonnes par an et de 100 tonnes par an.

Pour les substances produites en quantité supérieures ou égales à 10 tonnes par an, le fabricant doit établir un rapport sur l'évaluation et la gestion des risques toxicologiques et environnementaux.

De l'évaluation toxicologique découlent la classification et l'étiquetage de la substance et le niveau maximum d'exposition à la substance pour l'être humain appelé « dose dérivée sans effet ou DNEL ».

La DNLE est établie est généralement établie en appliquant des facteurs de sécurité à la NOAEL dérivée de l'expérimentation animale ou d'observations chez l'homme. Si différents effets ont été observés, la plus faible des DNEL est retenue pour caractériser le risque. Pour la mutagénicité et la cancérogénicité il est souvent impossible de déterminer un seuil aussi une autre méthode est utilisée.

Si la substance est un ACD, le déclarant doit établir des scénarios d'exposition pour les travailleurs, consommateurs, population exposée indirectement par l'environnement.

Un scénario d'exposition comprend : les conditions d'utilisation réalistes de la substance (description du procédé, tâche de l'opérateur, durée, fréquence de l'exposition etc.), les mesures de réduction des risques (protection collective et individuelle), une estimation du niveau d'exposition.

Les niveaux d'exposition pour tous les scénarios doivent être inférieurs à la DNEL.

2. L'évaluation par les autorités

Les dossiers d'enregistrement sont introduits dans une base de données centrale par l'Agence (REACH-IT) accessible aux autorités compétentes désignées par les Etats membres.

- L'évaluation des dossiers effectuée par l'Agence européenne :
 - Examen des propositions d'essais pour l'enregistrement des substances en quantité d'au moins 100 t/an
 - Le contrôle de conformité des dossiers (une partie seulement des dossiers, au moins 5% du nombre total).
- L'évaluation des substances, à la charge des autorités compétentes désignées dans les Etats membres : évaluation approfondie selon des critères de priorité établis par l'Agence et constituant un programme d'action communautaire. Le 1^{er} projet a été présenté en 2011 : établi pour 3 ans, il indique les substances qui devront être examinées chaque année. Le travail est attribué aux Etats membres sur une base volontaire.

A l'issue de ces évaluations, les autorités pourront exiger des informations complémentaires, harmoniser la classification et l'étiquetage, optimiser les mesures de gestion des risques.

3. L'inventaire des classifications et étiquetages

A partir des dossiers d'enregistrement, l'Agence établira un inventaire des classifications et des étiquetages. Les divergences qui existent entre les classifications appliquées par divers fabricants pour une même substance seront progressivement éliminées soit par un accord volontaire entre industriels, soit par harmonisation communautaire sur proposition d'un Etat membre. L'Agence est chargée de mettre en place la procédure d'harmonisation communautaire visant les substances CMR 1A, 1B ou 2 et allergènes respiratoires.

4. Les procédures d'autorisation et de restriction

REACH met en place un système d'autorisation dont l'objectif est d'encadrer la mise sur le marché et l'utilisation des substances extrêmement préoccupantes. Les substances éligibles à la procédure d'autorisation sont :

- Les substances CMR de catégorie 1A et 1B
- Les substances PBT ou vPvB (very persistent very bioaccumulable)
- D'autres substances suscitant un niveau de préoccupation équivalent, identifiées au cas par cas (les perturbateurs endocriniens par exemple)

La Commission fixera la liste des substances soumises à autorisation sur la base de recommandations de l'Agence. Dès lors qu'une substance est inscrite sur cette liste, toute utilisation devra être autorisée.

La Commission délivrera des autorisations si le rapport sur la sécurité indique que le risque est « valablement maîtrisé », ou si les avantages socio-économiques l'emportent sur les risques en l'absence de substance ou de technique de remplacement. La responsabilité de la preuve incombe au demandeur.

La procédure de restriction permet de procéder à des interdictions totales ou partielles, sur la base de l'évaluation des risques.

Les limites de REACH :

- La fin de l'enregistrement des substances commercialisées avant le 1^{er} juin 2007 est prévue en juin 2018
- L'enregistrement ne vise pas les substances produites ou importées en quantité inférieure à 1 t/an
- Les informations exigées pour des substances produites ou importées à moins de 10 t/an sont très réduites.
- L'évaluation des substances concernant les effets reprotoxiques nécessite des études de la fertilité, du développement fœtal (malformations, atteinte du système nerveux central...) et des effets tardifs (cancers, reproduction des générations suivantes) avec étude de la fertilité sur 2 générations et étude du développement sur 2 espèces mais ne sont pas toujours effectués :

- Un test de screening (fertilité ou développement, à préciser) pour des substances commercialisées à moins de 10 tonnes par an
 - Une étude du développement fœtal et, si des anomalies des organes de reproduction sont constatées sur les essais de toxicité subaiguë ou subchronique, un test sur 2 générations pour les substances commercialisées à plus de 100 tonnes par an.
 - C'est seulement pour des substances commercialisées à plus de 1000 tonnes par an qu'un test sur 2 générations est exigé. Des dérogations sont toutefois possibles et les méthodes remplaçant l'expérimentation animale, comme le système (Q)SAR pas toujours correctement validées.
- Il existe donc des imprécisions sur la nature et la valeur des résultats de reprotoxicité des substances.

Informations toxicologiques exigées en fonction des quantités

Quantités	Irritation cutanée/oculaire Sensibilisation cutanée Toxicocinétique	Toxicité aiguë Toxicité subaiguë	Toxicité chronique Toxicité pour la reproduction
≥1 - 10 tonnes/an (substance potentiellement dangereuse)	<i>Irritation (études in vitro)</i> <i>Sensibilisation cutanée</i>	Toxicité aiguë (voie orale)	Essai de mutation génique sur bactéries (et études supplémentaires en cas de résultats positif)
≥10 -100 tonnes/an	<i>Irritation (études in vivo)</i> <i>Sensibilisation cutanée</i>	Toxicité aiguë (voies orale et cutanée)	<i>Essais de génotoxicité (études in vitro sur cellules de mammifères, et si positif : in vivo)</i>
	<i>Evaluation du comportement toxicocinétique (pas d'obligation d'essai)</i>	Toxicité par administration répétée : études sur 28 jours ou 90 jours	<i>Toxicité pour la reproduction : étude de dépistage en l'absence d'indice de reprotoxicité sur la base de la structure ou d'études in vitro.</i> <i>Si préoccupations, étude de toxicité sur le développement prénatal ou étude de toxicité sur 2 générations.</i>
≥ 100 – 1000 tonnes/an	<i>Irritation (études in vivo)</i> <i>Sensibilisation cutanée</i>	Toxicité aiguë (orale et cutanée)	Essais de mutagénicité (in vitro et in vivo si nécessaire)
	<i>Evaluation toxicocinétique (pas d'obligation d'essai)</i>	Toxicité subchronique (28 et 90 jours) Sauf si des effets toxiques graves ont été observés dans l'étude 28 jours, avec possibilité d'extrapoler la NOAEL – 90 jours à partir de la NOAEL – 28 jours. Même si une dérogation est obtenue pour exposition réduite, une étude de toxicité subaiguë sur 28 jours est exigée	Toxicité pour la reproduction : - étude de toxicité au stade du développement prénatal - et seulement si inquiétudes sérieuses, étude de toxicité pour la reproduction sur 2 générations
	<i>Irritation (études in vivo)</i>	Toxicité aiguë (orale et cutanée)	Essais de génotoxicité (in vitro et in vivo si nécessaire)

