

# Exposition à l'arsenic en viticulture : apport de la biométrie

*Cette étude centrée sur l'évaluation de l'imprégnation par l'arsenic en viticulture a paru particulièrement intéressante à publier, même si elle porte sur l'utilisation en milieu agricole d'un procédé maintenant interdit. En effet, elle est particulièrement démonstrative de l'apport de la biométrie dans la surveillance des expositions et l'évaluation des mesures de prévention.*

Les dérivés minéraux de l'arsenic, employés depuis très longtemps comme produits phytosanitaires du fait de leur action biocide, sont des agents cancérigènes reconnus [1 à 5]. Leur utilisation sous forme d'arséniate de plomb, dans la lutte contre les doryphores des pommes de terre, a été autorisée, en France, jusqu'en 1971. Depuis cette date, le seul usage agricole autorisé pour ces dérivés était le traitement, avec de l'arsénite de sodium, des maladies cryptogamiques que sont l'esca et l'escoriose de la vigne (1). L'étude des niveaux d'intoxication des utilisateurs, rapportée ici, a conduit à l'interdiction, en novembre 2001, de l'usage de tout dérivé minéral de l'arsenic en viticulture.

En 1982, une étude d'exposition réalisée conjointement par l'Institut de Médecine du travail de l'Université de Bordeaux II et la Mutualité sociale agricole (MSA) [7] avait été rassurante quant à l'exposition des opérateurs qui était brève à l'époque, avec 1,5 jour en moyenne d'exposition par an en hiver. Les mesures réalisées ne montraient pas d'élévation significative de l'arsenicurie totale des travailleurs exposés.

Ulérieurement, les pratiques se sont modifiées : recours à des entreprises extérieures spécialisées dans les traitements à base d'arsenic de plus en plus fréquent, ces entreprises employant des salariés effectuant des traitements sur de multiples exploitations pouvant en conséquence être exposés sur des périodes longues, de 4 à 8 semaines ; utilisation d'un matériel complexe du type tracteur enjambeur équipé de panneaux qui récupèrent l'excès de projection de l'autre côté des ceps afin de réduire la pollution environnementale. Des applications manuelles avec un pulvérisateur à dos ou une lance à main raccordée à une tonne tractée ont malgré tout persisté.

Pour suivre et analyser les incidents liés à l'utilisation professionnelle des produits phytosanitaires, la MSA a mis en place un réseau de toxicovigilance [8]. Près d'une vingtaine d'expositions à l'arsenic en viticulture ayant provoqué des effets indésirables ont été signalées entre 1997 et 1999. La plupart de ces si-

gnalements traduit le pouvoir irritant du produit pour la peau et les voies aériennes supérieures.

Cet ensemble de faits - modifications des pratiques d'application et signalements d'exposition à l'arsenic - a conduit la MSA à mener une nouvelle étude d'exposition. Cette étude bénéficie des progrès de la toxicologie analytique qui permet actuellement le dosage urinaire de l'arsenic inorganique (Asi) et de ses métabolites méthylés, l'acide monométhylarsonique (MMA) et l'acide diméthylarsinique (DMA).

## Sujets et méthodes

L'étude s'intéresse à divers professionnels agricoles et comprend deux phases :

- la première se situe en fin de période de traitement, c'est-à-dire après une période d'exposition plus ou moins prolongée selon les sujets,
- la seconde cible des sujets effectuant leur première journée de traitement à l'arsenic.

### PREMIÈRE PHASE

La première phase de l'étude s'est déroulée en février-mars 2000 dans le département de l'Hérault. Quatre groupes ont été étudiés :

- un groupe témoin résidant dans la région étudiée et non exposé professionnellement à l'arsenic (n = 14) ;
- un groupe 1 de salariés d'entreprises de travaux agricoles réalisant les applications d'arsenic pour les viticulteurs (groupe 1, n = 15) ;
- un groupe 2 d'exploitants ou de salariés agricoles réalisant les traitements à l'arsenic sur leur propre exploitation (groupe 2, n = 16) ;
- un groupe 3 de sujets intervenant sur des ceps, traités précédemment à l'arsenic, pour attacher les baguettes (groupe 3, n = 8).

Pour l'ensemble des sujets, l'étude a associé un dosage de l'arsenic inorganique et de ses métabolites mé-

J.P. GRILLET\*, A. ADJÉMIAN\*,  
G. BERNADAC\*\*,  
J. BERNON\*\*, F. BRUNNER\*,  
G. DURAND\*\*,  
R. GARNIER\*\*

\* Échelon national  
de médecine du travail  
de la Mutualité sociale  
agricole

\*\* Service de santé et  
sécurité au travail de la  
Mutualité sociale agricole  
de l'Hérault

\*\*\* Institut Inter-  
Universitaire de médecine  
du travail de Paris Ile-de-  
France

(1) L'esca est une maladie  
complexe du bois qui  
aboutit à la mort du cep,  
il n'y a pas d'alternative  
chimique connue dans la  
lutte contre cette maladie.  
L'escoriose connaît  
d'autres alternatives  
de traitement [6].

thylés, l'acide monométhylarsonique et l'acide diméthylarsinique (Asi + MMA + DMA) sur des urines recueillies le matin, au réveil, le lendemain du dernier jour de traitement pour les groupes 1 et 2, le lendemain de l'intervention sur la culture pour le groupe 3 et un autoquestionnaire. Ce dernier portait sur :

- les éventuels apports d'arsenic par l'alimentation pour l'ensemble des groupes ;
- les pratiques professionnelles et les équipements de protection pour les groupes 1 et 2 ;
- le délai entre traitement à l'arsenic et intervention sur la vigne, ainsi que les équipements de protection pour le groupe 3.

