

Warfarine (Coumafène)

Fiche toxicologique n°216

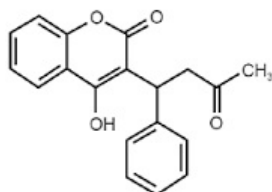
Généralités

La warfarine (nom ISO), dénomination utilisée dans ce document, est le mélange racémique des isomères R et S (CAS n° 81-81-2).

En France, dans les spécialités phytopharmaceutiques, cette substance est dénommée coumafène.

Edition _____ 2010

Formule :



Substance(s)

Formule Chimique	Détails
C ₁₉ H ₁₆ O ₄	Nom Warfarine (mélange racémique)
	Numéro CAS 81-81-2
	Numéro CE 201-377-6
	Numéro index 607-056-00-0
	Synonymes (RS)-4-Hydroxy-3-(3-oxo-1-phénylbutyl)coumarine ; 4-Hydroxy-3-(3-oxo-1-phénylbutyl)-H-1-benzopyran-2-one ; 4-Hydroxy-3-(3-oxo-1-phénylbutyl)-2-benzopyrone
	Nom Warfarine (isomère S)
	Numéro CAS 5543-57-7
	Numéro CE 226-907-3
	Numéro index 607-056-00-0
	Synonymes (S)-4-Hydroxy-3-(3-oxo-1-phénylbutyl)-2-benzopyrone
	Nom Warfarine (isomère R)
	Numéro CAS 5543-58-8
	Numéro CE 226-908-9
	Numéro index 607-056-00-0
	Synonymes (R)-4-Hydroxy-3-(3-oxo-1-phénylbutyl)-2-benzopyrone

Etiquette



Warfarine

Danger

- H360D - Peut nuire au fœtus
- H372 - Risque avéré d'effets graves pour les organes à la suite d'expositions répétées ou d'une exposition prolongée
- H412 - Nocif pour les organismes aquatiques, entraîne des effets néfastes à long terme

Les conseils de prudence P sont sélectionnés selon les critères de l'annexe 1 du règlement CE n° 1272/2008.

201-377-6

Selon l'annexe VI du règlement CLP.

ATTENTION : pour les mentions de danger H360 et H372, se reporter à la section "Réglementation".

Caractéristiques

Utilisations

[1, 2, 3]

La warfarine est un rodenticide de la famille des 4-hydroxycoumarines, destiné à la lutte contre les rats et les souris.
En fonction du domaine d'utilisation, un rodenticide peut être classé comme un produit biocide ou comme un produit phytopharmaceutique.
Les spécialités commerciales phytopharmaceutiques sont des appâts contenant entre 0,025 % et 0,50 % de substance active [1].

Propriétés physiques

[2 à 5]

La warfarine se présente sous forme d'une poudre cristalline incolore ou blanche, inodore. Sa pureté est d'au moins 99 % en poids.
Elle est peu soluble dans l'eau (voir tableau). Elle est soluble dans certains solvants organiques : acétone (54,6 g/l), acétate d'éthyle (16,9 g/l), méthanol (22,2 g/l), peu soluble dans les xylènes (0,78 g/l) et pratiquement insoluble dans le n-heptane (0,006 g/l).

Nom Substance	Détails
Warfarine	N° CAS 81-81-2
	Etat Physique Solide
	Solubilité 0,0049 g/l à pH 4 0,267 g/l à pH 7 66,1 g/l à pH 9
	Masse molaire 308,3
	Point de fusion 161 - 165 °C
	Coefficient de partage n-octanol / eau (log Pow) 2,9 à pH 4 et 30 - 35 °C (calculé) 0,7 à pH 7 et 30 - 35 °C (calculé) 0,6 à pH 9 et 30 - 35 °C (calculé)

Propriétés chimiques

[3, 4]

La warfarine est un composé stable à température ambiante. À 50 °C, elle ne s'hydrolyse pas aux pH 4, 7 et 9 dans les conditions expérimentales des essais.
Elle forme facilement des sels en milieu basique : le sel de sodium se forme à température ambiante par dissolution de la warfarine dans une solution aqueuse de soude.
Elle réagit avec les oxydants puissants, ce qui peut provoquer incendie et explosions [4, 8].
La combustion de la warfarine dégage des gaz/fumées toxiques pouvant renfermer notamment de l'oxyde de carbone.

