



HAL
open science

Pesticides et effets sur la santé des travailleurs : exemple de la viticulture en Gironde

Antoine Murisasco

► **To cite this version:**

Antoine Murisasco. Pesticides et effets sur la santé des travailleurs : exemple de la viticulture en Gironde. Sciences du Vivant [q-bio]. 2023. dumas-04113103

HAL Id: dumas-04113103

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-04113103v1>

Submitted on 1 Jun 2023

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

U.F.R. DES SCIENCES PHARMACEUTIQUES

Année 2023

Thèse n°98

THESE POUR L'OBTENTION DU

DIPLOME D'ETAT de DOCTEUR EN PHARMACIE

Présentée et soutenue publiquement

Par MURISASCO, Antoine

Né le 30 mai 1997 à Pessac

Le 23 mai 2023

Pesticides et effets sur la santé des travailleurs agricoles
Exemple de la viticulture en Gironde

Sous la direction de Madame Ghislaine BOUVIER

Membres du jury :

Monsieur Arnaud COURTOIS.....Président du jury

Madame Ghislaine BOUVIER.....Directrice

Monsieur Mathieu FEUTRY.....Membre du jury

Remerciements

A mon président de jury, Monsieur Arnaud COURTOIS, je vous remercie d'avoir accepté de présider le jury.

A ma directrice de thèse, Madame Ghislaine BOUVIER, je vous remercie pour tous nos échanges et vos conseils tout au long de la réalisation de cette thèse.

A mon associée et maître de stage, Vanessa LOVATO, merci pour toutes ces années passées au sein de ton officine. Tu m'as transmis le goût de l'officine. Je tiens à t'exprimer toute ma gratitude pour la confiance que tu m'accordes au quotidien.

A toute l'équipe de la pharmacie de la Marne et en particulier à Mathieu, merci d'avoir accepté d'être membre du jury de ma thèse.

A Blandine, Anne-Sophie, Sandra, Lucile, Camille, Marine, Luca, Magalie et Julie, merci pour vos conseils, votre patience et votre écoute pendant toutes ces années qui m'ont permis de devenir un pharmacien accompli.

A mes parents et ma sœur, merci pour votre soutien indéfectible durant toutes ces années. Sans vous, je n'aurais jamais pu aller jusqu'au bout de mes études de cette façon et être la personne que je suis aujourd'hui. Juliette, comme convenu, nous allons finir nos études en même temps !

A toute ma famille, merci d'avoir contribué de près ou de loin à ma réussite tant au niveau professionnel que personnel.

A Cécile, Mathilde, Inès, Anasthasia, Léonie, Nina, Camille, Élise, Baptiste, Alessandro et Florian, merci pour ces 5 années de pharmacie passées ensemble. Elles resteront à jamais gravées dans ma mémoire.

Un merci particulier à Cécile, mon binôme de cœur pendant mes études de pharmacie. Tu es l'une de mes plus belles rencontres. Merci pour toutes ces belles années et pour les futures.

Merci aussi à Mathilde pour ta motivation, tes conseils et ton écoute pendant nos études. Tu m'as toujours encouragé à me surpasser et je t'en remercie infiniment.

A mes futurs confrères, Mallau, Célia, Fanny, Boris et Mehdi, merci de m'avoir motivé et soutenu pendant ces années de filière. Je vous souhaite à tous beaucoup de réussite professionnelle.

A Clara et Anne-Sarah, notre trio, merci de m'avoir supporté pendant mes études et nos 10 ans d'amitié. Un remerciement supplémentaire à Clara pour avoir consacré son temps à la correction de ma thèse.

A Diane, merci de m'avoir accompagné de la PACES jusqu'à la fin de mes études.

A Monsieur L, merci d'avoir accepté de témoigner.

Je dédie cette thèse à mes grands-parents et plus particulièrement à mon grand-père paternel, le Professeur Antoine MURISASCO.

Table des matières

REMERCIEMENTS.....	2
TABLE DES FIGURES	7
TABLE DES TABLEAUX	8
LISTE DES ABREVIATIONS.....	9
I/ GENERALITES SUR LA VITICULTURE.....	13
A. ÉTAT DES LIEUX EN GIRONDE A L'ECHELLE REGIONALE ET NATIONALE.....	13
B. LA VIGNE	15
C. LES NUISANCES DE LA VIGNE.....	16
1. <i>Les maladies cryptogamiques</i>	<i>16</i>
a. <i>Plasmopara viticola</i> : le mildiou de la vigne	16
b. <i>Erysiphe necator</i> : l'oïdium de la vigne	19
c. <i>Guignardia bidwellii</i> : le black-rot ou pourriture noire.....	23
d. <i>Botrytis cinerea</i> : la pourriture grise	26
2. <i>Les ravageurs de la vigne</i>	<i>29</i>
a. <i>Empoasca vitis</i> : la cicadelle verte	29
b. <i>Scaphoideus titanus</i> : insecte vecteur de la flavescence dorée.....	30
D. LES PESTICIDES UTILISES EN VITICULTURE.....	34
1. <i>L'autorisation de mise sur le marché.....</i>	<i>34</i>
2. <i>Les fongicides</i>	<i>35</i>
a. Le cuivre.....	35
b. Dithiocarbamate de zinc et de manganèse	36
c. Le folpel	36
d. Le soufre	37
e. Le fosetyl-aluminium	38
f. SDHI : inhibiteur de la succinate déshydrogénase.....	39
3. <i>Les insecticides</i>	<i>40</i>
a. Les pyréthrinoides	40
b. Les organophosphorés	40
4. <i>Les herbicides</i>	<i>41</i>
a. Acide 2,4-dichlorophénoxyacétique ou 2,4-D	41
b. Le glyphosate.....	41
c. Le Flazasulfuron.....	42
E. VUE GLOBALE D'UNE ANNEE DE CULTURE	43
II/ L'EXPOSITION DES TRAVAILLEURS DE LA VIGNE.....	47
A. LES DIFFERENTES VOIES D'EXPOSITIONS	47
1. <i>Généralités</i>	<i>47</i>
2. <i>La voie cutanée.....</i>	<i>47</i>
3. <i>La voie respiratoire.....</i>	<i>48</i>
B. LES DETERMINANTS DE L'EXPOSITION	49
1. <i>Déterminants influençant l'exposition chez les viticulteurs responsables des traitements (applicateurs de pesticides)</i>	<i>49</i>
a. Matériel et méthode	50
b. Contamination quotidienne	51
c. Contamination par tâche effectuée.....	52
2. <i>Déterminants influençant l'exposition après les périodes de réentrée ou DRE</i>	<i>54</i>
a. Matériel et méthode	54
b. Résultats	54
c. Conclusion et discussion.....	57
3. <i>L'influence des équipements de protection individuel (EPI) dans l'exposition.....</i>	<i>58</i>

a.	Matériel et méthode	58
b.	Résultats	58
c.	Conclusion et discussion	60
d.	La perméation.....	61
e.	Les conclusions l'ANSES sur les EPI utilisés en agriculture	63
4.	<i>L'influence du matériel utilisé dans l'exposition</i>	64
III/	LES EFFETS DES PESTICIDES SUR LA SANTE DES AGRICULTEURS	67
A.	L'EXPERTISE COLLECTIVE DE L'INSERM	67
1.	<i>Principe et méthode</i>	67
2.	<i>Les principales cohortes d'agriculteurs citées dans l'expertise</i>	68
a.	La cohorte « Agricultural Health Study » (AHS)	68
b.	La cohorte AGRICAN	69
3.	<i>Principaux résultats</i>	71
a.	Synthèse des résultats de l'expertise de 2013	71
b.	Actualisation des connaissances, synthèse des résultats de l'expertise de 2021	73
B.	LES MALADIES AVEC DE FORTES PRESOMPTIONS	74
1.	<i>Lymphome non Hodgkinien</i>	74
a.	Définition	74
b.	Synthèse du rapport de 2013	74
c.	Les nouvelles données de 2021.....	75
d.	Hypothèses sur les mécanismes d'action mis en jeu.....	75
2.	<i>Cancer de la prostate</i>	76
a.	Définition	76
b.	Synthèse du rapport de 2013	77
c.	Les nouvelles données de 2021.....	77
d.	Hypothèse sur les mécanismes d'action mis en jeu	78
3.	<i>Myélome multiple</i>	78
a.	Définition	78
b.	Les résultats de 2013	79
c.	Les nouvelles données de 2021.....	79
4.	<i>Maladie de Parkinson</i>	80
a.	Définition	80
b.	Résultats de 2013	80
c.	Les nouvelles données de 2021.....	81
5.	<i>Troubles cognitifs</i>	82
a.	Définition	82
b.	Résultats de 2013	83
c.	Les nouvelles données de 2021.....	83
6.	<i>BPCO et bronchite chronique</i>	84
a.	Définitions	84
b.	Les nouvelles données de 2021.....	85
c.	Hypothèse des mécanismes d'action mis en jeu.....	86
7.	<i>Les pathologies de l'enfant</i>	86
a.	Pathologies cancéreuses	86
b.	Malformations congénitales.....	88
C.	PRINCIPAUX RESULTATS DE LA COHORTE AGRICAN : FOCUS SUR LA VITICULTURE.....	89
1.	<i>L'incidence des cancers dans la cohorte vs incidence de la population générale</i>	89
2.	<i>Focus sur la viticulture</i>	90
D.	REVUE DE LA LITTERATURE DE 2018 A AUJOURD'HUI.....	92
1.	<i>Matériel et méthode</i>	92
2.	<i>Résultats</i>	97
a.	Syndrome métabolique	97
b.	Troubles de la fertilité	99
c.	Cancer colorectal	101
d.	Trouble de la fonction rénale et maladie rénale chronique	102
3.	<i>Discussion</i>	104
4.	<i>Conclusion</i>	106
IV/	LA MALADIE PROFESSIONNELLE EN FRANCE	107

A.	LES TABLEAUX DE MALADIE PROFESSIONNELLE	107
1.	<i>Création des tableaux.....</i>	<i>107</i>
2.	<i>Inscription des maladies et révisions des tableaux.....</i>	<i>107</i>
3.	<i>Constitution des tableaux.....</i>	<i>108</i>
4.	<i>Tableaux liés aux pesticides.....</i>	<i>109</i>
B.	LA RECONNAISSANCE EN MALADIE PROFESSIONNELLE	110
1.	<i>Fonctionnement</i>	<i>110</i>
2.	<i>Prestations sociales et indemnisations.....</i>	<i>110</i>
C.	STATISTIQUES FRANÇAISES.....	111
1.	<i>Régime général de l'assurance maladie.....</i>	<i>111</i>
2.	<i>Régime agricole de la MSA.....</i>	<i>111</i>
V/	ENTRETIEN PATIENT	115
A.	INTRODUCTION ET CONTEXTE	115
B.	HISTORIQUE DE L'EXPOSITION PROFESSIONNELLE	116
1.	<i>Carrière professionnelle.....</i>	<i>116</i>
2.	<i>Exposition professionnelle</i>	<i>117</i>
C.	LES EFFETS SUR LA SANTE.....	119
1.	<i>Symptômes/effets aigus.....</i>	<i>119</i>
2.	<i>Symptômes/effets chroniques.....</i>	<i>119</i>
3.	<i>Prise en charge de sa pathologie.....</i>	<i>120</i>
4.	<i>Déclaration en maladie professionnelle</i>	<i>120</i>
	CONCLUSION GENERALE	123
	BIBLIOGRAPHIE.....	126

Table des figures

FIGURE 1 : CARTE DES TONNAGES D'ACHATS DE PESTICIDES PAR DEPARTEMENT EN 2019	14
FIGURE 2 : CYCLE BIOLOGIQUE DU MILDIOU DE LA VIGNE	16
FIGURE 3 : "TACHE HUILEUSE" DE MILDIOU	18
FIGURE 4 : MILDIOU MOSAÏQUE	18
FIGURE 5 : BAIES INFECTEES PAR LE MILDIOU	19
FIGURE 6 : CYCLE BIOLOGIQUE DE L'OÏDIUM	20
FIGURE 7 : FEUILLE INFECTEE PAR L'OÏDIUM	22
FIGURE 8 : JEUNE RAMEAU INFECTE PAR L'OÏDIUM	22
FIGURE 9 : GRAPPE INFECTEES PAR L'OÏDIUM	22
FIGURE 10 : CYCLE BIOLOGIQUE DU BLACK-ROT	23
FIGURE 11 : FEUILLE INFECTEE PAR LE BLACK-ROT	24
FIGURE 12 : RAMEAU INFECTE PAR LE BLACK-ROT	25
FIGURE 13 : GRAPPE INFECTEE PAR LE BLACK-ROT	25
FIGURE 14 : CYCLE BIOLOGIQUE DE LA MOISSURE GRISE	26
FIGURE 15 : FEUILLE CONTAMINEE PAR LE BOTRYTIS	27
FIGURE 16 : INFLORESCENCE CONTAMINEE PAR LE BOTRYTIS	28
FIGURE 17 : GRAPPE CONTAMINEE PAR LE BOTRYTIS	28
FIGURE 18 : LA CICADELLE VERTE	29
FIGURE 19 : FEUILLE ATTAQUEE PAR LA CICADELLE VERTE	29
FIGURE 20 : SCAPHOIDEUS TITANUS	30
FIGURE 21 : FEUILLE INFECTEE PAR LA FLAVESCENCE DOREE	32
FIGURE 22 : ABSENCE DE LIGNIFICATION D'UN RAMEAU	32
FIGURE 23 : GRAPPE DESSECHEE PAR LA FLAVESCENCE DOREE	32
FIGURE 24 : LA CULTURE DE LA VIGNE SUR UNE ANNEE	43
FIGURE 25 : MESURE DE LA CONTAMINATION EXTERNE	59
FIGURE 26 : RESULTATS DE LA RESISTANCE A LA PERMEATION SUR UNE COMBINAISON DE TYPE 4 A 5 HERBICIDES PURS ET DILUES.	62
FIGURE 27 : PROPORTIONS D'APPAREILS CONCERNES PAR LES PRINCIPAUX DEFAUTS ENREGISTRES EN 2012	65
FIGURE 28 : DIAGRAMME DE FLUX	94
FIGURE 29 : CARACTERISTIQUES SELON L'AGE DES SALARIES PRODUCTION AGRICOLE VICTIMES DE MALADIES PROFESSIONNELLES	112
FIGURE 30 : CLASSEMENT DES SECTEURS DE LA PRODUCTION AGRICOLE PAR IMPORTANCE DE LEUR POPULATION DE TRAVAILLEURS AU REGIME AGRICOLE	112
FIGURE 31 : CARTE DE LA REPARTITION REGIONALE DES MALADIE PROFESSIONNELLES DES SALARIES DE LA PRODUCTION AGRICOLE ..	113

Table des tableaux

TABLEAU 1 : DETAILS DES ACHATS DE SUBSTANCES ACTIVES EN GIRONDE EN 2019.....	14
TABLEAU 2 : CALENDRIER VITICOLE	45
TABLEAU 3 : ASSOCIATION POSITIVE ENTRE EXPOSITION PROFESSIONNELLE AUX PESTICIDES ET PATHOLOGIES CHEZ L'ADULTE.	71
TABLEAU 4 : ASSOCIATION POSITIVE ENTRE EXPOSITION PROFESSIONNELLE OU DOMESTIQUE AUX PESTICIDES ET CANCERS ET DEVELOPPEMENT DE L'ENFANT	72
TABLEAU 5 : SYNTHESE DES RESULTATS SUR L'ASSOCIATION ENTRE CULTURES OU ELEVAGES ET LE RISQUE DE CANCER SELON LA LOCALISATION DANS LA COHORTE AGRICAN (AU 1ER MAI 2020).....	90
TABLEAU 6 : SYNTHESE DES RESULTATS SUR L'ASSOCIATION ENTRE L'EXERCICE DE DIFFERENTES ACTIVITES AGRICOLES ET LE RISQUE DE PATHOLOGIE NON CANCEREUSE DANS LA COHORTE AGRICAN.....	91
TABLEAU 7 : ARTICLES SELECTIONNES APRES LECTURE DE L'ABSTRACT	96
TABLEAU 8 : EXEMPLE D'UN TABLEAU DE MALADIE PROFESSIONNELLE	108
TABLEAU 9 : TABLEAUX DES MALADIES PROFESSIONNELLES LIES A L'EXPOSITION DES PESTICIDES.....	109
TABLEAU 10 : PRINCIPAUX TABLEAUX DES MALADIES PROFESSIONNELLES DU SECTEUR DE LA PRODUCTION AGRICOLE	113
TABLEAU 11 : QUELQUES INDICATEURS PAR SECTEURS DE LA PRODUCTION AGRICOLE AU SUJET DES MALADIES PROFESSIONNELLES .	114
TABLEAU 12 : TABLEAU N°59 DES MALADIES PROFESSIONNELLES DU REGIME AGRICOLE	120

Liste des abréviations

2,4-D	Acide 2,4-dichlorophénoxyacétique
ADN	Acide désoxyribonucléique
AGRICAN	Agriculture & Cancer
AGRICOH	A Consortium of Agricultural Cohorts
AHS	Agricultural Health Study
AMM	Autorisation de mise sur le marché
ANSES	Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail
ARN	Acide ribonucléique
ATP	Adénosine-triphosphate
BPCO	Bronchopneumopathie chronique obstructive
CE	Communauté européenne
CIRC	Centre international de recherche sur le cancer
CMR	Cancérogène, mutagène et reprotoxique
CNRS	Centre national de la recherche scientifique
COCT	Conseil d'orientation des conditions de travail
COSMAP	Commission supérieure des maladies professionnelles en agriculture
DAR	Délais avant récolte
DDT	Dichlorodiphényltrichloroéthane
DGPRI	Direction générale de la prévention des risques
DGRI	Direction générale de la recherche de l'innovation
DGS	Direction générale de la santé
DRE	Délais de réentrée
EFSA	European food safety authority
EPC	Équipement de protection collective
EPI	Équipement de protection individuel
INRA	Institut nationale de recherche agronomique
INSERM	Institut nationale de la santé et de la recherche médicale
LDGCB	Lymphome diffus à grandes cellules B
LNH	Lymphome non hodgkinien
MM	Myélome multiple
MRC	Maladie rénale chronique
MSA	Mutualité sociale agricole
NK	Natural killer
ONG	Organisme non gouvernementale
ORAB	Observatoire régionale de l'agriculture biologique
PCR	Polymerase chain reaction
PRISMA	Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses
RCHOP	Rituximab, cyclophosphamide, hydroxy-doxorubicine, vincristine, prednisone
REALYSA	Real world data in lymphomas and survival in adults

RNCE Registre national des cancers de l'enfant
SAU Surface agricole utile
SDHI Succinate deshydrogenase inhibitors
SLA Sclérose latérale amyotrophique
SNC Système nerveux central
TMS Troubles musculosquelettiques
UE Union Européenne
ZNT Zone non traitée

Introduction

La France fait partie des 10 plus gros pays consommateurs de produits phytopharmaceutiques au monde, toutes agricultures confondues avec une consommation d'environ 70 000 tonnes en 2016.

Au niveau européen, elle est classée deuxième, derrière l'Espagne. En effet, elle fait partie des deux principaux pays producteurs d'Europe, avec des SAU (Surface Agricole Utile) les plus grandes donc une consommation de pesticides proportionnelle.

Le terme produit phytopharmaceutique ou pesticide au sens large est défini dans l'article 3 du règlement CE n°1107/2009, à savoir : substance active ou préparation contenant une ou plusieurs substances actives qui sont présentées sous la forme dans laquelle elles sont livrées à l'utilisateur et qui sont destinées à :

- protéger les végétaux ou les produits végétaux contre tous les organismes nuisibles ou à prévenir leurs actions ;
- exercer une action sur les processus vitaux des végétaux, pour autant qu'ils ne s'agissent pas de substances nutritives ;
- assurer la conservation des produits végétaux ;
- détruire les végétaux indésirables ;
- détruire les parties de végétaux, freiner ou prévenir une croissance indésirable des végétaux.

Cette définition inclut :

- les produits issus de synthèse chimique, les produits d'origine naturelle (extrait végétaux, animaux ou minéraux) et les micro-organismes (champignons, bactéries, virus et leurs extraits) ;
- les herbicides, fongicides, insecticides, acaricides ainsi que les stimulateurs de défenses des plantes et les médiateurs chimiques.

Depuis plusieurs années, les pesticides sont de plus en plus étudiés en santé humaine. Il a été démontré que certaines de ces substances ont des liens de présomption entre l'exposition et l'apparition de certaines pathologies : le lymphome non hodgkinien, le myélome multiple, le

cancer de la prostate, la maladie de Parkinson, troubles cognitifs, bronchopneumopathie chronique obstructive (BPCO) et bronchite chronique.

L'agriculture est le secteur qui utilise le plus de pesticides, ils sont nécessaires pour la prévention, le contrôle et l'élimination des organismes indésirables tels que les insectes, les champignons et les bactéries. Les travailleurs agricoles appliquant ou travaillant avec des pesticides ont donc plus de risques d'expositions que d'autres professions. Du fait de la présence de risques il est nécessaire de s'interroger sur les potentiels effets sur la santé à plus ou moins long terme, afin de mettre en place, s'ils existent, des moyens de prévention adéquats.

En France, la Mutualité Sociale Agricole (MSA) a créé en 1991 un réseau de toxicovigilance nommé Phyt'attitude dont le but est de recenser les signalements effectués par l'ensemble des professionnels utilisant des produits phytopharmaceutiques ayant été exposés et d'évaluer les effets indésirables aigus et chroniques. Un premier rapport d'activité publié en 2015 synthétisant les données recueillies sur la période allant de 2008 à 2010, fait état d'environ 600 recensements. Ces signalements sont faits majoritairement par des salariés et un tiers par des exploitants. Les cultures les plus fréquemment concernées sont les céréales, les semences et la viticulture.

Depuis 2015, ce rapport n'a fait l'objet d'aucune mise à jour. Ce dispositif est sous exploité, peu développé et peu connu des professionnels.

De nos jours, l'emploi de ces substances chimiques en viticulture diminue par le renforcement de la réglementation, l'interdiction d'utilisation à l'échelle nationale ou européenne, la mise en place de nouvelles méthodes afin de réduire leur utilisation, par les gouvernements successifs et le passage à l'ère de l'agriculture raisonnée et biologique.

En 2021, Génération Future une ONG (Organisation Non Gouvernementale) lanceuse d'alerte fondée en 1996, soutien de l'agriculture durable, a dressé une carte de la France montrant les différents départements achetant le plus de pesticides. La Gironde est classée première avec environ 3 000 tonnes pesticides, tous types confondus achetés en 2019, notamment à cause de la dépendance de la viticulture à l'utilisation de pesticides.

I/ Généralités sur la viticulture

A. État des lieux en Gironde à l'échelle régionale et nationale

Chaque année, le ministère de l'Agriculture et de l'alimentation (avec son service Agreste) publie un Mémento présentant les chiffres essentiels et statistiques de l'agriculture, la forêt, la pêche et les industries agroalimentaires en France et dans les départements d'outre-mer.

La France, à l'échelle de l'Union Européenne, est le premier pays producteur agricole (toutes branches confondues). C'est également le pays avec la plus grande SAU en 2016 d'après les dernières données disponibles. 46% des 63,8 millions d'hectares sont consacrés à l'agriculture. 30 départements ont plus de 60% de terres agricoles.

L'agriculture représente 2,9% de l'emploi national en 2020, soit environ 824 000 actifs permanents (1). La France est le deuxième pays producteur de vin au monde derrière l'Italie.

La Nouvelle-Aquitaine est la première région agricole de France. La Gironde, son département le plus grand, recense au 1^{er} janvier 2022 1.680 millions d'habitants soit 27% de la population de la Nouvelle-Aquitaine (2).

La viticulture représente en 2019, 15% des emplois agricoles non-salariés, et 48% des emplois agricoles salariés en Nouvelle-Aquitaine (3).

La région compte un total de 162 838 salariés sur l'ensemble des exploitations agricoles dont 69 076 pour la viticulture, ce qui représente 42% des salariés.

À l'échelle départementale, la Gironde compte 51 559 salariés travaillant dans des exploitations agricoles dont 45 590 dans la viticulture soit environ 88% des salariés.

La SAU des exploitations comprenant les terres arables, les surfaces en herbe des exploitations et les cultures permanentes représentent 24% de la surface du département soit 250 000 ha sur 1 020 000 ha.

La viticulture occupe 120 000 ha soit 48% des SAU de la Gironde, elle fait partie des premiers départements producteurs de vin en France.

La Gironde compte environ 32 500 ha de vignes en agriculture biologique et en conversion en 2021 soit une augmentation de 22% comparée à l'année 2020. Le vignoble du bordelais

représente 76% du vignoble en agriculture biologique totale de la Nouvelle-Aquitaine d’après les données de l’ORAB (Observatoire Régionale de l’Agriculture Biologique) (4).

La production de vin d’appellation en Nouvelle-Aquitaine a généré environ 1,4 milliards d’euros de chiffre d’affaires en 2022. (2)

En 2019, d’après la carte de Génération Future publiée en 2021 (5), la Gironde est le premier acheteur de pesticides toutes substances et agricultures confondues devant la Marne (deuxième position) et le Loiret (troisième position).

Environ 3 000 tonnes de pesticides ont été achetées sur les 70 000 tonnes à l’échelle nationale, soit 4,2%.

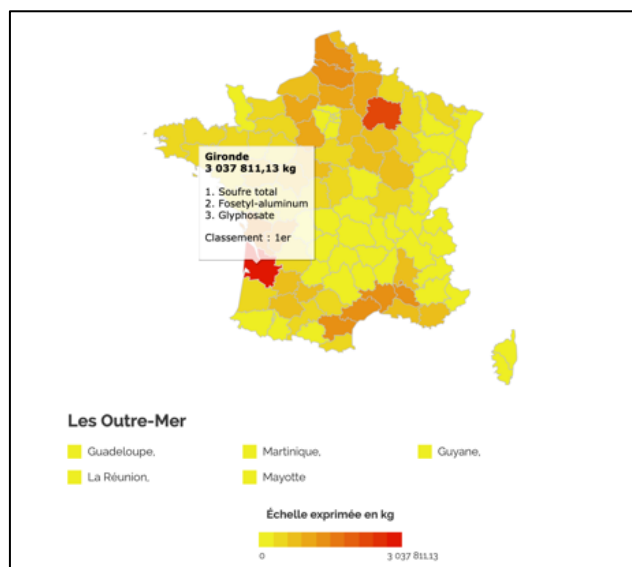


Figure 1 : Carte des tonnages d'achats de pesticides par département en 2019

Les trois premières substances actives achetées en Gironde en 2019 sont :

- le soufre utilisé comme fongicide et contre certains ravageurs ;
- le fosetyl aluminium utilisé comme fongicide également ;
- le glyphosate utilisé comme herbicide.

Ces informations ont été recueillies par Génération Future grâce aux répertoires des données publique sur l’eau. En effet, la loi sur l’eau et les milieux aquatiques de 2006 (6) oblige la déclaration de toutes les ventes de produits phytosanitaires aux agences et offices de l’eau. (7)

Tableau 1 : Détails des achats de substances actives en Gironde en 2019

Substance active	N° CAS	Quantité (en Kg)
soufre total	7704-34-9	1 445 245,31
fosetyl-aluminium	39148-24-8	347 183,21
glyphosate	1071-83-6	185 351,67

La viticulture dans notre région et département joue un rôle très important notamment en termes d'économies, d'emplois et de surfaces. Une majorité des salariés agricoles travaille dans la viticulture. Nous allons étudier tout au long de cette thèse, comment les viticulteurs s'exposent aux pesticides et quels peuvent être les potentiels effets sur leur santé.

B. La vigne

La vigne sauvage *Vitis vinifera subsp. Sylvestris*, de ses autres noms, vigne des bois, ou Lambrusque, est à l'origine une liane forestière considérée comme l'ancêtre le plus proche des vignes cultivées contemporaines.

La vigne cultivée, ou domestique de son nom d'espèce *Vitis vinefera subsp. Vinifera*, est une plante grimpante originaire des régions tempérées, du sud-est de l'Europe et du Proche Orient, d'Asie orientale et d'Amérique du Nord et Centrale, qui est de nos jours cultivée sur la plupart des continents. Elle est la principale espèce de vigne cultivée dans le monde.

La viticulture est essentiellement destinée à produire des fruits pour la consommation humaine, les raisins, qui peuvent être consommés en raisins de table, raisins secs ou fermentés pour produire du vin. Elle est issue de la famille des Vitaceae, du genre vitis.

La famille des Vitacées (Vitaceae) est constituée principalement de lianes, arbrisseaux des régions au climat tempéré ou de type méditerranéen, la variété la plus connue de cette famille est la vigne du genre *Vitis*. Les vignes de cette famille possèdent un important polymorphisme génétique selon les cépages et les espèces. Leur fruit peut être de forme différente selon les sous espèces et une fois arrivé à maturité, sa couleur diffère selon leur variété.

Le genre *Vitis* donne naissance à plusieurs types de cépages, qui correspondent à une variété de vigne cultivée caractérisée par un génome, par des particularités phénotypiques et biologiques. La feuille, les grappes, les baies et leurs apparences changent en fonction du type de cépage.

Un cépage correspond au fruit d'un pépin, ainsi il regroupe un ensemble de plants apparentés car tous issus du même pépin. L'Homme, en domestiquant la vigne, a su sélectionner des

caractéristiques particulières, plus favorables à sa culture et à son exploitation. De part cette sélection, la vigne cultivée est hermaphrodite, c'est-à-dire les fleurs contenant à la fois les organes reproducteurs mâles et femelles (étamines et pistils), facilitant sa fécondation. De plus, les grappes sont plus volumineuses et ses grains sont plus gros.

C. Les nuisances de la vigne

1. Les maladies cryptogamiques

Une maladie cryptogamique, ou maladie fongique, est une maladie causée à une plante par un champignon.

a. *Plasmopara viticola* : le mildiou de la vigne

i. Définition

Plasmopara viticola est un oomycète de la famille des Péronosporacées, parasite spécifique de la vigne, importé d'Amérique et découvert en Europe lors de son premier signalement en Aquitaine en 1878.

C'est l'agent pathogène provoquant le mildiou de la vigne, infectant la plupart des variétés.

