



AVERTISSEMENT

Ce document est le fruit d'un long travail approuvé par le jury de soutenance et mis à disposition de l'ensemble de la communauté universitaire élargie.

Il est soumis à la propriété intellectuelle de l'auteur. Ceci implique une obligation de citation et de référencement lors de l'utilisation de ce document.

D'autre part, toute contrefaçon, plagiat, reproduction illicite encourt une poursuite pénale.

Contact : ddoc-theses-contact@univ-lorraine.fr

LIENS

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 122. 4

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 335.2- L 335.10

http://www.cfcopies.com/V2/leg/leg_droi.php

<http://www.culture.gouv.fr/culture/infos-pratiques/droits/protection.htm>

UNIVERSITE HENRI POINCARÉ - NANCY 1

2011

FACULTE DE PHARMACIE

L'IMPACT DES PESTICIDES SUR LA SANTÉ HUMAINE
--

THESE

Présentée et soutenue publiquement

Le 06 octobre 2011

pour obtenir

le Diplôme d'Etat de Docteur en Pharmacie

par **Dorothée BATSCH**

né le 29 novembre 1984 à Metz (57)

Membres du Jury

Président : Pr. Pierre LABRUDE,

Professeur des Universités - Faculté de Pharmacie,
Nancy.

Juges : Dr. Luc FERRARI,
Dr. Sophie

Maître de Conférences - Faculté de Pharmacie, Nancy.

SLEZACK-DESCHAUMES,
Dr. Patrick ALLARD,

Maître de Conférences - ENSAIA-INPL, Nancy.
Médecin du travail - MSA Lorraine.

UNIVERSITÉ Henri Poincaré, NANCY 1
FACULTÉ DE PHARMACIE
Année universitaire 2010-2011

DOYEN

Francine PAULUS

Vice-Doyen

Francine KEDZIEREWICZ

Directeur des Etudes

Virginie PICHON

Président du Conseil de la Pédagogie

Bertrand RIHN

Président de la Commission de la Recherche

Christophe GANTZER

Président de la Commission Prospective Facultaire

Jean-Yves JOUZEAU

Responsable de la Cellule de Formations Continue et Individuelle

Béatrice FAIVRE

Responsable ERASMUS :

Responsable de la filière Officine :

Responsables de la filière Industrie :

Responsable du Collège d'Enseignement

Pharmaceutique Hospitalier :

Responsable Pharma Plus E.N.S.I.C. :

Responsable Pharma Plus E.N.S.A.I.A. :

Francine KEDZIEREWICZ

Francine PAULUS

Isabelle LARTAUD,

Jean-Bernard REGNOUF de VAINS

Jean-Michel SIMON

Jean-Bernard REGNOUF de VAINS

Bertrand RIHN

DOYENS HONORAIRES

Chantal FINANCE

Claude VIGNERON

PROFESSEURS EMERITES

Jeffrey ATKINSON

Marie-Madeleine GALTEAU

Gérard SIEST

Claude VIGNERON

PROFESSEURS HONORAIRES

Roger BONALY

Pierre DIXNEUF

Thérèse GIRARD

Maurice HOFFMANN

Michel JACQUE

Lucien LALLOZ

Pierre LECTARD

Vincent LOPPINET

Marcel MIRJOLET

François MORTIER

Maurice PIERFITTE

Janine SCHWARTZBROD

Louis SCHWARTZBROD

ASSISTANT HONORAIRE

Marie-Catherine BERTHE

Annie PAVIS

MAITRES DE CONFERENCES HONORAIRES

Monique ALBERT

Gérald CATAU

Jean-Claude CHEVIN

Jocelyne COLLOMB

Bernard DANGIEN

Marie-Claude FUZELLIER

Françoise HINZELIN

Marie-Hélène LIVERTOUX

Bernard MIGNOT

Jean-Louis MONAL

Dominique NOTTER

Marie-France POCHON

Anne ROVEL

Maria WELLMAN-ROUSSEAU

ENSEIGNANTS	Section CNU*	Discipline d'enseignement
PROFESSEURS DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS		
Chantal FINANCE	82	<i>Virologie, Immunologie</i>
Jean-Yves JOUZEAU	80	<i>Bioanalyse du médicament</i>
Jean-Michel SIMON	81	<i>Economie de la santé, Législation pharmaceutique</i>
PROFESSEURS DES UNIVERSITES		
Gilles AULAGNER	86	Pharmacie clinique
Jean-Claude BLOCK	87	Santé publique
Christine CAPDEVILLE-ATKINSON	86	Pharmacologie
Pascale FRIANT-MICHEL	85	Mathématiques, Physique
Christophe GANTZER	87	Microbiologie
Max HENRY	87	Botanique, Mycologie
Pierre LABRUDE	86	Physiologie, Orthopédie, Maintien à domicile
Isabelle LARTAUD	86	Pharmacologie
Dominique LAURAIN-MATTAR	86	Pharmacognosie
Brigitte LEININGER-MULLER	87	Biochimie
Pierre LEROY	85	Chimie physique
Philippe MAINCENT	85	Pharmacie galénique
Alain MARSURA	32	Chimie organique
Patrick MENU	86	Physiologie
Jean-Louis MERLIN	87	Biologie cellulaire
Jean-Bernard REGNOUF de VAINS	86	Chimie thérapeutique
Bertrand RIHN	87	Biochimie, Biologie moléculaire
MAITRES DE CONFÉRENCES - PRATICIENS HOSPITALIERS		
Béatrice DEMORE	81	Pharmacie clinique
Nathalie THILLY	81	Santé publique
MAITRES DE CONFÉRENCES		
Sandrine BANAS	87	<i>Parasitologie</i>
Mariette BEAUD	87	<i>Biologie cellulaire</i>
Emmanuelle BENOIT	86	<i>Communication et santé</i>
Isabelle BERTRAND	87	<i>Microbiologie</i>
Michel BOISBRUN	86	<i>Chimie thérapeutique</i>
François BONNEAUX	86	<i>Chimie thérapeutique</i>
Ariane BOUDIER	85	<i>Chimie Physique</i>
Cédric BOURA	86	<i>Physiologie</i>
Igor CLAROT	85	<i>Chimie analytique</i>
Joël COULON	87	<i>Biochimie</i>
Sébastien DADE	85	<i>Bio-informatique</i>
Dominique DECOLIN	85	<i>Chimie analytique</i>
Roudayna DIAB	85	<i>Pharmacie clinique</i>
Joël DUCOURNEAU	85	<i>Biophysique, Acoustique</i>
Florence DUMARCAY	86	<i>Chimie thérapeutique</i>
François DUPUIS	86	<i>Pharmacologie</i>

ENSEIGNANTS	Section CNU*	Discipline d'enseignement
Raphaël DUVAL	87	Microbiologie
Béatrice FAIVRE	87	Hématologie
Adil FAIZ	85	Biophysique, Acoustique
Luc FERRARI	86	Toxicologie
Caroline GAUCHER-DI STASIO	85/86	Chimie physique, Pharmacologie
Stéphane GIBAUD	86	Pharmacie clinique
Thierry HUMBERT	86	Chimie organique
Frédéric JORAND	87	Santé publique
Olivier JOUBERT	86	Toxicologie
Francine KEDZIEREWICZ	85	Pharmacie galénique
Alexandrine LAMBERT	85	Informatique, Biostatistiques
Faten MERHI-SOUSSI	87	Hématologie
Christophe MERLIN	87	Microbiologie
Blandine MOREAU	86	Pharmacognosie
Maxime MOURER	86	Chimie organique
Francine PAULUS	85	Informatique
Christine PERDICAKIS	86	Chimie organique
Caroline PERRIN-SARRADO	86	Pharmacologie
Virginie PICHON	85	Biophysique
Anne SAPIN-MINET	85	Pharmacie galénique
Marie-Paule SAUDER	87	Mycologie, Botanique
Gabriel TROCKLE	86	Pharmacologie
Marie-Noëlle VAULTIER	87	Mycologie, Botanique
Mohamed ZAIYOU	87	Biochimie et Biologie moléculaire
Colette ZINUTTI	85	Pharmacie galénique
PROFESSEUR ASSOCIE		
Anne MAHEUT-BOSSER	86	Sémiologie
PROFESSEUR AGREGÉ		
Christophe COCHAUD	11	Anglais

*Discipline du Conseil National des Universités :

80ème et 85ème : Sciences physico-chimiques et ingénierie appliquée à la santé

81ème et 86ème : Sciences du médicament et des autres produits de santé

82ème et 87ème : Sciences biologiques, fondamentales et cliniques

32ème : Chimie organique, minérale, industrielle

11ème : Langues et littératures anglaises et anglo-saxonnes

SERMENT DES APOTHICAIRES

Je jure, en présence des maîtres de la Faculté, des conseillers de l'ordre des pharmaciens et de mes condisciples :

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

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

de ne jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers le malade et sa dignité humaine ; en aucun cas, je ne consentirai à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser des actes criminels.

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

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

« LA FACULTE N'ENTEND DONNER AUCUNE
APPROBATION, NI IMPROBATION AUX
OPINIONS EMISES DANS LES THESES, CES
OPINIONS DOIVENT ETRE CONSIDEREES
COMME PROPRES A LEUR AUTEUR ».

Remerciements

Monsieur Labrude,

Vous m'avez fait l'honneur d'accepter de présider le jury de cette thèse, et de la diriger, veuillez trouver ici, l'expression de ma profonde gratitude. Vous m'avez épaulée lors de mes recherches et mes moments de doute. Je vous prie de trouver le témoignage de mon plus profond remerciement.

Monsieur Ferrari,

Merci d'avoir accepté d'être membre du jury de cette thèse, et merci pour tout le temps accordé durant ma scolarité. En tant que toxicologue et pharmacien du centre anti-poison de Nancy, j'espère que ce travail suscitera votre plus grand intérêt.

Madame Deschaumes,

Après deux années passées à l'ENSAIA, je suis heureuse de vous compter parmi les membres de mon jury : pour moi il était important de pouvoir clore ce double cursus, tant par le sujet de cette thèse que par la présence de membres des deux institutions. Merci d'avoir toujours été disponible et d'une grande patience pendant ces deux années sous vos enseignements.

Monsieur Allard,

Je suis honorée de vous compter parmi les membres de mon jury. La Mutualité Sociale Agricole fournit de nombreux efforts en matière de prévention quant à l'usage des pesticides, notamment par votre réseau de toxicovigilance : il me semblait logique qu'un représentant de cet organisme puisse participer à ce travail. Merci de votre présence.

Papa, Maman,

Voilà, on y est, voici enfin le résultat de ces longues années d'études. Merci d'avoir toujours accepté mes choix et de m'avoir soutenue à tout moment. Vous m'avez donné envie de travailler, d'être fière de moi, et toujours indépendante. Je n'aurais rien accompli de tel sans votre présence et votre soutien. Je vous aime très fort.

Mélo,

Aujourd'hui tu es présente pour moi, demain ce sera mon tour de faire partie de ton auditoire, avec autant de fierté que toi maintenant. J'espère que tu t'épanouiras toujours dans ta vie, notamment au travers d'une belle carrière qui t'attend, j'en suis convaincue. On a partagé beaucoup de choses, merci frangine, que de bons moments, et ça n'est pas fini.

Stan,

Tes conseils, ta bonne humeur, et ton soutien me donnent des ailes pour avancer dans la vie. Je ne crois pas avoir besoin d'en dire plus.

Nath, Anne-Claire, Joséphine, Cifou, Violaine, Hélène, Camcam, Blanblan, Sarah, Kristel, et les autres... Qu'est ce qu'on serait sans les copines ? Tant de bons souvenirs durant mes études avec vous. Et, je l'espère, combien encore à venir !

Et la même chose pour les copains : Max, Pierre, Nathan, et les autres ; même si je ne vous vois pas souvent, les retrouvailles sont toujours fantastiques !

Un grand merci à la troupe du 76 pour cette année de bonheur, d'encouragements, tout simplement de partage et de bonne humeur. J'y aurai appris toujours plus de tolérance et de liberté.

Roberto, mi sarebbe piaciuto che sià qui oggi, pero so che tu mi pensi dall lavoro, e già ne sono contenta. Potresti sempre correggere la mia ortografia per favore ?

Un grand merci, de près ou de loin, à toutes les personnes que j'ai pu croiser durant ma scolarité, à la Faculté de Pharmacie, en Erasmus à Pise, à l'ENSAIA, en exploitation agricole, au CIRAD de la Réunion, à toutes ces personnes qui m'ont aidée à me construire, pour faire que j'en suis là, aujourd'hui.

Bien à vous, je vous dédie ce travail.

Liste des abréviations

2,4-D	Acide 2,4-dichlorophenoxyacétique
2,4,5-T	Acide 2,4,5-Trichlorophenoxyacétique
AASQA	Associations agréées de surveillance de la qualité de l'air
AB	Agriculture Biologique
ACCase	Acétyl coenzyme A carboxylase
AchE	Acétylcholine estérase
ADEME	Agence de l'environnement et de la maîtrise de l'énergie
ADN	Acide désoxyribonucléique
AFSSA	Agence française de sécurité sanitaire des aliments
AFSSAPS	Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé
AFSSET	Agence française de sécurité sanitaire de l'environnement et du travail
ALS	Acétolactate synthase
AMM	Autorisation de Mise sur le Marché
ANSES	Agence nationale de sécurité sanitaire
ARN	Acide ribonucléique
ATP	Adénosine triphosphate
ATPase	Adénosine triphosphatase
CE	Communauté Européenne
CIRC	Centre International de Recherche contre le Cancer
CL50	Concentration Létale 50
CLP	Classification, Labelling, Packaging
CMR	Cancérogène, mutagène, reprotoxique
CRRMP	Comité régional de reconnaissance des maladies professionnelles
DBCP	Dibromochloropropane
DDASS	Direction départementale des Affaires sanitaires et sociales
DDE	Dichlorodiphényldichloroéthane
DDT	Dichlorodiphényltrichloroéthane
DGAL	Direction générale de l'alimentation
DGCCRF	Direction générale de la concurrence, de la consommation et de la répression des fraudes
DGsanco	Direction générale de la santé et des consommateurs
DIS	Déchets industriels spéciaux
DJA	Dose Journalière Admissible
DL50	Dose Létale 50
DMI	Inhibiteurs de la deméthylase
DNC	Délais Nécessaire à Concevoir
DRAAF	Direction régionale de l'Alimentation, de l'Agriculture et de la Forêt
DSE	Dose Sans Effet
ECPA	European Crop Protection Association
EFSA	European Food Safety Authority
EPI	Équipement de Protection Individuel
EPSP	Enolpyruvylshikimate-3-phosphate synthase
ETA	Estimation de toxicité aiguë
EVPP	Emballage vide de produit phytopharmaceutiques
FAO	Food and Agriculture Organization
FDS	Fiche Donnée Sécurité
GABA	Acide gamma-amino butyrique
GRECAN	Groupe régional d'études sur le cancer
GS	Glutamine synthétase
GSE	Groupement santé et environnement
HAP	Hazardous air pollutant
HPPD	4-hydroxyphénylpyruvate dioxygénase
IBS	Inhibiteur de la biosynthèse de stérols
IC	Intervalle de Confiance
INERIS	Institut National de l'Environnement Industriel et des Risques
INRA	Institut National de Recherche Agronomique
IRD	Institut de Recherche pour le Développement
LMNH	Lymphome malin non hodgkinien
LMR	Limite Maximale de Résidus

MA	Maladie d'Alzheimer
MM	Myélome multiple
MP	Maladie de Parkinson
MSA	Mutualité Sociale Agricole
NADPH/NADP+	Nicotinamide adenine dinucleotide phosphate
NOAEL	Non Observable Adverse Effect Level
OC	Organochlorés
OCDE	Organisation de Coopération et de Développement Économique
OGM	Organisme Génétiquement Modifié
OMS	Organisation Mondiale de la Santé
OP	Organophosphorés
OR	Odd ratio
ORP	Observatoire des Résidus de Pesticides
PAC	Politique Agricole Commune
PDS	Phytoène désaturase
PNSE	Plan National Santé et Environnement
PPNU	Produits phytopharmaceutiques non utilisables
PPP	Produit phytopharmaceutique
PS I/II	Photosystème I/II
PSST	Plan Santé Sécurité au Travail
PVC	Polyvinyle chloride
REACH	Regulation on Registration, Evaluation, Authorisation and Restriction of Chemicals
RR	Risque relatif
SGH	Système Général Harmonisé
SMR	Standardized Mortality Ratios
SNC	Système Nerveux Central
T	Toxique
T+	Très toxique
TG	Test Guideline
UDI	Unités de distribution
UE	Union Européenne
UIPP	Union des Industries de la Protection des Plantes
Xn	Irritant

SOMMAIRE

INTRODUCTION	1
GÉNÉRALITÉS SUR LES PRODUITS PHYTOPHARMACEUTIQUES	3
1) Historique	4
2) Définition des produits phytopharmaceutiques	6
3) Consommation de produits phytopharmaceutiques	9
A) Source de données	9
B) Chiffres clés sur la consommation	10
4) Différentes classes de produits phytopharmaceutiques	13
A) Type d'activité	14
B) Herbicides	14
1) Définition	14
2) Classification par mode d'action	15
2.a) Perturbation de la photosynthèse	15
2.b) Perméabilisation des membranes	17
2.c) Inhibition de la synthèse de la cellulose	17
2.d) Blocage de la synthèse des lipides	17
2.e) Inhibition de la synthèse d'acides aminés	18
2.f) Inhibition de la synthèse des pigments	19
2.g) Perturbation de la division cellulaire (cible K1)	20
2.h) Perturbation de la régulation de l'auxine (cible O)	20
2.i) Perturbation du transport de l'auxine (cible P)	21
2.j) Inhibition de la 7,8-dihydroptéroate synthase (DHP : cible I)	21
C) Fongicides	21
1) Définition	21
2) Classification par mode d'action	22
2.a) Fongicides affectant le processus respiratoire	22
2.b) Fongicides affectant les biosynthèses	25
2.c) Fongicides agissant sur les microtubules	27
D) Insecticides	27
1) Définition	27
2) Classification par mode d'action	28
2.a) Action sur le système nerveux	28

2.b) Action sur le système respiratoire	30
2.c) Régulateurs de croissance des insectes.....	31
5) Formulation des produits phytopharmaceutiques	32
6) Mise sur le marché d'un produit phytopharmaceutique.....	34
A) Textes européens et français	34
1) Obtention d'une AMM.....	35
2) Mises à jour de la directive 91/414/EEC.....	37
3) Résidus et toxicité	40
3.a) Toxicité aiguë et DL50.....	40
3.a) Toxicité chronique et dose sans effet.....	42
3.b) Dose journalière admissible.....	42
3.c) Limite maximale de résidus.....	44
PROBLÈMES DE SANTÉ ET SUIVI ÉPIDÉMIOLOGIQUE	47
1) Exposition aux pesticides	48
A) Voies d'exposition	48
1) Expositions primaires.....	48
2) Expositions secondaires.....	49
B) Distribution des pesticides dans l'environnement : synthèse de l'ORP	49
1) Pollution des milieux aquatiques.....	50
1.a) Eaux brutes	51
1.b) Eaux de consommation	53
1.c) Plan National Sécurité Environnement 2.....	56
2) Pollution de l'air.....	56
2.a) Pollution de l'air intérieur.....	57
2.b) Pollution de l'atmosphère	57
3) Pollution des sols.....	59
4) Présence dans les denrées alimentaires et l'eau distribuée	61
2) Effets des pesticides sur la santé.....	63
A) Intoxications aiguës et toxicovigilance	63
1) Exemples d'intoxications aiguës	63
1.a) Insecticides	63
1.b) Fongicides	64
1.c) Herbicides.....	65
2) Phyt'attitude, le réseau national de toxicovigilance	67
B) Intoxications chroniques	70
1) Méthodes d'enquête des études épidémiologiques	71

1.a) Différents types d'étude	71
1.b) Exemples d'études épidémiologiques menées en France et dans le monde	74
2) Pathologies découlant d'une intoxication chronique	77
2.a) Cancers.....	77
2.b) Atteintes neurologiques.....	89
2.c) Troubles de la fertilité et de la reproduction.....	93
PRÉVENTION DU RISQUE LIÉ À L'UTILISATION DES PRODUITS	
PHYTOPHARMACEUTIQUES.....	100
1) Protection de l'utilisateur.....	101
A) Etiquetage d'un produit	101
1) Nouveau règlement CLP et système d'harmonisation SGH (source : INERIS).....	102
2) Pictogrammes de danger.....	103
3) Phrases de risques et conseils de prudence.....	104
4) Classification des substances cancérogènes, mutagènes et reprotoxiques.....	104
5) Fiche données sécurité.....	107
B) Equipement individuel de protection et matériel de traitement	108
1) Nécessité d'un équipement de protection individuel.....	108
2) Protection des voies respiratoires	109
3) Protection des yeux.....	111
4) Protection des mains.....	112
5) Protection du corps	113
6) Protection des pieds.....	115
7) Préparation de l'applicateur	115
C) Stockage des produits phytopharmaceutiques	116
D) Gestion des déchets.....	119
2) Nouvelles mesures environnementales.....	120
A) REACH, une nouvelle politique de sécurité	121
B) Grenelle de l'environnement et plan Ecophyto 2018.....	122
3) Systèmes d'exploitation agricole et méthodes de lutte alternatives	124
A) Systèmes agricoles	125
1) Système d'agriculture conventionnelle.....	125
2) Système d'agriculture raisonnée	125
3) Système d'agriculture intégrée.....	126
4) Système d'agriculture biologique	127

B) Méthodes de lutte utilisées en agriculture	128
1) Méthodes de lutte biologique.....	128
2) Méthodes de lutte physique.....	130
4) Rôle du système de santé dans la prévention et la protection des utilisateurs de PPP.....	131
A) Rôle de la Mutualité Sociale Agricole	131
1) Plan Sécurité Santé au Travail (MSA, 2011c).....	131
2) Phyt'attitude, le réseau de toxicovigilance de la MSA	133
B) Reconnaissance des maladies professionnelles en agriculture (site internet MSA)	135
C) Rôle du pharmacien dans la prévention ou le recueil d'informations sur les intoxications	137
CONCLUSION	140
BIBLIOGRAPHIE	143
REFERENCES WEBOGRAPHIQUES.....	154
INDEX DES FIGURES	156
INDEX DES TABLEAUX	158
Annexe 1 : Phrases H (CLP/GSH)	159
Annexe 2 : Phrases P (CLP/GHS)	161
Annexe 3 : Tableaux des maladies professionnelles du régime agricole.....	164

INTRODUCTION

Si actuellement, l'utilisation des produits phytopharmaceutiques (PPP) est très controversée et fait matière à débats dans notre société, il paraît important de rappeler avant tout que leur utilisation se situe dans le cadre d'une activité économique : l'agriculture. Avec la révolution verte d'après guerre, l'agriculture s'est intensifiée dans un but d'autosuffisance alimentaire pour la France et l'Europe, les PPP ont donc été massivement utilisés afin de garantir un fort rendement des récoltes. Une fois cet objectif atteint, leur usage est resté conventionnel : l'essor industriel garantissait l'abondance, naissait la société de consommation, l'agriculture devait donc faire de même et continuer de garantir fruits et légumes, beaux, abondants, sans défaut, et presque en toute saison. La chimie permettait cela, les PPP étaient un bien pour le consommateur.

Mais le rapport à l'alimentation a évolué, la nourriture doit être source de bonne santé pour l'organisme : le crédo « mangeons bien, mangeons sain » est devenu un message médiatique omniprésent, et désormais l'aliment est plus vanté pour ses qualités nutritionnelles que pour son goût. De la même manière, l'individu se préoccupe plus de l'environnement, nous devenons sensibles aux problèmes de pollutions, et ces préoccupations se retrouvent également dans le discours politique (cf. Grenelle de l'Environnement). Ainsi le consommateur se questionne sur les résidus de PPP trouvés dans l'alimentation et dans l'environnement, et de **leurs impacts sur la santé humaine**.

Ainsi ce présent mémoire propose une réflexion construite à partir d'éléments de la bibliographie scientifique sur les pesticides, et leurs conséquences sur la santé humaine : dans un premier temps, nous nous questionnerons sur la définition des PPP, leurs modes d'action, et nous verrons que, bien que ces produits soient extrêmement répandus dans notre environnement, leur mise sur le marché n'en reste pas moins très réglementée, et tout comme les médicaments, ils sont soumis à autorisation, délivrée après examen et validation d'un dossier par l'ANSES (Agence Nationale de Sécurité Sanitaire) ; ce dossier comprend en outre des études de toxicité et d'écotoxicité, censées garantir la sécurité sanitaire de l'utilisateur et du consommateur.

Si les PPP sont soupçonnés d'être à l'origine de pathologies graves telles que des cancers, maladies neurodégénératives, troubles de la fertilité et de la reproduction, il reste très difficile de mettre en cause directement un produit avec un mode d'action précis, tant ces maladies peuvent être plurifactorielles ou encore partiellement élucidées. Cependant des liens de causes à effets peuvent être établis a posteriori par le biais d'études épidémiologiques ou de réseau de toxicovigilance sur la population agricole, plus fortement exposée aux PPP que le reste de la population. Nous explorerons donc dans un deuxième temps ces différentes études, et les moyens de surveillance de la population.

Enfin, ces produits restent avant tout des produits nocifs pour l'utilisateur, comme en témoigne l'étiquetage avec les différentes phrases de risque. Nous aborderons donc les méthodes de protection de l'agriculteur lors de l'emploi de telles substances, ainsi que les méthodes alternatives à leur usage. Nous verrons également quel rôle le pharmacien peut jouer en tant que professionnel de santé, pour la prévention du risque d'intoxication liée à ces produits.

Première partie :

GÉNÉRALITÉS SUR LES
PRODUITS
PHYTOPHARMACEUTIQUES

1) Historique

L'utilisation de PPP en agriculture remonte à l'Antiquité : l'usage du soufre paraît remonter à la Grèce antique (1000 ans avant J.-C.) et l'arsenic était recommandé par Pline, naturaliste romain, en tant qu'insecticide. Des plantes connues pour leurs propriétés toxiques ont été utilisées comme PPP (par exemple les aconits, au Moyen Âge, contre les rongeurs). Les produits arsenicaux ou à base de plomb étaient utilisés au XVI^e siècle en Chine et en Europe. Les propriétés insecticides du tabac étaient connus dès 1690. En Inde, les jardiniers utilisaient les racines de Derris et Lonchocarpus, contenant de la roténone, comme insecticide.

La chimie minérale s'est ensuite développée au XIX^e siècle (Tableau 1), fournissant de nombreux PPP minéraux à base de sels de cuivre. Les fongicides à base de sulfate de cuivre se répandent, dont la bouillie bordelaise (mélange de sulfate de cuivre et de chaux) utilisée pour lutter contre des invasions fongiques, dont le mildiou de la vigne et de la pomme de terre. Cependant l'utilisation massive de ce produit est controversée, car elle a engendré une pollution sur les sols, un excès de cuivre entraînant une destruction de la microflore du sol. Des sels mercuriels sont employés au début du XX^e siècle pour le traitement des semences.

L'ère des PPP de synthèse débute vraiment dans les années 1930, profitant du développement de la chimie organique de synthèse et de la recherche sur les armes chimiques durant la première guerre mondiale. En 1874, Zeidler synthétisait le DDT (dichlorodiphényltrichloroéthane), dont Muller en 1939 établit les propriétés insecticides. Le DDT est commercialisé dès 1943 et ouvre la voie à la famille des organochlorés. Le DDT a dominé le marché des insecticides jusqu'au début des années 1970. En 1944, l'herbicide 2,4-D, copié sur une hormone de croissance des plantes, est synthétisé. Cet herbicide était utilisé comme constituant de l'agent orange, un mélange d'herbicides utilisé durant la guerre du Vietnam et responsable de nombreuses maladies (cancers, malformations à la naissance, ...).

La seconde guerre mondiale a généré, à travers les recherches pour la mise au point de gaz de combat, la famille des organophosphorés qui, depuis 1945, a vu un développement considérable ; cependant ces produits sont assez toxiques, et beaucoup ont été retirés du marché. En 1950-1955 se développe aux États-Unis les herbicides de la famille des urées substituées (linuron, diuron), suivis peu après par les herbicides du groupe ammonium

quaternaire et triazines. Les fongicides du type benzimidazole et pyrimides datent de 1966, suivi par les fongicides imidazoliques et triazoliques dits fongicides IBS (inhibiteurs de la synthèse des stérols) qui représentent actuellement le plus gros marché des fongicides. Dans les années 1970-80 apparaît une nouvelle classe d'insecticides, les pyréthriinoïdes qui dominent pour leur part le marché des insecticides.

Auparavant, la recherche de matières actives se faisait au hasard en soumettant de nombreux produits à des tests biologiques. Lorsque un produit était retenu pour ces qualités biocides, on cherchait à en améliorer l'efficacité à travers la synthèse d'analogues. Désormais, l'accent est mis sur la compréhension des modes d'action et la recherche de cibles nouvelles. Connaissant les cibles, on peut alors établir des relations structure-activité pour aboutir à l'obtention de matières actives. Ceci est possible grâce au développement de la recherche fondamentale dans les domaines de la biologie et de la chimie et aux nouveaux outils fournis par la chimie quantique, les mathématiques et l'informatique qui permettent la modélisation de ces futures molécules.

Au cours des cinquante dernières années, l'agriculture s'est construite autour de l'utilisation des PPP, ceux-ci permettant de diminuer l'action des ravageurs de culture, donc considérés comme un facteur de productivité, mais aussi comme le moyen de proposer des produits végétaux d'aspect irréprochables, tels qu'attendus en partie par le consommateur.

Parallèlement à l'essor de ces produits chimiques, des phénomènes de résistance sont apparus à la fois chez les insectes, chez les plantes adventives (mauvaises herbes) et chez certains champignons, par le biais de mécanismes de mutation du gène de la cible, de détoxification, de séquestration (impossibilité pour le produit de pénétrer dans les cellules cibles), ou d'hérédité de gènes de résistance. Il est donc important pour l'industrie de continuer la recherche et le développement de nouvelles molécules, pour limiter ces phénomènes de résistance (Historique des pesticides par l'ORP).

Tableau 1 : Historique de l'évolution des trois plus grandes familles de produits phytopharmaceutiques des années 1900 à nos jours. Source : Sénat.

Evolution des produits			
	HERBICIDES	FONGICIDES	INSECTICIDES
Avant 1900	Sulfate de cuivre Sulfate de fer	Soufre Sels de cuivre	Nicotine
1900 - 1920	Acide sulfurique		Sels d'arsenic
1920 - 1940	Colorants nitrés		
1940 - 1950	Phytohormones		Organo-chlorés Organo-phosphorés
1950 - 1960	Triazines, Urées substituées Carbamates	Dithiocarbamates Phtalimides	Carbamates
1960-1970	Dipyridyles, Toluidines...	Benzimidazoles	
1970 - 1980	Amino-phosphonates Propionates...	Triazoles Dicarboximides Amides, Phosphites Morholines	Pyréthriinoïdes Benzoyl-urées (régulateurs de croissance)
1980 - 1990	Sulfonyl urées...		
1990 - 2000		Phénylpyrroles Strobilurines	

2) Définition des produits phytopharmaceutiques

Dans la majorité des cas, les organismes vivants n'ont pas d'effets nuisibles connus sur les cultures. Un certain nombre d'organismes comme les insectes pollinisateurs, les auxiliaires de lutte (organismes vivants régulant naturellement les populations de ravageurs des cultures), les organismes et microorganismes qui participent au fonctionnement du sol (humification, minéralisation, cycle du carbone et de l'azote...) sont par ailleurs utiles, voir indispensables à l'agriculture (Testud et al, 2001).

Cependant lorsque leur population dépasse un certain seuil, un petit nombre d'espèces devient nuisible, engendrant plusieurs types de préjudices sur les cultures :

- pondéral (perte de rendement)
- commercial (altération de la présentation notamment pour les fruits et légumes)
- organoleptique (modification du goût des aliments)
- toxicologique (production de mycotoxines par certains champignons)
- indirects (mauvaises herbes pouvant constituer des réservoirs à insectes ou maladies susceptibles d'être à l'origine d'une invasion sur les cultures voisines)
- mécaniques (difficultés et ralentissement de la récolte mécanisée).

Il existe plusieurs méthodes de lutte contre les organismes nuisibles, dont la lutte chimique, à base de PPP.

La Food and Agriculture Organization (FAO) définit ainsi les pesticides (Organisation des Nations Unies pour l'alimentation et l'agriculture) : « toute substance ou association de substances qui est destinée à repousser, détruire ou combattre les ravageurs, y compris les vecteurs de maladies humaines ou animales, les espèces indésirables de plantes ou d'animaux causant des dommages ou se montrant autrement nuisibles durant la production, la transformation, le stockage, le transport ou la commercialisation des denrées alimentaires, des produits agricoles, du bois et des produits ligneux, des aliments pour animaux, ou qui peut être administrée aux animaux pour combattre les insectes, les arachnides et autres endo ou ecto-parasites.

Le terme comprend les substances destinées à être utilisées comme régulateurs de croissance des plantes, défoliants, agent de dessiccation, comme agent d'éclaircissage des fruits ou pour empêcher la chute prématurée des fruits, ainsi que les substances appliquées sur les cultures, soit avant, soit après la récolte, pour protéger les produits contre la détérioration durant l'entreposage et le transport ».

Le terme pesticide est souvent confondu avec les PPP (également appelés produits phytosanitaires). Les PPP ont été définis par la directive 91/414/CEE comme étant des substances actives et préparations contenant une ou plusieurs substances actives, qui remplissent un ou plusieurs objectifs suivants :

- protéger les végétaux ou les produits végétaux contre tous les organismes nuisibles ou à prévenir leur action ;
- exercer une action sur les processus vitaux des végétaux, pour autant qu'il ne s'agisse pas de substances nutritives (par exemple, les régulateurs de croissance) ;
- assurer la conservation des produits végétaux, sauf si ces substances ou produits font l'objet de dispositions particulières concernant les agents conservateurs ;
- détruire les végétaux indésirables ou e) détruire des parties de végétaux, freiner ou prévenir une croissance indésirable des végétaux.

Les PPP sont destinés uniquement à la protection des plantes, alors que les pesticides sont également utilisés pour protéger les animaux, le bois, et même l'homme en luttant contre des insectes ou parasites pouvant lui être nuisibles.

La protection des cultures à l'aide des PPP est donc un des moyens pour l'agriculteur de lutter contre les ravageurs et ennemis de ses cultures. Il est cependant à noter qu'une protection n'est jamais totale, elle vise plutôt à limiter les pertes. En effet le niveau de perte engendré par des nuisibles sur une production agricole peut être très important sans l'utilisation de PPP (Tableau 2) : par exemple en riziculture, les pertes enregistrées peuvent dépasser 80% (Testud et al, 2007).

Tableau 2 : Pertes engendrées au niveau des cultures avec ou sans protection phytopharmaceutique (données FAOStat, 2010).

<i>Cultures</i>	<i>Pertes totales avec protection (%)</i>	<i>Pertes sans protection des plantes (%)</i>
Blé	34	52
Orge	29	47
Soja	32	59
Coton	38	84
Maïs	38	60
Pomme de terre	41	74
Riz	52	82

3) Consommation de produits phytopharmaceutiques

A) Source de données

Plusieurs sources sont disponibles pour étudier la consommation des PPP (Aubertot et *al.*, 2005) : il est possible de se référer à des rapports d'études publiés par des organismes privés (European Crop Protection Association (ECPA), Union des Industries de la Protection des Plantes (UIPP) et ses homologues dans les autres pays européens, firmes phytopharmaceutiques...) ou publiques (Ministères, Commission des communautés européennes, Food and Agriculture Organization (FAO)...). Les chiffres publiés dans ces rapports sont très souvent estimés à partir des chiffres de vente des principales firmes phytopharmaceutiques. L'utilisation réelle des produits pour une année donnée peut différer des chiffres de vente du fait des stockages ou déstockages effectués par les utilisateurs ainsi que des exportations ou importations vers d'autres pays, en zone frontalière notamment. Les chiffres de vente traduisent également une diversité des utilisations, certes agricoles pour la plupart, mais également domestiques (jardins, espaces verts).

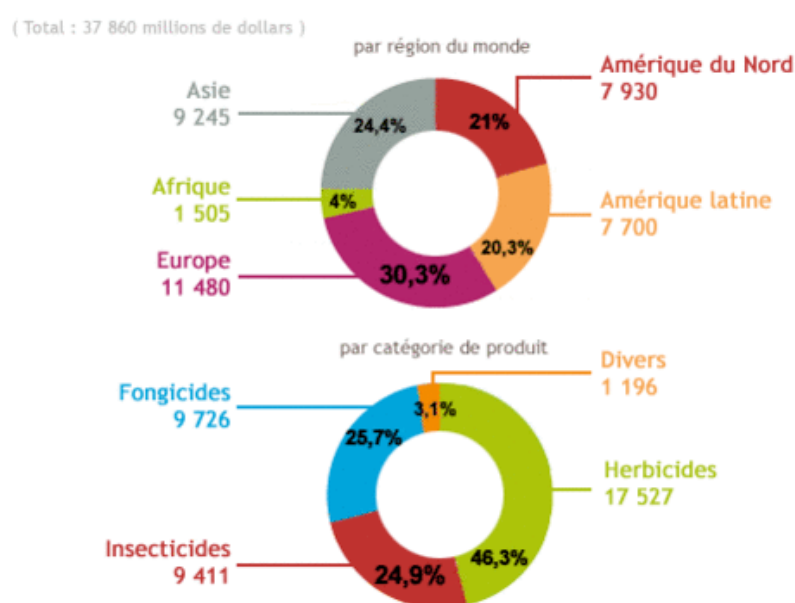
Dans le cas des données Eurostat de la direction des Statistiques de l'Union Européenne, les chiffres sont fournis par l'ECPA regroupant les sept principales firmes vendant des PPP en Europe (Aventis Crop Science, BASF, Syngenta, Bayer, Dupont de Nemours, Dow AgroSciences et Monsanto). A elles seules ces firmes représentent 90% du marché européen des produits de protection des plantes (Eurostat, 2002). Dans le cas de l'UIPP, les chiffres fournis présentent les ventes réalisées par 19 entreprises partenaires, ce qui représente environ 95% du chiffre d'affaires du marché français.

Les données de la Food and Agriculture Organization of the United Nations (FAO, base de données "FAOSTAT") sont obtenues auprès des pays membres par différentes voies : questionnaires, publications nationales et internationales, rapports des représentants de la FAO dans les pays membres, visites. Cependant certaines des données disponibles sont parfois incomplètes.

En France, les chiffres des ventes de PPP destinés à l'agriculture sont publiés par l'UIPP. Ce sont ces chiffres qui seront retranscrits ici.

B) Chiffres clés sur la consommation

En 2008, les ventes de PPP en France atteignent la somme de 2,079 milliards d'euros, soit l'équivalent de 78 600 tonnes de matières actives, plaçant la France au rang de 4^{ème} consommateur mondial derrière les États-Unis, le Brésil et le Japon (Figure 1), et de 1^{er} consommateur européen de PPP (Figure 2). Cependant, par sa consommation rapportée au nombre d'hectares cultivés (hors prairies permanentes), la France occupe le 3^{ème} rang européen avec 5,4 kg/ha/an (UIPP, 2010).



*Figure 1 : Estimation de la consommation mondiale de PPP pour l'année 2009 par région du monde et par catégorie de produits (Consommation totale : 37860 millions de dollars).
Source : UIPP.*

L'évolution des ventes de PPP mis sur le marché français en 2009 indique un retrait global de 3 %, alors qu'une croissance de 14% était observée en 2008. Les ventes de fongicides sont restées stables (+ 1,6%), celles d'herbicides ont baissé de 7,5%, tandis que les ventes d'insecticides sont en hausse de 11,9% (UIPP, 2010).

Cependant, en France entre 2000 et 2008, l'évolution des tonnages annuels montre une diminution globale de l'utilisation des PPP, malgré les augmentations observées en 2007 et 2008, puisque l'on passe de près de 100 000 tonnes à 78 900 tonnes par an entre 2001 et 2008 (**Erreur ! Source du renvoi introuvable.**).

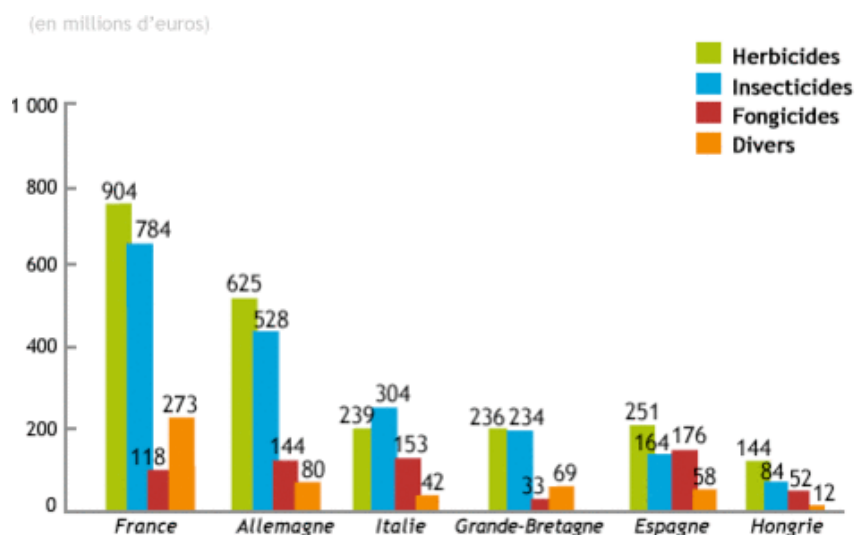


Figure 2 : Principaux marchés phytopharmaceutiques en Europe en 2008. Source : UIPP.

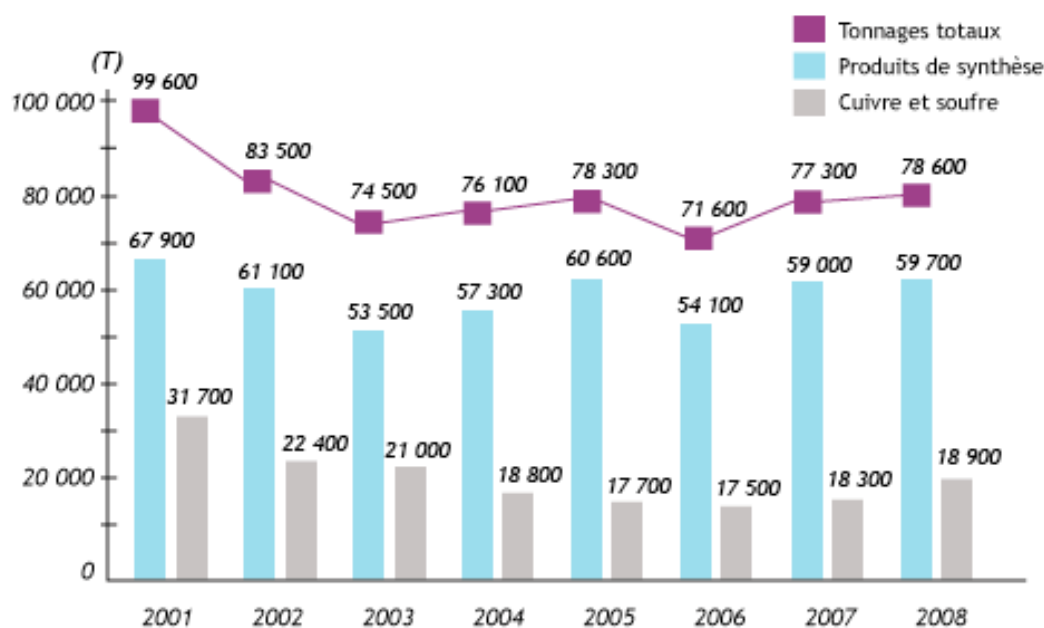


Figure 3 : Evolution des tonnages de substances actives vendues en France entre 2001 et 2008. Source : UIPP.

Cette tendance résulterait de plusieurs facteurs :

- Tout d'abord la dégradation de la situation financière des agriculteurs, pour quasiment l'ensemble des filières, entraîne une recherche approfondie d'économies, se traduisant entre autre par un moindre recours à la protection phytopharmaceutique.

- Parallèlement, des efforts sont fournis pour développer une utilisation raisonnée des PPP, avec notamment le développement et la diffusion de méthodes d'observation des parasites et d'outils d'aide à la décision, de plus en plus utilisés par les agriculteurs.

- L'interdiction d'usage de molécules appliquées à de fortes quantités par hectare et la réduction des doses appliquées ont également contribué à cette observation. En outre, l'usage de cuivre et de soufre a fortement réduit (-40%).

- Enfin avec le plan Ecophyto, de nombreuses substances chimiques ont été réévaluées et retirées du marché ; d'autres méthodes de lutte que la lutte chimique peuvent alors être envisagées pour pallier au retrait de certains PPP.

Concernant le marché mondial, le chiffre d'affaire annuel se situe à 37 860 millions de dollars en 2009. L'évolution de ce chiffre montre une augmentation globale de l'utilisation des PPP depuis le début des années 2000, notamment ces dernières années à partir de 2006 (Figure 4).



Figure 4 : Evolution du chiffre d'affaire du marché mondial de 1990 à 2009. Source : UIPP.

Si l'on observe en particulier l'évolution du marché mondial de 2006 à 2009 en fonction des grandes régions du monde (Figure 5), on observe une forte augmentation de la consommation de PPP, à la fois en Europe, Asie et Amérique latine.

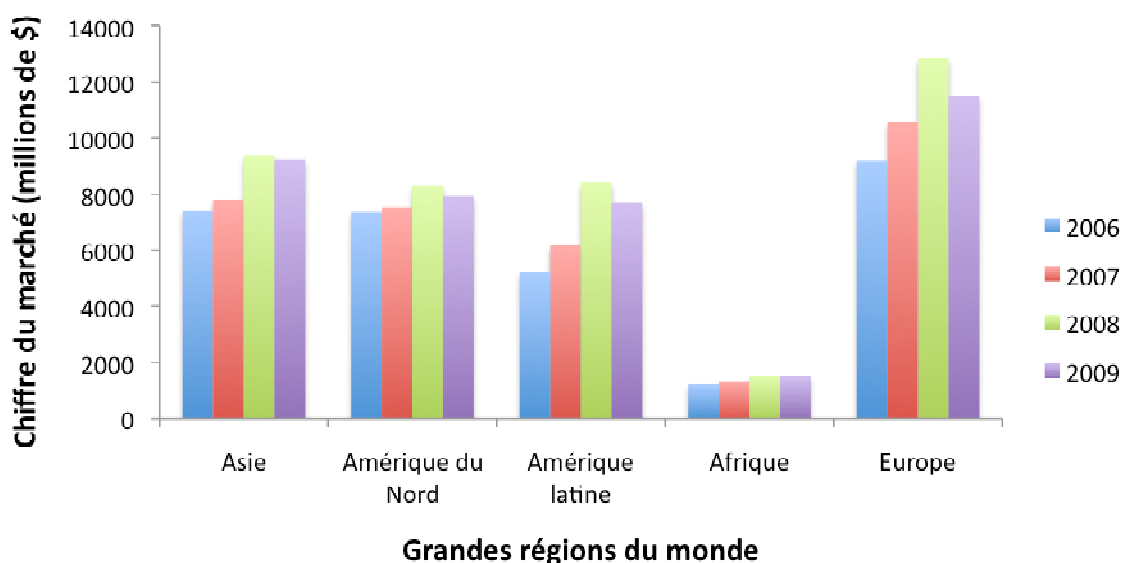


Figure 5 : Evolution du chiffre d'affaire mondial entre 2006 et 2009 suivant les grandes régions du monde. Source : UIPP.