VLEP et mesurages

Valeurs Limites d'Exposition Professionnelle

Des valeurs limites d'exposition professionnelle (VLEP) dans l'air des lieux de travail ont été établies pour la warfarine (coumafène).

Substance	Pays	VLEP 8h (ppm)	VLEP 8h (mg/m³)
Warfarine	France (circulaire 1987)	-	0,1

Warfarine	Etats-Unis (ACGIH)	-	0,1
Warfarine	Allemagne (valeurs MAK)	-	0,1

Méthodes d'évaluation de l'exposition professionnelle

[20]

- Prélèvement de la fraction inhalable des particules en suspension dans l'air sur une membrane en polytétrafluoroéthylène (PTFE).
- Extraction de la warfarine par agitation dans le méthanol.
- Analyse par chromatographie en phase liquide haute performance avec détection UV.

Incendie - Explosion

La warfarine n'est pas une substance inflammable. En cas d'incendie où est impliquée la warfarine, les agents d'extinction préconisés sont le dioxyde de carbone, les mousses et les poudres chimiques.

Les intervenants qualifiés seront équipés d'appareils de protection respiratoire autonomes isolants et de combinaisons de protection spéciales.

Pathologie - Toxicologie

Une évaluation des risques est en cours au niveau de l'Union européenne [3]. La warfarine est le mélange racémique des isomères R et S ; la plupart des études ont porté sur ce mélange, la forme S semble la plus active biologiquement.

Toxicocinétique - Métabolisme

[2, 3, 4, 6]

Chez l'animal, la warfarine est absorbée par voies digestive et cutanée. Elle est éliminée après métabolisation hépatique, principalement sous forme de métabolites mais également sous forme inchangée dans les urines et les fèces chez l'animal et dans les urines uniquement chez l'homme pour la forme inchangée. Il existe un passage transplacentaire.

Chez l'animal

Absorption

La warfarine est bien absorbée par voie digestive (absorption complète) et par voie cutanée (environ 15 % de la dose administrée chez le rat).

Distribution

Elle est transportée aux organes cibles sous forme liée aux protéines plasmatiques.

Après application cutanée chez le rat, on retrouve 57 % de la dose administrée dans de nombreux tissus, essentiellement au niveau de la peau puis la carcasse, le foie, le tractus gastro-intestinal et le sang.

Métabolisme

Le métabolisme est essentiellement hépatique (par les cytochromes P450). Chez le rat, la warfarine et six métabolites (quatre dérivés hydroxylés, un glucuroconjugué et un produit de condensation) ont été identifiés dans les urines et les fèces, le 7-hydroxycoumafène étant le métabolite majeur observé.

Excrétion

L'élimination se fait majoritairement sous forme métabolisée. Chez le rat, 6,6 % de warfarine sous forme inchangée sont retrouvés dans les urines. Après administration par voie intraveineuse, la demi-vie d'élimination de la S-warfarine ($15,4 \pm 2,8$ heures) est 1,8 fois plus longue que celle de la R-warfarine ($8,6 \pm 1,6$ heure).

Après administration cutanée de warfarine, la demi-vie d'élimination est de $62,2 \pm 41,8$ heures après 6 heures d'exposition et de $45,2 \pm 34,1$ heures après 24 heures d'exposition.

Chez l'homme

La warfarine est rapidement et complètement absorbée par le tractus digestif (pic plasmatique : 1 heure). Le passage percutané est lent mais non négligeable car il est susceptible d'entraîner une hypocoagulabilité, comme l'attestent plusieurs observations de la littérature. Il n'existe pas de données sur l'absorption par la voie pulmonaire.