C'est une maladie polycyclique avec une phase de contamination primaire et secondaire.(8)

ii. Cycle biologique

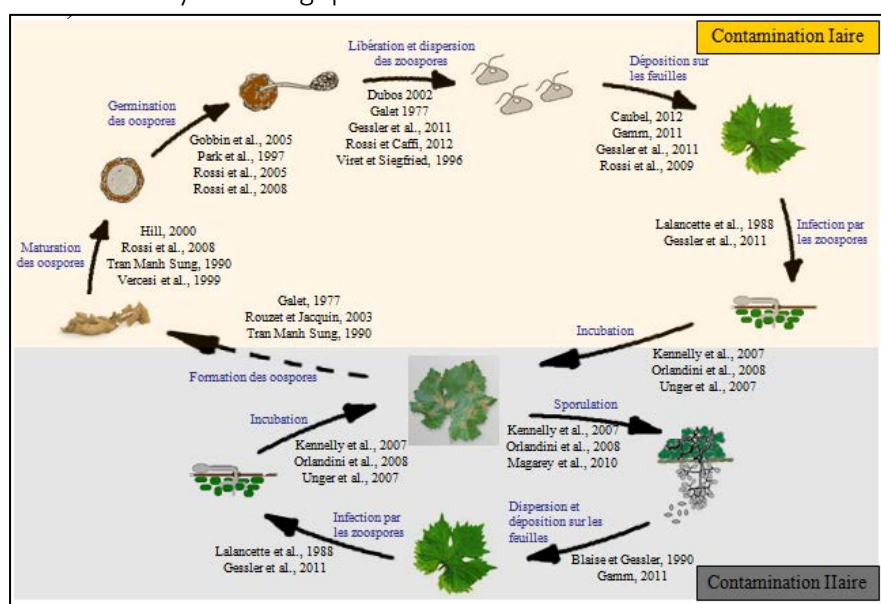


Figure 2 : Cycle biologique du mildiou de la vigne

En automne, ce champignon produit des oospores (forme résistante), également connus sous le nom d'œufs d'hiver, à l'intérieur des feuilles. Ces structures tombent au sol et survivent jusqu'au printemps, où elles mûrissent pour donner naissance à de nouveaux champignons. En effet, ils sont capables de supporter des températures allant jusqu'à -20°C, ce qui leur permet de passer l'hiver sans périr.

Lors des premières pluies et des températures dépassant les 11°C, les oospores germent et émettent des zoospores (cellules reproductrices dotées de flagelles) contaminant les organes aériens de la vigne, notamment les organes jeunes gorgés d'eau en phase de croissance.

Une fois sur les feuilles et en présence d'eau, les zoospores émettent un mycélium (appareil végétatif) qui pénètre dans la vigne via les stomates (ouverture naturelle sur l'épiderme de la tige ou de la feuille, qui assure des échanges gazeux avec le milieu extérieur) pour gagner les tissus internes de la vigne. Les premiers symptômes apparaissent une dizaine de jours après la contamination, ce qui correspond à la période d'incubation. (9)

Il existe une contamination secondaire, se faisant par des zoospores issues de sporanges (organe qui renferme ou produit les spores) se formant sur des sporangiophores. Ils se développent sur les organes atteints de la vigne. Ces sporangiophores se disséminent par le vent et auront le même processus de pénétration et d'invasion précédemment vus, cependant la période d'incubation peut être plus courte (4 à 5 jours) si les conditions météorologiques sont favorables.

iii. Conditions favorables à son développement

Ce champignon se développe particulièrement en conditions climatiques humides, c'est-à-dire pendant les périodes pluvieuses avec des hygrométries élevées qui accélèrent son cycle de multiplication. Ces conditions favorisent sa dissémination. Cependant, des températures inférieures à 11°C au printemps ne sont pas propices à son développement et ralentissent son cycle. (8)

iv. Symptômes

Au niveau des jeunes feuilles, le mildiou se manifeste par l'apparition de taches « huileuses » jaunes qui se nécrosent, et sur la face inférieure au niveau de ces taches, se forme un duvet blanc constitué des sporangiophores et des sporanges entraînant le dessèchement puis la chute de la feuille.



Figure 3 : "Tâche huileuse" de mildiou

Au niveau des feuilles plus âgées, il se manifeste par l'apparition de petites taches d'extension limitée appelé mildiou mosaïque ou en points de tapisserie.



Figure 4 : Mildiou mosaïque

Ces attaques au niveau des feuilles entraînent une baisse de l'activité photosynthétique qui aura pour conséquence une faiblesse du développement du pied de vigne et une diminution de la qualité du raisin produit par un moindre remplissage de la baie.

L'apparition du mildiou se fait de manière progressive par foyer avant de s'étendre entièrement à la parcelle.

Le mildiou affecte plus particulièrement les jeunes rameaux, entraînant des lésions de couleurs brunes, des déformations en forme de vrille, des fissures permettant au champignon de s'y développer et peut entraîner des dessèchements.

Au niveau des inflorescences, il provoque des taches brunes sur les pédoncules, les pédicelles des fleurs et sur les boutons floraux. Le champignon peut fructifier sur les fleurs donnant un aspect de « rot gris ». Tout ceci pouvant conduire à un dessèchement, donc à une perte de récolte.

Les grappes sont sensibles au mildiou jusqu'à la véraison. Si les attaques ont lieu plus tardivement, l'infection se fera de manière systémique et non par l'extérieur car les stomates des baies ne sont plus fonctionnels à ce stade. Le mycélium sera présent sur les baies et donnera un aspect brun rouge que l'on appelle « rot brun », entraînant un dessèchement des baies.



Figure 5 : Baies infectées par le mildiou

Les traitements antimildiou doivent se faire pendant la phase de croissance de la vigne, notamment lors de la floraison qui est une période de grande vulnérabilité. Il est nécessaire de diversifier le plus possible les produits phytosanitaires ayant des mécanismes d'actions différents afin d'éviter les phénomènes de résistance.

Le mildiou a une action à plusieurs niveaux : sur la quantité, la qualité de la production et sur l'affaiblissement de la plante pour l'année prochaine. (8)

v. Limitation des risques de développement

Pour éviter l'apparition de la maladie et sa propagation ils existent plusieurs moyens de protection autres que les produits phytopharmaceutiques :

- utiliser des cépages moins sensibles au mildiou ;
- éliminer les vignes abandonnées qui sont des réservoirs de maladies dont le mildiou ;
- drainer l'eau des parcelles, les eaux stagnantes ;
- éviter l'entassement des feuilles et des grappes (travaux d'effeuillages et de vendanges en vert) ;
- épamprer les pieds de vignes, l'endroit souvent contaminé en premier par le mildiou ;
- rogner régulièrement les jeunes pousses particulièrement sensibles au mildiou.(8)

b. *Erysiphe necator* : l'oïdium de la vigne

i. Définition

Erysiphe necator est un ascomycète originaire de d'Amérique du nord, parasite strictement inféodé au genre *Vitis*, responsable de l'oïdium de la vigne aussi appelé « blanc de vigne ».

Il existe deux souches principales :

- la souche A : principalement située dans les vignobles du pourtour méditerranéen, il passe l'hiver sous forme de mycélium dans les bourgeons.
- la souche B : survie à l'hiver sous la forme de cléistothèce, mais aussi sous forme de mycélium dormant dans les bourgeons. Il a été identifié dans cette souche, un grand nombre de résistances aux fongicides.

Le cléistothèce est un organe de reproduction sexué sphérique, sans ouverture, qui contient un ou plusieurs asques (cellule productrice de spores) et les ascospores (cellule reproductrice contenant plusieurs spores) chez certains ascomycètes.

L'oïdium de la vigne comme le mildiou est une maladie polycyclique, plusieurs cycles se succèdent pendant la période de végétation.(10)

ii. Cycle biologique

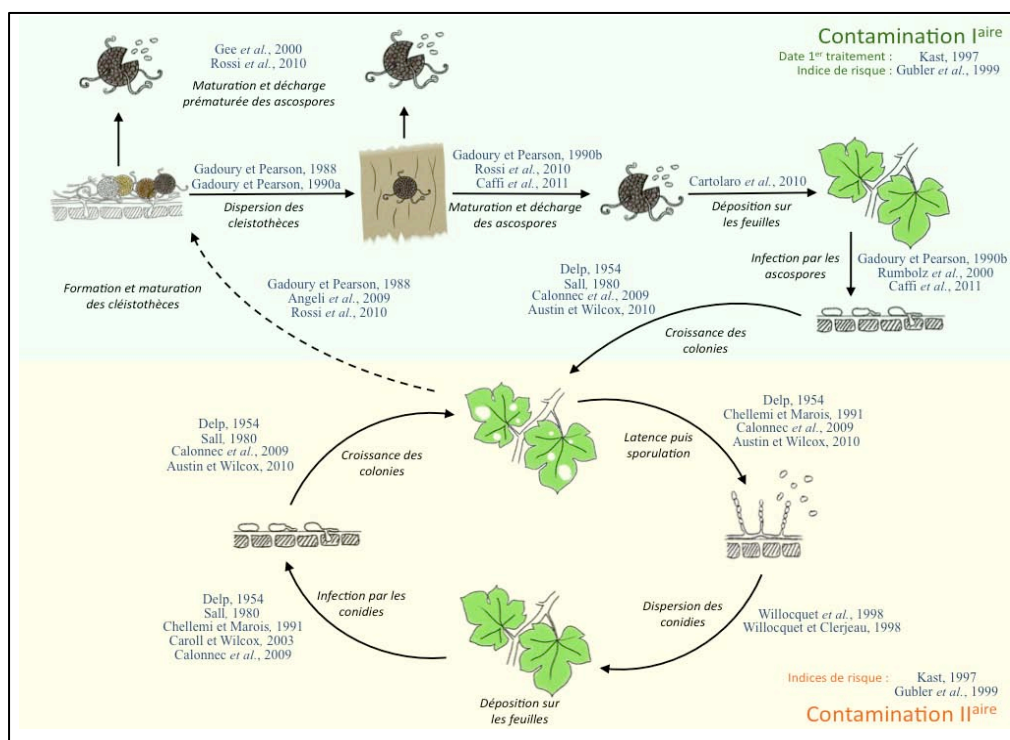


Figure 6 : Cycle biologique de l'oïdium

Comme vu précédemment *Erysiphe necator* se conserve sous deux formes pendant l'hiver : sous forme de mycélium dormant ou de cléistothèce.

Lorsque les températures deviennent plus favorables à la sortie de l'hiver, les mycéliums dormants reprennent leur activité et se propagent dans le rameau en formation, lui donnant un aspect blanc-gris poussiéreux que l'on appelle oïdium en drapeau.

Les cléistothèces, dans des conditions optimales de température, mûrissent et émettent des ascospores. Ils libèrent leurs spores, qui une fois au contact d'un organe, germent pour le contaminer. Après la germination, des filaments mycéliens se développent et colonisent les tissus.

A la suite de cette pénétration, les mycéliums formés produisent des conidiophores à l'extrémité desquelles se forment des conidies, qui se dissémineront par voie aérienne pour contaminer de nouveaux organes et/ou de nouveaux pieds de vigne.

Ce champignon est capable de reproduction sexuée lorsque deux mycéliums de signes sexuels opposés se rencontrent. Une fois fusionnés, ils donnent naissance aux cléistothèces que l'on peut retrouver sur les feuilles, les baies, les écorces et au sol. Ce phénomène se produit vers les mois de juillet-août. Ils sont capables de résister à des températures négatives allant de -12°C à -28°C l'hiver. (11)

iii. Conditions favorables à son développement

Erysiphe necator, contrairement au mildiou n'a pas besoin d'eau liquide pour se développer et germer mais il requiert une forte hygrométrie et peu de lumière.

Son optimum de température se situe entre 20°C et 25°C mais ses spores sont capables de germer dès 4°C jusqu'à 35°C.

Les fortes pluies sont néfastes pour sa dissémination en entraînant un lessivage des conidies. Le vent est nécessaire pour la dispersion des spores.

La majorité des différents cépages de *Vitis vinifera* sont plus ou moins sensibles. Le Carignan, Chardonnay, Pinot, Merlot, Cabernet-Sauvignon y sont sensibles. (10) (12)

iv. Symptômes

Au niveau des feuilles, il y a apparition de taches duveteuses qui se développent d'abord sur la face inférieure puis sur la face supérieure, pour devenir de plus en plus poudreuses pour ensuite se nécroser.



Figure 7 : Feuille infectée par l'oïdium

Les jeunes rameaux vont être rapidement recouverts d'oïdium et prendre une teinte grise, c'est la présence du symptôme « drapeaux ».



Figure 8 : Jeune rameau infecté par l'oïdium

Les inflorescences et les baies peuvent être infectées de la floraison jusqu'à la fermeture de la grappe, si tel est le cas les baies seront recouvertes d'oïdium ce qui diminuera leur croissance. Plus les attaques ont lieu précocement après la floraison plus les dégâts seront conséquents.



Figure 9 : Grappe infectées par l'oïdium

Tous ces symptômes réduisent la photosynthèse retardant la maturation des baies, ainsi la production sera de moindre qualité. (10)

v. Limitation des risques de développement

Pour éviter l'apparition de la maladie et sa propagation ils existent plusieurs moyens de protection autres que les produits phytopharmaceutiques :

- ne pas utiliser de cépage trop sensible à l'oïdium ;

- éviter les densités de plantation trop importantes ;
- maîtriser la vigueur de la vigne : choisir un porte-greffe peu vigoureux, limiter la fertilisation azotée ;
- ébourgeonner et rogner la vigne et effeuiller afin de permettre aux fongicides de bien pénétrer ;
- respecter les espacements entre les plants pour assurer une bonne circulation d'air dans la vigne.(10)

c. *Guignardia bidwellii* : le black-rot ou pourriture noire

i. Définition

Guignardia bidwellii est un ascomycète phytopathogène importé d'Amérique du Nord, provoquant le black rot ou pourriture noire spécifique de la vigne. Il s'attaque à tous les organes de la vigne à un stade précoce de leur développement.

Il est très présent dans les vignobles du sud-ouest de la France. (13)

ii. Cycle biologique

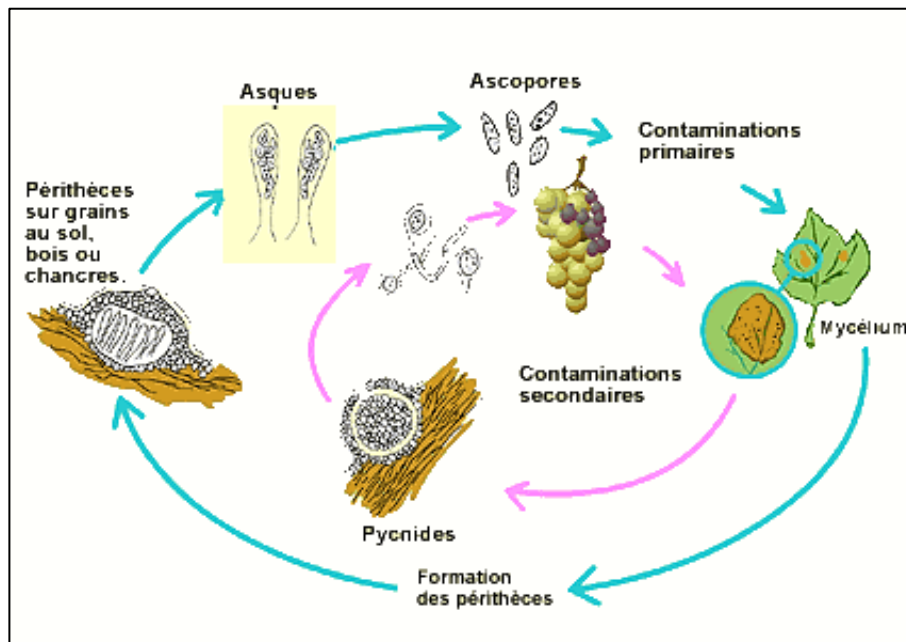


Figure 10 : Cycle biologique du black-rot

Guignardia bidwellii subsiste sur les baies desséchées, non récoltées ou tombées au sol, les vrilles ou les feuilles au sol durant l'hiver et le printemps, sous forme de périthèces (fructification en forme de bouteille renfermant des asques) qui matureront pendant cette

période. Il peut également être conservé sous forme de pycnides (structures reproductrices permettant une reproduction asexuée) pendant l'hiver.

L'augmentation de la température et de l'humidité au début du printemps induisent la production d'ascospores par les périthèces, contaminant les feuilles et les jeunes baies en se disséminant lors des pluies (contamination primaire). Cette dissémination peut perdurer quelques heures après l'arrêt des pluies.

En présence d'eau ou d'une forte humidité et d'une température importante, les spores germent, émettent des mycéliums dans les tissus foliaires.

Les symptômes du black rot apparaissent après environ une vingtaine de jours d'incubation. Après la période d'incubation, des petites taches brunes à noires se forment sur la face supérieure des feuilles correspondant aux pycnides en formations. Ces pycnides contiennent des conidies qui contamineront les baies du dessous (contamination secondaire) avec les pluies.

Les périthèces se formeront par la suite pour résister à l'hiver. (13)

iii. Conditions favorables à son développement

Ce champignon est dépendant des conditions météorologiques, il a besoin de pluies fréquentes et durables pour se développer et se disséminer. C'est pour cela que le black rot est très actif dans les régions tempérées et humides, comme la nôtre.

Il touche particulièrement les jeunes feuilles dès leur premier stade jusqu'à quelques jours après la floraison. Une fois la croissance, des feuilles terminée la sensibilité diminue. Cependant la grappe reste sensible jusqu'à sa véraison. (13)

iv. Symptômes

Les premiers symptômes apparaissent au niveau des feuilles les plus basses car l'environnement y est le plus humide. De petites taches se forment puis s'étendent pour prendre un couleur d'abord gris puis brun clair et un liseré se forme en périphérie.



Figure 11 : Feuille infectée par le black-rot

Quand toutes les conditions sont réunies, il est possible de voir à l'œil nu des sphères noires correspondant aux pycnides. Ces symptômes peuvent occuper plus ou moins la feuille entière.

Au niveau des rameaux, des pédoncules et des vrilles, des tâches noires sont aussi visibles. Ces tissus pendant leur croissance seront de couleur brun-noir et recouverts de pycnides.



Figure 12 : Rameau infecté par le black-rot

Les grappes sont très sensibles au black rot, de la nouaison jusqu'au stade de fermeture. Après infection et au stade de véraison, des tâches brun-rouges se forment. Les baies vont rapidement flétrir et se dessécher en quelques jours, pour ensuite être recouvertes de pycnides. Les grappes peuvent être touchées en totalité et si le temps est pluvieux, elles peuvent pourrir.



Figure 13 : Grappe infectée par le black-rot

Tous ces symptômes auront un impact sur le rendement et la qualité du raisin et donc du vin produit. (13)

v. Limitation des risques de développement

Pour éviter le développement et la propagation du black rot il est nécessaire d'adopter des moyens préventifs comme :

- utiliser des cépages moins sensibles ;
- avoir une vigne bien aérée ;
- détruire les organes aériens symptomatiques qui sont source de contamination ;
- brûler les sarments et les vrilles contaminés qui peuvent être source d'inoculum ;
- enlever les grappes infectées. (13)

d. *Botrytis cinerea* : la pourriture grise

i. Définition

Botrytis cinerea est un champignon phytopathogène nécrotrophe, affectant la vigne, responsable de la pourriture grise.

La nécrotrophie est une stratégie parasitaire des phytopathogènes, comme le *Botrytis cinerea*, qui infecte les tissus vivants de son hôte et tire sa nourriture de tissus nécrosés par lui avant d'être colonisés.

Il sévit plus particulièrement dans les zones au climat humide. La pourriture grise est problématique car elle se manifeste sur la baie de raisin mature et peut faire des dégâts, après la récolte, pendant le transport des raisins.(14)

ii. Cycle biologique

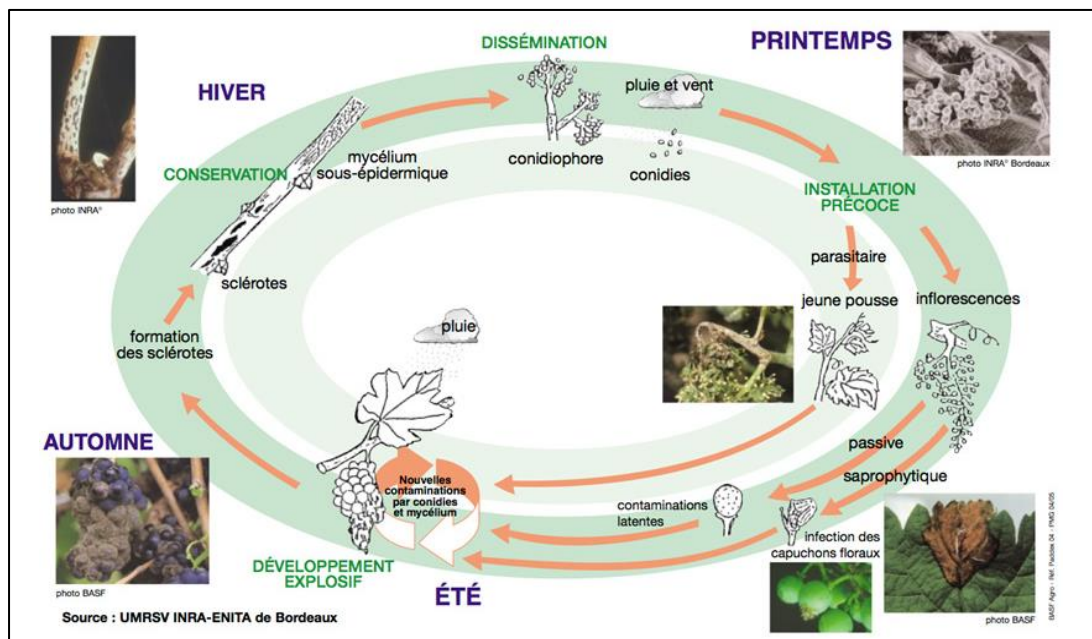


Figure 14 : Cycle biologique de la moisissure grise

Botrytis cinerea est capable de survivre dans le sol sur les débris végétaux sous forme de conidies (spore asexuée) ou sous forme de sclérote (corps dur fait de mycélium formé par certains champignons pour résister au milieu extérieur).

Les sclérotés se forment sur les sarments, les baies momifiées, sur les rafles durant l'automne permettant aux champignons de se maintenir pendant l'hiver.

La contamination primaire se fait par voie aérienne via les conidies formées à la fin de l'hiver et du printemps à partir des sclérotés et du mycélium.

Les spores germent à des températures comprises entre 1 et 30°C, sur les organes mouillés en présence d'une forte hygrométrie.

Le mycélium pénètre dans les tissus à travers la cuticule, l'épiderme et à partir de diverses blessures notamment celles au niveau des baies causées par la grêle. Il envahit les tissus sains mais plus particulièrement tous les tissus sénescents, nécrosés et morts. Il peut aussi pénétrer dans les tissus déjà abîmés par d'autres ravageurs. Il contamine très rapidement les tissus qu'il fera pourrir en quelques jours.

Sur tous les organes colonisés et sur les débris végétaux, le champignon produit du mycélium et des conidiophores donnant la moisissure grise. Les conidies produites à l'extrémité des conidiophores seront disséminées par le vent et dans une moindre mesure les éclaboussures d'eau de pluie.

Le cycle est très court de l'ordre de 4 jours.(14)

iii. Conditions favorables à son développement

Le climat est un véritable facteur de risque de contamination : *Botrytis cinerea* se développe lorsque l'hygrométrie est très élevée de l'ordre de 90 à 95% et des températures comprises entre 17 et 23°C. Dans ces conditions, l'infection se déroule en une quinzaine d'heures environ. Plus la température baisse, plus ce temps s'allonge.

Les blessures infligées à la vigne par les autres maladies, les ravageurs, la grêle favorisent son développement. Certains cépages y sont plus sensibles. (14)

iv. Symptômes

Ce champignon, en contaminant les feuilles, produit des taches brun-rougeâtres larges et nécrotiques.



Figure 15 : Feuille contaminée par le botrytis

L'ensemble de la feuille peut être affecté, gagnant parfois les pétioles et les jeunes rameaux. De la moisissure peut être parfois visible sur les feuilles.

Il peut causer la pourriture et le dessèchement des inflorescences en colonisant les pétales sénescents pour s'en servir de source d'alimentation afin d'infecter ultérieurement les pédicelles et les fruits. Les attaques sur les rafles se manifestent par un développement de lésions brunes s'étendant jusqu'au pédoncule, entraînant la chute des baies de raisin. Ce phénomène est appelé pourriture pédonculaire.



Figure 16 : Inflorescence contaminée par le botrytis

Les baies sont principalement réceptives après la véraison, mais des contaminations peuvent se produire sur des baies vertes non mûres. Elles deviennent alors de couleur sombre une fois contaminée. La maladie se répand par contact de baie malade à baie saine.



Figure 17 : Grappe contaminée par le botrytis

La pourriture grise impacte la qualité du vin, entraîne une baisse de rendement, des difficultés de fermentation et des odeurs de moisi. (14)

v. Limitation des risques de développement

Pour éviter le développement et la propagation de *Botrytis cinerea*, il est nécessaire d'adopter des moyens préventifs comme :

- éliminer les premiers organes malades pour éviter la propagation ;
- respecter les espacements entre les plants pour assurer une bonne circulation d'air dans la vigne ;
- éliminer les débris végétaux comme les rafles desséchées qui sont sources d'inoculations ;

- ne pas travailler dans les vignes quand elles sont très humides.(14)

2. Les ravageurs de la vigne

a. *Empoasca vitis* : la cicadelle verte

i. Définition

Empoasca vitis, la cicadelle verte aussi nommée la cicadelle des grillures est un insecte hémiptère de la famille des Cicadellidae. C'est un insecte piqueur-suceur polyphage et ravageur présent dans toutes les zones viticoles d'Europe. Cet insecte peut avoir de 2 à 4 générations sur la vigne en fonction des régions et du climat. (15)



Figure 18 : La cicadelle verte

ii. Cycle biologique

Au printemps, les femelles adultes colonisent les vignes et commencent à pondre fin avril sous les nervures des feuilles. Les œufs donnent des larves au bout de 5 à 10 jours, qui se développeront durant 3 à 4 semaines pour donner des adultes mi-juin. La deuxième génération débute en juillet et se poursuit jusqu'en août. D'autres générations peuvent se chevaucher pendant cette même période. Enfin, dès le mois de décembre, les adultes migrent vers des refuges afin d'hiverner. Elle se fait généralement au stade de femelles adultes fécondées.(15)

iii. Dégâts et nuisibilité

La cicadelle verte est un insecte qui se nourrit de sève en piquant ses plantes hôtes. Cette piqûre détériore les tubes criblés (cellules permettant la circulation de la sève) des feuilles, bloquant la circulation de la sève et causant un symptôme caractéristique : le rougissement en périphérie des feuilles.



Figure 19 : Feuille attaquée par la cicadelle verte

Les feuilles attaquées finissent par s'enrouler, se nécroser et se dessécher diminuant l'activité photosynthétique de la vigne.

Elle peut causer également des dommages indirects lors d'une attaque importante, notamment en ralentissant la maturation des baies, en réduisant la quantité de récolte et en affectant la croissance du bois. (15)

iv. Méthode de prévention

Réalisation d'un comptage des populations : il y a risque si sur une parcelle 100 larves sont comptées sur 100 feuilles.

Appliquer les bons insecticides

Favoriser le développement d'ennemis naturels : guêpes parasitoïdes, punaises, araignées etc...(15)

b. *Scaphoideus titanus* : insecte vecteur de la flavescence dorée

i. Définition

La flavescence dorée est transmise par *Scaphoideus titanus* est une cicadelle vectrice hémiptère piqueuse-suceuse issue de la même famille que la cicadelle verte les Cicadellidea, spécifique du genre *Vitis*. L'insecte n'endommage pas directement les feuilles, mais il transmet le phytoplasme *Candidatus phytoplasma vitis* responsable de cette maladie.(16)



Figure 20 : *Scaphoideus titanus*

Le phytoplasme responsable de cette maladie est une bactérie hautement contagieuse importée d'Amérique du Nord. Elle peut causer d'importantes pertes de rendement et mettre en danger la survie des vignobles.

C'est une maladie quarantaine faisant l'objet d'une lutte obligatoire et réglementaire en France. (17)

ii. Cycle biologique

Scaphoideus titanus ne présente qu'une seule génération par an. Elle pond ses œufs sur la face inférieure des feuilles et entre les fissures de l'écorce des bois de vigne. Les œufs passent l'hiver et éclosent au début du mois de mai. Le cycle larvaire possède 5 stades durant une dizaine de jours chacun. Le stade adulte est atteint entre les mois de mi-juillet et août. Cet insecte reste présent dans les parcelles jusqu'en septembre.

La transmission du phytoplasme responsable de la flavescence dorée se fait de plusieurs manières. La cicadelle peut contracter le phytoplasme en ingérant de la sève contaminée lors de son alimentation. Il se multiplie dans les glandes salivaires de l'insecte et sera excrété dans la sève lors de sa prochaine prise de nourriture. Une période d'incubation de 30 jours est nécessaire pour rendre l'insecte infectieux. La cicadelle est contaminée pendant la totalité de sa vie mais ne transmet pas ce phytoplasme à ses descendants.

Une fois injectée dans la sève, cette bactérie se multiplie et persiste tout au long de la vie du cep de vigne. La maladie se répand ensuite progressivement dans la parcelle grâce aux larves infectieuses et aux adultes contaminés.

La flavescence dorée peut être introduite dans un vignoble sain par l'utilisation de plants préalablement contaminés. (16,17)

iii. Symptômes

Les symptômes peuvent se manifester lors des différents stades de la vigne :

- un retard de débourrement (éclosion des bourgeons) au printemps et un flétrissement des inflorescences ;
- au stade de véraison : les feuilles durcissent, s'enroulent et se décolorent. Les grappes se dessèchent ;
- en fin d'été : une absence de lignification des bois.



Figure 21 : Feuille infectée par la flavescence dorée



Figure 22 : Absence de lignification d'un rameau



Figure 23 : Grappe desséchée par la flavescence dorée

Les symptômes de la Flavescence dorée ne sont pas immédiatement visibles après l'infection. Il peut s'écouler une à plusieurs années avant qu'ils n'apparaissent. Lorsque les symptômes de la maladie sont observés, la présence du phytoplasme doit être confirmée par des tests PCR. (16,17)

iv. Facteurs favorables à son développement

La Flavescence dorée est influencée par des facteurs comme le climat, les méthodes culturales et le cépage cultivé :

- le climat peut avoir un impact sur le cycle de vie de *S.titanus* ;
- l'utilisation de greffons contaminés peuvent également contribuer à la transmission de cette maladie ;

- les cépages tels que le Cabernet Sauvignon, le Sauvignon et le chardonnay y sont plus sensibles, alors que le Merlot, le Sémillon et la Syrah y sont plus tolérants. (16)(17)

v. Méthode de protection

En France la lutte contre cette maladie a fait l'objet d'un arrêté officiel du 27 avril 2021 (18) la rendant obligatoire et règlementée. Tout cas de Flavescence dorée identifié doit être déclaré aux Services de la Protection des Végétaux.