En Europe et en Amérique du Nord, les herbicides représentent 70 à 80% des produits utilisés (notamment à cause de la forte augmentation des cultures de maïs) tandis que sous les tropiques, 50% des produits appliqués sont des insecticides. La diversification des cultures, avec l'amélioration du niveau de vie dans certains pays, modifie également cet équilibre, ainsi la Chine a converti l'équivalent de la surface de l'Angleterre de rizières en cultures maraîchères, entraînant une diversification des produits mis en œuvre (site internet de l'ORP).

De plus ces dernières années, le Brésil et l'Argentine ont multiplié les surfaces cultivées pour les biocarburant, ou encore le soja pour l'alimentation animale, expliquant probablement la forte hausse de la consommation de PPP.

4) Différentes classes de produits phytopharmaceutiques

Les PPP sont en général spécifiques d'une classe de nuisibles, et c'est en fonction de leur cible qu'ils sont listés dans l'*Index Phytopharmaceutique*, qui répertorie la majorité des spécialités commerciales disponibles en France. Il existe principalement trois grandes familles chimiques qui sont les herbicides, les insecticides, et les fongicides (ACTA, 2010 ; REGNAULT-ROGER, 2005).

A) Type d'activité

Les herbicides, les fongicides et les insecticides peuvent être désignés selon leur mode d'action sur les organismes indésirables (Tableau 3).

Tableau 3 : Mode d'action des herbicides, fongicides et insecticides. Source :
<http://www.mddep.gouv.qc.ca/pesticides/apropos.htm>

Herbicide	
De contact	Agit sur les parties de la plante avec lesquelles il entre en contact.
Systémique	Absorbé par la plante, se déplace à l'intérieur de celle-ci.
Sélectif	Ne contrôle que certaines plantes parmi celles qui sont traitées.
De pré-levée	Action sur la graine pour empêcher sa germination.
De post-levée	Action sur la plante émergée.
Non-sélectif	Contrôle toutes les plantes traitées.
Résiduaire	Se dégrade lentement et contrôle les plantes pour une longue période.
Non-résiduaire	Est rapidement inactif après son application et ne contrôle les plantes que sur une courte période.
Fongicide	
Préventif	Protège la plante en empêchant que la maladie se développe.
Curatif	Réprime une maladie qui est déjà développée.
Insecticide	
De contact	Agit lorsque l'insecte entre en contact avec le produit.
D'inhalation	Agit lorsque l'insecte respire le produit.
D'ingestion	Agit lorsque l'insecte se nourrit du produit.

B) Herbicides

1) Définition

Les herbicides sont des substances chargées de ralentir la croissance ou de détruire les plantes cibles, nommées adventices ou mauvaises herbes. Les plantes adventices sont considérées comme ennemis des cultures car elles entrent en compétition avec la culture elle-même pour la ressource organique et minérale du sol, l'eau, l'espace et la lumière. Cette définition inclue également les repousses de cultures (repousses de colza, pommes de terre, tournesols, ...) à l'endroit où elles sont indésirables, c'est à dire dans les cultures qui suivent. Les herbicides peuvent agir dans le sol au niveau des racines ou directement sur feuilles.

2) Classification par mode d'action

Les herbicides possèdent différents sites d'actions sur les plantes (Tableau 4):

- perturbateurs de la photosynthèse
- perméabilisants de la membrane cellulaire
- perturbateurs de la croissance : inhibition de la division cellulaire, perturbation de l'élongation, inhibiteurs de la synthèse de la cellulose
- inhibiteurs de la synthèse des lipides
- inhibiteurs de la synthèse d'acide aminés
- inhibiteurs de la synthèse de pigments

Tableau 4 : Cibles et modes d'action des herbicides. Source : Herbicide Resistance Action Comitee.

www.hracglobal.com

A	(1)	Lipid synthesis inhibition (inh. of ACCase)	H	(10)	Inhibitor of glutamine synthetase
B	(2)	Inhibition of ALS (branched chain amino acid synthesis)	I	(18)	Inhibition of DHP
C	(5, 6, 7)	Inhibition of photosynthesis PS II	K₁	(3)	Inhibition of microtubule assembly
D	(22)	PS I electron diversion	K₂	(23)	Inhibition of microtubule organisation
E	(14)	Inhibition of protoporphyrinogen oxidase	K₃	(15)	Inhibition of cell division (VLCFA)
F		Inhibition of pigment synthesis (bleaching)	L	(20, 21)	Inhibition of cellulose synthesis
F₁	(12)	Inhibition of PDS	M	(24)	Uncoupler of oxidative phosphorylation
F₂	(27)	Inhibition of 4-HPPD	N	(8, 26)	Inhibition of lipid synthesis (not ACCase)
F₃	(11, 13)	Unknown target	O	(4)	Synthetic auxin
F₄		Inhibition of DOXP synthase	P	(19)	Auxin transport inhibition
G	(9)	Inhibition of EPSP synthase	Z	(17, 25)	Unknown mode of action

() WSSA Group

A free copy of this poster can be downloaded from www.hracglobal.com

Designed and produced by Syngenta 2010

2.a) *Perturbation de la photosynthèse*

La photosynthèse est un processus bioénergétique qui permet aux plantes de synthétiser de la matière organique en exploitant la lumière du soleil. L'énergie lumineuse absorbée par la chlorophylle est utilisée pour le transfert d'électrons dans une chaîne, aboutissant à la réduction de NADP^+ en NADPH ainsi que la production d'énergie sous forme d'ATP, ce qui

permet à la plante de synthétiser de la matière organique. Cette chaîne de transfert d'électrons comprend des ensembles protéiques, les photosystèmes I et II (PS I et PS II), qui sont les cibles de ce type d'herbicides.

La perturbation de la photosynthèse se fait au niveau de 2 cibles (Figure 6) :

- Le PS II (**cible C**) : ce sont les familles des benzothiadiazones, phenylcarbammates, hydroxybenzonitriles, phényl-pyridazines, pyridazinones, triazines, triazinones, uraciles, urées substituées. Ces produits bloquent le transfert d'électrons au niveau du PSII, dont la conséquence est l'arrêt de synthèse de composés sucrés, ainsi que des réactions de photo-oxydation provoquées par un état excité de la chlorophylle et de la production de formes réactives de l'oxygène, amenant à la mort des cellules.

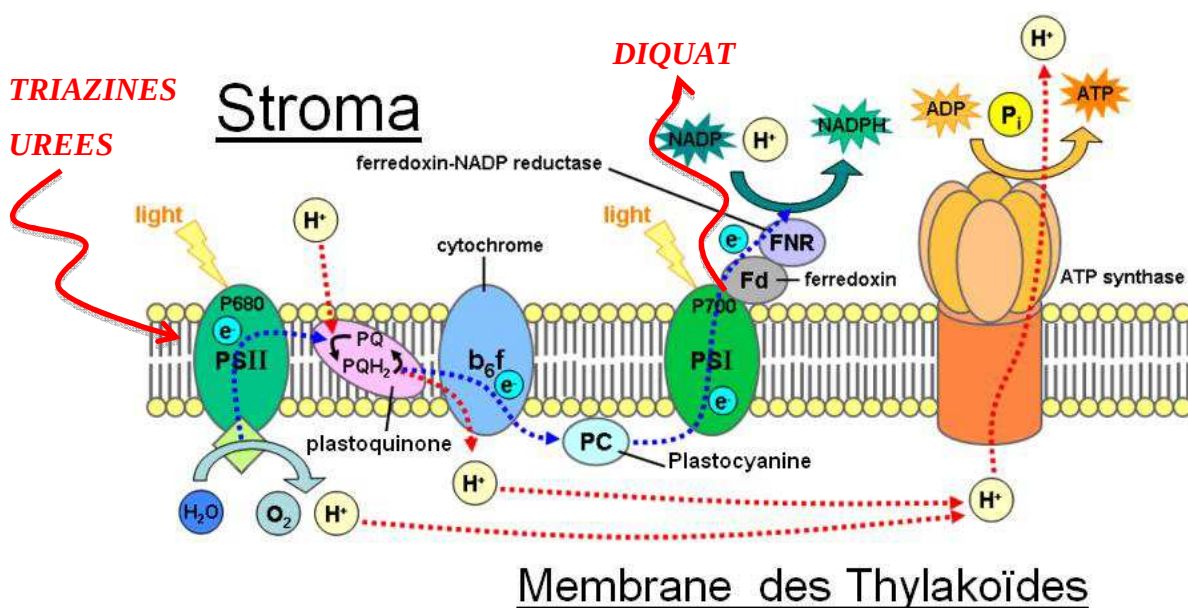


Figure 6 : Sites d'action des herbicides agissant sur la photosynthèse. Source : http://fr.wikiversity.org/wiki/Photosynth%C3%A8se/R%C3%A9actions_photochimiques

- La protéine PsaC du PS I (**cible D**), qui normalement réduit la ferredoxine : la famille des bipyridiles avec le diquat agissent sur cette protéine, ils entrent en compétition avec la ferredoxine et sont réduits par la protéine PsaC, créant ainsi beaucoup d'ions superoxydes ainsi que du peroxyde d'hydrogène. Ces espèces chimiques sont hautement réactives et vont détruire rapidement les cellules de la plante.

2.b) Perméabilisation des membranes

Les phénols nitrés ou oxynils perméabilisent les membranes végétales aux ions H^+ (**cible M**), membranes cellulaires et aussi mitochondriales (Figure 7). La synthèse d'ATP n'est donc plus possible, le pH de la cellule ne peut plus être régulé, la cellule meurt rapidement.

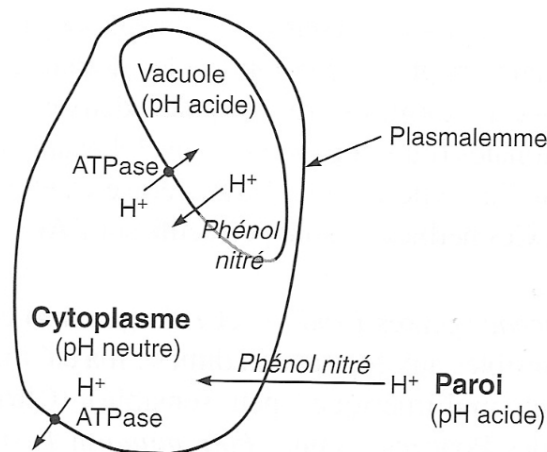


Figure 7 : Perméabilisation des membranes cellulaires par les phénols nitrés. Source : REGNAULT-ROGER C. et al, 2005.

Cependant ces produits peuvent exercer une action similaire chez les mammifères, ce pourquoi ils ont été retirés du marché.

2.c) Inhibition de la synthèse de la cellulose

Deux herbicides, l'isoxaben (famille des benzamides) et le dichlobénil (famille des benzonitriles), inhibent la synthèse de la cellulose de la paroi pecto-cellulosique (**cible L**). La plante ne peut pas se développer, elle ne peut assurer son maintien ni l'absorption et le transport des substances essentielles.

2.d) Blocage de la synthèse des lipides

Deux familles assez récentes, les aryloxyphénoxypropionates (ou "FOPS" : diclofop-méthyl, fluazifopbutyl...) et les cyclohexane-diones (ou "DIMES" : cléthodime, cycloxydime...) inhibent l'acétylcoenzyme A carboxylase (ACCase : **cible A** ; Figure 8), intervenant dans les étapes initiales de la synthèse des acides gras. N'agissant que sur la forme

de l'enzyme présente chez les graminées, ils présentent une sélectivité remarquable sur les cultures dicotylédones.

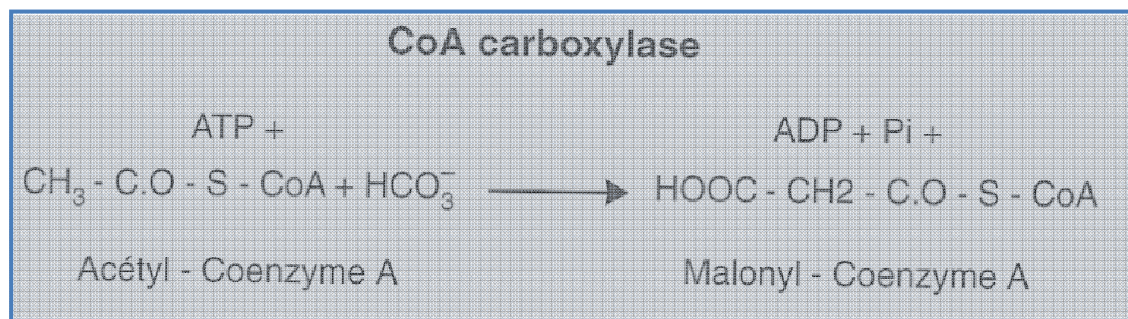


Figure 8 : Réaction catalysée par l'acétyl-coenzyme A carboxylase. Source : REGNAULT-ROGER C. et al, 2005.

La synthèse des lipides peut aussi être bloquée au niveau des élongases (**cibles N et K3**), lipides précurseurs des cires cuticulaires, de la subérine, et des gibbérellines. Les familles des benzofuranes et les thiocarbamates agissent sur la **cible N**, et les acétamides, chloroacétamides, et oxyacétamides agissent sur la **cible K3**.

2.e) Inhibition de la synthèse d'acides aminés

Plusieurs mécanismes sont possibles pour empêcher la synthèse des acides aminés des plantes :

- Inhibiteurs de la glutamine synthétase (GS : **cible H**) : la famille des acides phosphoniques (comme le glufosinate-ammonium) inhibent l'enzyme GS conduisant à la synthèse de la glutamine à partir d'ammonium et de glutamate, entraînant une intoxication ammoniacale.

- Inhibiteurs de la synthèse des acides aminés aromatiques (**cible G**) : le glyphosate inhibe la énoypyruvylshikimate-3-phosphate synthase (EPSP), perturbant la synthèse des protéines et provoquant un jaunissement des feuilles. L'EPSP intervient dans la synthèse d'acides aminés aromatiques, son blocage se traduit par un arrêt de la production de protéines, avec des répercussions physiologiques diverses, par exemple le tryptophane se trouve dans la voie de synthèse de l'auxine (phytohormone de croissance), la phénylalanine sert à la

production de lignine, qui sert au soutien de la plante (Figure 9). Le sulfosate est un produit récent voisin du glyphosate dont l'action est similaire.

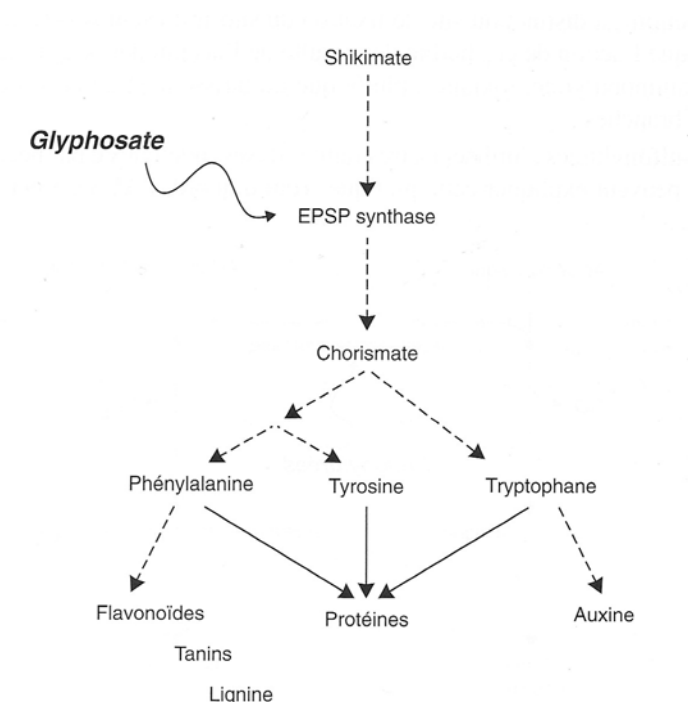


Figure 9 : Site d'action du glyphosate dans la voie du shikimate. Source : REGNAULT-ROGER C. et al, 2005.

- Inhibiteurs de l'acétolactate synthase (ALS ; **cible B**) : plusieurs familles de produits agissent sur l'ALS ou l'acétohydroxyacide-synthétase (AHAS), inhibant la synthèse de la valine, leucine et isoleucine. Ces produits agissent à très faible dose car l'ALS est une enzyme peu abondante dans les végétaux. Il s'agit tout d'abord des sulfonyles (chlorsulfuron, flazasulfuron...), famille déjà ancienne, à nombreuses matières actives, et encore en expansion ; le propoxycarbazone, récent, appartient à une famille très proche. Les imidazolinones (imazamox) et les triazolopyrimidines (florasulam, métosulam...) sont des familles récentes aux propriétés similaires. D'une manière générale ces produits sont peu adsorbés par le sol, donc très mobiles : seule une application à faible dose permet d'éviter une contamination importante des eaux.

2.f) Inhibition de la synthèse des pigments

Il existe plusieurs sites d'action inhibant la synthèse des pigments :

- Inhibition de la synthèse des caroténoïdes (**cibles F**) : les caroténoïdes ont un rôle protecteur vis-à-vis des chloroplastes en neutralisant l'état excité de la chlorophylle sous l'effet des photons, ainsi qu'un rôle de collecteur de lumière en transférant à la chlorophylle l'énergie lumineuse collectée dans les gammes du spectre lumineux situées entre le violet et le rouge. Les plantes traitées présentent donc des tissus albinos par manque de chlorophylle et ne sont plus aptes à réaliser la photosynthèse. La synthèse de caroténoïdes peut être perturbée en plusieurs sites dans la voie de synthèse : la **cible F1** est la phytoène désaturase (PDS), la **cible F2** est la 4-hydroxyphénylpyruvate dioxygénase (HPPD), et la **cible F3** regroupe des produits bloquant la synthèse des caroténoïdes mais dont la cible biochimique n'est pas connue avec précision.

- Inhibition de la protoporphyrinogène oxydase (**cible E**) : l'action toxique résulte de l'accumulation de protoporphyrine IX, qui sous l'action de la lumière produit des espèces activées de l'oxygène (réaction de photo-oxydation) aboutissant à la mort de la cellule. Les familles possédant ce mode d'action sont les diphényl-éthers, N-phénylphthalimides, oxadiazoles, phénylpyrazoles, et triazolinones.

2.g) Perturbation de la division cellulaire (cible K1)

Les dinitroanilines, benzamides et pyridines se fixent sur l' α -tubuline, empêchant sa polymérisation en microtubules. Ces derniers étant essentiels à la migration des chromosomes lors de la division cellulaire, elle ne peut plus se dérouler normalement. Cependant ces herbicides sont sélectifs des végétaux car ils se fixent mal sur la tubuline des mammifères et donc peu toxiques pour eux.

2.h) Perturbation de la régulation de l'auxine (cible O)

Les herbicides auxiniques sont des anti-dicotylédones de post-levée, car ils agissent sur la prolifération des cellules du cambium et occasionnent des perturbations de croissance. Les plantes monocotylédones ne possèdent pas de cambium, d'où l'absence d'effet sur ces dernières. Des phénomènes de courbure de tige en croissance sont observés, ainsi que l'épaississement des tiges. De plus les tissus cambiaux sont situés près des vaisseaux conducteurs, et leur prolifération entraîne une compression de ces vaisseaux et déprime les

mouvement de sève dans la plante. Les acides phénoxy-alcanoïques, acides benzoïques, acides picoliniques et acides quinoléine carboxyliques possèdent ces propriétés.

2.i) *Perturbation du transport de l'auxine (cible P)*

Le naptalame est un inhibiteur du transport de l'auxine. Il inverse aussi le géotropisme. Cependant il a été retiré du marché en 2007.

2.j) *Inhibition de la 7,8-dihydroptéroate synthase (DHP : cible I)*

L'asulame (famille des carbamates) inhibe la DHP, qui prend part à la synthèse d'acide folique. Cet acide est impliqué dans la synthèse des bases puriques et pyrimidiques et de certains acides aminés.

Ainsi il existe de nombreux sites d'action pour les herbicides, la plus part étant sélectifs des végétaux par action spécifique au niveau d'enzymes, voies de synthèses, ou compartiments cellulaires propres aux végétaux, limitant ainsi les risques de toxicité directe des produits chez l'homme.

C) Fongicides

1) Définition

Les fongicides agricoles permettent de combattre les champignons phytopathogènes susceptibles de provoquer des dégâts sur les plantes cultivées et les récoltes. Les pertes potentielles provoquées par les maladies fongiques sont estimées entre 10 et 30%. En dehors des effets quantitatifs, il existe des champignons pouvant affecter les qualités des productions végétales comme la présence de mycotoxines toxiques pour l'homme, ou des altérations organoleptiques comme la présence de *Botrytis cinerea* sur le raisin.

2) Classification par mode d'action

Pour fonctionner, toute cellule animale ou végétale a besoin :

- **d'énergie**, grâce au processus respiratoire fournissant de l'ATP.
- **d'échanges avec le milieu extracellulaire** : la perméabilité membranaire permet de réguler les entrées et sorties d'eau et de substances nutritives à travers la membrane cellulaire.
- **de se diviser** : le phénomène de division cellulaire (mitose et méiose) permet la croissance et la reproduction de l'organisme.

Toute atteinte à l'un de ces trois phénomènes vitaux va donc provoquer des perturbations dans la cellule, se traduisant par l'arrêt provisoire du fonctionnement de la cellule fongique (produit **fongistatique**) ou bien par la mort du champignon (produit **fongicide**).

Ainsi il existe des fongicides affectant le processus respiratoire, des fongicides affectant la biosynthèse de chitine, des mélanines, des stérols, des acides nucléiques, et enfin des fongicides agissant sur les microtubules.

2.a) *Fongicides affectant le processus respiratoire*

Ces fongicides agissent sur différentes étapes du catabolisme oxydatif de molécules organiques (glucides, lipides), processus servant à générer de l'énergie pour la cellule sous forme d'ATP (Figure 10). De nombreuses molécules affectent en particulier la chaîne respiratoire mitochondriale, constituée d'une série de transporteurs d'électrons. Ces molécules sont capables d'inhiber la germination des spores des champignons, de bloquer l'élongation du filament mycélien, et aussi d'immobiliser les zoospores des oomycètes (groupe comprenant les mildious).

Il existe des fongicides à effets multiples, dits multisites ; ceux-ci peuvent être minéraux ou de synthèse. A l'inverse d'autres fongicides n'agissent que sur une cible, ce sont des fongicides unisites.

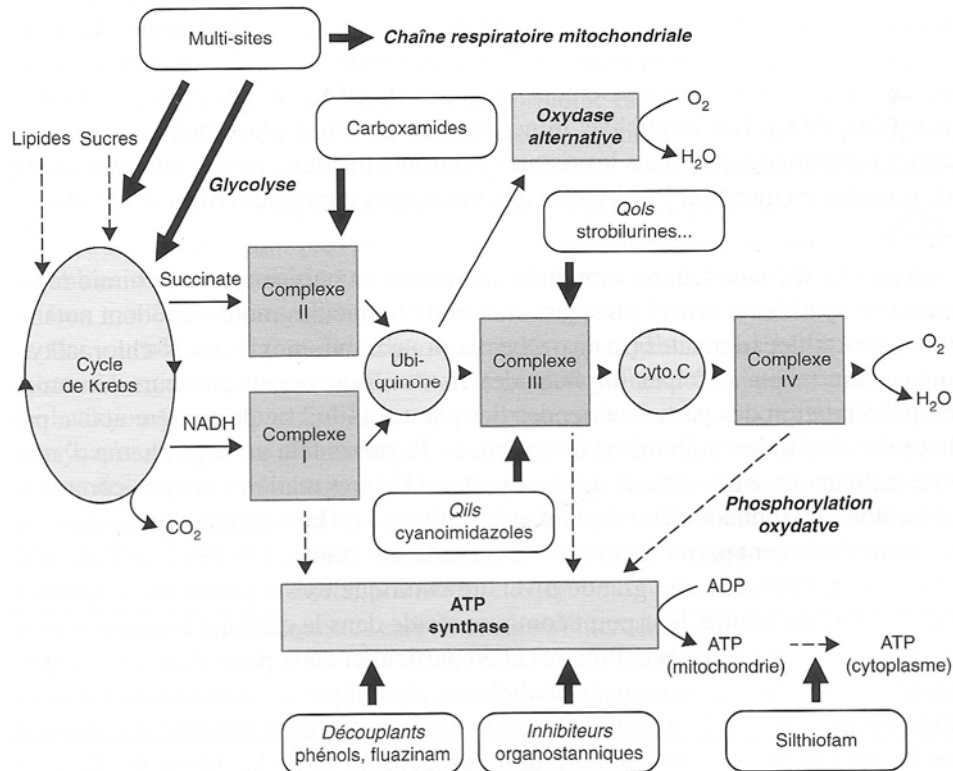


Figure 10 : Cible des fongicides affectant les processus respiratoires. Source : REGNAULT-ROGER C. et al, 2005.

- Fongicides multisites :

➤ Fongicides minéraux

Les fongicides multisites ont la capacité d'interagir avec de nombreux constituants cellulaires, en particuliers avec ceux possédant des groupements thiols ou -SH. Cet effet implique un blocage de la consommation d'oxygène, du catabolisme des substances de réserve des spores (lipides, sucres) et de la production d'énergie.

Parmi les fongicides multisites minéraux, le cuivre se complexe avec les groupements thiols des enzymes respiratoires du cycle de Krebs ainsi que sur les complexes II et III de la chaîne respiratoire, empêchant la production d'ATP (par exemple la coenzyme A déshydrogénase).

Le soufre a une action un peu différente, il pénètre dans les cellules fongiques, est réduit en dihydrogène sulfuré H₂S qui est un poison respiratoire mortel pour la cellule fongique.

➤ *Fongicides de synthèse*

Ces fongicides regroupent les familles suivantes :

- les dithiocarbamates ; ceux-ci interagissent avec les enzymes respiratoires métalliques, il y a chélation entre le fongicide et le métal de l'enzyme respiratoire, formant des complexes de grande taille.
- les sulfénides ont un groupe thiophosgène qui interagit avec le groupement thiol des enzymes respiratoires.
- les quinones et les hydroxyquinones affectent également les processus respiratoires des cellules fongiques mais ont un mode d'action moins bien connu.

D'une manière générale, les fongicides multisites inhibent la germination des spores, corrélée avec l'inhibition de la respiration, due au blocage d'enzymes ou coenzymes à groupement thiols. Ils sont faiblement toxiques pour l'homme du fait de leur interaction avec le glutathion, qui conduit à leur dégradation.

- Fongicides unisites :

➤ *Inhibiteurs du complexe II mitochondrial :*

Les crotonalinides (plus généralement les carboxamides) agissent sur la coenzyme Q réductase, qui est un des composant de la succinase déshydrogénase, enzyme du le complexe II de la chaîne respiratoire mitochondriale.

➤ *Inhibiteurs du complexe III mitochondrial :*

Le complexe III ou cytochrome bc1 assure au sein de la chaîne respiratoire mitochondriale le transfert des électrons du coenzyme Q au cytochrome c. Il comporte une dizaine de protéines dont le cytochrome b, qui possède deux sites de fixation pour le coenzyme Q : l'un situé sur la face interne de la membrane mitochondriale (Qi), et l'autre sur la face externe (Qo). Suivant que les inhibiteurs du complexe III mitochondrial se fixe sur le site interne ou externe, ils sont appelés respectivement QiI ou QoI.

Dans le groupe des QoI sont classés les familles des strobilurines, imidazolinones, et oxazolidinediones. Les strobilurines sont des molécules de synthèse inspirées de la strobilurine A, substance naturelle produite par un champignon forestier, *Strobilurus tenacellus*. Ces molécules ont fortement été utilisées, et de nombreuses résistances se sont développées face à elles.

Dans le groupe des QiI se trouvent une cyanoimidazole, la cyasofamide. Aucune résistance n'a été décelée contre le produit.

➤ *Fongicides affectant la biodisponibilité de l'ATP :*

Le silthiofam empêche le transfert de l'ATP des mitochondries vers le cytoplasme, mais a une action limitée à une seule souche fongique responsable du piétin-échaudage du blé.

Les agents découplant affectent la phosphorylation oxydative de la chaîne respiratoire en perméabilisant les membranes mitochondriales aux protons. On trouve le fluazinam et le meptyldinocap. Le fluanizam est faiblement toxique pour les vertébrés, du fait de sa rapide détoxification par le glutathion.

2.b) *Fongicides affectant les biosynthèses*

- **Fongicides affectant la constitution des parois**

➤ *Inhibiteurs de la biosynthèse de la chitine :*

La famille des organophosphorés inhibent la chitine synthase présente chez les végétaux, mais agissent également comme insecticides car cette même hormone est présente chez les insectes.

➤ *Inhibiteurs de la biosynthèse de mélanines :*

Les mélanines sont des pigments noirs polyphénoliques synthétisés par de nombreux organismes dont les champignons. Certains champignons, avec un défaut de mélanisation, ne sont plus capables de produire d'hyphes permettant d'infecter les cellules épidermiques des plantes hôtes. Ces fongicides ont donc une activité anti-pénétrante.

- Fongicides affectant la constitution des membranes

➤ *Inhibiteurs de la biosynthèse de stérols :*

Les stérols sont des composés essentiels des membranes cellulaires, dont ils régulent la fluidité. Les inhibiteurs de la biosynthèse de stérols (IBS) agissent à plusieurs niveaux :

- les inhibiteurs de la demethylase (DMI) (famille des imidazoles, pyridines, pyrimidines et triazoles) inhibent la C 14 déméthylase.
- les amines (morpholines et pipéridines) inhibent la C 8-7 isomérase, et/ou C 14 réductase.
- les hydroxyanilides inhibent la C 4 déméthylase.

L'élongation du filament mycélien ne peut pas se poursuivre, le champignon ne peut pas croître.

- Fongicides affectant la synthèse des acides nucléiques

Dans cette catégorie se trouvent des fongicides inhibant la biosynthèse d'ARN, soit par inhibition de l'ARN polymérase I (phénylamides) soit par inhibition de l'adénosine désaminase I (hydroxypyrimidines). Il existe également des produits bloquant la synthèse d'ADN (isoxazoles).

- Fongicides affectant la biosynthèse d'acides aminés

Le cyprodinil, le mépanipirim et le pyriméthanil sont trois anilinopyrimidines efficaces notamment contre la pourriture grise et la tavelure des arbres fruitiers. Ces produits inhiberaient la biosynthèse de la méthionine.

- Fongicides affectant la biosynthèse de glucides

Les dicarboximides, le fludioxonil et le toclofos-méthyl (hétérocycles azotés) perturberaient l'osmorégulation, en entraînant une accumulation cytoplasmique de polyols (inositol, glycérol, mannitol). La cible serait une protéine kinase impliquée dans l'osmorégulation. Les hyphes des champignons atteints subissent des altérations physiologiques du type ramification, renflement, éclatement.

2.c) Fongicides agissant sur les microtubules

Les familles des benzamides, phénylcarbamates et benzimidazoles se fixent sur la β -tubuline, empêchant la polymérisation de l' α avec la β tubuline. Les phénylurées agissent également sur les microtubules, mais la cible est inconnue.

Chez les champignons, les substances interférant avec la formation et le fonctionnement des microtubules entraînent un arrêt de l'élongation des hyphes et induisent d'importantes déformations.

En conclusion, les fongicides constituent un moyen efficace de lutte contre les maladies majeures des plantes cultivées. Cependant pour que ces produits puissent être encore utilisés, ils ne doivent pas présenter d'effets néfastes pour le manipulateur, le consommateur, et l'environnement. Du fait de leur interaction avec des cibles présentes aussi chez l'homme et les mammifères, certains produits, trop toxiques, ont été retirés du marché. Les nouvelles substances développées tendent donc à être sélectifs de cibles propres aux champignons, afin d'en limiter la toxicité.

Toutefois des phénomènes de résistance sont apparus ces dernières années, liés à l'utilisation accrue de certains fongicides (notamment les strobilurines), rendant désuète leur utilisation.

D) Insecticides

1) Définition

Les insecticides sont des substances actives ayant la propriété de tuer les insectes, leurs larves et/ou leurs œufs. Les insecticides organiques de synthèse sont des molécules carbonées, synthétisées, et se distinguent des insecticides inorganiques ou minéraux. Parmi les insecticides organiques, trois grandes familles se distinguent : les organophosphorés, groupe existant depuis 1944, dont de nombreuses molécules ont été retirées du marché à cause de leur toxicité ; les carbamates, groupe important comprenant également beaucoup de fongicides et

d'herbicides ; enfin les pyréthrinoïdes de synthèse, qui présentent une toxicité moindre que les organophosphorés et les carbamates, et s'emploient à faible dose.

Ces produits relèvent, pour leur majorité, d'un usage ancien, soit parce qu'ils sont tombés en désuétude, ou parce qu'ils ont été retiré du marché car trop toxique.

De ce fait, la recherche s'est fortement orientée vers la mise au point de molécules nouvelles plus respectueuses de l'environnement et non toxiques pour les mammifères. Il existe des méthodes de lutttes biologiques pour lutter contre les insectes ravageurs des cultures :

- les entomophages et acarophages : le principe de cette lutte biologique est la régulation des populations de ravageurs de culture par l'utilisation de leurs parasites ou prédateurs naturels. Les prédateurs peuvent être d'autres insectes, mais aussi des oiseaux ou animaux.
- les médiateurs chimiques induisant une confusion sexuelle (lâcher de phéromones sexuelles qui désorientent l'un des deux sexes et empêchent les insectes de trouver leurs partenaires).
- des préparations virales, spécifiques d'un insecte et non toxiques pour l'homme et les mammifères ainsi que pour les insectes utiles.

Ces méthodes de lutte semblent présenter une moindre nocivité pour l'homme du fait de leur caractère biologique.

2) Classification par mode d'action

2.a) Action sur le système nerveux

La neurotoxicité de ces insecticides se manifeste par le blocage de la propagation de l'influx nerveux au niveau des neurones et des synapses, tant au niveau du système nerveux central que périphérique. Les symptômes d'intoxication par les substances neurotoxiques sont les suivants : période de latence, hyperexcitation, manque de coordination, tremblements, convulsions, prostration, mort.

- Action sur la transmission axonale de l'influx nerveux

La transmission de l'influx nerveux est possible grâce à une différence de potentiel de part et d'autre de la membrane axonale, maintenue par des différences de concentrations en ions Na^+ , K^+ et Cl^- , intra et extracellulaires.

La famille des organochlorés (un des précurseurs étant le DDT, très toxique pour l'homme et retiré du marché en 1973) avec le dicofol, et les pyréthrénoïdes de synthèse sont considérés comme des « poisons axoniques », ils se fixent sur les canaux à sodium et en perturbent le fonctionnement. Les organochlorés ralentissent ou bloquent l'ouverture du canal à Na^+ , perturbent la sortie de K^+ , et inhibent l'ATPase associée au fonctionnement de la pompe Na/K chargée de réguler les concentrations de sodium et de calcium dans la cellule axonale. Ces phénomènes ont pour conséquence de prolonger le potentiel d'action nerveux, ce qui provoque une contraction permanente des muscles, des convulsions et la mort.

Les pyréthrénoïdes de synthèse se fixent également sur les canaux à Na^+ mais sur un site différent, qui dans ce cas provoque soit un trémor et une hyperexcitabilité, soit une incoordination des mouvements.

Les oxadiazines (avec l'indoxacarbe) perturbent de la même manière le système nerveux en bloquant les échanges de sodium.

- Action sur les synapses et les neuromédiateurs

Les organophosphorés et carbamates agissent au niveau des synapses cholinergiques en inhibant le fonctionnement de l'acétylcholine estérase, l'enzyme de dégradation de l'acétylcholine. L'acétylcholine s'accumule donc dans l'espace inter-synaptique et provoque une hyperexcitation menant à la mort.

Les néonicotinoïdes, chloronicotiniles, spinosoïdes et la nicotine ont une action similaire car ce sont des agonistes du récepteur cholinergique : ils miment l'action de l'acétylcholine en se fixant sur les récepteurs post-synaptiques des synapses cholinergiques, et de ce fait provoquent une hyperstimulation suivie d'une dépression affectant le système végétatif, les nerfs moteurs des muscles striés, et le système nerveux central (Figure 11).

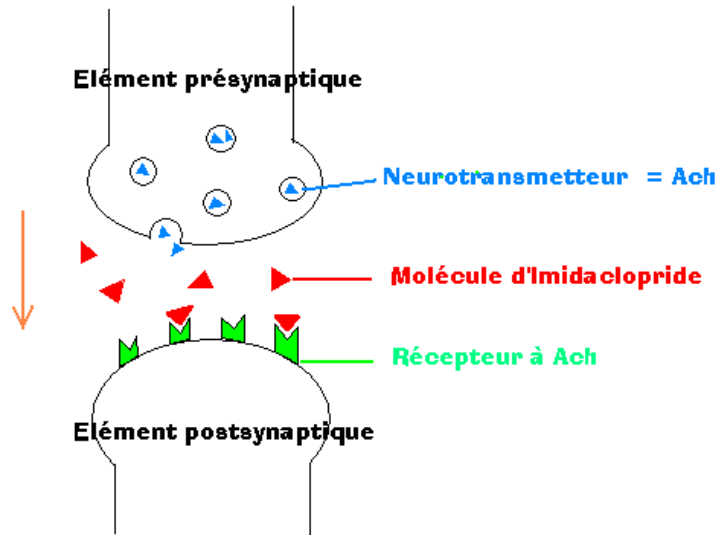


Figure 11 : Action de l'imidaclopride, un néonicotinoïde. Source : <http://taste.versailles.inra.fr/inapg/aphidsmania/agriculture/imidaclopride.htm>

L'action des insecticides peut aussi se faire sur les synapses inhibitrices, comme les synapses GABAergiques, par inhibition compétitive au niveau du site de liaison du GABA, comme les phénylpyrazoles (fipronil).

Les avermectines (avermectin) bloquent également l'activité électrique au niveau des nerfs et des muscles des invertébrés en augmentant de manière irréversible la conductance aux ions Cl^- ; ces molécules se fixent aussi sur les récepteurs au glutamate, principal neurotransmetteur excitateur du cerveau. Les milbémécines (milbémectines) perturbent les canaux chlorures GABAergiques.

Enfin les pyridine-azométhrines (pymétozine) et pyridine-carboxamide (flocanimide) déclenchent une libération de sérotonine au niveau des neurones sérotoninergiques, et la stimulation de ces neurones provoque l'inhibition de la prise alimentaire. Les insectes visés meurent d'inanition et de déshydratation au bout de quelques jours.

2.b) Action sur le système respiratoire

Les familles des quinazolines (fenazaquin), des pyridazinones (pyridabène), des pyrazol-carboxamides (tébufenpyrad) et des phénoxy-pyrazoles (fenpyroximate) sont des inhibiteurs

du site I de la chaîne mitochondriale (coenzyme Q oxydo-réductase) tandis que l'hydraméthylnon inhibe le complexe cytochrome bc₁.

Une autre cible biochimique du système respiratoire cellulaire est la phosphorylation oxydative : les dérivés stanniques (qui comprennent de l'étain) inhibent la phosphorylation oxydative.

2.c) Régulateurs de croissance des insectes

- Perturbateurs de mue

Parmi ces produits se trouvent des analogues et mimétiques des hormones juvéniles (fénoxycarbe et pyriproxifène) : ils ont une structure analogue à celle des hormones juvéniles et agissent en perturbant la physiologie de reproduction de l'insecte, son cycle de développement au niveau du développement embryonnaire et de sa métamorphose.

On trouve également :

- des inhibiteurs de mue (le buprofézine) qui bloque l'hydroxylation de l'ecdysone et interrompent le développement larvaire de l'insecte.
- des déclencheurs de mue, qui sont des agonistes de l'ecdysone (le tébufénozide), hormone responsable de la mue de l'animal. Ces produits déclenchent prématurément la mue de l'insecte.

- Inhibiteurs de chitine

Les benzoyl-urées inhibent la production de chitine, qui est un élément constitutif majeur de l'exosquelette des insectes.

En conclusion, beaucoup d'insecticides ont été retirés du marché car très toxiques pour leur utilisateur : ceci s'explique par des cibles communes avec les mammifères, comme l'acétylcholine estérase, enzyme très largement répandue dans le règne animal. Cependant la recherche a permis de créer des produits moins toxiques en choisissant des cibles plus spécifiques des insectes (par exemple les canaux sodiques des insectes sont mille fois plus

sensibles que ceux des rongeurs aux pyréthrinoïdes de synthèse), voir complètement spécifiques (perturbation de l'ecdysone, hormone propre aux insectes).

Les produits abordés ici sont les plus couramment utilisés. Cependant il existe aussi d'autres classes de produits comme les nematicides (produits de lutte contre les nématodes) et les régulateurs de croissance, pour la plupart mimétiques de phytohormones. Ces derniers sont de plus en plus utilisés pour les espaces verts et les jardins. L'éthylène est également utilisé pour accélérer la maturation des fruits. Cependant le mode d'action de ces produits ne sera pas développé.

5) Formulation des produits phytopharmaceutiques

Les PPP sont disponibles en différentes formulations (liquide, solide ou gazeuse), afin de rendre leur application la plus efficace possible :

- Les formulations liquides incluent les suspensions (suspensions concentrées), les solutions, les concentrés émulsifiables, les suspensions en micro-capsules et les aérosols.
- Les préparations solides comprennent les poussières, les particules, les granulés, les pastilles, les granules solubles, les poudres solubles, les appâts, les tablettes, les comprimés, les pâtes granulées et les poudres mouillables.
- Les PPP gazeux sont généralement des fumigants (ils peuvent être vendus sous forme de liquide ou de gaz).

Certains produits sont mis en marché prêts à l'emploi, c'est-à-dire qu'ils ne nécessitent aucune préparation avant l'application. Au contraire, d'autres exigent une préparation, comme par exemple le mélange dans un solvant pour ramener la concentration aux doses préconisées. Ce mélange, communément appelé bouillie, est ensuite appliqué sur le nuisible.

Divers produits, en plus de la matière active, entrent en compte dans la formulation d'une spécialité phytopharmaceutique : ce sont les adjuvants. Sont listés comme adjuvants : les adhésifs, agents antimoussant, antigels, liants, tampons, agents porteurs, déodorants, agents dispersants, teintures, émétiques, émulsifiants, fertilisants, conservateurs, agents odorants,

parfums, agents d'appétence, répulsifs, phytoprotecteurs, solvants, stabilisants, synergistes, épaississants, agents mouillants (Directive n° 91/414/CEE du 15/07/91).

Sur l'étiquette du PPP, un code international de 2 lettres majuscules placées à la suite du nom commercial indique le type de formulation (Tableau 5).

Tableau 5 : Principaux codes internationaux et formulations correspondantes. Source : Catalogue of Pesticide Formulation Types and International Coding System.

<i>Code international</i>	<i>Type de formulation</i>
D	Poussière ou poudre
DF	Pâte granulée
E ou E C	Concentré émulsifiable
F	Suspension concentrée
GR	Granulé
P	Pastille
SN	Solution
SC	Concentré pulvérisable
SP	Poudre soluble
WDG	Granulé soluble
WP	Poudre mouillable
WS	Concentré soluble dans l'eau

La formulation d'un PPP a pour but :

- d'assurer une efficacité optimale à la matière active, elle doit parvenir le plus rapidement à sa cible avec le minimum de pertes. On limite ainsi sa dispersion dans l'environnement (coût écologique) et le dosage à l'hectare nécessaire (coût économique).
- de limiter les risques d'intoxication pour le manipulateur, en recherchant une toxicité minimale par contact et inhalation, en prévenant les ingestions accidentelles par l'adjonction de colorant, de répulsif ou de vomitif.
- de rentabiliser la matière active : le solvant employé par l'utilisateur est généralement peu coûteux et facilement disponible. Divers additifs améliorent la conservation au stockage et/ou évitent la corrosion du matériel d'épandage.

Ainsi un des objectifs des industriels est de trouver la meilleure formulation des produits au meilleur coût possible, sachant qu'il y a également besoin de rendre possible le mélange de produits : en effet les agriculteurs sont à la recherche du meilleur coût de production et souhaitent réaliser un minimum de passages sur les cultures, ce qui implique une compatibilité des produits entre eux.

6) Mise sur le marché d'un produit phytopharmaceutique

Sujet sensible, les PPP sont au cœur de l'actualité, au regard de leur potentielle toxicité. Cependant, tout comme les médicaments, de tels produits chimiques sont soumis à une législation très stricte : leur mise sur le marché est conditionnée par une autorisation après examen d'un dossier, délivrée par les hautes autorités administratives (l'AFSSAPS, Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé, pour les médicaments, et l'ANSES, Agence Nationale de Sécurité Sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail.

A) Textes européens et français

La mise sur le marché des PPP est à la fois régie par la législation européenne transposée par décret en droit français, et complétée par la réglementation française.

Au niveau européen, la directive 91/414/EEC a harmonisé les conditions d'obtention d'une autorisation de mise sur le marché (AMM) dans les Etats membres de l'Union Européenne. Elle comporte vingt-quatre articles et six annexes. Les articles portent notamment sur les points suivants : champs d'application, définition des termes, règles à respecter pour délivrer les autorisations, règles à respecter pour l'inscription d'une substance à l'Annexe I, règles de confidentialité et de protection des données, reconnaissance mutuelle des AMM entre différents Etats membres, règles d'emballage et d'étiquetage, mesure de contrôle et cas de l'expérimentation de nouvelles préparations. Les annexes traitent des points suivants :

- **Annexe I** : liste des substances actives autorisées en Union Européenne, dite « liste positive ».
- **Annexe II** : contenu du dossier nécessaire à l'inscription des substances actives sur l'Annexe I.
- **Annexe III** : contenu du dossier nécessaire à l'autorisation des PPP et des préparations.
- **Annexe IV** : phrases types indiquant les risques particuliers (phrases R).
- **Annexe V** : phrases types indiquant les précautions à prendre pour la protection de l'utilisateur (phrases S).
- **Annexe VI** : principes uniformes, c'est-à-dire les exigences minimales à satisfaire lors de l'évaluation formulations dans les Etats membres.

1) Obtention d'une AMM

Les AMM sont nationales, et délivrées par l'Etat auprès duquel la demande a été déposée. En revanche, pour qu'une AMM puisse être délivrée, la substance active du produit que l'on souhaite commercialiser doit être inscrite sur l'Annexe I. Ainsi un dossier d'inscription à l'Annexe I doit être préparé en même temps que le dossier de demande d'AMM. L'inscription à l'Annexe I relève des compétences européennes : l'EFSA (European Food Safety Agency), les différents Etats membres, et la Commission Européenne (Figure 12).

La mise sur le marché d'un nouveau PPP par une firme requiert une dizaine d'années de développement, pour un investissement d'environ 200 millions d'euros. Une AMM est valable 10 ans, puis une demande de renouvellement doit être effectuée.

Cependant depuis juin 2007, l'Union Européenne a mis en place un programme de réévaluation de toutes les substances chimiques mises sur le marché en Europe à plus d'une tonne, dont les PPP : il s'agit de la loi REACH. Concernant ces derniers, les anciennes substances actives n'ayant jamais été inscrite à l'Annexe I sont réévaluées par rapport à leur profil toxicologique et écotoxicologique, ainsi que les substances actives ou PPP dont l'usage n'est pas limité uniquement à l'activité de protection des cultures. Suivant cette réévaluation, les produits seront soit inscrit à une liste positive, soit retirés du marché.