Le port des équipements de protection a été noté sur l'autoquestionnaire par les opérateurs ou les intervenants sur la vigne et n'était pas contrôlé par un observateur.

---

## SECONDE PHASE

La seconde phase de l'étude a été réalisée en février-mars 2001 dans des départements viticoles (Aude, Charente, Gard, Hérault, Indre-et-Loire, Lot, Maine-et-Loire, Pyrénées-Orientales, Rhône et Tarn). Les trente-cinq sujets exposés à l'arsenic participant à cette phase appartenaient à des entreprises de travaux agricoles ou des coopératives d'utilisation de matériel agricole ou traitaient sur leur propre exploitation. Le protocole a associé le dosage de l'arsenic inorganique urinaire et de ses métabolites méthylés (Asi + MMA + DMA) et l'étude des comportements des opérateurs.

Les dosages ont été réalisés, selon la même technique que pour la phase 1, sur des urines recueillies plusieurs jours avant la période d'exposition (E1) et au réveil le lendemain matin du premier jour d'utilisation de l'arsenic (E3). Afin de palier une absence ou une difficulté de dosage en E1, un échantillon a été prélevé le matin du premier jour d'exposition (E2). En effet, la pratique agricole ne permet pas toujours d'anticiper les jours d'application de l'arsenic, ce qui explique la difficulté à disposer parfois de l'échantillon E1.

Le comportement de l'opérateur, le premier jour d'utilisation de l'arsenic, a été observé par un médecin du travail ou un conseiller de prévention de la MSA. Cette observation comportait un recueil standardisé du matériel utilisé, des équipements de protection et des pratiques d'hygiène individuelle (boire, fumer ou manger pendant les traitements).

Le matériel était déclaré correct si :

- la cabine du tracteur était fermée lors de l'application du produit à base d'arsenic,
- le tracteur disposait d'une réserve d'eau pour le lavage des mains,

- la pression des jets était inférieure ou égale à 3 bars,

- le dernier réglage du pulvérisateur était inférieur à trois mois.

L'équipement individuel de protection (EPI) était jugé adapté lorsqu'étaient utilisés les équipements suivants :

- combinaison en coton ou en non tissé à usage spécifique, non souillée,

- appareil de protection respiratoire type FFP2 au minimum,

- gants en nitrile ou en latex, non déchirés et non souillés.

Les souillures de l'opérateur et du matériel par la bouillie à base d'arsenic et les contaminations digestives potentielles de l'opérateur, observées pendant les phases de préparation et d'application ainsi que pendant les pauses, ont été notées et comptabilisées. Les souillures sont le dépôt ou la projection de produit pur ou dilué sur l'opérateur ou le matériel.

Les contaminations digestives potentielles sont le contact main-bouche avec une main (ou un gant) préalablement contaminée. De même ont été appréciées les pratiques des opérateurs lors de l'habillage, du déshabillage, des pauses repas et des pauses hygiène.

Pour trois sujets du département de l'Hérault, des dosages répétés (suivis longitudinaux) d'arsenic urinaire (Asi + MMA + DMA) ont été réalisés de J 1 à J 38.

Dans une entreprise de travaux agricoles de ce même département, les dérives de pulvérisation ont été visualisées sur le matériel après le premier jour d'utilisation. Cette visualisation a été rendue possible en additionnant la bouillie d'oxyquinoléate de zinc. Ce marqueur éclairé de nuit sous UV visualise les dépôts de bouillie par fluorescence.

---

## DOSAGES URINAIRES

Les échantillons d'urines n'ont été conservés que quelques jours à 4 °C avant expédition. Les dosages d'arsenic urinaire (Asi + MMA + DMA) ont été réalisés par le laboratoire de toxicologie industrielle de la clinique universitaire St-Luc à Bruxelles (Professeur Haufroid), par spectrométrie de fluorescence atomique (AFS) après génération d'hydrures, selon une méthode décrite antérieurement [9]. Sa limite de détection est de 0,5 µg / L et sa limite de quantification de 1 µg / L. La concentration d'arsenic (Asi + MMA + DMA) a été corrigée par celle de la créatinine mesurée sur le même échantillon d'urine. La concentration urinaire de créatinine était mesurée selon la technique de Jaffé [10].

## ANALYSE STATISTIQUE

Les médianes des concentrations urinaires d'arsenic (Asi + MMA + DMA) dans les différents groupes de la première phase de l'étude ont été comparées en utilisant le test des rangs de Mann-Whitney. Dans la seconde phase, les médianes des concentrations urinaires d'arsenic avant et après exposition ont été comparées au moyen du test des rangs de Wilcoxon.

Dans les deux phases, pour apprécier dans le groupe des exposés l'éventuelle influence du matériel de traitement et du port des EPI, le test des rangs de Mann-Whitney a été employé si ce groupe était scindé en deux, le test des rangs de Kruskal et Wallis a été retenu lorsque ce groupe était divisé en trois sous-groupes. Enfin, un test de corrélation de rang de Kendall a été employé pour vérifier l'impact de la durée de traitement dans la première phase de l'étude, l'effet de la durée d'exposition et du nombre de souillures et contaminations dans la seconde phase.