La warfarine a un très faible volume de distribution ($0,1$ à $0,2$ L/kg) ; elle est principalement liée à l'albumine sérique ainsi qu'à d'autres protéines circulantes. Elle traverse la barrière placentaire, mais n'est pas retrouvée en quantités significatives dans le lait maternel.

La demi-vie plasmatique est de 36 heures environ chez le volontaire sain, pour une dose de 50 mg, mais des demi-vies se situant dans un intervalle de 20 à 80 heures ont été rapportées, également chez le volontaire sain.

La warfarine est métabolisée par oxydation en 6- et 7- hydroxycoumafène, inactifs. Elle est également réduite en deux alcools diastéréoisomères, dix fois moins actifs que le parent.

Les métabolites sont excrétés dans les urines après réabsorption à partir de la bile. Moins de 1 % de la dose absorbée est excrété sous forme inchangée dans les urines ; la warfarine inchangée n'est pas retrouvée dans les fèces.

Toxicité expérimentale

Toxicité aiguë

[2, 3, 6, 7, 8]

La warfarine est très toxique par inhalation, par contact avec la peau et par ingestion. Elle n'est ni irritante ni sensibilisante.

Toxicité systémique

La DL50 par voie orale chez le rat varie considérablement selon les auteurs, les conditions d'expérimentation (véhicule) et le sexe des animaux, les femelles étant plus sensibles que les mâles. Les DL50 se situent entre 5 et 58 mg/kg chez les femelles et entre 1,6 et 323 mg/kg chez les mâles. Les signes cliniques de toxicité observés sont essentiellement des hémorragies internes et externes. La majorité des mortalités a lieu entre le 4^e et le 10^e jour après le traitement.

La DL50 par voie orale chez la souris se situe entre 374 et 675 mg/kg, est égale à 800 mg/kg chez le lapin et à 200-300 mg/kg chez le chien. Le rat est donc l'espèce la plus sensible.

La warfarine est très toxique par voie cutanée. Chez le rat mâle, la DL50 est comprise entre 20 et 80 mg/kg. La DL50 est égale à 40 mg/kg chez le rat femelle. Les morts interviennent entre les jours 5 et 14. Les signes cliniques sont identiques à ceux notés après administration orale. Localement, on note des érythèmes, une desquamation et des croûtes au niveau du site d'application.

La warfarine est très toxique par inhalation chez le rat. La CL50 de la warfarine est inférieure à 0,005 mg/l chez le mâle et la femelle après une exposition du corps entier pendant 4 heures. La mortalité des mâles a lieu entre les jours 2 à 9, celle des femelles entre les jours 5 à 11. Les signes cliniques de toxicité suivants sont notés à partir du 4^e jour après l'exposition : diminution de l'activité, respiration irrégulière, hémorragies, perte de poids.

Comme pour la plupart des antagonistes de la vitamine K, les effets observés résultent de :

- l'inhibition de l'activation au niveau du foie des facteurs de coagulation II (prothrombine), VII, IX et X, entraînant une diminution de l'activité de ces facteurs dans le plasma ainsi qu'une diminution de la quantité de prothrombine formée et de sa vitesse de formation si la coagulation doit être déclenchée ;
- l'augmentation de la fragilité capillaire.

Ce mécanisme d'action est commun pour l'animal et l'homme.

Irritation

La warfarine n'est irritante ni pour la peau ni pour les yeux du lapin.

Sensibilisation

Dans un test de maximisation, la warfarine ne présente pas de propriétés de sensibilisation cutanée chez le cobaye.

Toxicité subchronique, chronique

[2, 3, 6]

Aucune donnée sur l'exposition chronique n'est disponible chez l'animal en raison de la grande sensibilité des rongeurs à cette substance, qui rend la réalisation d'études et l'extrapolation à l'homme difficile.