En voici les principales informations :

- tout cep de vigne identifié comme infesté par la flavescence dorée suite à un résultat d'analyse officielle doit être arraché et détruit ;
- toute vigne non cultivée située à moins de 250 m d'une vigne-mère doit être arrachée par son propriétaire ou détenteur ;
- les propriétaires ou détenteurs de vignes procèdent aux destructions et aux arrachages.

Pour éviter le développement et la propagation les viticulteurs peuvent agir :

- sur les plantes :
 - en arrachant les pieds de vignes atteints et les vignes voisines abandonnées si elles existent ;
 - en brûlant les bois contaminés ;
 - en traitant les bois et les plans par thermothérapie pour éliminer le phytoplasme.
- sur le vecteur : en effectuant trois traitements à base de pesticides de la famille des organophosphorés et de pyréthriinoïdes, à des dates précises décrétées par les services régionaux de la protection des végétaux :
 - les deux premiers traitements visent à détruire les larves infectieuses ;
 - le troisième pour lutter contre d'éventuelles cicadelles adultes survivantes.

D. Les pesticides utilisés en viticulture

1. L'autorisation de mise sur le marché

Pour être utilisé un produit phytopharmaceutique doit obtenir une autorisation de mise sur le marché (AMM). Pour être commercialisé, le fabricant doit obtenir une autorisation au niveau de l'UE par la commission européenne.

Pour se faire, il doit constituer un dossier, devant répondre à des réglementations très strictes, établi par l'EFSA (autorité européenne de sécurité des aliments) et les états membres de l'UE. Ce dossier doit évaluer « les risques pour l'homme, l'animal ou l'environnement, ainsi que l'efficacité du produit contre l'organisme nuisible visé dans les cultures concernées ».

Après consultation de l'avis de l'EFSA, la commission européenne autorise ou non la commercialisation dans un ou plusieurs pays membres. Les révisions s'effectuent tous les 10 ans

Pour une autorisation de commercialisation en France, le fabricant doit dans un premier temps, obtenir l'autorisation européenne puis soumettre son dossier à l'ANSES (agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail) afin de recevoir une AMM française. L'ANSES peut à tout moment décider de retirer une AMM sans autorisation européenne au préalable. (19)

Une AMM conditionne la dose homologuée, la période, la fréquence d'utilisation et les pratiques agricoles associées. Elle fixe les restrictions d'usage en fonction des risques identifiés. Comme pour les médicaments, des recommandations d'utilisation peuvent y être ajoutées en suivi post-AMM.

Il existe deux types de produits phytopharmaceutiques :

- les produits de contact : qui agissent localement et sont lessivables c'est-à-dire non résistant à la pluie ;
- les produits pénétrants : absorbés et transportés par la sève systémique, leur action est systémique.

2. Les fongicides

a. Le cuivre

Le cuivre est un fongicide de contact à large spectre efficace contre le mildiou, la pourriture (*Botrytis cinerea*), l'oïdium, le black-rot et possède également une action bactéricide.

La bouillie bordelaise, composée de sulfate de cuivre et de chaux, est utilisée en traitement préventif contre l'apparition du mildiou.

Le cuivre sous forme, d'ion Cu^{2+} , se fixe à la surface des spores et exerce son pouvoir fongicide. Ils se substituent aux ions de la membrane cellulaire (H^+ , K^+ , Ca^{2+} et Mg^{2+}) pour pouvoir rentrer dans la cellule. Une fois à l'intérieur, il se fixe sur divers groupements chimiques perturbant le fonctionnement enzymatique et protéique de la spore. Les actions s'effectuent au niveau de la dénaturation des protéines, la dégradation de l'ARN, la modification des structures de l'ADN, empêchant ainsi la germination.

Le cuivre a une action multisite évitant l'apparition de résistance.

Il possède plusieurs inconvénients :

- comme c'est un produit de contact il est lessivable et nécessitera plusieurs traitements en cas de pluie ;
- c'est un métal lourd non biodégradable qui s'accumule dans les sols et qui est toxique pour le milieu aquatique.
- il s'accumule dans la vigne, entraînant une potentielle phytotoxicité. (20)

Réglementation d'utilisation du cuivre (21)	
Dose maximale	28k g/ha sur 7 ans soit 4 kg/ha/an <i>Modulation possible en fonction du risque et des besoins face aux maladies</i>
Nombre maximum d'applications par an	5 applications
Délai de réentrée dans les parcelles en heures (DRE)	24h
Délai avant récolte (DAR)	21 jours
Zone non traitée (ZNT)	Varie de 20 à 50 mètres

b. Dithiocarbamate de zinc et de manganèse

Les dithiocarbamates sont des fongicides de contact à large spectre d'action préventive, dont les trois principales molécules sont le manèbe, le mancozèbe et le métirame de zinc. Ils agissent principalement sur le mildiou, le black rot, et l'excoriose.

Ils ont une action multisite, en bloquant la germination (inactivation des enzymes du catabolisme des substances de réserve) des spores, en inhibant la respiration mitochondriale (cycle de Krebs et chaîne respiratoire) en se fixant sur des groupements thiols du complexe III de la chaîne respiratoire. Comme le cuivre, leur action multisite évite l'apparition de résistance.(22,23)

Nous nous intéresserons plus particulièrement au mancozèbe.

Le mancozèbe est un produit phytopharmaceutique CMR (cancérogène, mutagène reprotoxique), classé comme étant un perturbateur endocrinien. Son principal métabolite est l'éthylène thiourée (ETU), responsable d'une toxicité au niveau de la thyroïde. (24)

Réglementation d'utilisation mancozèbe (21)	
Dose maximale	2kg/ha
Nombre maximum d'applications par an	4 applications
DRE	48 heures
DAR	28 jours
ZNT	50 mètres

Fin décembre 2020, l'UE a décidé de retirer l'autorisation de mise sur le marché du mancozèbe, faisant partie de la composition d'une trentaine d'antimildiou. Ce retrait fut effectif en juillet 2021, la date limite pour le stockage et l'utilisation des produits est fixée en janvier 2022. (25,26)

c. Le folpel

Le Folpel est un fongicide de contact à large spectre contre le mildiou, le black-rot, l'oïdium et le botrytis, et possède une action multisite. Il peut être utilisé en traitement curatif et préventif.

Le Folpel possède le même mécanisme d'action que les dithiocarbamates, il inhibe la respiration mitochondriale en se liant au complexe III de la chaîne respiratoire bloquant la germination des spores. C'est un CMR.(27)

Réglementation d'utilisation du folpel (21)	
Dose maximale	1,9 kg/ha
Nombre maximum d'applications par an	4 à 7 applications
DRE	48 heures
DAR	28 jours
ZNT	5 à 20 mètres

d. Le soufre

Le soufre est l'un des principaux produits phytosanitaires utilisés dans l'agriculture biologique. Il existe deux types différents de soufre en viticulture caractérisés par la finesse des particules, par leur formulation et par leur mode d'action. Il sera utilisable soit en poudrage soit en pulvérisation liquide (soufre mouillable).

Pour être efficace contre l'oïdium, le soufre n'a pas besoin d'être directement en contact avec le champignon, il doit se sublimer (passage de l'état solide à l'état gazeux) en vapeur afin d'exercer son action fongicide. Ce processus se produit en présence de températures élevées et d'une forte luminosité

Le soufre gazeux est directement absorbé par le champignon responsable de l'oïdium et possède une action multisite :

- blocage de la respiration cellulaire en inhibant la chaîne respiratoire mitochondriale ;
- inhibition de la synthèse des protéines ;
- inhibition de la synthèse des acides nucléiques.

L'action est préventive et curative.

Le soufre mouillable est micronisé et mélangé avec des agents mouillants et dispersants, lui permettant de mieux adhérer sur la vigne augmentant sa rémanence. L'utilisation de ce type de soufre permet de réduire les dosages et le rend moins sensible au vent.

Le soufre pour poudrage correspond à la forme solide qui devra être appliqué avec une poudreuse. Plus la poudre appliquée sera fine plus l'efficacité et la rémanence seront importantes.

Si les particules sont de grandes tailles (> 25 µm) la sublimation s'effectuera plus lentement, la rémanence sera plus longue mais l'action choc sera limitée.

Si les particules sont de petites tailles (< 10 µm), la sublimation sera plus rapide, l'action choc sera plus importante, mais le produit sera consommé plus rapidement.

Il est important que les particules ne soient pas trop petites (< 1 µm), car elles risquent d'être absorbées par les feuilles, entraînant ainsi des phytotoxicités.(28)

Règlementation d'utilisation (21)	Soufre mouillable	Soufre pour poudrage
Dose maximale	12,5 kg/ha	25k g/ha
Nombre maximum d'applications par an	8 à 12 applications selon les produits	8 applications par an
DRE	6 à 48 heures	24 à 48 heures
DAR	5 à 21 jours selon les produits	3 à 28 jours selon les produits
ZNT	20 mètres	5 mètres

e. Le fosetyl-aluminium

Le fosetyl-aluminium est un composé organométallique du groupe des phosphonates, utilisé comme fongicide pénétrant à action systémique, essentiellement préventif dans le traitement du mildiou.

Il inhibe la croissance et la germination des spores et stimule le système immunitaire de la plante contre les maladies, agents pathogènes et certaines bactéries.

L'utilisation de ce produit n'entraîne pas l'apparition de résistance, il est souvent associé à d'autres produits phytosanitaires afin de rendre plus efficient la lutte pour le mildiou ou les autres maladies. (29)

Réglementation d'utilisation pour le fosetyl-al (21)	
Dose maximale	2,5 kg/ha
Nombre maximum d'applications par an	6 applications par an
DRE	24 heures
DAR	28 jours
ZNT	5 mètres

f. SDHI : inhibiteur de la succinate déshydrogénase

Les SDHI sont des fongicides larges spectres pénétrants utilisés dans les grandes cultures dont la viticulture pour lutter contre l'oïdium et la pourriture grise.

Ils inhibent l'enzyme succinate déshydrogénase, le complexe II de la chaîne respiratoire mitochondriale, productrice d'ATP (adénosine tri-phosphate) nécessaire à la survie des champignons.

Ils sont souvent utilisés pour leur action préventive, curative et en cas de résistance spécifique aux champignons. (22,23)

Réglementation d'utilisation pour les SDHI (21)	
Dose maximale	1,2 à 1,5 kg/ha selon les produits
Nombre maximum d'applications par an	1 application
DRE	6 à 24 heures selon les produits
DAR	21 jours
ZNT	5 mètres

En 2022, l'Europe interdit l'utilisation de deux substances actives de cette famille sur les 11 commercialisées, il s'agit de l'isopyrazam et du carboxine. Le premier étant interdit à cause de ses effets reprotoxiques.

En 2018 des chercheurs du CNRS (Centre National de la Recherche Scientifique), de l'INRA (Institut National de la Recherche Agronomique) et de l'INSERM (Institut National de la Santé et de la Recherche Médicale) lancent une alerte publiée dans le journal Libération (30) afin de suspendre leur utilisation par principe de précaution, étant donné que l'enzyme visée par cette famille de pesticides est universelle chez les êtres vivants. D'après leurs recherches, ils peuvent provoquer des effets chez l'Homme (prédisposition de cancers, encéphalopathie).

L'ANSES saisie en 2019 conclut à « l'absence d'alerte sanitaire pouvant conduire au retrait des autorisations de mise sur le marché de ces fongicides ». (31)

L'expertise collective de l'INSERM « Pesticides et effets sur la santé » consacre une partie de son rapport à l'étude de ces pesticides et conclut que les données actuellement disponibles ne sont pas suffisantes pour montrer leur innocuité.

- 3. Les insecticides
 - a. Les pyréthrinoïdes

Les pyréthrinoïdes sont une classe de pesticides utilisés pour leur action insecticide. Ils sont utilisés dans la lutte contre la cicadelle de la flavescence dorée et contre la cicadelle verte.

Il existe deux classes de pyréthrinoïdes en fonction de leur structure chimique (type 1 et type 2).

Ils agissent par contact en bloquant irréversiblement les canaux sodium des membranes des neurones. Les substances actives de type 2 bloquent également les canaux chlore et calcium potentialisant cette action. Ces actions sur les différents canaux ioniques entraînent une paralysie très rapide. Ils sont actifs sur tous les insectes.

Réglementation d'utilisation pour les pyréthrinoïdes (21)	
Dose maximale	0,06 à 0,7 kg/ha selon les produits
Nombre maximum d'applications par an	1 à 3 applications selon les produits
DRE	6 à 48 heures selon les produits
DAR	7 à 28 jours selon les produits
ZNT	50 mètres

- b. Les organophosphorés

Les organophosphorés font partie d'une classe de pesticides utilisés comme insecticides, en viticulture ils étaient utilisés dans la lutte contre les cicadelles (chlorpyrifos).

Ce sont des agents neurotoxiques qui inhibent l'acétylcholine estérase, provoquant un syndrome muscarinique (bronchoconstriction, bradycardie, dyspnée), un syndrome

nicotinique (asthénie, fasciculations) et une atteinte du système nerveux central provoquant des tremblements et des convulsions.

Cette famille de pesticides fait souvent l'objet d'ingestion volontaire à cause de ses effets neurotoxiques rapides chez les populations agricoles. (32)

8 pays de l'UE ont interdit son utilisation pour un usage agricole. En France, depuis 2016, son utilisation n'est autorisée que pour la culture de l'épinard.

4. Les herbicides

a. Acide 2,4-dichlorophénoxyacétique ou 2,4-D

Le 2,4-D est un herbicide à action systémique qui agit de manière sélective sur les mauvaises herbes. Il perturbe la croissance des végétaux, ce qui entraîne leur mort. Cette substance active est souvent associée avec d'autres produits herbicides. (33)

Réglementation d'utilisation pour le 2,4-D (21)	
Dose maximale	1,2 L/ha
Nombre maximum d'applications par an	1 application
DRE	24 heures
DAR	15 jours
ZNT	5 mètres

Cet herbicide est interdit dans certains pays européens, il est classé comme possiblement cancérigène par le CIRC (Centre International de Recherche sur le Cancer). En France il est autorisé dans la composition de préparations bénéficiant d'une AMM.

b. Le glyphosate

Le glyphosate (famille des organophosphorés) est un herbicide à action systémique qui inhibe la biosynthèse des acides aminés essentiels aux fonctionnements de la photosynthèse. Cet herbicide était l'un des plus utilisés dans le monde grâce à son efficacité remarquable.

Il a fait l'objet d'une multitude d'études recherchant un lien entre son utilisation et la survenue de cancers. En 2015, le CIRC l'a classé comme étant un cancérigène probable (groupe 2A). L'union européenne avait prorogé son autorisation jusqu'à fin 2022. Finalement,

en novembre 2022 la commission a donné son autorisation en prolongeant son utilisation jusqu'en décembre 2023.(34)

En France, son utilisation n'est pas complètement interdite. Il ne peut pas être utilisé dans les entretiens de l'espace public et ne peut pas être vendu ni utilisé par les particuliers.

Pour les produits possédant encore une AMM, leur utilisation est soumise à de nouvelles réglementations très strictes. (35)

Pour la viticulture :

- l'utilisation du glyphosate est interdite entre les rangs de vignes ;
- il peut être utilisé uniquement lorsque qu'un désherbage mécanique n'est pas réalisable (vigne en forte pente, sol caillouteux) ;
- la dose annuelle maximale autorisée à 450 g de glyphosate par hectare, les applications étant limitées à 20% maximum de la surface de la parcelle.

Réglementation d'utilisation pour le glyphosate (21)	
Dose maximale	450 g/ha
Nombre maximum d'applications par an	1 application
DRE	24 heures
DAR	21 jours
ZNT	5 mètres

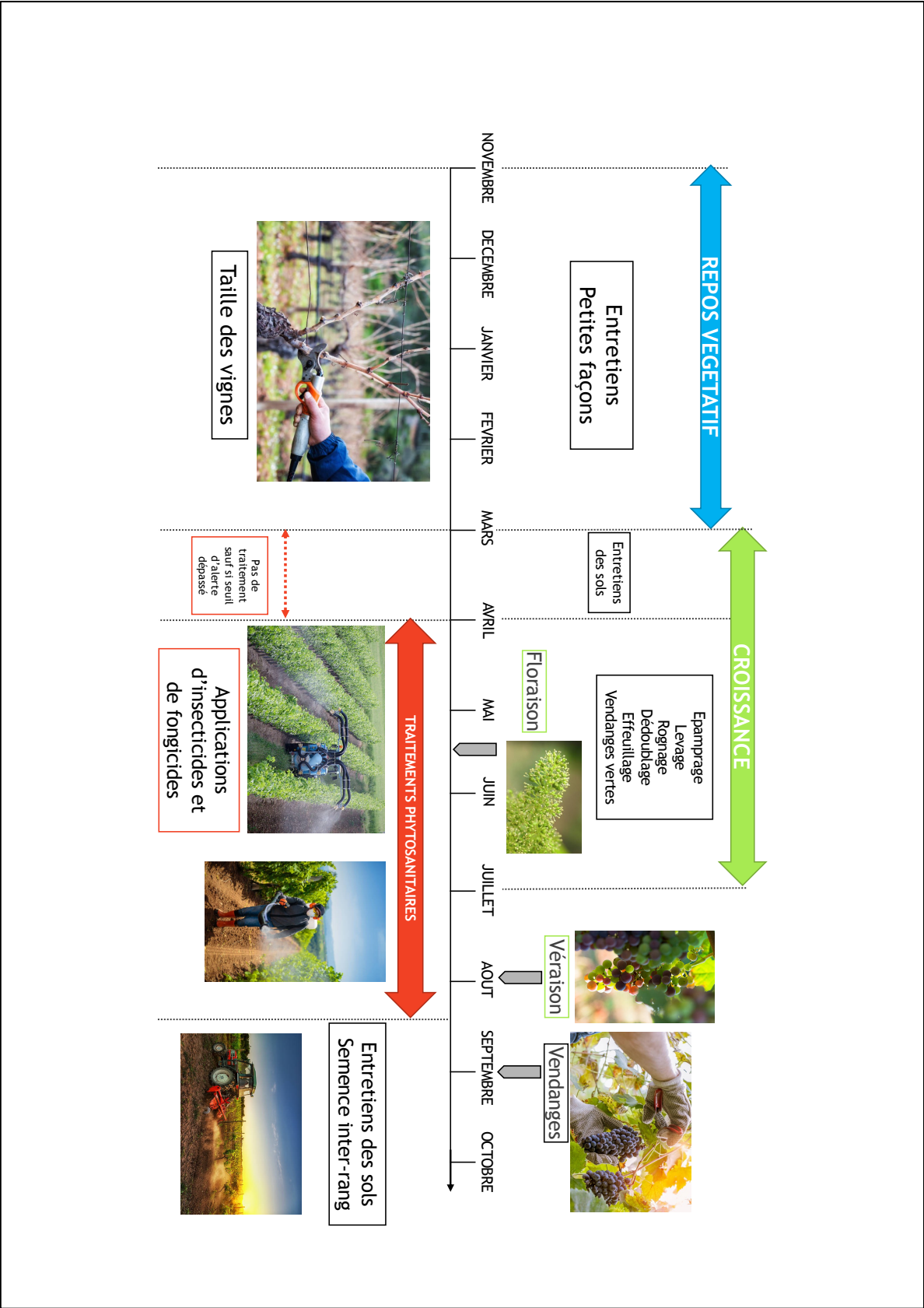
c. Le Flazasulfuron

Le Flazasulfuron est un herbicide d'action systémique agissant sur le métabolisme cellulaire de la plante. Il inhibe la biosynthèse des acides aminés.(36)

Réglementation d'utilisation pour le Flazasulfuron (21)	
Dose maximale	0,2 L/ha
Nombre maximum d'applications par an	1 application
DRE	6 heures
DAR	75 jours
ZNT	20 mètres

E. Vue globale d'une année de culture

Figure 24 : La culture de la vigne sur une année



La culture de la vigne est cyclique, les mêmes tâches sont réalisées au fur et à mesure que la vigne se développe année après année. Elle se découpe en plusieurs grandes périodes.

Du mois de novembre au mois de mars, la vigne est en repos végétatif, aucun traitement phytosanitaire n'est réalisé. Il est effectué durant cette période des travaux manuels :

- la taille des vignes ;
- l'entretien du palissage ;
- « les petites façons » : le tirage des bois pour retirer les sarments coupés, le calage et le pliage permettant de préparer la vigne à la pousse de la saison suivante.

Durant le mois de mars, en fonction des conditions climatiques et notamment de la température la vigne va démarrer progressivement son cycle végétatif. Suivant les années, les traitements phytosanitaires peuvent débuter pendant cette période mais uniquement si les prévisions des maladies dépassent les seuils d'interventions. Les travaux mécaniques du sol vont commencer.

La période entre les mois d'avril au mois de juillet est la plus intense. La vigne accélère sa croissance, les rameaux se développent mais tous ne seront pas gardés lors des épamprages qui ont lieu au mois d'avril. Les rameaux devront être palissés, c'est-à-dire maintenus dans des fils releveurs, qui seront fixés au fur et à mesure de leur croissance. Les inflorescences apparaissent et vont fleurir mi-mai. A la fin des travaux de levage, tous les sarments de vigne seront rognés à une hauteur déterminée.

Le mois de juin marque le début des travaux saisonniers :

- le dédoubleage : suppression du contre bourgeon puis élimination de la troisième grappe se situant au plus haut du rameau, la plus tardive et la moins qualitative ;
- les effeuillages : suppression d'une partie des feuilles au niveau des grappes permettant d'éviter le développement de maladies cryptogamiques en aérant les raisins, d'abord du côté levant afin d'éviter les brûlures du soleil en pleine saison estivale, puis du côté couchant en fin de saison ;
- les vendanges vertes : élimination de grappes pour éviter les entassements sources de maladie et pour laisser une quantité de raisin adaptée aux conditions climatiques du millésime.

La floraison rend la vigne très sensible aux maladies cryptogamiques. Il est donc nécessaire de la traiter avec des produits phytosanitaires, d'une part contre les champignons (mildiou, oïdium, black-rot, botrytis) avec des fongicides, et d'autre part contre les insectes (vers de grappe, cicadelles vertes, cicadelle de la flavescence dorée) avec des insecticides.

Tableau 2 : Calendrier viticole

Calendrier viticole	Janvier	Février	Mars	Avril	Mai	Juin	Juillet	Aout	Septembre	Octobre	Novembre	Décembre
Cycle biologique de la vigne	Bleu		Bleu		Vert		Rose	Vert		Violet	Jaune	
Maladies cryptogamiques			Orange									
Ravageurs de la vigne			Orange									
Herbicides			Orange									

Légende	
Bleu	Période végétative
Vert	Période de croissance
Rose	Floraison
Violet	Véraison
Jaune	Maturation
Rouge	Vendange
Orange	Période d'application des traitements
Rectangle	Une semaine

D'une manière générale, les traitements sont appliqués environ tous les 10 à 15 jours selon la rémanence des produits durant la période des mois de mars-avril jusqu'à mi-août voir jusqu'au début des vendanges en fonction de la pression cryptogamique. En 2021, les conditions climatiques défavorables ont nécessité de réaliser des traitements pendant le mois de septembre avant les vendages afin de sauver la récolte.

L'application des pesticides doit être suivie, comme vu précédemment d'un délai de réentrée dans les parcelles de durée variable en fonction des produits utilisés (12h, 24h ou 48h).

La fenêtre d'exposition aux pesticides a lieu entre les mois d'avril et d'août, période pendant laquelle les viticulteurs et les saisonniers réalisent de nombreux travaux manuels ou motorisés. Bien qu'il existe une période de réentrée dans les vignes après traitement, on ne peut affirmer qu'il n'y ait pas une exposition après celle-ci. De plus, cette potentielle exposition se réitère à chaque millésime.

Au mois d'août, les raisins commencent à changer de couleur : c'est la véraison. Après les derniers travaux d'entretien du sol, un éclaircissage qui consiste à couper les grappes retardataires et les derniers effeuillages, les vignes sont prêtes pour les vendanges qui commenceront début septembre.

Durant cette période, la pression cryptogamique diminue car la vigne a fini sa croissance et devient moins sensible aux maladies permettant la diminution de l'utilisation des traitements phytosanitaires.

Après les vendanges, au mois d'octobre, les travaux du sol reprennent pour préparer les vignes à l'hiver.

II/ L'exposition des travailleurs de la vigne

A. Les différentes voies d'expositions

1. Généralités

En viticulture, les produits phytosanitaires sont pulvérisés c'est-à-dire transformés en fines gouttelettes, à la surface des feuilles pour favoriser leur mode d'action.

Deux voies sont particulièrement exposées et peuvent être la principale source de contamination de l'organisme :

- la voie respiratoire : la contamination se faisant par inhalation de poussières, aérosols, vapeurs et déglutition de particules inhalées de substances actives ;
- la voie cutanée : la contamination se faisant par contact direct ou indirectement, avec une partie du corps, accidentel ou non.

La voie orale n'est pas l'une des voies d'exposition la plus importante, il ne faut cependant pas la négliger. Les contaminations peuvent se faire lors d'une mauvaise manipulation conduisant à une ingestion accidentelle, par ingestion volontaire et par le non-respect des règles de sécurité notamment manger, boire, fumer à côté des lieux de travail contaminés.

En 2016, l'ANSES (Agence Nationale de Sécurité Sanitaire de l'Alimentation, de l'Environnement et du travail) publie un rapport d'expertise collective sur l'exposition professionnelle aux pesticides en agriculture dont l'objectif est d'identifier et de caractériser les expositions à risques des utilisateurs agricoles de pesticides.

Le groupe d'experts a réalisé une revue systématique des articles scientifiques disponibles dans le domaine de la mesure de l'exposition et mis en évidence le rôle majeur de la contamination cutanée par rapport aux autres voies. (37)

2. La voie cutanée

La peau joue un rôle de protection, c'est une barrière chimique, immunologique, microbiologique, thermique et physique.

Cependant les produits lipophiles, solubles dans les matières grasses, pénètrent facilement par la voie pilo-sébacée au niveau des glandes sébacées (responsables de la sécrétion du sébum) ou par la voie trans-épidermique intercellulaire où les cellules sont liées entre elles par un ciment lipidique. L'absorption peut s'effectuer sur toute la surface corporelle avec une intensité variable.

En fonction des caractéristiques physico-chimiques de la molécule, il peut y avoir :

- une rétention au niveau de la couche cornée ;
- une fixation sur les protéines épidermiques ;
- une métabolisation dans l'épiderme ;
- une accumulation et une diffusion des molécules dans certaines structures cutanées profondes (derme et hypoderme).

L'absorption cutanée est favorisée par :

- la présence de solvant : qui facilite le passage au travers de la couche cornée ;
- la surface cutanée concernée ;
- la durée de contact avec une substance active ;
- la température cutanée : la chaleur facilite le phénomène de vasodilatation donc peut potentiellement augmenter l'absorption ;
- la taille des particules : plus la molécule est petite plus son absorption sera facilitée ;
- l'altération de la barrière cutanée.

3. La voie respiratoire

Les poumons sont le lieu où se font les échanges gazeux entre l'air des alvéoles et le sang des capillaires alvéolaires. La voie respiratoire est l'une des voies de contamination les plus exposées en milieu professionnel à cause de la contamination de l'air ambiant par les gaz, vapeurs, particules, poussières, fumées très présentes en fonction du secteur d'activité.

Le phénomène d'absorption a lieu tout au long du tractus respiratoire, la surface alvéolaire y est très grande (plusieurs dizaines de m²) et très vascularisée favorisant les échanges gazeux et l'absorption.

L'absorption pour les gaz et les vapeurs dépend de :

- la concentration ;
- la durée d'exposition dans les voies respiratoires ;
- la solubilité de la molécule dans l'eau et les tissus ;
- du débit sanguin.

Pour les formes particulaires, elle dépendra de la taille et du diamètre : plus elles seront petites, plus elles pénétreront profondément dans l'arbre respiratoire.

B. Les déterminants de l'exposition

L'exposition à un risque, ici aux pesticides, chez les travailleurs agricoles n'est pas constante dans le temps, elle peut varier chez un même groupe effectuant la même tâche dans le même environnement d'année en année. Il est donc nécessaire de déterminer quelles sont les causes de ces variations : les déterminants de l'exposition.

Le « Dictionary of Epidemiology » définit un déterminant comme étant un facteur qui peut être un événement, une caractéristique ou autre entité susceptible de provoquer un changement d'une autre caractéristique définie, dans notre cas l'exposition aux pesticides chez les travailleurs. Ce déterminant est de différent type : social, économique, environnemental et personnel.

PESTEXPO est une étude s'intéressant aux niveaux d'exposition aux pesticides en conditions d'utilisation réelle dans les principales grandes cultures françaises afin de fournir des données de terrain d'exposition, sur les contaminations cutanées et respiratoires, aux herbicides et fongicides et d'étudier les déterminants à cette exposition.

1. Déterminants influençant l'exposition chez les viticulteurs responsables des traitements (applicateurs de pesticides)

Une première étude utilisant les résultats de PESTEXPO publiée en 2012 « Levels and déterminants of pesticides exposure in operators involved in treatment of vineyard » (38) s'est intéressée à l'exposition des viticulteurs applicateurs de pesticides dans le bordelais.

a. Matériel et méthode

L'étude s'est déroulée sur des volontaires recrutés entre 2001 et 2003 dans le vignoble bordelais. Les travailleurs sont éligibles s'ils utilisent des pesticides de la famille des dithiocarbamates (mancozeb, maneb, metirame de zinc, propineb et du folpel).

Les observations ont été menées lors de la réalisation de trois tâches dans les conditions habituelles de travail : la préparation/le mélange des pesticides, la pulvérisation et le nettoyage des machines au cours d'une journée de traitement.

Les mesures ont été recueillies grâce à un enregistrement d'informations détaillées tout au long de la journée sur un formulaire structuré. La contamination cutanée est mesurée à l'aide d'une dizaine de patches dermiques positionnés sur tout le corps et par le recueil de l'eau du lavage des mains.

Il a été analysé :

- la contamination cutanée au cours d'une phase donnée d'une tâche (mélange, pulvérisation et nettoyage de l'équipement) ;
- la contamination cutanée au cours d'une phase en additionnant les différentes étapes d'une tâche ;
- l'exposition cutanée quotidienne en ajoutant les tâches au cours de la journée.

Les potentiels déterminants d'exposition ont été classés en deux groupes : ceux qui n'ont pas changé au cours de la journée (conditions climatiques, caractéristiques du travailleur, caractéristiques du vignoble et caractéristiques de l'équipement utilisé) et ceux qui dépendaient d'une phase d'une des tâches étudiées (par exemple durée de la préparation du mélange etc...)

Les analyses ont été effectuées sur 45 travailleurs pendant 67 jours de travail.

b. Contamination quotidienne

Concernant l'exposition quotidienne, la contamination médiane cutanée est de 14,15 mg de la formulation préparée.