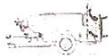
≥ 1 000 tonnes /an	<i>Sensibilisation</i>	Toxicité subchronique (28 et 90 jours) [mêmes conditions que pour un tonnage annuel de 100 à 1000]	Toxicité pour la reproduction : - étude sur le développement - étude sur 2 générations systématique
	<i>Evaluation toxicocinétique (pas d'obligation d'essai)</i>		Toxicité à long terme : étude ≥ 12 mois, si appropriée
			Etude de cancérogénicité : si l'exposition et les données disponibles en font apparaître la nécessité

EUROPOEM

EUROPOEM est un modèle d'évaluation probabiliste de l'exposition utilisé pour l'évaluation des risques des applications dans le cadre de la procédure d'autorisation de mise sur le marché. Il concerne les tâches de préparation, chargement et application du produit phytopharmaceutique.

Les premières étapes dans la modélisation consistent à simuler toutes les expositions possibles par inhalation et cutanée en fonction des différentes tâches. Des « unités d'exposition » sont ensuite multipliées par la quantité de substance active manipulée.

L'exposition est évaluée sans prendre en compte la protection offerte par les EPI.

Types de pulvérisateurs				
	pulvérisateur à rampe (avec cabine)	pulvérisateur pneumatique (sans cabine)	atomiseur (sans cabine)	pulvérisateur à dos
Type de pulvérisation	Basse	Haute	Haute	Basse haute
Intensité de la contamination	faible à modérée	importante	importante	très importante ¹⁾
Partie du corps la plus contaminée	65% mains 10% tronc et tête 25% jambes	10% mains 65% tronc et tête 25% jambes	10% mains 65% tronc et tête 25% jambes	25% mains 25% tronc et tête 50% jambes

Predictive Operator Exposure Model (POEM) D'après Dr Christine Hermouet « le risque chimique en agriculture » 16 janvier 2013

Les expositions respiratoire et cutanée sont évaluées d'après les déterminants suivants :

- Taux d'application en grammes de substance active par hectare
- le volume minimum de bouillie en litre par hectare
- l'absorption par inhalation en %
- AR : taux d'application maximum (mg/m²)
- C : concentration maximum dans la bouillie (mg de substance active /ml)
- l'absorption cutanée, formulation diluée (%)
- d : dérive de pulvérisation à distance de 7 m (% de la dose appliquée)

- BS : surface du corps exposé (m²)
- le poids corporel (Kg)
- IE : exposition par inhalation (ml de bouillie/heure)
- T : temps d'exposition (heure)

D : exposition cutanée (mg_{SA}/personne) $D = d \times AR \times BS$

I : exposition par inhalation (mg_{SA}/personne) $I = C \times IE \times T$

Exposition systémique totale = [(D x absorption cutanée) + (I x absorption par inhalation)] / Poids corporel
L'exposition systémique totale est exprimée en mg_{SA} (dose interne) / Kg de poids corporel/ durée de la tâche

Pour chaque substance active est défini un quotient de risque (QR_{SA})

$QR_{SA} = \text{Exposition systémique totale à la SA} / AOEL_{SA}$

(AOEL : quantité maximale de substance active (SA) en dose interne à laquelle l'opérateur peut être exposé quotidiennement pendant toute sa vie professionnelle sans effet dangereux pour sa santé. L'AOEL est exprimé en mg/kg/jour.

L'indice de risque (IR) est la somme du QR de chaque substance active présente dans le mélange. En supposant l'additivité des effets de chaque substance active, le risque pour l'opérateur est acceptable si IR est inférieur à 1.

$IR = \sum QR_{SA}$ le risque est acceptable si $IR < 1$

Les avantages et limites d'EUROPOEM :

Généralités :

La quantité de substance active manipulée est estimée. Elle est le produit de la dose réglementaire par unité de surface et de la surface à traiter. Or, dans quelques cas, la dose utilisée dépasse de 110% le maximum recommandé, notamment pour les céréales.

Par rapport aux résultats obtenus avec des modèles utilisant l'approche déterministe, la méthode probabiliste d'EUROPOEM délivre une évaluation plus complète des niveaux d'exposition et facilite l'identification du cas typique et de la pire exposition dans l'évaluation des risques.

concernant l'exposition cutanée :

De nombreuses études indiquent que le niveau d'exposition cutanée résultant d'un contact direct et d'un dépôt d'aérosol est caractérisé de façon satisfaisante par le processus, le type de matériel ou la technique utilisée. La modélisation EUROPOEM utilise ces paramètres ainsi que la concentration de substance active dans le mélange et la quantité de produit utilisé. Le modèle estime l'exposition cutanée en mg de substance active par personne.

Toutefois ne sont pas pris en compte : le niveau d'automatisation, la position de l'opérateur par rapport à la source, l'hygiène et les habitudes de travail y compris le port d'EPI et la manière dont les gants sont utilisés.

Pour les tâches en plein air, les conditions météorologiques (vitesse du vent, humidité, température, précipitations) influencent le niveau d'exposition cutanée, mais ne sont pas pris en compte.

En espace confiné, les études semblent retrouver des niveaux d'exposition relativement élevés. Mais les données disponibles sont trop limitées pour conclure précisément.

Pour le travail sur culture après traitement, la hauteur de la culture contribue à la détermination du niveau d'exposition au produit phytopharmaceutique.

D'autre part, la quantité de produit récupérée à partir de la peau à un moment donné ne reflète pas nécessairement l'absorption cutanée, du fait de la complexité des processus de transfert et de la peau.

concernant l'exposition respiratoire :

La protection individuelle respiratoire n'est habituellement pas portée. De ce fait, l'exposition potentielle par inhalation est représentative des niveaux auxquels l'opérateur peut être exposé.

Toutefois, EUROPOEM ne tient pas compte des conditions météorologiques, ni des différentes formulations. La granulométrie des particules de l'aérosol, le degré de solubilité, la charge électrique ne sont pas renseignés. Les paramètres de la fonction respiratoire de l'opérateur ne sont pas indiqués.