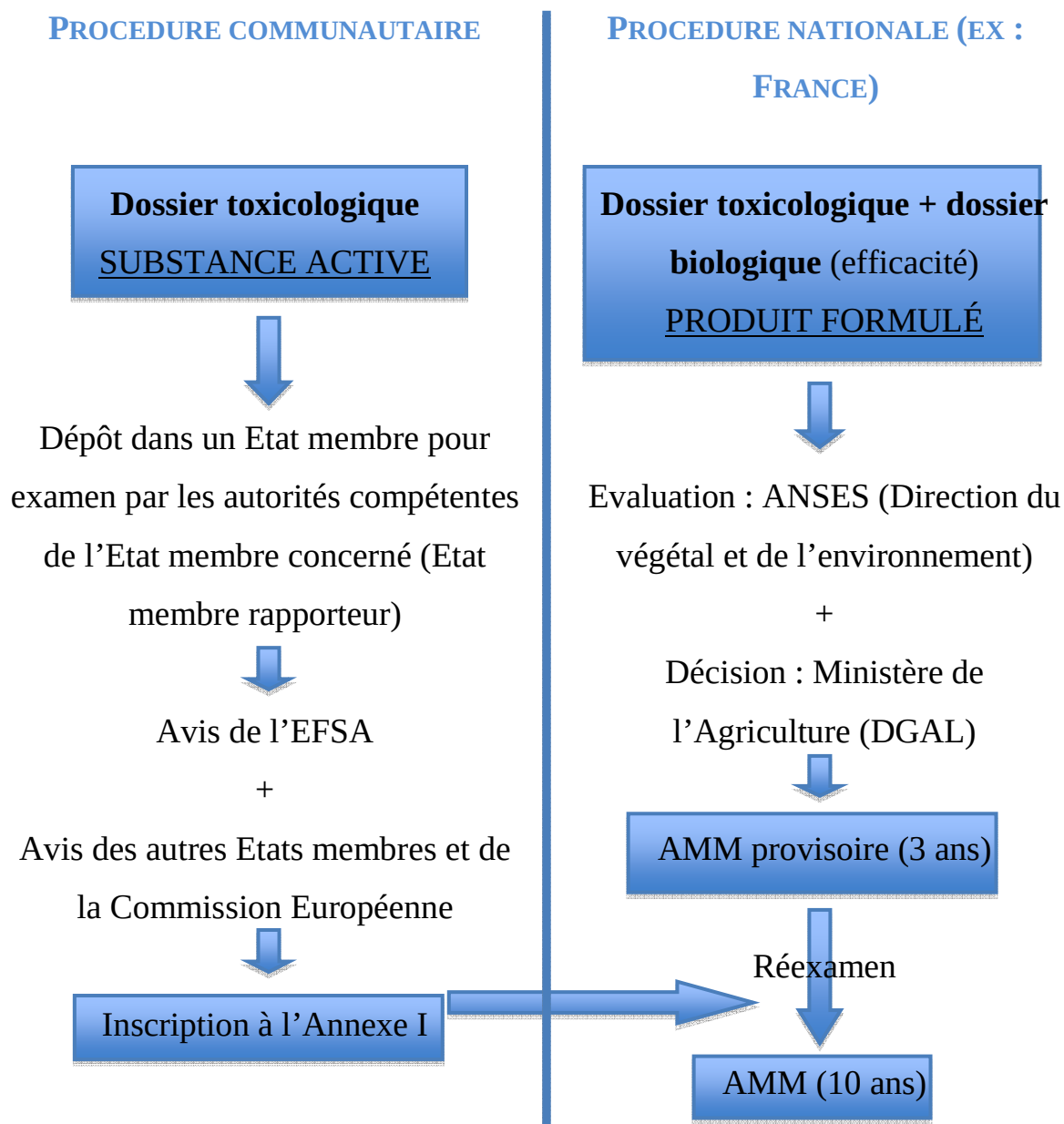


Figure 12 : Procédure de mise sur le marché d'un produit phytopharmaceutique.

D'après les données de la DG SanCo (Direction Générale de la Santé des Consommateurs) portant sur le statut réglementaire des substances actives phytopharmaceutiques en Europe, on recense au total 1129 substances actives dont :

- 702 sont non autorisées,
- 310 sont autorisées et inscrites à l'Annexe I,
- 40 substances nouvelles en cours d'évaluation,

- 50 en cours de réévaluation car commercialisées avant 1993 mais pas encore inscrites à l'Annexe I,
- et 27 substances sont interdites au niveau international.

2) Mises à jour de la directive 91/414/EEC

Le «paquet pesticides» (règlement (CE) n°1107/2009 et directive 2009/128/CE), adopté en octobre 2009 et qui rentrera en vigueur le 14 juin 2011, vise à réduire les risques liés aux PPP ainsi que leur utilisation et ce dans une mesure compatible avec la protection des cultures.

Les principaux objectifs de ce règlement sont :

- de renforcer le niveau de **protection de la santé humaine, des animaux et de l'environnement**, tout en préservant la compétitivité de l'agriculture communautaire.
- d'**harmoniser et de simplifier les procédures** au sein de l'UE et de réduire les délais d'examen des dossiers.
- d'accroître la **libre circulation** des produits et leur disponibilité dans les Etats membres.

Les principaux apports du règlement sont :

- **des critères d'exclusion plus stricts pour l'approbation des substances** : les critères d'approbation des substances actives concernant les risques pour la santé humaine et pour l'environnement sont renforcés (interdiction sur le marché des substances les plus toxiques actuellement disponibles). Des dérogations temporaires à ces critères pourraient cependant être accordées en cas de menace grave pour la santé des végétaux.

- **l'homologation européenne des phytoprotecteurs, synergistes, co-formulants et adjuvants** : les synergistes, les phytoprotecteurs et les adjuvants qui entrent dans la composition de certains PPP, sont désormais soumis à une procédure d'approbation similaire à celle des substances actives. De plus une nouvelle annexe 3, fixe la liste des co-formulants dont l'utilisation dans les PPP est interdite (liste négative).

- la reconnaissance mutuelle des produits par approche zonale : le règlement (CE) n°1107/2009 prévoit un système de trois zones géographiques (nord, centre, sud ; la France a été rattachée à la zone sud) pour la reconnaissance mutuelle des PPP (Figure 13). Les objectifs de cette segmentation sont d'augmenter la disponibilité des produits dans l'ensemble de l'UE et de réduire la charge de travail des Etats membres. Les évaluations des dossiers fournis par les industriels seront donc mutualisées entre les Etats membres avec un seul dossier évalué pour chaque zone définie par le règlement. Cependant, la demande d'AMM, restera nationale. Les Etats membres auront toutefois la possibilité de limiter ou de rejeter les autorisations accordées dans un autre Etat membre dans certaines conditions environnementales ou agricoles.

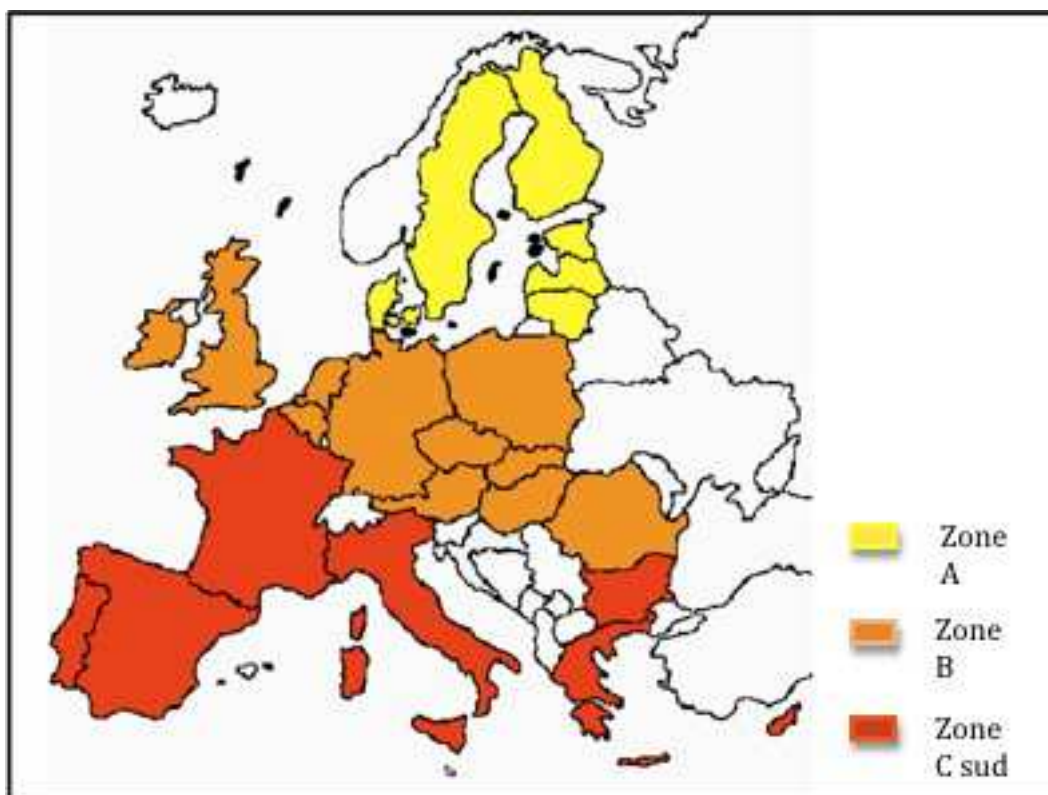


Figure 13 : Approche zonale pour la délivrance d'AMM, d'après la révision de la directive 91/414 applicable en juin 2011. Source : Legifrance.

- De nouvelles règles relatives à la classification, l'emballage et l'étiquetage et la publicité : la directive 1999/45/CE relative à l'emballage et à l'étiquetage des préparations dangereuses s'applique à la classification, à l'étiquetage et à l'emballage des PPP.

- **Substitution/Substances à faible risque** : le règlement prévoit un examen régulier par les Etats membres des PPP contenant des substances présentant un risque élevé pour la santé humaine ou l'environnement en vue de les remplacer par des produits contenant des substances actives moins dangereuses ou par des méthodes non chimiques de prévention ou de lutte. Les produits contenant de telles substances sont soumis à une procédure d'évaluation comparative par rapport aux solutions alternatives. De plus, il envisage la mise en place de mesures d'incitation visant à favoriser la mise sur le marché de PPP à faible risque.

Le règlement contient également des dispositions relatives :

- **A la protection des données** : celle-ci s'applique aux rapports d'essais et d'études portant sur la substance active, le phytoprotecteur ou le synergiste, les adjuvants et le PPP lorsqu'ils sont soumis à un Etat membre par une personne sollicitant une autorisation.

- **A la tenue des registres** : les producteurs, fournisseurs, distributeurs, importateurs et exportateurs tiennent des registres des PPP qu'ils produisent, importent, exportent, stockent ou mettent sur le marché pendant cinq ans au moins. Les utilisateurs professionnels de PPP tiennent, pendant trois ans au moins, des registres des PPP qu'ils utilisent, contenant le nom du PPP, le moment de l'utilisation, la dose utilisée, la zone et la culture où le PPP a été utilisé.

- **Au commerce parallèle** : un PPP autorisé dans l'Etat membre d'origine peut être introduit, mis sur le marché ou utilisé dans un autre Etat membre grâce à un permis de commerce parallèle.

- **Aux semences traitées par des PPP** : la législation communautaire sur les semences prévoit la libre circulation des semences au sein de la Communauté. Toutefois, elle ne contient pas de disposition concernant les semences traitées à l'aide de PPP. Le règlement (CE) n° 1107/2009, inclut des dispositions spécifiques concernant ce point. D'autre part, il promeut le recours aux méthodes d'essais n'utilisant pas les animaux, il prévoit que les essais sur les vertébrés ne doivent avoir lieu qu'en dernier recours, et que la répétition des études sur les vertébrés devrait être évitée.

3) Résidus et toxicité

Lors de la constitution d'un dossier d'AMM, des essais toxicologiques en laboratoire doivent être réalisés sur l'animal afin de déterminer la toxicité du produit, et donc *a posteriori* les doses d'application afin qu'il n'y ait aucune toxicité pour l'utilisateur, le consommateur, et l'environnement après traitement. Ces essais sont réalisés suivant les normes de l'UE ou de l'OCDE, dans le respect des bonnes pratiques de laboratoire. Ils permettent d'étudier la relation dose/effet, le mécanisme d'action toxique, la réversibilité des effets, l'existence d'un seuil pour les effets toxiques, la spécificité d'espèce et la potentialité d'extrapolation à l'homme.

Le risque d'intoxication pour l'homme résulte à la fois du danger lié à la toxicité de la substance active (toxicité aiguë et chronique), et de l'exposition au pesticide (dose journalière absorbée, quantité de résidus présents) (Figure 14). Les expériences en laboratoire permettent de quantifier ces notions.

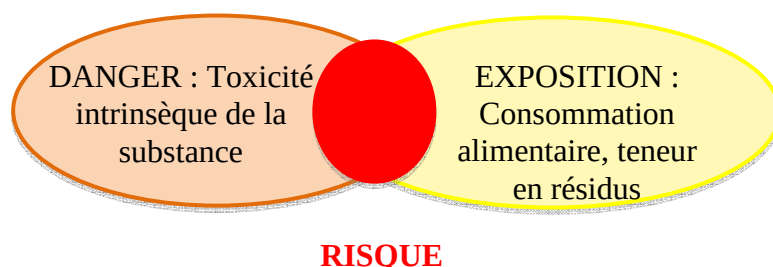


Figure 14 : Notion de risque d'intoxication aux pesticides.

3.a) Toxicité aiguë et DL50

Auparavant, des essais de toxicité étaient réalisés sur l'animal afin de déterminer la **toxicité aiguë** d'un produit : il s'agissait de la toxicité induite par l'administration unique et massive d'un produit à l'animal, pour déterminer la **Dose Létale 50 (DL50)** ou de **Concentration Létale 50 (CL50)**, par inhalation. La DL50 est définie comme étant la dose de produit administrée en une seule fois par ingestion, inhalation, ou voie cutanée, entraînant la mort de 50% de la population animale testée. Elle s'exprime en mg de matière active par kg d'animal, et en mg/L d'air pour la CL50. Plus ce chiffre est petit, plus la substance est toxique. Ces atteintes reproduisent les voies possibles d'intoxication pour les personnes manipulant ces produits.

Depuis 2002, la détermination directe de la DL50 est interdite en Europe : les valeurs préexistantes issues de la bibliographie servent encore de valeur de référence ; pour les nouvelles molécules dont il n'existe pas de DL50, elle est approximée sur un nombre très faible d'animaux (entre 5 et 9) suivant plusieurs méthodes décrites dans les directives de l'OCDE : le Test Guideline (TG) 420 avec la procédure de dose fixe, le TG 423 avec la méthode de classes de toxicité aiguë, et le TG 425 avec la méthode d'approximation dite « up and down » (Hartung T, 2007 ; OECD 1987 et 2001).

Tableau 6 : Classes de toxicité aiguë et estimation de la toxicité aiguë. Source : Règlement (CE) 1272/2008 (CLP).

Catégorie et pictogramme de danger	Voie orale chez le rat (OCDE 420, 423, 425) - Phrase de risque	Voie cutanée chez le rat ou le lapin (OCDE 402) - Phrase de risque	Inhalation chez le rat (OCDE 403, 436) - Phrase de risque
Catégorie 1  Danger	ETA ≤ 5mg/kg H300 : mortel en cas d'ingestion	ETA ≤ 50mg/kg H310 : mortel par contact cutané	ETA ≤ 100ppmV (gaz) ETA ≤ 0,5mg/l (vapeurs) ETA ≤ 0,05mg/l (poussières/brouillards) H330 : Mortel par inhalation
Catégorie 2  Danger	5 < ETA ≤ 50 mg/kg H300 : mortel en cas d'ingestion	50 < ETA ≤ 200 mg/kg H310 : mortel par contact cutané	100 < ETA ≤ 500ppmV (gaz) 0,5 < ETA ≤ 2,0mg/l (vapeurs) 0,05 < ETA ≤ 0,5mg/l (aérosols/brouillards) H330 : Mortel par inhalation
Catégorie 3  Danger	50 < ETA ≤ 300 mg/kg H301 : toxique par ingestion	200 < ETA ≤ 1000 mg/kg H311 : toxique par contact cutané	500 < ETA ≤ 2500ppmV (gaz) 2,0 < ETA ≤ 10,0mg/l (vapeurs) 0,5 < ETA ≤ 1,0mg/l (aérosols/brouillards) H331 : toxique par inhalation
Catégorie 4  Attention	300 < ETA ≤ 2000 mg/kg H302 : Nocif en cas d'ingestion	1000 < ETA ≤ 2000 mg/kg H312 : Nocif par contact cutané	2500 < ETA ≤ 20000ppmV (gaz) 10,0 < ETA ≤ 20,0mg/l (vapeurs) 1,0 < ETA ≤ 5,0mg/l (aérosols/brouillards) H332 : Nocif par inhalation

On obtient alors une estimation de la toxicité aiguë (ETA). L'obtention de la DL50 ou de la CL50 permet ainsi de classer la substance en fonction de son potentiel toxique (Tableau 6). Ce classement n'est valable que pour les produits ne contenant qu'une seule matière active.

3.a) Toxicité chronique et dose sans effet

La **toxicité chronique** est ensuite déterminée : elle est le résultat de l'exposition répétée à plus ou moins faible dose à un produit toxique dont les effets néfastes ne se feront sentir que quelques mois à quelques années voire dizaines d'années plus tard. Les pathologies peuvent apparaître durant l'exposition ou bien après la cessation de celle-ci. Elles peuvent être le résultat d'une exposition conjuguée à plusieurs toxiques, parfois difficile à déceler. Le mécanisme d'action du toxique lui même peut être complexe et indirect.

A la différence de la toxicité aiguë, la toxicité chronique ne se propose pas de déterminer un seuil de mortalité mais plutôt la dose quotidienne administrée en dessous de laquelle n'apparaissent pas d'effets sur la santé, c'est à dire la **Dose Sans Effet (DSE)**, ou en anglais : **NOAEL, Non Observable Adverse Effect Level**). Elle est évaluée de façon normalisée par expérimentation sur des animaux de laboratoire. Ces expérimentations permettent d'étudier le potentiel cancérigène et la reprotoxicité (trouble de la fertilité, et effets tératogènes) d'une substance.

3.b) Dose journalière admissible

Cette valeur de la **NOAEL** permet de déterminer la **Dose Journalière Admissible (DJA)** en termes de résidus de PPP : il s'agit de la quantité de résidus pouvant être ingérée quotidiennement, sans risque pour la santé. Elle est habituellement exprimée en mg de substance par kg de poids corporel.

Pour calculer la DJA, il convient de multiplier la NOAEL par un facteur de sécurité de 10 pour tenir compte de la variabilité interespèce due au passage de l'animal à l'homme, et un deuxième facteur de 10 pour rendre compte de la variabilité interindividuelle, c'est à dire la différence de métabolisme d'un individu à un autre (Figure 15).

Cependant, la DJA ne tient pas compte d'effets synergiques possibles lorsque plusieurs substances sont associées.

La notion de **DJA** découle du premier principe de toxicologie défini par Paracelsus (médecin suisse du XVIème siècle considéré comme le fondateur de la toxicologie) : « Tout peut être poison, c'est la dose qui fait la différence entre un poison et un remède ». Toute substance absorbée en trop grande quantité peut être nocive pour l'organisme : c'est le concept de dose effet. La notion de DJA a été définie par le toxicologue René Truhaut, à la base pour qualifier les additifs alimentaires, dont la présence dans les produits alimentaires nécessitait un encadrement par la législation, tout comme pour les PPP. C'est au cours de réunions par le comité mixte de la FAO/OMS (Organisation Mondiale de la Santé) d'experts des additifs alimentaires (dont René Truhaut faisait partie) qu'ont été déterminées ces notions de DL50, NOAEL, et DJA.

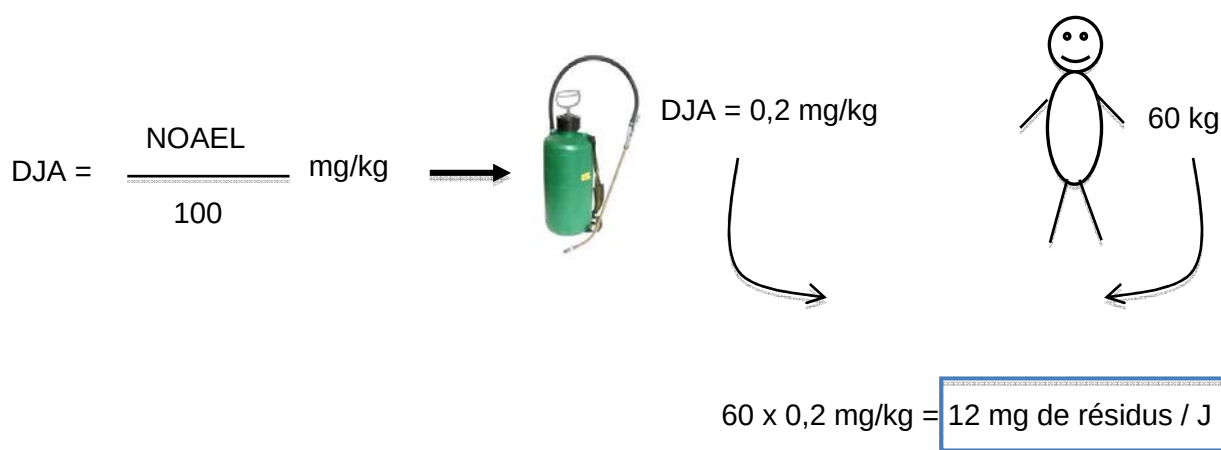


Figure 15 : Calcul de la DJA et exemple pour un homme de 60kg, dont la DJA recommandée pour une substance donnée est de 0,2mg/kg.

Cependant, le facteur employé pour l'extrapolation de l'animal à l'homme est assez controversé : d'après le scientifique Ned Groth, expert pendant 25 ans à la Consumers Union (la principale organisation de consommateurs des Etats-Unis), « La question est de savoir (en parlant du facteur de sécurité) si c'est suffisant. Nombreux sont ceux qui soutiennent qu'un facteur de 10 pour tenir compte de la variabilité humaine est beaucoup trop faible. Pour une même dose l'effet pourra être nul pour certaines personnes mais il pourra être énorme pour d'autres. » (D'après le documentaire de M.C. Robin, « Notre poison quotidien », 2010).

Dans le IInd rapport du comité mixte FAO/OMS des experts des additifs alimentaires en 1958, les exigences quant à la recherche de toxicité de ces produits via l'expérimentation animale sont clairement définies ; cependant pour l'extrapolation de la dose sans effet sur l'animal à l'homme, on parle d'un « coefficient arbitraire [...] Quand la dose maximum sans effet décelable chez les animaux est exprimée en grammes par kilogramme de poids corporel, on applique très fréquemment une marge de sécurité de l'ordre de 100. En l'absence de toute donnée contraire, le Comité estime que cette marge de sécurité est suffisante ».

Dans leur III^{ème} rapport, les experts du comité FAO/OMS soulignent, en parlant de ce facteur, qu' « il faut parfois accroître le coefficient de sécurité, par exemple lorsque la quantité et/ou la qualité des données toxicologiques est limitée. En outre, la nature de l'effet toxique produit par un additif à des doses très élevées peut exiger l'augmentation de ce coefficient en vue de garantir la sécurité d'emploi. »

Au niveau des recommandations en matière de sécurité alimentaire fournie par la Commission de l'Union Européenne, celles-ci mentionnent, à propos de ce facteur de sécurité : « Généralement, un facteur arbitraire de sécurité de 100 a été largement accepté mais il serait déraisonnable d'appliquer ce facteur rigoureusement en toute circonstance. [...] D'un autre côté il peut y avoir des raisons appropriées pour augmenter le facteur de sécurité [...] (lors de l'observation d'effets toxiques suivant l'administration délibérée d'un fort dosage), c'est à dire des effets délétères sur des organes majeurs tels que reins, foie, ou système nerveux central, ou l'exigence d'un potentiel tératogène ou mutagène. »

Ainsi l'attribution d'un facteur 100 reste, dans les textes de loi, quelque chose d'arbitraire et de subjectif, à adapter suivant la toxicité du produit. L'origine de cette valeur n'a jamais été précisée dans les rapports FAO/OMS. Elle a, par ailleurs, suscité de nombreux débats, à savoir si elle est suffisamment importante pour assurer l'innocuité du produit une fois utilisé par l'homme.

3.c) Limite maximale de résidus

Une dernière notion reste encore à définir, il s'agit de la **Limite Maximale de Résidus (LMR)** trouvés sur ou dans un produit alimentaire, suite à l'application de PPP. En raison

de leur toxicité certains résidus font l'objet de seuils réglementaires, les LMR, et au delà de ce seuil, la commercialisation de ce produit n'est plus autorisée. Elles sont fixées par la Commission Européenne, pour les limites imposées dans l'Union Européenne. Elles s'expriment généralement en mg de matière active/kg de masse corporelle.

Le calcul des LMR est basé sur la DJA : il s'agit d'éviter qu'un consommateur moyen n'ingère une quantité de substance active supérieure à la DJA. Tous les produits végétaux et animaux doivent être pris en compte dans ce type d'évaluation, mais les synergies possibles entre différents résidus ne sont pas évaluées. Dans un premier temps, une approximation du régime alimentaire pour un consommateur moyen est déterminée (quantité et types de fruits et légumes ingérés par jour ; les habitudes peuvent varier en fonction de l'âge du consommateur, du pays, de la classe sociale...). La somme de tous les résidus potentiellement ingérables en une journée ne doit pas dépasser la DJA (Figure 16).

$$\begin{aligned} \text{DJA} = & \text{consommation journalière de l'aliment 1} \times \text{LMR fixée pour l'aliment 1} \\ & + \text{consommation journalière de l'aliment 2} \times \text{LMR fixée pour l'aliment 2} \\ & + \dots \end{aligned}$$

Figure 16 : Lien entre la DJA et les LMR pour une substance active donnée.

Théoriquement, la LMR d'une substance active sert donc à déterminer les doses et le nombre d'applications d'un PPP sur une culture donnée, de telle sorte que le produit alimentaire contienne moins de résidus que la dose de LMR, et soit donc commercialisable.

En conclusion,

Il existe plusieurs classes de PPP pour lutter contre les ennemis des cultures, dont le mode d'action est sélectif des plantes ou des insectes. La mise sur le marché de tels produits est fortement règlementée et demande une dizaine d'années d'études, dont des

études toxicologiques et écotoxicologiques. Le budget investi pour le développement de PPP est par ailleurs conséquent, il n'est donc pas dans l'intérêt d'une firme phytopharmaceutique de développer un produit qui soit retiré du marché au bout de quelques années.

Cependant, concernant les valeurs rendant compte de la toxicité, celles-ci sont très souvent calculées pour un produit donné et ne tiennent donc pas compte des effets synergiques potentiels liés à l'absorption de plusieurs substances actives. De plus pour le calcul de la DJA, le facteur de sécurité n'est pas clairement défini et pose la question de la fiabilité de ces valeurs.

Ainsi, si les études de toxicité préalables à la commercialisation d'un PPP montrent que l'absorption ponctuelle de résidus de PPP est sans conséquence pour l'organisme, qu'en est-il dans le cas d'absorption à très long terme ? Et concernant les agriculteurs, comment sont-ils exposés aux PPP ? Quels impacts ont-ils sur leur santé ?

Seconde partie :

PROBLÈMES DE SANTÉ ET SUIVI ÉPIDÉMIOLOGIQUE

1) Exposition aux pesticides

A) Voies d'exposition

La pénétration des pesticides dans l'organisme peut se faire par plusieurs voies : par ingestion volontaire ou non (mains souillées), par inhalation, par contact cutané. On distingue deux types d'exposition :

1) Expositions primaires

Les personnes concernées ici sont les personnes manipulant directement les produits, au moment de la préparation, de l'application, du nettoyage des appareils, du vidage des cuves. Il s'agit pour la plupart des agriculteurs et professionnels utilisant ces produits, mais aussi des particuliers pour un usage domestique.

Cette exposition est plutôt ponctuelle, et survient lors des périodes de traitement. Cependant il s'agit de contaminations à doses plus fortes, le produit étant pur ou dilué pour le traitement. Quatre voies sont susceptibles de permettre l'entrée des substances actives dans l'organisme : la conjonctive de l'œil et la peau, après contact ou projection, la voie respiratoire par inhalation d'aérosols ou de poudres, et la voie orale après ingestion. La voie cutanée est la voie d'exposition la plus fréquente, d'autant que certains PPP peuvent traverser les vêtements (MSA). Les produits liposolubles sont d'autant plus pénétrants, et une intoxication systémique en plus des effets dermatologiques peut survenir.

Les pesticides utilisés dans les champs ou à domicile sont trop souvent entreposés sans précaution particulière dans les habitations et les membres de la famille peuvent y avoir facilement accès. Ces substances toxiques peuvent, dans ces conditions, contaminer l'eau ou les aliments et polluer l'air ambiant. Plus grave encore, ils peuvent conduire à des expositions accidentelles des plus jeunes enfants. Les PPP doivent être stockés sous clef, dans un endroit frais, sec et bien ventilé, de préférence à l'extérieur des habitations.

En préalable à la mise sur le marché d'un PPP, la réglementation impose une évaluation des risques pour la santé des applicateurs à l'aide d'outils de modélisation,

conduisant à des recommandations quant aux conditions d'utilisation du produit et aux mesures de protection individuelle à mettre en œuvre. (ORP)

2) Expositions secondaires

Elles concernent l'ensemble de la population, par l'exposition aux résidus découlant de l'utilisation de pesticides, au travers de l'alimentation et de l'environnement. Les effets observés pourraient résulter de l'accumulation de molécules qui s'éliminent lentement, atteignant un seuil de concentration critique au bout d'un certain temps, ou bien, dans le cas de molécules rapidement éliminées, découler de l'addition d'effets sous-cliniques et irréversibles.

Les données de surveillance des milieux dont on dispose aujourd'hui concernent principalement l'eau et les denrées alimentaires. Les mesures de contamination des fruits et légumes par exemple sont conduites sur les produits entiers avec leur peau, même si celle-ci ne se consomme pas ; dans ces conditions, les teneurs mesurées sont donc supérieures à celles réellement absorbées puisque l'on ne tient pas compte de leur préparation.

Quelques populations ont été identifiées comme particulièrement à risque. Il s'agit de la femme enceinte exposée aux pesticides, et dans la mesure où ils traversent la barrière placentaire, l'enfant qu'elle porte est lui aussi exposé avant même sa naissance. Le bébé peut également être en contact avec des pesticides persistants et accumulables par le lait maternel. D'où la nécessité de protéger la femme enceinte et la mère allaitant contre une exposition à ces contaminants (ORP).

B) Distribution des pesticides dans l'environnement : synthèse de l'ORP

Dans le cadre de son premier plan d'action 2006-2008, le comité d'orientation et de prospective scientifique de l'ORP a créé un groupe d'étude chargé de dresser le bilan des données et des connaissances portant sur les expositions, les imprégnations et les déterminants de l'exposition aux pesticides de la population générale.

Il en résulte que les pesticides sont présents dans l'ensemble des compartiments de l'environnement et dans l'alimentation (Figure 17). La nature des produits détectés, les fréquences de détection et les niveaux mesurés peuvent s'avérer très variables d'un milieu à l'autre.

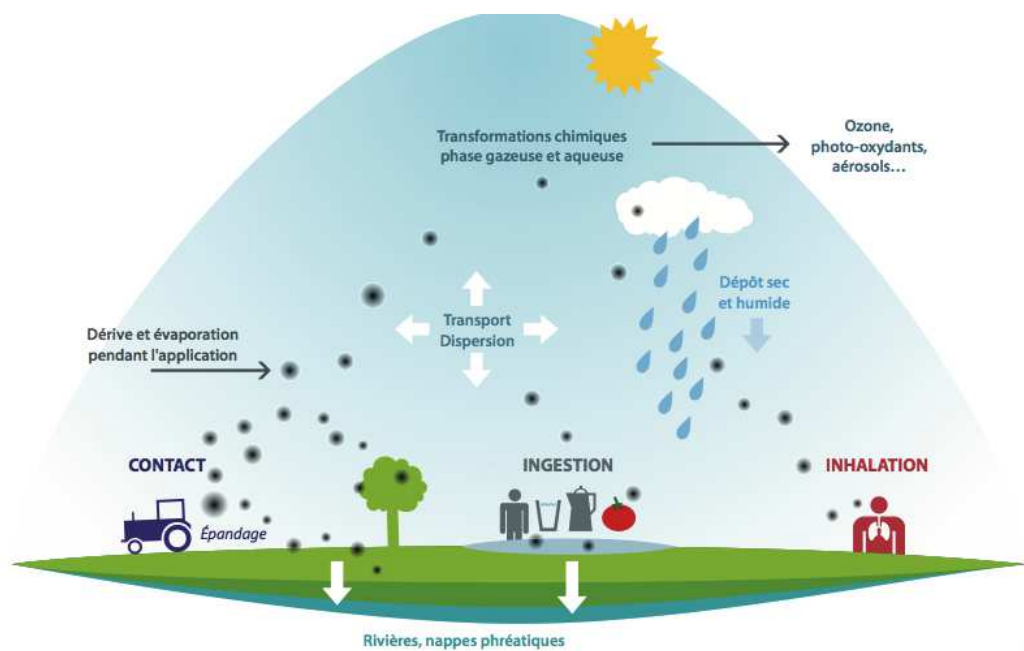


Figure 17 : Dispersion des pesticides dans l'environnement et voies de contamination.
Source : CORPEN.

1) Pollution des milieux aquatiques

La pollution de l'eau par les PPP peut se faire suivant trois voies d'écoulement : soit par ruissellement où la concentration est en générale maximale (lors de fortes pluies survenant peu de temps avant l'application), soit par le drainage artificiel des sols (avec des concentrations moyennes), soit par lixiviation (concentrations moyennes à faibles).

Concernant la contamination des eaux souterraines, le risque est essentiellement lié au régime pluviométrique, à l'épaisseur de la zone non saturée, aux interactions nappes-rivières, à la nature et à la vitesse des écoulements à travers le sol et le sous-sol. Le transport de certaines substances dans l'eau est parfois observé plusieurs années après application, notamment dans le cas de PPP à forte rémanence dans le sol, ceux-ci restant longtemps adsorbés sur la couche humique du sol.

Les eaux brutes superficielles ou souterraines utilisées pour la production d'eau d'alimentation doivent respecter les limites de la qualité fixées par le décret n° 89-3 du 3 janvier 1989 modifié. Les limites, pour les eaux brutes, par application de la directive 98/83 sont les suivantes :

- jusqu'à 0,1 µg/L par substance pour les eaux utilisées sans dilution préalable avec un traitement simple de l'eau (en cas de dilution préalable, il peut être fait appel à des eaux de qualité différente) à l'exception de l'aldrine, la dieldrine, l'heptachlore et l'heptachlorepoxyde pour lesquelles la limite est de 0.03 µg/l ,
- jusqu'à 2 µg/L par substance avec un traitement adapté de l'eau et 5 µg/l pour le total des substances,
- au delà de 2 µg/L, les eaux ne peuvent être utilisées pour de l'eau potable, sauf autorisation préalable.

Les contrôles sont réalisés par les DDASS (Direction Départementale des Affaires Sanitaires et Sociales). Ils portent sur les eaux brutes et les eaux distribuées. La fréquence des contrôles est adaptée à la taille des unités de distribution de l'eau.

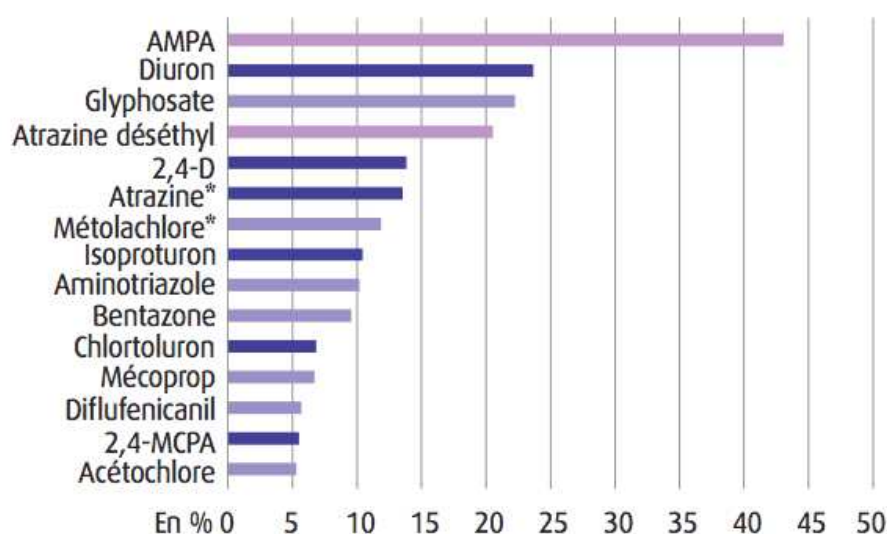
1.a) Eaux brutes

Le Service de l'Observation et des statistiques du ministère chargé de l'Ecologie recensait que 91% des points de mesures de la qualité des eaux superficielles en 2007 mettaient en évidence la détection d'au moins un PPP, et 45,9% des points exploitables montraient une qualité moyenne à mauvaise vis-à-vis du paramètre PPP (Tableau 7). En 2007, 453 PPP différents ont été recherchés dans les cours d'eau.

Les principales substances responsables des déclassements en qualité mauvaise sont le glyphosate et ses produits de dégradation (près de 65% des cas), le diuron, l'atrazine et le 2,4-D. Les quinze PPP les plus quantifiés en 2007 sont tous des herbicides ou leurs dérivés (Figure 18).

Tableau 7 : Etat des eaux de surface : Données 2007. Source : Agences de l'eau - OIEau. Traitement : SOeS.

	Points interprétables	Points sans quantification	Points quantifiés en qualité			
			Bonne <0,1µg/l	Moyenne >0,1 et <0,5µg/l	Médiocre >0,5 et <5µg/l	Mauvaise >5µg/l
En nombre	1781	164	799	502	299	17
En %	100%	9,2%	44,9%	28,2%	16,8%	0,9%



Note : * molécules interdites en 2007, les métabolites apparaissent en violet et les substances dotées de NQE en bleu foncé.

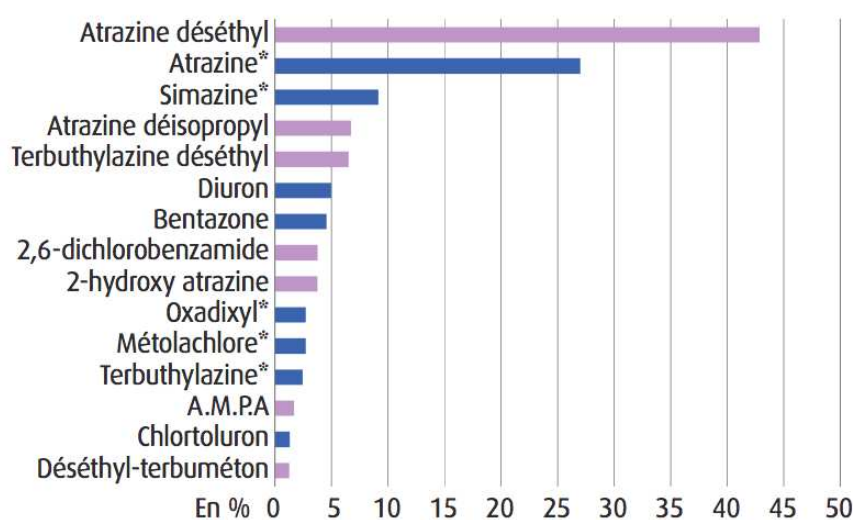
Figure 18 : PPP les plus quantifiés dans les cours d'eau en 2007. Source : Agences de l'Eau - OIEau. Traitement : SOeS.

Concernant la qualité des eaux souterraines (Tableau 8), 59 % des points de mesures mettaient en évidence la détection d'au moins un PPP, et 26 % des points exploitables montraient une qualité moyenne à mauvaise vis-à-vis du paramètre PPP. Les molécules retrouvées en majorité sont l'atrazine et ses dérivés, la simazine, et un dérivé du terbuthylazine (Figure 19).

Malheureusement parmi les molécules les plus quantifiées dans les eaux souterraines, on retrouve cinq PPP interdits, tous des herbicides (atrazine, simazine, oxadixyl, terbuthylazine en 2003, et métolachlore en 2004).

Tableau 8 : Etat des eaux souterraines : Données 2007. Source : Agences de l'Eau, ministère chargé de la Santé, BRGM, banque de données Ades. Traitements : SOeS.

	Points interprétables	Points sans quantification	Points quantifiés en qualité			
			Bonne <0,1µg/l	Moyenne >0,1 et <0,5µg/l	Médiocre >0,5 et <5µg/l	Mauvaise >5µg/l
En nombre	1827	749	603	405	68	2
En %	100%	41,0%	33,0%	22,2%	3,7%	0,1%



Note : *molécules interdites en 2007, les métabolites apparaissent en violet.

Figure 19 : PPP les plus quantifiés dans les eaux souterraines en 2007. Source : Agences de l'Eau, ministère chargé de la Santé, BRGM, traitements SOeS.

Ainsi, le glyphosate et l'atrazine sont les principales molécules responsables du déclassement de la qualité des eaux, à l'exception des Antilles où ce sont les PPP organochlorés, et notamment le chlordécone.

1.b) Eaux de consommation

Contrairement aux autres limites et références de qualité qui sont déterminées en fonction des effets toxiques, le choix des normes européennes en matière de PPP pour la qualité des eaux ne relève pas de l'évaluation des effets néfastes sur la santé, mais de l'application du principe de précaution.

Pourtant, la fixation d'un seuil unique de PPP dans l'eau est controversée : tout d'abord concernant le choix du seuil unique, il s'agit d'un choix européen. En effet l'OMS a déterminé 40 valeurs guides différentes, adaptées aux différentes molécules. Les valeurs définies par l'OMS peuvent être très éloignées des valeurs européennes, jusqu'à 3000 fois supérieures (pour le bentazone, un herbicide, la valeur guide de l'OMS est de 300ug/l). Enfin les seuils européens actuels ont été fixés initialement il y a 25 ans et mériteraient d'être révisés aux vues des connaissances toxicologiques et écotoxicologiques actuelles.

Depuis 1993, pour autoriser la mise sur le marché d'un nouveau PPP, il faut s'assurer par des modèles de transfert que la concentration dans les eaux souterraines des résidus de PPP ne dépassera pas 0,1 µg/L voire moins pour un résidu particulièrement toxique, et que ces résidus n'auront pas d'impact sur la vie aquatique. Pour les anciennes matières actives le processus de révision utilise à la fois les modèles de transfert et le résultat des suivis de la contamination des eaux.

Par rapport aux limites fixées par l'Union Européenne quant à la qualité de l'eau distribuée aux consommateurs, il existe trois types de situations selon la durée du dépassement de ces limites et son amplitude :

- les situations de conformité de l'eau (situations A) ;
- les situations de présence de PPP à des concentrations supérieures aux limites de qualité, mais ne nécessitant pas de restriction d'utilisation de l'eau (situations B1), soit car la teneur est inférieure à la valeur sanitaire maximale, soit car l'exposition est brève dans le temps (< 30 jours) ;
- les situations de présence fréquente ou importante d'un ou de plusieurs PPP à des concentrations supérieures aux limites de qualité, conduisant à une restriction d'utilisation de l'eau distribuée pour la boisson et la préparation des aliments (situations B2).

Pour les situations B1 et B2, l'eau n'est pas conforme à la réglementation.

En 2008, des mesures ont été effectuées pour plus de 25 000 unités de distribution (UDI) soit 9 UDI sur 10, alimentant près de 99,3 % de la population française (Tableau 9).

Tableau 9 : Situation de la conformité des eaux au robinet du consommateur – Données 2009. Source : Ministère chargé de la santé - ARS - SISE-Eaux.

Situation	UDI (en nombre et en %)		Population alimentée (en millions d'habitants et en %)		Population moyenne par UDI (en habitants)
A	21 227	82,5%	60,55	96,34%	2 866
B1	1 012	4,0%	1,84	2,92%	1 814
B2	75	0,29%	0,03	0,05%	457
Non disponible	3 291	13,2%	0,43	0,69%	128
Total	25 605		62,85		

Les eaux distribuées sont généralement de bonne qualité vis-à-vis des PPP. En 2009, la situation de conformité permanente a concerné 97,0 % de la population, soit 60,5 millions d'habitants (situation A). Cependant, pour 1,87 millions d'habitants, soit 2,97% de la population française, l'eau du robinet a été au moins une fois non conforme au cours de l'année 2008 (situation B1 et B2). Les situations de non-conformité ayant conduit à une restriction des usages alimentaires de l'eau (situations B2) sont principalement situées dans le bassin parisien et le quart nord-est de la France ; l'atrazine et ses métabolites sont à l'origine de la plupart de ces situations de restriction de l'eau.

Les situations correspondant à la présence de PPP ayant conduit à une restriction des usages de l'eau pour la boisson et la préparation d'aliments (situation B2) sont en constante diminution depuis 1999, et ont fortement baissé de 2008 à 2009 (Figure 20).

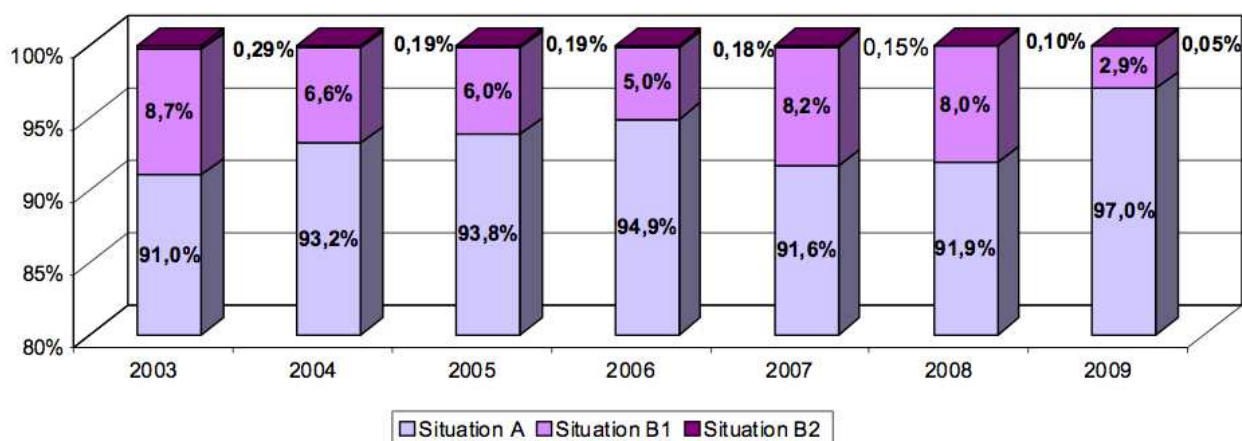


Figure 20 : Répartition de la population selon la conformité ou non des eaux vis-à-vis du paramètre PPP au robinet du consommateur de 2003 à 2008. Source : Ministère chargé de la santé - DDASS - SISE-Eaux.

1.c) Plan National Sécurité Environnement 2

Des actions d'amélioration de la qualité de l'eau distribuée vis-à-vis des PPP doivent être poursuivies et confortées, voire parfois engagées dans certaines zones du territoire. En complément de solutions curatives, la mise en œuvre de mesures de prévention doit permettre d'assurer de manière pérenne la reconquête de la qualité des ressources en eau. C'est dans ce contexte que vient s'inscrire le deuxième Plan National Santé Environnement (PNSE 2), mis en place par l'état pour faire suite au 1^{er} PNSE et aussi répondre aux attentes du Grenelle de l'environnement 2. Ce PNSE 2 regroupe divers acteurs, à la fois les ministères de l'écologie, santé, travail, agriculture, et de l'économie, les collectivités territoriales, des représentants d'associations agréées au titre de la santé et du code de l'environnement, des organisations syndicales, des représentants d'employeurs, et également des professionnels du système de santé et des organismes d'assurance maladie. Toutes ces personnes vont collaborer au sein d'un comité de pilotage appelé groupe santé environnement (GSE), créé spécialement pour répondre à cette mission.

Ce PNSE 2 vise à mettre en place une série de mesures pour réduire les expositions responsables de pathologies à fort impact sur la santé, notamment en identifiant puis en limitant la présence d'agents chimiques, physiques ou biologiques toxiques pour l'homme dans l'eau, l'air et le sol. Une des mesures vise d'ailleurs à protéger la population des contaminations environnementales liées à l'eau, en protégeant la ressource, en limitant les apports de substances dangereuses dans l'eau (HAP, nitrates, pesticides, médicaments) : il convient d'assurer une gestion durable de la disponibilité en eau.