Les rats sont des rongeurs, particulièrement sensibles à des rodenticides tels que la warfarine ; les études de toxicité par administration répétée de warfarine, même à faibles doses, sont très difficiles à conduire et à extrapoler à l'homme du fait de la grande sensibilité de cette espèce. Par exemple, une dose de 0,077 mg/kg/jour entraîne la mort de 50 % des rats dans une étude de 90 jours par voie orale alors que cette dose correspond à une dose thérapeutique moyenne chez l'homme.

La toxicité à court et moyen terme après administrations répétées chez l'animal résulte d'une cumulation d'effets et non d'une accumulation de la substance dans l'organisme.

Puisque le rat est plus sensible que l'homme à la warfarine et que de nombreuses données humaines sont disponibles et jugées plus pertinentes, les études de toxicité long terme n'ont pas été réalisées avec la warfarine.

Effets ototoxiques

Effets génotoxiques

[2, 3, 6]

Les résultats des tests in vitro sont équivoques, mais les résultats des études réalisées in vivo avec la warfarine sont négatifs.

In vitro

Des résultats négatifs sont obtenus dans un test de mutation génique sur bactéries (*Salmonella typhimurium*) avec et sans activation métabolique. Cependant, les deux autres tests réalisés *in vitro* montrent des résultats équivoques. En effet, la warfarine paraît mutagène avec et sans activation métabolique dans le test de mutation génique sur cellules de lymphome de souris (locus TK). Le test d'aberration chromosomique sur lymphocytes humains donne un résultat positif sans activation métabolique et un résultat négatif en présence d'une activation métabolique.

In vivo

Des résultats négatifs sont obtenus dans deux tests du micronoyau sur moelle osseuse de souris et dans un test de synthèse non programmée de l'ADN (UDS) sur hépatocytes de rat.

Effets cancérogènes

[2, 3, 6]

Aucune donnée n'est disponible chez l'animal.

Puisque le rat est plus sensible que l'homme à la warfarine et que de nombreuses données humaines sont disponibles et jugées plus pertinentes, aucune étude de cancérogénèse n'a été réalisée sur rongeurs.

La warfarine n'étant pas mutagène *in vivo* et les données humaines ayant démontré l'absence d'augmentation de l'incidence de tumeurs après une utilisation thérapeutique prolongée, il n'y a pas lieu de suspecter une action cancérogène de la warfarine.

Effets sur la reproduction

[2, 3, 6, 8]

Des effets embryo-toxiques et tératogènes ont été démontrés chez l'animal.

Fertilité

Aucune donnée provenant d'études multigénération n'est disponible avec la warfarine. Du fait de la grande sensibilité des rongeurs à la warfarine, il n'est en effet pas envisageable de réaliser ce type d'étude.

Il est considéré plus pertinent de se baser sur les nombreuses données humaines disponibles.

Développement

Les données provenant des études réalisées chez les rongeurs sont limitées mais ont permis de clarifier les mécanismes de toxicité sur la reproduction de la warfarine. Les résultats obtenus dans diverses études de développement pré- et post-natal dans lesquelles la warfarine est administrée avec ou sans adjonction de vitamine K chez le rat montrent des effets causés par l'activité anticoagulante de la warfarine (syndrome hémorragique (hématomes et hémangiomes)), mais également des anomalies osseuses (malformations des membres postérieurs, absence, diminution ou retard d'ossification, effets sur la croissance du cartilage nasal et des os de la face et du crâne). Ces dernières sont dues à l'inhibition de la carboxylation de protéines du squelette dépendantes de la vitamine K. Les résidus d'acide γ -carboxyglutamique conférant habituellement à ces protéines la propriété d'inhiber la calcification, l'absence de carboxylation entraîne des calcifications responsables de certaines anomalies observées.