Règlementation « risque chimique »

L'évaluation des risques incombe à l'**employeur** ³²

Pour assurer l'évaluation des risques, l'employeur prend en compte notamment:

- les propriétés dangereuses des ACD présents sur les lieux de travail (propriétés toxicologiques et physicochimiques)
- les informations relatives à la santé et à la sécurité communiquées par les fournisseurs de l'agent chimique (étiquetage et fiche de données de sécurité (FDS)).
- la nature, le degré et la durée de l'exposition.

« L'employeur qui est responsable de l'évaluation des risques est libre de choisir celle qui lui paraît la plus adaptée aux spécificités de son entreprise ».

Pour les agents CMR de catégorie **1A** ou **1B** et les **ACD** (si l'évaluation des risques a conclu à un risque non faible), l'évaluation des risques doit être quantitative, puisque les contrôles atmosphériques réguliers sont obligatoires, sous réserve de l'existence d'une méthode de mesure.

« Dès lors qu'il y a exposition à un ACD, l'évaluation des risques doit conclure à un risque pour la santé et/ou la sécurité des travailleurs ». Cependant, l'employeur peut déroger à cette obligation en cas de risque faible. IL est important de préciser que la notion de risque faible ne peut découler que de l'évaluation des risques et qu'elle n'est pas figée dans le temps. En effet, elle doit être réexaminée à l'occasion de chaque mise à jour de l'évaluation des risques (qui doit intervenir régulièrement, au moins une fois par an).

L'employeur ne peut conclure que le risque est faible que si les conditions 1) et 2) suivantes sont remplies de manière cumulative:

- 1) Les quantités présentent un risque faible pour la santé et la sécurité des travailleurs (n'est pas à considérer la quantité stockée dans un local de stockage)

Le risque ne peut être déterminé comme faible que si les aspects « danger » et « exposition » ont été soigneusement étudiés. Ainsi il revient à l'employeur d'apporter les éléments consistants de nature à démontrer le caractère faible du risque présenté par la quantité d'ACD mise en œuvre.

Il convient en particulier d'examiner attentivement les conditions d'exposition des travailleurs aux postes de travail concernés par la présence d'un agent particulièrement dangereux comme ceux classés toxiques, très toxiques, corrosifs, sensibilisants, CMR de catégorie 3, très inflammables... avant de conclure que la quantité présente un risque faible.

A cet effet, une attention particulière doit être portée à des postes de travail où les travailleurs sont exposés de façon répétée ou continue à un agent chimique en faible quantité ou à des quantités faibles d'agents chimiques nombreux mais de nature différente (polyexposition).

En outre, le risque faible ne peut pas se déduire de la seule interprétation des résultats de prélèvements atmosphériques. En effet, ces résultats ne prennent en compte que la voie respiratoire et sont le plus souvent soumis à une forte variabilité au poste de travail.

- 2) Les mesures de prévention sont suffisantes pour réduire le risque au niveau le plus bas et aboutir à un risque faible.

Le Code du travail prévoit que l'employeur organise une Information / Formation des salariés exposés aux CMR et ACD. Les travailleurs, CHSCT, DP reçoivent par écrit ou par l'intermédiaire de réunions une information régulièrement mise à jour sur les ACD et CMR présents au sein de l'entreprise et sur les consignes relatives au port d'EPI.L'information des salariés est requise même en cas de risque faible.

En cas d'exposition à des CMR de catégorie 1A et 1B, un dossier est tenu à la disposition des travailleurs, agents de contrôle, du médecin du travail, de l'inspecteur du travail, des membres du CHSCT, des DP. En complément de la formation générale concernant le risque chimique, une formation spécifique sur les dangers liés aux CMR doit être organisée par le chef d'établissement en liaison avec le CHSCT ou à défaut les DP, le médecin de travail, pour l'ensemble des personnes intervenant sur les installations impliquant des agents CMR. La formation doit contenir des éléments suivants:

- présence des agents CMR (signalisation, étiquetage, FDS)
- effets potentiellement néfastes de l'exposition à ces substances chimiques sur la fertilité, sur l'embryon en particulier lors du début de la grossesse, sur le fœtus et pour l'enfant en cas d'allaitement. Il est important de sensibiliser l'ensemble des femmes quant à la nécessité de déclarer le plus précocement possible un état de grossesse (de façon à ce que l'employeur puisse prendre les mesures nécessaires à ce risque le plus tôt possible) et d'informer sur les mesures concernant respectivement les procédures de reclassement et l'interdiction d'exposer les femmes enceintes ou allaitantes aux agents toxiques pour la reproduction de catégorie 1A ou 1B.
- les risques potentiels pour la santé y compris les risques additionnels dus à la consommation de tabac.
- les précautions à prendre pour prévenir l'exposition et les incidents

- les prescriptions en matière d'hygiène
- le port et la gestion des équipements et des vêtements de protection
- les mesures à prendre par les travailleurs, notamment par le personnel d'intervention en cas d'incident.

La traçabilité des expositions incombe à l'employeur qui rédige le Document Unique et la fiche individuelle de prévention « fiche pénibilité ».

Concernant l'**exposition des femmes** aux substances chimiques, le Code du travail définit les expositions interdites :

- Ethers thiophosphoriques : l'interdiction porte sur la préparation, le conditionnement, l'admission dans les locaux affectés à ces travaux

- Hydrocarbures aromatiques :

- Dérivés nitrés et chloronitrés des hydrocarbures benzéniques
- Dinitrol
- Aniline et homologues, benzidines et homologues, naphtylamine et homologues

Toutefois, le séjour dans les locaux affectés à ces travaux ne leur est pas interdit et l'interdiction ne s'applique pas au cas où les opérations sont faites en appareil clos en marche normale.

- Mercure

- Silice : les travaux interdits sont

- Démolition des fours industriels comprenant des matériaux réfractaires contenant de la silice libre
- Nettoyage, décapage, dépolissage au jet de sable, sauf lorsque ces travaux s'effectuent en enceinte étanche dont l'atmosphère chargée de silice libre est parfaitement isolée de l'air ambiant inhalé par l'opératrice.

Concernant l'**exposition des femmes enceintes** aux produits chimiques, le Code du travail définit des expositions interdites :

- Agents toxiques pour la reproduction de catégorie 1 ou 2 (classification préliminaire)
- Produits antiparasitaires dont l'étiquetage indique qu'ils peuvent provoquer des altérations génétiques héréditaires ou des malformations congénitales pour les femmes enceintes, ou classés cancérigènes ou mutagènes pour la femme allaitante.
- Benzène
- Plomb métallique et composé

Le **médecin du travail** quant à lui, est seul juge de la fréquence des visites périodiques en cas de surveillance médicale renforcée pour les salariés exposés:

- aux CMR de catégorie 1A et 1B
- aux risques définis par l'Arrêté du 6 mai 2013 du MAAF notamment les ACD

Les ACD concernés peuvent être des produits non étiquetés (déchets, fumées), des produits non soumis à la classification du code du travail (médicaments, cosmétiques) si ces derniers présentent un risque pour la santé des travailleurs.