2) Pollution de l'air

Les PPP sont dans la plupart des cas appliqué sous forme de solutions liquides, pulvérisées sur le sol et/ou sur les cultures. Ils peuvent également être incorporés à la terre sous forme de granulés ou de grains enrobés.

Cependant les PPP peuvent dériver dans l'atmosphère pendant l'application du produit, ou se volatiliser après l'application à partir des sols ou plantes traitées, ou encore subir un phénomène d'érosion éolienne : du fait de leurs propriétés physico-chimiques,

certaines PPP peuvent être retenus par des constituants minéraux et organiques du sol, et si ces particules sont arrachées par le vent, elles diffusent les PPP vers l'atmosphère.

2.a) Pollution de l'air intérieur

En ce qui concerne l'air intérieur des habitations ou des bâtiments publics, seules quelques initiatives, notamment dans le cadre de l'Observatoire de la Qualité de l'Air Intérieur (OQAI), ont permis de mettre en évidence la présence de pesticides dans ce milieu (d'après l'ANSES). Certains pesticides sont fréquemment présents dans l'air intérieur, comme le diazinon, le dichlorvos, le β -endosulfan et la dieldrine. Les différentes études menées montrent la rémanence dans l'air intérieur de certains composés, parfois interdits comme le lindane ; on trouve également dans l'air intérieur et les poussières déposées au sol des composés non détectés dans l'air extérieur.

2.b) Pollution de l'atmosphère

Il n'existe actuellement aucune valeur réglementaire sur la contamination en PPP dans les différents milieux aériens. Plusieurs directives européennes relatives à la qualité de l'air fixent des valeurs réglementaires pour différents polluants (SO₂, NO₂, CO, les poussières fines, le benzène, l'ozone, les HAP ainsi que certains métaux). Néanmoins, les PPP ne sont pas visés par ces réglementations et de ce fait, ne font pas l'objet de mesures systématiques. En effet, il n'y a aucune obligation de contrôle des PPP dans l'air, cette situation a donc favorisé les initiatives régionales notamment dans les régions à forte dominante agricole, soutenues par les collectivités locales et territoriales.

C'est en 2000, que les premières mesures de PPP dans l'air ont été réalisées par les Associations Agréées de Surveillance de la Qualité de l'Air (AASQA) afin d'établir un premier état des lieux de la présence de ces substances dans l'atmosphère sur le territoire national. Les mesures se sont ensuite intensifiées, permettant d'obtenir une couverture géographique nationale à l'exception des DOMs. Près de 100 000 mesures ont ainsi été réalisées. Une base de données nationale sur la mesure des PPP dans l'air a été créée en 2005, reprenant les données fournies chaque année par les ASSQA, et gérées par l'INERIS (Institut National de l'Environnement Industriel des Risques). Au total, environ 170 substances ont été recherchées entre 2000 et 2006 par 12 AASQA.

Il apparaît que 114 substances actives différentes ont été détectées dans l'atmosphère, soit 67% des PPP recherchés, et la détection des PPP est corrélée aux phénomènes saisonniers (périodes de traitement...). 12 000 mesures sont supérieures aux limites de qualité fixées dont :

- 43% sont inférieures à 1 ng/m³ ;
- 33% sont comprises entre 1 et 10 ng/m³ ;
- 24% sont supérieures à 10 ng/m³.

Les substances les plus fréquemment quantifiées à de fortes concentrations (>10 ng/m³) sont notamment le folpel (fongicide), le captane (fongicide), le phosmet (insecticide organophosphoré), la trifluraline (herbicide retiré du marché en 2008), le tolylfluanide (fongicide retiré du marché en 2010), et le chlorpyrifos (insecticide organophosphoré).

Les PPP sont présents à la fois en le milieu rural et en le milieu urbain. Les plus fortes concentrations sont enregistrées en milieu rural, mais le nombre de PPP présents en milieu urbain peut dépasser celui enregistré en milieu rural.

Il existe une contamination chronique de l'atmosphère à laquelle s'ajoute une contamination épisodique pendant les périodes d'utilisation (Figure 21), les concentrations les plus élevées ayant été observées pendant les périodes de traitement (avril à septembre).

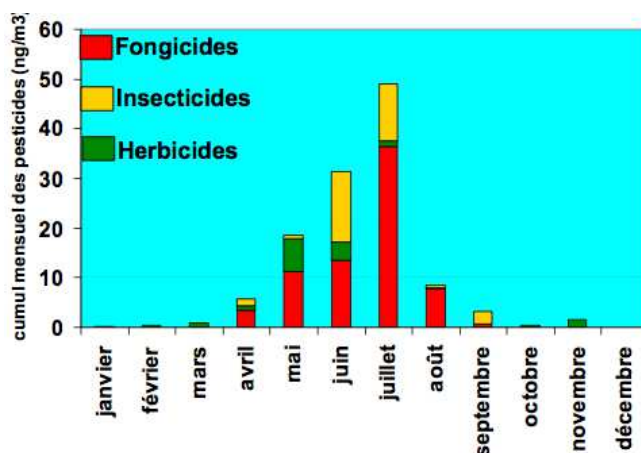


Figure 21 : Contamination de l'air par les PPP : variations saisonnières. Source : INERIS.

Certains produits sont plus rémanents que d'autres dans l'atmosphère : par exemple le lindane, pourtant interdit depuis 1998, est encore détecté. L'atrazine, interdit depuis 2003,

n'est quasiment plus détecté en France. Le lindane est donc plus persistant que l'atrazine (Figure 22).

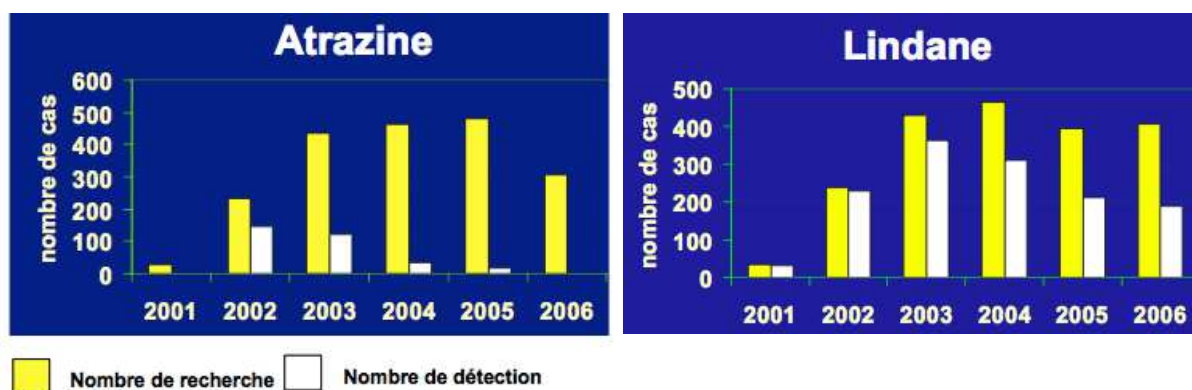


Figure 22 : Disparition progressive de certains PPP dans l'atmosphère suite à leur interdiction. Source : INERIS.

Sur la base des premiers travaux menés par les ASSQA, un groupe de travail national a été créé, fin 2008, pour définir une stratégie de surveillance des PPP dans l'air, établir une liste nationale des substances à rechercher, pérenniser la base de données disponible des PPP dans l'air, et mener une réflexion sur la construction d'un indicateur applicable à la contamination de l'air par les PPP.

3) Pollution des sols

Après un traitement, l'essentiel des PPP aboutit dans les sols où ils subissent plusieurs phénomènes (Figure 23) :

- des phénomènes de transformation (métabolisme par les microorganismes, photolyse, catalyse...) ;
- des phénomènes de rétention, soit par absorption par les végétaux ou la microflore du sol, soit par adsorption par la matière humique du sol.
- des phénomènes de transport par lixiviation, lessivage ou ruissellement ce qui pourra conduire à la contamination des eaux de drainage, des eaux de surfaces ou des nappes phréatiques.

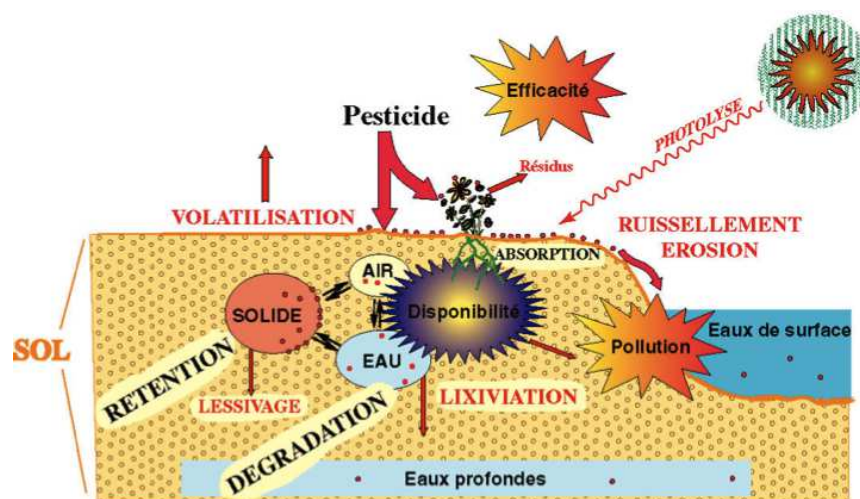


Figure 23 : Comportement des pesticides dans le sol. Source : INRA.

Le processus de dégradation est un facteur de dépollution majeur des compartiments environnementaux contaminés par les PPP, si toutefois il aboutit à une minéralisation totale, sinon une pollution peut être causée par les métabolites issus de la dégradation. La dégradation dépend de la stabilité chimique de la molécule et de facteurs abiotiques (température, humidité du sol) et biologique (abondance et diversité de la microflore) : ce processus est plus important dans un sol humide et chaud (25°C), alors que la rémanence d'un produit peut être très longue dans un sol sec. Il existe une variabilité importante des vitesses de dégradation d'une molécule donnée, suivant notamment la composition du sol, rendant difficile la prévision de ce phénomène.

Les risques pour l'environnement sont d'autant plus grands que ces produits sont toxiques, utilisés sur des surfaces et à des doses/fréquences élevées et qu'ils sont persistants et mobiles dans les sols.

Les PPP peuvent aussi être absorbés par les racines et les feuilles des plantes ; cette étape est probablement la principale voie conduisant à l'accumulation des PPP le long des chaînes trophiques, donc la voie majeure par laquelle l'homme et les animaux sont mis en contact avec ces composés. L'absorption foliaire des substances volatilisées du sol contribue plus à l'accumulation de résidus dans les plantes que l'absorption par les racines (INERIS).

Peu de données sont disponibles sur la présence des PPP dans les sols à l'exception de la présence de chlordécone dans les Antilles Françaises. Toutefois le Groupement d'Intérêt Scientifique Sol (GIS Sol) a été créé en France en 2001 pour palier à ce manque de données. Il regroupe le Ministère de l'Alimentation, de l'Agriculture et de la Pêche, le Ministère de l'Ecologie, de l'Energie, du Développement Durable et de la Mer, l'Institut National de la Recherche Agronomique (INRA), l'Agence de l'Environnement et de la Maîtrise de l'Energie (Ademe), l'Institut de recherche pour le développement (IRD) et l'Inventaire Forestier National (IFN).

L'objectif du GIS Sol est de constituer et de gérer un système d'information sur les sols en France, par rapport à leur distribution spatiale, leurs propriétés et l'évolution de leurs qualités.

L'unité INRA Infosol travaille en collaboration avec le GIS Sol et réalise ou coordonne l'acquisition des données nécessaires à la constitution d'un système d'information sur les sols de France grâce à la coordination du Réseau de Mesures de la Qualité des Sols. Elle assure le contrôle de la qualité de ces données. Elle crée et alimente les bases de données permettant l'archivage et l'exploitation des informations. Concernant la teneur en PPP des sols, les résultats ne sont pas encore disponibles.

4) Présence dans les denrées alimentaires et l'eau distribuée

Le respect des limites maximales de résidus dans les denrées doit permettre de garantir la sécurité des consommateurs.

La DGAL réalise fréquemment le contrôle des denrées alimentaires telles que la viande, le lait, les œufs, le miel, les poissons d'élevage, les produits de la pêche. En 2004, 1513 prélèvements ont été effectués pour la recherche de résidus de pesticides. Une trentaine de molécules différentes ont été recherchées. Le taux de non-conformité observé reste très faible autour de 1 % maximum.

La DGAL réalise également différents contrôles dans les denrées végétales dont les principaux objectifs sont d'établir l'état des lieux quant aux teneurs en résidus de pesticides à la récolte, de vérifier leur conformité par rapport aux LMR et de définir les relations entre les pratiques agricoles et les teneurs en résidus afin de mettre en œuvre les moyens réglementaires et les modifications de pratique agricole permettant de surmonter les usages problématiques.

Les résidus de pesticides dans le miel sont analysés par le laboratoire d'études et de recherches sur les petits ruminants et les abeilles de l'ANSES, situé à Sophia-Antipolis.

La direction générale de la concurrence, de la consommation et de la répression des fraudes (DGCCRF) dispose également de 7 laboratoires nationaux habilités à procéder à l'analyse et aux essais de ses échantillons pour la surveillance des denrées alimentaires.

En 2008, la DGCCRF a analysé 5 063 échantillons de fruits et légumes frais ou transformés, de produits destinés à l'alimentation infantile, de céréales et de produits végétaux biologiques mis sur le marché français. La répartition des échantillons selon leur origine (hors produits biologiques et produits destinés à l'alimentation animale) est la suivante : 64,6 % sont d'origine française, 17,9 % ont pour origine les autres États membres de l'Union européenne, 16,6 % sont importés de pays tiers et 0,9 % sont d'origine non déterminée. Les analyses ont porté sur la recherche et le dosage de 251 matières actives.

Les résultats sont les suivants : 56,2 % des échantillons ne contiennent pas de résidus. 96 % des fruits et légumes analysés respectent la réglementation et les LMR ont été dépassées dans 4 % des cas.

Au niveau des fruits, les dépassements concernent essentiellement les raisins de table, les poires, les cerises, les pommes et les kiwis. Pour les légumes, ce sont essentiellement les poivrons et piments, les céleris branches, les navets, le persil, les laitues et les épinards.

2) Effets des pesticides sur la santé

A) Intoxications aiguës et toxicovigilance

Les effets aigus liés à une intoxication par les pesticides se manifestent immédiatement ou dans les quelques heures qui suivent une exposition importante. La connaissance de ces effets permet d'appréhender le degré de dangerosité des pesticides et les risques encourus en cas d'exposition accidentelle.

1) Exemples d'intoxications aiguës

Voici quelques exemples d'intoxications liées à certaines grandes familles de fongicides, insecticides et herbicides. Ces familles ont été retenues car elles représentent les plus gros volumes de produits appliqués et qu'elles ont entraîné le plus grand nombre d'intoxications aiguës répertoriées (données répertoriées par la MSA).

1.a) *Insecticides*

- **Organophosphorés et carbamates anticholinestérasiques**

Ces molécules agissent en inhibant la cholinestérase, enzyme responsable de la dégradation de l'acétylcholine dans les neurones ; celle-ci s'accumule alors dans le système nerveux de l'insecte ravageur.

Ces produits ont une bonne pénétration cutanée, et du fait de leur forte volatilité, ils sont toxiques par voie respiratoire.

Les troubles apparaissent dans un délai de 30 minutes à 2 heures. Ils sont d'ordre digestif, respiratoire, cardiaque, musculaire, avec augmentation des sécrétions, pupille contractée, troubles de la conscience, voire survenue d'un coma. Ensuite, selon la dose absorbée par l'organisme, la personne intoxiquée guérit avec ou sans séquelles (polyneuropathie) ou décède.

Cependant il s'agit de la seule famille de PPP à posséder un antidote : le pralidoxime.

- **Pyréthrinoïdes de synthèse**

Ils perturbent la circulation du sodium au travers de la membrane neuronale du ravageur.

Des symptômes d'irritation et de troubles neurologiques locaux apparaissent dans un délai de quelques heures.

- **Organochlorés**

Les organochlorés ont une action de perturbation enzymatique par stimulation du système nerveux central.

Ils sont bioaccumulables car se stockent facilement dans les graisses. Ils sont de puissants inducteurs enzymatiques et peuvent donc influencer sur la dégradation d'autres substances, comme l'alcool et les médicaments, et amener à des phénomènes de surdosage.

- **Bromure de méthyle**

Il est caustique pour la peau et peut même pénétrer par cette voie. Par ailleurs, il est irritant des voies respiratoires et des yeux. Il peut entraîner des troubles de la conscience allant jusqu'au coma et au décès.

1.b) Fongicides

- **Dithio-carbamates**

En cas de projection, les dithio-carbamates sont des irritants cutanéomuqueux. En cas d'ingestion d'alcool concomitante à la manipulation, apparaissent des symptômes caractéristiques du syndrome antabuse (vertiges, rougeurs et sueurs, gêne respiratoire, baisse de la tension artérielle, palpitations, nausées). Ce sont également des produits sensibilisants (risques d'allergies).

- **Dicarboximides**

Il y a risque d'irritation de la peau et des muqueuses en cas de projection. Ce sont des produits sensibilisants (allergies).

- **Sulfate de cuivre et soufre**

En cas de projection et d'inhalation, apparaissent surtout des irritations de la peau et des muqueuses, avec possibilité de fièvre des métaux. En cas d'ingestion, vomissements et diarrhée surviennent dans un délai de 12 à 24 heures, avec possibilité d'atteinte rénale et des globules rouges.

- **Strobilurines**

Les strobilurines génèrent des irritations cutané-muqueuses.

1.c) *Herbicides*

- **Ammoniums quaternaires ou bipyridyliques**

En cas de contact, ces produits sont de puissants caustiques pour la peau, les yeux et les muqueuses. En cas d'ingestion, les symptômes sont immédiats : douleurs pharyngées, troubles digestifs, puis survient un blocage du foie et des reins et enfin une fibrose pulmonaire avec le **paraquat ; cette dernière molécule est cependant interdite d'usage depuis 2007**. La personne intoxiquée décède alors dans un délai de 5 à 70 jours par asphyxie. Du fait de la rapidité d'effet de ces produits et de leurs conséquences sur l'organisme, ce sont les **seuls pour lesquels il faut faire vomir toute personne consciente qui en a ingéré**.

- **Phytohormones de synthèse**

Ces produits occasionnent des irritations locales de la peau, des yeux et des voies respiratoires. En cas d'exposition massive, ils entraînent une dépression du système nerveux central ainsi que des troubles cardio-vasculaires.

- Urées substituées

En cas de projection sur la peau ou dans les yeux, ces produits génèrent des irritations. Les troubles digestifs (en cas d'ingestion) entraînent une dépression du système nerveux central et une méthémoglobinémie.

- Aminophosphonates

Les amino-phosphonates sont des irritants respiratoire, digestif et cutané. Ils peuvent entraîner une pneumopathie d'inhalation et générer un risque vital en cas d'ingestion massive.

- Triazoles

Les triazoles provoquent des irritations, une dépression du système nerveux central et une dysthyroïdie transitoire.

- Chlorate de sodium

Les symptômes d'irritation cutanéomuqueuse apparaissent rapidement. À forte dose, il y a risque d'hémolyse et de méthémoglobinémie, avec atteinte rénale et hépatique.

- Amides

Les symptômes d'irritation cutanéomuqueuse apparaissent rapidement, avec des brûlures en cas de projection de solution concentrée.

- Triazines

Les symptômes d'irritation cutanéomuqueuse sont faibles. Toutefois, il peut y avoir dépression du système nerveux central en cas de prise massive.

- Benzonitriles

Les benzonitriles occasionnent des irritations de la peau. Ils peuvent entraîner une hyperthermie (fièvre) avec des sueurs jaunes, une déshydratation, voire même un décès par hyperthermie irréversible en cas de prise massive.

2) Phyt'attitude, le réseau national de toxicovigilance

Il existe en France depuis 1991 un réseau de toxicovigilance, le réseau Phyt'attitude, créé par la MSA (Mutualité Sociale Agricole) dans le but d'identifier les effets des PPP sur la santé et de rechercher des mesures préventives pour les agriculteurs notamment. Phyt'attitude recueille les informations sur les incidents ou accidents survenus, étudie les substances actives en cause et les circonstances des intoxications. Il existe un numéro vert (Figure 24) que toute personne peut utiliser afin de déclarer tout effet non intentionnel lié à l'utilisation de PPP.



Figure 24 : Phyt'attitude, le réseau de toxicovigilance mis en place par la MSA. Source : MSA.

En 2007, Phyt'attitude publiait les résultats de dix années de suivi d'intoxications aiguës liées aux PPP. 1909 signalements ont été fait sur ces dix années, dont 1554 ont donné lieu à la création de dossiers d'intoxication aiguës ou subaiguës, incorporés ensuite à la base de donnée du réseau.

Plus d'un tiers des dossiers mentionne un mélange de produits utilisés simultanément lors d'un traitement. Parmi les différentes formulations, les premiers produits incriminés sont les produits liquides, utilisés en pulvérisation (68,1%). Les six symptômes les plus fréquents sont : des irritations cutanées, nausées et vomissements, douleurs digestives, céphalées, inflammations et pathologies de l'œil, symptômes bronchiques (Figure 25).

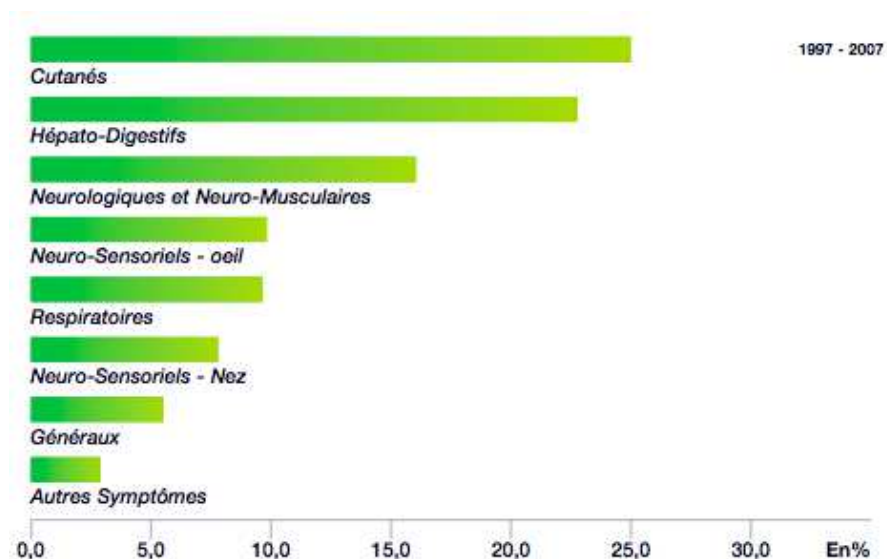


Figure 25 : Répartition des symptômes signalés à Phyt'attitude entre 1997 et 2007, exprimée en %. Source : MSA.

D'après les dossiers enregistrés annuellement, les produits responsables du plus grand nombre d'intoxication au regard des quantités de substances vendues sont les insecticides (cependant ces produits sont les moins vendus).

Plus d'un tiers des signalements concernent les fongicides, ce qui s'explique par le fait que ce sont les produits les plus commercialisés ; moins d'un tiers des signalement pour les insecticides et acaricides, et un cinquième les herbicides.

Selon les 3 classes de produits, les symptômes ne sont pas les mêmes : la catégorie des insecticides-acaricides provoque principalement des troubles hépatodigestifs, neuromusculaires et cutanés (Figure 26) ; les fongicides déclenchent des troubles cutanés, hépatodigestifs et neurosensoriels au niveau de la vision (Figure 27). Quand aux herbicides, ils déclenchent des troubles hépatodigestifs, cutanés et neuromusculaires (Figure 28).

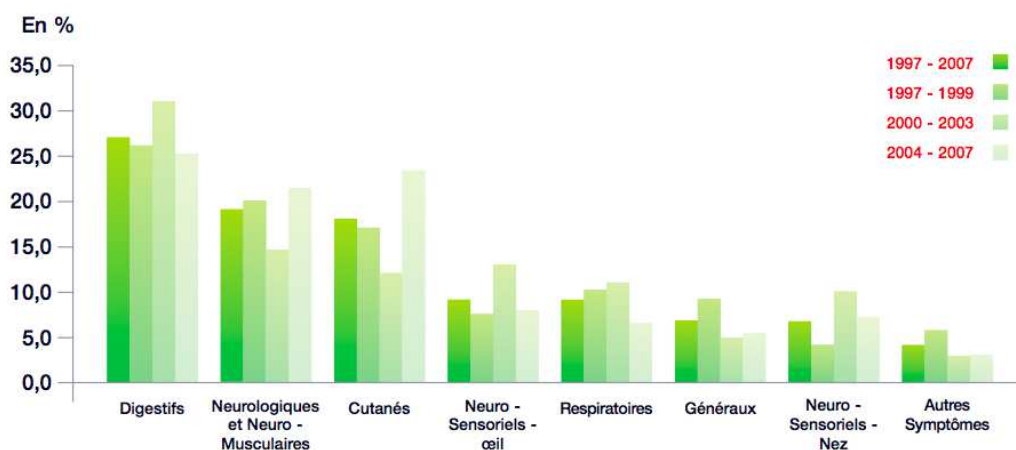


Figure 26 : Principaux symptômes retrouvés pour les insecticides. Source : MSA.

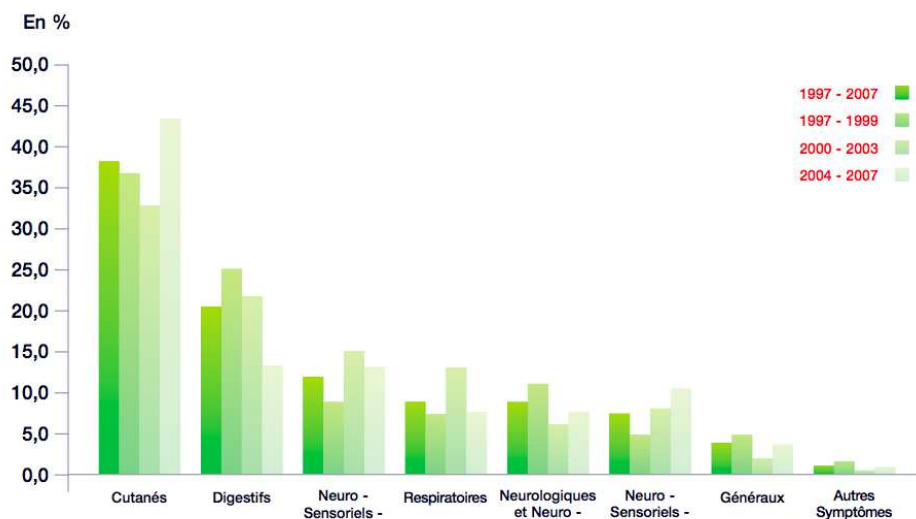


Figure 27 : Principaux symptômes retrouvés pour les fongicides. Source : MSA.

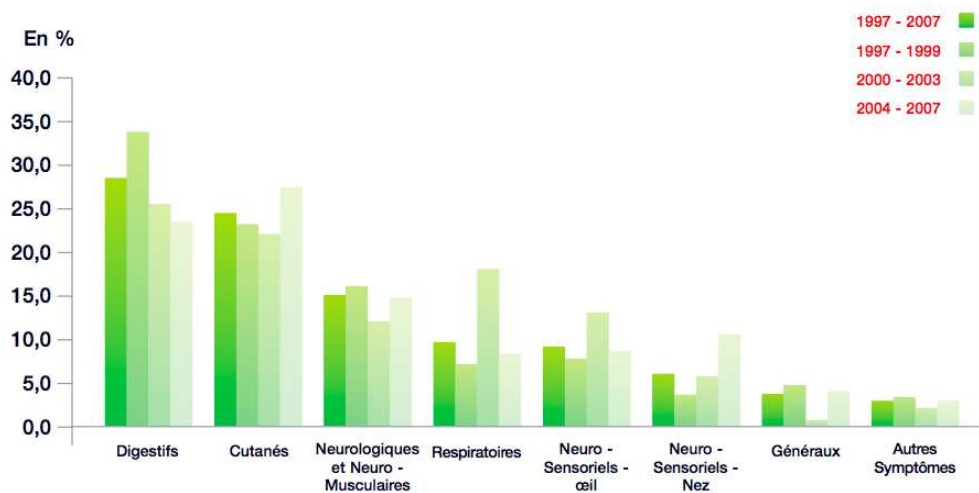


Figure 28 : Principaux symptômes retrouvés pour les herbicides. Source : MSA.

Enfin sur 1067 signalements, 610 personnes ont eu recours à au moins une intervention médicale. Les consultations de généralistes dominent (62,1 %), celles des spécialistes atteignent près de 20%, et les hospitalisations 18 %. Concernant les hospitalisations, la moitié est en rapport avec des troubles hépato-digestifs et neuromusculaires. La nature du trouble influe sur le fait d'être hospitalisé ou non : les symptômes hépato-digestifs, neuromusculaires et respiratoires sont surreprésentés par rapport aux troubles cutanés (Tableau 10).

Tableau 10 : Taux d'hospitalisation suivant les symptômes. Source : MSA.

	1997 - 2007	
	% avec hospitalisation	% sans hospitalisation
Digestifs	28,0	21,8
Neurologiques et neuro-musculaires	21,7	15,0
Respiratoires	15,4	8,5
Généraux	9,6	4,8
Cutanés	8,9	28,2
Neuro-sensoriels - œil	5,6	10,8
Neuro-sensoriels - nez	3,4	8,9
Cardio-vasculaires	2,5	0,2
Psychiques	2,2	0,6
Syndromes toxicologiques	1,6	0,2
Signes biologiques	0,7	0,4
Neuro-sensoriels - oreille	0,2	0,1
Génito-urinaires	0,0	0,3
Autres symptômes	0,0	0,1
Ostéo-articulaires	0,0	0,1
Endocriniens	0,0	0,1
Total	100,0	100,0

B) Intoxications chroniques

L'intoxication chronique survient après des expositions répétées à faibles doses de pesticides. Le délai avant l'apparition des symptômes peut être parfois très long, dans certains cas il s'agit de plusieurs dizaines d'années. C'est pourquoi il est difficile de faire le lien entre une exposition à un toxique et des symptômes observés.

Ainsi la mise en évidence de pathologies en lien avec l'utilisation de produits à longs termes ne peut se faire qu'*a posteriori*, par le biais d'études épidémiologiques. Ces études sont longues, elles doivent englober la population la plus large possible, et sont souvent

difficile à mettre en œuvre car elles font appel à la mémoire des personnes interrogées pour mettre en avant un comportement. Les principales pathologies suspectées comme découlant de l'utilisation des pesticides sont les cancers (principalement plus de mélanomes et de maladies de Hodgkin), des troubles neurodégénératifs (maladie de Parkinson), et des troubles de la fertilité ou de la reproduction (Leon ME *et al.*, 2011). Cependant la difficulté de corréler ces maladies avec l'usage des pesticides réside également dans le fait que ces maladies découlent souvent de facteurs multiples, qui ne sont pas toujours bien connus.

1) Méthodes d'enquête des études épidémiologiques

A partir des observations cliniques ou des études de répartition d'une maladie dans une région ou une population donnée, on peut formuler des hypothèses de relation entre une cause et cette maladie. La vérification épidémiologique est basée sur la notion de risque relatif d'une population exposée à un facteur supposé favorisant, par rapport à une population non exposée. Ce sont les études analytiques qui permettent d'évaluer ce risque relatif. Les deux principaux types d'études analytiques sont les études de cohortes et les études cas-témoins (Rumeau-Rouquette C. *et al.*, 1994).

1.a) Différents types d'étude

- Etudes cas-témoins

Les sujets sont sélectionnés en fonction de l'issue, et une étude d'observation est réalisée rétrospectivement, dans laquelle les caractéristiques des malades (les cas) sont comparées à celles de sujets indemnes de la maladie (les témoins).

Les études cas-témoins sont rapidement réalisables et peu coûteuses, comparativement aux études de cohorte. Elles sont particulièrement adaptées à l'étude de maladies rares ou celles qui présentent une longue période entre l'exposition et l'issue, et pour l'étude d'hypothèses préliminaires. Elles peuvent examiner plusieurs facteurs de risque d'une même maladie. Elles ne peuvent pas calculer directement l'incidence de la maladie dans les populations exposées et non exposées. Ces études sont sujettes aux biais de sélection et

biais de souvenir essentiellement : en effet elles font appel au souvenir des individus et cette mémorisation se fait d'autant mieux que l'individu est atteint, elle n'est donc pas équivalente dans les deux groupes.

- Etudes de cohortes

Il s'agit d'une étude d'observation, le plus souvent prospective, dans laquelle un groupe de sujets exposés (à des facteurs de risque d'une maladie ou à un traitement particulier) est suivi pendant une période déterminée et comparé à un groupe contrôle non exposé. Il n'y a pas de répartition au hasard des individus, et ceux-ci sont suivis jusqu'à l'apparition de l'issue recherchée.

Les études de cohorte sont intéressantes de par l'exactitude des données collectées, et la capacité à estimer directement le risque de maladies résultant d'un facteur. Cependant ces études sont très longues à suivre, et donc très coûteuses, et demandent un grand nombre de personnes à suivre : en effet si on veut déceler des maladies à faible incidence, la population étudiée doit contenir un nombre suffisamment important d'individus pour qu'à la fin de l'étude il y ait quelques cas de cette maladie, même dans la population témoin, afin de conclure de façon satisfaisante. Ces études ont souvent, à cause de la taille trop faible de l'échantillon, un pouvoir statistique faible, et ne conviennent donc pas à l'étude de maladies rares. Elles sont soumises à l'existence de biais de classification ou de biais liés aux facteurs de confusion. Elles sont exposées à la présence éventuelle de biais liée à la perte de suivi des sujets inclus.

- Méta-analyses

Elles consistent à rassembler les données issues d'études comparables et à les réanalyser au moyen d'outils statistiques adéquats. Elle regroupe les études pertinentes qui essaient de répondre à une question précise de manière critique et quantitative.

Les méta-analyses présentent l'avantage de réunir un nombre important de patients et d'événements et d'arriver à des conclusions plus solides que ne le permettaient les études individuelles. On tient compte dans une méta-analyse des résultats de l'analyse combinée,

mais aussi de l'hétérogénéité des résultats des études individuelles. Evidemment, la méta-analyse a plus de poids si la tendance des essais individuels va dans le même sens que dans des directions opposées.

Cependant ce type d'étude n'est applicable que si différentes études utilisent des stratégies identiques et fournissent des données quantitatives semblables, ce qui est rarement le cas puisque deux essais ne sont jamais comparables en tous points, même lorsqu'ils répondent à la même question de départ. La variabilité entre les études se situe aussi bien au niveau de leur qualité et de la théorie qui supporte les hypothèses formulées que de la conception des expériences et des méthodes statistiques qui permettent d'interpréter les résultats.

- Valeur statistique obtenue

Ces différentes études mettent en évidence le risque d'apparition d'une maladie sous l'effet de l'exposition à un facteur. Plusieurs valeurs permettent d'exprimer ce risque : les plus fréquents sont le risque relatif (RR) lié à la présence du facteur, et l'odd ratio (OR).

Un $RR > 1$ signifie que l'incidence de la maladie étudiée sera supérieure pour la population exposée au risque.

L'OR signifie de combien de fois est multiplié le risque d'avoir la maladie étudiée chez les sujets exposés par rapport aux sujets non exposés. Ce chiffre sera supérieur à 1 lorsque l'exposition est nocive et inférieure à 1 s'il s'agit d'une exposition bénéfique, une prévention.

Ainsi un grand nombre des connaissances disponibles sur les conséquences retardées des pesticides n'ont pu être acquises que par des études épidémiologiques. Ces dernières permettent, selon le type d'étude mis en œuvre et les moyens développés pour estimer les expositions et les effets sanitaires, d'apporter une contribution plus ou moins importante à la causalité de l'association étudiée. Dans la majorité des études effectuées à ce jour, les expositions ont été évaluées rétrospectivement et par des mesures indirectes (études cas-témoins). Tenant compte de l'éloignement temporel entre le moment de l'exposition

supposée et l'effet recherché, il est souvent très difficile de conclure avec précision sur l'agent causal. Les études dites prospectives (études de cohorte) permettent de contrer cette difficulté dans la mesure où les expositions sont évaluées au moment où elles se produisent et avant l'apparition des effets. Mais cette démarche est souvent limitée par des années d'attente avant de pouvoir conclure à d'éventuelles conséquences délétères.

1.b) Exemples d'études épidémiologiques menées en France et dans le monde

- L'étude AGRICAN

Il s'agit d'une étude nationale portant sur l'incidence des cancers et de la mortalité par cause en milieu agricole en France, réalisée à partir d'une cohorte de 180 000 salariés et non salariés agricoles de 11 départements français disposant d'un registre des cancers et représentatifs des différentes activités agricoles. Cette étude est menée en partenariat avec le Groupe Régional d'Etudes sur le CANcer (GRECAN), le Centre Régional de Lutte Contre le Cancer François Baclesse, le Laboratoire Santé-Travail-Environnement de Bordeaux, le Réseau des registres des cancers FRANCIM, et enfin avec la MSA (Caisse centrale et 12 MSA).

Ce sont au départ près de 600 000 agriculteurs et salariés qui ont répondu à un questionnaire pour cette étude, soit la plus grande étude jamais menée en France sur la population agricole. La première étape de cette étude a consisté en l'analyse des 600 000 questionnaires renvoyés par les agriculteurs pour l'inclusion dans la cohorte de l'étude. Par la suite, de 2012 à 2014 les 180 000 personnes incluses dans la cohorte seront à nouveau enquêtées par questionnaire. Les premiers résultats sont apparus en juillet 2011. Ils fournissent une analyse poussée de la cohorte incluse à l'étude, permettant ainsi l'obtention de données sur la population française agricole, notamment sur son état de santé (Lebailly *et al.*, 2011).

- L'étude PESTEXPO

Cette étude également menée par le GRECAN a eu pour objectif de préciser les facteurs déterminant l'exposition aux pesticides, afin que ces données soient utilisables

dans des études en population dans des contextes agricoles majeurs en France. PESTEXPO, antérieure à AGRICAN, a été motivée par le manque de données disponibles sur les expositions des populations aux pesticides. Les seules informations disponibles étaient les données issues de modèles servant à l'homologation de nouvelles molécules. Cependant il se peut que ces modèles ne reflètent pas vraiment l'exposition dans les conditions réelles d'utilisation des pesticides (utilisations conjointes de plusieurs produits, pas de port de protection,...), d'où cette étude.

Ainsi PESTEXPO est une enquête d'observation de l'utilisation des pesticides en milieu professionnel, dans les conditions habituelles : elle sert à préciser les niveaux d'exposition externe et leurs déterminants, dans les principaux contextes agricoles (viticulture, polyculture élevage, maraîchage en champ, et cultures sous serre). Ces données pourront servir pour la prévention en milieu agricole.

Parmi les résultats les plus importants, il est à noter qu'il n'existe pas de relation entre la surface traitée et l'exposition ; l'étude a montré que l'exposition cutanée est plus importante que l'exposition respiratoire, et qu'il existe également une exposition indirecte des non utilisateurs. Il existe un effet majeur du contexte, du type de tâche, du matériel et des dysfonctionnements, impactant sur l'exposition des agriculteurs. Cependant les cabines et équipements de protection individuelle (EPI) ont un effet mineur, empêchant peu l'exposition (Baldi *et al.*, 2006. Labailly *et al.*, 2009).

- L'étude PHYTONER

Menée par le Docteur Isabelle Baldi, l'étude PHYTONER a pour objectif de rechercher une association entre l'exposition professionnelle aux pesticides et l'existence de troubles neuro-comportementaux dans la population des viticulteurs girondins. La phase d'inclusion des sujets a été réalisée en 1997-1998 à partir de la population affiliée à la MSA de la Gironde. Deux groupes ont été constitués : un groupe de personnes a priori exposées (secteur viticole), et un groupe de personnes a priori non exposées (secteur coopératif et scieries). 929 personnes ont participé à la phase d'inclusion, et 614 ont été revues au suivi à 4 ans, entre 2001 et 2003. A l'inclusion, comme au suivi, les personnes exposées aux pesticides présentaient des performances cognitives plus basses pour les personnes exposées que pour les personnes non exposées, même lorsqu'on prenait en

compte les différences de sexes, d'âge, de niveau d'études, de consommation d'alcool ou de symptômes dépressifs entre les deux groupes. D'après la revue de Santibanez (Santibanez *et al.*, 2007), il y a une association entre la maladie d'Alzheimer et l'exposition aux pesticides, se traduisant par une augmentation significative de l'incidence de cette maladie au sein de la population agricole exposée. Un suivi de la cohorte PHYTONER est prévu pour l'instant sur 12 années, et permettrait d'apporter des résultats complémentaires sur le sujet.

- L'étude AGRICOH

Il s'agit d'un consortium d'études de cohortes incluant au total 22 cohortes issues de neuf pays différents, à savoir l'Afrique du Sud (1 cohorte), le Canada (3), le Costa Rica (2), les Etats Unis (6), la République de Corée (1), la Nouvelle-Zélande (2), le Danemark (1) et la France (3) (Leon ME *et al.*, 2011).

Piloté par le Centre International de Recherche sur le Cancer (CIRC), ce consortium a pour objectif de promouvoir le recueil et l'échange de données dans le cadre de l'étude des expositions du milieu agricole. L'avantage d'une telle association est l'harmonisation des données obtenues, et de pouvoir par la suite recouper des données difficiles à obtenir dans une étude individuelle à cause des rares cas d'exposition (par exemple dans le cas de produits chimiques rarement appliqués). AGRICOH cherche à identifier les risques potentiels de santé, tout comme les facteurs de protection pouvant affecter à la fois les populations agricole et non agricole.

Ces différentes cohortes cherchent à étudier les critères suivants : la mortalité, l'incidence de cancers, les maladies respiratoires, maladies neurologiques, les altérations des fonctions reproductives, les troubles allergiques, les blessures, maladies auto-immunes, et enfin les incidents cardiovasculaires. Certains résultats sont déjà parus, et dans les cohortes françaises suivies on retrouve les cohortes des études AGRICOH et PHYTONER.

2) Pathologies découlant d'une intoxication chronique

2.a) *Cancers*

Le cancer constitue le risque sanitaire associé à l'emploi des pesticides le plus emblématique et médiatisé. L'augmentation de l'incidence de nombreux types de cancers dans la plupart des pays occidentaux au cours des dernières décennies conduit à s'interroger légitimement sur ses causes.

En France, le nombre de cas de cancers détectés a augmenté de manière fulgurante en 25 ans (+90% entre 1985 et 2005) (réseau Francim des registres de cancer). Plusieurs facteurs peuvent expliquer cette forte tendance : tout d'abord la population française a augmenté de près de 9 millions entre 1985 et 2011. Cette population vieillissant, et le cancer étant une maladie qui se déclare plus souvent chez des personnes âgées, il est normal que le nombre de cas de cancers détectés ait augmenté. De plus les progrès techniques en termes de dépistage, ainsi que les campagnes menées, ont conduit à la détection de nouveaux cas, comme pour le cancer du sein, du col de l'utérus ou le cancer colorectal. Enfin la population est exposée à de nombreux facteurs de risque, certains étant connus comme l'alcool, le tabac, les rayons UV, ou des expositions professionnelles (amiante...), et d'autres étant en cours d'étude, comme les ondes des téléphones portables, les pesticides en temps qu'exposition environnementale ou professionnelle (Lebailly *et al.*, 2011).

On estime aujourd'hui que la part attribuable à des expositions professionnelles représenterait 2 à 8% de la mortalité par cancer (soit 3 à 12000 décès par année en France) mais la proportion de ceux pris en charge dans le cadre de la reconnaissance des cancers professionnels reste minime (Lebailly *et al.*, 2007).

- **La population agricole moins touchée par les cancers**

Tous cancers confondus, la population agricole est moins touchée que la population générale. C'est ce que montrent les synthèses d'études épidémiologiques (Figure 29) menées par Aaron Blair du National Cancer Institute en 1992, puis en 1998 par John Acquavella, de l'industrie Monsanto (Blair *et al.*, 1992 ; Acquavella *et al.*, 1998).

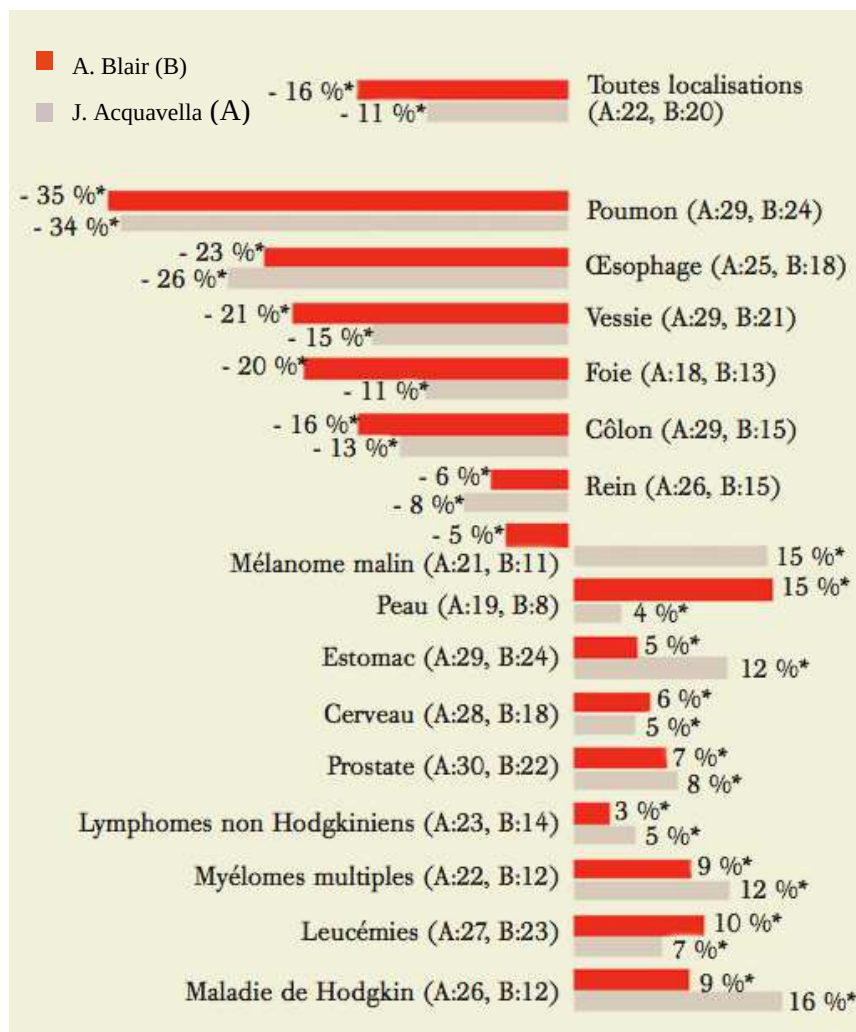


Figure 29 : Synthèse des méta-analyses réalisées sur le risque de cancer en milieu agricole par A. Blair en 1992 et J. Acquavella en 1998. Source : Baldi & Lebailly, 2007.

Une barre représente la diminution ou l'élévation de risque observée en milieu agricole par rapport au reste de la population, entre parenthèses figure le nombre d'études prises en compte par J. Acquavella (A), et par A. Blair (B) * indique que l'augmentation ou la diminution de risque sont statistiquement significatifs.