## Résultats

### PREMIÈRE PHASE

L'arsenicurie de l'ensemble des opérateurs (groupes 1 + 2) est significativement plus élevée que

celle des témoins ( $p < 0,0002$ ). En revanche, il n'existe pas de différence significative entre les groupes 1 et 2 ( $p = 0,276$ ). L'excrétion urinaire de l'arsenic est également plus élevée chez les personnes intervenant dans les vignes après le traitement par l'arsenic que chez les témoins bien que la différence entre les 2 groupes soit à la limite de la significativité ( $p = 0,052$ ) (tableau I).

La durée médiane de réalisation de traitement à l'arsenic est de 5,5 jours pour l'ensemble des exposés (tableau I). L'excrétion urinaire d'arsenic de ceux qui ont une durée d'exposition supérieure à 5,5 jours (médiane : 47,8 µg/g de créatinine) est supérieure à celle des travailleurs moins longtemps exposés (médiane : 26,2 µg/g de créatinine), mais cette différence n'est pas statistiquement significative ( $p = 0,418$ ). La corrélation entre la durée du traitement et la concentration urinaire d'arsenic ( $p = 0,136$ ) n'est pas démontrée non plus.

S'agissant du matériel utilisé et du port d'EPI pour les exposés, les informations sont quelquefois partielles (manquantes ou incomplètes sur certains auto-questionnaires).

À partir des données disponibles, la comparaison des excrétions urinaires d'arsenic des utilisateurs d'EPI et des autres travailleurs ne montre jamais de différence statistiquement significative, qu'il s'agisse du port d'un masque, de gants, d'une combinaison adaptée ou de l'ensemble gants, combinaison et masque. La présence d'une cabine sur le tracteur n'influence pas non plus les résultats de façon significative (tableau II).

**Arsenicurie et durée d'exposition dans les différents groupes de la première phase.**

	Témoins	Groupe 1	Groupe 2	Groupes 1 + 2	Groupe 3
Nombre de sujets	14	15	16	31	8
Arsenicurie maximale (µg/g créatinine)	12,8	200,7	226,7	226,7	50,5
Arsenicurie médiane (µg/g créatinine)	4,9	70,3	23,3	26,9	6,7
Arsenicurie minimale (µg/g créatinine)	1	4,9	4,8	4,8	4,1
Durée d'exposition maximale (jours)	0	60	7	60	40*
Durée d'exposition médiane (jours)	0	28	3	5,5	3*
Durée d'exposition minimale (jours)	0	5	1	1	1*

\* Durée de l'intervention sur les ceps après le traitement par l'arsenic.

**Médiane d'arsenicurie des groupes 1 et 2 de la première phase selon le matériel utilisé et les EPI portés.**

Matériel et équipements de protection individuelle :	Arsenicurie en µg/g de créatinine (n*)				P value
	OUI		NON		
Cabine	64,9	(14)	41,6	(12)	0,714
Masque	24,2	(12)	42,2	(18)	0,596
Combinaison	25,0	(21)	56,4	(9)	0,588
Gants	26,7	(28)	21,8	(2)	
Trois équipements portés (masque, combinaison, gants)	23,3	(10)	42,2	(20)	0,344

\* n = nombre de sujets concernés (le total de chaque ligne est inférieur à 31 car l'ensemble des questions de l'autoquestionnaire n'était pas toujours renseigné).

**TABLEAU I**

**TABLEAU II**



## SECONDE PHASE

Trente-cinq sujets ont participé à cette phase mais seulement 34 d'entre-eux ont été inclus. En effet, pour un sujet, des résultats biologiques surprenants avant exposition (39,9 µg/g de créatinine) ont été à l'origine d'un interrogatoire complémentaire permettant de mettre en évidence une précontamination ; le week-end précédant le prélèvement témoin, l'intéressé avait traité chez un autre exploitant, sans être déclaré, ce qui l'avait amené à cacher cette phase d'application. L'échantillon témoin succédait donc à une phase de traitement et n'était, de ce fait, pas un véritable témoin. Ce sujet a été exclu de l'étude.

Les travailleurs avaient de 20 à 58 ans (médiane : 38 ans). Ils utilisaient l'arsenic de 1 à 60 jours par an (médiane : 8 jours ; 4 jours pour les personnels d'exploitations agricoles ; 22 jours pour les employés d'entreprises spécialisées).

L'échantillon de référence (ER) est l'échantillon E1 ou à défaut E2 quand l'échantillon E1 n'était pas disponible. La médiane des taux urinaires des échantillons témoins (ER) s'élève à 7,6 µg/g de créatinine (extrêmes : 2,1 et 31 µg/g de créatinine) ; au lendemain de l'exposition, cette médiane atteint 13,2 µg/g de créatinine (extrêmes : 3,1 et 49,2 µg/g de créatinine). Ainsi, la médiane de l'excrétion urinaire d'arsenic s'accroît de 5,6 µg/g de créatinine, cette augmentation est significative (p = 0,001).

Chez vingt et un sujets l'élévation de l'excrétion urinaire est supérieure à 2 µg/g de créatinine, elle est au maximum de 33,5 µg/g de créatinine. Chez sept personnes, l'arsenicurie diminue de plus de 2 µg/g de créatinine ; l'une d'entre elles avait consommé du poisson la veille du prélèvement ER. Par ailleurs, cinq travailleurs avaient une concentration de l'indicateur supérieure à 15 µg/g de créatinine avant toute exposition à l'arsenic.