IL établit la fiche d'aptitude conformément à la réglementation du Code du travail: « avant d'être affectés à des travaux les exposant aux ACD présentant un risque pour la santé et aux CMR, les travailleurs doivent faire l'objet d'un examen préalable par le MT ». Lors de cette visite, le MT doit établir une fiche d'aptitude comportant 3 points:

1. « le travailleur ne présente pas de contre indication médicale à ces travaux »
2. La date de l'étude de poste
3. La date de la dernière mise à jour de la fiche d'entreprise

Afin que le MT se prononce en toute connaissance de cause, la fiche d'aptitude devrait être accompagnée de la liste des produits ou de la fiche d'exposition établie par l'employeur.

La fiche d'aptitude est établie en 2 exemplaires. Le contenu de la fiche d'aptitude peut-être contesté par l'employeur ou le travailleur dans les 15 jours qui suivent sa délivrance auprès de l'inspecteur du travail qui statue après avis du MIRTMO.

Le médecin du travail réalise les étude de poste pour connaître les conditions de travail réelles. Il tient compte:

- de l'inventaire des produits chimiques auxquels le travailleur est exposé, avec étiquetage et FDS
- le DU avec le résultat de l'évaluation des risques
- la notice de poste
- le double de la fiche pénibilité
- la fiche d'entreprise

Il réalise la surveillance post-exposition. La surveillance médicale des travailleurs doit être poursuivie après l'arrêt de l'exposition à des ACD présentant un risque pour la santé ou à des CMR. Si le travailleur est toujours en activité professionnelle, c'est le médecin du travail qui assure la surveillance post exposition, en prescrivant des examens complémentaires nécessaires au dépistage de maladie professionnelle.

- Publications
- Contact
- About the Danish EPA
- Danish
- Enter searchterm



Danish Ministry of the Environment
Environmental Protection Agency

List updated: 17.11.2011 To the top

The EU list of potential endocrine disruptors

The EU strategy for endocrine disruptors includes the task of compiling a candidate list of potential endocrine disruptors. The list prioritises the substances that must be evaluated further for endocrine disrupting effects.

The European Commission has prepared a strategy for endocrine disruptors. The short-, medium- and long-term aim of the strategy is to improve the environment and the health of the EU's citizens.

One of the initiatives of the strategy is to compile a list of potential endocrine disruptors. The list is based on the proposals of various organisations and countries for suspected endocrine disruptors.

The proposals were compared and a collective EU list of over 432 candidate substances established, which are to be studied further for endocrine-disrupting properties. In order to prioritise efforts, the substances have been subdivided into a number of categories:

- Category 1: Substances for which endocrine activity have been documented in at least one study of a living organism. These substances are given the highest priority for further studies.
- Category 2: Substances without sufficient evidence of endocrine activity, but with evidence of biological activity relating to endocrine disruption.
- Category 3a and 3b: Substances for which there are no indications of endocrine-disrupting properties or which cannot be evaluated due to a lack of data.

The plan is to convert these lists into a dynamic working list, where substances can be added or removed as more evidence of their endocrine-disrupting properties becomes available.

Category 1

Category 1 contains 194 substances. This does not necessarily mean that there is final proof that the substance is an endocrine disruptor, but there is more or less comprehensive evidence of endocrine-disrupting effects in live animals. The substance should therefore be prioritised for further evaluation of endocrine disrupting properties.

Many of the substances in Category 1 have already been prohibited or are subject to restrictions (this applies to many biocides, for example). Some of the substances are covered by an authorisation scheme under which a risk assessment is performed of the substance's use in a specific context (such as when used as a biocide, medication, cosmetic product, etc.)

All substances in Category 1 are included in the Danish Environmental Protection Agency's List of Potentially Suspect Substances (LOUS) of 2010 if more than 100 tonnes of the substance are used annually in Denmark, unless they are already prohibited or are covered by an authorisation scheme.

The following table lists the names and CAS numbers of the 194 substances for which evidence of endocrine-disrupting properties has been found in a least one live organism.

Category 1 substances

CAS nr.	Name
12789-03-6	Chlordane
57-74-9	Chlordane, - cis- og trans-
143-50-0	Kepone (Chlordecone)
2385-85-5	Mirex
8001-35-2	Toxaphene (Camphechlor)

50-29-3	DDT (technical) (Clofenotane)
50-29-3	p,p'-DDT
3563-45-9	Tetrachloro-DDT
50471-44-8	Vinclozolin
12427-38-2	Maneb
137-42-8	Metarg Natrium
137-26-8	Thiram
12122-67-7	Zineb
58-89-9	Gamma-HCH (Lindane)
330-55-2	Linuron
1912-24-9	Atrazine
34256-82-1	Acetochlor
15972-60-8	Aiachlor
100-42-5	Styrene
118-74-1	Hexachlorobenzene (HCB)
85-68-7	Butylbenzylphthalate (BBP)
117-81-7	DEHP (Di-(2-ethylhexyl) phthalate)
84-74-2	DBP (Di-n-butylphthalate)
80-05-7	Bisphenol A(4,4'-isopropylidendiphenol)
1336-36-3	PCB
35065-27-1	PCB 153
32774-16-6	PCB 169
2437-79-8	PCB 47
32598-13-3	PCB 77
53469-21-9	PCB Arochlor 1242
12672-29-6	PCB Arochlor 1248
11097-69-1	PCB Arochlor1254
11096-82-5	PCB Arochlor 1260 (clophen A60)
59536-65-1	PBBs = polybromerede biphenyl (209 congenere)
40321-76-4	1,2,3,7,8 Pentachloro-dibenzodioxin (1,2,3,7,8-PCDD)

mhtml:file://C:\Documents and Settings\CASARI FLORENCE\Mes documents\mala... 16/07/2013