Il a été montré que :

- les plus longues journées de travail (opération de traitement de plus de 4 heures) ont été associées à des niveaux médians de contamination plus élevés que lors des étapes de mélange/préparation et de pulvérisation ;
- la contamination pour chaque tâche est étroitement liée au nombre d'étapes de mélange et de pulvérisation.

Certaines caractéristiques propres aux travailleurs ont tendance à augmenter les niveaux de contaminations :

- être un ouvrier viticole ;
- avoir un plus faible niveau d'éducation ;
- avoir une plus longue expérience du maniement des pesticides (leur permettant de mieux juger leur exposition et de mieux déclarer se sentir exposé).

D'autres caractéristiques propres à l'exploitation viticole augmentent la contamination lors de la pulvérisation des pesticides :

- région spécifique (ici dans la région de l'Entre Deux Mers) ;
- dans les exploitations employant 5 salariés ou moins ;
- lorsque les rangs sont espacés de plus de 2 mètres ;
- lorsque la surface plantée en vigne est inférieure à 30 hectares.

L'équipement utilisé lors des traitements joue également un rôle important dans l'exposition :

- les exploitants utilisant des tracteurs interlignes avec des pulvérisateurs portés à l'arrière ont connu des niveaux de contamination plus élevés lors du mélange, de la pulvérisation et du nettoyage de l'équipement ;
- les tracteurs interlignes avec pulvérisateurs tractés étaient associés aux niveaux de contaminations les plus faibles.

- les pulvérisateurs de grandes capacités et les tracteurs dotés de cabines fermées sur les quatre côtés tendaient à être associés à une contamination plus faible lors de la pulvérisation ;
- le nettoyage des pulvérisateurs pneumatiques semble entraîner moins de contamination cutanée que le nettoyage d'autres types de pulvérisateurs.

c. Contamination par tâche effectuée

○ Mélange/Préparation :

La contamination cutanée médiane d'une seule étape de mélange est de 6,66 mg. La première étape de mélange est plus contaminante que les suivantes.

Le port de gants de protection tend à réduire cette contamination mais cette association n'est pas statistiquement significative. Il existe une tendance positive non significative entre la quantité de matière active utilisée et la contamination cutanée.

D'autres paramètres comme la durée de préparation, le lieu de réalisation (intérieur ou extérieur), la galénique des pesticides (poudre, granule ou liquide), le port des EPI (combinaison, masque et gants), et la présence d'un trou dans les EPI ne sont pas associés à une augmentation des contaminations.

○ Épandage/pulvérisation :

La contamination cutanée médiane d'un seul épandage est de 0,47 ml.

Elle est influencée par les caractéristiques des équipements utilisés : elle est plus élevée quand le siège du tracteur est à moins de 3m des buses ou à plus de 1,5m du sol. Le type de cabine et de pulvérisateur n'ont pas de rôle majeur.

Elle dépend aussi des spécificités de l'exploitation : un plus grand espace entre les rangs est associé à des niveaux de contamination plus élevés.

Le fait de réaliser plus de trois épandages dans différentes parcelles et de les réaliser avec un tracteur à une vitesse de plus de 5 km/h augmente aussi la contamination.

Cependant, il n'y a pas d'association entre la durée, la surface totale traitée, le nombre de demi-tours réalisés.

Aucun des équipements de protection portés n'a diminué significativement l'exposition.

○ Nettoyage :

La contamination cutanée médiane pendant la phase de nettoyage est de 0,37 ml.

Il est mis en évidence que la contamination est plus élevée lorsque :

- le niveau d'éducation est bas ;
- le temps de manipulation est long ;
- la quantité restante de produit après utilisation est grande ;
- avec un tracteur interligne avec pulvérisateur porté.

Cependant, le port d'EPI type combinaison intégrale réduit cette exposition.

Le matériel utilisé là encore joue un rôle important. L'utilisation de pulvérisateurs pneumatiques montre des niveaux de contamination plus faibles qu'avec les autres.

Ainsi les modèles utilisés montrent qu'environ la moitié de la contamination se fait pendant les épandages (47%). Elle est relativement semblable lors des tâches de préparation/mélange et de nettoyage (respectivement 37% et 38%).

Cette étude a permis de mettre en évidence d'autres déterminants influençant l'exposition des applicateurs de pesticides à savoir :

- le nombre de répétitions d'une tâche au cours d'une journée de travail ;
- les caractéristiques des équipements utilisés ;
- les caractéristiques des opérateurs : son niveau d'éducation et son statut ;
- les caractéristiques propres aux exploitations viticoles.

Les EPI (port de gants) utilisés pendant la préparation et le nettoyage et EPC (cabine) utilisés pendant les épandages sont associés à des niveaux plus faibles d'exposition. Ils jouent certes un rôle protecteur limitant la contamination des travailleurs mais ils n'expliquent pas d'où provient la source de celle-ci.

2. Déterminants influençant l'exposition après les périodes de réentrée ou DRE

Comme vu précédemment, la période d'application des pesticides a lieu du mois d'avril à août. Les viticulteurs et les saisonniers sont soumis à un contact cutané avec les sarments, les feuilles et les grappes lors des différents travaux de la vigne préalablement traitée, pouvant être responsable du transfert des substances chimiques à la peau et de leur potentielle absorption.

Après chaque phase de traitement, il est obligatoire de respecter une certaine durée avant de retourner dans une parcelle, c'est ce qu'on appelle délai de réentrée (DRE).

a. Matériel et méthode

L'étude PESTEXPO « Levels and determinants of pesticide exposure in re-entry workers in vineyards » (39) publiée en 2014 a analysé l'exposition cutanée des travailleurs de plusieurs vignobles bordelais de 2002 à 2007 aux dithiocarbamates et au folpel, après les DRE dans les vignes et lors des vendanges. Durant cette période, on estime qu'il y a eu environ 6 applications de folpel et 2 de dithiocarbamates par saison.

L'exposition a été mesurée à l'aide de plusieurs outils :

- la récupération du liquide du lavage des mains ;
- 11 patchs au contact direct de la peau positionnés au niveau de la tête, de la poitrine, du dos, du haut du bras, de l'avant-bras, des cuisses et du bas des jambes.

Ces mesures ont été recueillies sur 46 travailleurs pour les travaux viticoles post-traitements (proportion égale homme/femme) et 48 travailleurs lors des vendanges (64% d'homme).

Les mesures ont été faites lors de la taille, des premiers et seconds levages, travaux d'entretien et pour les vendanges (récolte des grappes, transports du raisin, triage, vendanges avec machines à vendanger, supervisions des équipes).

b. Résultats

Les résultats de cette étude montrent que lors des travaux effectués après les périodes de réentrée, la dose cutanée moyenne quotidienne reçue est de 19,7 mg de matière active par

travailleur. La contamination est plus importante au niveau des avant-bras, bras et cuisses, et est plus importante si les travaux sont effectués les après-midis.

Lors des vendanges, la contamination cutanée est beaucoup plus faible, les avant-bras représentent toujours la zone la plus contaminée, mais des doses inférieures ont été mesurées au niveau des bras, des mains et de la tête. Elle est plus importante si les travaux sont effectués l'après-midi.

Cette étude a mis en évidence plusieurs types de déterminants influençant la contamination cutanée.

Déterminants climatiques :

- d'une manière générale, la contamination est plus élevée lorsque la température maximale augmente, alors que les minimales n'ont pas d'influence claire.
Ici elle a tendance à augmenter quand les températures sont plus chaudes, elle est plus importante pendant les mois de juin et juillet comparativement aux mois d'avril-mai ;
- la contamination est statistiquement plus faible quand l'humidité augmente pendant les jours de travail et lors des pluies les jours précédant les périodes de réentrée. Lors des vendanges, ces observations ne sont pas statistiquement significatives, mais la contamination a tendance à diminuer.

Déterminants temporels post-traitements :

- la contamination en réentrée a tendance à être plus faible lorsque le dernier traitement a été effectué une semaine plus tôt. Cette corrélation n'étant pas statistiquement significative ;
- lors de la récolte, il y a une association négative entre la contamination et l'augmentation du délai avec le dernier traitement.

Déterminants propres au vignoble :

- les contaminations ont tendance à être plus faibles lors des vendanges dans les domaines avec de grandes surfaces, des rangs étroits et s'ils sont situés dans le Médoc.

- ces caractéristiques des vignobles n’influent pas sur la contamination lors des périodes de réentrée.

Déterminants individuels :

- le sexe est la seule caractéristique du travailleur associée à la contamination, ici les femmes sont plus contaminées que les hommes ;
- l’âge, le statut, le niveau d’éducation, l’expérience professionnelle dans le travail du vin et les habitudes tabagiques n’influent pas sur le niveau de contamination.

Déterminants spécifiques aux types de tâches :

Le type de tâche est l’un des paramètres où il a été trouvé une association la plus forte avec la contamination pendant les périodes de vendanges et les périodes post-traitement :

- en réentrée, la contamination cutanée est respectivement la plus forte lors du second levage, rognage, épamprage et du premier levage. Toutes les autres tâches sont associées à moins de contamination ;
- lors des vendanges, la contamination est maximale pendant la récolte des grappes et très faible pour les autres tâches ;
- quelle que soit la tâche effectuée, plus sa durée est courte, plus la contamination sera faible ;
- de manière surprenante, plus la dose de matière active utilisée par hectare est importante plus la contamination sera faible. Ces résultats sont statistiquement significatifs en période de réentrée uniquement.

Déterminants de protection :

- porter des gants n’influence pas la contamination post-traitement. Cependant, les plus hauts taux sont enregistrés pendant les vendanges ;
- le fait de porter un tee-shirt est associé à une contamination plus importante que le fait de porter une tenue plus couvrante avec des manches longues ;
- porter un vêtement type short ne couvrant pas le bas des jambes n’augmente pas significativement la contamination cutanée comparé au port d’un pantalon les recouvrant en totalité aussi bien qu’en période de réentrée qu’en vendanges.

c. Conclusion et discussion

Le type de tâche effectuée est l'un des paramètres les plus importants à prendre en compte et explique que les zones du corps les plus contaminées sont respectivement, les mains, les avant-bras, les bras.

Les plus hauts taux de contamination sont observés lors du levage, de la taille et de la récolte des grappes. Toutes ces tâches sont manuelles, elles exposent à un contact cutané rapproché du haut du corps avec le feuillage préalablement traité, ce qui explique les taux de contamination observés.

Ces observations sont cohérentes avec le fait que le bas du corps est moins exposé car moins au contact avec les parties végétales traitées. Par exemple, sur des tâches comme le port de cagette sur le dos pendant les vendanges, le port d'un vêtement long protégeant les jambes n'a pas d'influence sur la contamination.

La contamination cutanée est plus importante chez les femmes car elles n'effectuent pas les mêmes travaux que les hommes (ébourgeonnages, levage, effeuillage, vendanges en vert).

Les conditions climatiques jouent un rôle non négligeable dans l'exposition, des niveaux plus élevés de contamination ont été observés pour les tâches effectuées les après-midis, et ce malgré une durée plus courte. Cela peut s'expliquer par des températures plus chaudes et une hygrométrie plus faible donc le port de vêtements plus légers. L'humidité et les pluies lessivent les produits appliqués sur les vignes diminuant ainsi l'exposition.

Une hypothèse expliquant une partie de cette exposition serait une contamination progressive de l'environnement de travail, comme les outils et les vêtements, au cours de la journée, qui peuvent par la suite être réutilisés sans avoir été correctement décontaminés.

Le type de gants utilisés pendant les vendanges a pour unique but de prévenir les coupures lors de la récolte des grappes et non de protéger des produits préalablement appliqués sur les vignes.

Cette étude nous montre que le type précis de tâche est le principal déterminant. De plus pour une tâche donnée plusieurs facteurs influencent l'exposition des travailleurs : le temps passé depuis le dernier traitement, les conditions climatiques, le statut du travailleur et le port de vêtements plus ou moins longs.

3. L'influence des équipements de protection individuel (EPI) dans l'exposition

Une étude publiée en 2010 « Ergonomics contribution to chemical risks preventions : an ergotoxicological investigation of the effectiveness of coverall against plant pest risk in viticulture » (40) s'est intéressée à l'efficacité des combinaisons de travail (EPI) contre le risque phytosanitaire en viticulture.

a. Matériel et méthode

Il a été analysé la contamination réelle aux pesticides chez les viticulteurs lors des étapes de la préparation du mélange, la pulvérisation du traitement et du nettoyage du matériel durant 72 jours. La contamination réelle fait référence à la contamination cutanée, à la différence de la contamination potentielle correspondant aux particules présentes sur les EPI.

Pour mesurer la contamination réelle, des patches ont été appliqués directement sur la peau des viticulteurs, c'est-à-dire sous les vêtements ou sous les combinaisons de protection. Il a été demandé aux viticulteurs de travailler comme à leur habitude durant la totalité de la durée de leur tâche. Ainsi, certains portaient des équipements de protections, d'autres non.

b. Résultats

○ Fréquence du port d'EPI :

Deux tiers des travailleurs portent des EPI pour les phases de préparation, la moitié d'entre eux en sont équipés également lors des phases de traitements et de nettoyage.

Il a ensuite été analysé la fréquence de port des différents types d'EPI (gants, combinaison et masque) lors de l'application des traitements à l'aide de pulvérisateurs tirés par des tracteurs (67 au total).

Pour le port de gants :

- la moitié n'en porte pas ;
- 40 % en des travailleurs en portent lors des tâches de préparation et d'application, dont 10% seulement pour les deux.

Pour le port de combinaison :

- 58% n'en portent pas ;

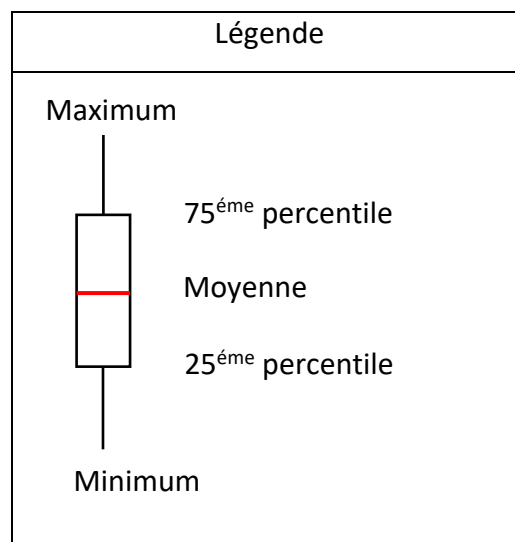
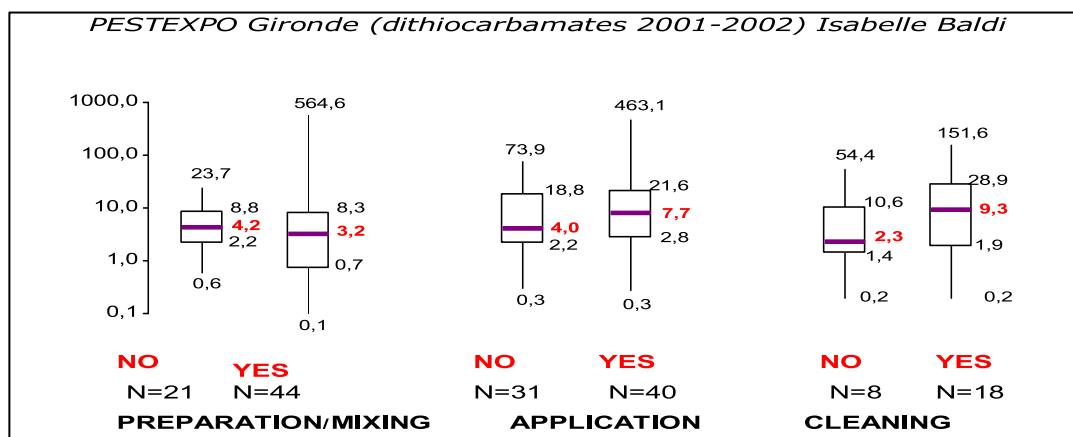
- 24% en portent lors des tâches de préparation et d'application dont 18% pour les deux.

Pour le port de masque :

- 61% n'en portent pas ;
- 36% en portent lors des tâches de préparation et d'application dont seulement 3% pour les deux.

- Mesure de la contamination cutanée externe :

Figure 25: Mesure de la contamination externe



Ce graphique nous montre la distribution de la contamination cutanée externe (en mg de substances active) en fonction du port ou non d'une combinaison de travail (short et/ou tee-shirt vs combinaison de protection).

L'échelle horizontale montre la contamination médiane ainsi que la distribution des valeurs.

De manière surprenante, nous pouvons remarquer la grande distribution des valeurs de la contamination chez les personnes portant et ne portant pas d'EPI.

Pour les différentes tâches :

- préparation : les travailleurs ne portant pas d'EPI sont plus contaminés (4,2 mg en moyenne) que ceux qui en portent (3,2 mg en moyenne) ;
- application : les travailleurs portant des EPI sont plus contaminés (7,7 mg en moyenne) que les autres (4,0 mg en moyenne) ;
- nettoyage : les travailleurs portant des EPI sont plus contaminés (9,3 mg en moyenne) en moyenne que les autres (2,3 mg en moyenne).

Une autre expérience a été menée dans cette étude : mesurer et comparer les niveaux de contamination selon les EPI.

Il a été mesuré la contamination réelle lors des phases de préparation, application et nettoyage chez deux viticulteurs utilisant un pulvérisateur porté sur la même durée afin de rendre les résultats comparables.

Dans la première situation, le mélange est fait à proximité des parcelles à traiter, sans aucun EPI aux trois étapes.

Dans l'autre, dans des conditions expérimentales définies par les auteurs, préparation du la mélange est fait sous hotte aspirante et avec port des EPI choisis par les scientifiques, neufs et adaptés (combinaison, gants, masque à gaz avec cartouche).

L'utilisation de ces équipements montre une réelle diminution de la contamination cutanée. La combinaison l'a réduite par 10 pour les phases de préparation et par 30 pour les phases d'application, cependant pour les phases de nettoyage, le travailleur sans EPI est moins contaminé.

c. Conclusion et discussion

Ainsi, le port d'EPI, qu'il soit partiel ou non, n'empêche pas totalement la contamination cutanée aux pesticides mais ils sont capables de la réduire de manière efficace, de plus, les viticulteurs ne les portent pas systématiquement correctement ou complètement au fur et à mesure de leur temps de travail.

Les auteurs de l'étude expliquent que cette contamination peut être due à :

- un manque de respect des directives par rapport à l'utilisation, le choix, l'entretien et le nettoyage des EPI ;
- une pré-contamination des EPI par une réutilisation sans nettoyage ou un stockage dans des locaux contaminés ;
- une surestimation par les viticulteurs d'une contamination par les voies respiratoires au détriment de la voie cutanée ;
- auto-contamination en portant des EPI ;
- problème de conception du matériel utilisé par les viticulteurs en fonction de leur exigence ;
- perception de surprotection en portant des EPI engendrant un laisser aller sur certaines autres mesures de protection ;
- au phénomène de perméation.

d. La perméation

La perméation est un phénomène à prendre en compte pouvant expliquer la contamination cutanée lors du port d'une combinaison.

Elle est définie comme le passage d'une substance au travers d'un matériau au niveau moléculaire. Les molécules sont absorbées au contact de la surface du matériel, s'y diffusent et sont ensuite désorbées. Ce phénomène est dépendant du matériel des combinaisons et du type de molécule utilisée.

Les auteurs de l'étude précédente ont réalisé des tests consistant à injecter différents pesticides au travers de combinaison de protection et à mesurer la quantité de liquide passant au travers. (40)

Il existe différents types de combinaison :

- type 1 (protection maximale) : combinaison de type scaphandre étanche aux produits sous forme de gaz ;
- type 2 : combinaison de type scaphandre non étanche au gaz ;
- type 3 : combinaison efficace contre les produits chimiques sous forme liquide ;
- type 4 : combinaison efficace contre les produits chimiques pulvérisés ;

- type 5 : combinaison efficace contre les particules solides ;
- type 6 (protection minimale) : combinaison efficace contre les éclaboussures de produits chimiques sous forme liquide.

Des combinaisons de type 4, c'est-à-dire celles étanches aux pulvérisations liquides non pressurisées, sont utilisées pour les tests.

	Concentrated		Diluted	
Herbicide 1,	Classe 0	2 %	Classe 0	
Herbicide 1bis,	Classe 0	2 %	Classe 0	
Herbicide 2,	Classe 0	2 %	Classe 2	
Herbicide 3,	Classe 0	3,5 %	Classe 0	
Herbicide 4,	Classe 0	2,5 %	Classe 0	

- Class 0 : < 10 mn, non compliant
- Class 1 : 10 – 30 mn
- Class 2 : 30 – 60 mn
- Class 3 : 60 – 120 mn
- Class 4 : 120 – 240 mn
- Class 5 : 240 – 480 mn
- Class 6 : > 480 mn

Figure 26 : Résultats de la résistance à la perméation sur une combinaison de type 4 à 5 herbicides purs et dilués.

L'expérience consiste à injecter une quantité connue du mélange contenant un herbicide au travers d'une membrane fabriquée à partir de la combinaison et de mesurer la quantité la traversant. Les résultats seront classés en 7 catégories (« class ») en fonction du temps avant perméation, de la catégorie 0 (temps < 10 min) à 6 (temps > 480 min).

Les résultats montrent que tous les herbicides s'infiltrèrent et traversent la combinaison rapidement que le produit soit dilué ou non, dans la majorité des cas elle se fait en moins de 10 minutes (class 0).

Ainsi les matériaux utilisés pour la fabrication de la combinaison ne sont pas adaptés à l'utilisation de pesticides.

Pour rappel, il n'existe pas de combinaison universelle capable de résister à tous les pesticides.

Ces résultats et les différentes recherches sur la perméation ont mené le ministère de l'agriculture en 2010 à saisir l'AFSSET (l'Agence Française de Sécurité Sanitaire de l'Environnement et du Travail) afin d'effectuer des recherches complémentaires.

Les combinaisons de type 3, qui sont faites dans des matériaux différents que celles des types 4, offrent une résistance accrue aux phénomènes de perméation de pesticides. Les combinaisons de type 3 sont plus résistantes aux solvants, ce qui indiquerait que le passage des substances actives contenues dans les pesticides serait lié au passage des solvants.

Cependant, il existe une grande variabilité de résultat entre les différents modèles de combinaisons de type 3 et 4 et il est impossible à ce jour de généraliser la résistance à la perméation à un type de combinaison de protection précis.

De plus, d'autres hypothèses peuvent expliquer ce phénomène :

- la sueur générée lors de port des combinaisons serait susceptible de favoriser la perméation ;
- le nettoyage des combinaisons avec des jets d'eau sous pression augmenterait la diffusion dans les combinaisons et donc l'accumulation des produits.

e. Les conclusions l'ANSES sur les EPI utilisés en agriculture

Le groupe de travail de l'ANSES sur son rapport d'expertise collective de l'exposition professionnelles aux pesticides en agriculture, donne son avis sur le rôle des EPI dans la protection des expositions. (37)

Il constate que :

- le port d'EPI réduit bien l'exposition ;
- les travailleurs ont conscience qu'ils doivent en porter, qu'ils les protègent mais ne les utilisent pas ou peu car ils ne sont pas adaptés à leurs conditions de travail ;
- une formation augmenterait légèrement leur port mais n'exerce aucune influence sur le port d'une tenue complète ;
- le niveau de formation des travailleurs n'est pas un déterminant de l'exposition ;
- le port de vêtement de tous les jours réduit sensiblement l'exposition cutanée.

Cependant, ils concluent que les conditions dans lesquelles sont menées les études (combinaisons neuves adaptées, changées régulièrement) ne reflètent pas les pratiques réelles des agriculteurs, ce qui entraînerait une surestimation du niveau de protection en conditions réelles de travail. Souvent, les études sont menées avec une seule substance active alors qu'en conditions réelles, des mélanges sont le plus souvent utilisés.

Cette limite de connaissance sur l'efficacité réelle des EPI préoccupe le groupe de travail car ils sont pris en compte dans la délivrance de l'AMM. La prescription des EPI indiquée dans les AMM peut être difficile à mettre en place car elles ne prennent pas en compte le coût, la disponibilité et la pénibilité du travail agricole.

De plus, l'ANSES conclut une nécessité de considérer dans l'évaluation le rôle potentiel des EPI dans la prévention de certains phénomènes comme :

- les effets résultant de l'exposition cumulative à divers produits à des doses plus ou moins faibles (accumulation de substances actives rémanentes sur les végétaux, le matériel, et les EPI) ;
- les effets à faibles doses des substances actives car les EPI peuvent ne pas être totalement étanches aux pesticides ;
- l'arrivée de pesticides contenant des particules nanométriques sur le marché remet en question les tests standard d'efficacité des EPI.

4. L'influence du matériel utilisé dans l'exposition

Dans cette même expertise de l'ANSES, le groupe de travail a fait une revue de la littérature concernant l'influence du matériel utilisé en agriculture et la contamination aux pesticides.

Le matériel utilisé est en contact direct avec les pesticides et est utilisé à chacune des phases de traitement (préparation/mélange, application, nettoyage), ce qui augmente la probabilité potentielle d'exposition.

Plusieurs déterminants augmentent la contamination lors de l'utilisation de tracteur sans cabine en viticulture :

- utilisation d'un pulvérisateur porté ;
- distance moindre entre le siège et les buse de pulvérisation ;

- distance moindre entre le siège et le sol ;
- une vitesse trop importante.

Aujourd'hui, ce type de matériel est de moins en moins utilisé et est remplacé par un matériel plus moderne.

Les tracteurs avec cabine pressurisée réduisent de manière considérable l'exposition. Des tests effectués en laboratoire sur des cabines neuves, et bien entretenues ont une efficacité contre les aérosols extérieurs de 94,4% et 99,6%. Seules les plus petites particules avec un diamètre compris entre 0,4 et 15 microns sont susceptibles de pénétrer à l'intérieur.

Ces expériences sont réalisées dans des conditions expérimentales très contrôlées. En conditions réelles, il est nécessaire d'entretenir ce type de matériel et de changer les filtres régulièrement.

Depuis le 1 janvier 2009, en France, le contrôle technique des pulvérisateurs de plus de 5 ans est obligatoire. Un organisme technique national d'intérêt public nommé « GIP Pulvé » coordonne la bonne réalisation des contrôles en habilitant certaines entreprises à les réaliser. En 2014, 114 190 pulvérisateurs ont été contrôlés, 17% d'entre eux sont utilisés en viticulture. Le groupe de travail de l'expertise collective de l'ANSES s'est intéressé à ces données car elles dressent un « état de santé » du parc des pulvérisateurs français.

Défauts constatés	Occurrence
Imprécision de l'indicateur de pression	30,3%
Mauvaise lisibilité de l'indicateur de niveau	27,2%
Fuites de bouillie	24,5%
<i>Corrosion sur attelage - Châssis & structure :</i>	22,5%
Courbure de la rampe (verticale)	22,4%
Courbure de la rampe (horizontale)	18,1%
Antigoutte défectueux	13,5%
Absence de retours compensatoires	11,8%
Hétérogénéité des pressions aux sorties et pertes de charge	11,6%
<i>Corrosion sur la rampe</i>	11,4%
Lésion aux soudures (rampe)	11,2%
Pulsations au niveau de la pompe	9,4%
Bouchon de cuve absent	8,2%
Usure des conduites	7,7%
Mauvaise lisibilité du manomètre	6,4%

Figure 27: Proportions d'appareils concernés par les principaux défauts enregistrés en 2012

Sur les résultats des 22 890 contrôles effectués en 2012, environ 4,8 défauts sont détectés en moyenne par pulvérisateur. Deux résultats sont particulièrement intéressants :

- 24,5% ont des problèmes de fuite de bouillie.
- 13,5% ont des anti-gouttes défectueux.

Ces deux défauts peuvent surexposer le travailleur aux pesticides lors des tâches de préparations et à d'autres moments des traitements.

Ainsi, le matériel est un des déterminants non négligeables de l'exposition des travailleurs comme ils sont utilisés à chacune des phases de traitement et de manière répétée. Les spécificités des différents types de matériels et les différentes manières de les utiliser conditionnent l'exposition. Les défauts d'ergonomie, de conception et de performances sont aussi des éléments à prendre en compte car ils peuvent les majorer.

Grâce à ces différentes études et expertises, nous avons pu mettre en lumière quelle est la voie d'exposition majoritaire des pesticides lors de leurs utilisations en viticulture et quels sont les déterminants influençant positivement ou négativement cette contamination.

Avec toutes ces informations, il est donc légitime de se poser la question de l'impact potentiel sur la santé lors d'une exposition prolongée. En effet, les viticulteurs y ont recours chaque année sur une période d'une certaine durée avec un nombre d'utilisations répétées durant la totalité de leur exercice professionnel. Il faut également penser aux travailleurs saisonniers qui peuvent subir une exposition répétée pendant un certain nombre d'années.

Rappelons qu'une contamination n'est pas associée de manière systématique avec un probable effet sur la santé.

III/ Les effets des pesticides sur la santé des agriculteurs

A. L'expertise collective de l'INSERM

1. Principe et méthode

Une expertise collective a pour objectif de faire un bilan des connaissances scientifiques disponibles sur un sujet donné dans le domaine de la santé humaine à partir de l'analyse critique de la littérature scientifique internationale. Elle est le plus souvent réalisée à la demande d'institution afin de disposer de données récentes utiles leur permettant de prendre des décisions en matière de politique publique.

En 2021, le groupe d'expert créé par l'INSERM publie son actualisation du rapport intitulé « Pesticides : effets sur la santé » parue en 2013. Il est constitué de 12 experts de différentes disciplines (épidémiologie, toxicologie, expologie, sociologie).(41,42)

Le premier rapport de 2013 a été réalisé à la demande de la Direction Générale de la Santé. Son actualisation a été demandé par 5 directions de l'État :

- la Direction Générale de la Santé (DGS) ;
- la Direction Générale de la Prévention des Risques (DGPR) ;
- la Direction Générale du Travail (GDT) ;
- la Direction Générale de la Recherche de l'Innovation (DGRI) ;
- le Secrétariat Général du ministère de l'Agriculture et de l'Alimentation.

Ce travail s'appuie sur les données de la littérature scientifique disponible de 2012 au premier trimestre 2020, soit plus de 5 300 documents issus des différentes bases de données existantes (PubMed, Scopus etc...). Pour ce faire ils ont créé un algorithme de mots-clés relatifs à la thématique étudiée portant sur le contexte, l'épidémiologie, les déterminants et les conséquences sur la santé.

Ont été sélectionnés par les experts les pathologies ou évènements de santé pour lesquels suffisamment de données ont été récoltées et publiées depuis 2013. De plus, des pathologies non abordées en 2013 ont pu être considérées à la suite de l'évolution des connaissances et la publication de nouvelles données.