Une étude chez la souris a montré que les effets sur le développement pouvaient être classés en trois catégories : mort fœtale associée à des hémorragies placentaires (associées à de forts taux de mortalité et une augmentation du temps de prothrombine), mort fœtale non associée à des hémorragies et malformation fœtale.

Toxicité sur l'Homme

L'intoxication aiguë par ingestion de warfarine entraîne, parfois de façon retardée, un syndrome hémorragique de gravité variable, sans localisation préférentielle. Des symptômes aspécifiques y sont parfois associés. L'exposition répétée et prolongée par contact cutané peut également causer un syndrome hémorragique. Aucune donnée n'est disponible chez l'homme pour les effets génotoxiques ou cancérogènes. La warfarine est fœtotoxique, embryotoxique et tératogène.

La warfarine est utilisée en thérapeutique humaine pour ses propriétés anticoagulantes ; il existe de ce fait une abondante littérature sur les effets indésirables liés à cet usage. Aucune donnée relative à l'exposition à la warfarine « technique » n'est disponible dans le cadre de l'utilisation professionnelle comme rodenticide. Les seules données publiées concernent les effets rapportés chez l'homme lors de l'exposition aux préparations commerciales, l'essentiel de l'information provenant de la description de cas d'intoxication volontaire ou accidentelle, principalement par ingestion, exceptionnellement après contact cutané. La présence de co-formulants, en particulier les co-formulants huileux, dans ces préparations est susceptible de modifier sensiblement le profil toxicologique observé chez l'animal à partir d'études effectuées sur la substance active seule.

Toxicité aiguë

[10, 11, 15]

De nombreux cas d'intoxications aiguës par ingestion sont décrits dans la littérature, dont plusieurs cas d'évolution fatale. Des signes de toxicité sont observés après l'ingestion de 50 mg/kg de poids corporel. Les signes cliniques surviennent habituellement de manière retardée, mais plus la prise est massive, plus les perturbations hématoLOGIQUES seront précoces. Il s'agit d'un syndrome hémorragique comparable à celui rencontré dans les surdosages aux antivitamines K en thérapeutique, de gravité variable, sans localisation préférentielle : épistaxis, gingivorragies, hématomes sous-cutanés, hémarthroses, métrorragies, hématurie, hématome extradural... D'autres signes peuvent être associés, correspondant plus à des effets indésirables qu'à des effets toxiques : fièvre, éruption, réactions allergiques, troubles gastro-intestinaux.

Les sujets ayant des antécédents d'allongement de temps de coagulation doivent être considérés à risque.

Toxicité chronique

[12, 13, 14]

Trois publications rapportent des cas d'intoxications sévères survenues après expositions répétées et prolongées par contact cutané. Dans deux cas, il s'agissait d'individus qui, après avoir préparé, sans port de gants, des appâts à partir d'une préparation liquide concentrée pendant une dizaine de jours, ont présenté un syndrome hémorragique. La troisième publication relate une intoxication collective survenue chez 741 nourrissons au Vietnam suite à l'utilisation de talc contaminé par 1,7 à 6,5 % de warfarine. Cette intoxication a entraîné 177 décès par syndrome hémorragique.

Peu de données sont disponibles sur l'exposition professionnelle à la warfarine (ainsi qu'aux antivitamines K en général). Les employés des usines de fabrication sont soumis à une surveillance biologique régulière et sont habituellement exclus de la production lorsque le temps de Quick (TP) est inférieur à 70 %. Quelques incidents sont rapportés par les industriels en cas de mauvais usage des équipements de protection individuelle.

Effets génotoxiques

Aucune donnée n'est disponible chez l'homme à la date de publication de cette fiche toxicologique.

Effets cancérogènes

Aucune donnée n'est disponible chez l'homme à la date de publication de cette fiche toxicologique.

Effets sur la reproduction

[9, 10, 15 à 19]

La warfarine est tératogène chez l'homme et peut entraîner des avortements. L'exposition, en thérapeutique, pendant le premier trimestre de la grossesse peut produire une embryopathie appelée « syndrome fœtal de la warfarine » caractérisée par une chondrodysplasie et une hypoplasie nasale.