La plus faible incidence de cancers chez les agriculteurs s'explique par une sous-représentation de certaines localisations de cancer. Ainsi, les méta-analyses réalisées par ces deux auteurs mettent en évidence une diminution du risque de cancer pulmonaire chez les agriculteurs (de l'ordre de 35%), de cancer de l'œsophage (de 23 à 26%) et de la vessie (de 15 à 21%), trois cancers pour lesquels le rôle du tabagisme est particulièrement marqué. De même, les méta-analyses mettent en évidence une diminution du risque de cancers du foie, du côlon et du rein chez les agriculteurs, mais dans une proportion un peu plus faible (entre 6 et 20%), n'atteignant pas la significativité statistique pour le côlon et le rein dans la synthèse d'Acquavella.

Toutefois certains cancers assez rares y ont une fréquence plus élevée. C'est le cas du cancer de l'estomac, des lèvres, de la prostate et de la peau, des tumeurs cérébrales, des sarcomes des tissus mous et de la plupart des cancers du système hématopoïétique (leucémies, myélomes, lymphomes). Les principales raisons expliquant cette plus faible incidence chez les agriculteurs sont un moindre tabagisme, et des conditions environnementales de vie meilleures que celles rencontrées dans les villes (moindre pollution atmosphérique, meilleure alimentation, moindre stress). Paradoxalement, la surreprésentation de certains cancers rares doit trouver son origine dans ce même environnement (Baldi et Lebailly, 2007). Le rôle des rayons ultra-violets (travail à l'extérieur) est probablement prédominant pour les cancers cutanés et les tumeurs labiales.

D'autres études plus récentes viennent renforcer l'idée que la population agricole reste moins touchée par les cancers de manière générale : aux Etats Unis une grande étude de cohorte prospective, Agricultural Health Study a été mise en place, incluant plus de 89 500 personnes. La phase d'inclusion s'est déroulée entre 1993 et 1997 : environ 53 000 agriculteurs utilisant des PPP, leurs épouses, et 5 000 employés d'entreprises réalisant des traitements ont été enrôlés. Un premier suivi à 5 ans a été effectué en 2003, et un deuxième suivi en 2007 est en cours d'analyse. Les premiers résultats confirment la sous-mortalité par cancer et l'incidence diminuée des cancers toutes localisations chez les agriculteurs ; ils confirment également la sous-mortalité et la sous-incidence du cancer bronchique en milieu agricole, en relation avec un tabagisme moindre (Alavanja M.C. *et al.*, 2005).

Les résultats de nombreuses études épidémiologiques (le plus souvent de type cas-témoins) conduites en milieu professionnel agricole sont discordants, ne permettant pas de conclure à un lien avéré. La mise en place de grandes cohortes prospectives aux États-Unis (Agricultural Health Study) et en France (Agrican) devrait apporter des réponses par la suite (Testud F. *et al.*, 2007).

- Hémopathies malignes

Les hémopathies malignes font partie des cancers trouvés en excès dans certaines cohortes d'agriculteurs. Les PPP sont fortement suspectés d'être responsables de la survenue de lymphomes hodgkiniens et non hodgkiniens, leucémies et myélomes. Parmi ces produits on retrouve les insecticides et fongicides arsenicaux, les insecticides

organochlorés et organophosphorés, les herbicides chlorophénoxyacétiques (2,4-D). Le mode d'action des PPP est encore peu connu, même si pour certains d'entre eux des rôles génotoxique, promoteur tumoral, à action hormonale, immunotoxique, inducteur de péroxysomes, ont été évoqué, autant de mécanismes pouvant être impliqué dans la genèse d'hémopathies malignes.

Cependant la mise en évidence d'une relation certaine entre pesticides et hémopathies malignes reste problématique. En effet d'autres facteurs de risque peuvent également être responsables de ces pathologies, comme l'exposition à des virus oncogènes, à des mycotoxines, à des solvants et des adjuvants. Par ailleurs il est difficile d'évaluer avec précision un niveau d'exposition du fait de la multiplicité des produits et de l'évaluation *a posteriori*. L'étude des relations avec les pesticides est faite en général avec les grandes classes de produits (de manière globale sur les pesticides, ou plus particulièrement sur les fongicides, insecticides, ou herbicides), du fait de la multiexposition aux produits, rendant difficile l'imputabilité à une molécule en particulier. Les données humaines disponibles concernent soit l'incidence des affections, soit la mortalité des cohortes d'agriculteurs, soit encore des études cas-témoins. (F. Testud, 2007)

➤ *Lymphomes malins non hodgkiniens :*

Les lymphomes malins non Hodgkiniens (LMNH) constituent un groupe hétérogène de tumeurs liées à une multiplication anormale et maligne des cellules lymphoïdes de lignée B ou plus rarement T. Ce sont les plus fréquentes des hémopathies malignes, avec une incidence standardisée de 11,8 pour 100 000 chez l'homme et de 8,0 pour 100 000 chez la femme dans le monde (INVS, 2010). L'incidence de ce cancer a fortement augmenté, de presque 3% par an en France entre 1980 et 2000. Bien que l'amélioration des techniques de dépistage ait permis de détecter de nouveaux cas, les causes de l'augmentation d'incidence des LMNH entre les années 80 et 2000 ne sont pas élucidées. En effet, même si le rôle de certains agents infectieux ou celui de l'immunodépression sévère congénitale ou acquise est reconnu (Sotto et Gressin, 2005), ces facteurs de risque n'expliquent qu'en partie l'augmentation de l'incidence observée. D'autres expositions sont suspectées dont les expositions professionnelles ou environnementales au sens large (Alexander 2007, Merhi 2008).

Les pesticides ont été largement suggérés comme facteur de risque de développement des LMNH, sur la base des résultats d'études épidémiologiques portant sur des agriculteurs, utilisateurs et fabricants de pesticides, ainsi que chez les militaires vétérans de la guerre du Vietnam. L'utilisation de pesticides organiques de synthèse s'est largement répandue depuis la seconde moitié du XX^{ème} siècle (Wheeler, 2002). L'incidence de LMNH a également augmenté pendant ce temps. Certains pesticides ont démontré un potentiel initiateur de tumeur ou un effet promoteur chez l'animal (Selkirk *et al.*, 1993 ; IARC, 1991). Les études sur l'homme sont souvent contradictoires et les données épidémiologiques ne mettent pas en évidence un lien causal entre pesticides et LMNH (Alexander *et al.*, 2007).

Dans une étude cas-témoin de 2001, Mc Duffie *et al.* ont recherché l'association possible entre certains PPP et l'apparition de LMNH. 517 cas et 1506 témoins ont été enquêtés par questionnaire, avec comme critère de présélection l'usage de PPP d'au moins 10h/an. Ils ont pu mettre en évidence une augmentation significative du risque de LMNH suite à une exposition aux phenoxyherbicides (OR=1,38 ; IC=95%) et aux dicarbamates (OR=1,88 ; IC=95%). L'exposition aux carbamates (OR=1,92 ; IC=95%), aux insecticides organophosphorés (OR=1,73 ; IC=95%), aux fongicides amines et aux fumigants tetrachlorides (OR=1,73 ; IC=95%) augmentent de manière significative le risque de LMNH. Concernant les molécules de manière isolée, pour les herbicides, le 2,4-D, le mecoprop, et le dicamba induisent un risque significatif de LMNH ; pour les insecticides ce sont le malathion, le DDT, le carbaryl, l'aldrin et le lindane ; enfin pour les fongicides les composés soufrés et le captan augmentent le risque.

Le potentiel à risque du 2,4-D avait déjà été étudié dans deux études portant sur des cohortes de personnel d'usine chimique, l'une effectuée par Bond *et al.* en 1988 et l'autre par Coggon *et al.* en 1991. La première étude montre l'apparition de 2 cas de LMNH contre 0,5 attendus (RR=3,9 ; IC=95%) suite à l'exposition au 2,4-D, cependant les cas ont été observés chez des sujets faiblement exposés et pour une courte période de latence, ce qui diminue la force d'association entre l'exposition au 2,4-D et la survenue de LMNH. Ainsi selon ces auteurs les résultats ne montrent pas de relation de cause à effet entre l'exposition au 2,4-D et la survenue de différentes formes de cancer dont le LMNH.

Dans une revue, Pearce *et al.* (2005) reprennent les principales publications sur les chlorophénoxy-herbicides entre 1980 et 2001 en Italie, Suède, Etats-Unis, Nouvelle-Zélande, Canada, Australie, ainsi qu'une étude collaborative sur 12 pays réalisée par le CIRC. Deux des études cas-témoins sur neuf et une étude de cohorte montrent une augmentation significative du risque de LMNH pour ces herbicides (RR de 1 à 4,9 pour des IC de 95%). Les quatre études cas-témoins montrent un risque plus important pour le 2,4-D, dont une est significative. Par ailleurs dans une cohorte de 2119 ouvriers danois employés à la fabrication du MCPA (acide 4-chloro-2-méthylphénoxyacétique), on ne retrouve pas d'incidence accrue de LMNH. Pas plus que chez les 261 bûcherons d'une cohorte suédoise exposés aux acides phénoxyacétiques. Plus récemment, une analyse de deux études cas-témoins portant sur 515 cas rapporte un excès de risque significatif pour les acides phénoxyacétiques (OR=1,6 ; IC=95%) et en particulier pour le MPCA (OR=2,6 ; IC=95%) avec un effet dose-réponse marqué, suivant le nombre de jours d'exposition.

Cependant, d'après la revue de Alexander *et al.* (2001) sur les causes des LMNH, les études épidémiologiques menées n'ont pas permis d'associer le risque de développement de LMNH avec les PPP, une classe de PPP, ou même un composé chimique en particulier. Des résultats variables et souvent non significatifs ont été observés dans les études sur les travailleurs agricoles, les ouvriers dans des fabriques de PPP, des utilisateurs professionnels de pesticide et les vétérans du Viêt-Nam qui ont pulvérisé des herbicides.

Les études cas-témoins sont limitées par la faible fréquence d'exposition à certains PPP, tandis que les études de cohorte de populations exposées présentent peu de cas de LMNH, ce qui en diminue la précision. La principale limite à bon nombre de ces études est le manque d'informations sur le type d'exposition (produit utilisé), les doses, et la durée d'exposition.

Ainsi les liens entre pesticides et LMNH ont été largement étudiés. Un nombre conséquent d'études épidémiologiques a mis en évidence un lien entre LMNH et exposition professionnelle. Cependant les excès de risque rapportés sont le plus souvent faibles et globalement, les études sont assez partagées. Il est difficile de mettre en avant une classe de produit en particulier, dans la mesure où des relations significatives ont été montrées aussi bien pour les organochlorés, les organophosphorés, les chlorophénoxyherbicides, et les carbamates (Testud, 2007).

➤ *Maladie de Hodgkin*

La maladie de Hodgkin (MH) est un type de lymphome caractérisé par la prolifération de grandes cellules atypiques, les cellules de Sternberg. En France, selon une estimation de 2008 par le GLOBOCAN, le taux d'incidence annuel des lymphomes hodgkiniens serait de 2,4 cas pour 100 000 habitants (homme : 2,3 cas pour 100 000 et femme : 2,7 cas pour 100 000), soit environ 1 613 nouveaux cas. Cela représente environ 10 % des lymphomes et 1% des tous les cancers. Contrairement aux lymphomes non-hodgkiniens, son incidence n'augmente pas et tend à diminuer depuis 1980. Le rôle du virus Epstein-Barr est largement évoqué mais on ne peut exclure celui de facteurs environnementaux (Swerdlow, 2003).

Au début des années 1990, un certain nombre d'études a montré un excès de MH chez les agriculteurs et applicateurs de PPP avec des risques relatifs allant de 1 à 3,2 (IC=95%) (Franceschi *et al.*, 1991 ; Zahm *et al.*, 1993), dont une méta-analyse reprenant respectivement 30 études publiées entre 1981 et 1998 (méta RR=1,25 ; IC=95%) (Khuder *et al.*, 1999). Les études plus récentes ne confirment pas cette tendance. En particulier, la grande étude d'incidence américaine Agriculture Health Study chez plus de 52 000 applicateurs de PPP dans l'Iowa et la Caroline du Nord ne montre pas d'augmentation de MH (Alavanja *et al.*, 2005), que ce soit chez les applicateurs privés (agriculteurs) ou spécialisés (désinsectisation).

Très peu de données par classe de PPP sont disponibles. La relation entre survenue de MH et exposition aux chlorophénoxy-herbicides est inégalement positive. Trois études sur quatre montrent un excès de risque, qui n'est cependant significatif que parmi une large cohorte d'agriculteurs et sylviculteurs exposés au 2,4-D et 2,4,5-T, mais uniquement chez les sylviculteurs (RR=2,3 ; IC=95%), avec une tendance à l'augmentation du risque en fonction de la durée d'exposition. En revanche 4 études dans l'industrie phytopharmaceutique ne montrent pas d'augmentation de mortalité par MH pour une exposition des ouvriers aux phénoxyherbicides, ainsi qu'au chlorophénols et aux dioxines (Testud, 2007).

Ainsi les excès de risque de la MH lors de l'exposition professionnelle aux PPP sont très faibles et rarement significatifs, et aucune classe de produits en particulier n'a pu être incriminée.

➤ Leucémies

La leucémie est un cancer des cellules de la moelle osseuse. Elle est caractérisée par une prolifération anormale et excessive de précurseurs des globules blancs, bloqués à un stade de différenciation, qui finissent par envahir complètement la moelle osseuse puis le sang. On peut classer les leucémies en fonction de leur rapidité d'évolution (aigüe ou chronique) et de leur aspect cytologique lié à la lignée de cellules à partir de laquelle elles émergent (leucémie lymphoïde, et leucémie myéloïde). Suivant le type de leucémie, l'incidence, le pronostic et le traitement ne sont pas les mêmes. D'après les données du projet GLOBOCAN développé par le CIRC, en France en 2008 le taux d'incidence standardisé est de 10,2 pour 100 000 chez les hommes, et de 6,5 pour 100 000 chez les femmes. Les tendances de l'incidence globale ont été stables depuis 1980 jusqu'en 2000 (source FRANCIM) et sont légèrement à la hausse ces dernières années.

Une étude cas-témoins (Brown *et al.*, 1990) basée sur l'interrogation de 578 personnes atteintes de leucémies et 1245 contrôles dans l'Iowa et dans le Minnesota a pu montrer une faible augmentation du risque de développer une leucémie chez les agriculteurs (OR=1,2 ; IC=95%). Cette étude n'a pas montré d'association entre leucémie et exposition aux fongicides, ni aux herbicides (dont le 2,4-D et le 2, 4,5-T). Cependant un risque significativement élevé de leucémie a été montré pour une exposition aux insecticides, dont certains organophosphorés (OP) : le crotoxyphos (OR=11,1 ; IC=95%), le dichlorvos (OR=2,0 ; IC=95%), le famphur (OR=2,2 ; IC=95%), ainsi que les pyréthrine (OR=3,7 ; IC=95%) et le methoxychlor (OR=2,2 ; IC=95%). Une faible association a été montrée pour le DDT (OR=1,3 ; IC=95%). Deux études de cohortes ont montré un risque élevé de leucémie chez des ouvriers d'une fabrique d'alachlor, cependant l'interprétation est difficile, aux vues du faible nombre de cas observés (n = 23 pour Acquavella *et al.*, 1996 et n = 18 pour Leet *et al.*, 1996). En revanche l'étude Agriculture Health Study observant l'incidence des cancers chez les utilisateurs d'alachlor (Lee *et al.*, 2004) n'a pas montré de risque accru, sauf pour les personnes appartenant à la catégorie la plus exposée (RR=2,83 ; IC=95%). Et toujours dans le cadre de l'Agriculture Health Study, mais cette fois-ci chez les utilisateurs de PPP en Caroline du Nord et dans l'Iowa (Alavanja *et al.*, 2005), il ne ressort pas d'excès de cas de leucémie parmi les agriculteurs (OR=0,9 ; IC=95%), leurs épouses (OR=0,7 ; IC=95%), et les applicateurs spécialisés (désinsectiseurs : OR=0,9 ; IC=95%).

La leucémie est le cancer le plus répandu chez l'enfant (Wigle *et al.*, 2009). Les études épidémiologiques menées par Infante-Rivard & Weichenthal (2007) sur le sujet sont en accord avec celles synthétisées auparavant par Zahm & Ward (1998), et montrent une association entre leucémie de l'enfant et exposition parentale aux PPP avant et pendant la grossesse, ainsi qu'une exposition de l'enfant aux insecticides ménagers.

Wigle *et al.* ont réalisé une synthèse de la littérature concernant exposition parentale aux PPP et leucémie chez l'enfant, ainsi qu'une méta-analyse portant sur 31 études. Ils n'ont pas trouvé d'association entre l'exposition paternelle pré-conceptionnelle aux PPP et la survenue d'une leucémie chez l'enfant (OR=1,09 ; IC=95%), cependant ils ont pu mettre en évidence un lien entre une exposition professionnelle prénatale de la mère aux PPP et leucémie de l'enfant (OR=2,09 ; IC=95%), en particulier pour les herbicides et insecticides. Cependant, par rapport à ces classes de PPP, les auteurs précisent que des recherches complémentaires sont nécessaires, dans la mesure où peu d'études sur un produit chimique en particulier existent. Des études complémentaires pourraient permettre de comprendre le mécanisme de survenue de la maladie, sous l'effet de l'exposition à certains PPP.

Les études de cohorte comme les études cas-témoins montrent donc des résultats contrastés, cependant des liens significatifs ont été mis en évidence, entre l'exposition prénatale aux PPP chez la mère et la survenue d'une leucémie chez l'enfant. Il est important, de manière générale, de prévenir l'exposition des femmes aux PPP durant la grossesse.

➤ *Myélomes multiples*

Les myélomes multiples (MM) ou maladie de Kahler se caractérisent par une prolifération maligne de plasmocytes (lymphocytes B à leur stade ultime de différenciation). Leur incidence a augmenté depuis 20 ans, l'incidence standardisée en France en 2008 étant de 4,6 pour 100 000 et 2,9 pour 100 000 respectivement chez l'homme et la femme (GLOBOCAN 2008). L'hypothèse de facteurs génétiques prédisposant, ainsi que le rôle de stimulations antigéniques ou de facteurs professionnels tels que les solvants, a été proposée.

Les études portant sur des cohortes d'agriculteurs ne montrent en général pas d'excès de mortalité par MM, à l'exclusion de deux anciennes cohortes d'applicateurs de pesticides : une cohorte hollandaise d'épandeurs d'herbicides embauchés avant 1980 et une cohorte italienne d'applicateurs de DDT lors d'une campagne de lutte contre le paludisme à la fin des années 40 (Alexander *et al.*, 2007). En revanche certaines études cas-témoins mettent en évidence un excès de risque de MM significatif (Alexander *et al.*, 2007), aussi bien chez les agriculteurs que chez les éleveurs avec un RR de 1 à 5 (IC=95%) (Brown *et al.*, 1993 ; Baris *et al.*, 2004, Khuder *et al.*, 1986), de même que deux méta-analyses, l'une (Blair *et al.*, 1992) portant sur douze études (métaRR=1,1 ; IC=95%), et l'autre (Khuder & Mutgi, 1997) reprenant 32 études publiées entre 1981 et 1996 (métaRR=1,2 ; IC=95%). L'observation d'excès de risque de MM chez les agriculteurs, les ouvriers d'industries phytopharmaceutiques et les applicateurs de pesticides agréés, laisse supposer le rôle potentiel des pesticides.

Ceci n'est cependant pas confirmé par toutes les études : par exemple une étude géographique menée en 1993 sur les agriculteurs en France dans 89 départements a montré une augmentation de la mortalité par atteinte de MM (SMR=1,95 ; IC=95%), cependant aucun lien avec les PPP n'a pu être montré (Viel *et al.*, 1993).

Dans leur revue en 2007, Alexander *et al.* se sont penché sur un grand nombre d'études concernant facteurs de risque et MM, dont l'exposition professionnelle et pesticides. Selon ces auteurs, il est difficile de conclure notamment sur un produit ou une classe de produits en particulier, tant les résultats varient d'une étude à l'autre, mais le facteur exposition aux pesticides, toute classe confondue, n'est pas un facteur de risque pour la survenue d'un MM, en comparaison aux personnes non exposées aux pesticides (RR variant de 0,8 à 1,4 ; IC=95%).

- Cancer de la peau

Les cancers de la peau sont en nette progression depuis 20 ans. Ils augmenteraient de 5 à 7% par an, la principale cause étant l'exposition au soleil et la dangerosité des UV. Concernant le mélanome, l'incidence est de 7,4 pour 100 000 chez les hommes et de 8,9 pour 100 000 chez la femme, en 2008 (GLOBOCAN).

Peu d'études analysent l'impact des pesticides sur le cancer de la peau. Cependant les produits à base d'arsenic et de leurs dérivés ont été classés « cancérigène certains pour l'homme », en raison de leur rôle avéré dans la survenue de cancer de la peau (Spiewak, 2001). Ces produits ont été utilisés de façon très importante en France, notamment en viticulture, sous forme d'arséniate de plomb jusqu'au milieu des années 70 et d'arsénite de sodium jusqu'au début des années 2000 (Bladi et Lebailly, 2007).

D'après une étude menée au Costa Rica sur l'incidence des cancers en lien avec la répartition géographique et l'exposition professionnelle aux pesticides (Wesseling *et al.*, 1999), les cas de cancers de la peau (lèvres, mélanome, carcinomes) sont particulièrement localisés dans les zones de culture de café, où sont massivement utilisés le paraquat et les composés arséniés. Ces composés ont par ailleurs été retirés du marché pour leur forte toxicité, en 2002 pour les composés arséniés, et 2007 pour le paraquat.

Dans leur revue sur les cancers chez les agriculteurs, Blair et Zahm (1991) ont rapporté que 8 sur 12 études montraient une augmentation de l'incidence de mélanome, dont 7 montraient également une hausse de l'incidence d'autres cancers de la peau. Cette augmentation de l'incidence des cancers de la peau chez les agriculteurs est imputable à l'exposition au soleil, mais aussi aux PPP. En effet, les agriculteurs sont considérés comme une catégorie professionnelle à risque, quant aux cancers de la peau en lien avec l'exposition solaire (Radespiel-Tröger *et al.*, 2009).

- Cancer de l'estomac

Les cancers de l'estomac sont la deuxième cause de mortalité par cancer dans le monde. L'incidence annuelle du cancer de l'estomac est en diminution constante depuis vingt ans. En France elle se situe actuellement à 7,5 pour 100 000 chez l'homme, et 2,8 pour 100 000 chez la femme (GLOBOCAN, 2008). D'après le réseau FRANCIM, depuis 1980 l'incidence du cancer de l'estomac est en baisse chez l'homme et la femme.

A nouveau peu d'études concernent les cancers de l'estomac et pesticides. D'après une étude italienne (Forastiere *et al.*, 1993), les agriculteurs présentent une hausse non significative du risque de développer un cancer de l'estomac (OR=1,21 ; IC=95%).

Cependant chez les agriculteurs ayant travaillé plus de 10 ans, ce risque est significativement accru (OR=1,38 ; IC=95%), parmi ceux utilisant des PPP.

Les fumigants seraient responsable de l'incidence élevée de cancer de l'estomac chez des semenciers en Chine (Kneller *et al.*, 1990). L'emploi excessif de nitrates serait également responsable de la survenue de cancers de l'estomac (Nomura *et al.*, 1982). Au cours d'une étude menée sur l'association entre cancers de l'estomac et du colon, avec la consommation d'eaux contaminées par de l'atrazine ou des nitrates, Van Leeuwen *et al.* (1999) ont montré que la consommation d'eau contaminée en atrazine est positivement associée à l'augmentation de l'incidence de cancer de l'estomac ($p < 0,05$), mais pas pour les eaux contaminées en nitrates.

- Cancer de la prostate

Le cancer de la prostate est celui ayant la plus forte incidence : l'incidence standardisée en 2008 est de 118,3 cas pour 100 000 (GLOBOCAN, 2008). Son incidence est en augmentation, en partie à cause d'un meilleur dépistage. En France le taux d'incidence a beaucoup augmenté de 1980 à 2005 (+ 6,3 %), avec une augmentation annuelle encore accrue de 2000 à 2005 (+ 8,5 %).

Concernant l'association possible entre cancer de la prostate et pesticides, l'étude Agriculture Health Study (Alavanja *et al.*, 2003) a montré un risque légèrement accru pour la cohorte suite à une exposition professionnelle aux pesticides (OR=1,14 ; IC=95%). En particulier, l'emploi de pesticides chlorés chez des utilisateurs âgés de plus de 50 ans, ainsi que l'utilisation de méthylbromide sont significativement associés avec un risque de cancer de la prostate. D'autres pesticides ont montré une hausse significative du risque, mais seulement chez les sujets ayant des antécédents familiaux de cancers de la prostate.

Ces résultats viennent conforter ceux de Blair & Zahm (1991), Morrison *et al.* (1993), Aronson *et al.* (1996), qui avaient déjà établi un lien entre exposition professionnelle aux pesticides et cancer de la prostate.

- Cancer du cerveau

Le cancer du cerveau le plus fréquent est le gliome, dont l'incidence est en augmentation depuis les années 1980, sans doute pour des raisons environnementales. L'incidence standardisée en France en 2008 est de 5,6 cas pour 100 000 chez l'homme et 4,3 chez la femme (GLOBOCAN 2008).

Il est cependant difficile de mettre en lien les cancers du cerveau avec une exposition à des substances chimiques, du fait de la faible incidence de ce cancer : même dans les grandes études de cohorte en lien avec l'exposition professionnelle, le nombre de cas de cancers du cerveau est bien souvent trop faible pour permettre l'analyse en sous-groupes, qui permettraient d'incriminer un produit ou une classe de produits en particulier (Wrensch *et al.*, 2002).

Certains PPP comme les organochlorés ont été suspecté, du fait qu'ils induisent un cancer du cerveau chez l'animal. Cependant, d'après la revue de Bohnen et Kurland (1995), les études cas-témoins et études de cohortes de travailleurs agricoles qui y sont référencées montrent à peu près autant d'association positives que l'absence d'association entre le risque de cancer du cerveau et l'exposition professionnelle agricole. Dans les méta-analyses de Khuder *et al.* (1998), les 33 études reprises ont conduit à un métaRR de 1,3 (IC=95%), mettant en avant un possible lien entre exposition au PPP et cancer du cerveau.

Bien que les études sur les ouvriers travaillant dans des fabriques de pesticides ou d'engrais n'aient pas montré de risque anormal de tumeur du cerveau, 4 sur les 5 études concernant les applicateurs de pesticides ont montré un risque accru de cancer du cerveau, avec un risque relatif moyen presque égal à 3 (Bohnen & Kurland, 1995). Dans une étude d'exposition professionnelle des femmes aux Etats Unis, l'exposition aux insecticides et fongicide était associé avec une légère et significative hausse du risque de tumeur du cerveau (OR=1,3 ; IC=95%) (Cocco *et al.*, 1999).

2.b) Atteintes neurologiques

Des effets neurotoxiques aigües ou subaigües consécutifs à une intoxication à certains pesticides sont fréquemment rapportées : par exemple, des paralysies ascendantes des

membres ont été observées avec certains insecticides organophosphorés. Les organochlorés ou le fipronil peuvent provoquer entre autres des convulsions. Les effets chroniques sont plus difficiles à mettre en relation avec l'usage de pesticides, cependant une élévation du risque de la maladie de Parkinson est rapportée, dans de nombreuses études, chez les agriculteurs et plus généralement dans les populations professionnellement exposées à des pesticides. L'exposition répétée à des insecticides anticholinestérasiques (organophosphorés) a également été associée à une altération des performances intellectuelles, des troubles de l'humeur et de la personnalité.

- Troubles psychiques et comportementaux

Plusieurs études suggèrent que l'exposition professionnelle aux pesticides, notamment aux insecticides organochlorés (OC) et organophosphorés (OP), amène à l'apparition de troubles psychiatriques comportementaux tels que anxiété, dépression, difficultés de concentration et troubles de la mémoire (Stephens R. *et al*, 1995 ; Van Wendel de Joode B. *et al.*, 2001). Une autre étude menée aux Etats Unis parmi plus de 700 agriculteurs a montré que l'exposition aux OP amène à la survenue de symptômes dépressifs, indépendamment d'autres facteurs de risque connus (Stallones L. *et al.*, 2002).

L'étude menée par Mackenzie Ross *et al.* (2010) suggère qu'une exposition chronique, même à faible dose, aux OP peut conduire à une altération des fonctions neurocomportementales, avec des troubles de la mémoire, diminution de la vitesse de réponse, et problèmes moteurs.

Une autre étude menée par Wesseling C. *et al.* (2002) sur des travailleurs ayant connu un épisode d'intoxication aigue par des OP ou des carbamates dans une exploitation de bananes au Costa Rica, a pu mettre en évidence que ces travailleurs sont sujets à plus de symptômes neurocomportementaux que les travailleurs n'ayant pas eu d'intoxication aigue aux PPP. Plus le nombre d'intoxications aiguës est élevé, plus les travailleurs présentent de symptômes, parmi lesquels : somatisation, troubles obsessionnels compulsifs, difficultés aux relations sociales, dépression, anxiété, et même suicide (OR=3,58 pour les personnes intoxiquées par plusieurs pesticides avec IC=95% ; OR=3,72 pour les personnes intoxiquées aux OP avec IC=95% ; OR=2,57 pour les personnes intoxiquées aux carbamates avec IC=95%).

Dans une étude de 2011, Bayrami *et al.* ont mesuré la toxicité des OP chez les agriculteurs exposés en mesurant leur encéphalogramme, l'état cognitif, les troubles psychologiques, symptômes cliniques, ainsi qu'un certain nombre de paramètres sanguins tel que le stress oxydatif (activité de la superoxyde dismutase, lipides peroxydase, catalase, glutathion peroxydase...), activité de l'acétylcholine estérase (AChE), et dommages de l'ADN. En comparaison avec le groupe témoin, les agriculteurs ont montré un stress oxydatif plus élevé avec des niveaux sanguins de superoxyde dismutase et lipide peroxydase significativement plus élevés, alors que leur capacité totale antioxydante a diminué. De même l'activité de l'AChE diminue avec l'exposition chronique aux OP. Or la baisse d'activité de cette enzyme est corrélée avec l'apparition d'un syndrome parkinsonien. Ils ont également montré une somatisation plus importante que dans la population de cas.

Enfin une enquête épidémiologique menée en Gironde, l'étude PHYTONER, a mis en évidence, que l'exposition chronique aux PPP chez des ouvriers viticoles altère leurs performances neuropsychologiques, évaluées par une série de tests neurocomportementaux (Baldi I. *et al.*, 2010). Ces effets persistent lorsqu'ils sont ajustés par rapport à l'âge, au sexe, au niveau de scolarisation, à la consommation de tabac et d'alcool, et aux symptômes dépressifs préexistants. D'après I. Baldi *et al.*, ces effets seraient imputables aux fongicides, ceux-ci étant les plus employés en viticulture.

- Maladies neurodégénératives

➤ Maladie de Parkinson

Parmi les maladies neurodégénératives, la maladie de Parkinson (MP) a fait l'objet de nombreux travaux sur sa relation avec les pesticides. En France, l'équipe de I. Baldi *et al.* a mené une étude sur l'association entre pesticides et maladie de Parkinson : l'étude cas-témoins PHYTOPARK (Baldi *et al.*, 2003) compare l'exposition aux pesticides de patients atteints de la maladie de Parkinson diagnostiqués dans les hôpitaux de Gironde et de Dordogne et des témoins issus de la population PAQUID (population de personnes âgées). Une association positive a été montrée entre pesticides et MP au cours de cette étude (OR=2,2 ; IC=95%), en tenant compte de l'âge, du sexe, niveau d'éducation, et du tabagisme. Cependant aucune relation du type dose-réponse n'a été trouvée.

Ces résultats viennent corroborer ceux de l'étude menée par Elbaz *et al.* (2009), où une corrélation entre MP et l'utilisation de pesticides en milieu professionnel a été démontrée (OR=1,8 ; IC=95%), cependant avec la mise en évidence d'une dose effet par rapport au nombre d'années d'utilisation de ces produits ($p = 0,01$). Chez les hommes, les pesticides ont été associés à l'apparition d'une MP, notamment avec les composés organochlorés (OR=2,4 ; IC=95%). Weisskopf *et al.* (2010) ont trouvé des résultats similaires avec la dieldrine.

D'après l'équipe d'Alberto Ascherio (2006), l'exposition aux pesticides augmenterait le risque de Parkinson de 70%. Ainsi, 5% des personnes exposées aux pesticides risqueraient d'avoir la MP, contre 3% pour la population générale.

L'étude Agriculture Health Study s'est également penché sur la question de la MP (Kamel *et al.*, 2007) : partant de l'hypothèse que le dysfonctionnement mitochondrial et le stress oxydatif sont des mécanismes physiopathologiques impliqués dans la genèse de la MP, et sachant que certains pesticides peuvent affecter ces mécanismes, ils ont voulu corréler la survenue la MP avec l'emploi de ces pesticides lors d'une étude cas-témoins. Sur les 110 cas de MP et les 358 témoins, la MP a été associée avec l'utilisation d'un groupe de pesticides inhibant le complexe I mitochondrial (OR=1,7 ; IC=95%) incluant la roténone (OR=2,5 ; IC=95%), ainsi qu'un groupe de pesticides causant un stress oxydatif (OR=2,0 ; IC=95%) incluant le paraquat (OR=2,5 ; IC=95%).

Un mécanisme d'action quant au potentiel toxique de ces molécules a même pu être proposé : concernant la roténone, celle-ci pénètre facilement la barrière hémato-encéphalique, du fait qu'il s'agisse d'une molécule fortement lipophile. Une fois dans le SNC, elle intègre facilement les neurones dopaminergiques, comme elle n'a pas besoin des transporteurs à dopamine pour pénétrer ces cellules. A l'intérieur du neurone, elle s'accumule dans le complexe 1 mitochondriale, produisant un dysfonctionnement de celui-ci, et induit la formation d'espèces réactives de l'oxygène qui amènent à la dégénération des neurones dopaminergiques (Cicchetti *et al.*, 2009).

De plus il a été montré récemment que la roténone inhibe l'activité des protéosomes (Wang *et al.*, 2006). Or un dysfonctionnement des protéosomes a été impliqué dans la pathogenèse des formes génétiques et sporadiques de la MP (Olanow, 2007).

Le paraquat est suspecté d'entrer dans le système nerveux central par l'intermédiaire de transporteurs acides aminés. Une fois localisé dans le SNC, le paraquat agirait comme un composé oxydo-réductif dans le cytosol des neurones, induisant une toxicité pour les mitochondries (Miller, 2007). Les cellules ne pouvant plus fournir correctement de l'ATP, elles dégénèrent. De même, cette molécule semble activer une protéine pro-apoptotique de la famille Bcl-2 (Fei *et al.*, 2008), qui entraîne la mort des neurones.

En mai 2006, pour la première fois en France, la MP a été reconnue maladie professionnelle par le tribunal des affaires de sécurité sociale de Bourges pour un ancien ouvrier agricole atteint depuis 1997.

➤ *Maladie d'Alzheimer*

Concernant la maladie d'Alzheimer (MA), les résultats sont plus mitigés et moins nombreux : toujours dans le cadre de l'étude PHYTOPARK menée en 2003 par Baldi *et al.*, les auteurs ont pu montrer un risque plus important de développer cette maladie dans la population masculine travaillant au contact de pesticides (RR=2,4 ; IC=95%). Cependant ce risque n'est pas significatif chez les femmes. Une récente étude américaine (Hayden *et al.*, 2010) a également montré que l'exposition aux pesticides peut augmenter le risque de démence, et la survenue de la MA ultérieurement, notamment suite à une exposition aux organophosphorés. En revanche une étude canadienne sur pesticides et MA (Gauthier *et al.*, 2001) n'a pas montré de résultat significatif et donc d'association possible entre les deux.

Malgré tout, ces études soulignent bien l'impact des pesticides sur la santé neurologique, même suite à une exposition à faible dose, et les auteurs de ces études insistent sur la nécessité d'une protection à employer lors de l'usage de tels produits.

2.c) Troubles de la fertilité et de la reproduction

Les effets reprotoxiques potentiels des PPP font l'objet de nombreuses études épidémiologiques, mais relativement peu sont consacrées à l'exposition professionnelle, quantitativement pourtant bien supérieure à l'exposition domestique et/ou environnementale. De plus une grande partie de ces travaux porte sur les insecticides

organochlorés, certes persistants, mais pour la plupart retirés du marché mondial depuis plus de trente ans. Peu de données sur les substances utilisées actuellement, même anciennes, sont disponibles. (Testud F, 2007).

La reproduction concerne l'ensemble des étapes allant de la production des gamètes conditionnant la fertilité, jusqu'à la maturité sexuelle d'un individu, en passant par la fécondation, la nidation de l'œuf, puis le développement embryonnaire et fœtal. Toutes ces étapes sont sujettes à de nombreuses divisions cellulaires, extrêmement sensibles aux agents environnementaux (Multigner, 2005).

- Atteinte à la fertilité

La dangerosité de certains pesticides sur la fonction de reproduction a été prise sérieusement en considération à la suite des conséquences dramatiques liées à l'emploi du dibromochloropropane (DBCP). Ce nématocide développé à la fin des années 1950, a été employé jusqu'à la fin des années 1980 dans les cultures bananières d'Amérique centrale, d'Asie du Sud-Est et de la Caraïbe. En dépit des données toxicologiques montrant que le DBCP réduisait la production de spermatozoïdes, le DBCP a reçu l'autorisation de commercialisation en 1964 (Multigner, 2005). C'est en 1977, parmi les ouvriers travaillant dans les usines de production du DBCP aux États-Unis, que furent signalés les premiers cas d'infertilité (Whorton *et al.*, 1979). La mise en cause du DBCP fut sans équivoque, entraînant peu de temps après son bannissement aux États-Unis. Néanmoins, son exportation dans les pays producteur de banane s'est poursuivie et ce n'est que quelques années plus tard que les conséquences dramatiques sur la fertilité des ouvriers agricoles furent mises en évidence. À ce jour, ce sont plusieurs dizaines de milliers d'ouvriers agricoles de sexe masculin dont l'infertilité a été imputée, sans aucune ambiguïté, à l'utilisation du DBCP (Slutsky *et al.*, 1999).

C'est également en 1977 qu'on a découvert les effets sur la fertilité masculine d'un insecticide organochloré, la chlordécone. Une centaine d'ouvriers fabriquant cette molécule aux États-Unis ont présenté, à divers degrés, un syndrome toxique associant des symptômes neurologiques et une atteinte de leur fertilité (Taylor, 1982). Il en a été de même aux Antilles françaises, où cette molécule a été abondamment utilisée à partir de 1972, jusqu'à son retrait du marché en 1990, bien que la molécule ait pu être utilisée

jusqu'en 1993. Elle s'est très largement répandue dans le sol antillais, avec des risques d'intoxication pour les populations locales, notamment par le biais de contaminations des ressources en eaux destinées à la consommation humaine.

Des études, *in vitro* puis *in vivo*, ont montré sans ambiguïté que le chlordécone possède des propriétés hormonales œstrogéniques (Palmiter *et al.*, 1978 ; Hammond *et al.*, 1979 ; Eroschenko *et al.*, 1981) ; elle est l'une des premières substances à avoir été considérée comme un perturbateur endocrinien. Toutefois, un seuil a été fixé à 1mg/L de sérum pour ces effets, avec une relation dose réponse, le nombre de cellules mobiles augmentant quand la concentration sanguine de chlordécone chute (Guzelian, 1992).

Sans toutefois égaler la gravité des atteintes dues au DBCP ou à la chlordécone, des anomalies du sperme ont été également rapportées chez des ouvriers agricoles utilisant des molécules telles que le dibromure d'éthylène (Schrader, 1988).

Plus récemment, des études réalisées en Europe parmi des applicateurs de PPP ont généré des conclusions discordantes. Au Danemark, chez des agriculteurs travaillant en serre, il a été constaté une relation inverse entre le nombre de spermatozoïdes et l'intensité de l'exposition aux pesticides (Abell *et al.*, 2000) alors qu'aucune différence de la qualité du sperme n'a été détectée entre un groupe d'agriculteurs bio (non-applicateurs de pesticides) et des agriculteurs conventionnels utilisant régulièrement ces produits (Larsen *et al.*, 1999).

D'autres approches, utilisant la mesure du délai nécessaire à concevoir (DNC) comme indicateur indirect de la fertilité, ont abouti également à des résultats contradictoires. Une augmentation significative du DNC a été rapportée chez les couples dont l'homme était exposé à des PPP aux Pays-Bas (arboriculteurs) et en Italie (cultures en serre) (De Cock *et al.*, 1994 ; Petrelli *et al.*, 2001). En revanche, aucun effet de l'exposition paternelle aux PPP sur le DNC n'a pu être mis en évidence parmi diverses catégories d'agriculteurs danois (grandes cultures, cultures en serre) et français (viticulture en Alsace) (Thonneau *et al.*, 1999). Ces résultats contradictoires pourraient s'expliquer par la diversité des PPP employés, fonction des cultures et des conditions climatiques. De plus, l'exposition simultanée de ces populations à un nombre important de matières actives, parfois plusieurs

dizaines au cours d'une saison d'épandage, rend particulièrement difficile l'établissement d'une association avec un PPP précis.

Cependant quelques études existent, concernant l'impact de molécules en particulier ; celles-ci sont notamment reprises dans la revue de Mathur *et al.*, publiée en 2010. La liste des PPP mis en cause par des études sur l'animal ou des études épidémiologiques sur l'homme est longue, et concerne à la fois herbicides, fongicides et insecticides : on y retrouve entre autres l'atrazine, le lindane, le 2,4-D, carbaryl, endosulfan, mancozeb, malathion, organophosphorés...

Les études réalisées auprès de populations d'hommes consultant pour infertilité montrent de manière assez concordante que l'exposition professionnelle à des PPP est associée à des caractéristiques du sperme situées en dessous des seuils considérés comme nécessaires à une capacité procréatrice adéquate (Bigelow *et al.*, 1998 ; Oliva *et al.*, 2001). Il est à noter finalement que l'impact des PPP sur la fertilité féminine a été peu étudié. Au Danemark, l'emploi de PPP dans une activité de floriculture en serre a été associé à une augmentation du DNC (Abelle *et al.*, 2000). Aux États-Unis, chez des femmes consultant pour infertilité, l'usage d'herbicides ou de fongicides a été identifié comme facteur de risque alors que le fait de résider dans une zone rurale ou dans des fermes a été retrouvé comme facteur protecteur de fertilité (Greenlee *et al.*, 2003).

- Développement embryonnaire et fœtal

Très peu d'études ont examiné les effets de l'exposition professionnelle aux pesticides actuellement utilisés sur la conception. En plus des difficultés habituelles liées à l'évaluation de l'exposition, viennent s'ajouter les imprécisions vis-à-vis des différentes étapes de la grossesse. Or les conséquences potentielles d'une exposition maternelle sont différentes suivant le stade de la grossesse, pouvant aboutir à un effet abortif en période péri-implantatoire (retard à la conception, fausse couche précoce), un effet tératogène en période d'organogenèse (induction de malformations chez l'embryon), et/ou un effet fœtotoxique (retard de croissance, développement d'une pathologie fœtale ou néonatale) au delà (Testud, 2007).

A partir des années 1980, l'introduction des herbicides chlorophénoxylés et leur possible contamination par les dioxines ont entraîné de nombreuses recherches concernant leurs implications dans la survenue d'anomalies congénitales. La plupart de ces études n'ont pas mis en évidence d'association significative.

Au début des années 1990, une étude américaine a rapporté une augmentation du risque de survenue d'anomalies congénitales du tractus digestif chez des femmes résidant dans des zones d'épandage aérien de malathion, un insecticide organophosphoré (Thomas *et al.*, 1992). En Colombie, l'utilisation d'herbicides par des femmes travaillant en horticulture a été associée de manière significative à l'apparition d'anomalies mineures chez leurs enfants telles que les tâches de naissance (Restrepo *et al.*, 1990). Une étude réalisée aux États-Unis a remarqué une augmentation de certaines catégories de malformations congénitales, anomalies du système nerveux central et fentes labiopalatines, liées à une exposition parentale aux pesticides ou à des lieux de résidence maternelle à proximité de champs cultivés, sans d'autres précisions sur les produits employés (Shaw *et al.*, 1999). En Espagne, une étude a montré un lien significatif entre les quantités de pesticides employés (toutes matières actives confondues) et la survenue de cryptorchidie (non-descente testiculaire) évaluée par le taux d'interventions chirurgicales de cette affection (Garcia-Rodriguez *et al.*, 1996). Une étude cas-témoin réalisée au Danemark suggère également une association positive entre l'activité de jardinage des mères, sans précision sur les pesticides employés, et la survenue de cryptorchidie (Weidner *et al.*, 1998).

Les expositions maternelles pré- ou postconceptionnelles pourraient être à l'origine d'issues défavorables de grossesses (avortement, retard de croissance intra-utérin, prématurité). Divers travaux suggèrent un effet de l'exposition maternelle aux pesticides sur le risque de mortalité intra-utérine et sur la diminution de la croissance fœtale, mais les conclusions sont limitées par de nombreux biais et problèmes méthodologiques (Arbuckle *et al.*, 1998).

Toutefois, une autre étude d'Arbuckle *et al.* (2001) constate que l'exposition préconceptionnelle à des herbicides de type chlorophénoxylé et triazines entraîne une augmentation modérée de fauches couches précoces alors que l'exposition à des herbicides tels que le glyphosate ou du type thiocarbamates est associée à des fausses couches

tardives. Enfin une étude réalisée par Longnecker *et al.* en 2001 montre une association significative entre prématurité et concentration sérique maternelle de dichlorodiphényldichloroéthylène (DDE), l'un des métabolites biologiquement actif du dichlorodiphényltrichloroéthane (DDT), mesurée au cours de la grossesse.

En conclusion,

Les effets retardés ou à long termes des pesticides sur la santé sont une préoccupation croissante des autorités sanitaires et éveillent de nombreuses inquiétudes de la part du grand public. Il est donc important de répondre à ces interrogations, même si les connaissances obtenues restent incomplètes. Quelques certitudes ont pu être acquises sur certains pesticides qui ne sont désormais plus employés. C'est le cas par exemple du DBCP et de ses conséquences sur la fertilité masculines. Des données concordantes existent quant aux effets des pesticides sur le système nerveux et dans l'apparition de troubles de type parkinsonien. Quant aux pathologies cancéreuses induites par les pesticides, il n'existe actuellement que de faibles évidence. Cependant les difficultés inhérentes aux études destinées à confirmer ou infirmer de telles associations ne doivent pas laisser croire qu'il n'y a pas d'effets du fait de l'impossibilité de conclure.

Les études épidémiologiques réalisées à ce jour concernent principalement les populations professionnelles exposées, en particulier les agriculteurs. Dans les années à venir les études s'intéresseront à la population générale par rapport aux expositions domestiques ou environnementales. Les groupes les plus vulnérables, en particulier les femmes enceintes, les nourrissons et les enfants devront faire l'objet d'une attention particulière.

La recherche des effets retardés des pesticides sur la santé doit s'intensifier, aussi bien sur le plan épidémiologique que toxicologique. Il est important de considérer non seulement le produit absorbé, mais également les métabolites potentiellement toxiques qui en découlent. De plus, la variabilité interindividuelle implique l'existence de groupes

particulièrement sensibles : l'étude des facteurs génétiques sensibles à l'action des xénobiotiques pourrait permettre de définir ces groupes. D'ici là le principe de précaution incite à privilégier l'usage de substances à courte durée de vie, peu rémanentes dans l'environnement et de faible toxicité aiguë (Multigner).

Troisième partie :

PRÉVENTION DU RISQUE LIÉ À L'UTILISATION DES PRODUITS PHYTOPHARMACEUTIQUES

1) Protection de l'utilisateur

L'utilisation des PPP nécessite des mesures de protection pour éviter les problèmes d'intoxication et de pollution inhérents à la manipulation de ces produits : ces mesures concernent, dans un premier temps, la procédure d'homologation d'un PPP (abordé dans la première partie), mais aussi l'étiquetage et le stockage du produit, la protection de l'utilisateur et de l'environnement, et enfin le traitement des déchets. Toutes ces mesures s'inscrivent dans le cadre des Bonnes Pratiques Phytopharmaceutiques. Un non respect de ces bonnes pratiques peut entraîner des conséquences pour la sécurité et la santé des agriculteurs.