Dans un premier temps, le groupe d'experts s'est intéressé aux études épidémiologiques sur des populations exposées aux pesticides. Les résultats obtenus permettent d'établir la présomption d'un lien entre l'exposition aux pesticides et la survenue d'une pathologie.

Les résultats sont exposés sous trois niveaux de présomption :

- **présomption forte (++)** : existence d'une méta-analyse ou de plusieurs bonnes études d'équipes différentes de bonne qualité montrant une association statistiquement significative ;
- **présomption moyenne (+)** : existence d'au moins une étude de bonne qualité montrant une association statistiquement significative ;
- **présomption faible (±)** : les études disponibles ne sont pas de bonne qualité ou sont incohérentes entre elles et n'ont pas la puissance statistique suffisante pour montrer l'existence d'une association.

Dans un second temps, ils se sont intéressés aux études toxicologiques afin de pouvoir mettre en lumière un potentiel mécanisme d'action d'une substance pouvant être responsable du développement d'une pathologie mais également pour montrer des effets non observés ou non recherchés dans les études épidémiologiques. Le groupe d'experts a pris en compte plusieurs critères afin de retenir les études :

- la pertinence des modèles expérimentaux ;
- les doses d'exposition des pesticides ;
- la cohérence des résultats sur les mécanismes explicatifs des effets toxiques.

2. Les principales cohortes d'agriculteurs citées dans l'expertise

Une cohorte prospective étudie la survenue d'évènements de santé en lien avec les facteurs d'exposition enregistrés uniquement après l'inclusion dans un suivi prospectif.

a. La cohorte « Agricultural Health Study » (AHS)

Parmi les nombreuses sources données du groupe d'experts de l'INSERM, la principale est l'étude de cohorte prospective nommée « Agricultural Health Study » (AHS).

Elle est dirigée par plusieurs organismes dont le National Cancer Institute, le National Institute of Environmental Health Sciences et l'US Environmental Protection Agency.

Elle récence environ 90 000 sujets dont 52 000 exploitants agricoles applicateurs de pesticides disposant une licence, leurs 32 000 épouses et environ 5 000 applicateurs professionnels recrutés entre 1993 et 1997.

Plusieurs phases de suivis ont été réalisées :

- première phase : envoi d'un questionnaire permettant d'obtenir des informations sur l'utilisation des pesticides, les expositions, les modalités de travail pouvant modifier l'exposition et sur d'autres activités ou risques de santé pouvant la modifier ;
- deuxième et troisième phase : se sont faites avec un questionnaire sur l'alimentation, une collecte de cellules buccales et un entretien téléphonique. Le but étant de recueillir des informations sur l'utilisation des pesticides par les participants, leur pratique agricole quotidienne et surtout les potentielles modifications de leur état de santé.

De nombreuses sous-études ont été menées avec un plus petit nombre de participants afin de mesurer avec plus de précision l'exposition des applicateurs, l'exposition de même de leur famille à un pesticide spécifique, une pathologie spécifique et des types d'expositions spécifiques.

b. La cohorte AGRICAN

La cohorte prospective française AGRICAN (AGRIculture et CANcer) a pour objectif d'étudier l'incidence des cancers (selon leurs localisations), les causes de décès et le statut vital dans un échantillon d'affiliés de la Mutualité Sociale Agricole (MSA). La MSA est un régime à part de la sécurité sociale française et comporte majoritairement des agriculteurs ou des salariés agricoles actifs ou à la retraite.

L'étude a commencé en 2004 par l'inclusion de 180 000 personnes âgées de 18 ans et plus, affiliées sur une durée d'au moins 3 années au cours de leur vie et résidant dans l'un des 11

départements ciblés (le Doubs, le Bas-Rhin, la Côte d'Or, la Gironde, le Haut Rhin, l'Isère, la Loire-Atlantique, la Manche, la Somme, le Tarn, la Vendée) disposant de registres de cancers qualifiés.

Cette inclusion s'est faite à l'aide d'un questionnaire d'informations relevant l'activité agricole pour 13 types de cultures et 5 types d'élevages différents.

Parmi ces 180 000 personnes :

- 32 % sont des hommes chefs d'exploitations (âge moyen 62 ans, 47 % à la retraite) ;
- 22 % sont des hommes salariés agricoles (âge moyen 59 ans, 42 % à la retraite) ;
- 22 % sont des femmes chefs d'exploitations (âge moyen 65 ans, 47 % à la retraite) ;
- 24 % des femmes salariées agricoles (âge moyen 66 ans, 63 % à la retraite).

Les données sont collectées depuis 2009 :

- annuellement les bases de données de la MSA, du Répertoire National pour l'Identification des Personnes Physiques (RNIPP) de l'INSEE et du Centre d'épidémiologie sur les causes médicales de décès de l'Inserm (CépiDc) sont interrogées afin de déterminer le statut d'actif ou de retraité, le statut vital, et les causes du décès ;
- biennuellement sont interrogés les registres des cancers des départements sélectionnés afin de déterminer les cas prévalents.

3. Principaux résultats

a. Synthèse des résultats de l'expertise de 2013

Pathologies	Populations concernées par un excès de risque significatif	Présomption d'un lien ^a
LNH	Agriculteurs, applicateurs de pesticides, ouvriers en industrie de production	++
Cancer de la prostate	Agriculteur, applicateurs de pesticides, ouvriers en industrie de production	++
Myélome multiple	Agriculteurs, applicateurs de pesticides	++
Maladie de Parkinson	Professionnelles et non professionnelles	++
Leucémies	Agriculteurs, applicateurs de pesticides, ouvriers en industrie de production	+
Maladie d'Alzheimer	Agriculteurs	+
Troubles cognitifs ^b	Agriculteurs	+
Impact sur la fertilité, fécondabilité	Populations professionnelles exposées	+
Maladie de Hodgkin	Populations agricoles	±
Cancer du testicule	Populations agricoles	±
Tumeurs cérébrales (gliomes méningiomes)	Populations agricoles	±
Mélanome cutané	Populations agricoles	±
Sclérose latérale amyotrophique (SLA)	Agriculteurs	±
Troubles anxio-dépressifs ^b	Agriculteurs, agriculteurs ayant des antécédents d'intoxications aiguës, applicateurs	±

^a Les cotations reprennent l'appréciation de la présomption du lien d'après l'analyse des résultats des études rapportées dans la synthèse : présomption forte (++) , présomption moyenne (+) et présomption faible (±)

^b Les pesticides étudiés étaient presque exclusivement des insecticides organophosphorés

Tableau 3 : Association positive entre exposition professionnelle aux pesticides et pathologies chez l'adulte.

Ces résultats sont issus d'une compilation de données de 7 méta-analyses réalisées par le groupe d'experts et de l'extraction des données de la cohorte AHS.

Lors d'une exposition professionnelle aux pesticides chez les populations concernées, il existe une **forte présomption** de développer certaines maladies comme :

- un lymphome non hodgkinien (LNH) ;
- un cancer de la prostate ;
- un myélome multiple (MM) ;
- la maladie de Parkinson.

La présomption est **moyenne** pour :

- les leucémies ;
- la maladie d'Alzheimer ;
- l'impact sur la fertilité/fécondabilité.

Elle est **faible** pour les :

- la maladie de Hodgkin ;
- le cancer du testicule ;
- les tumeurs cérébrales ;
- le mélanome cutané ;
- la sclérose latérale amyotrophique (SLA) ;
- les troubles anxio-dépressif.

Effets	Populations concernées par un excès de risque significatif	Présomption d'un lien ^a
Leucémies	Populations professionnelles exposées pendant la grossesse, populations concernées par une exposition résidentielle en période prénatale	++
Tumeurs cérébrales	Populations professionnelles exposées pendant la grossesse	++
Malformations congénitales	Populations professionnelles exposées pendant la grossesse Populations exposées au domicile (proximité, usages domestiques)	++ +
Morts fœtales	Populations professionnelles exposées pendant la grossesse	+
Neurodéveloppement	Populations exposées au domicile (proximité, usage domestique, alimentation) ^b Populations professionnelles exposées pendant la grossesse	++ ±

^a Les cotations reprennent l'appréciation de la présomption du lien d'après l'analyse des résultats des études rapportées dans la synthèse : présomption forte (++) , présomption moyenne (+) et présomption faible (±)

^b Pesticides organophosphorés

Tableau 4 : Association positive entre exposition professionnelle ou domestique aux pesticides et cancers et développement de l'enfant

Lors d'une exposition professionnelle pendant la grossesse, il existe une forte présomption de développer un cancer chez l'enfant :

- une leucémie ;
- des tumeurs cérébrales ;
- des malformations congénitales ;

La présomption est moyenne chez cette population pour les morts fœtales et faible pour les pathologies neurodéveloppementales.

Pour chacune des pathologies, il a été étudié quelles sont les familles et les types de substances incriminées, ainsi que le mécanisme d'action pouvant être à l'origine de l'apparition d'une pathologie. Nous les détaillerons dans les parties suivantes.

b. Actualisation des connaissances, synthèse des résultats de l'expertise de 2021

Le rapport publié en 2021 confirme les forts niveaux de présomption déjà existants pour les LNH, cancer de la prostate, myélome multiple et maladie de Parkinson en milieu professionnel. Deux nouvelles pathologies sont ajoutées à cette liste :

- les troubles cognitifs ;
- la Bronchopneumopathie Chronique Obstructive (BPCO) et bronchite chronique.

Pour le LNH, il a pu être mis en évidence un lien (forte présomption) avec une nouvelle substance active : le diazinon.

Pour la maladie de Parkinson et les troubles cognitifs, les résultats de l'expertise indiquent que les insecticides organophosphorés et organochlorés ont de fortes présomptions d'être à l'origine de ces maladies lors d'une exposition en milieu professionnel.

De nouveaux liens ont été identifiés pour d'autres pathologies avec une présomption moyenne. C'est le cas pour :

- les troubles anxiodépressifs (augmentation du niveau de présomption depuis 2013) ;
- les tumeurs du système nerveux central chez l'adulte (augmentation du niveau de présomption depuis 2013) ;
- les cancers de la vessie et du rein ;
- les sarcomes des tissus mous et des viscères ;
- les atteintes de la fonction respiratoire (asthme et sifflements respiratoires) ;
- les pathologies thyroïdiennes.

L'actualisation des données du groupe d'experts renforce les résultats de 2013 concernant les l'apparition de cancers chez l'enfant lors d'exposition maternelle pendant la grossesse, qu'elle

soit professionnelle mais aussi domestique. Le lien de présomption est fort pour la leucémie en particulier la leucémie aiguë myéloïde et pour les tumeurs du système nerveux central.

Dans ce rapport, une partie est consacrée à l'exposition des riverains aux pesticides sur le chlordécone, le glyphosate, et les inhibiteurs de la succinate déshydrogénase. Nous ne traiterons pas de ces sujets dans cette thèse.

Cette expertise nous montre la nécessité de réévaluer régulièrement les connaissances scientifiques pour confirmer ou mettre en évidence de nouvelles présomptions entre l'apparition de certaines pathologies et l'exposition professionnelle ou non aux pesticides afin de mieux guider, les politiques publiques dans leurs prises de décision comme l'inscription d'une pathologie aux tableaux des maladies professionnelles.

B. Les maladies avec de fortes présomptions

1. Lymphome non Hodgkinien
 - a. Définition

Le lymphome non Hodgkinien est une hémopathie maligne touchant le système lymphatique provoquant une prolifération des lymphocytes B et T et entraîne une baisse de l'immunité. Il peut affecter les ganglions, mais aussi n'importe quel organe.

- b. Synthèse du rapport de 2013

L'expertise de 2013 montre une augmentation du risque de survenue de LNH allant de 3 à 98% chez les professionnels exposés aux pesticides comparée à la population générale, d'après les 7 méta-analyses sélectionnées.

Les données de la cohorte AHS démontrent une sur-incidence et une surmortalité par LNH chez les exploitants agricoles applicateurs de pesticides et chez leurs conjoints exposés.

Certaines familles et substances sont impliquées dans les excès de risque. Le lindane, DDT (dichlorodiphényltrichloroéthane), et le malathion sont des substances actives

spécifiquement associées à un excès de risque de LNH chez les populations professionnelles exposées avec une forte présomption.

c. Les nouvelles données de 2021

Depuis le rapport de 2013, treize méta-analyses ont été publiées :

- les deux premières portent sur l'exposition à plusieurs familles ou substances ;
- les dix autres sur l'exposition une famille ou substance particulière.

La première méta-analyse (Schinasi et Leon, 2014) fait une revue exhaustive d'études cas-témoins et rapporte une association positive entre un risque de survenue de LNH et l'exposition de 21 familles de pesticides et de 80 substances actives, en voici quelques exemples :

- familles : phénoxyherbicides, carbamates, organophosphoré ;
- substances actives : lindane, diazinon, malathion, glyphosate, carbofuran, DDT.

La deuxième analyse publiée par le consortium de cohorte d'agriculteurs AGRICOH (Leon et coll., 2019) étudie également le rôle de plusieurs familles et substances actives sur le risque de survenue du LNH et de ses principaux sous types. Il en ressort qu'il n'y a aucune association significative, excepté pour le LNH.

Sur les 10 autres études, il en ressort une augmentation du risque de LNH avec les pesticides organochlorés mais plus spécifiquement le malathion, le diazinon et le terbuphos. D'autres substances actives ont vu une augmentation du risque comme le glyphosate et le chlordane.

d. Hypothèses sur les mécanismes d'action mis en jeu

Dans l'expertise précédente, les auteurs se sont intéressés aux mécanismes d'action des substances actives ayant un lien de forte présomption (organophosphorés : malathion et diazinon, organochlorés : DDT et Lindane) pouvant être à l'origine de la survenue du LNH.

Les études toxicologiques utilisées pour le rapport concluent que certains organophosphorés sont génotoxiques et pro-oxydants. Ils activeraient des voies de signalisation impliquées dans la régulation de la prolifération et de la survie cellulaire. La résultante étant des potentiels effets immunomodulateurs et immunosuppresseurs. De nouvelles études confirment ces observations.

Le malathion et le diazinon sont des agents :

- pro-oxydatifs (augmentent la production d'espèces réactives de l'oxygène) ;
- génotoxiques ;
- pro-prolifératifs.

Le malathion pourrait être un perturbateur endocrinien car il possède une action sur la signalisation des récepteurs hormonaux comme celui des androgènes.

Quant à lui, le diazinon altérerait le site de l'ADN régulateur de l'expression de gènes suppresseurs de tumeurs.

En 2013, l'expertise concluait que le DDT possède un effet pro-oestrogénique et génotoxique par production d'un stress oxydant. Il est également immunosuppresseur en inhibant la fonction des lymphocytes NK (natural killer) qui ont pour rôle de lyser les cellules tumorales. Le lindane possède ce même type d'inhibition.

De récentes études confirment bien ces mécanismes d'action. De plus, le lindane possède une capacité à induire des effets pro-apoptotiques par son effet pro oxydant dans les lymphocytes humains.

2. Cancer de la prostate

a. Définition

Le cancer de la prostate est la pathologie cancéreuse la plus fréquente chez l'homme. Il est provoqué par une transformation des cellules glandulaires en adénocarcinomes.

b. Synthèse du rapport de 2013

L'expertise de 2013 avait conclu qu'il existait une forte présomption entre l'exposition professionnelle des agriculteurs et des applicateurs de pesticides et un risque de cancer de la prostate.

Parmi les méta-analyses étudiées, une étude montre un excès de risque de 12 à 28% de développer un cancer de la prostate chez les applicateurs de pesticides. La cohorte AHS montre également des résultats similaires chez les agriculteurs applicateurs et les applicateurs professionnels. Aucun lien avec une famille chimique ou substances actives en particulier n'avait pu être mis en évidence.

c. Les nouvelles données de 2021

Ces résultats sont confirmés par la nouvelle version de l'expertise.

Plusieurs méta-analyses (Ragin et coll., 2013, Lewis-Mikhael et coll., 2016) concluent à une augmentation d'excès de risque d'apparition de ce cancer chez les agriculteurs exposés aux pesticides.

Il a été calculé un rapport standardisé de taux d'incidence avec les données de la cohorte AGRICAN sur une population d'agriculteurs exposée, comparé à la population générale. L'incidence du cancer de la prostate est plus élevée de 7% chez les agriculteurs.

D'autres analyses ont été effectuées sur cette cohorte, (Lemarchand et coll., 2016a) elles ont essayé d'identifier les facteurs de risques professionnels et montrent que l'utilisation des pesticides sur des cultures (exemple orge, blé et culture fruitière) de grandes surfaces augmenterait le risque de développer un cancer de la prostate. De plus, l'absence du port de gants lors de l'usage de pesticides serait associée à un risque accru.

Ces mêmes auteurs (Lemarchand et coll., 2016b) rapportent une augmentation du risque du cancer de la prostate chez les utilisateurs de pesticides de la famille des organochlorés.

Sur les 18 substances actives étudiées, 6 associations positives ont été trouvées avec :

- l'aldrine ;
- le chlordane ;

- le dieldrine ;
- le DDD ;
- le toxaphène ;
- l'hexachlorocyclohexane.

En regroupant les résultats des études portant sur les formes agressives du cancer de la prostate, le groupe d'experts conclut à une présomption moyenne avec l'aldrine.

Plusieurs études cas-témoins réalisées au sein de la cohorte AHS montrent une augmentation du risque pour 3 pesticides de la famille des organophosphorés. Le fofonos, le malathion et le terbufos sont associés à une augmentation significative du risque uniquement dans la population ayant développé une forme agressive du cancer. Les experts concluent à une présomption moyenne avec ces substances actives.

d. Hypothèse sur les mécanismes d'action mis en jeu

La majorité des études toxicologiques a été réalisée sur la famille des organochlorés notamment sur le DDT/DDE. Ils auraient plusieurs actions :

- perturbateur endocrinien : interaction sur le système de régulation des hormones prostatiques par son action anti-androgénique ;
- activation de voies de signalisation favorisant la prolifération de cellules cancéreuses prostatiques ;
- pro-inflammatoire.

3. Myélome multiple

a. Définition

Le myélome multiple est une hémopathie maligne se caractérisant par une infiltration et une prolifération de plasmocytes anormaux dans la moelle osseuse causant des lésions osseuses. C'est une des hémopathies malignes les plus fréquentes en France, l'âge médian du diagnostic étant de 70 ans chez l'homme et de 74 chez la femme.

b. Les résultats de 2013

L'expertise de 2013 a conclu sur la présomption forte d'un lien entre l'exposition aux pesticides (sans distinction) chez les agriculteurs et applicateurs de pesticides et le risque de survenue de MM. Aucun excès de risque avec une famille chimique ou substances actives n'avait pu être mis en évidence. D'après les 6 méta-analyses utilisées, l'augmentation du risque de survenue de MM chez ces populations serait de 9 à 36%.

Cependant, la cohorte AHS montre une augmentation de l'incidence sans atteindre le seuil de significativité.

c. Les nouvelles données de 2021

Depuis l'expertise de 2013, cinq méta-analyses ont été publiées dont deux à partir de trois cohortes d'agriculteurs : AHS, AGRICAN et CNAP (Norvège).

Une première méta-analyse (Leon et coll., 2019) étudie le rôle de l'exposition entre 14 familles de pesticides de 33 substances actives et le risque de MM à partir de ces trois cohortes.

Aucune association significative n'a pu être montrée pour le MM. Seule une tendance d'augmentation du risque a été montrée pour une substance active le dicamba.

Une seconde méta-analyse (El-Zaemey et coll., 2019) examine le risque d'hémopathie chez les éleveurs dans les trois cohortes. Seule la cohorte AHS montre des résultats significatifs spécifiques aux éleveurs de volaille pour le MM.

Une analyse récente de la cohorte AGRICAN (Tual et coll., 2019) indique qu'il y a un risque plus élevé de MM chez les agriculteurs ayant commencé à utiliser des pesticides sur des cultures dans les années 1960 (culture de maïs, insecticides chez les animaux). De plus, comparé à la population générale, le taux d'incidence de MM est plus élevé chez les agriculteurs qu'ils soient hommes ou femmes.

Concernant les familles de pesticides ou substances actives associées à un excès de risque de développer un MM, les résultats des études mettent en évidence une présomption moyenne à faible.

Une méta-analyse sur le glyphosate (Chang et Delzell, 2016) utilisant plusieurs études cas-témoins et deux analyses récentes de la cohorte AHS, concluent à une augmentation du risque de MM statistiquement significatif chez les agriculteurs exposés au glyphosate.

Cependant, la plus récente réanalyse de la cohorte AHS (Andreotti et coll., 2018) ne met pas en évidence cette association. Le groupe d'experts établit donc une présomption faible pour le glyphosate.

Une autre étude menée (Alavanja et coll., 2014) sur plusieurs types de famille de substances actives met en évidence une association entre l'exposition à la perméthrine et le risque de MM avec une tendance selon le nombre de jours cumulés d'exposition. L'expertise établit un lien de présomption moyen avec la perméthrine.

Aucun mécanisme d'action n'a été étudié dans la nouvelle expertise.

4. Maladie de Parkinson

a. Définition

La maladie de Parkinson est la seconde maladie neurodégénérative la plus fréquente, après celle d'Alzheimer. Elle est provoquée par la perte progressive des neurones dopaminergiques par accumulation des corps de Lewy et de l'alpha-synucléine dans une partie du cerveau, la substance noire compacte jouant un rôle majeur dans la motricité. Elle se manifeste par une akinésie, une rigidité, et des tremblements au repos.

b. Résultats de 2013

L'expertise de 2013 concluait à l'existence d'une association entre l'exposition professionnelle aux pesticides sans distinction et la maladie de parkinson. L'association est également mise en évidence pour les herbicides et insecticides.

De nombreuses publications regroupées dans la méta-analyse utilisée par le groupe d'experts sont en faveur d'une association avec les insecticides organochlorés chez les professionnels ou non.

Aucune forte présomption n'a pu être démontrée avec une substance active particulière.

c. Les nouvelles données de 2021

Depuis 2013, six nouvelles études ont été publiées sur l'exposition professionnelle donc trois études françaises.

L'étude cas-témoins PARTAGE s'intéresse à la prévalence de la maladie de Parkinson chez les affiliés de la MSA de 5 départements français (Charente-Maritime, Cote d'or, Gironde, Haute-Vienne, Mayenne). Les analyses ont été faites sur des hommes agriculteurs (exploitants et salariés) ayant utilisé des pesticides (133 cas, 298 témoins). Seules les expositions ayant eu lieu 5 ans avant l'apparition de la maladie de Parkinson ont été prises en compte.

L'association la plus forte a été mise en évidence chez les agriculteurs exposés longtemps (> 37 ans) aux pesticides avec une intensité élevée (nombre moyen d'applications annuel = 6). Cette association n'est pas observée chez les agriculteurs exposés pendant longtemps mais avec une intensité d'utilisation plus faible. Cette association est plus marquée pour les insecticides et les fongicides avec un effet plus important pour l'intensité d'utilisation que de durée. Enfin, sur toutes les cultures étudiées, les cas sont toujours plus exposés que les témoins dont l'activité principale est la viticulture.

Une seconde étude de cohorte a comparé l'incidence de la maladie de Parkinson parmi les affiliés de la MSA, par rapport aux autres régimes de l'assurance maladie afin de déterminer l'existence d'une potentielle sur-incidence de la maladie de Parkinson chez les agriculteurs français. (Kab et coll., 2017b).

Chaque année, ceux sont environ 2 500 cas (75/ 25 exploitant/salarié) et 20 000 cas incidents identifiés parmi les affiliés de la MSA et des autres régimes de l'assurance maladie. Il a été démontré que l'incidence de la maladie de Parkinson est 1,09 fois plus élevée à la MSA que dans les autres régimes. Cette différence est imputable aux exploitants, elle n'est pas observée chez les salariés. Cette incidence est donc plus élevée chez les exploitants, cela s'explique par le fait que les salariés affiliés à la MSA forme un groupe très hétérogène comprenant des ouvriers agricoles et autres travailleurs peu exposés (emploi administratif).

La cohorte AGRICAN s'est également intéressée à l'incidence de la maladie de Parkinson.

Les auteurs (Pouchieu et coll., 2018) ont étudié certaines familles de pesticides et substances actives concernées ayant un probable lien avec cette maladie : les fongicides

dithiocarbamates, les herbicides bipyridyles et un insecticide (roténone). Les cas recensés de Parkinson ont été plus souvent exposés que les témoins pour tous les types de cultures étudiées. De plus, ils ont un risque plus élevé de développer la maladie de parkinson.

En prenant en compte les substances actives une à une, 14 associations positives ont été trouvées. Parmi ces 14 substances actives, 7 sont associées positivement avec la durée d'exposition.

Ces résultats permettent de mettre en lumière deux relations à prendre en compte dans l'exposition aux pesticides et la survenue du Parkinson :

- la notion de dose-effet ;
- l'intensité de l'exposition.

Les nouvelles études publiées depuis 2013 ne permettent pas encore d'établir une forte présomption avec une substance active particulière mais suggèrent une potentielle association avec certaines classes de pesticides comme les organophosphorés, dithiocarbamates et carbamates.

L'expertise ne traite pas de mécanisme d'action.

5. Troubles cognitifs

a. Définition

La cognition est un ensemble de processus cérébraux complexes incluant la mémoire, l'attention, le jugement, le langage, le raisonnement et la compréhension.

Un certain nombre d'agents environnementaux sont capables d'altérer le fonctionnement du système nerveux central comme l'arsenic.

Le potentiel impact des pesticides est analysé en raison de la manifestation d'effets négatifs sur les fonctions cognitives à la suite d'épisodes d'intoxications aiguës aux insecticides organochlorés.

b. Résultats de 2013

L'expertise de 2013, en analysant une quarantaine d'études transversales (étude de la performance cognitive en fonction du statut oui/non à l'exposition aux pesticides), conclut à une présomption moyenne d'un lien entre exposition aux pesticides et troubles cognitifs chez les agriculteurs exposés chroniquement et d'une manière plus significative ceux ayant eu des antécédents d'intoxications aiguës.

Les troubles cognitifs observés balayent un large champ de fonctions cognitives : altération de l'attention, de la mémoire, de l'apprentissage, déficit moteur et sensorielle.

La majorité de ces études s'est intéressée aux organophosphorés du fait du mode d'action inhibant l'acétylcholinestérase que l'on peut potentiellement retrouver chez l'Homme.

c. Les nouvelles données de 2021

Plusieurs études ont mesuré les performances cognitives à distance d'un épisode d'intoxications aiguës aux pesticides.

La première étude menée en Éthiopie (Alavanja et coll., 2014), incluant 250 ouvriers agricoles (tous types de cultures), montre qu'après une intoxication aiguë, le risque de rapporter plusieurs symptômes (4 ou plus) est augmenté comparé aux témoins sans antécédent. Ce risque est d'autant plus élevé chez les agriculteurs ayant une exposition cumulée plus importante avec ou sans épisodes d'intoxications aigus.

Une analyse menée par (Starks et coll., 2012) sur la cohorte AHS montre que les agriculteurs ayant eu au moins une exposition accidentelle dans leur vie présentent une diminution de performances cognitives sur certains tests neurocomportementaux.

La cohorte française PHYTONER a réalisé un suivi détaillé de l'exposition aux organophosphorés chez les viticulteurs pendant 4 années (chez 614 sujets). Les auteurs (Blanc-Lapierre et coll., 2013) ont étudié l'association entre l'exposition aux organophosphorés et les performances cognitives. Ces performances cognitives ont été mesurées à l'aide de 9 tests neurocomportementaux. Pour les 11 organophosphorés retenus dans l'analyse, l'exposition (déjà vs. jamais) était associée à une faible performance cognitive sans relation de dose-effet.

L'association la plus forte a été observée avec le mévinphos. De plus, la diminution des performances cognitives au test du MMSE (mini mental state) est plus marquée chez les personnes exposées.

Des chercheurs (Munoz-Quezada et coll., 2016) ont réalisé une revue systématique de la littérature sur les troubles cognitifs et l'exposition de travailleurs agricoles aux organophosphorés. Au total 33 articles ont été sélectionnés (publiés entre 1975 et 2014). Différents effets cognitifs ont été recherchés. Parmi ces articles, 24 ont montré une association entre la baisse des performances neuropsychologiques et l'exposition chronique à cette famille de pesticides.

D'autres auteurs (Mackenzie Ross et coll., 2013) ont publié les résultats de leur méta-analyse étudiant la neurotoxicité à long terme des expositions professionnelles à de faibles niveaux d'organophosphorés. Ils concluent que l'exposition chronique aux organophosphorés est associée à une diminution des performances cognitives. L'étude montre plus particulièrement une altération de la mémoire de travail et d'attention, de la vitesse psychomotrice, des fonctions exécutives, et des capacités visuo-spatiales.

6. BPCO et bronchite chronique

a. Définitions

La bronchite chronique est une inflammation chronique des voies respiratoires. Elle se manifeste cliniquement par la présence d'une toux expectorante pendant au moins 3 mois par an, deux années consécutives.

La BPCO est une maladie respiratoire chronique inflammatoire caractérisée par des symptômes respiratoires (dyspnée, toux chronique, expectoration) et d'un trouble ventilatoire obstructif non complètement réversible à cause de l'apparition d'un emphysème (destruction progressive des alvéoles pulmonaires). La maladie se développe lentement avec l'apparition des premiers symptômes vers l'âge de 40-50 ans. Les personnes atteintes peuvent présenter des exacerbations (phases d'aggravations aiguës des symptômes) pouvant conduire à des hospitalisations voir même à des décès. C'est une maladie incurable, ses traitements et

sa prise en charge ne font que ralentir son évolution. Le tabagisme est responsable à 80% de l'incidence des BPCO.

b. Les nouvelles données de 2021

Une des nouveautés du rapport de 2021 comparé au précédent est l'étude des effets des pesticides sur la santé respiratoire.

Les auteurs se sont intéressés à plusieurs pathologies comme l'asthme, la BPCO, la bronchite chronique et à l'étude de l'impact sur la fonction respiratoire.

Une association entre une exposition professionnelle aux pesticides et la survenue de l'asthme et/ou d'une altération de la fonction respiratoire a été mise en évidence avec une présomption moyenne

Une forte présomption a été trouvée pour la bronchite chronique et la BPCO

Ce lien est montré par une méta-analyse (Pourhassan et coll., 2019) compilant les données de 9 cohortes représentant plus de 100 000 personnes, conclut à un impact statistiquement significatif entre l'exposition aux pesticides et le risque de BPCO ou de bronchite chronique.

Au total, 14 études de cohortes ont été recensées par le groupe d'experts, dont 6 menées en population générale et 8 en population agricole.

Ces 8 études sont menées sur les cohortes AHS, AGRICAN et une cohorte de céréaliers et montrent que les agriculteurs travaillant sur des cultures nécessitant une utilisation importante de fongicides ont un risque augmenté de symptôme respiratoire et de bronchite chronique (Rinsky et coll., 2019, Tual et coll., 2013, Baldi et coll., 2014)

Sept autres études ont comparé des personnes exposées professionnellement de manière chronique aux pesticides à des personnes non exposées et portent sur les symptômes respiratoires. Presque toutes concluent à une altération de la fonction respiratoire (symptômes respiratoires et asthme).