Des malformations du système nerveux central peuvent survenir lors de l'exposition pendant le second et le troisième trimestre. Des malformations affectant les yeux (atrophie optique, microphthalmie, cataracte) et les oreilles ainsi qu'un faible poids de naissance ont été également rapportés. L'exposition durant la grossesse est susceptible d'avoir un impact sur le développement psychomoteur de l'enfant, comme cela a pu être mis en évidence dans une série d'études épidémiologiques.

Cohérence des réponses biologiques chez l'homme et l'animal

Réglementation

Rappel : La réglementation citée est celle en vigueur à la date d'édition de cette fiche : 4^e trimestre 2010

Les textes cités se rapportent essentiellement à la prévention du risque en milieu professionnel et sont issus du Code du travail et du Code de la sécurité sociale. Les rubriques "Protection de la population", "Protection de l'environnement" et "Transport" ne sont que très partiellement renseignées.

Sécurité et santé au travail

Mesures de prévention des risques chimiques (agents cancérogènes, mutagènes, toxiques pour la reproduction dits CMR, de catégorie 1A ou 1B)

- Articles R. 4412-59 à R. 4412-93 du Code du travail.
- Circulaire DRT du ministère du travail n° 12 du 24 mai 2006 (non parue au JO).

Aération et assainissement des locaux

- Articles R. 4222-1 à R. 4222-26 du Code du travail.
- Circulaire du ministère du Travail du 9 mai 1985 (non parue au JO).
- Arrêtés des 8 et 9 octobre 1987 (JO du 22 octobre 1987) et du 24 décembre 1993 (JO du 29 décembre 1993) relatifs aux contrôles des installations.

Valeurs limites d'exposition professionnelle (Françaises)

- Circulaire du 13 mai 1987 modifiant la circulaire du ministère du Travail du 19 juillet 1982 (non parues au JO).

Maladies à caractère professionnel

- Articles L. 461-6 et D. 461-1 et annexe du Code de la sécurité sociale : déclaration médicale de ces affections.

Travaux interdits

- Femmes enceintes ou allaitant : art. D. 4152-10 du Code du travail

Entreprises extérieures

- Article R. 4512-7 du Code du travail et arrêté du 19 mars 1993 (JO du 27 mars 1993) fixant la liste des travaux dangereux pour lesquels il est établi par écrit un plan de prévention.

Classification et étiquetage

a) **Substance** warfarine :

Le règlement CLP (règlement (CE) n° 1272/2008 du Parlement européen et du Conseil du 16 décembre 2008 (JOUE du 31 décembre 2008)) introduit dans l'Union européenne le système général harmonisé de classification et d'étiquetage ou SGH. La classification et l'étiquetage de la warfarine harmonisés selon les deux systèmes (directive 67/548/CEE et règlement), figurent dans l'annexe VI du règlement CLP. La classification est :

- selon le règlement (CE) n° 1272/2008 modifié
 - Toxicité pour la reproduction, catégorie 1A ; H 360D(***)
 - Toxicité spécifique pour certains organes cibles - Exposition répétée, catégorie 1 ; H 372(**)
 - Dangers pour le milieu aquatique - Danger chronique, catégorie 3 ; H 412.

(**) Selon les règles de classification préexistante, la classification s'appliquait pour une voie d'exposition donnée uniquement dans les cas où il existait des données justifiant la classification en fonction de cette voie. Le règlement CLP prévoit que la voie d'exposition ne doit être indiquée dans la mention de danger que s'il est formellement prouvé qu'aucune autre voie ne peut conduire au même danger. Faute d'informations sur les voies d'exposition non classées (absence de données ou absence d'effet), la classification préexistante a été convertie en classification CLP mais sans précision de voie d'exposition.