L'analyse de l'évolution des médianes d'arsenicurie avant et après exposition en fonction du matériel utilisé, du port d'EPI (tableau III), des souillures et contaminations, met en évidence un effet favorable mais non significatif du port d'un vêtement (p = 0,092), d'une protection respiratoire (p = 0,440) ou de gants (p = 0,916) adaptés ; le port cumulé de deux ou trois de ces EPI, quels qu'ils soient, n'entraîne pas non plus de diminution significative de l'arsenicurie. En revanche, l'utilisation d'une cabine fermée (p = 0,022) ou d'un matériel correct (p = 0,046) a un effet protecteur statistiquement significatif.

La concentration urinaire d'arsenic est corrélée de façon significative au nombre de contaminations comptabilisées pendant la préparation de la bouillie et son application (p = 0,014). En revanche, il n'y a pas de liaison entre l'arsenicurie et le nombre de contaminations pendant les pauses. Le nombre de souillures ou contaminations n'est pas lié à la durée du traitement (p = 0,372). Il n'est pas significativement différent chez les opérateurs disposant d'une cabine fermée (médiane = 17) de celui observé chez ceux qui n'ont pas de cabine fermée (médiane = 20 ; p = 0,474).

Les circonstances des contaminations pendant la journée de travail sont :

- les opérations de réglage du matériel avec ou sans problème(s) en début de traitement,
- les incidents techniques ou les pauses dans la phase intermédiaire,
- le relâchement de la vigilance lors d'une durée d'application égale ou supérieure à 6 heures, le nombre de souillures et contaminations étant proportionnellement plus important en fin de phase d'application.

Les résultats de trois suivis longitudinaux comportant des dosages répétés de l'arsenic urinaire sont représentés dans la figure 1.

TABLEAU III

Médiane des différences d'arsenicurie avant et après exposition dans la seconde phase selon le matériel utilisé et les EPI portés.

Matériel et équipements de protection individuelle :	Arsenicurie en µg/g de créatinine (n*)		P value
	OUI	NON	
Cabine fermée	1,5 (18)	14,0 (12)	0,022
Matériel adapté	- 0,2** (9)	9,4 (25)	0,046
Masque adapté	3,1 (8)	6,6 (26)	0,440
Vêtements adaptés	0,4 (11)	8,4 (22)	0,092
Gants adaptés	5,4 (20)	9,0 (14)	0,916
Bottes en caoutchouc	- 0,2** (9)	7,2 (25)	0,250
Trois équipements portés (masque, combinaison, gants)	-1,1** (5)	6,5 (28)	0,394

\* n = nombre de sujets concernés (le total de chaque ligne peut être inférieur à 34 car l'ensemble des questions de l'autoquestionnaire n'était pas toujours renseigné).

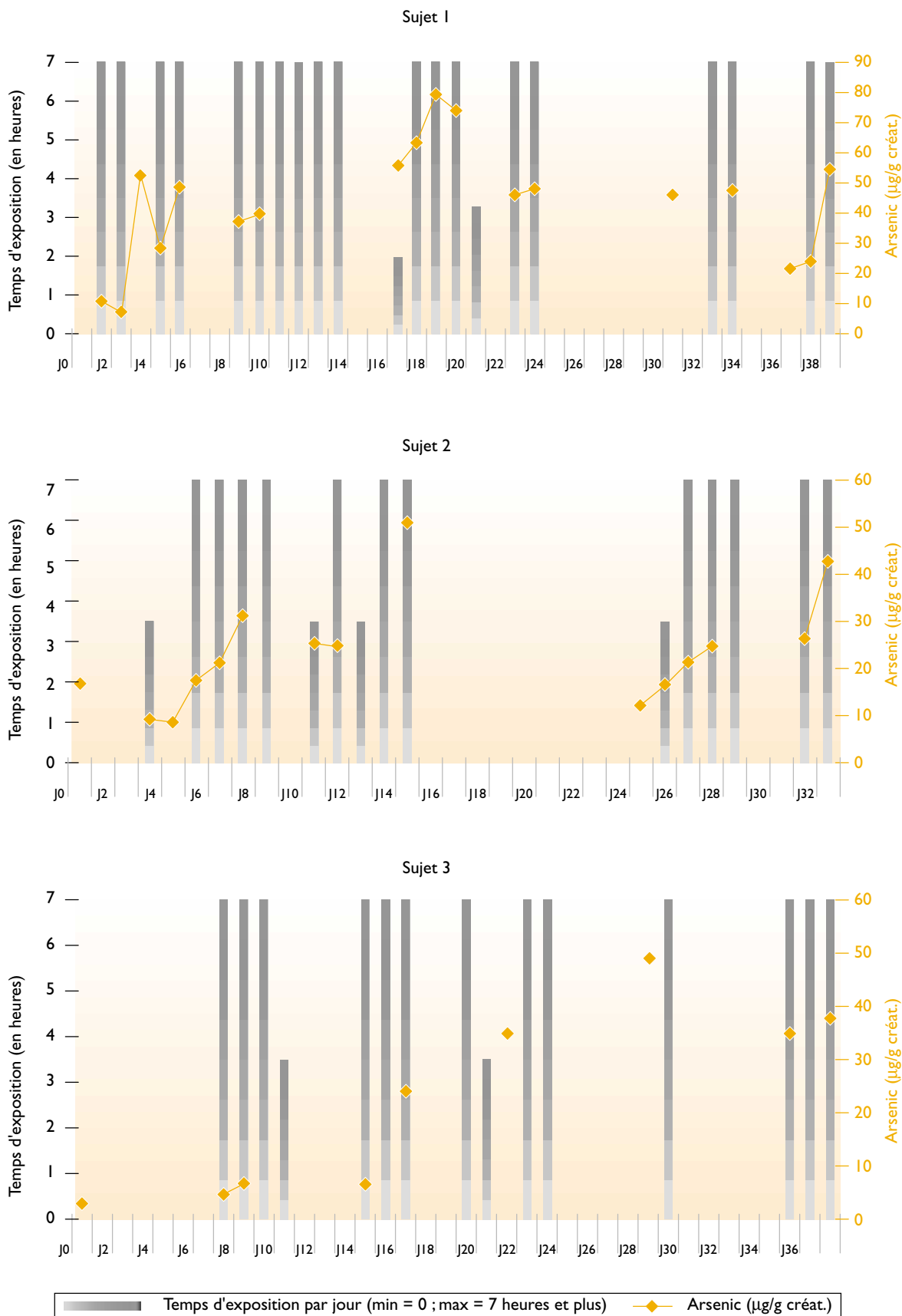
\*\* Ces résultats négatifs peuvent être expliqués de différentes façons :