1746-01-6	2,3,7,8-Tetrachloro-dibenzo-p-dioxin (2,3,7,8-TCDD)
107555-93-1	1,2,3,7,8-Pentabromo-dibenzofuran
No CAS	Tributyltin compounds
688-73-3	Tributyltin hydride
56-35-9	Tributyl Oxide (bis(tributyltin)oxide)
26354-18-7	Stannane, tributylmethacrylate (Stannane, tributylmethacrylate)
No CAS	Methoxyacrylate tributyltin copolymer
4342-30-7	Phenol, 2-(tributylstannyloxy)carbonyl-
4342-36-3	Stannane, benzoyloxytributyl-
4782-29-0	Stannane, (1,2-phenylenebis(carboxyloxy))bis(tributyl-
36631-23-9	Stannane, tributyl(naphthalenyloxy)- (Tributyltin naphthalate)
85409-17-2	Stannane, tributyl-, mono(naphthenyloxy)-
24124-25-2	Stannane, tributyl (1-oxo-9,12-octadecadienyl)oxy-
3090-35-5	Stannane, tributyl((1-oxo-9-octadecenyl)oxy)-
26239-64-5	Stannane, (1R-(1alpha,4abeta,4b alpha,10a alpha))- Tributyl(((1,2,3,4,4a,4b,5,6,10,10a-decahydro-7- isopropyl- 1,4a-dimethyl-1-phenanthryl)carbonyl)oxy)-
1983-10-4	Stannane, tributylfluoro-
2155-70-6	Stannane, tributyl ((2-methyl-1-oxo-2-propenyl)oxy)-
No CAS	Tributyltin carboxylate
26536-32-8	Tributyltin naphthalate *
No CAS	Tributyltin polyethoxylate
2279-76-7	Tri-n-propyltin chloride (TPriCl chloride)
Fiere CAS-numre	Triphenyltin
900-95-8	Fentin acetate
95-76-1	3,4-Dichloroaniline
108-46-3	Resorcinol
61-82-5	Amitrol (Aminotriazol)
1836-75-5	Nitrofen
140-66-9	4-tert-octylphenol
25154-52-3	Phenol, nonyl-

mhtml:file://C:\Documents and Settings\CASARI FLORENCE\Mes documents\mala... 16/07/2013

1461-25-2	Tetrabutyltin (TTBT)
99-99-0	4-Nitrotoluene
63-25-2	Carbaryl
5103-73-1	Cis-Nonachlor
39765-80-5	Trans-Nonachlor
2971-22-4	1,1,1-trichloro-2,2-bis(4-chloro-phenyl)ethane
65148-80-3	3-MeO-o,p'-DDE
43216-70-2	3-OH-o,p'-DDT
65148-81-4	4-MeO-o,p'-DDE
65148-72-3	4-MeO-o,p'-DDT
65148-75-6	5-MeO-o,p'-DDD
65148-82-5	5-MeO-o,p'-DDE
65148-74-5	5-MeO-o,p'-DDT
65148-73-4	5-OH-o,p'-DDT
4329-12-8	m,p'-DDD
65148-83-6	o,p'-DDA-glycinat (N-[(2-chlorophenyl)4-chlorophenyl]acetyl]glycin)
53-19-0	o,p'-DDD
3424-82-6	o,p'-DDE
14835-94-0	o,p'-DDMU
789-02-6	o,p'-DDT
72-54-8	p,p'-DDD
1022-22-6	p,p'-DDMU
72-55-9	p,p'-DDE
32809-16-8	Procymidon
8018-01-7	Mancozeb
9006-42-2	Metiram (Metiram-complex)
319-85-7	Beta-HCH (isomer til gamma-HCH = Lindan)
608-73-1	Hexachlorocyclo-hexane = HCH mixed (inkluderer gamma-HCH = Lindan)

1689-83-4	Ioxynil
2971-36-0	1,1,1-trichloro-2,2-bis(4-Hydroxyphenyl)ethane (HPTÉ)
30668-06-5	1,3-Dichloro-2,2-bis(4-methoxy-3-methylphenyl)propane
2971-36-0	Bis-OH-Methoxychlor (1,1,1-trichloro-2,2-bis(4-hydroxyphenyl)ethane (HPTÉ))
72-43-5	Methoxychlor
72-43-5	p,p'-Methoxychlor
122-14-5	Fenitrothion
82657-04-3	Bifenthrin (@Talstar)
91465-08-6	Cyhalothrin, lambda-
52918-63-5	Deltamethrin
10453-86-8	Resmethrin
60168-88-9	Fenarimol
1918-02-1	Picloram
65277-42-1	Ketoconazol
1087-64-9	Metribuzin
86-50-0	Terbutryn
106-93-4	Ethylene Dibromid (1,2-dibromethan or EDB)
12002-48-1	Trichlorobenzene
608-93-5	Pentachlorobenzene
87-86-6	Pentachlorophenol (PCP)
1806-26-4	4-octylphenol
11081-15-5	4-isooctylphenol
9016-45-9	Nonylphenoethoxylat
85535-85-9	Intermediate chain chlorinated paraffins
85535-84-8	Short chain chlorinated paraffins
84-61-7	Dicyclohexyl phthalate (DCHP)
84-66-2	Diethyl phthalate (DEP)
101-53-1	Phenyl-4-hydroxy-phenylmethane (4-Benzylphenol eller p-Benzylphenol)
25036-25-3	2,2'-bis(2-(2,3-epoxypropoxy) phenyl)propane

mhtml:file://C:\Documents and Settings\CASARI FLORENCE\Mes documents\mala... 16/07/2013

	(2,2-BPPP) (isomer til BADGE)
106-89-8	Epichlorohydrin (3-Chloro-1,2-epoxypropane)
35693-92-6	2,4-6-Trichlorobiphenyl
53555-66-1	3,4',5-Trichlorobiphenyl
67651-37-0	3-Hydroxy-2',3',4',5'- tetrachlorobiphenyl
100702-98-5	4,4'-Dihydroxy-2,3,5,6-tetrachlorobiphenyl
13049-13-3	4,4'-Dihydroxy-3,3',5,5'-tetrachlorobiphenyl
67651-34-7	4-Hydroxy-2',3',4',5'-tetrachlorobiphenyl
14962-28-8	4-Hydroxy-2',4',6'-trichlorobiphenyl
53905-33-2	4-Hydroxy-2,2', 5'-trichlorobiphenyl
111810-41-4	4-Hydroxy-3,3',4',5'-tetrachlorobiphenyl
4400-06-0	4-Hydroxy-3,4', 5-trichlorobiphenyl
37680-73-2	4-OH-2,2',4',5,5'-pentachlorobiphenyl
54991-93-4	Clophen A30
8068-44-8	Clophen A50
No CAS	Blending af 2,3,4,5-Tetrachlorobiphenyl (PCB 61), 2,2',4,5,5'-Octachlorobiphenyl (PCB 101) og 2,2',3,3',4,4',5,5'-Octachlorobiphenyl (PCB 194)
56558-16-8	PCB 104(2,2',4,5,6'-Penta-chlorobiphenyl)
74472-37-0	PCB 114 (2,3,4,4',5-Penta-chlorobiphenyl)
76842-07-4	PCB 122 (2,3,3',4,5-Penta-chlorobiphenyl)
57465-28-8	PCB 126(3,3',4,4',5-Penta-chlorobiphenyl)
38380-07-3	PCB 128(2,2',3,3',4,4'-Hexachloro-biphenyl)
37680-65-2	PCB 18 (2,2',5'-Tri-chlorobiphenyl)
55702-46-0	PCB 21 (2,3,4-Trichloro-biphenyl)
No CAS	PCB Aroclor 1016
32598-14-4	PCB 105 (2,3,3',4,4' -Penta-chlorobiphenyl)
7012-37-5	PCB 28 (2,4,4'-Tri-chlorobiphenyl)
35693-99-3	PCB 52 (2,2',5,5'-Tetra-chlorobiphenyl)
35065-28-2	PCB 138(2,2',3,4,4',5'- Hexachlorobiphenyl)
35065-29-3	PCB180(2,2',3,4,4',5,5'- Heptachlorobiphenyl)

mhtml:file://C:\Documents and Settings\CASARI FLORENCE\Mes documents\mala... 16/07/2013