Le système de santé français tient également un rôle dans la prévention d'accident ou le conseil aux agriculteurs, que ce soit par la Mutuelle Sociale Agricole et la reconnaissance de maladies comme maladies professionnelles, ou le conseil du pharmacien en campagne.

A) Etiquetage d'un produit

Le bon étiquetage des PPP permet à l'utilisateur d'avoir à sa disposition une information utile sur le contenu du paquet (identité du produit, composition, contenu net, etc.), sur les précautions à prendre lors de l'application et de la manipulation, ainsi que sur les mesures à adopter afin d'éviter tout danger pour la santé publique, la salubrité des animaux et des plantes, et tout risque de contamination de l'environnement. L'étiquetage des PPP est soumis à une réglementation stricte. Toutes les indications portées sur les bidons et les emballages sont importantes. L'utilisation de pictogrammes simples permet la compréhension de tous, y compris par les personnes analphabètes ou ne parlant pas la même langue.

D'après le règlement (CE) 1272/2008 relatif à l'étiquetage et l'emballage des substances et des mélanges de PPP, l'étiquetage doit obligatoirement contenir les éléments suivants :

- a) le nom, l'adresse et le numéro de téléphone du ou des fournisseurs;
- b) la quantité nominale de la substance ou du mélange dans l'emballage mis à la disposition du grand public, sauf si cette quantité est précisée ailleurs sur l'emballage;

- c) les identificateurs de produit ;
- d) s'il y a lieu, les pictogrammes de danger ;
- e) s'il y a lieu, les mentions d'avertissement (mentions « Attention » ou « Danger ») ;
- f) s'il y a lieu, les mentions de danger (phrases de risques R) ;
- g) s'il y a lieu, les conseils de prudence conformément à l'article 22 (phrases S) ;
- h) s'il y a lieu, une section réservée à des informations supplémentaires.

L'étiquette de certains produits ne présente ni pictogramme ni mention de danger, ce qui signifie que les tests n'ont pas révélé de toxicité importante. Ces produits sont dits «non classés» et leur utilisation doit être privilégiée (INERIS).

1) Nouveau règlement CLP et système d'harmonisation

SGH (source : INERIS)

Le Système Général Harmonisé (SGH) correspond à un ensemble de recommandations élaborées au niveau international dans le but d'harmoniser la classification et l'étiquetage des substances à travers le monde en créant un système unique. Ce nouveau système découle à la fois du besoin d'harmoniser les pratiques pour faciliter les échanges internationaux, à la fois du manque d'étiquetage et d'informations dans certains pays, induisant un risque pour l'utilisateur.

Ces recommandations ont été élaborées à partir des systèmes de classification et d'étiquetage existants afin de créer un système unique à l'échelle mondiale. Dans les secteurs du travail et de la consommation, le SGH est mis en application en Europe via un nouveau règlement dit « règlement CLP ». L'acronyme « CLP » signifie en anglais, « Classification, Labelling, Packaging », c'est-à-dire « classification, étiquetage, emballage ».

Le règlement CLP est l'appellation donnée 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, modifiant et abrogeant les directives 67/548/CEE et 1999/45/CE (d'ici 2015) et modifiant le règlement (CE) n° 1907/2006. Comme tout règlement, le règlement CLP ne nécessite pas de texte de

transposition en droit national et s'applique directement et de la même façon dans tous les États membres (INERIS). Ce nouveau règlement explique comment classer, étiqueter et emballer les substances chimiques dangereuses, de manière uniforme.

2) Pictogrammes de danger

Ils sont associés aux produits chimiques en fonction des dangers qu'ils représentent (MSA, 2011b).

A l'issue de la création de la nouvelle réglementation CLP, les pictogrammes de danger ont été redessinés (Figure 30).



Figure 30 : Pictogrammes de danger pour l'étiquetage des produits chimiques ; à gauche les anciens pictogrammes, à droite les nouveaux pour la réglementation CLP. Source : INERIS.

3) Phrases de risques et conseils de prudence

Les phrases de risques, anciennement précédées de la lettre R, évoluent également. Elles seront désormais précédées de la lettre H (pour hazardous en anglais) et d'un code à 3 chiffres : le 1^{er} indique la nature du risque, les 2 suivants la particularité. Elles définissent la nature du danger et les voies de pénétration dans l'organisme (Annexe 1). Cependant elles ne tiennent pas compte de l'exposition. Elles s'appliquent aux substances et aux produits, et la liste est évolutive en fonction des connaissances et des préoccupations (MSA, 2011b).

Les conseils de prudence, anciennement précédés de la lettre S, font référence aux conditions de stockage et d'utilisation des substances et produits, ainsi qu'aux protections conseillées et à la conduite à tenir en cas d'accident. Ces phrases sont désormais précédées de la lettre P (precaution en anglais) avec le système d'harmonisation en cours (MSA, 2011b), ainsi que d'un code à 3 chiffres (Annexe 2).

4) Classification des substances cancérogènes, mutagènes et reprotoxiques

Il existe deux types de classification pour désigner les substances dites cancérogènes, mutagènes et reprotoxiques (CMR) : la classification CLP du règlement 1272/2008, et la classification informative établie par le CIRC.

La classification CMR tient compte du risque et de l'exposition. Il existe 3 catégories d'agents CMR (Troise *et al.*, 2010) :

- la **catégorie 1A** désigne les substances dont le potentiel cancérogène ou reprotoxique pour l'être humain est avéré, ou dont la capacité d'induire des mutations héréditaires dans les cellules germinales des êtres humains est avérée (résultats d'études épidémiologiques).

- la **catégorie 1B** comprend les substances dont le potentiel cancérogène pour l'être humain est supposé (d'après des données sur l'animal), ou dont la capacité d'induire des

mutations héréditaires dans les cellules germinales des êtres humains est supposée (test in vivo sur des cellules de mammifères), présumées toxiques pour la reproduction humaine.

- la **catégorie 2** regroupe les substances suspectées d'avoir des propriétés cancérogènes pour l'homme, ou substances qui sont préoccupantes du fait qu'elles pourraient induire des mutations héréditaires dans les cellules germinales des êtres humains, ou substances suspectées toxiques pour la reproduction humaine.

Pour qu'un produit soit classé une demande doit être faite par un Etat. Les substances classées CMR 1 sont interdites de vente au grand public et doivent être étiquetées « Réservé aux utilisateurs professionnels ». Elles portent par ailleurs les mentions de danger :

H340 : Peut induire des anomalies génétiques

H350 : Peut provoquer le cancer

H360 : Peut nuire à la fertilité ou au fœtus

Les produits classés CMR 2 quant à eux portent les mentions de danger :

H341 : Susceptible d'induire des anomalies génétiques

H351 : Susceptible de provoquer le cancer

H361 : Susceptible de nuire à la fertilité ou au fœtus

Cette classification est donc destinée à protéger les utilisateurs de substances dangereuses. Le pictogramme de danger associé aux substances CMR est le suivant, quel que soit la classe de danger (**Erreur ! Source du renvoi introuvable.**) :



Figure 31 : Nouveau pictogramme des substances cancérogènes, reprotoxiques et mutagènes. Source : INERIS.

La classification du CIRC, quant à elle, est purement informative. Cette agence rattachée à l'OMS et basée à Lyon, a mis en place une classification dans lesquelles les substances sont réparties en 5 groupes, allant des substances cancérogènes pour l'homme aux substances non cancérogènes (Tableau 11). Elle ne prend pas en compte la mutagénicité et la reprotoxicité des produits.

Tableau 11 : Critères de classement des agents selon le degré d'indication de cancérogénicité. Source : CIRC.

<i>Classes d'agents</i>	<i>Description du potentiel cancérogène</i>
Agent cancérogène pour l'homme (groupe 1)	<u>Principe général</u> : Indications suffisantes de cancérogénicité pour l'homme. <u>Exception</u> : Indications pas tout à fait suffisantes pour l'homme associées à des indications suffisantes pour l'animal et à de fortes présomptions envers un mécanisme de cancérogénicité reconnu.
Agent probablement cancérogène pour l'homme (groupe 2A)	<u>Principe général</u> : Indications limitées de cancérogénicité chez l'homme et suffisantes chez l'animal. <u>Cas particulier</u> : Indications insuffisantes pour l'homme et suffisantes pour l'animal associées à de fortes présomptions pour une cancérogénèse selon un mécanisme identique chez l'homme. <u>Exceptions</u> : - Seule base des indications limitées de cancérogénicité pour l'homme. - Appartenance de l'agent à une catégorie d'agents dont un ou plusieurs membres ont été classés dans le groupe 1 ou 2A.
Agent peut-être cancérogène pour l'homme (groupe 2B)	<u>Principe général</u> : Indications limitées de cancérogénicité chez l'homme et insuffisantes chez l'animal OU indications insuffisantes chez l'homme et suffisantes chez l'animal. <u>Cas particuliers</u> : - Indications insuffisantes pour l'homme et insuffisantes pour l'animal cependant corroborées par des données sur les mécanismes notamment. - Seule base d'indications solides provenant de données sur les mécanismes.
Agent inclassable quant à sa cancérogénicité pour l'homme (groupe 3)	<u>Principe général</u> : Indications insuffisantes chez l'homme et insuffisantes ou limitées chez l'animal <u>Exception</u> : Indications insuffisantes pour l'homme et suffisantes chez l'animal associées à de fortes présomptions pour un mécanisme de cancérogénicité chez l'animal ne fonctionnant pas chez l'homme. <u>Attention</u> : Les données disponibles ne permettent pas de conclure que le produit n'est pas cancérogène. Les pesticides sont mis dans cette classe lorsqu'il n'est pas possible de la mettre dans une autre.
Agent n'est probablement pas cancérogène pour l'homme (groupe 4)	<u>Principe général</u> : Indications suggérant une absence de cancérogénicité chez l'homme et chez l'animal de laboratoire. <u>Cas particulier</u> : Indications insuffisantes pour l'homme associées à des indications suggérant une absence de cancérogénicité pour l'animal et fortement corroborées par des données mécanistiques et d'autres données pertinentes.

Cependant, seule une soixantaine de matières actives a fait l'objet d'une évaluation par le CIRC pour l'instant :

- les fongicides arsenicaux (interdits depuis 2001 en agriculture en France) et le formaldéhyde (biocide mais aussi employé comme fongicide en champignonnières) sont classés dans le groupe 1 des substances certainement cancérogènes pour l'homme ;

- le 1,2-dibromoéthane, un fumigant de sol, et le captafol, un fongicide thiophthalimide, figurent dans le groupe 2A des substances probablement cancérogènes pour l'homme : ils ne sont plus homologués en France depuis deux décennies ;

- tous les autres sont classés en 2B (substances possiblement cancérogènes pour l'homme : 16 composés) et dans le groupe 3 (substances non classifiables du point de vue de leur cancérogénicité pour l'homme: 37 molécules).

Les autres n'ont jamais été analysées.

5) Fiche données sécurité

Pour compléter l'étiquette apposée sur les contenants, le Code du Travail oblige les fournisseurs de la substance ou de la préparation dangereuse à fournir des fiches de données de sécurité (FDS) rassemblant le maximum d'informations sur le produit, y compris ses dangers éventuels, et les mesures de prévention conseillées lors de sa manipulation, de son stockage, de son transport, de son utilisation et de son élimination (MSA).

Selon l'arrêté du 5 janvier 1993, les FDS doivent fournir les renseignements suivants :

- Identification du produit chimique et de la personne physique ou morale responsable de sa mise sur le marché.

- Informations sur les composants.

- Identification des dangers.

- Description des premiers secours à porter en cas d'urgence.

- Mesures de lutte contre l'incendie.

- Mesures à prendre en cas de dispersion accidentelle.

- Précautions de stockage, d'emploi et de manipulation.

- Procédures de contrôle de l'exposition des travailleurs et caractéristiques des EPI.

- Propriétés physico-chimiques.

- Stabilité du produit et réactivité.

- Informations toxicologiques.

- Informations écotoxicologiques.
- Informations sur les possibilités d'élimination des déchets.
- Informations relatives au transport.
- Informations réglementaires.
- Autres informations.

La présentation de la FDS est normalisée (AFNOR NF T 01-100). Cette fiche, spécialement destinée au chef d'établissement, vient en plus de l'étiquette. Elle ne figure pas sur l'emballage. Remise au moment de l'achat, la FDS et ses renseignements permettent de mettre en place les moyens de prévention, en particulier dans les grandes entreprises. Elle est gratuite, datée, fournie au moment de la première livraison et après chaque actualisation (INERIS, MSA).

B) Equipement individuel de protection et matériel de traitement

1) Nécessité d'un équipement de protection individuel

Il existe trois manières de prévenir les risques professionnels : en premier lieu il convient de chercher à supprimer les risques lors de l'organisation du travail par l'emploi d'autre matériel ou d'autres techniques. Quand ce n'est pas possible, le recours à la protection collective devient prioritaire, et seulement en dernier recours, lorsque les deux premiers moyens ne sont pas applicables, la protection individuelle s'impose. Le choix du matériel agricole pour l'épandage (pulvérisateur et buses, tracteur et cabine) ne sera pas développé, cependant il est de l'ordre de la protection collective, et joue un rôle sur la protection de l'utilisateur. Au final, il conviendra d'employer un équipement de protection individuel plus ou moins renforcé pour l'agriculteur, suivant son matériel agricole disponible.

Ainsi les équipements individuels de protection (EPI) sont définis par le Code du travail comme des « dispositifs ou moyens destinés à être portés ou tenus par une personne en vue de la protéger contre un ou plusieurs risques susceptibles de menacer sa santé ou sa sécurité » (INERIS).

Concernant l'utilisation de PPP, l'emploi d'un EPI est obligatoire lorsqu'il est mentionné sur l'étiquetage : les expositions sont multiples (orales, respiratoires, cutanées, oculaires), avec des risques d'ingestion, d'inhalation, de contact et de projection. Ainsi les EPI préconisés sont les gants, une combinaison, un masque respiratoire et des lunettes.

Des risques de contamination directe ont lieu lors de phases telles que la **préparation de la bouillie**, l'**application du produit**, le **nettoyage** et la **vidange du pulvérisateur**, les **interventions dues à tout dysfonctionnement du pulvérisateur** (buses bouchées, rupture de tuyaux...). Une contamination indirecte est également possible lors de **contact avec un élément pollué** (matériel, végétal, EPI), ou dans un **environnement ayant été traité** quelques heures auparavant, ou simultanément dans une parcelle avoisinante.

D'après le bilan des 10 années du réseau Phyt'attitude réalisé par la MSA, c'est la phase de préparation de la bouillie qui comporte le plus de risque ; l'utilisation de lunettes et de gants, soit les EPI les plus faciles à mettre et enlever, tend à se répandre, ce qui permet de limiter les risques de projection oculaire, de contact cutané et d'ingestion. Pourtant encore prêt d'un agriculteur sur 2 (47,2%) déclare ne pas porter des gants lors de la préparation de la bouillie et/ou du remplissage du matériel (MSA, 1997-2007).

2) Protection des voies respiratoires

Il existe trois types d'appareils de protection respiratoire (MSA, 2000 ; MSA, 2011a) :

- les appareils de protection respiratoire isolant, utilisés par exemple dans le cas d'intervention en atmosphère contrôlée, ou encore dans une préfosse à lisier. Il permet la progression d'une personne dans une atmosphère non respirable, toxique ou asphyxiante, ou supposée comme telle. Ces appareils fonctionnent en circuit d'air fermé.

- les appareils de protection respiratoire filtrant : ils sont à ventilation libre (pression négative, c'est l'homme qui en respirant l'air le filtre ; Figure 32), ou à ventilation assistée (un moteur assure le passage de l'air à travers les filtres de l'appareil ; Figure 33).

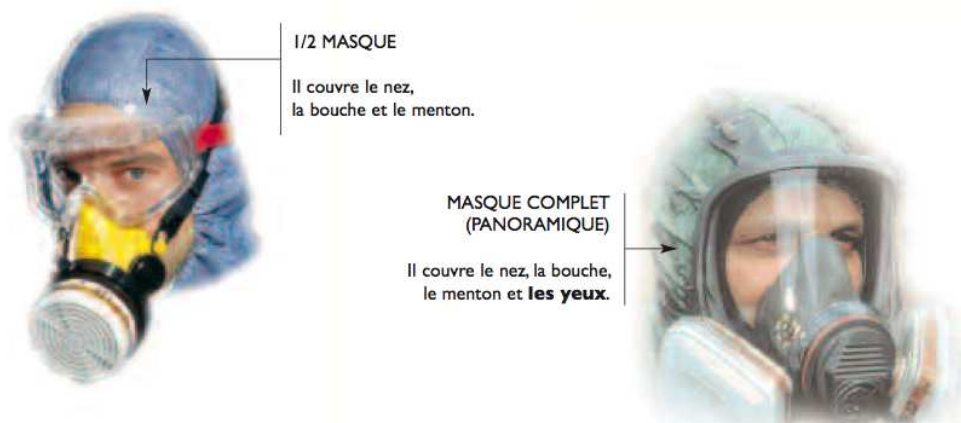


Figure 32 : Appareils de protection respiratoire filtrants à ventilation libre. Source : MSA, 2000.

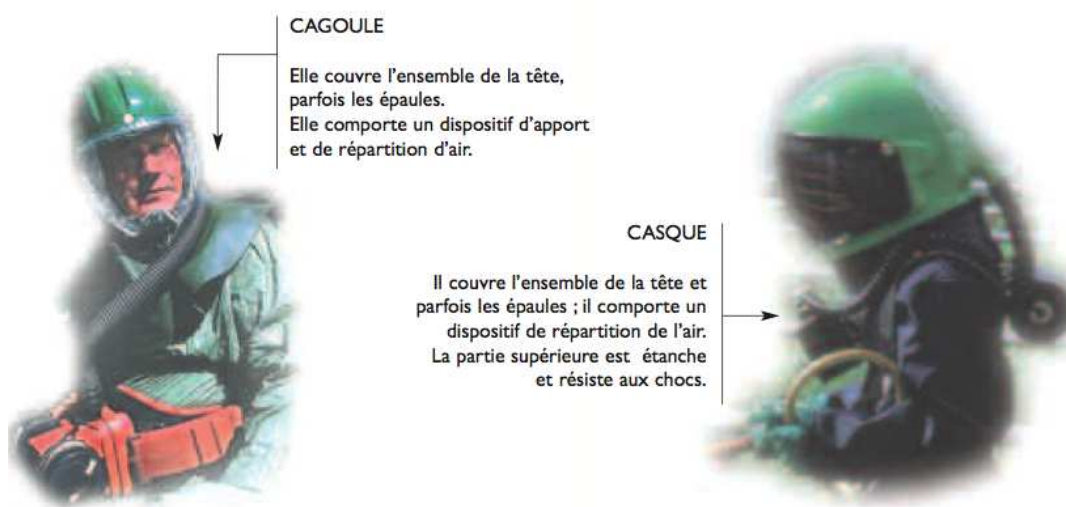


Figure 33 : Appareils de protection respiratoire filtrants à ventilation assistée. Source : MSA, 2000.

Concernant les filtres, il en existe plusieurs sortes, suivant la nature du produit à filtrer (Tableau 12).

Les filtres à particules P protègent contre des particules solides (poussières, fumées, brouillard, aérosols). Il en existe 3 classes d'efficacité : P1, arrêtant au moins 80% de particules, P2 arrêtant au moins 94% de particules, et P3 arrêtant au moins 99,95% de particules. Les autres types de filtres (A, AX, B, E, K) sont des filtres antigaz. Pour l'emploi de PPP on préconise un filtre combiné A2P3, répondant aux normes AFNOR-2002 (MSA, 2011a).

Tableau 12 : Types de filtres pour les appareils de protection respiratoire.
Source : MSA, 2011a.

	Code couleur des filtres de protection respiratoire
P	Particules solides & liquides
A	Produits phytosanitaires organiques. Dérivés du pétrole. Solvant - Alcool
AX	Bromure de méthyle
B	Chlore (Cl)
E	Dioxyde de soufre (SO₂)
K	Ammoniac (NH₃)

Attention, un masque non adapté ne sert à rien. Il convient de prendre en compte la présence d'une barbe, la morphologie du visage, ainsi que le port de lunettes de vue afin de trouver la protection la plus efficace pour chacun (MSA, 2000).

3) Protection des yeux

Pour la protection des yeux sont préconisées des lunettes de sécurité à protection intégrale, répondant aux normes EN166. On trouve également des lunettes-masque (Figure 34) en résine polymérisée ou acétate, répondant aux normes EN166-168. Ces équipements peuvent être traités anti-buée, et certains permettent également le port de lunettes correctrices en dessous. On trouve également des écrans faciaux protégeant les yeux et une grande partie de la face (MSA, 2001 ; MSA, 2011a).



Figure 34 : Caractéristiques des lunettes-masque. *Source : MSA, 2001.*

Cet équipement est préconisé lors de la désinfection de locaux, la préparation de la bouillie, l'incorporation de la bouillie, et le nettoyage de matériel de pulvérisation (MSA, 2001).

4) Protection des mains

Le choix d'un gant doit permettre d'assurer une protection suffisante par rapport aux risques rencontrés tout en conservant l'aisance des gestes et le confort de la main nécessaires pour accomplir le travail sans contraintes excessives. Il doit présenter certaines qualités dont :

- l'étanchéité,
- la résistance à la dégradation et à la perméation de produits chimiques,
- une protection biologique en cas de risques de contamination par des micro-organismes,
- une résistance mécanique (risques d'accrocs pendant le traitement),
- une certaine longueur pour un bon recouvrement de l'avant-bras si celui-ci peut être contaminé ; par ailleurs les gants présentent des manchettes, qu'il convient de placer sur le vêtement dans le cas de travaux avec les mains en hauteur, et sous le vêtement pour des travaux avec les mains en bas.
- enfin il doit être de taille convenable, présenter une facilité d'enfilage, une dextérité et une sensibilité tactile ; un essai des gants au préalable est fortement conseillé.

Les gants en nitrile ou en néoprène, répondant aux normes EN374 sont souvent utilisés pour les PPP, le matériau convenant pour les risques de contact avec la plupart des formulations, et les gants sont bien adaptés au travail. Toutefois, certains autres matériaux peuvent s'avérer plus performants pour des formulations ou des produits de traitements particuliers (MSA, 2001 ; MSA, 2011a).

5) Protection du corps

Les combinaisons de protection chimique, en tant qu'EPI, constituent souvent le dernier élément de protection entre l'utilisateur et les produits qu'il manipule pouvant occasionner des effets sur sa santé.

Ces combinaisons sont classées selon 6 types exprimant le degré de protection qu'elles procurent (MSA, 2001 ; MSA, 2011a) :

- Type 1 : combinaison de protection chimique étanche aux gaz
- Type 2 : combinaison de protection chimique non étanche aux gaz, maintenue en surpression par une alimentation en air respirable
- Type 3 : vêtement de protection étanche aux liquides sous forme de jet continu (norme EN374)
- Type 4 : vêtement étanche aux pulvérisations
- Type 5 : vêtement de protection contre les produits chimiques sous forme de particules solides
- Type 6 : vêtement conçu pour des risques liés à une exposition accidentelle à des pulvérisations ou des éclaboussures de produits chimiques peu dangereux.

Globalement, il est préconisé d'utiliser des combinaisons de type 3 à 6, suivant le traitement effectué (Tableau 13) : le niveau 3 (étanche aux liquides) est celui convenant le mieux pour la phase de préparation de la bouillie, et le type 4 (étanche aux aérosols), peut être suffisant pour la phase d'application.

Les combinaisons peuvent être à usage unique (en polyéthylène haute densité pour les catégories 3), ou durables, étanches et lavables (élastomère, type combinaison PVC, peu pratique et peu de modèles de catégorie 3 proposés en agriculture).

Il est conseillé de choisir une combinaison à sa taille, de prévoir des vêtements de rechange après le travail, et de ne pas réutiliser de combinaison jetable car cela comporte un risque pour la santé.

Tableau 13 : Choix d'un vêtement de protection en fonction de l'activité et des produits.
Source : MSA, 2001.

Cultures	Formulation des produits	Toxicité du produit (1)	Symboles de toxicité	Vêtement de type
Grandes cultures, maraîchage, plein-champ, vignes	Liquide ou poudre mouillable	Très Toxique (T+)		3
		Toxique (T)		3
		Nocif (Xn)		4
		Irritant (Xi)		4
		Produit non classé		5 – 6
Vergers, culture sous serres, ou sous tunnels	Liquide ou poudre mouillable	Très Toxique (T+)		3
		Toxique (T)		3
		Nocif (Xn)		4
		Irritant (Xi)		4
		Produit non classé		4
Toutes cultures	Poudres	Produit non classé		5 – 6

Les combinaisons portent une étiquette spécifique (Figure 35) attestant de la qualité de protection du vêtement, grâce au marquage CE et au numéro de laboratoire. Il existe un symbole pour chaque type de combinaison, spécifié sur l'étiquette.

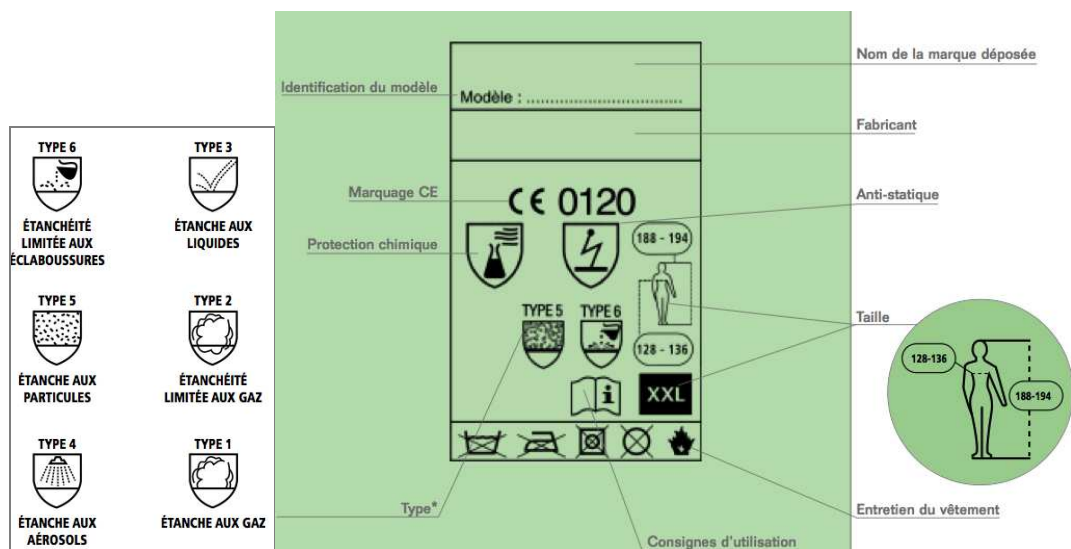


Figure 35 : Etiquette d'une combinaison de protection chimique. Source : MSA, 2001.

Une étude de l'Afsset a récemment testé la conformité de plusieurs combinaisons présentes sur le marché, de type 3 et 4. Sur les dix modèles de combinaison testés, seuls deux ont présenté des classes de perméation (diffusion d'une substance chimique au niveau moléculaire à travers un matériau) conformes à celles annoncées.

Dans la seconde partie de cette étude a été analysée la perméation de produits chimiques type pesticides, ainsi que de mélanges pouvant être utilisés sur les lieux de travail : quatre combinaisons de type 3 et un modèle de type 4 ont été testés, avec neuf produits ou substances chimiques dont un herbicide, un insecticide, un fongicide, deux solvants, un biocide. Il s'est avéré que le modèle de type 4 n'offrait pas de résistance pour deux des trois des produits testés. Or ces deux produits contiennent des solvants alors que le modèle de combinaison n'est pas résistant au solvant. Le passage de la matière active au travers du matériau est très vraisemblablement lié au passage des solvants, ce qui pose la question de la perméation des mélanges (AFSSET, 2010).

Il semblerait que la perméation d'un composé soit liée à l'ensemble des produits chimiques présents dans le mélange, et qu'il est difficile de prévoir le comportement d'un mélange à partir des informations relatives à chaque constituant du mélange. Il serait bon que de nouveaux tests soient effectués, avec les **conditions réelles d'utilisation des substances actives**, c'est à dire sous forme de produits avec solvants, ou en mélanges.

6) Protection des pieds

Il convient de choisir des bottes en caoutchouc et nitrile correspondant aux normes CE EN 345-346-347, marquage S5. Le bas de la combinaison ou du pantalon doit recouvrir la botte. Il faut bien rincer la botte après avoir effectué un traitement.

Cet équipement est recommandé lors de travaux de désherbage, du nettoyage du matériel de pulvérisation, de la désinfection de sols, et pour les déplacements dans la culture (MSA, 2006 ; MSA, 2011a).

7) Préparation de l'applicateur

Avant de s'équiper, il est important de vérifier le bon état des différents EPI et les dates de péremption. Cette procédure peut paraître fastidieuse mais elle est nécessaire pour être certain de l'efficacité totale des EPI et pour éliminer tout risque de contamination lors du déshabillage.

Avant le traitement, mettre :

- 1) la combinaison
 - 2) les bottes
 - 3) les gants
 - 4) le masque filtrant équipé de cartouches
 - 5) la capuche
- ➔ Recouvrir les bottes et les gants par la combinaison !

Après le traitement :

Pour les vêtements lavables, rincer les gants, la combinaison, les bottes.

- 1) Enlever la capuche
- 2) Retirer le masque et les cartouches, les ranger et/ou éliminer les saturés.
- 3) Nettoyer et stocker le masque.
- 4) Retirer et rincer la combinaison
- 5) Oter les bottes et les rincer
- 6) Laver les gants
- 7) Oter les gants en les retournant et les faire sécher.

Pour les vêtements à durée limitée et jetables :

- 1) Rincer les gants et les bottes
- 2) Retirer le masque et les cartouches, les ranger et/ou éliminer les saturés.
- 3) Nettoyer et stocker le masque.
- 4) Retirer la combinaison, la rincer, la ranger ou la jeter si trop usagée. Pour les combinaisons jetables, la jeter immédiatement.
- 5) Eliminer les gants jetables.

Pour les deux types de vêtements, **se laver les mains** nues à l'eau et au savon, et **prendre une douche**.

C) Stockage des produits phytopharmaceutiques

Le stockage des PPP est soumis à une réglementation très diverse : code du travail, code rural, code de santé publique, code de l'environnement, et à plusieurs décrets (MSA

et Ministère de l'agriculture et de la pêche, 2009). Un local prévu à cet effet est obligatoire pour tout détenteur et utilisateur de PPP ; il peut s'agir d'une simple armoire comme d'un local construit ou aménagé par l'agriculteur. Il doit répondre à trois objectifs complémentaires (Figure 36) :

- assurer la sécurité des personnes et des animaux,
- garantir la sécurité des milieux naturels,
- conserver l'efficacité des produits stockés.

Au niveau des obligations, le local doit être un endroit réservé spécifiquement au stockage des PPP, ceux-ci étant conservé dans leur emballage d'origine, ainsi que des outils réservés à l'usage de ces produits. Il ne doit pas contenir de denrées alimentaires humaines ou animales, ni les EPI qui doivent être stockés à l'extérieur pour éviter tout risque de contamination.

Le local doit être fermé à clé s'il contient des produits toxiques, très toxiques, nocif avec risque cancérigène, mutagène, ou toxiques pour la reproduction, de sorte qu'aucune personne étrangère ne puisse y pénétrer. Par ailleurs l'interdiction d'entrer aux personnes non autorisées doit être mentionnée, ainsi que la présence de produits dangereux, les numéros d'urgence et les consignes de sécurité (interdiction de manger et boire, de fumer...). De préférence, la porte s'ouvrira vers l'extérieur.

Il doit être aéré ou ventilé, maintenu hors gel et au sec, construit avec des matériaux incombustibles et non absorbants. Les appareils pouvant générer un incendie y sont interdits, et les installations électriques doivent être aux normes.

Le sol doit être étanche, avec un dispositif permettant de récupérer d'éventuels contaminants afin d'éviter les écoulements vers l'extérieur, par exemple un sol surélevé au niveau de la porte, ou un sol étanche en cuvette de rétention. Le local doit être construit loin des habitations, lieux de vie et des points d'eau (puits, étang, cours d'eau...).



Figure 36 : Local de stockage de produits phytopharmaceutiques aux normes. Source : Ministère de l'Agriculture et de la Pêche.

Les points obligatoires :

1. Consignes de sécurité
2. Eclairage suffisant et électricité conforme
3. Aération haute et basse
4. Local fermé à clef, s'il contient des produits toxiques (T), très toxiques (T+), nocif (Xn) avec les phrases de risque cancérigènes (R40, 45, 49), mutagènes (R46, 68) ou toxique pour la reproduction (R60, 61, 62, 63)
5. Dispositif hors gel et au sec
6. Produits phytopharmaceutiques non utilisables (PPNU) en attente de destruction
7. Ustensiles réservés à l'usage des produits dans le local
8. Isoler T,T+, CMR
9. Corrosifs : séparer acides et bases (bacs de rétention séparés)
10. Séparer combustibles et inflammables
11. Dispositif permettant de récupérer d'éventuels contaminants pour éviter les écoulements vers l'extérieur
12. Emballages phytopharmaceutiques vides, rincés, égouttés, bouchons à part
13. Point d'eau à l'intérieur ou à proximité du local
14. Extincteur dans le local ou à proximité
15. Construit avec des matériaux incombustibles et non absorbants

Quelques recommandations :

16. Isoler les produits du sol avec des caillebotis
17. Utiliser des étagères métalliques
18. Matière absorbante

A l'extérieur et à proximité du local il faut placer un extincteur à poudre ABC, ainsi qu'un point d'eau pour la décontamination immédiate des souillures accidentelles. Les fiches de données de sécurité doivent être conservées hors du local et facilement accessibles. Le local doit être régulièrement entretenu et nettoyé.

Concernant le rangement des produits, il faut séparer les produits comburants et les produits inflammables, ainsi que les produits T, T+, Xn avec les phrases de risques cancérogènes, mutagènes, et toxiques pour la reproduction des autres produits. Il est conseillé de dater chaque bidon entrant et de prévoir une gestion du stock en appliquant la règle du "premier entré, premier sorti", et d'utiliser les produits avant leur péremption. Les produits ne sont jamais rangés à même le sol.

Un local de préparation de la bouillie peut être conçu à proximité du local de stockage pour faciliter les manipulations de produits lors des opérations de dosage tout en diminuant les risques liés à la distance de transport.

Les emballages vides de produits phytopharmaceutiques (EVPP), rincés 3 fois, peuvent être momentanément stockés dans le local, ou bien dans un bac extérieur approprié, débouchés et tournés à l'envers, hors de portée des enfants (Fédération Régionale de Défense contre les Ennemis des Cultures, 2004).

Il est conseillé de placer les produits phytopharmaceutiques non utilisables (PPNU) dans le local à l'écart des autres produits, et de mentionner qu'ils ne sont plus utilisables (Bonnes Pratiques Agricoles).

D) Gestion des déchets

Les déchets phytopharmaceutiques sont issus d'une activité professionnelle et sont donc considérés par la réglementation comme des déchets industriels (Déchets Industriels Spéciaux ou DIS). Depuis 2003, ils ne peuvent plus être mis dans la collecte des ordures ménagères (UIPP).

La loi française ordonne :

- l'interdiction du brûlage des déchets ;
- le principe de « responsabilité partagée » du fabricant et du détenteur final du déchet ; ils doivent gérer les déchets avec des entreprises agréées pour la collecte et l'élimination par la destruction ou valorisation ;

- Au cas où les déchets seraient abandonnés, déposés ou traités contrairement aux prescriptions réglementaires, les pouvoirs publics peuvent en assurer d'office l'élimination aux frais du responsable.

La société ADIVALOR, créée à l'initiative de l'UIPP en 2001 a pour mission de développer et gérer la filière nationale d'élimination des déchets agricoles, avec pour priorité les déchets phytopharmaceutiques. Cette filière concerne à la fois les Agriculteurs, les Distributeurs, les Industriels, pour une VALORisation des déchets agricoles.

On dénote deux types de déchets principaux lors de l'utilisation de PPP : les EVPP et les PPNU.

Les PPNU sont des produits dont l'emballage ne porte plus d'étiquette, sans identification possible, ou des produits périmés ou plus utilisables car leurs qualités sont altérées avec le temps, ou qui ne sont plus homologués. Ils sont alors isolés dans le lieu de stockage et considérés comme déchets dangereux ne pouvant être mis aux ordures ménagères.

Ils seront collectés par la filière ADIVALOR, la filière française de gestion des déchets phytopharmaceutiques professionnels.

Les EVPP sont également collectés par la filière ADIVALOR. Ils doivent être rincés au moins trois fois à l'eau claire, si possible avant le traitement (pendant la préparation de la bouillie) et l'eau de rinçage est versée dans la cuve du pulvérisateur. Les eaux de rinçage ne doivent en aucun cas être jetées à l'égout ni dans la nature (sites internet de l'UIPP et d'ADIVALOR).

2) Nouvelles mesures environnementales

Ces dernières années ont vu apparaître toute une série de mesures en faveur de la protection environnementale, et de manière sous-jacente pour la santé des agriculteurs et des consommateurs. L'utilisation massive des PPP est controversée, du fait de la forte rémanence de certains produits dans le sols ou les cours d'eau.

A cause du manque d'informations sur la toxicité environnementale de nombreux produits, une procédure de réévaluation pour de nombreuses substances chimiques a été instaurée au niveau européen (projet REACH). Au niveau français, les lois du Grenelle de l'environnement, appuyées notamment par le plan Ecophyto, incitent à une baisse de la consommation des PPP.

A) REACH, une nouvelle politique de sécurité

Entré en vigueur le 1^{er} juin 2007, REACH est un nouveau règlement européen sur l'enregistrement, l'évaluation, l'autorisation et les restrictions des substances chimiques. REACH a pour but de rationaliser et améliorer l'ancien cadre réglementaire de l'Union européenne (UE) sur les produits chimiques.

Ses principaux objectifs sont d'assurer la protection de la santé humaine et de l'environnement contre les risques que peuvent poser les produits chimiques, également de promouvoir des méthodes d'essai alternatives, d'assurer la libre circulation des substances au sein du marché intérieur et de renforcer la compétitivité et l'innovation. Ce programme doit permettre de recueillir un grand nombre d'informations sur les propriétés des substances chimiques produites ou importées.

Cependant, les substances présentes dans les aliments, les préparations médicinales et les PPP sont exemptées d'une grande partie de l'obligation d'enregistrement parce que leur usage est déjà réglementé par des législations spécifiques. En effet, les PPP déjà homologués ou en cours d'homologation, dont la substance active est inscrite à l'annexe 1 de la directive 91/414/CEE, se voient exempté d'une réévaluation. Les produits concernés par REACH seront les produits plus anciens, non inscrits à l'annexe 1.

Un autre changement pour les PPP concerne aussi le partage des données : en effet sous la directive 91/414/CEE, les données pour l'homologation d'un produit restent sous la propriété de l'industrie productrice de PPP ; avec REACH, le partage des données est obligatoire.

Concernant les substances qui seront réévaluées, REACH fait porter à l'industrie la responsabilité d'évaluer et de gérer les risques posés par les produits chimiques et de

fournir des informations de sécurité adéquates à leurs utilisateurs. En parallèle, l'Union européenne peut prendre des mesures supplémentaires concernant des substances extrêmement dangereuses, quand une action complémentaire au niveau européen se révèle nécessaire. Cette mesure implique une volonté de coopération et de partialité de la part des industriels.

B) Grenelle de l'environnement et plan Ecophyto 2018

Suite au constat d'une crise écologique et climatique, une série de mesures ont été initiées par le gouvernement français en mai 2007, dans le but de préserver l'environnement et d'instaurer un développement durable.

Les engagements du Grenelle Environnement se retrouvent dans 5 grands textes législatifs : loi dite Grenelle I, loi sur la responsabilité environnementale, loi OGM, loi d'organisation et de régulation des transports ferroviaires, et loi dite Grenelle II.

La loi Grenelle 1 visait à la réduction de 50% de l'usage des PPP, depuis sa promulgation fin 2007, en favorisant l'emploi et la recherche de méthodes alternatives, ainsi que l'interdiction d'une série de pesticides identifiés : 53 substances, dites substances les plus préoccupantes, doivent ainsi être retirées du marché d'ici 2012.

À la suite du Grenelle de l'environnement, le plan Ecophyto 2018 instaure une série de mesure pour amener à la réduction de 50 % de l'usage des PPP au niveau national dans un délai de dix ans. Il vise à réduire la dépendance des exploitations agricoles aux PPP, tout en maintenant un niveau élevé de production agricole, en quantité et en qualité.

Il se décline en 8 axes :

- **AXE 1** : Évaluer les progrès en matière de diminution de l'usage des PPP.
- **AXE 2** : Recenser et généraliser les systèmes agricoles et les moyens connus permettant de réduire l'utilisation des PPP en mobilisant l'ensemble des partenaires de la recherche, du développement et du transfert.

- **AXE 3 :** Innover dans la conception et la mise au point des itinéraires techniques et des systèmes de cultures économes en PPP.
- **AXE 4 :** Former à la réduction et à la sécurisation de l'utilisation des PPP.
- **AXE 5 :** Renforcer les réseaux de surveillance sur les bio-agresseurs et sur les effets non intentionnels de l'utilisation des PPP.
- **AXE 6 :** Prendre en compte les spécificités des DOM.
- **AXE 7 :** Réduire et sécuriser l'usage des PPP en zone non agricole.
- **AXE 8 :** Organiser le suivi national du plan et sa déclinaison territoriale, et communiquer sur la réduction de l'utilisation des PPP.

En complément du retrait du marché des PPP comprenant les substances actives les plus préoccupants, le plan d'action Ecophyto 2018 veut généraliser dans l'immédiat les meilleures pratiques agricoles économes en PPP (axe 2) et mettre en place, grâce à la recherche et à l'innovation, de nouveaux systèmes de production viables et reproductibles, permettant d'aller plus loin dans la réduction de l'usage des PPP (axe 3). Les progrès qui vont être effectués seront évalués à l'aide d'indicateurs (Indice de Fréquence de Traitement, Nombre de Doses Unités, Quantité de Substance Active).

Parallèlement à ces actions, le plan Ecophyto souhaite instaurer des formations et sécuriser l'utilisation des PPP (axe 4).

Il prévoit le renforcement, d'une part des réseaux de surveillance des bio-agresseurs pour adapter au mieux les traitements, et d'autre part des effets indésirables de l'utilisation des PPP sur les cultures et l'environnement (axe 5).

Du fait de la situation spécifique des départements d'outre-mer en matière de risque phytopharmaceutique, un axe du plan leur est dédié (axe 6).

Enfin un axe du plan Ecophyto concerne également la réduction de l'utilisation de pesticides en zone non agricole (axe 7).

En complément des mesures de gestion des risques associés aux PPP qui sont issues de l'évaluation des produits et de la surveillance de leurs impacts (meilleure application, réduction des transferts hors parcelle), la réduction du recours aux PPP constitue le moyen le plus efficace pour réduire l'exposition de la population et de l'environnement face à ces produits dangereux. En outre, dans un contexte de restriction de la gamme des substances actives disponibles, la diminution de la dépendance des systèmes de culture aux PPP

garantit la durabilité des moyens de protection en limitant le développement de résistance à ces produits.

3) Systèmes d'exploitation agricole et méthodes de lutte alternatives

La meilleure manière de prévenir les problèmes de santé liés à l'usage des PPP reste encore de ne pas en utiliser, ou le moins possible. De plus, avec l'apparition croissante de phénomènes de résistance aux pesticides, il convient de trouver des méthodes alternatives à la lutte chimique. La protection des plantes peut être divisée suivant cinq approches (Figure 37), la majorité des denrées agricoles étant produites par un système reposant sur l'utilisation de produits chimiques.

Ce recueil de méthodes alternatives est non exhaustif et sera décrit succinctement dans la mesure où ce mémoire relève de la pharmacie, plus que de l'agronomie. De plus l'usage de PPP relève des convictions de chacun : consciente que l'agriculture est une activité avant tout économique, le choix de fonctionner sur un système ou un autre dépend d'un ensemble de facteurs propres à chaque exploitation agricole, comme la qualité d'une terre, les conditions climatiques, la plus ou moins forte pression parasitaire, le niveau financier et la pérennité de l'exploitation, et bien sur, les convictions personnelles de l'exploitant.

Travailler en agriculture conventionnelle engendre un coût en intrants plus important mais garantit *a priori* (à cause des variabilités climatiques) une récolte plus abondante, alors que le travail en agriculture biologique apporte peut être une moins grosse récolte, mais comme il se fait sans pesticide, le coût lié aux intrants est moindre. Concrètement, le débat est loin d'être simple, et il convient à chacun de se faire son opinion.

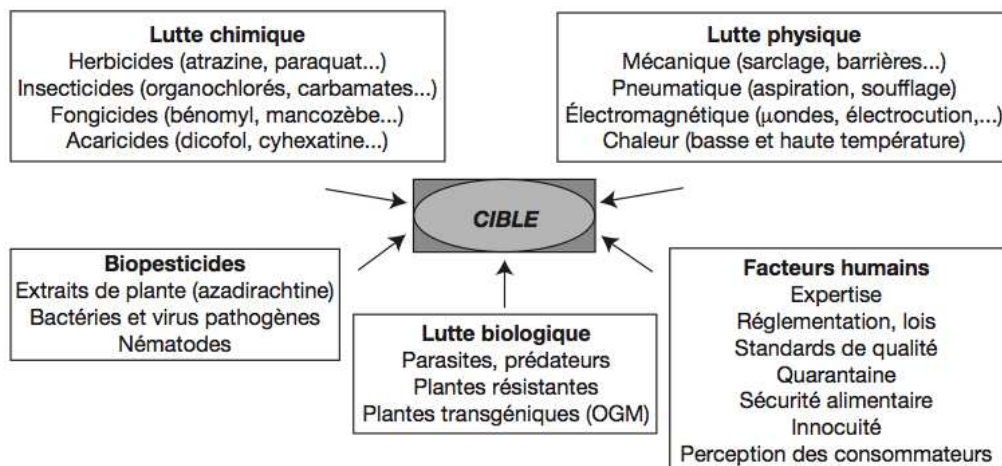


Figure 37 : Les cinq approches de la protection des cultures. Source : INRA, 2000.

A) Systèmes agricoles

1) Système d'agriculture conventionnelle

L'agriculture conventionnelle est la plus pratiquée à travers le monde, elle est apparue avec la révolution verte, suite à la deuxième guerre mondiale qui a améliorée la connaissance de la chimie. Ce type d'agriculture préconise l'utilisation intensive de pesticides et d'engrais afin d'accroître le rendement en denrées agricoles. Elle considère le sol comme un support inerte, auquel des amendements sont effectués pour optimiser les cultures.

La compréhension de l'effet des PPP sur le sol a été largement étudiée, leur utilisation massive pouvant amener à une modification de la microflore (Dick, 1992 ; Hussain *et al.*, 2009).

2) Système d'agriculture raisonnée

L'agriculture raisonnée est basée sur l'optimisation des méthodes classiques de production. En agriculture raisonnée, les agriculteurs ne traitent que s'il le faut, au bon moment et avec une dose adaptée. Il s'agit d'une version « améliorée » de l'agriculture conventionnelle, censée répondre aux nouvelles exigences de la législation en matière de réduction de PPP.

Ce type d'agriculture peut avoir recours à l'emploi d'outils d'aide à la décision, outils statistiques intégrant à la fois les données climatiques, pédologiques et culturales pour une exploitation donnée, afin de déterminer la pression parasitaire d'une année en cours, et d'adapter le traitement phytopharmaceutique en conséquence. Les bulletins de santé du végétal émis par les chambres régionales d'agriculture et les DRAAF peuvent aussi conseiller l'agriculteur quant aux risques d'épidémie de ravageurs et aux dates de traitements.