- en premier lieu, les limites de détection et de quantification de la méthode (0,5 et 1 µg/L),

- en second, des différences intra-individuelles à quelques jours de distance,

- en dernier lieu une possible précontamination (3 sujets pour « masque adapté », 2 sujets pour « bottes », 1 sujet pour « 3 équipements portés »).

Fig. I : Suivi longitudinal de l'arsenicurie de trois sujets, en fonction du temps d'exposition.



La photographie (figure 2) sous UV du matériel a révélé après une journée d'utilisation la présence de nombreuses souillures par la bouillie pulvérisée. Ces souillures couvraient le châssis, une partie de la cuve et la réserve d'eau, située à l'arrière du tracteur et destinée au lavage des mains des opérateurs.



© Conception MSA de L'Hérault/photographie Christophe Renner (Mauguio).

**Fig. 2 : Visualisation sous éclairage ultraviolet des souillures de bouillie arsenicale additionnée d'un azurant optique (en jaune fluorescent) sur le châssis, la cuve et la réserve d'eau.**

## Discussion

Lorsqu'il est employé en viticulture, l'arsenic inorganiqu est principalement absorbé par voie digestive [11, 12] ; la pénétration à travers la peau saine est peu importante ; les aérosols d'arsénite de sodium produits par les dispositifs de dispersion utilisés en agriculture sont constitués de grosses gouttelettes (d'un diamètre aérodynamique supérieur à 100  $\mu\text{m}$ ), ce qui rend peu probable une pénétration par voie respiratoire de cette substance non volatile. L'absorption digestive résulte à la fois de la déglutition secondaire des aérosols inhalés (après leur déposition dans l'arbre respiratoire et leur acheminement jusqu'au carrefour aéro-digestif, par l'ascenseur muco-ciliaire) et de défauts d'hygiène individuelle (contact avec la bouche de mains, d'objets ou d'aliments contaminés).

L'arsenic inorganiqu absorbé se distribue à l'ensemble des organes et peut être stocké dans l'os, la peau, les phanères et les muscles. L'arsenic trivalent est partiellement oxydé en arsenic pentavalent moins toxique ; il est en partie méthylé au niveau hépatique avec formation d'acides monométhylarsonique (MMA) et diméthylarsinique (DMA). L'élimination de l'arsenic inorganiqu, du MMA et du DMA est princi-

palement urinaire. Elle est assez rapide, avec une demi-vie d'environ 60 heures [9, 13].

Plusieurs études ont montré qu'il existait une bonne corrélation entre l'exposition professionnelle à l'arsenic inorganiqu (Asi) et l'excrétion urinaire de la somme Asi + MMA + DMA [9, 13, 14]. L'horaire de prélèvement recommandé est généralement la fin d'un poste de travail (et en cas d'exposition continue, la fin du dernier poste de travail de la semaine). Des études antérieures ont montré l'équivalence des échantillons d'urines de fin de poste et du lendemain matin [15]. Dans la présente étude, il a été choisi d'obtenir des échantillons des premières urines le lendemain d'une journée d'exposition afin de limiter le risque de contamination externe.

Chez les individus dont l'eau de boisson et l'alimentation sont dépourvues d'arsenic inorganiqu et qui n'y sont pas professionnellement exposés, la concentration urinaire de la somme Asi + MMA + DMA est inférieure à 20  $\mu\text{g/g}$  de créatinine et généralement moins de 10  $\mu\text{g/g}$  de créatinine [16 à 18]. Les produits de la mer (coquillages, poissons, algues) contiennent de fortes concentrations d'arsenic, mais il s'agit d'arsenic organiqu, principalement d'arsénobétaïne, dont la toxicité est faible, sans rapport avec celle des dérivés inorganiques de l'arsenic. L'arsénobétaïne est éliminée dans les urines sans être métabolisée et son excrétion est sans effet sur la somme Asi + MMA + DMA [13]. Cependant, poissons et coquillages contiennent aussi de faibles concentrations de DMA suffisantes pour en élever sensiblement la concentration urinaire au cours des deux jours suivant un repas de produits de la mer [17, 19]. C'est pourquoi il avait été demandé à tous les participants de cette étude d'éviter de consommer des produits de la mer dans les 48 heures précédant les prélèvements d'urines et dans tous les cas, le questionnaire a recherché la prise de ce type d'aliment.