31508-00-6	PCB 118(2,3',4,4',5-Penta-chlorobiphenyl)
12642-23-8	PCT Aroclor 5442
56614-97-2	3,9-Dihydroxy-benz(a)anthracene (3,9-DBA)
7099-43-6	5,6-Cyclopento-1,2-benzanthracene (3,5-CPBA)
56-49-5	3-Methylcholanthrene (3-MC)
57-97-6	7,12-Dimethyl-1,2-benz(a)anthracene (DMBA)
50-32-8	Benzo[a]pyrene (BAP)
50585-41-6	2,3,7,8-TeBDD (tetrabrominated dibenzodioxin)
118174-38-2	6-Methyl-1,3,8-trichloro-dibenzofuran
94-82-6	2,4-dichlorophenoxy-butyric acid (2,4-DB)
72-33-3	Mestranol
10043-35-3	Boric Acid
104-40-5	Nonylphenol (4-NP)
1113-02-6	Omethoate
1131-60-8	4-Cyclohexylphenol
120-47-8	Ethyl 4-hydroxybenzoate (Ethylparaben)
131-18-0	Di-n-pentylphthalate (DPP)
131-55-5	Benzophenone-2 (2,2',4,4' tetra-hydroxybenzophenon)
131-56-6	2,4-Dihydroxybenzophenon (Benzophenone-1)
131-70-4	Mono-n-butylphthalate
13593-03-8	Quinalphos (Chinalphos)
15087-24-8	3-Benzylidene camphor (3-BC)
1582-09-8	Trifluralin
1634-04-4	Methyl-tert-butylether (MTBE)
25013-16-5	tert. Butylhydroxyanisol (BHA)
27193-28-8	Phenol, (1,1,3,3-tetramethylbutyl)- (Octylphenol)
33204-76-1	2,6-cis-Diphenylhexamethyl-cyclotetrasiloxane
36861-47-9	3-(4-methyl-benzylidene)camphor

mhtml:file://C:\Documents and Settings\CASARI FLORENCE\Mes documents\mala... 16/07/2013

4376-20-9	Mono-2-ethylhexylphthalate (MEHP)
50-18-0	Cyclophosphamide
611-99-4	4,4'-Dihydroxy-benzophenone
6164-98-3	Chlordimeform
7400-08-0	p-Coumaric acid (PCA)
77-09-8	3,3'Bis(4-hydroxyphenyl) phthalid (Phenolphthaleine)
77-40-7	2,2-Bis(4-hydroxy-phenyl)-n-butan (Bisphenol B)
92-69-3	4-Hydroxybiphenyl (4-Phenylphenol)
92-88-6	4,4'Dihydroxy-biphenyl
94-13-3	n-Propyl p-hydroxybenzoate (Propylparaben)
94-26-8	n-Butyl p-hydroxybenzoate (Butylparaben)
96-12-8	Dibromochloropropane (DBCP)
96-45-7	Ethylene Thiourea (ETU)
99-76-3	Methyl p-hydroxybenzoate (Methylparaben)
99-96-7	p-Hydroxybenzoic acid

* The original report to the EU contained this CAS number, which the Danish Environmental Protection Agency has noted is erroneous. Tributyltin naphthalate is already listed under CAS no. 36631-23-9.

GLOSSAIRE

ACTH (Adrenocorticotropin Hormone) : hormone antehypophysaire stimulant la production de stéroïdes surrénaliens par les surrénales

Adjuvant : substance ou préparation composée de coformulants sous la forme de laquelle elles sont livrées à l'utilisateur et mise sur le marché, destinée à être mélangée par l'utilisateur avec un produit phytopharmaceutique et renforçant soit son efficacité, soit d'autres propriétés pesticides.

Aérosol : particules et gaz les entourant. Une particule est un mélange de composés solides et/ou liquides en suspension dans l'air.

AESA (EFSA) : agence européenne de sécurité des aliments

Agent chimique : tout élément ou composé chimique, soit en l'état, soit au sein d'une préparation tel qu'il se présente à l'état naturel ou tel qu'il est produit, utilisé ou libéré, notamment sous forme de déchets du fait d'une activité professionnelle, qu'il soit ou non produit intentionnellement et qu'il soit ou non mis sur le marché. Ainsi, un agent chimique est une entité chimique telle qu'une substance, une préparation, des fumées, des vapeurs, des déchets, des poussières, des aérosols liquides etc.

Agent chimique dangereux (ACD) : Tout agent chimique qui satisfait aux critères de classification européenne des substances dangereuses (au sens de l'arrêté du 20 avril 1994 modifié) et des préparations dangereuses. Ce sont essentiellement les substances chimiques soumises à l'obligation d'étiquetage. Et tout agent chimique qui, bien que ne satisfaisant pas aux critères de classification européenne, peut présenter un risque pour la sécurité et la santé des travailleurs en raison de propriétés physiologiques et/ou en raison de la manière dont il est utilisé ou présenté sur le lieu de travail, y compris tout agent chimique pour lequel il existe une valeur d'exposition professionnelle. Ainsi les substances et préparations non soumises aux règles d'étiquetage dès lors qu'elles présentent un risque pour la santé sont des ACD. (Par exemple certains médicaments vétérinaires, produits cosmétiques, déchets, aliments pour animaux, produits anti parasitaires...)

AMM : (Autorisation de mise sur le marché). Acte administratif par lequel une autorité compétente d'un Etat membre autorise la mise sur le marché d'un produit phytopharmaceutique ou d'un produit biocide sur son territoire. Les produits phytopharmaceutiques font l'objet d'une autorisation de mise sur le marché ; les produits biocides font l'objet d'une simple autorisation : autorisation nationale (sur le territoire) ou autorisation de l'Union (la Commission autorise la mise à disposition sur le marché et l'utilisation d'un produit biocide sur le territoire de l'Union européenne).

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

AOEL : (Acceptable Operator Exposure Level) : quantité maximale de substance active (en dose interne) à laquelle l'opérateur peut-être exposé quotidiennement, sans danger pour sa santé. Elle est exprimée en mg de substance/Kg de poids corporel/jour.