Beaucoup d'études ont essayé de montrer un lien avec une famille chimique ou une substance active particulière mais seulement de faibles présomptions ont été trouvées.

c. Hypothèse des mécanismes d'action mis en jeu

Les études toxicologiques se sont portées sur une vingtaine de substances actives, le but étant de trouver les mécanismes provoquant l'inflammation responsable de la BPCO.

Ainsi, les trois effets recherchés sont :

- le stress oxydatif : car il est souvent associé à une inflammation ;
- la mitotoxicité ;
- l'immuno-modulation de la réponse inflammatoire.

Parmi la vingtaine de substances actives étudiées, seuls le chlorpyrifos et la perméthrine possèdent ces trois effets.

7. Les pathologies de l'enfant

a. Pathologies cancéreuses

En France métropolitaine, le registre national des cancers de l'enfant (RNCE) recense 1 700 nouveaux cas chaque année chez les enfants de moins de 15 ans. Les principaux cancers diagnostiqués sont les leucémies aiguës, les tumeurs du SNC, les lymphomes et les tumeurs embryonnaires.

De nombreux facteurs de risques sont suspectés d'être à l'origine de ces cancers, dont l'exposition aux contaminants environnementaux tels que les pesticides.

i. Leucémie

En 2013, l'expertise collective concluait à l'existence d'une présomption forte entre l'exposition professionnelle et domestique aux pesticides (sans distinction) de la mère pendant la grossesse et le risque de leucémie (sans distinction) chez l'enfant grâce à deux méta-analyses. Elle atteste également d'une présomption forte lors d'une utilisation de pesticides pendant l'enfance.

Une première méta-analyse (Wigle et coll 2009) atteste d'un doublement du risque de leucémie chez les enfants, dont les mères sont exposées professionnellement pendant leur grossesse, comparée aux non exposés.

La seconde (Van Maele-Fabry et coll., 2010) confirme les conclusions de l'expertise en mettant en évidence une association positive lors d'une exposition professionnelle pendant la grossesse.

Depuis ces derniers résultats, quatre nouvelles méta-analyses ont été publiées confirmant les conclusions de la précédente expertise. Sur les quatre, une s'intéresse à l'exposition professionnelle tandis que les autres à l'exposition lors d'un usage domestique des pesticides (non traité ici).

Cette méta-analyse (Bailey et coll., 2014) menée par le CLIC (Childhood Leukemia International Consortium) utilise les résultats de 13 études avec 8 000 cas de leucémies aiguës et 14 000 cas témoins. Les auteurs concluent à une augmentation du risque d'apparition d'une leucémie aigüe myéloïde (LAM) chez les enfants dont la mère a été exposée professionnellement pendant sa grossesse. Cette association n'est pas retrouvée pour la leucémie aigüe lymphoblastique (LAL).

Cette méta-analyse montre également une association positive entre une exposition professionnelle du père aux pesticides un an avant la grossesse et le risque de survenue d'une LAL chez l'enfant, ce risque étant augmenté de 23% comparé au groupe de référence.

Une autre étude cas-témoins (Gunier et coll., 2017) menée en Californie entre 1995 et 2008 s'est intéressée à l'exposition professionnelle périnatale aux pesticides et la survenue de LAL chez leurs enfants. L'exposition est analysée sur une période allant d'un an avant la naissance à la troisième année de vie. Une association positive a été trouvée entre l'exposition professionnelle du père pendant cette période et le risque de leucémie aigüe lymphoblastique. Cette association n'est pas retrouvée chez la mère.

L'expertise de 2021 vient confirmer les résultats précédemment trouvés et vient apporter de nouvelles données notamment sur l'exposition professionnelle pré-conceptionnelle et une présomption moyenne avec le risque de développer une LAL chez l'enfant.

Le groupe d'experts indique qu'il est nécessaire de poursuivre les recherches afin d'approfondir ces nouveaux résultats, de trouver les potentielles familles de pesticides ou

substances actives et les mécanismes d'actions responsables de la survenue de ces hémopathies malignes.

ii. Tumeurs du système nerveux central (SNC)

L'expertise de 2013 concluait la présomption forte d'un lien entre exposition professionnelle aux pesticides du père et de la mère pendant la période prénatale et le risque de développement de tumeurs du SNC chez l'enfant. Depuis 2013, la majorité du peu d'études publiées sur le sujet s'est intéressée à l'exposition liée à un usage domestique des pesticides.

La méta-analyse (Maele-Fabry et coll., 2013) utilisée dans le rapport de 2013 fait la synthèse des résultats de 19 études publiées entre 1974 et 2010. Elle montre une augmentation du risque de survenue de tumeurs du SNC notamment des tumeurs astrogliales, et l'exposition périnatale professionnelle du père et de la mère.

Les études analysées dans le nouveau rapport de 2021 ne montrent pas d'association.

Le groupe d'experts ne change pas ses précédentes conclusions concernant l'exposition professionnelle. Cependant, les nouvelles données disponibles leur permettent de conclure qu'il existe une forte présomption entre exposition domestique aux pesticides pendant la grossesse ou durant l'enfance et la survenue de tumeurs du système nerveux central.

b. Malformations congénitales

Les périodes embryonnaires et fœtales sont des périodes particulières sensibles aux substances chimiques toxiques. Elles peuvent être responsables d'avortements spontanés de malformations congénitales, de retards de développements intra-utérins, de modifications du poids de naissance et de la durée de gestation. Ces altérations fonctionnelles affectant les nouveau-nés entraînent des pathologies ou des handicaps pendant le reste de leur vie.

L'expertise de 2013 conclut à une présomption forte entre exposition professionnelle aux pesticides pendant la grossesse et le risque de survenue de malformations congénitales.

Une méta-analyse (Romitti et coll., 2007) compile les données de 7 études et montre une augmentation du risque de fente orale (malformation) chez l'enfant à la suite d'une exposition professionnelle maternelle pendant la grossesse. Ce surrisque n'est pas retrouvé lors d'une exposition professionnelle paternelle.

D'autres études se sont intéressées à d'autres types de malformations et rapportent des résultats semblables, dont une (Lacasana et coll., 2006) montrant une association positive entre l'exposition maternelle professionnelle aux pesticides et le risque d'anencéphalie.

D'autres effets sur la grossesse et le développement de l'enfant ont été analysés dans ce rapport mais aucune autre forte présomption n'a pu être mise en évidence. Cependant, le groupe d'experts conclut à une présomption moyenne pour les morts fœtales.

Ce thème n'a pas fait le sujet d'une actualisation lors de la publication du rapport de 2021.

C. Principaux résultats de la cohorte AGRICAN : focus sur la viticulture

1. L'incidence des cancers dans la cohorte vs incidence de la population générale

Les résultats comparant l'incidence des cancers au sein de la cohorte à celle observée en population générale couvre une période allant de l'inclusion des sujets à fin 2015.

Ils nous montrent qu'il y a une sous incidence, tous cancers confondus, comparée à la population générale, mais qui reste statistiquement significative dans la cohorte pour l'ensemble des cancers chez l'homme (- 7 %) et la femme (-5 %).

Chez les hommes, nous retrouvons :

- une incidence faiblement élevée pour le cancer de la prostate ;
- une sur-incidence statistiquement significative pour le LNH (+9 %), MM (+20 %), leucémie plasmocytaire (+49 %) ;
- une sous-incidence pour les cancers de l'estomac (-14 %), digestifs, respiratoires, de l'oropharynx et de la vessie.

Chez les femmes, nous retrouvons :

- une sur-incidence à la limite de la significativité pour les LNH (+7%) et le MM (+21%) ;
- une sur-incidence pour les mélanomes cutanés (+29%) et les lymphomes plasmocytaires (+58%) ;
- une sous-incidence pour les cancers digestifs, respiratoires, du sein et de l'oropharynx ;
- une sous-incidence statistiquement significative pour les cancers de l'œsophage (-27%), du col de l'utérus (-40%) et de la vessie (-22%).

2. Focus sur la viticulture

En 2020, le groupe d'experts, en compilant toutes les données disponibles, ont fait une synthèse des résultats sur l'association entre culture ou élevage et le risque de cancer selon la localisation.

	Bovins	Chevaux	Porcins	Ovins/caprins	Volaille	Prairies	Blé-orge	Mais	Viticulture	Pommes de terre	Betteraves	Arboriculture	Pois/féverole	Colza	Tournesol	Tabac	Serres	Marâtchage
Prostate																		
Poumons									A		E	E		E				
Vessie																		
TSNC			M			G			G		M				M			
Sarcomes																		
LNH																		
MM																		
LLC																		
LDGCB																		

Tableau 5 : Synthèse des résultats sur l'association entre cultures ou élevages et le risque de cancer selon la localisation dans la cohorte AGRICAN (au 1er mai 2020)

Légende

<i>A = Adénocarcinome</i>	<i>LLC = Leucémies lymphoïdes chroniques</i>
<i>E = Carcinome</i>	<i>LNH = Lymphomes non hodgkiniens</i>
<i>G = Gliomes</i>	<i>TSNC= tumeurs du système nerveux centrale</i>
<i>M = Méningiomes</i>	<i>MM = Myélome multiple</i>
<i>LDGCB = Lymphomes diffus à a grandes cellules B</i>	

Les cases gris foncé indiquent une augmentation de risque associé à l'activité agricole pour le cancer concerné, les gris clair une diminution du risque et les blanches une absence du risque.

Si nous nous intéressons plus particulièrement à la viticulture, d'après les résultats, elle est associée positivement à une augmentation de risque de certains cancers et l'utilisation de pesticides qui sont :

- adénocarcinomes pulmonaires ;
- gliomes (tumeurs du SNC) ;
- lymphomes non hodgkiniens ;
- myélome multiple ;
- leucémie lymphoïde chronique ;
- lymphomes diffus à grandes cellules B.

D'autres études publiées ont analysé la prévalence de certaines pathologies non cancéreuses en lien avec l'activité agricole dans la cohorte AGRICAN.

	Bovins	Chevaux	Porcins	Ovins/caprins	Volaille	Prairies	Blé-orge	Maïs	Viticulture	Pommes de terre	Betteraves	Arboriculture	Pois/féverole	Colza	Tournesol	Tabac	Serres	Marachage
BC	■								■									
Asthme		■				■			■		■	■					■	
Parkinson	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	NA	NA

Tableau 6 : Synthèse des résultats sur l'association entre l'exercice de différentes activités agricoles et le risque de pathologie non cancéreuse dans la cohorte AGRICAN

Légende

Les cases gris foncé indiquent une augmentation de risque associé à l'activité agricole pour le cancer concerné, les gris clair une diminution du risque et les blanches une absence du risque.

NA = Non applicable

BC = Bronchite chronique

La viticulture est ici associée à une augmentation de risque d'asthme et de maladie de Parkinson.

Ainsi, les analyses internes menées sur la cohorte AGRICAN ont permis de mettre en évidence des associations positives entre toutes les cultures, élevages et un surrisque de développer un cancer (17 localisations possibles, cancers spécifiques et sous types histologiques). Ces excès de risque, d'une manière générale, sont associés à une exposition directe aux pesticides sur les cultures ou à une exposition indirecte par le contact avec les végétaux lors des récoltes.

D. Revue de la littérature de 2018 à aujourd'hui

Cette revue de la littérature a pour objectif d'actualiser les connaissances disponibles sur l'exposition professionnelle aux pesticides et leurs effets sur la santé, de 2018 (date du premier fond documentaire complété) à aujourd'hui et de s'intéresser aux pathologies non traitées par la dernière expertise de l'INSERM. Elle a été réalisée conformément aux lignes directrices PRISMA (norme de réalisation de revue systématique de la littérature).

1. Matériel et méthode

Pour constituer la revue de la littérature, les recherches bibliographiques ont été effectuées avec PubMed, principal moteur de recherche de données scientifiques de médecine et de biologie.

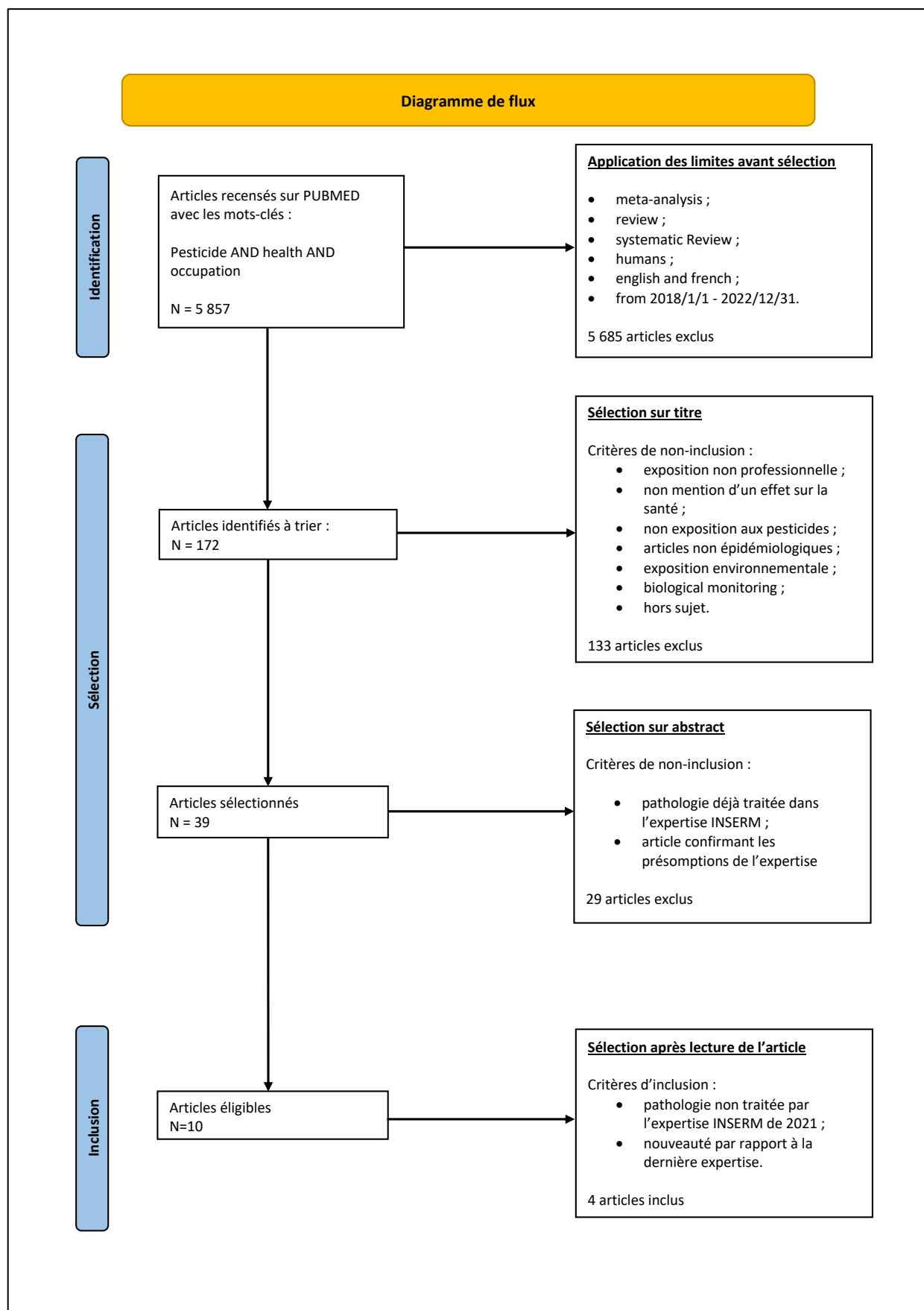
L'interrogation de la base de données s'est faite à l'aide de l'algorithme suivant : « *Pesticide AND Heath AND occupation* ». Au total 5 857 articles ont été recensés.

Nous avons précédemment utilisé d'autres algorithmes :

- (pesticides or agrochemicals) and occupational exposure and (health effect or health outcome or health or disease) and (vine* or wine*) ;
- pesticides and exposure and vineyard workers not farm.

Les résultats n'ont pas répondu à nos attentes.

Figure 28 : Diagramme de flux



Afin d'affiner les résultats, nous avons ajouté des limites grâce aux outils d'automatisation (voir diagramme de flux ci-dessus). Au total 5 685 articles ont été exclus.

Nous avons ensuite réalisé deux étapes de tri afin de ne sélectionner que les articles d'intérêt. La première étape consistait à lire tous les titres des articles et d'en exclure ceux qui ne mentionnent pas :

- une exposition professionnelle ;
- un effet sur la sante ;
- de pesticides.

133 articles sont exclus après cette première étape.

La seconde étape consistait à lire les abstracts des 39 articles restants et d'en exclure ceux :

- mentionnant une pathologie déjà traitée par l'expertise de l'INSERM ;
- confirmant les présomptions existantes de l'expertise de l'INSERM.

29 articles sont exclus.

La dernière étape de sélection consistait à lire entièrement les 10 articles éligibles et de ne garder que ceux :

- mentionnant une pathologie non traité par l'expertise de 2021 ;
- apportant une nouveauté par rapport à la dernière expertise.

(Voir tableau des résultats ci-dessous)

Tableau 7 : Articles sélectionnés après lecture de l'abstract

Auteurs	Titre	Pathologie traitée	Principaux résultats
Lamat et al. (2022)	Metabolic syndrome and pesticides: A systematic review and meta-analysis	Syndrome métabolique	Augmentation du risque de syndrome métabolique de 30 %.
Togawa et al. (2021)	Cancer incidence in agricultural workers: Findings from an international consortium of agricultural cohort studies (AGRICOH).	Cancers de différentes localisations	Les agriculteurs présentent un risque élevé de cancer de la prostate, de myélome multiple (femme) et de mélanome de la peau (femme) par rapport à la population générale mais un risque plus faible de divers cancers.
He et al (2022)	The relationship between pesticide exposure during critical neurodevelopment and autism spectrum disorder: A narrative review	Troubles du spectre autistique	Lien probable entre expositions pendant la période prénatale des parents et troubles autistique de l'enfant.
Karalexi et al. (2021)	Exposure to pesticides and childhood leukemia risk: A systematic review and meta-analysis	Leucémie	Pour les expositions professionnelles, l'exposition parentale, et plus particulièrement paternelle, aux pesticides est significativement associée à un risque accru de LA.
De Graaf et al (2022)	Occupational pesticide exposure, cancer and chronic neurological disorders: A systematic review of epidemiological studies in greenspace workers.	Troubles neurologiques chroniques	Un risque élevé a été trouvé pour plusieurs sites de cancer et de maladie de Parkinson.
Fucic et al (2021)	Reproductive Health Risks Associated with Occupational and Environmental Exposure to Pesticides.	Troubles de la santé fertilité	Les pesticides les plus fréquemment étudiés et présentant des associations avec la fertilité humaine sont les organochlorés et leurs mélanges.
Match et al (2021)	Association between pesticide exposure and colorectal cancer risk and incidence: A systematic review.	Cancer colorectal	39 études montrent des associations positives et 41 montrent des associations inverses lors de la comparaison entre l'exposition aux pesticides et le risque de cancer colorectal.
Prudente et al (2018)	Evidence of risks of renal function reduction due to occupational exposure to agrochemicals: A systematic review.	Maladie rénale chronique	Augmentation de la prévalence et du risque de lésions rénales dues à l'exposition professionnelle des travailleurs agricoles et sur leur association avec l'exposition à des produits agrochimiques.
Wilke et al (2019)	Chronic kidney disease in agricultural communities	Maladie rénale chronique	Les facteurs de risques environnementaux se combinent aux facteurs de risque agro-environnementaux pour augmenter le risque de néphropathie toxique.
Curl et al (2020)	Synthetic Pesticides and Health in Vulnerable Populations: Agricultural Workers.	Cancers de différentes localisations	L'exposition aux pesticides chez les travailleurs agricoles a été liée à certains cancers, à des lésions de l'ADN, au stress oxydatif, à des troubles neurologiques, ainsi qu'à des effets sur les voies respiratoires, le métabolisme et la thyroïde.

Au total, 4 articles sont éligibles en utilisant ces deux différents critères d'inclusion (couleur verte sur le tableau ci-dessus). Ceux-ci traitent des pathologies suivantes :

- syndrome métabolique ;
- troubles de la fertilité ;
- cancer colorectal ;
- atteintes rénales.

2 articles seront exclus de notre revue de la littérature (couleur orange sur le tableau ci-dessus). En effets, ils étudient l'exposition environnementale aux pesticides et non l'exposition professionnelle.

2. Résultats

a. Syndrome métabolique

i. Définition

Le syndrome métabolique (43) est un ensemble de facteurs de risques métaboliques qui augmentent le risque de maladies cardiovasculaires, tels que l'hypertension artérielle, le diabète de type 2, l'obésité abdominale, la dyslipidémie et l'insulino-résistance.

Le syndrome métabolique est défini comme la présence d'au moins trois des critères suivants :

- une obésité abdominale ;
- un taux de cholestérol HDL bas ;
- une hypertension artérielle ;
- une glycémie élevée à jeun.

ii. Matériel et méthode

Lamat et al. (44) ont réalisé en 2022 une revue systématique de la littérature et une méta-analyse au sujet du syndrome métabolique et des pesticides. D'après les auteurs, une grande partie des pesticides sont des composés lipophiles capables de s'accumuler dans les tissus adipeux. Ils partent du postulat que le syndrome métabolique est fortement lié à l'adiposité viscérale. L'influence de celle-ci peut être un facteur très important dans les effets de l'exposition aux pesticides sur ce syndrome.

Leurs recherches se sont effectuées sur différentes bases de données bibliographiques et ont permis de recenser plus de 8 000 articles. 12 études ont été sélectionnées pour leur revue systématique. Au total, ce sont 6 789 sujets qui ont été inclus dont 1 162 agriculteurs issus d'une cohorte coréenne.

Parmi ces 12 études :

- 8 ont pour objectif premier d'analyser l'association entre pesticides et l'incidence/prévalence du syndrome métabolique ;
- 4 études font cette analyse secondairement à leur objectif premier ;
- 10 n'évaluent que les pesticides ;
- 2 prennent en compte l'exposition aux autres polluants environnementaux.

Pour mesurer l'exposition, toutes les études utilisent des techniques de chromatographie en phase gazeuse et de spectrométrie de masse afin de doser la concentration en pesticides dans le plasma, le sérum et le sang. Toutes les études ont utilisé des échantillons de plasma et de sérum pour mesurer les paramètres biologiques du syndrome métabolique (glycémie, HDL cholestérol et triglycérides).

iii. Résultats

Les résultats de cette méta-analyse montrent que l'exposition globale aux pesticides et à leurs contaminants augmente le risque de syndrome métabolique de 46%. Les pesticides les plus incriminés sont issus de la famille des organochlorés, ils augmenteraient le risque de 23% en moyenne. Aucune autre donnée n'est disponible pour d'autres classes comme les organophosphorés, carbamates, pyréthrinoïdes et triazines.

Un indice de masse corporelle et un tour de taille augmenté diminuent le risque de syndrome métabolique. Cette relation, selon les auteurs, serait liée au stockage des pesticides dans le tissu adipeux. Aucune relation de dose-effet n'a été montrée.

iv. Discussion et conclusion

Les auteurs expliquent que l'utilisation des pesticides serait associée à une augmentation du risque cardiovasculaire (diabète, infarctus du myocarde et obésité). Ce risque pourrait être

expliqué par le fait que le syndrome métabolique, étant un état prédiabétique, participerait au développement du risque cardiovasculaire.

Les limites décrites par les auteurs sont un faible nombre d'études utilisées avec, pour certaines d'entre elles, une analyse sur population ciblée, non représentative de la population générale. De plus, certaines d'entre elles ont évalué l'association entre l'exposition aux pesticides et le syndrome métabolique comme objectif secondaire, ce qui a nécessité des tests statistiques supplémentaires susceptibles de générer des associations faussement positives.

b. Troubles de la fertilité

i. Matériel et méthode

Fucic et al (45) ont réalisé une revue de la littérature sur les troubles de la fertilité associés à l'exposition professionnelle et environnementale aux pesticides.

Ils ont pour objectif de synthétiser les connaissances disponibles de 2000 à 2020, de mettre en lumière les nouvelles découvertes et d'interpréter les mécanismes qui peuvent lier l'utilisation de pesticides à des problèmes d'infertilités, de maturation sexuelle anormale, et de complications de la grossesse résultant d'une exposition professionnelle, environnementale ou transplacentaire.

Au total une centaine d'articles scientifiques a été recueillie :

- 24 concernant l'infertilité féminine ;
- 31 concernant l'infertilité masculine ;
- 32 concernant une exposition transplacentaire ;
- 20 concernant la susceptibilité génétique (*non traitée dans cette thèse*).

ii. Résultats

○ Effets sur la fertilité féminine :

Plusieurs études se sont intéressées aux risques d'avortement spontané. La première étudie l'exposition aux pesticides et le risque d'avortement spontané chez les femmes d'applicateurs de pesticides américains. Les résultats montrent une augmentation modeste mais significative du risque de fausse couche chez les conjointes d'applicateurs de fongicides.

Une seconde étude menée chez des femmes d'Amérique du Sud conclut à une augmentation de ce risque lors d'une exposition professionnelle durant les trois premiers mois de la grossesse.

○ Effets sur la fertilité masculine :

L'exposition professionnelle aux pesticides a été bien documentée dans plusieurs communautés agricoles à travers le monde.

Une étude rétrospective menée sur 10 ans chez des agriculteurs camerounais montre une diminution de la qualité du sperme chez les hommes de 50 ans.

Une autre étude menée sur des agriculteurs birmans exposés à différents types de pesticides a montré une diminution du nombre de spermatozoïdes pendant la période de croissance végétative par rapport aux périodes sans croissance. Pendant la période de croissance, les agriculteurs étaient activement exposés aux organophosphorés.

D'une manière générale, les auteurs concluent que les hommes agriculteurs présentent des qualités de sperme perturbées, des taux sériques de testostérone et de LH plus faibles, ce qui peut être corrélé à l'exposition aux pesticides.

○ Impact de l'exposition transplacentaire :

L'exposition transplacentaire dépend de plusieurs paramètres physico-chimiques des pesticides comme le poids moléculaire, la lipophilie et la polarité.

Cette exposition peut causer :

- une précocité du développement pubertaire (développement mammaire) chez les filles et une diminution du volume testiculaire et de la taille du pénis chez les garçons pour des mères exposées professionnellement très tôt dans leur grossesse ;
- une perturbation des hormones sexuelles chez les nouveau-nés a été signalée en association avec l'exposition maternelle aux pesticides ;
- une augmentation du risque de cryptorchidie (défaut de migration d'un testicule), hypospadias (malformation de l'urètre) et micropénis chez les nouveau-nés des parents exposés professionnellement.

iii. Discussion et conclusion

Les résultats de cette revue nous ont montré que plusieurs études épidémiologiques rapportent des associations statistiquement significatives entre les troubles de la reproduction et l'exposition aux pesticides.

Les auteurs attestent que la majorité des recherches effectuées jusqu'à présent ont porté sur un ou quelques pesticides spécifiques. Peu de données sont disponibles pour évaluer les effets possibles sur la reproduction de mélanges complexes de pesticides actuels, interdits et nouveaux ainsi que les interactions potentielles avec d'autres types de perturbateurs endocriniens. De plus, ils ont mis en évidence que les polymorphismes génétiques pourraient jouer un rôle important dans la susceptibilité aux effets néfastes de l'exposition aux pesticides.

Sélectionner ce thème de la santé reproductrice était essentiel car d'une part, il n'est pas systématiquement intégré aux programmes de surveillance de la santé au travail, et d'autre part, il n'a pas fait l'objet d'une mise à jour des connaissances dans l'expertise de 2021 de l'INSERM (préalablement traitée dans celle de 2013).

c. Cancer colorectal

i. Définition

Le cancer du côlon (46) se caractérise par une croissance incontrôlée et anarchique des cellules qui recouvrent la paroi interne du côlon. Cette maladie résulte de la transformation d'une cellule normale en une cellule cancéreuse qui se multiplie de manière excessive, conduisant à la formation d'une tumeur maligne.

ii. Matériel et méthode

Matich et al (47) ont réalisé une revue systématique de la littérature sur l'association entre l'exposition aux pesticides et le risque d'incidence du cancer colorectal. Beaucoup d'articles disponibles dans la littérature ne sont pas concluants sur ce sujet.

Au total, 139 études portant sur des agriculteurs, des applicateurs de pesticides, des travailleurs de la fabrication de pesticides, de la lutte antiparasitaire, des conjoints d'agriculteurs, des résidents agricoles, des populations rurales, des anciens combattants

coréens ayant participé à la guerre du Vietnam et des personnes ayant consommé des aliments susceptibles de contenir des résidus de pesticides issus de 21 pays ont été inclus.

iii. Résultats

Dans un premier temps, ils présentent les résultats des études analysant l'association entre l'exposition à un certain type de pesticides et une augmentation de trois cancers à savoir, le cancer du côlon, du rectum et colorectal (48 sur 139).

Au total, l'exposition à une dizaine de substances actives, issues de famille de pesticides différentes est associée à une augmentation de l'incidence pour chacun des trois cancers.

Dans un second temps ils se sont intéressés aux études analysant l'exposition environnementale ou professionnelle aux pesticides et l'augmentation de l'incidence du risque (91 sur 139). Les résultats ne sont pas unanimes. Sur les 91 études :

- 39 études trouvent une augmentation significative du risque pour les trois cancers ;
- 41 trouvent une association inverse.

iv. Discussion et conclusion

Les auteurs ne peuvent formuler une conclusion sur les liens entre l'exposition aux pesticides et le risque de développer un cancer du côlon, du rectum ou un cancer colorectal.

Cependant, ils ont pu identifier les pesticides spécifiques les plus préoccupants nécessitant une recherche plus approfondie quant à leurs impacts sur les risques des cancers étudiés.

Une des limites soulevées par les auteurs est le peu d'études utilisant des mesures d'échantillons biologiques pour étudier le risque de cancer colorectal à partir de la mesure directe des niveaux de pesticides et de leurs métabolites dans des échantillons humains.

d. Trouble de la fonction rénale et maladie rénale chronique

i. Définition

La maladie rénale chronique (MRC) se définit par une diminution progressive de la fonction rénale pouvant entraîner une accumulation liquide et de déchet biologique dans le corps. Des complications graves peuvent survenir telles que des déséquilibres électrolytiques, une pression artérielle élevée et des problèmes osseux. Cette maladie peut être secondaire à un

diabète, une HTA, une maladie auto-immune, des infections rénales et des obstructions des voies urinaires. (48)

ii. Matériel et méthode

Prudente et al (49) ont réalisé une revue systématique de la littérature visant à rassembler des preuves du risque de modifications rénales induites par l'exposition professionnelle aux pesticides. La recherche sur les différents moteurs de recherche bibliographique a permis de recenser 1 109 articles dont 11 sélectionnés dans cette étude.