L'American Conference of Governmental Industrial Hygienists (ACGIH) propose une valeur limite de 35  $\mu\text{g/L}$  pour la concentration urinaire de cet indicateur biologique pour les travailleurs exposés à l'arsenic inorganiqu. La fixation d'une valeur limite unique est critiquable car la concentration urinaire de la somme Asi + MMA + DMA chez les personnes qui ne sont pas exposées à l'arsenic inorganiqu est fortement dépendante de leur consommation de produits de la mer et de l'eau de boisson [20]. C'est pourquoi il est souhaitable de disposer de valeurs de référence locales ou d'évaluer les expositions de durée brève par la différence des concentrations urinaires de l'indicateur après et avant l'exposition, comme cela a été fait dans cette étude.

Il n'a pas été retrouvé, dans la littérature, d'étude antérieure utilisant la somme Asi + MMA + DMA comme indicateur de l'exposition professionnelle à l'arsenic inorganiqu en viticulture. Dans l'étude menée

en 1982 [7] dans les départements de la Gironde et de l'Hérault, c'est l'arsenic total qui avait été utilisé comme indicateur de l'exposition. Il n'avait pas été observé d'excrétion urinaire significativement plus élevée chez les individus exposés que chez les témoins, mais l'arsenic total est un mauvais indicateur, en dehors des situations d'exposition massive, car sa concentration urinaire est fortement déterminée par les apports alimentaires d'arsenic organique [17].

Les résultats de la première phase de la présente étude montrent que l'excrétion urinaire de l'arsenic inorganique et de ses métabolites est significativement plus élevée chez les travailleurs exposés que chez les témoins. Elle dépasse la concentration maximale observée chez les témoins chez 12 des 15 salariés d'entreprises sous-traitantes (groupe 1) et chez 11 des 16 personnes travaillant sur une exploitation agricole (groupe 2). Elle dénote assez souvent une importante contamination, puisque 5 travailleurs du groupe 1 et 4 du groupe 2 ont une concentration urinaire de l'indicateur qui dépasse 100 µg/g de créatinine. La concentration urinaire d'Asi + MMA + DMA n'est supérieure à 20 µg/g de créatinine que chez 1 des 8 sujets du groupe 3, ce qui indique que la contamination des travailleurs qui interviennent sur les ceps après leur traitement n'est probablement pas habituelle mais qu'elle est possible.

L'absence de significativité statistique des résultats de l'exploitation des auto-questionnaires utilisés pendant cette première phase de l'étude et l'apparente incohérence de certains d'entre eux semblent surtout indiquer l'absence de fiabilité des réponses obtenues par ce type d'enquête. Cette constatation a motivé la seconde phase de l'étude, organisée autour d'une observation directe du comportement des opérateurs. Elle s'est déroulée le premier jour d'utilisation de l'arsenic, ce choix permettant de corréler la variation de l'excrétion urinaire d'arsenic au comportement observé sur cette journée. En effet, le retard à l'élimination de l'arsenic urinaire et le cumul de plusieurs jours d'exposition auraient rendu plus difficile cette corrélation. Pour l'analyse des résultats de cette seconde étude, la variation de l'excrétion urinaire d'arsenic inorganique et des MMA et MDA entre l'échantillon de référence et l'échantillon E3 a été retenue. Elle met en évidence une augmentation de l'élimination urinaire de l'arsenic inorganique et de ses dérivés méthylés dès le lendemain du premier jour d'utilisation. Toutefois les taux observés sont inférieurs à ceux de la première phase. Cette moindre élévation peut être expliquée par la présence des observateurs qui a certainement contraint les opérateurs à de meilleures pratiques et par le fait que le prélèvement urinaire a eu lieu en début de l'utilisation de l'arsénite de sodium et non en fin de période.

Les concentrations supérieures à 15 µg/g de créatinine observées chez cinq opérateurs avant toute expo-

sition à l'arsenic peuvent indiquer des contaminations préalables ignorées de deux origines possibles : traitement antérieur non signalé, contamination au contact d'un matériel souillé qui avait déjà été utilisé par un autre opérateur (puisque le protocole n'a pas vérifié que c'était la première journée d'utilisation du matériel) ; la contamination du matériel mise en évidence par la photographie sous UV (figure 2) corrobore cette possibilité.

Les variations de la concentration urinaire de l'indicateur d'exposition en fonction du port des EPI ne sont pas statistiquement significatives. En revanche, l'utilisation d'une cabine fermée met en évidence un effet protecteur de ce matériel, significatif dans la seconde phase. Dans une étude italienne [20], utilisant l'excrétion urinaire d'éthyléthiourée comme indicateur d'exposition aux fongicides de la famille des éthylènebis (dithiocarbamates) en viticulture, un effet protecteur de la cabine, à la limite de la significativité statistique ( $p = 0,073$ ), avait aussi été noté.

Les principales constatations de cette deuxième phase sont l'observation de nombreuses opérations susceptibles d'entraîner une contamination digestive chez la plupart des travailleurs et la corrélation entre l'excrétion urinaire de l'arsenic et le nombre de ces contaminations. Cela confirme l'hypothèse d'une contamination prioritairement par voie digestive et donc du rôle déterminant de l'hygiène individuelle.