Biocide : désinfectant, définis comme les substances actives ou produits destinés 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.

CIRC : centre international de recherche sur le cancer

Classification : Système permettant de spécifier de façon systématique un produit chimique, en fonction de ses caractéristiques, de ses propriétés, de sa toxicité ou de sa dangerosité (critères reconnus au niveau national ou international). Certaines substances dites dangereuses sont couvertes par une classification réglementaire européenne, permettant d'établir notamment un étiquetage tenant compte de cette dangerosité.

CLP (Règlement CLP) : le nouveau règlement (règlement CE n°1272/2008) dit « règlement CLP (Classification, Labelling, Packaging) » est l'application européenne du SGH (Système Global Harmonisé). Il est désormais le texte officiel de référence en Europe. Depuis le 1er décembre 2010, les substances doivent répondre aux prescriptions de classification, d'étiquetage et d'emballage du nouveau système. Du 1^{er} décembre 2010 au 1^{er} juin 2015, les substances devront être classées conformément aux deux systèmes préexistant et nouveau.

CMR : agents cancérigènes, mutagènes ou reprotoxiques. Le Code du Travail prévoit des règles particulières de prévention et de protection renforcée s'imposant à l'employeur pour les activités dans lesquelles les travailleurs sont exposés ou susceptibles d'être exposés à des agents CMR. Agents et activités visées :

- Selon la classification UE CMR de catégorie 1 et 2 (pictogramme T.toxique phrases de risque R45, R49, R46, R60, R61)

- Selon le règlement CLP : catégorie 1A, 1B pictogramme SGH08 mentions de danger H350, H340, H360).

- CMR non étiquetable (fumées, déchets).

- D'autres substances, préparations ou procédés sont listés par arrêté des ministres chargés du travail et de l'agriculture.

A noter que les autres classifications comme celles du CIRC n'ont qu'une valeur informative.

D'autre part les CMR de catégorie 2 selon le règlement CLP(ou 3 selon la classification préliminaireUE) ne sont pas concernés par les règles d'exposition spécifique aux CMR.

Coformulant : substance ou préparation utilisée ou destinée à être utilisée dans un produit phytopharmaceutique ou un adjuvant, mais qui n'est ni une substance active ni un phytoprotecteur, ni un synergistique (art 2 du règlement n° 1107/2009).

Conférence de Wingspread : conférence du 21 au 26 juillet 1991 au cours de laquelle un groupe d'une vingtaine de chercheurs, sous la houlette de Théo Colborn, a pris conscience que les phénomènes affectant les fonctions de reproduction du règne animal et de l'Homme pouvaient être regroupés sous le vocable de perturbateur endocrinien. A été établie une liste de PE reconnus à cette date dont un grand nombre de pesticides comme le DDT, la chlordécone, le lindane, les herbicides triazines, des fongicides (carbamates, triazoles), le 2, 3, 7,8, TCDD.

CRH (Corticotropin Releasing Hormone) : Neurohormone hypothalamique stimulant la sécrétion d'ACTH par l'antéhypophyse

Danger : Propriété extrinsèque d'un agent chimique susceptible d'avoir un effet nuisible.

Danish EPA : Agence de protection de l'environnement du Danemark

DES : voir NOAEL

DJA : (Dose journalière admissible). Estimation de la quantité de substance active présente dans les aliments ou l'eau de boisson qui peut-être ingérée tous les jours pendant la vie entière, sans risque appréciable pour la santé du consommateur, compte tenu de tous les facteurs connus au moment de l'évaluation. Elle est exprimée en mg de substance par kg de poids corporel. Elle dérive de la dose sans effet (DES) chronique (DJA = DES/FS, le facteur de sécurité (FS) étant d'au moins 100).

Dose-seuil : La dose seuil est la dose à partir de laquelle les mécanismes de défense de l'organisme sont dépassés. Pour les produits CMR, une seule molécule d'un composé peut être à l'origine d'un cancer. Dans ces conditions, il n'y aurait pas de dose seuil pour les produits CMR.

ECHA : European Chemicals Agency = agence européenne des substances chimiques, en charge des aspects techniques et administratifs du système.

EPI : équipement de protection individuelle (exemples : gants, lunettes, masque respiratoire,...)

Épigénétique : les modifications épigénétiques concernent les structures protéiques entourant l'ADN et contribuant à la régulation de l'activité des gènes. Elles ne concernent pas la séquence génomique.

Exposition : une exposition est la présentation à un agent extérieur. Elle tient compte des phénomènes de transfert des substances de l'environnement vers l'intérieur du corps de l'individu étudié. Les voies d'exposition sont l'inhalation, l'ingestion, l'absorption cutanée.

FDS : Fiche de données de sécurité. Elles doivent être rédigées en 16 points conformément à l'article R.4411-73 du Code du Travail

Fertilité : capacité à concevoir. L'infertilité est l'allongement du délai nécessaire à concevoir (après 1 an).

FSH : Follicle Stimulating Hormone, hormone gonadotrope glycoprotéique antéhypophysaire agissant sur la maturation des cellules germinales de l'ovaire ou du testicule produisant les gamètes. Elle est composée d'une sous-unité α commune aux autres hormones glycoprotéiques hypophysaires et placentaires et d'une sous-unité β spécifique. Au niveau du follicule, elle stimule la synthèse de l'aromatase transformant les androgènes en 17β oestradiol.

GH : Growth Hormone ou Hormone de croissance, hormone somatotrope libérée par l'antéhypophyse et agissant sur les os et les tissus (foie, muscle squelettique, graisse, cerveau...)

GHRH : Growth Hormone Releasing Hormone, neurohormone hypothalamique exerçant une action sur l'antéhypophyse stimulant la production d'hormone de croissance

HCG : hormone chorionique gonadotrophine. Glycoprotéine placentaire constituée de deux sous unités α et β , cette dernière étant spécifique de l'hormone et présentant une parenté structurale avec celle de la LH. L'HCG a les mêmes actions que la LH.

HPL : hormone placentaire lactogène, produite par le placenta. Sa sécrétion augmente régulièrement à partir de la 4^e semaine. Elle a des actions proches de l'hormone de croissance avec des effets anabolisants favorisant la prise de poids en fin de vie intra-utérine, et des effets de type anti-insuline avec une augmentation des acides gras libres et du glucose dans le sang maternel, utilisés comme substrats par le fœtus.

LH : luteinizing Hormone sécrétée par l'antéhypophyse stimulant la sécrétion des hormones sexuelles. Au niveau des cellules de Leydig du testicule, elle stimule la production de testostérone. Au niveau du follicule, elle agit sur les cellules de la thèque produisant les androgènes (transformés en oestradiol sous l'action de l'aromatase) et la progestérone par son action sur les cellules lutéales du corps jaune.