(***) La classification de cette substance fait état d'effets sur le développement ("D" ou "d"). Sauf preuves du contraire, les effets sur la fertilité ou sur le développement non mentionnés dans ces classifications ne peuvent néanmoins pas être exclus.

- selon la directive 67/548/CEE
 - Toxique pour la reproduction catégorie 1 (développement) ; R 61
 - Toxique ; R 48/25
 - Dangereux pour l'environnement ; R 52-53.

b) **mélanges** (préparations) contenant de la warfarine :

- Règlement (CE) n° 1272/2008 modifié

Les lots de mélanges classés, étiquetés et emballés selon la directive 1999/45/CE peuvent continuer à circuler sur le marché jusqu'au 1er juin 2017 sans réétiquetage ni réemballage conforme au CLP.

Interdiction / Limitations d'emploi

Produits phytopharmaceutiques

Ils sont soumis à autorisation de mise sur le marché (article L. 253-1 du Code rural).

La warfarine est inscrite sur la liste des matières actives autorisées au niveau de l'Union européenne et au niveau français.

Pour plus d'informations, consulter le ministère chargé de l'agriculture.

Produits biocides

Ils sont soumis à la réglementation biocides (articles L. 522-1 et suivants du Code de l'environnement).

La warfarine est une substance active identifiée à l'annexe I et notifiée à l'annexe II du règlement (CE) n° 1451/2007 uniquement pour le type de produit 14 (rodenticides).

Pour plus d'informations, consulter le ministère chargé de l'environnement.

Produits CMR

- Arrêté du 7 août 1997 du 17 août 1997) relatif aux limitations de mise sur le marché et d'emploi à destination du grand public de certains produits contenant des substances CMR de catégorie 1 ou 2 (1A ou 1B selon le règlement CLP).
- Règlement (UE) n° 552/2009 de la Commission du 22 juin 2009 modifiant l'annexe XVII du règlement (CE) n° 1907/2006 (REACH) relative aux restrictions applicables à certaines substances dangereuses (point 28 : substances figurant à l'annexe VI du règlement CLP et classées cancérogènes 1A ou 1B).

Protection de la population

Se reporter aux règlements modifiés (CE) 1907/2006 (REACH) et (CE) 1272/2008 (CLP). Pour plus d'information, consulter les services du ministère chargé de la santé.

Protection de l'environnement

Installations classées pour la protection de l'environnement : les installations ayant des activités, ou utilisant des substances, présentant un risque pour l'environnement peuvent être soumises au régime ICPE.

Pour consulter des informations thématiques sur les installations classées, veuillez consulter le site (<https://aida.ineris.fr>) ou le ministère chargé de l'environnement et ses services (DREAL (Directions Régionales de l'Environnement, de l'Aménagement et du logement) ou les CCI (Chambres de Commerce et d'Industrie)).

Transport

Se reporter entre autre à l'Accord européen relatif au transport international des marchandises dangereuses par route (dit " Accord ADR ") en vigueur (<https://unece.org/fr/about-adr>). Pour plus d'information, consulter les services du ministère chargé du transport.

Recommandations

En raison de la toxicité de la warfarine, des mesures rigoureuses de prévention s'imposent lors de son utilisation.

La warfarine est le plus souvent délivrée sous forme de spécialités commerciales ; les recommandations de stockage et d'utilisation devront prendre en compte leur composition et leur forme physique.

Au point de vue technique

Stockage

- Stocker la warfarine dans des locaux secs, bien ventilés, à l'abri des rayons solaires et des sources de chaleur. Le sol de ces locaux sera incombustible, imperméable et sera réalisé de façon à permettre le lavage et l'évacuation contrôlée des eaux de nettoyage.
- Conserver la substance dans son emballage d'origine soigneusement fermé et correctement étiqueté. Reproduire l'étiquette en cas de fractionnement de l'emballage.
- Les spécialités commerciales rodenticides seront conservées dans leur emballage d'origine dans des locaux secs, frais et ventilés, sans denrées alimentaires et hors de portée des enfants.
- Les locaux ne seront accessibles qu'aux personnes autorisées.