L'observation des opérateurs a bien mis en évidence la complexité des tâches et les ruptures fréquentes dans le processus «prévu» de travail. L'espace de travail de l'opérateur de produits phytosanitaires peut être représenté en trois zones. Une zone à risque de contamination faible ou nulle (cabine fermée, voire filtrée), une zone à risque de contamination majeure (lieu de préparation ou de pulvérisation, intervention sur le matériel) et une zone intermédiaire (environnement immédiat du tracteur, châssis du tracteur, pulvérisateur). Le passage d'une zone de travail à l'autre par le même opérateur avec le même équipement constitue le mode majeur de contamination. Il existe en fait plusieurs tâches distinctes et donc plusieurs postes distincts, mais un seul opérateur pour les réaliser. La gestion correcte du risque de contamination impose une gestion comparable à celle que le personnel d'un bloc chirurgical applique pour passer d'un espace septique à un espace aseptique. Cette gestion est impossible à mettre en œuvre sur un chantier extérieur, avec des variables non maîtrisées (conditions climatiques, incidents techniques, pauses). Un autre paramètre intervient, celui de l'évolution comportementale au cours de la journée de traitement : la vigilance se relâche en cours de journée, le respect des règles de sécurité est moins strict alors que la contamination des zones ne cesse de croître. Les EPI sont eux-mêmes souillés par le produit. Les interventions sur le matériel

puis le retour au poste de conduite, sans nettoyage, voire sans changement d'équipement, amènent inéluctablement à une contamination de l'intérieur de la cabine, entraînant un risque potentiel de contamination ultérieure

Les pratiques agricoles des dernières décennies ont conduit à sous-traiter de plus en plus souvent les applications d'arsénite de sodium à des entreprises spécialisées où des opérateurs peuvent totaliser plus de 50 jours annuels d'exposition quasi continue, impliquant des contaminations répétées et prolongées. Les suivis longitudinaux montrent que l'excrétion urinaire de la somme Asi + MMA + DMA est rythmée par l'exposition professionnelle à l'arsénite de sodium (figure 1). Elle s'élève après chaque utilisation et décroît rapidement ensuite. Cette cinétique objective bien la complexité de la surveillance biologique qui, pratiquée pendant cette phase d'interruption par exemple, peut être faussement rassurante.

## Conclusion

Les dérivés minéraux de l'arsenic sont classés dans le groupe 1 des agents cancérogènes<sup>(2)</sup>, depuis la ré-évaluation par le Centre international de recherche sur le cancer (CIRC) en 1987 [1, 2] et dans la catégorie 1 des agents cancérogènes<sup>(3)</sup> par l'Union européenne. Du fait de l'absence de modèle animal de cancérogénèse, ce classement est essentiellement fondé sur des données épidémiologiques [1 à 5] montrant un risque élevé de cancers cutanés et bronchiques chez des travailleurs exposés, de cancers cutanés, broncho-pulmonaires et des voies urinaires dans les populations consommant des eaux riches en arsenic. Depuis 1971, le seul usage agricole encore autorisé pour ces dérivés arsenicaux était le traitement, avec de l'arsénite de sodium, des maladies cryptogamiques que sont l'esca et l'escoriose de la vigne. Le décret de 2001 sur la prévention des risques cancérogènes [23] pris en application de directives européennes (97/42/CE du 27 juin 1997 et 99/38/CE du 29 avril 1999) oblige à substituer, chaque fois que c'est possible, des substances moins

dangereuses aux cancérogènes de catégorie 1. A défaut, ces substances doivent être utilisées en vase clos ou au moins avec des protections efficaces. Or les conditions pratiques d'utilisation, comme cette étude le démontre, ne permettent pas de garantir l'absence de contamination des opérateurs. Ce constat a conduit le ministère de l'Agriculture à interdire, en novembre 2001, l'emploi de l'arsenic inorganique pour le traitement des vignes, en France. L'arsénite de sodium reste provisoirement utilisé en Espagne. L'esca étant surtout une maladie du vignoble méridional, dans un département comme celui de l'Hérault, 30 % des surfaces viticoles étaient traitées chaque année et chaque parcelle l'était deux années sur trois. La contamination répétée des sols et des travailleurs était donc un problème toxicologiquement préoccupant. L'absence actuelle d'alternative de traitement chimique ne justifiait pas le maintien de l'arsenic en raison du risque d'effets nocifs et de la possibilité de substituer au traitement chimique une modification des pratiques (taille plus soignée de la vigne, arrachage précoce des ceps malades et replantation) depuis longtemps mise en œuvre dans d'autres vignobles.

Certaines des conclusions de cette étude peuvent s'extrapoler à d'autres produits phytosanitaires. Plutôt que de fonder un discours de prévention exclusivement sur le port d'EPI, comme tendent à le faire les fabricants de pesticides, les efforts devraient porter sur la mise au point de techniques d'application qui permettent à l'opérateur de ne pas changer de zone d'exposition et sur le perfectionnement du matériel afin de limiter les incidents et les interventions techniques.

**Remerciements :** Les auteurs remercient pour leur contribution les caisses de Mutualité Sociale Agricole de l'Aude, de la Charente, du Gard, de l'Indre-et-Loire, du Lot, du Maine-et-Loire, des Pyrénées-Orientales, du Rhône et du Tarn, le laboratoire de toxicologie industrielle de la clinique universitaire St-Luc à Bruxelles (Pr Haufroid).

(2) Groupe 1 : L'agent (ou le mélange) est cancérogène pour l'homme.

(3) Catégorie 1 : Substances que l'on sait être cancérogènes pour l'homme. On dispose de suffisamment d'éléments pour établir l'existence d'une relation de cause à effet entre l'exposition de l'homme à de telles substances et l'apparition d'un cancer.