LOAEL : lowest adverse effect level = dose minimale responsable d'effets sur l'être vivant étudié

Modèle (Modélisation) : un modèle est une méthode permettant d'exprimer l'exposition ou le niveau de risque en fonction de différents critères. Un modèle est utilisable uniquement dans le domaine pour lequel sa pertinence a été jugée suffisante.

NOAEL : (no observed effect level) = DES (dose sans effet) = plus petite dose ou concentration ne produisant aucun effet sur l'être vivant étudié

Numero CAS : numero d'enregistrement unique établi pour tout produit chimique, polymère, séquence biologique et alliage par le Chemical Abstracts Service, utilisé par toutes les sources d'information.

PE : perturbateur endocrinien. La singularité de perturbateur endocrinien est d'impliquer une altération des mécanismes de signalisation normaux comme par exemple la signalisation par le récepteur de l'oestradiol, plutôt que par les mécanismes classiques de la toxicité comme la génotoxicité ou l'induction d'apoptose.

Pesticide : produit phytopharmaceutique au sens du règlement (CE) n°1107/2009 ou produit biocide au sens de la directive 98/8/CE du Parlement européen et du Conseil du 16 février 1998 concernant la mise sur le marché des produits biocides. Cette directive ne s'applique pas aux produits phytopharmaceutiques, ces derniers ne sont jamais considérés comme biocides bien qu'ils tendent souvent à éliminer une forme de vie.

Phytoprotecteur : substance ou préparation ajoutée à un produit phytopharmaceutique pour annihiler ou réduire ses effets phytotoxiques sur certaines plantes.

Poussière : particule solide de diamètre aérodynamique d'au plus 100 μ m ou dont la vitesse limite de chute dans les conditions normales de température est au plus égale à 0,25m/sec. Les poussières alvéolaires sont des particules dont le diamètre est inférieur à 10 μ m.

Ppm : particules par millions

Produit phytopharmaceutique : produit composé de substances actives, phytoprotecteurs et synergistes destiné :

- à protéger les végétaux ou les produits végétaux contre tous les organismes nuisibles ou prévenir l'action de ceux-ci
- exercer une action sur les processus vitaux des végétaux, telles les substances exerçant une action sur leur croissance (autre que les substances nutritives).

- assurer la conservation des produits végétaux

- détruire les végétaux ou les parties de végétaux indésirables (à l'exception des algues).

- freiner ou prévenir une croissance indésirable de ces végétaux (à l'exception des algues).

Ainsi sont des produits phytopharmaceutiques les insecticides acaricides, les fongicides, herbicides, nématicides, hélicides, taupicides, rodenticides, répulsifs, substances de croissance.

PTH : parathyroid Hormone sécrétée par les glandes parathyroïdes. Elle agit sur le rein en augmentant la réabsorption du calcium, la diminution de celle du phosphore et la stimulation de l'activité 1α -hydroxylase, qui permet l'activation finale de la synthèse de vitamine D et stimule la résorption osseuse en activant les ostéoclastes de façon indirecte.

RCIU : retard de croissance intra-utérin

REACH : Registration, Evaluation, Authorization and restriction of Chemical Substances = enregistrement, évaluation, autorisation et interdiction des substances chimiques. Le dispositif REACH confie aux industriels la charge de la preuve en matière d'évaluation des risques.

Relaxine : ce peptide, structurellement proche de la pro-insuline est produit par le corps jaune puis par le placenta sous stimulation de la HCG. En déduit de grossesse, la relaxine diminue la contractilité des muscles utérins (et prévient ainsi

l'avortement). Au moment de l'accouchement, dès le début du travail, elle facilitera l'effacement du col utérin et la descente du fœtus.

Reprotoxicité : *toxicité pour la reproduction c'est-à-dire pour la fertilité et/ou le développement fœtal.*

Les altérations de la fertilité (homme et femme) se traduisent par des effets sur la libido, la production d'ovocytes ou de spermatozoïdes, sur l'activité hormonale (perturbation de la fécondation et de la nidation).

Les effets sur le développement embryonnaire se manifestent par des avortements, des anomalies structurelles, un retard de croissance intra-utérin, une toxicité pour les organes, une réduction du poids, mort in utero, anomalies péri ou post natales, anomalies fonctionnelles, altérations de développement physique ou mental.

Risque : *Probabilité que le potentiel de nuisance d'un danger soit atteint dans les conditions d'utilisation et/ou d'exposition.*

Risque chimique : *ensemble des situations dangereuses impliquant des produits chimiques, dans les conditions d'utilisation et/ou d'exposition.*

Substance : *élément chimique et ses composés tels qu'ils se présentent à l'état naturel ou tels qu'ils sont produits par l'industrie, y compris toute impureté résultant inévitablement du procédé de fabrication (art 3 du règlement n°1107/2009) mais à l'exclusion de tout solvant qui peut être séparé sans affecter la stabilité de la substance ni modifier sa composition (art 2 de la directive 1999/45/CE).*

Substance active : *substance y compris micro-organismes exerçant une action générale ou spécifique sur les organismes nuisibles ou les végétaux (art 2 du règlement n°1107/2009).*

Synergiste : *substance ou préparation qui, bien que n'ayant pas ou peu d'activité, peuvent renforcer l'activité de la ou des substances actives présentes dans un produit phytopharmaceutique.*

TBG : *thyroid binding protéine, principale protéine transportant la Tri-iodothyronie et la Tétrai-iodothyronine dans la circulation sanguine. Seule la fraction libre de ces hormones (non liée aux protéines de transport) est biologiquement active et peut pénétrer dans les cellules.*

Téragénicité : *capacité à provoquer des malformations congénitales*

VGD : *valeur guide développement correspondant à la VTD pour l'exposition professionnelle. Elle tient compte des particularités de l'exposition (voies impliquées, fréquence, durée...).*

Valeur limite biologique : *limite de concentration dans le milieu biologique approprié de l'agent concerné, de ses métabolites ou d'un indicateur d'effet.*

Valeur limite d'exposition professionnelle (VLEP) : *limite de la moyenne pondérée en fonction du temps de la concentration d'un agent chimique dangereux dans l'air de la zone de respiration d'un travailleur au cours d'une période de référence (mg/m³)*

Par exemple :

VLEP-15 min

VLEP-8 h

VME (Valeur moyenne d'exposition) : *VLEP pendant une période de 8 heures*

VTD : *valeur toxicologique développement = dose ou concentration atmosphérique sans effet sur le développement fœtal toutes sources d'exposition confondues.*

VTR : *la valeur toxicologique de référence est la valeur la plus élevée de la concentration atmosphérique d'un agent chimique ou la dose journalière ingérée par Kg de poids corporel n'entraînant pas d'effet nocif.*