3) Système d'agriculture intégrée

En plus d'utiliser de manière raisonnée les PPP, la production intégrée utilise aussi les techniques alternatives, comme la lutte biologique, qui peuvent parfois être des méthodes tout aussi efficaces et plus respectueuses de l'environnement.

La production intégrée se distingue aussi de l'agriculture biologique car elle n'abandonne pas les méthodes classiques lorsqu'elles ont fait leurs preuves pour assurer des rendements corrects à l'agriculteur, en particulier lors d'années climatiques défavorables.

Comme son nom l'indique, la production intégrée "intègre" tous ces éléments. S'il est nécessaire d'employer un engrais chimique, alors il sera utilisé. Si une méthode biologique peut se substituer à une méthode classique alors elle le sera. Un effort est également fait pour la rotation des cultures, en particulier l'allongement des cycles de rotation, qui permettent de casser le cycle des adventices. La fertilisation N P K est ajustée en fonction des objectifs de rendements et de la composition du sol. Afin de limiter le ruissellement et l'érosion, les parcelles culturales doivent être de dimension raisonnable et de forme adaptée. L'objectif est de limiter le risque sanitaire, en conservant une efficacité du travail. Concernant le travail du sol, le but est d'utiliser des techniques de travail du sol simplifiées pour augmenter la teneur en matière organique et l'activité biologique des sols, diminuer le lessivage de l'azote, freiner l'érosion, réduire les consommations de fuel et les charges de mécanisation ; le retournement du sol par le labour est supprimé.

En agriculture raisonnée, on applique ce qui est le mieux pour l'environnement, le consommateur et l'agriculteur qui doit vivre de sa production.

4) Système d'agriculture biologique

L'agriculture biologique (AB) est un système de production qui regroupe, autour d'un courant de pensée, un ensemble de pratiques agricoles respectueuses des équilibres écologiques et qui tend à l'autonomie des agriculteurs vis-à-vis de leurs approvisionnements.

Elle repose sur le respect des cycles biologiques, le respect de l'activité biologique du sol, la préservation de la biodiversité. Elle s'appuie sur une observation attentive des cultures et des animaux, sur la mise en œuvre de techniques innovantes et sur une approche globale de l'activité agricole.

Concrètement, aucun intrant chimique (engrais et pesticides de synthèse) n'est apporté, ainsi qu'aucun OGM. Il existe un cahier des charges et des règlements que les agriculteurs biologiques doivent respecter pour obtenir la labellisation en AB.

Le recours à des amendements d'origine naturelle est possible, comme le purin d'ortie en tant que fertilisant, le sulfate de cuivre (bouillie bordelaise) en traitement fongicide contre les mildious, l'utilisation de composts...

En 2003, l'AFSSA (ancien nom de l'ANSES) a conduit une étude comparant les qualités nutritionnelles et sanitaires des produits d'origine végétale et animale issus de l'agriculture biologique à celles des produits issus de l'agriculture conventionnelle. Les conclusions de cette étude sont les suivantes :

- les légumes issus d'AB présenteraient légèrement plus de matière sèche que les légumes issus d'agriculture conventionnelle. Cette tendance n'est pas observée pour les fruits.
- les céréales issues d'AB montrent une teneur en protéine plus faible que les céréales issues d'agriculture conventionnelle (sans doute liée à la limitation des apports azotés) mais l'équilibre en acides aminés essentiels de ces protéines serait meilleur.

- la viande produite en AB comporterait moins de lipides totaux, et plus d'acides gras polyinsaturés que pour l'agriculture conventionnelle.

- l'AB peut avoir un faible effet positif sur la présence de vitamine C de la pomme de terre mais n'aurait pas d'effet sur la teneur en β -carotène.

- On retrouve plus de polyphénols dans les fruits et légumes produits en AB.

L'agriculture biologique peut utiliser plusieurs méthodes de lutte contre les ravageurs, qui n'utilisent pas de pesticides, comme la lutte biologique, la lutte physique, l'emploi de biopesticides (roténone, phéromones d'insectes pour les attirer dans des pièges sexuels...).

Il existe un plan de financement par la Politique Agricole Commune (PAC) pour la conversion d'une exploitation agricole de type conventionnelle en agriculture biologique, grâce à des subventions versées sur une période de 5 ans.

B) Méthodes de lutte utilisées en agriculture

Quel que soit le type d'agriculture employé, il existe des méthodes de lutte alternatives à la lutte chimique, comme les méthodes de lutte biologique et les méthodes de lutte physique.

1) Méthodes de lutte biologique

Attention à ne pas confondre la lutte biologique et l'agriculture biologique, la première étant un moyen de lutter contre les ennemis des cultures, et la deuxième, un système de fonctionnement d'une exploitation agricole.

La lutte biologique contre les ravageurs ou les plantes adventices consiste en l'emploi d'organismes naturels prédateurs de ces ravageurs ou mauvaises herbes. Il peut s'agir :

- d'organismes phytophages se nourrissant des plantes adventices.
- d'insectes parasitoïdes, dont les larves se développent dans ou au contact des ravageurs à différents stades de leur développement et conduisant à leur mort (trichogrammes contre la pyrale du maïs...).

- des prédateurs dont les larves et parfois les adultes consomment les ravageurs (coccinelles prédatrices de pucerons, oiseaux consommant les chenilles, chrysopes dont les larves s'attaquent aux pucerons, aleurodes, cochenille farineuse...).
- des agents pathogènes (virus, bactéries, champignons...) qui vont infecter la plante adventice ou le ravageur.

Plusieurs méthodes permettent la présence de ces derniers dans le milieu :

- par lâchers, inondatifs ou inoculatifs qui consistent à relâcher plus ou moins fréquemment et plus ou moins massivement des auxiliaires dans la culture à protéger.
- par acclimatation, qui vise à introduire un (ou plusieurs) auxiliaire(s) exotique(s) pour un établissement permanent et un contrôle durable d'un ravageur en général exotique.
- par maintien des auxiliaires naturellement présents en modifiant l'agrosystème, ses alentours ou les pratiques culturales.

Dans les deux premiers cas, les auxiliaires ne sont pas ou peu présents dans le milieu. La population est donc mise en place à partir de lâchers d'individus d'élevage. Par contre, dans le dernier cas, les auxiliaires sont déjà présents et tout est fait sur l'exploitation pour maintenir ou développer leurs populations. Des aménagements tels que haies, friches ou encore abris pour l'hiver sont alors installés. Dans ce cas les brûlis de déchets végétaux ou de bois sont à éviter.

Concernant la lutte contre les insectes ravageurs, on peut également induire une confusion sexuelle chez ces insectes : on utilise alors des substances synthétiques produisant l'effet de l'hormone sexuelle femelle. Elles perturbent le comportement de recherche de partenaire pour l'accouplement et empêchent ainsi la reproduction des ravageurs.

Dans le cadre de la lutte biologique on trouve aussi le recours à des variétés de plantes naturellement résistantes, sélectionnées pour leurs caractéristiques face à certaines attaques fongiques, bactériennes, ou virales.

Il existe aussi des biopesticides : ce sont des substances produites naturellement par certaines plantes, ayant une action contre des ennemis des cultures. Par exemple la roténone est une substance naturellement produite par certaines plantes tropicales (*Derris*

elliptica, *Lonchocarpus nicou*, *Téphrosia vogelii*), qui est toxique pour de nombreuses espèces d'animaux à sang froid.

2) Méthodes de lutte physique

La lutte physique consiste en l'emploi d'actions physiques ou mécaniques pour empêcher le nuisible d'accéder ou de se développer dans la culture.

Voici quelques exemples de méthodes de lutte physique :

- L'utilisation de filets (Insectproof, ombrières).
- Le désherbage mécanique, par déchaumage, binage, sarclage, hersage ou buttage.
- Le désherbage thermique, par élévation de la température des tissus végétaux pour provoquer la coagulation des protéines et ainsi détruire les parties aériennes de la mauvaise herbe visée.
- La désinfection du sol vapeur, par injection de vapeur d'eau après préparation du sol, élevant la température de celui-ci à un niveau létal pour de nombreux organismes cibles). Une température de 75°C est nécessaire pour la destruction des graines de mauvaises herbes et des principaux champignons. Cette méthode a pour inconvénient de détruire la microflore du sol, mais celle-ci le recolonise rapidement.
- Le paillage ou mulchs, consistant en l'apport d'une couche de matière organique inerte ou de films plastique ou papier à la surface du sol.
- La solarisation : il s'agit d'une désinfection solaire du sol, obtenue en recouvrant celui-ci d'un film plastique transparent. Avant la pose du plastique le sol doit être préparé et humidifié comme pour la réalisation d'un semis. La bâche plastique assure la transmission du rayonnement solaire au sol et permet l'élévation de la température au-delà de 40°C. L'eau stockée assure la transmission en profondeur par conduction. Elle permet aussi la réactivation des formes de conservation des champignons et la mise en germination des graines d'adventices, rendant ainsi ceux-ci plus vulnérables.

4) Rôle du système de santé dans la prévention et la protection des utilisateurs de PPP

A) Rôle de la Mutualité Sociale Agricole

La MSA est à la fois la caisse d'assurance maladie du régime agricole, et propose également un service mutualiste.

En parallèle la MSA met en place de nombreuses actions sociales en faveur du monde agricole, au travers de formations, prévention des risques professionnels, réseau de toxicovigilance, partenariat d'études sur la santé des agriculteurs, et même la mise en place d'un plan santé sécurité au travail (PSST).

La MSA est le seul régime de protection sociale, en Europe, qui intègre la médecine du travail et la prévention des risques professionnels. Pour améliorer les conditions de travail des salariés, des exploitants et des employeurs agricoles, elle dispose d'un réseau de plus de 600 experts (350 médecins du travail et 280 conseillers en prévention).

1) Plan Sécurité Santé au Travail (MSA, 2011c)

Le PSST 2011-2015 est issu d'une démarche participative. Il concerne la grande diversité des métiers de l'agriculture française et l'ensemble de ses filières agricoles. Six axes de développement nationaux ont été créés, pour lesquels la MSA veut obtenir des résultats substantiels à l'horizon 2015, concernant :

- le risque chimique (dont les PPP) :

Les agriculteurs, les forestiers et les paysagistes restent confrontés à ce risque permanent, difficile à appréhender mais réel : 45,6% des salariés sont exposés à au moins un produit chimique (étude Sumer 2003), 70% des exploitants sont exposés aux PPP (enquêtes périodiques MSA), plus de 200 signalements d'intoxication par an (dispositif Phyt'attitude).

La MSA souhaite donc développer l'offre de formation en Santé-Sécurité au Travail liée à l'utilisation professionnelle de PPP, également mener des études d'ergotoxicologie pour améliorer la connaissance de l'exposition en situation de travail, enfin réaliser une enquête sur les cabines en service.

- les troubles musculosquelettiques

Les troubles musculosquelettiques représentent 95% des maladies professionnelles des salariés, 85% de celles des non-salariés et 88% du coût total des maladies professionnelles en 2008, notamment en viticulture, traitement de la viande de gros animaux et cultures spécialisées. La MSA déploie une stratégie d'intervention axée autour de la connaissance de ce risque, l'information et la sensibilisation, et un accompagnement des entreprises.

- les risques psychosociaux

Marqué par un fort taux de suicide des exploitants, le secteur agricole connaît des contraintes organisationnelles et relationnelles particulièrement fortes. Depuis 2007, l'Etat, les partenaires sociaux et les entreprises sont très mobilisés ; la MSA souhaite élargir la réflexion et la prise en charge des risques psychosociaux grâce à des actions de préventions et l'expérimentation d'une nouvelle méthodologie, Satis'Action.

- les risques liés aux animaux et zoonoses

Le risque animal est une réalité (10 000 accidents au contact d'un animal en 2009) et les zoonoses constituent un risque majeur en termes de risque infectieux, immunoallergique, toxinique ou différé. Les trois quarts des actifs agricoles sont exposés à ces maladies nombreuses et évolutives, géographiquement variables, émergentes ou réémergentes et souvent mal évaluées (Etude Sumer 2003). La MSA souhaite mener des études épidémiologiques et intégrer la prévention et la gestion du risque animal dans le document unique d'évaluation des risques.

- les risques liés aux équipements de travail agricoles

Il s'agit d'un risque lié à la conduite de machines de plus en plus volumineuses sur des périodes de plus en plus longues, engendrant de nouveaux risques : vibrations au poste de conduite, contact avec des lignes électriques aériennes. Il s'agit d'évaluer et de prévenir ces nouveaux risques, et d'améliorer les compétences en sécurité des conducteurs d'engins agricoles.

- les très petites entreprises

Concernant les très petites entreprises, il s'agit de développer les partenariats, le travail en réseau, et d'accompagner ces entreprises.

En plus de ces 6 axes nationaux, la MSA souhaite intervenir au niveau du risque routier professionnel, auprès des nouveaux installés, des saisonniers, des acteurs de prévention en grandes entreprises, des travailleurs vieillissants, et dans l'enseignement agricole. Elle souhaite également lancer des projets pour 17 filières agricoles.

2) Phyt'attitude, le réseau de toxicovigilance de la MSA

Créé en 1991, Phyt'attitude est le réseau de toxicovigilance mis en place par la MSA dans le but de recueillir les symptômes liés aux intoxications aiguës par les PPP (MSA, 1997-2007). Ce réseau est composé de médecins du travail, de conseillers en prévention et d'experts toxicologues. Grâce à ces déclarations, la MSA met en évidence la dangerosité de certains produits et signale les conditions d'exposition dangereuses. Elle contribue ainsi à l'évaluation des PPP, au sein de l'ANSES (Figure 38).

Fonctionnement de Phyt'Attitude

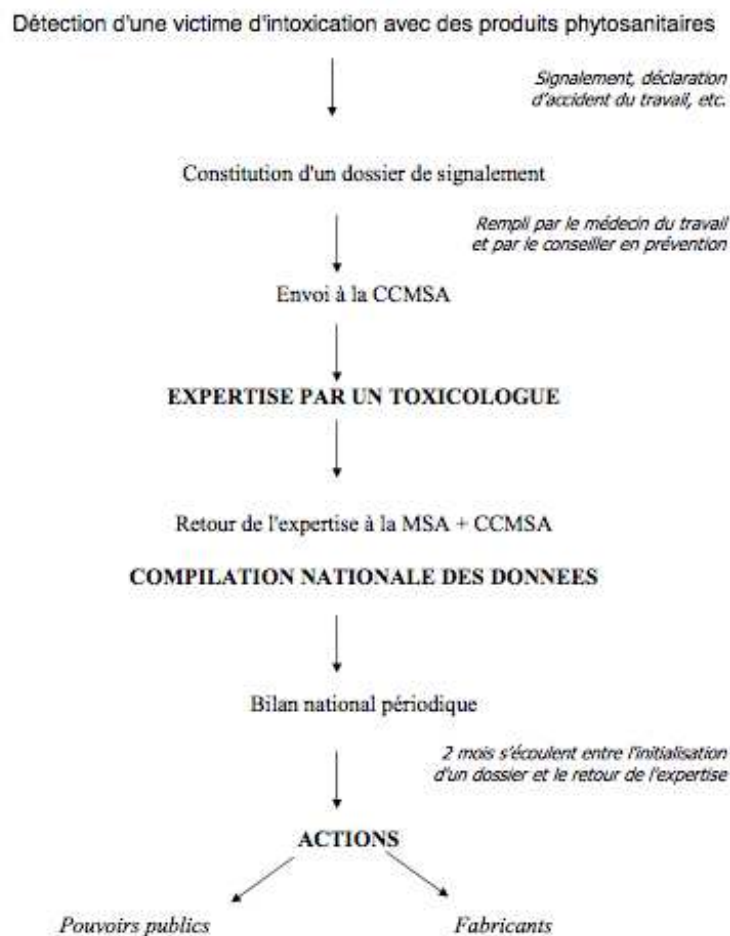


Figure 38 : Schéma de fonctionnement de Phyt'attitude. Source : MSA, 1997-2007.

La MSA agit sur :

- la mise sur le marché des produits,
- leurs conditions de vente, la réglementation, la lisibilité et les mentions sur les étiquettes,
- le retrait éventuel de certains produits,
- leur composition,
- la conception des matériels de pulvérisation et des protections.

La MSA a permis :

- en 2006, de faire apparaître le numéro vert Phyt'Attitude (0 800 887 887) sur les nouveaux emballages de phytopharmaceutiques,

- de faire retirer du marché et des exploitations l'arsenite de soude (responsable de nombreux cancers),
- d'alerter sur le risque de pulvériser le Paraquat avec un pulvérisateur à dos,
- de faire modifier l'étiquetage du méthomyl,
- de mieux connaître les risques réels pour la santé grâce à de nombreuses études et communications, et a collaboré avec l'AFSSA pour la publications de normes européennes.

B) Reconnaissance des maladies professionnelles en agriculture (site internet MSA)

Le régime agricole possède également un système règlementaire de reconnaissance des maladies professionnelles, tout comme le régime général de la Sécurité sociale. Les conditions de déclaration pour la victime sont identiques au régime général, sauf que la déclaration accompagnée du certificat médical initial est envoyé à la caisse de MSA au lieu de la Caisse Primaire d'Assurance Maladie.

On trouve des tableaux de maladies professionnelles (annexe 3) avec présomption d'origine professionnelle de la maladie, et dans ce cas la présomption dispense la victime de prouver que sa maladie a une origine professionnelle. Si l'une des conditions du tableau n'est pas remplie, l'agriculteur peut avoir recours au comité régional de reconnaissance des maladies professionnelles (CRRMP) pour analyse du dossier. La reconnaissance d'une maladie professionnelle donne droit à des prestations : prise en charge des frais médicaux, remboursement des frais funéraires en cas de décès, versement d'indemnités journalières et, en cas d'attribution d'invalidité permanente partielle, le versement d'une rente.

Les tableaux de maladies professionnelles du secteur agricole sont spécifiques aux travaux réalisés dans ce milieu : les expositions auxquelles sont sujets les agriculteurs sont différentes des autres régimes et la liste des travaux est adaptée à la réalité des travaux effectués dans le monde agricole. Aucune activité industrielle ne rentre en ligne de compte, et si certaines affections sont identiques à celles du régime général, l'agent causal de la pathologie reste différent : par exemple dans les deux secteurs, la tuberculose peut être reconnue comme maladie professionnelle, mais en agriculture le tableau ne reconnaît que

les infections liées à *Mycobacterium bovis*, *fortuitum* et *marinum* retrouvées chez les animaux, et pas celles liées à *M. tuberculosis* et aux mycobactéries atypiques rencontrées en milieu de soin.

Au CRRMP, un médecin conseil de la MSA, un médecin inspecteur régional du travail et un praticien qualifié étudient les dossiers des salariés et exploitant agricoles. Un avis est demandé au médecin du travail et au conseiller de prévention de la caisse de MSA sur la réalité professionnelle de la victime. Ce système permet de prendre en charge un assuré au titre des maladies professionnelles, même lorsqu'elles ne figurent pas dans un tableau, ou que les critères administratifs du tableau ne sont pas remplis.

En outre, plusieurs juridictions ont reconnu en 2006 les liens entre des maladies développées par des agriculteurs et l'usage de PPP, et donc à ce titre, en tant que maladies professionnelles : un arrêt du tribunal des affaires de sécurité sociale de Bourges a reconnu la maladie de Parkinson comme une maladie professionnelle au bénéfice d'un ancien ouvrier agricole, et a admis le lien entre la maladie et l'usage des PPP en mai 2006. En juin 2006, l'équipe d'Alberto Ascherio à Harvard (Ascherio A. *et al.*, 2006) avait par ailleurs démontré dans une étude que l'exposition aux PPP augmente le risque de Parkinson de 70% : 5% des personnes exposées aux PPP risqueraient d'avoir la maladie de Parkinson contre 3% dans la population générale (RR=1,7 ; IC=95%).

Un autre arrêt du tribunal des affaires de sécurité sociale des Vosges a reconnu en septembre 2006 un syndrome myéloprolifératif (multiplication anormale des plaquettes sanguines) susceptible de se transformer en leucémie aiguë, comme une maladie professionnelle au bénéfice d'un exploitant agricole.

Enfin le comité régional de reconnaissance des maladies professionnelles de Midi-Pyrénées a émis un avis favorable, en mai 2006, à la reconnaissance du cancer du pancréas en tant que maladie professionnelle, au bénéfice d'un exploitant agricole.

C) Rôle du pharmacien dans la prévention ou le recueil d'informations sur les intoxications

Le pharmacien peut aussi avoir un rôle à jouer dans la prévention et le conseil sur l'utilisation des PPP, ou le recueil d'informations suite à une intoxication par ces produits. Il s'agit de produits soumis à autorisation (tout comme les médicaments), pouvant être dangereux si les conditions d'utilisations comme préconisées par l'étiquetage ne sont pas respectées : le rôle du pharmacien, dans ce cas, correspond à une mission de santé publique.

Le pharmacien est toujours le professionnel de santé auquel les patients s'adressent en premier lieu lorsqu'ils considèrent que les maux dont ils souffrent ne nécessitent pas une consultation médicale. En milieu rural, où les cabinets médicaux se raréfient, les agriculteurs iront plus volontiers en officine, où ils pourront trouver un professionnel de santé compétent quasiment tous les jours de la semaine. Il en sera de même pour le particulier utilisant des pesticides dans son jardin et souffrant de légers maux pour lesquels il ne souhaitera pas forcément consulter un médecin.

Il est important que le pharmacien d'officine connaisse les habitudes de vie et le travail de ses patients. Ainsi dans le cas d'un agriculteur venant chercher un collyre pour une brûlure oculaire ou des médicaments pour des problèmes respiratoire, l'interrogatoire du patient doit aussi explorer la question de l'utilisation de PPP, les conditions de protection et d'hygiène avant, pendant et après l'application. L'intoxication par voie pulmonaire peut donner lieu à des irritations locales, mais aussi des effets systémiques suivant la dose et les produits absorbés.

Pour les problèmes respiratoires, il ne faut pas négliger l'incidence des PPP. Le non port du masque respiratoire constitue un risque élevé de contamination lors de la phase de préparation de la bouillie, mais ce risque est accentué pour les agriculteurs qui effectuent l'épandage à l'aide d'un pulvérisateur placé derrière un tracteur avec la cabine ouverte.

Parfois le lien de cause à effet est facile à identifier lorsque l'intoxication est aiguë avec des brûlures de l'arbre respiratoire, dans la mesure où le délai entre l'emploi des produits et l'apparition des troubles est rapprochée.

En revanche, il est possible de voir apparaître des cas d'asthme ou de maladies asmatoïdes chez les agriculteurs souvent brûlés par les produits, ou qui en respirent régulièrement, même si les pesticides ne sont pas la première cause d'apparition de cette maladie et que, étant donné les multiples causes d'apparition d'asthme il est difficile de soupçonner directement ces produits.

En cas d'accident grave, le pharmacien doit prévenir les urgences, voir le centre antipoison de la région. Il est important qu'il ait ces numéros à proximité du téléphone. Il peut également transmettre des cas d'intoxication aiguë au réseau Phyt'attitude, voir mettre directement en contact les agriculteurs avec ce réseau.

Le pharmacien en milieu rural peut également se former sur les pathologies liées aux PPP afin d'avoir les bons réflexes face à une personne intoxiquée. Grâce à internet par exemple, il peut aussi s'informer sur la prévention des risques lors de l'emploi des PPP.

Le conseil du pharmacien est primordial sur la protection des utilisateurs de pesticides : il doit recommander le port d'EPI, être capable de sensibiliser les personnes aux risques d'atteintes bronco-pulmonaires et à la rapidité de ces effets, et insister sur le port du masque avec des filtres en bon état. Il doit également sensibiliser l'applicateur sur l'hygiène à tenir après utilisation de pesticides, c'est-à-dire le lavage des mains au savon et la prise d'une douche.

En conclusion,

Les pesticides ayant un potentiel bien souvent irritant, voir toxiques, et les voies de pénétration dans l'organisme étant multiples (contact cutané, ingestion, inhalation, projection oculaire), il est indispensable d'envisager le port d'une protection pour

l'applicateur. Plusieurs solutions techniques existent, aussi bien en termes d'outillage agricole (cabines de protection des tracteurs) que d'équipements de protections individuelles, lesquels couvrent l'utilisateur des pieds à la tête.

Cependant ces équipements ne sont pas infaillibles, et souvent, du fait de l'utilisation simultanée de plusieurs produits aux propriétés physico-chimiques différentes, la protection risque de ne pas être totale car uniquement adaptée pour un type de produit à la fois, et l'applicateur, malgré tout, exposé à un risque de contact avec le pesticide.

D'autres solutions sont envisageables pour réduire la consommation des pesticides, comme l'encourage la législation : le recours à un système agricole raisonné, voir biologique, faisant appel à des méthodes de lutte physique ou biologique, sont des méthodes tout aussi efficaces, et plus respectueuses de l'environnement.

Enfin le système de santé joue un rôle important dans la prévention de l'applicateur de pesticides : cela va du conseil du pharmacien en campagne, à la reconnaissance de certaines maladies comme maladies professionnelles dans le système de santé, où la mise en évidence d'un facteur de risque important souligne d'autant plus la nécessité de s'en protéger.

CONCLUSION

Les pesticides sont très présents dans l'actualité : que ce soit dans la législation avec, par exemple les lois du Grenelle de l'environnement, les réformes de la PAC à venir en 2013, dans les médias avec la diffusion de documentaires vidéo critiques sur l'impact des pesticides, ou encore dans la bouche des consommateurs, qui s'interrogent sur le bio et l'impact des pesticides sur leur santé. En revanche on aborde rarement le problème des agriculteurs souffrant de maux de tête ou de rougeurs cutanées suite à l'épandage de PPP, ou plus grave, atteint plusieurs années après de maladie de Parkinson, ou d'un cancer du sang. Qu'en est-il vraiment du danger des pesticides ? Quels impacts ont-ils sur la santé ? Doit-on s'en protéger ?

Les PPP sont fortement consommés en France, nous nous plaçons au premier rang au niveau de l'Europe, et au 4^{ème} au niveau mondial. Cependant ces produits ne sont pas lâchés inopinément sur le marché, ils sont régis par une autorisation de mise sur le marché, découlant d'une dizaine d'années de recherches en toxicologie et écotoxicologie. Ces recherches permettent de définir une dose maximale d'utilisation pour un produit, censées garantir une sécurité alimentaire pour le consommateur, et un moindre risque lié à leur utilisation pour l'applicateur.

Pourtant les problèmes de santé découlant de l'utilisation des pesticides sont une réalité : tout d'abord au niveau des intoxications aiguës consécutives à leur emploi, la MSA et le réseau de toxicovigilance Phyt'attitude ont reçu pas moins de 1909 signalements de cas entre 1997 et 2007, avec une hausse des signalements entre 2004 et 2007. Les symptômes sont principalement cutanés, hépato-digestifs, neurologiques et neuro-musculaires. Quant aux études à long termes sur les pathologies plus lourdes pouvant découler d'une exposition chronique aux pesticides, elles sont nombreuses, et pas toujours concluantes. S'il apparaît que les agriculteurs sont moins touchés par les cancers que la population générale, cela n'est pas vrai pour certaines localisations : les agriculteurs sont sujets à plus de cancers du sang (maladie de Hodgkin, lymphome malin non Hodgkinien, myélome multiple, et leucémie) en lien dans de nombreuses études avec l'exposition aux pesticides, tout comme pour le cancer du cerveau, cancer de la prostate,

cancer de la peau, et peut être cancer de l'estomac. Il en est de même pour les problèmes neurodégénératifs comme la maladie de Parkinson, qui a même été reconnue comme maladie professionnelle découlant de l'exposition chronique aux pesticides. Des atteintes à la reproduction seraient aussi une conséquence de l'exposition à ces produits. Cependant toutes ces études restent difficile à mettre en œuvre, elles peuvent être très longues (études de cohortes sur plusieurs dizaines d'années), ou sujettes à des biais dans le cas où on fait appel à la mémoire des personnes interrogées. D'une étude à l'autre les résultats sont variables, ce pourquoi il reste, malgré tout, très difficile de conclure sur ce sujet. De nouvelles études de cohorte en cours de réalisation, comme l'étude AGRICAN sur agriculteurs et cancers, devraient nous apporter de plus amples informations d'ici quelques années.

D'ici là prime le principe de précaution : il est indispensable d'employer une protection pour l'applicateur de PPP. Celles-ci sont nombreuses, allant de l'équipement du matériel comme les cabines de tracteurs, aux équipements de protection individuelle de l'agriculteur : bottes, combinaisons, gants, masques respiratoires filtrants, gants, capuche. Le système de santé joue aussi un rôle préventif : la MSA forme et conseille les agriculteurs sur l'utilisation des pesticides et la protection face à ceux-ci, elle a également mis en place un réseau national de toxicovigilance pour les personnes victimes d'intoxication aux PPP, le réseau Phyt'attitude. La reconnaissance de certaines maladies comme étant des maladies professionnelles constitue aussi une étape clé dans la protection contre les PPP, elle permet de sensibiliser les utilisateurs sur les dangers découlant de ces produits, et l'indemnisation des personnes malades. Enfin le pharmacien d'officine a aussi son rôle à jouer, en campagne il est souvent la première personne consultée pour des maux de tête, brûlures légères, rougeurs cutanées, et la bonne connaissance du patient et de ses pratiques est essentielle pour un traitement adapté ainsi qu'un conseil de prudence sur l'utilisation de ces produits.

Dans tous les cas, il faut continuer la prévention liée à l'utilisation des pesticides, bien souvent les agriculteurs ne se protégeant pas suffisamment, comme le montrent les enquêtes menées par la MSA et le réseau Phyt'attitude : seul un agriculteur sur deux porte des gants lors de la préparation de la bouillie et/ou remplissent le matériel, or il s'agit de la partie du corps la plus exposée. Il faut également encourager le dialogue entre producteurs et consommateurs : nombreuses sont les idées reçues qu'a le consommateur, et l'image

d'un agriculteur en combinaison et en masque respiratoire lors de l'épandage évoque simultanément celle du pollueur, intoxiquant en bout de chaîne le consommateur. Ce comportement n'incite donc pas l'agriculteur à mieux se protéger. Il est primordial que le consommateur ait conscience qu'il est, entre autres grâce à la législation, le maillon le plus protégé de la chaîne. La vision de l'agriculture est peut-être trop radicale, aux yeux du grand public : soit il s'agit d'un système conventionnel traditionnel utilisant massivement des pesticides (également en production animale avec l'utilisation préventive d'antibiotiques) mais aboutissant à une production standard sans défaut, avec des fruits et légumes en abondance, de grosse taille, et toute l'année, soit on a recours à un système de production biologique, sain, mais donnant des denrées présentant des défauts, des fruits et légumes de petite taille, des produits moins attractifs pour le consommateur. Il est aussi possible d'avoir recours à un système intermédiaire, intégrant l'ensemble des pratiques agricoles, pour respecter au mieux la vie du sol, minimiser la pollution, considérer l'écosystème dans son ensemble avec ses bénéfices, mais ne réfutant pas l'idée de soigner les plantes lorsqu'aucun autre choix n'est possible. Ne l'oublions pas, l'agriculture est avant tout une activité économique, le niveau de récolte doit donc permettre à l'exploitation d'être viable, ce pourquoi de nombreux agriculteurs refusent le passage en système biologique de peur de voir s'effondrer la qualité des récoltes sous la pression des ravageurs. Notre manière de consommer serait peut-être également à repenser : l'obtention de fruits et légumes gros, sans tâche, en toute période de l'année, n'est pas le reflet du cycle de production normal de la nature.

Tout comme les médicaments et en particulier les antibiotiques, une utilisation raisonnée des PPP est impérative, des phénomènes de résistance existant dans les deux domaines. Tout comme l'intégration des différentes médecines pour soigner un patient (ostéopathie, phytothérapie, homéopathie, médecine conventionnelle...) amène une solution adaptée à chaque problème et une meilleure efficacité, il semble logique de fonctionner de même en agriculture, en considérant l'écosystème dans son ensemble et le sol comme un support vivant, en alternant techniques physiques, méthodes de lutttes biologiques et chimiques, c'est à dire apporter une solution adaptée à chaque problème.

Pourquoi ne pas envisager un slogan disant « les pesticides, c'est pas automatiques ! »...

BIBLIOGRAPHIE

ABELL A, ERNST E, BONDE JP. Semen quality and sexual hormones in greenhouse workers. 2000. *Scand J Work Environ Health* **26**:492-500.

ABELL A, JUUL S, BONDE JP. Time to pregnancy among female greenhouse workers. 2000. *Scand J Work Environ Health* **26**:131-6.

ACQUAVELLA JF, RIORDAN SG, ANNE M, LYNCH CF, COLLINS JJ, IRELAND BK, HEYDENS WF. Evaluation of mortality and cancer incidence among alachlor manufacturing workers. 1996. *Environ Health Perspect* **104**:728-33.

AFSSA. Evaluation nutritionnelle et sanitaire des aliments issus de l'agriculture biologique. 2003. *Rapport d'appui scientifique et technique sur l'alimentation humaine - Saisine NUT-Ra-AgriBio*. 233p.

AFSSET. Efficacité de protection chimique des combinaisons de type 3 et de type 4. 2010. *Rapport d'appui scientifique et technique - Saisine n°2007/AC018*.

AFSSET. Recommandations et perspectives pour une surveillance nationale de la contamination de l'air par les pesticides - Synthèse et recommandations du comité d'orientation et de prospective scientifique de l'observatoire des résidus de pesticides (ORP). 2010. 48p.

ALAVANJA MC, SANDLER DP, LYNCH CF, KNOTT C, LUBIN JH, TARONE R, THOMAS K, DOSEMECI M, BARKER J, HOPPIN JA, BLAIR A. Cancer incidence in the Agricultural Health Study. 2005. *Scand J Work Environ Health*, **31**:39-45.

ALAVANJA MCR, SAMANIC C, DOSEMECI M, LUBIN J, TARONE R, LYNCH CF, KNOTT C, THOMAS K, HOPPIN JA, BARKER J, COBLE J, SANDLER DP, AND BLAIR A. Use of Agricultural Pesticides and Prostate Cancer Risk in the Agricultural Health Study Cohort. 2003. *Am J Epidemiol* **157**:800-814.

ALEXANDER DD, MINK PJ, ADAMI HO, COLE P, MANDEL JS, OKEN MM, TRICHOPOULOS D. Multiple myeloma: A review of the epidemiologic literature. 2007. *Int J Cancer* **120**:40-61.

ALEXANDER DD, MINK PJ, ADAMI HO, CHANG ET, COLE P, MANDEL JS, TRICHOPOULOS D. The non-Hodgkin lymphomas: A review of the epidemiologic literature. 2007. *Int J Cancer* **120**:1-39.

ARBUCKLE TE, LIN Z, MERY LS. An exploratory analysis of the effect of pesticide exposure on the risk of spontaneous abortion in an Ontario farm population. 2001. *Environ Health Perspect* **109**:851-857.

ARBUCKLE TE, SEVER LE. Pesticide exposures and fetal death : a review of the epidemiologic literature. 1998. *Crit Rev Toxicol* **28**:229-270.

ARONSON KJ, SIEMIATYCKI J, DEWAR R, GUERIN M. Occupational risk factors for prostate cancer: results from a case-control study in Montreal, Quebec, Canada. 1996. *Am J Epidemiol* **143**:363–73.

ASCHERIO A, CHEN H, WEISSKOPF MG, O'REILLY E, MCCULLOUGH ML, CALLE EE, SCHWARZCHILD MA, THUN MJ. Pesticide exposure and risk for Parkinson's disease. 2006. *Ann Neurol*, **60**:197-203.

ASSOCIATION DE COORDINATION TECHNIQUE AGRICOLE (ACTA). Index Phytopharmaceutique ACTA 2010. 2010. 46^{ème} édition. 752p.

AUBERTOT JN, BARBIER JM, CARPENTIER A, GRIL JJ, GUICHARD L, LUCAS P, SAVARY S, SAVINI I, VOLTZ M (éditeurs). Pesticides, agriculture et environnement. Réduire l'utilisation des pesticides et limiter leurs impacts environnementaux. 2005. *Rapport d'Expertise scientifique collective, INRA et Cemagref* (France).

BALDI I, CANTAGREL A, LEBAILLY P, TISON F, DUBROCA B, CHRYSOSTOME V, DARTIGUES JF, BROCHARD P. Association between Parkinson's disease and exposure to pesticides in southwestern France. 2003. *Neuroepidemiology* **22**:305-10.

BALDI I, GRUBER A, RONDEAU V, LEBAILLY P, BROCHARD P, FABRIGOULE C. Neurobehavioral effects of long-term exposure to pesticides: results from the 4-year follow-up of the PHYTONER Study. 2011. *Occup Environ Med* **68**:108-115

BALDI I, LEBAILLY P, JEAN S, ROUGETET, L., DULAURENT, S., MARQUET, P.. Pesticide contamination of workers in vineyards in France. 2006. *J Expo Sci Environ Epidemiol* **16**:115-24.

BALDI I, LEBAILLY P, MOHAMMED-BRAHIM B, LETENNEUR L, DARTIGUES JF, BROCHARD P. Neurodegenerative Diseases and Exposure to Pesticides in the Elderly. 2003. *Am J Epidemiol* **157**:409-414.

BALDI I, LEBAILLY P. Cancer et pesticides. 2007. *La revue du praticien* **57**:40-44.

BARIS D, SILVERMAN DT, BROWN LM, SWANSON GM, HAYES RB, SCHWARTZ AG, LIFF JM, SCHOENBERG JB, POTTERN LM, GREENBERG RS, STEWART PA. Occupation, pesticide exposure and risk of multiple myeloma. 2004. *Scand J Work Environ Health* **30**:215–222.

BAVRAMI M, HASHEMI T, MALKIRAD AA, ASHAYERI H, FARAJI F, ABDOLLAHI M. Electroencephalogram, cognitive state, psychological disorders, clinical symptom, and oxidative stress in horticulture farmers exposed to organophosphate pesticides. 2011. *Toxicol Ind Health*, **25**.

BIGELOW PL, JARRELL J, YOUNG MR, KEEFE TJ, LOVE EJ. Association of semen quality and occupational factors : comparison of case-control analysis and analysis of continuous variables. 1998. *Fertil Steril* **69**:11-8.

BLAIR A, ZAHM SH, PEARCE NE, HEINEMAN EF, FRAUMENI JF JR. Clues to cancer etiology from studies of farmers. 1992. *Scand J Work Environ Health* **18**:209–15.

BLAIR A, ZAHM SH. Cancer among farmers. 1991. *Occup Med*, **6**:335-354.

BOHNEN NI, KURLAND LT. Brain tumor and exposure to pesticides in humans: A review of the epidemiologic data. 1995. *J. Neurol. Sci.* **132**:110-121.

BOND GG, WETTERSTROEM NH, ROUSH GJ, McLaren EA, Lipps TE, Cook RR. Cause specific mortality among employees engaged in the manufacture, formulation, or packaging of 2,4-dichlorophenoxyacetic acid and related salts. 1988. *Br J Ind Med* **45**:98–105.

BRACHMAN PS. Epidemiology - Chapitre 9, issu de Medical Microbiology 4ème édition. Ed : Samuel Baron. US National Center for Biotechnology 1996. The University of Texas Medical Branch at Galveston.

BROWN LM, BLAIR A, GIBSON R, EVERETT GD, CANTOR KP, SCHUMAN LM, BURMEISTER LF, VAN LIER SF, DICK F. Pesticide exposures and other agricultural Risk Factors for Leukemia among Men in Iowa and Minnesota. 1990. *Cancer Res* October **50**:6585.

BROWN LM, BURMEISTER LF, EVERETT GD, BLAIR A. Pesticide exposures and multiple myeloma in Iowa men. 1993. *Canc Causes Contr* **4**:153-156.

CICCHETTI F, DROUIN-OUELLET J, GROSS RE. Environmental toxins and Parkinson's disease: what have we learned from pesticide-induced animal models? 2009. *Trends Pharmacol Sci* **30**:475-483.

COCCO P, HEINEMAN EF, DOSEMECI M. Occupational risk factors for cancer of the central nervous system (CNS) among US women. 1999. *Am. J. Ind. Med.* **36**:70-74.

COGGON D, PANNETT B, WINTER P. Mortality and incidence of cancer at four factories making phenoxy herbicides. 1991. *Br J Ind Med* **48**:173–8.

COMMISSARIAT GENERAL AU DEVELOPPEMENT DURABLE - SERVICE DE L'OBSERVATION ET DES STATISTIQUES. Les pesticides dans les milieux aquatiques : données 2007. 2010. 50p.

COMMISSION EUROPEENNE. EUR6892 - Reports of the Scientific Committee for Food (10 series) - Commission of the European Communities. 1980. 21p.

DE COCK J, WESTVEER K, HEEDERIK D, TE VELDE E, VAN KOOIJ R. Time to pregnancy and occupational exposure to pesticides in fruit growers in The Netherlands. 1994. *Occup Environ Med* **51**:693-9.

DICK RP. A review: long-term effects of agricultural systems on soil biochemical and microbial parameters. 1992. *Agr Ecosyst Environ* **40**:25-36.

DIRECTION GENERALE DE LA SANTE - BUREAU DE LA QUALITE DES EAUX. Bilan de la qualité de l'eau au robinet du consommateur vis-à-vis des pesticides en 2009. 2010. 6p.

ELBAZ A, CLAVEL J, RATHOUZ PJ, MOISAN F, GALANAUD JP, DELEMOTTE B, ALPÉROVITCH A, TZOURIO C. Professional Exposure to Pesticides and Parkinson Disease. 2009. *Ann Neurol* **66**:494–504.

EROSCHENKO VP. Estrogenic activity of the insecticide chlordecone in the reproductive tract of birds and mammals. 1981. *J Toxicol Environ Health* **8**:731-42.

FAO, OMS. Evaluation des risques dus à la présence de produits chimiques dans les aliments. Archives de documents de la FAO. 1995. Issu de *Application de l'analyse des risques dans le domaine des normes alimentaires*, par le Comité mixte FAO/OMS d'experts des Normes alimentaires. 39p.

FAO, OMS. Méthodes d'essai toxicologique des additifs alimentaires (Deuxième rapport du Comité mixte FAO/OMS d'experts des Additifs alimentaires). 1958. *OMS Série de Rapports Techniques, No. 144*. 24p.

FEI Q, MCCORMACK AL, DI MONTE DA, ETHELL DW. Paraquat neurotoxicity is mediated by a Bak-dependent mechanism. 2008. *J Biol Chem* **283**:3357–3364.

FORASTIERE F, QUERCIA A, MICELI M, SETTIMI L, TERENCEZONI B, RAPITI E, FAUSTINI A, BORGIA P, CAVARIANI F, PERUCCI CA. Cancer among farmers in central Italy. 1993. *Scand J Work Environ Health* **19**:382-9

FRANCESCHI S, SERRAING D, BIDOLI E. Occupation and risk of hodgkin's disease in north-east Italy. 1991. *Int J Cancer* **48**:831–835.

GARCÍA-RODRÍGUEZ J, GARCÍA-MARTÍN M, NOGUERAS-OCAÑA M, DE DIOS LUNA-DEL-CASTILLO J, ESPIGARES GARCÍA M, OLEA N, LARDELLI-CLARET P. Exposure to pesticides and cryptorchidism : geographical evidence of a possible association. 1996. *Environ Health Perspect* **104**:1090-1095.

GAUTHIER E, FORTIER I, COURCHESNE F, PEPIN P, MORTIMER J, GAUVREAU D. Environmental Pesticide Exposure as a Risk Factor for Alzheimer's Disease: A Case-Control Study. 2001. *Environ Res* **86**:37-45.

GREENLEE AR, ARBUCKLE TE, CHYOU PH. Risk factors for female infertility in an agricultural region. 2003. *Epidemiology* **14**:429-36.

GUZELIAN PS. The clinical toxicology of chlordecone as an example of toxicological risk assessment for men. 1992. *Toxicol Lett* **64/65**:589-96.

HAMMOND B, KATZENELLENBOGEN BS, KRAUTHAMMER N, MCCONNELL J. Estrogenic activity of the insecticide chlordecone (Kepone) and interaction with uterine estrogen receptors. 1979. *Proc Natl Acad Sci USA* **76**:6641-5.

HARTUNG T. ESAC statement on the OECD adopted Test Guidelines for acute oral toxicity testing. 2007. *European Commission, European Centre for the Validation of Alternative Methods*.

HAYDEN KM, NORTON MC, DARCEY D, OSTBYE T, ZANDI PP, BREITNER JC, WELSH-BOHMER KA. Occupational exposure to pesticides increases the risk of incident AD - The Cache County Study. 2010. *Neurology* **74**:1524-1530.

HUSSAIN S, SIDDIQUE T, SALEEM M, ARSHAD M, KHALID A. Chapter 5 Impact of Pesticides on Soil Microbial Diversity, Enzymes, and Biochemical Reactions. 2009. *Adv Agron* **102**:159-200.

IARC. Occupational exposures in insecticide application and some pesticides. Lyon, France: IARC, 1991.

INFANTE-RIVARD C, WEICHENTHAL S. Pesticides and child- hood cancer: an update of Zahm and Ward's 1998 review. 2007. *J Toxicol Environ Health B Crit Rev* **10**:81–99.

KAMEL F, TANNER CM, UMBACH DM, HOPPIN J, ALAVANJA M, BLAIR A, COMYNS K, GOLDMAN S, KORELL M, LANGSTON J, ROSS G, SANDLER D. Pesticide Exposure and Self-reported Parkinson's Disease in the Agricultural Health Study. 2007. *Am J Epidemiol* **165**: 364–374.

KHUDER SA, MUTGI AB, SCHAUB EA, TANO BD. Meta-analysis of Hodgkin's disease among farmers. 1999. *Scand J Work Environ Health* **25**:436-441.

KHUDER SA, MUTGI AB, SCHAUB EA. Meta-analyses of brain cancer and farming. 1998. *Am. J. Ind. Med.* **34**:252-260.

KHUDER SA, MUTGI AB. Meta-analyses of multiple myeloma and farming. 1997. *Am J Ind Med* **32**:510–516. 1986. *J Natl Cancer Inst* **76**(6):987-94.

KNELLER RW, GAO Y, MCLAUGHLIN JK, GAO RN, BLOT WJ, LIU MH, SHENG JP, FRAUMENI JF JR. Occupational risk factors for gastric cancer in Shanghai, China. 1990. *Am J Ind Med* **18**:69-78.

LAFIURA KM, BIELAWSKI DM, POSECION JR NC, OSTREA EM JR, MATHERLY LH, TAUB JW, GE Y. Association between prenatal pesticide exposures and the generation of leukemia-associated T(8;21). 2007. *Pediatr Blood Cancer* **49**:624–628.

LARSEN SB, SPANO M, GIWERCMAN A, BONDE JP. Semen quality and sex hormones among organic and traditional Danish farmers. 1999. *Occup Environ Med* **56**:139-44.

LEBAILLY P, BOUCHART V, BALDI I, LECLUSE Y, HEUTTE N, GISLARD A, MALAS JP. Exposure to Pesticides in Open-field Farming in France. 2009. *Ann Occup Hyg* **53**:69-81.

LEBAILLY P, NIEZ E, BALDI I. Données épidémiologiques sur le lien entre cancers et pesticides. 2007. *Oncology* **9**:361–369.

LEBAILLY P. (pour l'équipe AGRICAN). Enquête AGRICAN, Agriculture et Cancer : premiers résultats. 2011. Brochure publiée en partenariat avec le centre Baclesse, l'université de Caen, l'ISPED et la MSA. 20p.

LEE WJ, HOPPIN JA, BLAIR A. Cancer Incidence among Pesticide Applicators Exposed to Alachlor in the Agricultural Health Study. 2004. *Am J Epidemiol* **159**:373-380.