La plupart des participants de ces études sont des hommes adultes agriculteurs travaillant dans la culture de la pomme de terre, l'horticulture, la canne à sucre et le riz, majoritairement exposés aux organophosphorés et aux carbamates.

iii. Résultats

8 des 11 articles ont mis en évidence des effets sur la fonction rénale, dont voici quelques résultats :

- une première étude a été menée sur 305 patients d'un hôpital dont 125 cas diagnostiqués avec une MRC. Une centaine de cas était des agriculteurs et présentait un risque plus élevé de développer la maladie. 86 d'entre eux ont utilisé des pesticides et ont montré un lien avec le développement de cette maladie en particulier avec les organophosphorés ;
- une seconde étude a évalué les principaux facteurs de risques associés à la MRC sur des agriculteurs du Salvador. Parmi les facteurs étudiés, 33,1 % sont liés au contact avec des pesticides ;
- une dernière étude réalisée sur 106 agriculteurs montre que l'exposition cumulée aux pesticides diminue les niveaux sanguins de créatinine (marqueurs de diminution de la fonction rénale) et une augmentation des niveaux de phosphore (marqueurs de l'insuffisance rénale) chez 60% de l'échantillon.

iv. Discussion et conclusion

En synthétisant les résultats de toutes les études, les auteurs ont montré que les travailleurs agricoles ont un risque plus élevé d'altérations de la fonction rénale.

Ce risque est lié à divers pesticides notamment aux organophosphorés et aux carbamates.

Les pesticides et leurs métabolites sont, d'une manière générale, éliminés par voie rénale dans l'urine. S'ils sont néphrotoxiques, ils peuvent à terme donner des lésions aiguës ou chroniques se manifestant par une maladie rénale chronique.

3. Discussion

Une des faiblesses de cette revue de la littérature est que la majorité des études utilisées dans ces articles analyse l'exposition qu'à un seul type de pesticide. Aucune ne s'intéresse à l'exposition cumulée de plusieurs substances actives. Nous avons donc peu d'informations sur un potentiel « effet cocktail » sur la santé.

Certaines études sélectionnées prennent en considération l'exposition environnementale et pas seulement l'exposition professionnelle, qui est le sujet premier de cette revue de la littérature. Les résultats peuvent donc être biaisés.

En utilisant les différents critères établis par le groupe d'experts de l'INSERM, il est difficile d'établir une forte présomption avec les pathologies étudiées dans cette revue. Cependant nous pouvons les classer dans les autres niveaux de présomption :

- présomption moyenne (au moins une étude montrant une association statistiquement significative) :
 - syndrome métabolique ;
 - troubles de la santé reproductrice ;
 - maladie rénale chronique.
- présomption faible (pas de puissance statistique suffisante pour montrer l'existence d'une association) : cancer colorectal (résultats incohérents).

Nos précédentes tentatives d'élaboration d'algorithme de recherche bibliographique, centrées sur l'exposition des viticulteurs ont été infructueuses. Les résultats étaient d'une part, pas assez suffisants pour réaliser une revue de la littérature, nous n'obtenions qu'une centaine d'articles (avant application des filtres et étapes de sélection). D'autre part, ils étaient incohérents avec nos attentes. La majorité des articles analyse l'exposition des

agriculteurs et non des viticulteurs comme nous le souhaitions. Ainsi, notre algorithme final, comme celui de l'expertise de l'INSERM, s'intéresse à l'exposition des agriculteurs d'une manière générale.

Nous pouvons donc faire un parallèle entre les effets sur la santé obtenus à la suite d'une exposition professionnelle à une famille de pesticides ou à une substance active utilisée en agriculture comme en viticulture.

Parmi les textes exclus ne mentionnant pas d'effets sur la santé, un petit nombre d'articles s'est intéressé à l'analyse des mécanismes d'action provoquant des dommages à l'ADN par les pesticides. Ils concluent que certains pesticides ainsi que leurs métabolites peuvent avoir des effets génotoxiques chez l'homme et que les travailleurs exposés présentent plus de dommages à l'ADN que les non exposés. Ces dommages causés à l'ADN pourraient être à l'origine des mécanismes de l'apparition des pathologies cancéreuses et/ou des effets sur la santé (défaillance d'un système hormonal, d'un organe etc...). De part ces études, les auteurs ont ouvert de nouveaux champs de recherche à afin de confirmer leurs hypothèses.

Dans cette revue de la littérature 3 articles (non sélectionnés) abordent le thème de la prévention à l'exposition des pesticides en milieu agricole, ils étudient :

- l'efficacité des interventions visant à promouvoir la sécurité des pesticides et à réduire l'exposition aux pesticides chez les agriculteurs et les travailleurs agricoles. (50)
- les interventions visant à réduire l'exposition aux pesticides dans le secteur agricole en Afrique. (51)
- l'efficacité des interventions éducatives visant les connaissances, le comportement et la perception des risques des travailleurs agricoles pour réduire le risque d'exposition aux pesticides. (52)

Les résultats de ces trois études nous montrent que des interventions éducatives et comportementales ont des effets positifs sur les façons de travailler. Ces interventions menées sur les agriculteurs et leurs familles ont plus de succès.

Cependant, il apparaît toujours difficile de modifier le comportement des agriculteurs et des travailleurs agricoles. En effet dans certains cas, de nombreuses recommandations de protections ne sont jamais adoptées.

Les auteurs indiquent qu'il est nécessaire de créer et de mettre en place des stratégies de prévention de santé publique à long terme afin de réduire l'exposition aux pesticides en :

- renforçant les capacités des agences de réglementation soutenues par des politiques fondées sur des données probantes ;
- en instaurant de la formation continue le long de la chaîne d'approvisionnement des pesticides ;
- rendre accessible les données scientifiques ;
- la mise en place de réseaux efficaces de communication sur les risques traduisant les données scientifiques disponibles pour les agriculteurs.

Ces trois études concluent toutes que d'une manière générale, les méthodes de prévention visant à réduire l'utilisation des pesticides ne sont pas bien explorées. La majorité des articles disponibles dans la littérature ne s'intéresse qu'à des interventions éducatives et comportementales. Les effets des législations (application des réglementations), les interventions techniques et technologiques (amélioration des machines agricoles) ne font pas encore l'objet de recherche.

4. Conclusion

Cette revue de la littérature nous a permis de mettre en évidence de nouveaux liens entre l'exposition professionnelle aux pesticides (sauf pour le trouble du spectre autistique) et l'augmentation du risque de certains troubles et pathologies non traités dans l'expertise de l'INSERM publiée en 2021 :

- le syndrome métabolique ;
- le cancer colorectal ;
- la maladie rénale chronique ;
- les troubles de la fertilité.

IV/ La maladie professionnelle en France

A. Les tableaux de maladie professionnelle

1. Création des tableaux

Une maladie professionnelle est définie comme une atteinte à la santé dont l'expression peut être retardée par rapport à l'exposition plus ou moins longue à un risque physique, chimique, psychique ou biologique lors de l'exercice professionnel. En France, une fois reconnue et déclarée elle donne droit à des prestations sociales.

Les critères pour qu'une maladie professionnelle soit prise en charge, sont définis par la sécurité sociale et regroupés dans un texte de synthèse sous le nom de Tableau de Maladie Professionnelle.

Il existe deux types de tableau :

- le tableau du régime général : concerne les travailleurs salariés du secteur privé, créé en 1919 et recense 123 tableaux mentionnant une maladie professionnelle ;
- le tableau du régime agricole : concerne les salariés et les exploitants agricoles créé en 1955, il recense 69 tableaux mentionnant une maladie professionnelle.

2. Inscription des maladies et révisions des tableaux.

Depuis leurs créations, les tableaux des maladies professionnelles sont régulièrement modifiés par décret en Conseil d'État après consultation du Conseil d'orientation des conditions de travail (COCT) pour le régime général et Commission supérieure des maladies professionnelles en agriculture (COSMAP) pour le régime agricole.

Le COCT est une instance d'orientation des politiques publiques, en matière de prévention des risques professionnels et en promotion de la santé au travail.

La commission spécialisée n°4 (CS4) du COCT est composée de plusieurs partenaires sociaux représentant les salariés et employeurs, d'associations de victimes, caisses d'assurances maladies et d'organismes de prévention. Elle a pour rôle de préparer et rendre des avis sur la reconnaissance des maladies professionnelles.

Pour faire évoluer les différents tableaux en fonction de l'évolution des connaissances scientifiques et des pratiques professionnelles, l'État fait appel à l'Agence nationale de

sécurité sanitaire de l'alimentation de l'environnement et du travail (ANSES) en lui confiant la mission de mener de multiples expertises caractérisant le potentiel lien entre exposition professionnelle et effet sur la santé. (53,54)

Ainsi le décret n° 2022-573, du 19 avril 2022 du livre IV du code de la sécurité sociale (55) complète les tableaux des maladies professionnelles en y inscrivant les cancers de la prostate provoqués par l'exposition aux pesticides.

3. Constitution des tableaux

Tableau 8 : exemple d'un tableau de maladie professionnelle

Cancer de la prostate provoqué par les pesticides		
Date de création : Décret du 20 décembre 2021 Dernière mise à jour : -		
DÉSIGNATION DES MALADIES	DÉLAI DE PRISE EN CHARGE	LISTE INDICATIVE DES PRINCIPAUX TRAVAUX SUSCEPTIBLES DE PROVOQUER CES MALADIES
Cancer de la prostate	40 ans (sous réserve d'une durée d'exposition de 10 ans)	Travaux exposant habituellement aux pesticides : - lors de la manipulation ou l'emploi de ces produits, par contact ou par inhalation ; - par contact avec les cultures, les surfaces, les animaux traités ou lors de l'entretien des machines destinées à l'application des pesticides.
1. Le terme "pesticides" se rapporte aux produits à usages agricoles et aux produits destinés à l'entretien des espaces verts (produits phytosanitaires ou produits phytopharmaceutiques) ainsi qu'aux biocides et aux antiparasitaires vétérinaires, qu'ils soient autorisés ou non au moment de la demande.		

Chaque tableau est scindé en trois parties (voir ci-dessus) :

- **caractérisation de la maladie** : correspondant à l'intitulé exact de la maladie avec plus ou moins la confirmation de celle-ci par des examens complémentaires (56) ;
- **délai de prise en charge** : correspondant au délai maximal entre l'arrêt de l'activité par le salarié exposé au risque et la déclaration de la maladie professionnelle. Il est d'une durée variable allant d'une semaine (pour une rhinite allergique ou un asthme) à plusieurs dizaines d'années (pour les cancers). Dans certains cas il est indiqué en plus une durée minimale d'exposition au risque. Hors de ce délai d'exposition il ne sera pas possible d'être éligible à une déclaration en maladie professionnelle ;
- **travaux susceptibles de provoquer la maladie** : correspondant à une liste limitative de tâche durant lesquelles le travailleur est exposé aux risques supposés provoquer la maladie mentionnée dans le tableau.

4. Tableaux liés aux pesticides

Au total, tous régimes confondus, 17 tableaux font mention de maladies professionnelles liées aux pesticides. Dans ces différents tableaux sont considérés comme pesticides les produits à usages agricoles et les produits destinés à l'entretien des espaces verts (produits phytosanitaires ou produits phytopharmaceutiques) ainsi qu'aux biocides et aux antiparasitaires vétérinaires, qu'ils soient autorisés ou non au moment de la demande.

Tableau 9 : tableaux des maladies professionnelles liés à l'exposition des pesticides

TABLEAU	TITRE ABRÉGÉ
RG 5	Affections professionnelles liées au contact avec le phosphore et le sesquisulfure de phosphore
RG 14	Affections provoquées par les dérivés nitrés du phénol, le pentachlorophénol, les pentachlorophénates et les dérivés halogénés de l'hydroxybenzotrile
RG 15	Affections provoquées par les amines aromatiques, leurs sels et leurs dérivés
RG 15 BIS	Affections de mécanisme allergique provoquées par les amines aromatiques, leurs sels, leurs dérivés
RG 20	Affections professionnelles provoquées par l'arsenic et ses composés minéraux
RG 20 BIS	Cancer bronchique primitif provoqué par l'inhalation de poussières ou de vapeurs arsenicales
RG 34	Organophosphorés anticholinestérasiques, phosphoramides et carbamates hétérocycliques anticholinestérasiques
RG 74	Affections professionnelles provoquées par le furfural et l'alcool furfurylique
RG 102	Cancer de la prostate provoqué par les pesticides
RA 8	Sulfocarbonisme professionnel
RA 10	Affections provoquées par l'arsenic et ses composés minéraux
RA 11	Organophosphorés anticholinestérasiques, phosphoramides anticholinestérasiques et carbamates anticholinestérasiques.
RA 13	Affections provoquées par les dérivés nitrés du phénol, le pentachlorophénol, les pentachlorophénates et les dérivés halogénés de l'hydroxybenzotrile
RA 23	Intoxication professionnelle par le bromure de méthyle
RA 58	Maladie de Parkinson provoquée par les pesticides
RA 59	Hémopathies malignes provoquées par les pesticides
RA 61	Cancer de la prostate provoqué par les pesticides

Légende :

- *Bleu : régime général*
- *Vert : régime agricole*

B. La reconnaissance en maladie professionnelle

1. Fonctionnement

Il existe deux possibilités pour faire reconnaître sa maladie comme étant d'origine professionnelle :

- si la maladie est inscrite aux tableaux et que toutes les conditions sont strictement remplies par le salarié la reconnaissance est automatique. Cependant, il faut avoir été exposé au risque et en apporter les preuves, c'est à dire les faire constater par un médecin dans les délais de prises en charge et avoir réalisé les examens spécifiques mentionnés dans les tableaux ;
- dans le cas contraire, il existe une possibilité de reconnaissance :
 - pour les maladies inscrites au tableau, si les conditions ne sont pas toutes strictement remplies, la déclaration peut se faire si un lien direct est établi avec le travail de la victime ;
 - pour les maladies non inscrites au tableau, il doit être établi qu'elles sont causées par le travail de la victime et qu'elles entraînent un décès ou une incapacité permanente d'au moins 25%.

2. Prestations sociales et indemnisations

Une fois que l'organisme de sécurité sociale a reconnu le caractère professionnel d'une maladie, il prendra en charge à 100% les soins médicaux, chirurgicaux, frais de biologie médicale et de pharmacie.

Lorsque qu'un travailleur est contraint d'arrêter son activité professionnelle en raison d'une maladie professionnelle, il a droit à des indemnités journalières afin de pallier la perte de revenu subie.

C. Statistiques françaises

1. Régime général de l'assurance maladie

D'après les derniers chiffres publiés par l'assurance maladie concernant le régime général sur l'année 2021 (57), 46 448 nouveaux cas de maladies professionnelles pris en charge ont été enregistrés. Les tableaux concernant les troubles musculo squelettiques arrivent en première position. Les autres tableaux très représentés sont :

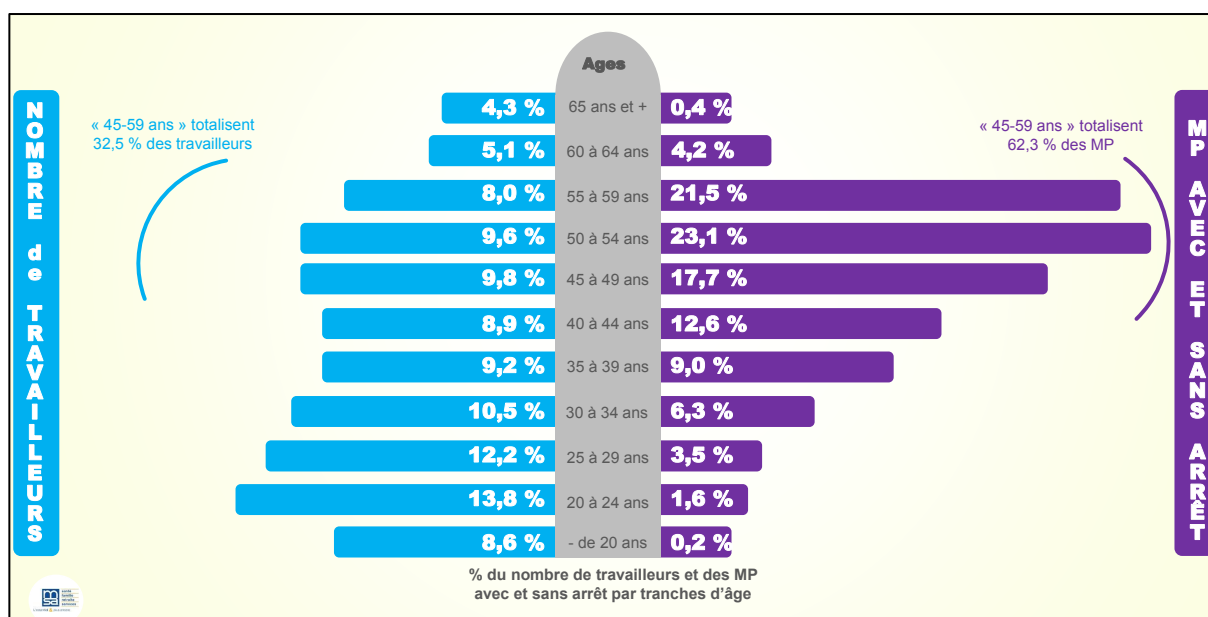
- atteintes auditives provoquées par les bruits lésionnels ;
- lésions eczématiformes de mécanisme allergique ;
- rhinites et asthmes professionnels ;
- affections consécutives à l'inhalation de poussières minérales hors cancer ;
- maladies liées à des agents infectieux ou parasitaires, contractées en milieu d'hospitalisation et d'hospitalisation à domicile ;
- insuffisance respiratoire aiguë par infection à Sars-COV-2.

2. Régime agricole de la MSA

En 2022, la MSA publie les résultats de son étude sur les accidents du travail et maladies professionnelles des salariés de la production agricole sous le régime agricole, sur la période de 2015 à 2019 (58).

Au total, il a été recensé 528 000 salariés dans la production agricole en France, soit 44,9% de la composition du régime agricole. Sur cette période, le nombre de travailleurs de cette branche a augmenté de 6,5%.

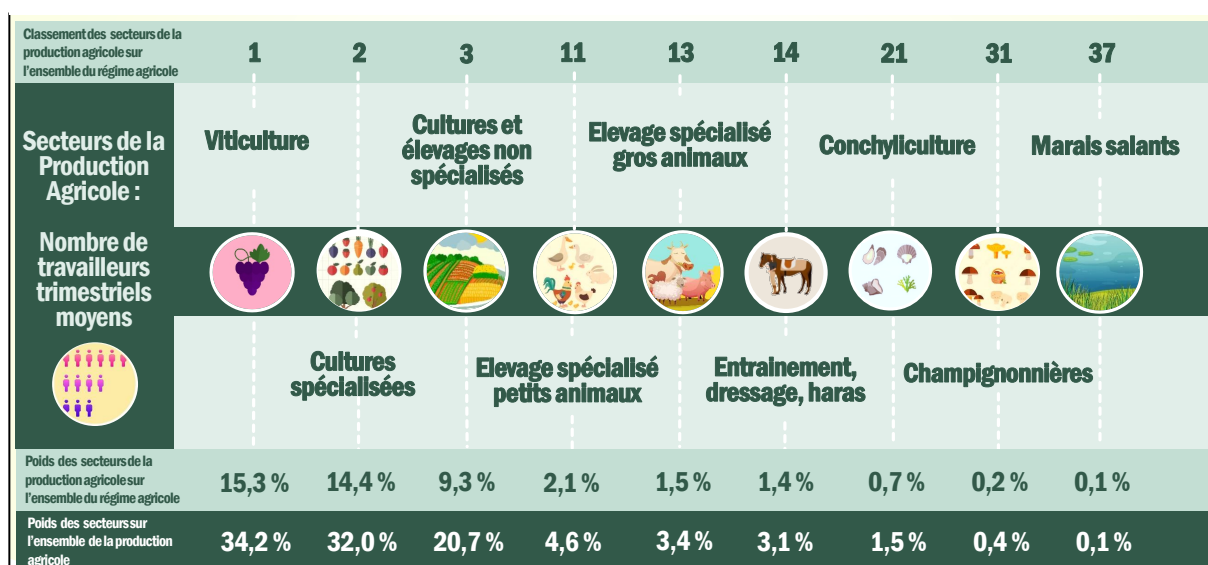
Figure 29 : Caractéristiques selon l'âge des salariés production agricole victimes de maladies professionnelles



Les hommes représentent 64,9% de la population et les femmes 35,1%. 52,4% des maladies professionnelles concernent les hommes contre 47,6% pour les femmes. Cependant, les femmes sont en moyenne 2 fois plus touchées, avec pour incidence 4,7 contre 2,3 pour les hommes.

La tranche des 45-59 ans totalise 32,5% des travailleurs mais représente 62,5% des maladies professionnelles tous types confondus.

Figure 30 : Classement des secteurs de la production agricole par importance de leur population de travailleurs au Régime Agricole



La viticulture est le premier secteur d'activité de la production agricole du régime agricole, elle représente 15,3% de la masse salariale de la production agricole. Elle est suivie par la culture spécialisée (14,4%) et la culture et élevage non spécialisé.

La Nouvelle-Aquitaine emploie 19,4% des travailleurs dans la production agricole, elle est la première région de France. Cependant, elle concentre 38,8% des maladies professionnelles (avec ou sans arrêt maladie) des salariés.

Figure 31 : Carte de la répartition régionale des maladies professionnelles des salariés de la production agricole

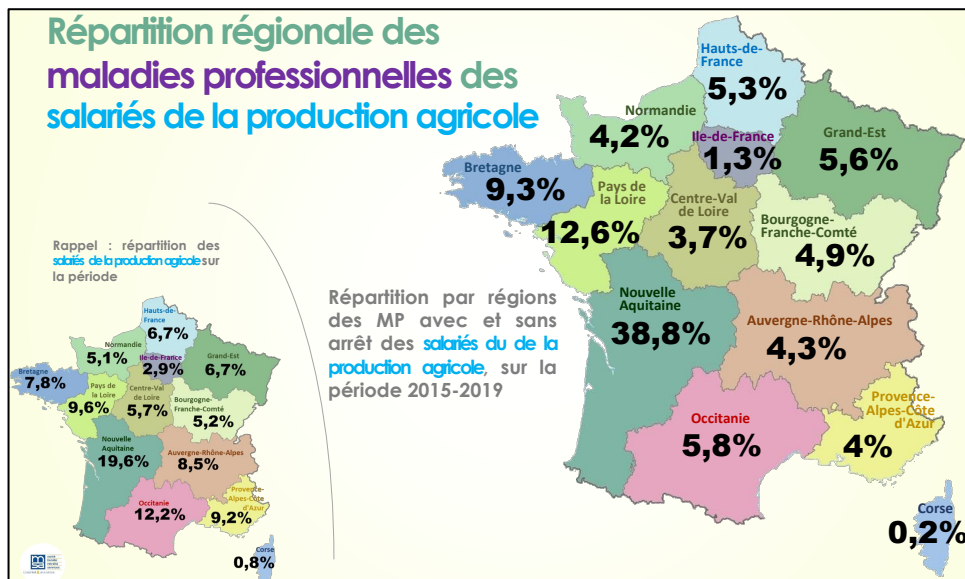
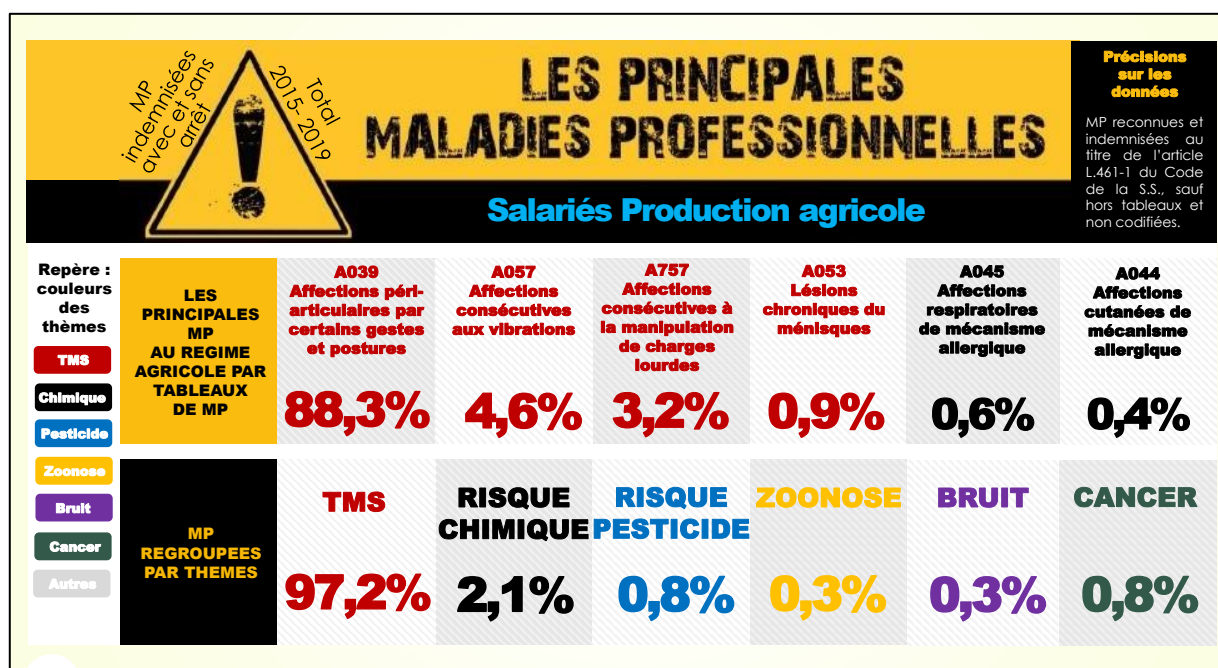


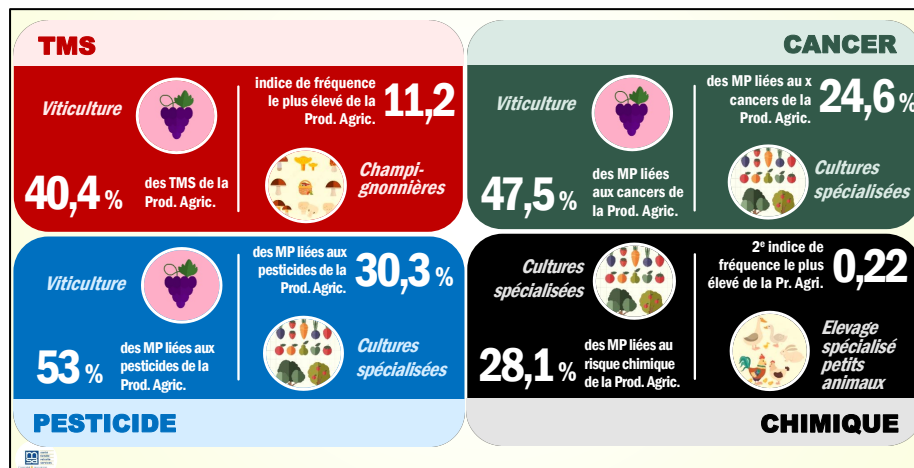
Tableau 10 : Principaux tableaux des maladies professionnelles du secteur de la production agricole



Pour les statistiques suivantes, ont été prises en compte les maladies professionnelles reconnues et indemnisées avec ou sans arrêt maladie sur la période de 2015 à 2019. Les plus fréquentes ont été regroupées par thème et concernent, dans l'ordre :

- les troubles musculo-squelettiques : 97,2% ;
- les risques chimiques : 2,9% ;
- les risques pesticide : 0,8% ;
- les cancers : 0,8% ;
- les zoonoses : 0,3% ;
- les bruits : 0,3%.

Tableau 11 : Quelques indicateurs par secteurs de la production agricole au sujet des maladies professionnelles



Le secteur de la viticulture arrive en première position concernant la reconnaissance de certaines maladies professionnelles, notamment pour les TMS, les cancers et les risques liés à l'utilisation des pesticides avec respectivement 40,4%, 47,5% et 53%.

C'est également le secteur de la production agricole (tous secteurs confondus) le plus surveillé pour le risque chimique.

V/ Entretien patient

A. Introduction et contexte

Nous avons mené un entretien avec un patient habitué de l'officine, Monsieur L. (60 ans), ayant travaillé toute sa carrière dans l'agriculture et la viticulture, diagnostiqué en 2021 avec un lymphome diffus à grandes cellules B (LDGCB) lié à son exposition professionnelle aux pesticides.

L'objectif de cet entretien est de recueillir des informations sur la manière dont il a été exposé, son parcours de santé du diagnostic jusqu'à sa rémission, sa déclaration en maladie professionnelle, et d'aborder des solutions pour diminuer l'exposition aux pesticides et d'améliorer la prévention des maladies professionnelles.

Le LDGCB est un type de cancer du système lymphatique (non-hodgkinien) se caractérisant par la prolifération de cellules B (productrices d'anticorps) anormales de grandes tailles. Les cellules cancéreuses prolifèrent dans les ganglions lymphatiques et/ou d'autres tissus lymphoïdes du corps.(59)

Notre entretien sera retranscrit sous forme d'un compte rendu et s'est articulé autour d'une dizaine de questions :

- Pouvez-vous me décrire votre carrière professionnelle en lien avec l'agriculture et la viticulture ?
- Quelles sont les molécules que vous avez utilisées ou avec lesquelles vous avez été en contact ? A quelles fréquences/durées ?
- Utilisez-vous des EPI/EPC ? Si oui avez-vous eu une formation préalable sur quand et comment les utiliser ?
- Comment pensez-vous que vous vous exposez le plus aux pesticides ? Selon vous, quelle voie d'exposition est la plus concernée ?
- Avez-vous ressenti des symptômes immédiats à la suite d'une exposition ?
- Comment a été diagnostiquée votre maladie ? Par qui ? Quand ? Quelle a été votre prise en charge ? Avez-vous des séquelles ?

- Décrivez-moi les démarches réalisées pour la reconnaissance en maladie professionnelle ?
- Selon vous quelles sont les perspectives pour réduire l'exposition professionnelle aux pesticides ?

B. Historique de l'exposition professionnelle

1. Carrière professionnelle

Monsieur L. a travaillé dans des métiers en lien avec l'agriculture et la viticulture résumés dans le tableau ci-dessous :

Période	Métier	Description du poste de travail
De 1979 à 1989	Technicien de services vétérinaires pour la direction départementale de la Gironde.	<u>En abattoir</u> : contrôle des animaux vivants, des carcasses, des locaux. <u>En exploitation</u> : contrôle des prophylaxies animales.
De 1989 à 1997	Exploitant viticole en Gironde	Travail de la vigne, traitements, travail dans les chais de la récolte à la mise en bouteille.
De 1997 à 2001	Auditeur-contrôleur dans la filière agro-alimentaire	Inspection des locaux phytosanitaires, des machines, du respect des réglementations. Contrôles qualités des produits finis.