## Bibliographie

- [1] DUBOS B, LARIGNON P – L'esca, ou le Black dead arm. *La vigne*. 2001 ; 125 : 32-33.
- [2] Overall evaluations of carcinogenicity : an updating of IARC monographs volumes 1 to 42. IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans supplement 7. Lyon : IARC ; 1987 : 440 p.
- [3] IARC – Monographs on the evaluation of carcinogenic risks to humans. Vol 84. Some drinking-water disinfectants and contaminants, including arsenic. IARC, Lyon, 2002.
- [4] GUO H, LU F – Re : Arsenic ingestion and internal cancers : a review. *Am J Epidemiol*. 1994 ; 139 (12) : 1233-34.
- [5] JARUP L, PERSHAGEN G, WALL S – Cumulative arsenic exposure and lung cancer in smelter workers : a dose-response study. *Am J Ind Med*. 1989 ; 15 (1) : 31-41.
- [6] CHIOU HY, CHIOU ST, HSU YH, CHIOU YL ET AL – Incidence of transitional cell carcinoma and arsenic in drinking water. A follow-up study of 8,102 residents in an arseniasis-endemic area in northeastern Taiwan. *Am J Epidemiol*. 2001 ; 153 (5) : 411-18.
- [7] DOIGNON J, PARANT CH, LARCHE-MOCHEL M, RAFI MC ET AL – Enquête épidémiologique sur l'arsenicisme urinaire chez des viticulteurs manipulant de l'arsénite de sodium. *Arch Mal Prof*. 1984 ; 45 : 138-41.
- [8] FABRE I, GINGOMARD MA, MARCOTULLIO E, BERSON N ET AL – Un réseau français de toxicovigilance en agriculture. *Bull Epidémiol Hebd*. 1998 ; 43 : 187-89.
- [9] BUCHET JP, LAUWERYS R – Evaluation of exposure to inorganic arsenic in man. In : Fàchetti S, ed. Analytical techniques for heavy metals in biological fluids. Amsterdam : Elsevier ; 1983 : 75-90.
- [10] HENRY RJ – Clinical chemistry : principles and technics. New-York : Hoeber Medical Division Harper and Row, 1964.
- [11] Décret n° 2001-97 du 1<sup>er</sup> février 2001 établissant les règles particulières de prévention des risques cancérigènes, mutagènes ou toxiques pour la reproduction et modifiant le code du travail (deuxième partie : Décrets en Conseil d'Etat). *J Off Repub Fr*. (29) 3 février 2001 : 1866-68.
- [12] LAUWERYS RR – Arsenic. In : Lauwerys RR - Toxicologie Industrielle et intoxications professionnelles, 4<sup>e</sup> édition. Paris : Masson, 1999 : 145-53, 961 p.
- [13] TESTUD F, BRUNNER F – L'arsénite de sodium. In : Testud F, Garnier R, Delemotte B. - Toxicologie humaine des produits phytosanitaires. Tome 1. Principes généraux, insecticides, fongicides et fumigants. Paris : Editions ESKA, Editions Alexandre Lacassagne, 2001 : 193-204, 272 p.
- [14] APOSTOLI P, BARTOLI D, ALESSIO L, BUCHET JP – Biological monitoring of occupational exposure to inorganic arsenic. *Occup Environ Med*. 1999 ; 56 (12) : 825-32.
- [15] GUINDO-NIGNAN M, GARNIER R, TELOLAHY P, AUGER J ET AL – Excrétion urinaire d'arsenic minéral, d'acide méthylarsinique et d'acide diméthylarsinique lors de la fabrication de micro-composants sur substrat d'arséniure de gallium. *Arch Mal Prof*. 1992 ; 53 (5) : 375-81.
- [16] VAHTER M, FRIBERG L, RAHNSTER B, NYGREN A ET AL – Airborne arsenic and urinary excretion of metabolites of inorganic arsenic among smelter workers. *Int Arch Occup Environ Health*. 1986 ; 57 (2) : 79-91.
- [17] KALMAN DA, HUGHES J, VAN BELLE G, BURBACHER T ET AL – The effect of variable environmental arsenic contamination on urinary concentrations of arsenic species. *Environ Health Perspect*. 1990 ; 89 : 145-51.
- [18] ATTO A, HAKALA E, PYY L – Arsenic. In Biochemical monitoring of chemical exposure in the workplace. Vol 2. WHO, Geneva, 1996 : 18-34.
- [19] PILLIÈRE F, CONSO F – Biotox. Inventaire des laboratoires effectuant des dosages biologiques de toxiques industriels. Guide biotoxicologique pour les médecins du travail. 3<sup>e</sup> édition mise à jour juin 2002, ED 791. Paris : INRS ; 2002, 199 p.
- [20] MOHRI T, HIRANAGA A, ISHINISHI N – Arsenic intake and excretion by Japanese adults : a 7-day duplicate diet study. *Food Chem Toxicol*. 1990 ; 28 (7) : 521-29.
- [21] YAMAUCHI H, TAKAHASHI K, MASHIKO M, YAMAMURA Y – Biological monitoring of arsenic exposure of gallium arsenide -and inorganic arsenic- exposed workers by determination of inorganic arsenic and its metabolites in urine and hair. *Am Ind Hyg Assoc J*. 1989 ; 50 (11) : 606-12.
- [22] COLOSIO C, FUSTINONI S, BRINDELLI S, BONOMI I ET AL – Ethylenethiourea in urine as an indicator of exposure to mancozeb in vineyard workers. *Toxicol Lett*. 2002 ; 134 (1-3) : 133-40.