LEET T, ACQUAVELLA J, LYNCH C, ANNE M, WEISS NS, VAUGHAN T, CHECKOWAY H. Cancer incidence among alachlor manufacturing workers. 1996. *Am J Ind Med* **30**:300-6.

LEON ME, BEANE FREEMAN LE, DOUWES J, HOPPIN JA, KROMHOUT H, LEBAILLY P, NORDBY KC, SCHENKER M, SCHÜZ J, WARING SC, ALAVANJA MC, ANNESI-MAESANO I, BALDI I, DALVIE MA, FERRO G, FERVERS B, LANGSETH H, LONDON L, LYNCH CF, MCLAUGHLIN J, MERCHANT JA, PAHWA P, SIGSGAARD T, STAYNER L, WESSELING C, YOO KY, ZAHM SH, STRAIF K, BLAIR A. AGRICOH : A Consortium of Agricultural Cohorts. 2011. *Int. J. Environ. Res. Public Health* **8**:1341-1357

LONGNECKER MP, KLEBANOFF MA, ZHOU H, BROCK JW. Association between maternal serum concentration of the DDT metabolite DDE and preterm and small-for-gestational-age babies at birth. 2001. *Lancet* **358**:110-4.

MACKENZIE ROSS SJ, BREWIN CR, CURRAN HV, FURLONG CE, ABRAHAM-SMITH KM, HARRISON V. Neuropsychological and psychiatric functioning in sheep farmers exposed to low levels of organophosphate pesticides. 2010. *Neurotoxicol Teratol*, **32**:452-459.

MARZIN D. L'évaluation du risque toxicologique des produits phytosanitaires. 2002. *Evaluation du risque toxicologique des OGM - Commission du génie biomoléculaire*. 7p.

MATHUR N, PANDEY G, JAIN GC. Pesticides : a review of the male reproductive toxicity. 2010. *J Herb Med Toxicol* **4**:1-8

MCDUFFIE HH, PAHWA P, MCLAUGHLIN JR, SPINELLI JJ, FINCHAM S, DOSMAN JA, ROBSON D, SKINNIDER LF, CHOI NW. Non-Hodgkin's lymphoma and specific pesticide exposures in men: cross-Canada study of pesticides and health. 2001. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* **10**:1155-63.

MERHI M. Etude de l'impact de l'exposition à des mélanges de pesticides à faibles doses : caractérisation des effets sur des lignées cellulaires humaines et sur le système hématopoïétique murin. 2008. *Thèse en vue de l'obtention du doctorat à l'université de Toulouse*. 145p.

MILLER GW. Paraquat: the red herring of Parkinson's disease research. 2007. *Toxicol Sci* **100**:1-2.

MINISTERE DE L'AGRICULTURE, L'ALIMENTATION, DE LA PECHE, DE LA RURALITE ET DE L'AMENAGEMENT DU TERRITOIRE ; MINISTERE DE L'ÉCOLOGIE, DU DEVELOPPEMENT DURABLE DES TRANSPORTS ET DU LOGEMENT. Evaluation du Groupement d'Intérêt Scientifique GIS Sol. 2011. 35p.

MINISTERE DE L'ÉCOLOGIE, DE L'ÉNERGIE, DU DEVELOPPEMENT DURABLE ET DE LA MER ; MINISTERE DE LA SANTE ET DES SPORTS ; MINISTERE DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR ET DE LA RECHERCHE ; MINISTERE DU TRAVAIL, DES RELATIONS SOCIALES, DE LA FAMILLE ET DE LA VILLE. Plan National Santé et Environnement 2. 2009 - 2013. 19p. et 2 annexes.

MORRIS PD, KOEPESELL TD, DALING JR, TAYLOR JW, LYON JL, SWANSON GM, CHILD M, WEISS NS. Toxic substance exposure and multiple myeloma: a case-control study. 1986. *J Natl Cancer Inst* **76**:987-94.

MORRISON H, SAVITZ D, SEMENCIW R, HULKA B, MAO Y, MORISON D, WIGLE D. Farming and prostate cancer mortality. 1993. *Am J Epidemiol* **137**:270–80.

MSA. Appareils de protection respiratoire et filtres, comment choisir ? 2000. *Brochure publiée par la MSA pour la prévention en milieu agricole.*

MSA. Equipement de protection corporelle - Protection du corps, des mains, des yeux, des pieds, comment choisir ? 2001. *Brochure publiée par la MSA pour la prévention en milieu agricole.*

MSA. Gants, combinaison, masque, comment choisir ? 2011a. *Brochure publiée par la MSA pour la prévention en milieu agricole.*

MSA. Lire et comprendre les nouvelles étiquettes. 2011b. *Brochure publiée par la MSA pour la prévention en milieu agricole.*

MSA. Phytosanitaires et pratiques agricoles : Phyt'attitude au cœur de la prévention. 1997-2007 - 10 années de bilans. *Brochure publiée par la MSA à l'occasion des 10 ans d'existence du réseau Phyt'attitude.*

MSA. Santé-Sécurité au Travail : Plan 2011-2015. 2011c. *Brochure publiée par la MSA pour la prévention en milieu agricole.*

MSA. Traitements phytosanitaires et protection des yeux, du corps, des mains et des pieds - comment choisir, utiliser, entretenir et éliminer les équipements de protection individuelle ? 2006. *Brochure publiée par la MSA pour la prévention en milieu agricole.*

MSA, MINISTERE DE L'AGRICULTURE ET DE LA PÊCHE. Phytos / désinfectants : stockez vos produits en bon professionnel ! 2009. *Brochure de prévention.*

MULTIGNER L. Effets retardés des pesticides sur la Santé Humaine. 2005. *Environnement, risques et santé* **4**:187-194.

NOMURA A. Stomach. In: Schottenfeld D, Fraumeni JF Jr, ed. Cancer epidemiology and prevention. 1982. *Philadelphia, PA: WB Saunders Co* 624-37.

OECD. OECD Guidelines for the Testing of Chemicals 420 : Acute Oral toxicity – Fixed Dose Procedure. 2001. *Organisation for Economic Cooperation and Development, Paris.*

OECD. OECD Guidelines for the Testing of Chemicals 423 : Acute Oral toxicity – Acute Class Method., 2001. *Organisation for Economic Cooperation and Development, Paris.*

OECD. OECD Guidelines for the Testing of Chemicals 425 : Acute Oral toxicity – Modified Up and Down Procedure. 1987. *Organisation for Economic Cooperation and Development, Paris.*

OLANOW CW. The pathogenesis of cell death in Parkinson's disease. *Mov Disord* **22**:335–342.

OLIVA A, SPIRA A, MULTIGNER L. Contribution of environmental factors to the risk of male infertility. 2001. *Hum Reprod* **16**:1768-76.

ORGANISATION DES NATIONS UNIES POUR L'ALIMENTATION ET L'AGRICULTURE. Code international de conduite pour la distribution et l'utilisation des pesticides (Version révisée). 2003. *Texte adopté lors du conseil de la FAO à Rome en novembre 2002*.

PALMITER RD, MULVIHILL ER. Estrogenic activity of the insecticide kepone on the chicken oviduct. 1978. *Science* **201**:356-8.

PEARCE N, MCLEAN D. Agricultural exposures and non-Hodgkin's lymphoma. *Scand J Work Environ Health* **31**:18-25.

PETRELLI G, FIGA-TALAMANCA I. Reduction in fertility in male greenhouse workers exposed to pesticides. 2001. *Eur J Epidemiol* **17**:675-7.

RADESPIEL-TRÖGER M, MEYER M, PFAHLBERG A, LAUSEN B, UTER W, GEFELLER O. Outdoor work and skin cancer incidence: a registry-based study in Bavaria. 2009. *Int Arch Occup Environ Health* **82**:357–363

REGNAULT-ROGER C. Enjeux phytosanitaires pour l'agriculture et l'environnement. 2005. *Ed : Tek & Doc*. 1013p.

RESTREPO M, MUNOZ N, DAY N, PARRA JE, HERNANDEZ C, BLETNER M, GIRALDO A. Birth defects among children born to a population occupationally exposed to pesticides in Colombia. 1990. *Scand J Work Environ Health* **16**:239-246.

ROBIN MM. Documentaire Notre poison quotidien. Edition Arte France, 2010.

RUMEAU-ROUQUETTE C, BLONDEL B, KAMINSKI M, *et al*. Epidémiologie méthodes et pratique. 1994. *Médecine-Sciences Flammarion*, Paris.

SANTIBÁÑEZ M, BOLUMAR F, GARCÍA AM. Occupational risk factors in Alzheimer's disease: a review assessing the quality of published epidemiological studies. 2007. *Occup Env Med* **64**:723-32.

SCHRADER SM, TURNER TW, RATCLIFFE JM. The effects of ethylene dibromide on semen quality : a comparison of short-term and chronic exposure. 1988. *Reprod Toxicol* **2**:191-8.

SELKIRK JK, SOWARD SM. Compendium of abstracts from long-term cancer studies reported by the National Toxicology Program of the National Institute of Environmental Health Sciences from 1976 to 1992. *Bethesda, MD: U.S. Department of Health and Human Services*, 1993.

SHAW GM, WASSERMAN CR, O'MALLEY CD, NELSON V, JACKSON RJ. Maternal pesticide exposure from multiple sources and selected congenital anomalies. 1999. *Epidemiology* **10**:60-66.

SLUTSKY M, LEVIN JL, LEVY BS. Azoospermia and oligospermia among a large cohort of DBCP applicators in 12 countries. 1999. *Int J Occup Environ Health* **5**:116-22.

SOTTO J.J., GRESSIN R. Les lymphomes malins non hodgkiniens (164a). 2005. Corpus Médical – Faculté de Médecine de Grenoble.

SPIEWAK R. Pesticides as a cause of occupational skin diseases in farmers. 2001. *Ann Agric Environ Med* **8**:1-5.

STALLONES L, BESELER C. Pesticide poisoning and depressive symptoms among farm residents. 2002. *Ann Epidemiol* **12**:389-94.

STEPHENS R, SPURGEON A, CALVERT IA, BEACH J, LEVY LS, BERRY H, HARRINGTON JM. Neuropsychological effects of long-term exposure to organophosphates in sheep dip. 1995. *Lancet* **345**:1135–1139.

SWERDLOW AJ. Epidemiology of Hodgkin's disease and non-Hodgkin's lymphoma. 2003. *European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging* **30**:3-12.

TANNER CM, KAMEL F, ROSS GW, HOPPIN JA, GOLDMAN SM, KORELL M, MARRAS C, BHUDHIKANOK GS, KASTEN M, CHADE AR, COMYNS K, RICHARDS MB, MENG C, PRIESTLEY B, FERNANDEZ HH, CAMBI F, UMBACH DM, BLAIR A, SANDLER DP, LANGSTON JW. Rotenone, Paraquat and Parkinson's Disease. 2011. *Environmental Health Perspectives*. **119**: 866–872.

TAYLOR JR. Neurological manifestations in humans exposed to chlordécone and follow-up results. 1982. *Neurotoxicology* **3**:9-16.

TESTUD F, GARNIER R, DELEMOTTE B. Toxicologie humaine des produits phytosanitaires - Tome 1. 2001. *Ed : EDKA*. 272p.

TESTUD F, GRILLET J-P, NISSE C. Effets à long terme des produits phytosanitaires : le point sur les données épidémiologiques récentes. 2007. *Archives des Maladies Professionnelles et de l'Environnement*, **68(4)**:394-401.

TESTUD F, GRILLET JP. Produits phytosanitaires : intoxications aiguës et risques professionnels. 2007. *Ed : EDKA*. 432p.

THOMAS DC, PETITTI DB, GOLDBERGER M, SWAN SH, RAPPAPORT EB, HERTZ-PICCIOTTO I. Reproductive outcomes in relation to malathion spraying in the San Francisco Bay Area, 1981-1982. 1992. *Epidemiology* **3**:32-39.

THONNEAU P, ABELL A, LARSEN SB, BONDE JP, JOFFE M, CLAVERTE A, DUCOT B, MULTIGNER L, DANCHER G. Effects of pesticide exposure on time to pregnancy : results of a multicenter study in France and Denmark. 1999. *Am J Epidemiol* **150**:157-63.

TROISE A, DUFFORT G, TISSOT S. Evolution du système de classification, d'étiquetage et d'emballage des substances chimiques et des mélanges pour les dangers sur la santé : comparaison de la directive n°67/548/CEE avec le règlement n°1272/2008/CEE. 2010. *Rapport d'étude N°-DRC-10-109988-01384C*. 158p.

VAN LEEUWEN J A, WALTNER-TOEWS D, ABERNATHY T, SMIT B, SHOUKRI M. Associations between stomach cancer incidence and drinking water contamination with atrazine and nitrate in Ontario (Canada) agroecosystems, 1987-1991. 1999. *Int. J. Epidemiol* **28**: 836-840.

VAN WENDEL DE JOODE B, WESSELING C, KROMHOUT H, MONGE P, GARCÍA M, MERGLER D. Chronic nervous-system effects of long-term occupational exposure to DDT. 2001. *Lancet* **357**:1014–1016.

VIEL JF, RICHARDSON ST. Lymphoma, multiple myeloma and leukaemia among French farmers in relation to pesticide exposure. 1993. *Soc Sci Med* **37**:771-777.

WANG XF, LI S, CHOU AP, BRONSTEIN JM. Inhibitory effects of pesticides on proteasome activity: implication in Parkinson's disease. 2006. *Neurobiol Dis* **23**:198–205.

WEIDNER IS, MOLLER H, JENSEN TK, SKAKKEBAEK NE. Cryptorchidism and hypospadias in sons of gardeners and farmers. 1998. *Environ Health Perspect* **106**:793-6.

WEISSKOPF MG, KNEKT P, O'REILLY EJ, LYYTINEN J, REUNANEN A, LADEN F, ALTSHUL L, ASCHERIO A. Persistent organochlorine pesticides in serum and risk of Parkinson disease. 2010. *Neurology* **74**:1055-1061.

WESSELING C, ANTICH D, HOGSTEDT C, RODRÍGUEZ AC, AHLBOM A. Geographical differences of cancer incidence in Costa Rica in relation to environmental and occupational pesticide exposure. 1999. *Int. J. Epidemiol* **28**:365-374

WESSELING C, KEIFER M, AHLBOM A, MCCONNELL R, MOON JD, ROSENSTOCK L, HOGSTEDT C. Long-term neurobehavioral effects of mild poisonings with organophosphate and n-methyl carbamate pesticides among banana workers. 2002. *Int J Occup Environ Health* **8**:27–34.

WHEELER WB. Role of research and regulation in 50 years of pest management in agriculture. Prepared for the 50th anniversary of the Journal of Agricultural and Food Chemistry. 2002. *J Agric Food Chem* **50**:4151–5.

WHORTON D, MILBY TH, KRAUSS RM, STUBBS HA. Testicular function in DBCP exposed pesticide workers. 1979. *J Occup Med* **21**:161-6.

WIGLE DT, TURNER MC, KREWSKI D. A Systematic Review and Meta-analysis of Childhood Leukemia and Parental Occupational Pesticide Exposure. 2009. *Environ Health Perspect* **117**:1505-1513.

WRENSCH M, MINN Y, CHEW T, BONDY M, BERGER MS. Epidemiology of primary brain tumors: Current concepts and review of the littérature. 2002. *Neuro Oncol* **4**:278-299.

ZAHM SH, WARD MH. Pesticides and childhood cancer. 1998. *Environ Health Perspect* **106**:893–908.

ZAHM SH, WEISENBURGERB DD, SAALC RC, VAUGHT JB, BABBITT PA, BLAIR A. The Role of Agricultural Pesticide Use in the Development of Non-Hodgkin's Lymphoma in Women. 1993. *Arch Environ Health* **48**:353-358.

REFERENCES WEBOGRAPHIQUES

Cette liste recueille un ensemble de sites généraux, consultés pour la rédaction du présent mémoire. Elles ont été consultées entre octobre 2010 et août 2011.

Observatoire des résidus des pesticides (ORP) :

<http://www.observatoire-pesticides.gouv.fr>

Food and Agriculture Organization (FAO) :

<http://www.fao.org>

Union des Industries de la Protection des Plantes (UIPP) :

<http://www.uipp.org>

Information sur les pesticides : [http://](http://www.info-pesticides.org)

www.info-pesticides.org

Mouvement pour le Droit et le Respect des Générations Futures (MDRGF) :

<http://www.mdrgf.org>

Sénat :

<http://www.senat.fr>

Site du Plan Ecophyto 2018 :

<http://agriculture.gouv.fr/ecophyto-2018>

Institut National de l'Environnement et des RISques (INERIS) :

<http://www.ineris.fr>

Directive n° 91/414/CEE du 15/07/91 concernant la mise sur le marché des produits phytopharmaceutiques :

<http://eur-lex.europa.eu/LexUriServ/LexUriServ.do?uri=CELEX:31991L0414:FR:NOT>

Règlementation REACH :

http://ec.europa.eu/enterprise/sectors/chemicals/reach/index_fr.htm

Actions de la DGAL :

<http://agriculture.gouv.fr/la-dgal-et-ses-services-de-terrain>

Site internet de la DGCCRF :

http://www.dgccrf.bercy.gouv.fr/securite/produits_alimentaires/index.htm

Unité INRA Infosol :

http://www.orleans.inra.fr/les_unites/us_infosol

Site internet du GISSol :

<http://www.gissol.fr/index.php>

Site internet de l'Institut National de Recherche et de Sécurité pour la prévention des accidents du travail et des maladies professionnelles (INRS) :

<http://www.inrs.fr>

Site internet de la Mutuelle Sociale Agricole (MSA) :

<http://www.msa.fr>

Site internet du Grenelle environnement :

<http://www.legrenelle-environnement.fr/>

Site internet du Groupe Régional d'Etude sur le CANcer (GRECAN) :

<http://www.grecan.org/accueil.html>

Observatoire européen du Cancer, ECO :

<http://eu-cancer.iarc.fr>

Base de données GLOBOCAN (Cancer Incidence and Mortality Worldwide in 2008), mise en place par le Centre Internationale de Recherche sur le Cancer :

<http://globocan.iarc.fr/>

Centre International de Recherche sur le Cancer :

<http://www.iarc.fr/>

Site de la faculté de médecine de Liège sur les différentes études épidémiologiques :

http://www.ebm.lib.ulg.ac.be/prostate/typ_etud.htm

INDEX DES FIGURES

Figure 1 : Estimation de la consommation mondiale de PPP pour l'année 2009 par région du monde et par catégorie de produits (Consommation totale : 37860 millions de dollars). Source : UIPP.....	10
Figure 2 : Principaux marchés phytopharmaceutiques en Europe en 2008. Source : UIPP.....	11
Figure 3 : Evolution des tonnages de substances actives vendues en France entre 2001 et 2008. Source : UIPP.	11
Figure 4 : Evolution du chiffre d'affaire du marché mondial de 1990 à 2009. Source : UIPP.....	12
Figure 5 : Evolution du chiffre d'affaire mondial entre 2006 et 2009 suivant les grandes régions du monde. Source : UIPP.	13
Figure 6 : Sites d'action des herbicides agissant sur la photosynthèse. Source : http://fr.wikiversity.org/wiki/Photosynth%C3%A8se/R%C3%A9actions_photochimiques	16
Figure 7 : Perméabilisation des membranes cellulaires par les phénols nitrés. Source : REGNAULT-ROGER C. et al, 2005.	17
Figure 8 : Réaction catalysée par l'acétyl-coenzyme A carboxylase. Source : REGNAULT-ROGER C. et al, 2005.	18
Figure 9 : Site d'action du glyphosate dans la voie du shikimate. Source : REGNAULT-ROGER C. et al, 2005.	19
Figure 10 : Cible des fongicides affectant les processus respiratoires. Source : REGNAULT-ROGER C. et al, 2005.	23
Figure 11 : Action de l'imidaclopride, un néonicotinoïde. Source : http://taste.versailles.inra.fr/inapg/aphidsmania/agriculture/imidaclopride.htm	30
Figure 12 : Procédure de mise sur le marché d'un produit phytopharmaceutique.....	36
Figure 13 : Approche zonale pour la délivrance d'AMM, d'après la révision de la directive 91/414 applicable en juin 2011. Source : Legifrance.	38
Figure 14 : Notion de risque d'intoxication aux pesticides.....	40
Figure 15 : Calcul de la DJA et exemple pour un homme de 60kg, dont la DJA recommandée pour une substance donnée est de 0,2mg/kg.....	43
Figure 16 : Lien entre la DJA et les LMR pour une substance active donnée.	45
Figure 17 : Dispersion des pesticides dans l'environnement et voies de contamination. Source : CORPEN.	50
Figure 18 : PPP les plus quantifiés dans les cours d'eau en 2007. Source : Agences de l'Eau - OIEau. Traitement : SOeS.....	52
Figure 19 : PPP les plus quantifiés dans les eaux souterraines en 2007. Source : Agences de l'Eau, ministère chargé de la Santé, BRGM, traitements SOeS.....	53

Figure 20 : Répartition de la population selon la conformité ou non des eaux vis-à-vis du paramètre PPP au robinet du consommateur de 2003 à 2008. Source : Ministère chargé de la santé - DDASS - SISE-Eaux.....	55
Figure 21 : Contamination de l'air par les PPP : variations saisonnières. Source : INERIS.....	58
Figure 22 : Disparition progressive de certains PPP dans l'atmosphère suite à leur interdiction. Source : INERIS.....	59
Figure 23 : Comportement des pesticides dans le sol. Source : INRA.	60
Figure 24 : Phyt'attitude, le réseau de toxicovigilance mis en place par la MSA. Source : MSA.....	67
Figure 25 : Répartition des symptômes signalés à Phyt'attitude entre 1997 et 2007, exprimée en %. Source : MSA.....	68
Figure 26 : Principaux symptômes retrouvés pour les insecticides. Source : MSA.....	69
Figure 27 : Principaux symptômes retrouvés pour les fongicides. Source : MSA.....	69
Figure 28 : Principaux symptômes retrouvés pour les herbicides. Source : MSA.....	69
Figure 29 : Synthèse des méta-analyses réalisées sur le risque de cancer en milieu agricole par A. Blair en 1992 et J. Acquavella en 1998. Source : Baldi & Lebailly, 2007.	78
Figure 30 : Pictogrammes de danger pour l'étiquetage des produits chimiques ; à gauche les anciens pictogrammes, à droite les nouveaux pour la réglementation CLP. Source : INERIS.	103
Figure 31 : Nouveau pictogramme des substances cancérogènes, reprotoxiques et mutagènes. Source : INERIS.	105
Figure 32 : Appareils de protection respiratoire filtrants à ventilation libre. Source : MSA, 2000.....	110
Figure 33 : Appareils de protection respiratoire filtrants à ventilation assistée. Source : MSA, 2000..	110
Figure 34 : Caractéristiques des lunettes-masque. Source : MSA, 2001.....	111
Figure 35 : Etiquette d'une combinaison de protection chimique. Source : MSA, 2001.	114
Figure 36 : Local de stockage de produits phytopharmaceutiques aux normes. Source : Ministère de l'Agriculture et de la Pêche.	118
Figure 37 : Les cinq approches de la protection des cultures. Source : INRA, 2000.....	125
Figure 38 : Schéma de fonctionnement de Phyt'attitude. Source : MSA, 1997-2007.....	134

INDEX DES TABLEAUX

Tableau 1 : Historique de l'évolution des trois plus grandes familles de produits phytopharmaceutiques des années 1900 à nos jours. Source : Sénat.....	6
Tableau 2 : Pertes engendrées au niveau des cultures avec ou sans protection phytopharmaceutique (données FAOStat, 2010).....	8
Tableau 3 : Mode d'action des herbicides, fongicides et insecticides. Source : http://www.mddep.gouv.qc.ca/pesticides/apropos.htm	14
Tableau 4 : Cibles et modes d'action des herbicides. Source : Herbicide Resistance Action Comitee.	15
Tableau 5 : Principaux codes internationaux et formulations correspondantes. Source : Catalogue of Pesticide Formulation Types and International Coding System.....	33
Tableau 6 : Classes de toxicité aiguë et estimation de la toxicité aiguë. Source : Règlement (CE) 1272/2008 (CLP).....	41
Tableau 7 : Etat des eaux de surface : Données 2007. Source : Agences de l'eau - OIEau. Traitement : SOeS.....	52
Tableau 8 : Etat des eaux souterraines : Données 2007. Source : Agences de l'Eau, ministère chargé de la Santé, BRGM, banque de données Ades. Traitements : SOeS.....	53
Tableau 9 : Situation de la conformité des eaux au robinet du consommateur – Données 2009. Source : Ministère chargé de la santé - ARS - SISE-Eaux.	55
Tableau 10 : Taux d'hospitalisation suivant les symptômes. Source : MSA.....	70
Tableau 11 : Critères de classement des agents selon le degré d'indication de cancérogénicité. Source : CIRC.....	106
Tableau 12 : Types de filtres pour les appareils de protection respiratoire.....	111
Tableau 13 : Choix d'un vêtement de protection en fonction de l'activité et des produits. Source : MSA, 2001.....	114

Annexe 1 : Phrases H (CLP/GSH)

H200 – Explosif instable.
H201 – Explosif; danger d'explosion en masse.
H202 – Explosif; danger sérieux de projection.
H203 – Explosif; danger d'incendie, d'effet de souffle ou de projection.
H204 – Danger d'incendie ou de projection.
H205 – Danger d'explosion en masse en cas d'incendie.
H220 – Gaz extrêmement inflammable.
H221 – Gaz inflammable.
H222 – Aérosol extrêmement inflammable.
H223 – Aérosol inflammable.
H224 – Liquide et vapeurs extrêmement inflammables.
H225 – Liquide et vapeurs très inflammables.
H226 – Liquide et vapeurs inflammables.
H228 – Matière solide inflammable.
H240 – Peut exploser sous l'effet de la chaleur.
H241 – Peut s'enflammer ou exploser sous l'effet de la chaleur.
H242 – Peut s'enflammer sous l'effet de la chaleur.
H250 – S'enflamme spontanément au contact de l'air.
H251 – Matière auto-échauffante; peut s'enflammer.
H252 – Matière auto-échauffante en grandes quantités; peut s'enflammer.
H260 – Dégage au contact de l'eau des gaz inflammables qui peuvent s'enflammer spontanément.
H261 – Dégage au contact de l'eau des gaz inflammables.
H270 – Peut provoquer ou aggraver un incendie; comburant.
H271 – Peut provoquer un incendie ou une explosion; comburant puissant.
H272 – Peut aggraver un incendie; comburant.
H280 – Contient un gaz sous pression; peut exploser sous l'effet de la chaleur.
H281 – Contient un gaz réfrigéré; peut causer des brûlures ou blessures cryogéniques.
H290 – Peut être corrosif pour les métaux.
H300 – Mortel en cas d'ingestion.
H301 – Toxique en cas d'ingestion.
H302 – Nocif en cas d'ingestion.
H304 – Peut être mortel en cas d'ingestion et de pénétration dans les voies respiratoires.
H310 – Mortel par contact cutané.
H311 – Toxique par contact cutané.
H312 – Nocif par contact cutané.
H314 – Provoque des brûlures de la peau et des lésions oculaires graves.
H315 – Provoque une irritation cutanée.
H317 – Peut provoquer une allergie cutanée.
H318 – Provoque des lésions oculaires graves.
H319 – Provoque une sévère irritation des yeux.
H330 – Mortel par inhalation.
H331 – Toxique par inhalation.
H332 – Nocif par inhalation.
H334 – Peut provoquer des symptômes allergiques ou d'asthme ou des difficultés respiratoires par inhalation.
H335 – Peut irriter les voies respiratoires.
H336 – Peut provoquer somnolence ou vertiges.
H340 – Peut induire des anomalies génétiques
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 .
H362 – Peut être nocif pour les bébés nourris au lait maternel.
H370 – Risque avéré d'effets graves pour les organes .
H371 – Risque présumé d'effets graves pour les organes .

H372 – Risque avéré d'effets graves pour les organes à la suite d'expositions répétées ou d'une exposition prolongée .

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

H400 – Très toxique pour les organismes aquatiques.

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

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

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

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

EUH 001 – Explosif à l'état sec.

EUH 006 – Danger d'explosion en contact ou sans contact avec l'air.

EUH 014 – Réagit violemment au contact de l'eau.

EUH 018 – Lors de l'utilisation, formation possible de mélange vapeur-air inflammable/explosif.

EUH 019 – Peut former des peroxydes explosifs.

EUH 044 – Risque d'explosion si chauffé en ambiance confinée.

EUH 029 – Au contact de l'eau, dégage des gaz toxiques.

EUH 031 – Au contact d'un acide, dégage un gaz toxique.

EUH 032 – Au contact d'un acide, dégage un gaz très toxique.

EUH 066 – L'exposition répétée peut provoquer dessèchement ou gerçures de la peau.

EUH 070 – Toxique par contact oculaire.

EUH 071 – Corrosif pour les voies respiratoires.

EUH 059 – Dangereux pour la couche d'ozone.

EUH 201 – Contient du plomb. Ne pas utiliser sur les objets susceptibles d'être mâchés ou sucés par des enfants.

EUH 201A – Attention! Contient du plomb.

EUH 202 – Cyanoacrylate. Danger. Colle à la peau et aux yeux en quelques secondes. À conserver hors de portée des enfants.

EUH 203 – Contient du chrome (VI). Peut produire une réaction allergique.

EUH 204 – Contient des isocyanates. Peut produire une réaction allergique.

EUH 205 – Contient des composés époxydiques. Peut produire une réaction allergique.

EUH 206 – Attention! Ne pas utiliser en combinaison avec d'autres produits. Peut libérer des gaz dangereux (chlore).

EUH 207 – Attention! Contient du cadmium. Des fumées dangereuses se développent pendant l'utilisation. Voir les informations fournies par le fabricant. Respectez les consignes de sécurité.

EUH 208 – Contient . Peut produire une réaction allergique.

EUH 209 – Peut devenir facilement inflammable en cours d'utilisation.

EUH 209A – Peut devenir inflammable en cours d'utilisation.

EUH 210 – Fiche de données de sécurité disponible sur demande.

EUH 401 – Respectez les instructions d'utilisation pour éviter les risques pour la santé humaine et l'environnement.

Annexe 2 : Phrases P (CLP/GHS)

- P101** – En cas de consultation d'un médecin, garder à disposition le récipient ou l'étiquette.
- P102** – Tenir hors de portée des enfants.
- P103** – Lire l'étiquette avant utilisation.
- P201** – Se procurer les instructions avant utilisation.
- P202** – Ne pas manipuler avant d'avoir lu et compris toutes les précautions de sécurité.
- P210** – Tenir à l'écart de la chaleur/des étincelles/des flammes nues/des surfaces chaudes. – Ne pas fumer.
- P211** – Ne pas vaporiser sur une flamme nue ou sur toute autre source d'ignition.
- P220** – Tenir/stocker à l'écart des vêtements/.../matières combustibles
- P221** – Prendre toutes précautions pour éviter de mélanger avec des matières combustibles...
- P222** – Ne pas laisser au contact de l'air.
- P223** – Éviter tout contact avec l'eau, à cause du risque de réaction violente et d'inflammation spontanée.
- P230** – Maintenir humidifié avec...
- P231** – Manipuler sous gaz inerte.
- P232** – Protéger de l'humidité.
- P233** – Maintenir le récipient fermé de manière étanche.
- P234** – Conserver uniquement dans le récipient d'origine.
- P235** – Tenir au frais.
- P240** – Mise à la terre/liaison équipotentielle du récipient et du matériel de réception.
- P241** – Utiliser du matériel électrique/de ventilation/d'éclairage/.../ antidéflagrant.
- P242** – Ne pas utiliser d'outils produisant des étincelles.
- P243** – Prendre des mesures de précaution contre les décharges électrostatiques.
- P244** – S'assurer de l'absence de graisse ou d'huile sur les soupapes de réduction.
- P250** – Éviter les abrasions/les chocs/.../les frottements.
- P251** – Récipient sous pression: ne pas perforer, ni brûler, même après usage.
- P260** – Ne pas respirer les poussières/fumées/gaz/brouillards/vapeurs/ aérosols.
- P261** – Éviter de respirer les poussières/fumées/gaz/brouillards/vapeurs/ aérosols.
- P262** – Éviter tout contact avec les yeux, la peau ou les vêtements.
- P263** – Éviter tout contact avec la substance au cours de la grossesse/pendant l'allaitement.
- P264** – Se laver ... soigneusement après manipulation.
- P270** – Ne pas manger, boire ou fumer en manipulant ce produit.
- P271** – Utiliser seulement en plein air ou dans un endroit bien ventilé.
- P272** – Les vêtements de travail contaminés ne devraient pas sortir du lieu de travail.
- P273** – Éviter le rejet dans l'environnement.
- P280** – Porter des gants de protection/des vêtements de protection/un équipement de protection des yeux/ du visage.
- P281** – Utiliser l'équipement de protection individuel requis.
- P282** – Porter des gants isolants contre le froid/un équipement de protection du visage/ des yeux.
- P283** – Porter des vêtements résistant au feu/aux flammes/ignifuges.
- P284** – Porter un équipement de protection respiratoire.
- P285** – Lorsque la ventilation du local est insuffisante, porter un équipement de protection respiratoire.
- P231 + P232** – Manipuler sous gaz inerte. Protéger de l'humidité.
- P235 + P410** – Tenir au frais. Protéger du rayonnement solaire.
- P301** – EN CAS D'INGESTION:
- P302** – EN CAS DE CONTACT AVEC LA PEAU:
- P303** – EN CAS DE CONTACT AVEC LA PEAU (ou les cheveux)::
- P304** – EN CAS D'INHALATION:
- P305** – EN CAS DE CONTACT AVEC LES YEUX:
- P306** – EN CAS DE CONTACT AVEC LES VÊTEMENTS:
- P307** – EN CAS d'exposition:
- P308** – EN CAS d'exposition prouvée ou suspectée:
- P309** – EN CAS d'exposition ou d'un malaise:
- P310** – Appeler immédiatement un CENTRE ANTIPOISON ou un médecin.
- P311** – Appeler un CENTRE ANTIPOISON ou un médecin.
- P312** – Appeler un CENTRE ANTIPOISON ou un médecin en cas de malaise.
- P313** – Consulter un médecin.

P314 – Consulter un médecin en cas de malaise.
P315 – Consulter immédiatement un médecin.
P320 – Un traitement spécifique est urgent (voir ... sur cette étiquette).
P321 – Traitement spécifique (voir ... sur cette étiquette).
P322 – Mesures spécifiques (voir ... sur cette étiquette).
P330 – Rincer la bouche.
P331 – NE PAS faire vomir.
P332 – En cas d'irritation cutanée:
P333 – En cas d'irritation ou d'éruption cutanée:
P334 – Rincer à l'eau fraîche/poser une compresse humide.
P335 – Enlever avec précaution les particules déposées sur la peau.
P336 – Dégeler les parties gelées avec de l'eau tiède. Ne pas frotter les zones touchées.
P337 – Si l'irritation oculaire persiste:
P338 – Enlever les lentilles de contact si la victime en porte et si elles peuvent être facilement enlevées. Continuer à rincer.
P340 – Transporter la victime à l'extérieur et la maintenir au repos dans une position où elle peut confortablement respirer.
P341 – S'il y a difficulté à respirer, transporter la victime à l'extérieur et la maintenir au repos dans une position où elle peut confortablement respirer.
P342 – En cas de symptômes respiratoires:
P350 – Laver avec précaution et abondamment à l'eau et au savon.
P351 – Rincer avec précaution à l'eau pendant plusieurs minutes.
P352 – Laver abondamment à l'eau et au savon.
P353 – Rincer la peau à l'eau/se doucher.
P360 – Rincer immédiatement et abondamment avec de l'eau les vêtements contaminés et la peau avant de les enlever.
P361 – Enlever immédiatement les vêtements contaminés.
P362 – Enlever les vêtements contaminés et les laver avant réutilisation
P363 – Laver les vêtements contaminés avant réutilisation.
P370 – En cas d'incendie:
P371 – En cas d'incendie important et s'il s'agit de grandes quantités:
P372 – Risque d'explosion en cas d'incendie.
P373 – NE PAS combattre l'incendie lorsque le feu atteint les explosifs.
P374 – Combattre l'incendie à distance en prenant les précautions normales.
P375 – Combattre l'incendie à distance à cause du risque d'explosion.
P376 – Obturer la fuite si cela peut se faire sans danger.
P377 – Fuite de gaz enflammé: Ne pas éteindre si la fuite ne peut pas être arrêtée sans danger.
P378 – Utiliser ... pour l'extinction.
P380 – Évacuer la zone.
P381 – Éliminer toutes les sources d'ignition si cela est faisable sans danger.
P390 – Absorber toute substance répandue pour éviter qu'elle attaque les matériaux environnants.
P391 – Recueillir le produit répandu.
P301 + P310 – EN CAS D'INGESTION: appeler immédiatement un CENTRE ANTIPOISON ou un médecin.
P301 + P312 – EN CAS D'INGESTION: appeler un CENTRE ANTIPOISON ou un médecin en cas de malaise.
P301 + P330 + P331 – EN CAS D'INGESTION: rincer la bouche. NE PAS faire vomir.
P302 + P334 – EN CAS DE CONTACT AVEC LA PEAU: rincer à l'eau fraîche/poser une compresse humide.
P302 + P350 – EN CAS DE CONTACT AVEC LA PEAU: laver avec précaution et abondamment à l'eau et au savon.
P302 + P352 – EN CAS DE CONTACT AVEC LA PEAU: laver abondamment à l'eau et au savon.
P303 + P361 + P353 – EN CAS DE CONTACT AVEC LA PEAU (ou les cheveux): enlever immédiatement les vêtements contaminés. Rincer la peau à l'eau/se doucher.
P304 + P340 – EN CAS D'INHALATION: transporter la victime à l'extérieur et la maintenir au repos dans une position où elle peut confortablement respirer.
P304 + P341 – EN CAS D'INHALATION: s'il y a difficulté à respirer, transporter la victime à l'extérieur et la maintenir au repos dans une position où elle peut confortablement respirer.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

P401 – Stocker ...

P402 – Stocker dans un endroit sec.

P403 – Stocker dans un endroit bien ventilé.

P404 – Stocker dans un récipient fermé.

P405 – Garder sous clef.

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

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

P410 – Protéger du rayonnement solaire.

P411 – Stocker à une température ne dépassant pas ... oC/... oF.

P412 – Ne pas exposer à une température supérieure à 50 oC/122 oF.

P413 – Stocker les quantités en vrac de plus de ... kg/... lb à une température ne dépassant pas ... oC/... oF.

P420 – Stocker à l'écart des autres matières.

P422 – Stocker le contenu sous ...

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

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

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

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

P410 + P412 – Protéger du rayonnement solaire. Ne pas exposer à une température supérieure à 50 oC/ 122 oF.

P411 + P235 – Stocker à une température ne dépassant pas ... oC/... oF. Tenir au frais.

P501 – Éliminer le contenu/récipient dans ...

Annexe 3 : Tableaux des maladies professionnelles du régime agricole

RA 1	Tétanos professionnel
RA 2	Ankylostomose professionnelle
RA 4	Charbon professionnel
RA 5 BIS	Maladie de Lyme
RA 5	Leptospiroses
RA 6	Brucelloses
RA 7	Tularémie
RA 8	Sulfocarbonisme professionnel
RA 9	Intoxication professionnelle par le tétrachlorure de carbone
RA 10	Affections provoquées par l'arsenic et ses composés minéraux
RA 11	Affections provoquées par les phosphates, pyrophosphates et thiophosphates d'alcoyle, d'aryle ou d'alcoylaryle et autres organo-phosphorés anticholinestérasiques, ainsi que par les phosphoramides anticholinestérasiques et les carbamates anticholinestérasiques.
RA 12	Maladies causées par le mercure et ses composés
RA 13 BIS	Affections provoquées par des préparations associant pentachlorophénol (ou pentachlorophénates) avec du lindane
RA 13	Affections provoquées par les dérivés nitrés du phénol (dinitrophénols, dinitro-orthocrésol, dinoseb, dinoterbe, leurs homologues et leurs sels), par le pentachlorophénol et les pentachlorophénates, et par les dérivés halogénés de l'hydroxybenzonitrile (bromoxynil, ioxynil)
RA 14	Affections causées par les ciments
RA 15	Mycoses cutanées, périonyxis et onyxis d'origine professionnelle
RA 16	Maladies dues aux bacilles tuberculeux et à certaines mycobactéries atypiques (/CMycobacterium marinum, /CMycobacterium fortuitum)
RA 18	Maladies causées par le plomb et ses composés
RA 19 BIS	Affections gastro-intestinales et neurologiques provoquées par le benzène, le toluène, les xylènes et tous les produits en renfermant
RA 19	Hémopathies provoquées par le benzène et tous les produits en renfermant
RA 20	Affections provoquées par les rayonnements ionisants
RA 21	Affections professionnelles provoquées par les dérivés halogénés suivants des hydrocarbures aliphatiques
RA 22	Pneumoconioses consécutives à l'inhalation de poussières minérales renfermant de la silice libre
RA 23	Intoxication professionnelle par le bromure de méthyle
RA 25 BIS	Affections cutanées cancéreuses provoquées par les suies de combustion des produits pétroliers
RA 25	Affections provoquées par les huiles et graisses d'origine minérale ou de synthèse
RA 26	Maladies professionnelles engendrées par la chlorpromazine
RA 28	Affections provoquées par l'aldéhyde formique et ses polymères
RA 29	Affections provoquées par les vibrations et chocs transmis par certaines machines-outils, outils et objets et par les chocs itératifs du talon de la main sur des éléments fixes
RA 30	Rage professionnelle
RA 33	Infections d'origine professionnelle par les virus des hépatites A, B, C, D et E
RA 34	Ulcérations et dermites provoquées par l'acide chromique, les chromates et bichromates alcalins, le chromate de zinc et le sulfate de chrome
RA 35 BIS	Affections cancéreuses provoquées par les goudrons de houille, huiles de houille, brais de houille et suies de combustion du charbon
RA 35	Affections provoquées par les goudrons de houille, huiles de houille, brais de houille et suies de combustion du charbon
RA 36	Affections professionnelles provoquées par les poussières de bois
RA 38	Poliomyélite
RA 39	Affections périarticulaires provoquées par certains gestes et postures de travail
RA 40	Intoxication professionnelle par l'oxyde de carbone
RA 41	Intoxications professionnelles par l'hexane
RA 42	Maladies professionnelles provoquées par le cadmium et ses composés
RA 43	Affections professionnelles provoquées par les isocyanates organiques
RA 44	Affections cutanées et muqueuses professionnelles de mécanisme allergique

- RA 45** Affections respiratoires professionnelles de mécanisme allergique
- RA 46** Atteintes auditives provoquées par les bruits lésionnels
- RA 47 BIS** Cancer broncho-pulmonaire provoqué par l'inhalation de poussières d'amiant
- RA 47** Affections consécutives à l'inhalation de poussières d'amiant
- RA 48** Maladies engendrées par les solvants organiques liquides Hydrocarbures liquides aliphatiques, alicycliques, hétérocycliques et aromatiques et leurs mélanges (white-spirit, essences spéciales). Dérivés nitrés des hydrocarbures aliphatiques. Acétonitrile. Alcools, aldéhydes, cétones, esters, éthers dont le tétrahydrofuranne. Glycols et leurs éthers. Diméthylformamide, diméthylsulfoxyde.
- RA 49** Affections dues aux rickettsies
- RA 50** Pasteurelloses
- RA 51** Rouget du porc (Érysipéloïde de Baker-Rosenbach)
- RA 52** Psittacose
- RA 53** Lésions chroniques du ménisque
- RA 54** Affections respiratoires consécutives à l'inhalation de poussières textiles végétales
- RA 55** Infections professionnelles à Streptococcus suis
- RA 56** Infections professionnelles à hantavirus
- RA 57 BIS** Affections chroniques du rachis lombaire provoquées par la manutention manuelle habituelle de charges lourdes
- RA 57** Affections chroniques du rachis lombaire provoquées par des vibrations de basses et moyennes fréquences transmises au corps entier

DEMANDE D'IMPRIMATUR

Date de soutenance : 06 OCTOBRE 2011

**DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR
EN PHARMACIE**

présenté par DOROTHÉE BATSCH

Sujet :

L'IMPACT DES PESTICIDES SUR LA SANTÉ HUMAINE

Jury :

Président : M. PIERRE LABRUDE

Directeur : M. PIERRE LABRUDE

Juges : M. LUC FERRARI

Mme SOPHIE DESCHAUMES

M. PATRICK ALLARD

Vu,

Nancy, le 2 septembre 2011

Le Président du Jury

Le Directeur de Thèse

M. Labrude

M. Labrude



Vu et approuvé,

Nancy, le 02.03.2011

Doyen de la Faculté de Pharmacie
de l'Université Henri Poincaré - Nancy 1,

Francine KEDZIEREWICZ

Vice doyen

Francine PAULUS



p.o. Kedzierewicz



Vu,

Nancy, le 8.9.2011

Le Président de l'Université Henri Poincaré - Nancy 1,

Pour le Président
et par Délégation,
La Vice-Présidente du Conseil
des Etudes et de la Vie Universitaire,

Jean-Pierre FINANCE
CHATELAIN-ATKINSON

N° d'enregistrement :

3703

N° d'identification :

TITRE

L'IMPACT DES PESTICIDES SUR LA SANTÉ HUMAINE

Thèse soutenue le 06 octobre 2011

Par Dorothee BATSCHE

RESUME :

Face à la crainte suscitée par les produits phytopharmaceutiques, un état des lieux sur ces produits et leur impact sur la santé humaine s'imposait.

Les pesticides sont nombreux et leurs modes d'action variés, afin de combattre la grande diversité des ennemis des cultures. Leur consommation en France est très importante, plaçant le pays au 1^{er} rang des consommateurs européens et au 4^{ème} rang mondial. Toutefois, il apparaît que ces produits chimiques ne sont pas anodins, ils sont parmi les plus encadrés par la législation quant à leur mise sur le marché. Le recours aux notions de dose maximale d'utilisation, limite de résidus sur les denrées alimentaires, et dose journalière admissible par le consommateur s'impose, afin de protéger l'applicateur et le consommateur.

Les problèmes de santé liés à l'utilisation des produits phytopharmaceutiques sont, malgré tout, une réalité : on recense à la fois des intoxications aiguës consécutives à l'utilisation de ces produits (maux de tête, vertiges, troubles hépato-digestifs, problèmes cutanés) et des intoxications chroniques suite à l'exposition répétée à des faibles doses, aboutissant à des pathologies plus graves, telles que cancers du sang, du cerveau, de la prostate, de la peau, de l'estomac, maladie de Parkinson, troubles neuro-comportementaux, et atteintes de la reproduction. De nombreuses études de cohorte ou études cas-témoins se sont penchées sur le lien entre pesticides et ces pathologies ; leurs résultats sont très variables, du fait de la difficulté pour les mettre en place. Le lien avéré entre une pathologie et une substance chimique n'est donc pas facilement identifiable.

Il est donc impératif d'envisager une protection de l'utilisateur par un équipement de protection individuel. Il existe également des solutions alternatives à l'emploi des pesticides, qui devraient être intégrées dans les systèmes de culture afin d'optimiser ceux-ci. Enfin face aux dangers des pesticides, la prévention est essentielle, celle-ci étant grandement assurée par les professionnels de santé comme la Mutualité Sociale Agricole.

MOTS CLES : Pesticides - Cancer - Maladie de Parkinson - Troubles de la reproduction - Toxicité - Agriculture - Protection - MSA

Directeur de thèse	Intitulé du laboratoire	Nature
Pierre LABRUDE	Physiologie, Orthopédie, Maintien à domicile	Expérimentale ☐ Bibliographique ☒ Thème ☐

Thèmes	1 – Sciences fondamentales 3 – Médicament 5 - Biologie	2 – Hygiène/Environnement 4 – Alimentation – Nutrition 6 – Pratique professionnelle
--------	--	---