De 2003 à 2015	Directeur Technique de deux exploitations viticoles en Gironde (appellation Pomerol et Fronsac)	Gestion de la vigne. Vinification Gestion technique de l'exploitation Participation à l'utilisation des machines et à la préparation des traitements phytosanitaires.
----------------	---	--

2. Exposition professionnelle

L'exposition de Monsieur L. aux produits chimiques et entre-autres aux pesticides est estimée à une durée totale cumulée de 24 ans par les différents professionnels de santé et experts qui l'ont pris en charge.

Son exposition commence lorsqu'il été technicien de services vétérinaires. Il me raconte avoir été régulièrement en contact avec des antiparasitaires vétérinaires.

Il juge que son exposition a été maximale pendant ses 8 années en tant qu'exploitant viticole. En effet, Monsieur L. effectuait tous les travaux de la vigne.

Pour les traitements, Monsieur L. utilisait les tracteurs de l'époque, c'est-à-dire sans cabine pressurisée. Il estime avoir réalisé en moyenne plus d'une dizaine de traitements sur ses vignes par an. Il utilisait toutes les molécules autorisées à cette époque. Voici, d'après ses souvenirs une liste (non exhaustive) des molécules dont il s'est servi :

- 2,4-D (acide 2,4-dichlorophénoxyacétique) ;
- arsenic ;
- glyphosate ;
- Gramoxone® (paraquat) ;
- cuivre ;
- soufre ;
- folpel ;

- fosetyl-al ;
- mancozèbe.

Pour optimiser le nombre de traitements, il avait pour habitude de mélanger plusieurs molécules actives dans les cuves des pulvérisateurs.

Pendant cette période, notre patient n'a pas eu de formation préalable sur la toxicité des pesticides, sur les EPI et sur la lutte raisonnée.

En termes d'EPI, Monsieur L. utilisait des équipements, de lui-même selon ses dires « plutôt rudimentaires » composés d'une paire de bottes, vêtements de protection (bleu de travail), de gants, masque, d'un chapeau : « C'était du bon sens pour moi à la vue des pictogrammes (tête de mort) sur les bidons ».

Il entreposait ses EPI dans un local à part et les nettoyait à part de ses vêtements de ville pour éviter les contaminations. En lui posant la question « par quelle voie s'exposait-il le plus », Monsieur L a répondu par la voie cutanée.

Durant ses 4 années en temps qu'auditeur-contrôleur, notre patient était exposé de manière chronique lors de ses audits de locaux phytosanitaires par contact avec les bidons, machines et EPI souillés. Il se sentait peu protégé car ne portait que des gants et une blouse (port non systématique). Son exposition pendant cette période était majoritairement respiratoire.

Lors de ses 12 années de travail en tant que directeur technique, Monsieur L. était exposé lors de son contact direct avec les vignes préalablement traitées, lors de la préparation des mélanges de pesticides avant les phases d'application et lors de la maintenance/réparation des machines viticoles.

L'exposition de Monsieur L, s'est arrêtée définitivement en 2018.

C. Les effets sur la santé

1. Symptômes/effets aigus

Les principaux symptômes aigus ressentis par notre patient ont été principalement rapportés lors des épandages de pesticides :

- symptômes respiratoires : dyspnée, toux, irritation des voies aériennes supérieures
- nausées
- symptômes oculaires : irritation et larmolement.
- étourdissements.

2. Symptômes/effets chroniques

Notre patient a commencé à subir un dérèglement progressif de son métabolisme et de ses constantes biologiques au fil des années :

- hypothyroïdie ;
- hypertension artérielle ;
- diabète de type 2 ;
- hyperuricémie chronique ;
- dyslipidémie.

Tous ces symptômes s'apparentant à un syndrome métabolique.

Il s'est interrogé pendant plusieurs années sur l'étiologie de ces dérèglements sans en faire réellement le rapprochement avec l'utilisation de pesticides, en sachant que sa famille possède uniquement des antécédents de maladie cardiovasculaire.

Début 2021, devant une altération de son état général, Monsieur L. est diagnostiqué d'un LDGCB stade IV (atteinte d'un ou plusieurs organes qui ne font pas partie d'une zone lymphoïde ou de ganglions lymphatiques) bulky (masse tumorale) avec une atteinte au niveau de l'intestin grêle.

3. Prise en charge de sa pathologie

Il sera traité par chimiothérapie RCHOP (rituximab, cyclophosphamide, hydroxy-doxorubicine, vincristine, prednisone) et inclu dans le programme REALYSA (real world data in lymphomas and survival in adults). Les objectifs de cette étude sont de suivre sur 9 ans les 6 000 participants français ayant un lymphome afin d'identifier de nouveaux facteurs influant l'apparition et l'évolution de cette maladie. Il étudie également les impacts de la maladie et de ses traitements sur la survenue d'effets secondaires à long terme.

Monsieur L. est en rémission complète à 18 mois de la fin de son traitement mais possède des séquelles : une asthénie chronique, des douleurs articulaires, neuro-musculaires, psychiques (humeur).

4. Déclaration en maladie professionnelle

Les différents professionnels de santé l'entourant, lui ont proposé d'entamer les démarches de reconnaissance en maladie professionnelle, au titre du tableau 59 du régime agricole étant donné que l'exposition aux pesticides est associée dans la littérature scientifique à la survenue de LNH, dont la pathologie de notre patient en fait partie.

Tableau 12 : Tableau n°59 des maladies professionnelles du régime agricole

Hémopathies malignes provoquées par les pesticides		
<i>Date de création : Décret du 5 juin 2015 Dernière mise à jour : Décret du 11 avril 2019</i>		
DÉSIGNATION DES MALADIES	DÉLAI DE PRISE EN CHARGE	LISTE INDICATIVE DES PRINCIPAUX TRAVAUX SUSCEPTIBLES DE PROVOQUER CES MALADIES
Lymphome malin non hodgkinien, dont la leucémie lymphoïde chronique et le myélome multiple	10 ans (sous réserve d'une durée d'exposition de 10 ans)	Travaux exposant habituellement aux pesticides : - lors de la manipulation ou l'emploi de ces produits, par contact ou par inhalation ; - par contact avec les cultures, les surfaces, les animaux traités ou lors de l'entretien des machines destinées à l'application des pesticides.

(1) Le terme "pesticides" se rapporte aux produits à usages agricoles et aux produits destinés à l'entretien des espaces verts (produits phytosanitaires ou produits phytopharmaceutiques) ainsi qu'aux biocides et aux antiparasitaires vétérinaires, qu'ils soient autorisés ou non au moment de la demande.

La déclaration en maladie professionnelle est selon notre patient un « dossier de guerre » et « d'une lourdeur administrative ». Les différentes étapes que me décrit Monsieur L pour cette reconnaissance pour le régime agricole sont :

- constitution du dossier : déclaration de maladie professionnelle par le médecin traitant et le médecin du travail ;
- envoi du dossier au comité régional et national de reconnaissance des maladies professionnelles ;
- nombreux entretiens/consultations avec un médecin conseil de la MSA ;
- verdict final de la commission.

Monsieur L témoigne du stress subit pendant cette période :

- le délai de réponse au courrier recommandé de la MSA l'a empêché à plusieurs reprises de partir de son domicile sur de plus ou moins longues périodes, une non réponse de sa part entraîne un retard important dans la prise en charge de son dossier.
- de nombreux entretiens téléphoniques inopinés avec des médecins conseil de la MSA pouvant durer plus d'une heure pour certains.

Au total, les démarches auront pris plus de 2,5 ans pour que sa pathologie soit reconnue comme maladie professionnelle. Le patient attend encore à ce jour son taux d'inaptitude calculé et les potentielles indemnités auxquelles il peut prétendre. Monsieur L. témoigne : « peu importe le résultat final, je ne le referai pas une deuxième fois ».

A la question : « *Quels sont pour vous les perspectives d'amélioration de réduction de l'exposition aux pesticides ?* »

Pour conclure notre entretien, Monsieur L. soulève quelques points importants qui selon lui pourrait réduire l'exposition des agriculteurs en général aux pesticides :

- rôle important dans l'éducation et la formation pour diminuer l'exposition : la création en 2015 par le ministère de l'agriculture de Certiphyto (certificat produits phytopharmaceutiques) : obligation pour tous les professionnels exerçant une activité en lien avec les produits phytopharmaceutiques d'obtenir ce certificat à la suite d'une formation, afin d'utiliser, de vendre ou d'acheter des pesticides. En effet, à son époque il n'avait pas pleinement conscience du potentiel danger lié à une utilisation répétée des pesticides (60);

- la mise en place de subvention pour l'achat de matériel agricole de dernière génération ;
- pour lui l'agriculture biologique n'est pas une solution viable sur le long terme de réduction d'utilisation de pesticides, aux vues de la climatologie imposée par la région ;
- les réglementations d'interdiction d'utilisation de certains types de pesticides ont donné naissance à un marché parallèle.

Conclusion générale

Le lien entre une exposition chronique aux pesticides et les effets néfastes pour la santé chez les agriculteurs est connu et documenté. A travers l'exemple de la viticulture en Gironde, nous avons pu illustrer l'existence de ce lien.

Dans ce département, les métiers de la viticulture représentent plus des trois quarts des emplois agricoles et par conséquent, autant de salariés potentiellement exposés. Les viticulteurs sont contraints d'utiliser des pesticides pour lutter contre les maladies cryptogamiques et divers ravageurs afin de préserver qualité et rendement.

D'une manière générale, l'exposition se fait majoritairement par la voie cutanée, mais celle-ci est influencée par plusieurs types de déterminants : climatiques, liés à l'exploitation viticole, aux équipements de protection utilisés, au matériel agricole employé, aux caractéristiques socio-professionnelles et tâches dépendantes.

Différentes études menées sur des cohortes d'agriculteurs ont démontré l'existence de liens de présomption plus ou moins forts entre une exposition chronique professionnelle aux pesticides et le développement de pathologies cancéreuses (lymphomes, cancers de la prostate, leucémies etc ...), neurodégénératives (maladie de Parkinson, etc...) et respiratoires (bronchite chronique, BPCO etc...). De plus, les effets peuvent potentiellement impacter la descendance des femmes enceintes exposées pendant leur grossesse et provoquer chez leurs enfants des leucémies, tumeurs et malformations congénitales.

Notre revue de la littérature a pu mettre en évidence de nouvelles présomptions avec le développement de syndromes métaboliques, de maladies rénales chroniques, de troubles de la fertilité et de cancer colorectal.

Cependant, il est nécessaire de poursuivre les recherches. D'une part afin de confirmer ces liens et d'identifier les mécanismes physiopathologiques à l'origine de ces maladies, et d'autre part d'étudier davantage les effets de mélanges de plusieurs substances actives, c'est-à-dire l'effet cocktail.

Pour limiter ces effets néfastes, il est essentiel de prévenir les expositions, en s'appuyant sur différentes stratégies :

- une utilisation raisonnée et plus efficace des pesticides ;

- l'utilisation de méthodes alternatives comme l'usage de la confusion sexuelle (perturbation du système hormonal de reproduction des insectes ravageurs) ou de traitements biologiques ;
- la conversion en agriculture biologique qui est un mode de production qui exclut l'utilisation de produits chimiques de synthèse (pesticides, médicaments, engrais).
- l'utilisation d'EPI et de machines agricoles de dernières générations (exemple des tracteurs avec des cabines pressurisées avec filtre à charbon).
- La formation et la sensibilisation des viticulteurs aux risques chimiques ;
- Les réglementations : l'interdiction de l'utilisation des pesticides considérés comme CMR ou la réduction des doses ou nombre d'applications pour chaque récolte.

Certaines de ces stratégies peuvent poser des problèmes. En effet les restrictions d'utilisations d'une ou plusieurs substances actives, sans alternative d'égale efficacité, peuvent mettre en difficultés les exploitations et leur volume de récolte car elles limitent de plus en plus le champ d'actions devant les maladies cryptogamiques et les attaques de ravageurs.

La viticulture non conventionnelle, c'est-à-dire ayant une démarche biologique ou biodynamique est plus exigeante en termes de production.

Les moyens mis à la disposition des viticulteurs sont plus difficiles à mettre en œuvre pour une efficacité moindre. Les rendements ainsi obtenus sont souvent significativement plus faibles. Pour produire les mêmes proportions, il faudrait augmenter les SAU.

D'autres inconvénients comme la pollution des sols par le cuivre, les coûts de production et le bilan carbone sont à prendre en compte. Cependant, cette démarche vers l'utilisation de pratiques culturales plus durables avec moins de pesticides et plus de respect de la biodiversité sont demandés par les consommateurs dans un souci d'écologie.

L'entretien avec notre patient nous a montré que les médecins spécialistes et les médecins du travail sont sensibilisés et formés pour la prise en charge des maladies professionnelles liées aux pesticides. Cependant, les statistiques fournies par la MSA nous révèlent la faible proportion de déclaration des maladies liées aux risques pesticides (0,8 % des maladies professionnelles reconnues entre 2015 et 2019). Il est possible que ces données soient attribuables à deux facteurs : à un retard dans le diagnostic (décès du patient avec la

découverte de l'étiologie) ainsi qu'à des difficultés administratives et des procédures complexes pour faire reconnaître une maladie professionnelle auprès de la MSA.

Bibliographie

1. MementoFrance 2021.pdf [Internet]. [cité 27 janv 2023]. Disponible sur: <https://agreste.agriculture.gouv.fr/agreste-web/download/publication/publie/MemSta2021/M%C3%A9mentoFrance%202021.pdf>
2. agrestena_mementoagri_2022_siteinternet.pdf [Internet]. [cité 27 janv 2023]. Disponible sur: https://draaf.nouvelle-aquitaine.agriculture.gouv.fr/IMG/pdf/agrestena_mementoagri_2022_siteinternet.pdf
3. AgresteNA_MementoEmploi_2022_cle8476a4.pdf [Internet]. [cité 27 janv 2023]. Disponible sur: https://draaf.nouvelle-aquitaine.agriculture.gouv.fr/IMG/pdf/AgresteNA_MementoEmploi_2022_cle8476a4.pdf
4. Nouvelle-Aquitaine D. Les chiffres de l'Agriculture Biologique en Nouvelle-Aquitaine pour 2021 et les tendances pour 2022 [Internet]. 2022 [cité 27 janv 2023]. Disponible sur: <https://draaf.nouvelle-aquitaine.agriculture.gouv.fr/les-chiffres-de-l-agriculture-biologique-en-nouvelle-aquitaine-pour-2021-et-les-a2608.html>
5. Futures G. Découvrez la carte d'achat de pesticides [Internet]. Générations Futures. 2019 [cité 27 janv 2023]. Disponible sur: <https://www.generations-futures.fr/actualites/cartes-achat-pesticides/>
6. Loi n° 2006-1772 du 30 décembre 2006 sur l'eau et les milieux aquatiques (1).
7. Fiche de métadonnées du jeu Achats de pesticides par code postal | data.eaufrance.fr [Internet]. [cité 3 mai 2023]. Disponible sur: <https://data.eaufrance.fr/jdd/a69c8e76-13e1-4f87-9f9d-1705468b7221>
8. Vigne - Mildiou (*Plasmopara viticola*) [Internet]. [cité 27 janv 2023]. Disponible sur: <http://ephytia.inra.fr/fr/C/6094/Vigne-Mildiou-Plasmopara-viticola>
9. Franche JC. Modélisation du cycle du mildiou de la vigne dans un outil d'aide à la décision: intégration de nouveaux formalismes.
10. Vigne - Oïdium (*Erysiphe necator*) [Internet]. [cité 27 janv 2023]. Disponible sur: <http://ephytia.inra.fr/fr/C/6091/Vigne-Oidium-Erysiphe-necator>
11. Garin G. Modélisation du cycle de l'oïdium de la vigne dans un outil d'aide à la décision.
12. L'oïdium de la vigne [Internet]. IFV Occitanie. [cité 27 janv 2023]. Disponible sur: <https://www.vignevin-occitanie.com/fiches-pratiques/loidium-de-la-vigne/>
13. Le black-rot de la vigne [Internet]. IFV Occitanie. [cité 27 janv 2023]. Disponible sur: <https://www.vignevin-occitanie.com/fiches-pratiques/le-black-rot-de-la-vigne/>

14. Vigne - Moisissure grise (*Botrytis cinerea*) [Internet]. [cité 27 janv 2023]. Disponible sur: <http://ephytia.inra.fr/fr/C/6089/Vigne-Moisissure-grise-Botrytis-cinerea>
15. Vigne - Cicadelle verte (*Empoasca vitis*) [Internet]. [cité 16 mars 2023]. Disponible sur: <http://ephytia.inra.fr/fr/C/6080/Vigne-Cicadelle-verte-Empoasca-vitis>
16. Vigne - *Scaphoideus titanus* (flavescence dorée) [Internet]. [cité 16 mars 2023]. Disponible sur: <http://ephytia.inra.fr/fr/C/6086/Vigne-Scaphoideus-titanus-flavescence-doree>
17. Vigne - Phytoplasme de la flavescence dorée [Internet]. [cité 16 mars 2023]. Disponible sur: <http://ephytia.inra.fr/fr/C/6070/Vigne-Phytoplasme-de-la-flavescence-doree>
18. Arrêté du 27 avril 2021 relatif à la lutte contre la flavescence dorée de la vigne et contre son agent vecteur.
19. Évaluation des produits phytopharmaceutiques, comment ça marche? [Internet]. Anses - Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail. 2020 [cité 30 janv 2023]. Disponible sur: <https://www.anses.fr/fr/content/%C3%A9valuation-des-produits-phytopharmaceutiques-comment-%C3%A7a-marche>
20. La cuivre en viticulture [Internet]. IFV Occitanie. [cité 13 sept 2021]. Disponible sur: <https://www.vignevin-occitanie.com/fiches-pratiques/le-cuivre-en-viticulture/>
21. D.CABOULET MG, R.RIBERA LBD, J.THIERRY EN, Institut Français de la Vigne et du Vin C d'agriculture des PO. Le Coût des Fournitures en Viticulture et Oenologie 2023. 2023.
22. Leroux P. Modes d'action des produits phytosanitaires sur les organismes pathogènes des plantes. *Comptes Rendus Biologies*. 1 janv 2003;326(1):9-21.
23. Debieu D, Walker AS, Corio-Costet MF, Barrès B, Lyon AC. Fongicides agricoles: Modes d'action, mécanismes de résistance et exemples par filière. 2019.
24. Fiche_PPV_Mancozebe.pdf [Internet]. [cité 30 janv 2023]. Disponible sur: https://www.anses.fr/fr/system/files/Fiche_PPV_Mancozebe.pdf
25. Retrait du marché des produits à base de mancozèbe | ephy [Internet]. [cité 13 sept 2021]. Disponible sur: <https://ephy.anses.fr/actualites/retrait-du-march%C3%A9-produits-base-mancoz%C3%A8be>
26. Le mancozèbe interdit dès janvier 2021 [Internet]. [cité 30 janv 2023]. Disponible sur: <https://www.vitisphere.com//actualite-92692-le-mancozebe-interdit-des-janvier-2021.html>

27. Toxicologie de la matière active : folpet [Internet]. SAgE pesticides. [cité 30 janv 2023]. Disponible sur: <https://www.sagepesticides.qc.ca/>
28. L'utilisation du soufre en viticulture [Internet]. [cité 30 janv 2023]. Disponible sur: https://po.chambre-agriculture.fr/fileadmin/user_upload/Occitanie/073_Inst-Pyrenees-Orientales/FICHIERS/PRODUCTIONS_TECHNIQUES/VITICULTURE/PUBLICATIONS_VITI/33_-_L_UTILISATION_DU_SOUFRE_EN_VITICULTURE.pdf
29. Toxicologie de la matière active : fosétyl-Al [Internet]. SAgE pesticides. [cité 30 janv 2023]. Disponible sur: <https://www.sagepesticides.qc.ca/>
30. collectif un. Une révolution urgente semble nécessaire dans l'usage des antifongiques [Internet]. Libération. [cité 30 janv 2023]. Disponible sur: https://www.liberation.fr/debats/2018/04/15/une-revolution-urgente-semble-necessaire-dans-l-usage-des-antifongiques_1643539/
31. Fongicides SDHI : les travaux de l'Anses [Internet]. Anses - Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail. 2020 [cité 30 janv 2023]. Disponible sur: <https://www.anses.fr/fr/content/fongicides-sdhi-les-travaux-de-lanses>
32. Saïssy JM, Rüttimann M. Intoxications par les organophosphorés.
33. Toxicologie de la matière active : 2,4-D (sel de diméthylamine) [Internet]. SAgE pesticides. [cité 30 janv 2023]. Disponible sur: <https://www.sagepesticides.qc.ca/>
34. Foote N. La prolongation temporaire de l'autorisation du glyphosate par l'UE se heurte à un obstacle [Internet]. www.euractiv.fr. 2022 [cité 30 janv 2023]. Disponible sur: <https://www.euractiv.fr/section/agriculture-alimentation/news/la-prolongation-temporaire-de-lautorisation-du-glyphosate-par-lue-se-heurte-a-un-obstacle/>
35. Utilisation du glyphosate rappel des évolutions réglementaire situation au 01 01 2022.pdf [Internet]. [cité 30 janv 2023]. Disponible sur: https://draaf.hauts-de-france.agriculture.gouv.fr/IMG/pdf/Utilisation_du_glyphosate_rappel_des_evolutions_reglementaires_situation_au_01_01_2022__cle0c1cf4.pdf
36. Toxicologie de la matière active : flzasulfuron [Internet]. SAgE pesticides. [cité 30 janv 2023]. Disponible sur: <https://www.sagepesticides.qc.ca/>
37. Expositions professionnelles aux pesticides en agriculture [Internet]. [cité 16 mars 2023]. Disponible sur: <https://www.anses.fr/fr/system/files/AIR2011SA0192Ra.pdf>

38. Baldi I, Lebailly P, Rondeau V, Bouchart V, Blanc-Lapierre A, Bouvier G, et al. Levels and determinants of pesticide exposure in operators involved in treatment of vineyards: results of the PESTEXPO Study. *J Expo Sci Environ Epidemiol*. nov 2012;22(6):593-600.
39. Baldi I, Lebailly P, Bouvier G, Rondeau V, Kientz-Bouchart V, Canal-Raffin M, et al. Levels and determinants of pesticide exposure in re-entry workers in vineyards: results of the PESTEXPO study. *Environ Res*. juill 2014;132:360-9.
40. Garrigou A, Baldi I, Le Frious P, Anselm R, Vallier M. Ergonomics contribution to chemical risks prevention: An ergotoxicological investigation of the effectiveness of coverall against plant pest risk in viticulture. *Appl Ergon*. janv 2011;42(2):321-30.
41. Pesticides et santé – Nouvelles données (2021) [Internet]. Inserm. [cité 16 mars 2023]. Disponible sur: <https://www.inserm.fr/expertise-collective/pesticides-et-sante-nouvelles-donnees-2021/>
42. Pesticides : Effets sur la santé [Internet]. [cité 16 mars 2023]. Disponible sur: <https://www.ipubli.inserm.fr/handle/10608/4819>
43. Pour s'éviter un bide - C'est quoi le syndrome métabolique ? · Inserm, La science pour la santé [Internet]. Inserm. [cité 2 avr 2023]. Disponible sur: <https://www.inserm.fr/c-est-quoi/pour-seviter-un-bide-cest-quoi-le-syndrome-metabolique/>
44. Lamat H, Sauvant-Rochat MP, Tauveron I, Bagheri R, Ugbolue UC, Maqdasi S, et al. Metabolic syndrome and pesticides: A systematic review and meta-analysis. *Environmental Pollution*. 15 juill 2022;305:119288.
45. Fucic A, Duca RC, Galea KS, Maric T, Garcia K, Bloom MS, et al. Reproductive Health Risks Associated with Occupational and Environmental Exposure to Pesticides. *International Journal of Environmental Research and Public Health*. janv 2021;18(12):6576.
46. Cancers du côlon : les points clés - Cancer du côlon [Internet]. [cité 1 avr 2023]. Disponible sur: <https://www.e-cancer.fr/Patients-et-proches/Les-cancers/Cancer-du-colon/Les-points-cles>
47. Matich EK, Laryea JA, Seely KA, Stahr S, Su LJ, Hsu PC. Association between pesticide exposure and colorectal cancer risk and incidence: A systematic review. *Ecotoxicology and Environmental Safety*. 1 août 2021;219:112327.
48. Maladie rénale chronique et insuffisance rénale : définition et causes [Internet]. [cité 2 avr 2023]. Disponible sur: <https://www.ameli.fr/assure/sante/themes/maladie-renale-chronique/comprendre-maladie-renale-chronique>

49. Prudente IRG, Cruz CL, Nascimento L de C, Kaiser CC, Guimarães AG. Evidence of risks of renal function reduction due to occupational exposure to agrochemicals: A systematic review. *Environmental Toxicology and Pharmacology*. 1 oct 2018;63:21-8.
50. Afshari M, Karimi-Shahanjarini A, Khoshravesh S, Besharati F. Effectiveness of interventions to promote pesticide safety and reduce pesticide exposure in agricultural health studies: A systematic review. *PLoS One*. 2021;16(1):e0245766.
51. Rööslü M, Fuhrmann S, Atuhaire A, Rother HA, Dabrowski J, Eskenazi B, et al. Interventions to Reduce Pesticide Exposure from the Agricultural Sector in Africa: A Workshop Report. *Int J Environ Res Public Health*. 23 juill 2022;19(15):8973.
52. Ayaz D, Öncel S, Karadağ E. The effectiveness of educational interventions aimed at agricultural workers' knowledge, behaviour, and risk perception for reducing the risk of pesticide exposure: a systematic review and meta-analysis. *Int Arch Occup Environ Health*. août 2022;95(6):1167-78.
53. COCT (Conseil d'orientation des conditions de travail) - Ministère du Travail, du Plein emploi et de l'Insertion [Internet]. [cité 24 août 2022]. Disponible sur: <https://travail-emploi.gouv.fr/ministere/instances-rattachees/article/coct-conseil-d-orientation-des-conditions-de-travail>
54. Maladies professionnelles : en quoi consiste l'expertise scientifique? [Internet]. Anses - Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail. 2021 [cité 23 août 2022]. Disponible sur: <https://www.anses.fr/fr/content/maladies-professionnelles-en-quoi-consiste-lexpertise-scientifique>
55. Décret n° 2022-573 du 19 avril 2022 révisant et complétant les tableaux des maladies professionnelles annexés au livre IV du code de la sécurité sociale. 2022-573 avr 19, 2022.
56. Maladie professionnelle [Internet]. [cité 17 août 2022]. Disponible sur: <https://www.ameli.fr/assure/droits-demarches/maladie-accident-hospitalisation/maladie-professionnelle/maladie-professionnelle>
57. Accidents du travail et maladies professionnelles 2021 [Internet]. 2022 [cité 2 avr 2023]. Disponible sur: <https://assurance-maladie.ameli.fr/presse/2022-11-17-cp-sinistralite-2021>
58. Les accidents du travail des salariés agricoles de la production agricole de 2015 à 2019 - Etude [Internet]. Statistiques MSA. [cité 2 avr 2023]. Disponible sur: <https://statistiques.msa.fr/publication/es-accidents-du-travail-des-salaries-agricoles-de-la-production-agricole-de-2015-a-2019-etude/>

59. Lymphome Folliculaire Guide pour les Patients.

60. Démarches M. Obtenir le certificat produits phytopharmaceutiques (Certiphyto) [Internet]. 2021 [cité 19 avr 2023]. Disponible sur: https://www.mesdemarches.agriculture.gouv.fr/demarches/exploitation-agricole/obtenir-un-droit-une-autorisation/article/obtenir-le-certificat-produits-322?id_rubrique=11

SERMENT DE GALIEN

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(e) 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(e) d'opprobre et méprisé(e) de mes confrères si j'y manque.

Titre : Pesticides et effets sur la santé des travailleurs agricoles : exemple de la viticulture en Gironde

Résumé : En Agriculture, les pesticides sont utilisés pour protéger les cultures contre les ravageurs, les maladies cryptogamiques et les mauvaises herbes qui peuvent altérer la récolte et réduire les rendements. Cependant, il a été démontré dans la littérature scientifique qu'une exposition chronique aux pesticides peut causer des effets à long terme sur la santé. En 2021, l'INSERM, publie une mise à jour de sa première expertise « Pesticides et effets sur la santé » montrant des liens entre une exposition professionnelle et l'apparition de certaines pathologies telles que des cancers, des troubles neurologiques, des troubles hormonaux, des maladies respiratoires et des troubles de la fertilité. Elle est réalisée en réponse à une demande des autorités françaises souhaitant bénéficier des dernières données, issues de la recherche scientifique, afin de les aider dans leurs prises de décisions dans le domaine de la santé publique, notamment pour l'inscription aux tableaux des maladies professionnelles. Dans cette étude de cas, nous illustrerons ce lien en utilisant l'exemple de la viticulture dans le département de la Gironde, l'un des premiers départements de France producteur de vin. Les viticulteurs sont particulièrement concernés par leur proximité chronique avec les vignobles traités. Les objectifs sont d'identifier les déterminants de l'exposition des travailleurs viticoles et de nouveaux liens avec des pathologies non traitées par l'expertise de l'INSERM au travers d'une revue de la littérature.

Mots clés : pesticides, exposition professionnelle, effets sur la santé, viticulture, maladie professionnelle, travailleurs, revue de la littérature.

Title: Pesticides and health effects on agricultural workers: a case study of viticulture in Gironde

Abstract: In Agriculture, pesticides are used to protect crops against pests, fungal diseases, and weeds that can damage the harvest and reduce yields. However, it has been demonstrated in scientific literature that chronic exposure to pesticides can cause long-term effects on health. In 2021, the INSERM published an update of its initial expertise "Pesticides and Health Effects" showing links between occupational exposure and the onset of certain pathologies such as cancers, neurological disorders, hormonal disorders, respiratory diseases, and fertility disorders. This was done in response to a request from French authorities who wanted to benefit from the latest data from scientific research to help them make decisions in the field of public health, particularly with regards to the registration of occupational diseases.

In this case study, we will illustrate this link by using the example of viticulture in the department of Gironde, one of the leading wine-producing departments in France. Viticulturists are particularly concerned due to their chronic proximity to treated vineyards. The objectives are to identify the determinants of vineyard workers' exposure and to establish new links with pathologies not covered by the INSERM expertise through a literature review.

Key words: pesticides, occupational exposure, health effects, viticulture, occupational disease, workers, systematic review