Manipulation

Les prescriptions relatives aux locaux de stockage sont applicables aux ateliers où est manipulée la warfarine. En outre :

- Instruire le personnel des risques présentés par la substance, des précautions à observer et des mesures à prendre en cas d'accident.
- N'entreposer dans les ateliers que des quantités limitées, ne dépassant pas celles nécessaires au travail à réaliser.
- Ne pas fumer, boire ou manger sur les lieux de travail.
- Éviter l'inhalation de poussières ou d'aérosols. Effectuer en appareil clos toute opération industrielle qui s'y prête (fabrication de la warfarine, préparation des spécialités). Prévoir une aspiration des émissions à leur source ainsi qu'une ventilation générale des locaux. Prévoir également des appareils de protection respiratoire. Leur choix dépend des conditions de travail. Pour les interventions d'urgence, le port d'un appareil respiratoire isolant est nécessaire.
- Éviter tout contact avec le produit. Mettre à la disposition du personnel des vêtements de protection, des gants et des lunettes de sécurité. Ces effets seront maintenus en bon état et nettoyés après usage.
- Observer une hygiène corporelle et vestimentaire strictes : lavage soigneux des mains et du visage à l'eau et au savon après manipulation, passage à la douche et changement de vêtements après le travail, rangement séparé des vêtements de travail qui seront régulièrement lavés et entretenus.
- L'application des spécialités phytopharmaceutiques et des biocides doit être faite en respectant scrupuleusement les consignes du fabricant. Le port d'un équipement individuel approprié est nécessaire.
- Ne jamais procéder à des travaux sur ou dans les cuves contenant ou ayant contenu de la warfarine sans prendre les précautions d'usage [21].
- Ne pas rejeter à l'égout ou dans le milieu naturel les eaux polluées par la warfarine.
- En cas de déversement accidentel, récupérer le produit, puis laver à grande eau la surface ayant été souillée.
- Conserver les déchets, y compris les emballages vides et les eaux de nettoyage, dans des récipients spécialement prévus à cet effet, convenablement étiquetés. Éliminer les déchets dans les conditions autorisées par la réglementation.

Au point de vue médical

- À l'embauchage, en dehors d'un examen clinique complet, il sera utile de rechercher une affection hépatique ou rénale chronique, des antécédents de troubles de la coagulation sanguine, ainsi que la prise habituelle d'un traitement médicamenteux ou l'exposition chronique à un autre toxique en milieu professionnel (inhibiteur enzymatique, substance à effet antabuse) ou extra-professionnel (médicaments notamment) pouvant augmenter les risques hémorragiques d'une imprégnation de l'organisme par un antivitamine K.
- Les femmes enceintes et celles qui allaitent ne doivent pas être exposées à la warfarine.
- Il appartiendra au médecin du travail de juger, en fonction des caractéristiques de l'exposition et des conditions d'hygiène du poste de travail, s'il est nécessaire d'effectuer une surveillance régulière du temps de Quick (TP), des facteurs de coagulation II, VII, IX et X et de la numération-formule-sanguine. Ces examens seront demandés devant la constatation de saignements extériorisés tels qu'hématurie, épistaxis..., ou l'apparition anormale d'hématomes sous-cutanés ou de symptômes pouvant faire suspecter une hémorragie interne.
- En cas d'ingestion, tenter de faire vomir le plus tôt possible ; consulter un médecin qui jugera en fonction de la dose ingérée et des antécédents personnels du sujet de la nécessité ou non d'une hospitalisation pour surveillance de la coagulation et traitements symptomatiques associés à l'administration systématique de vitamine K1 pendant plusieurs jours.
- En cas de contact cutané accidentel, laver à l'eau et au savon pendant 10 minutes. Si le contact est répété et prolongé, consulter un médecin.
- En cas de projection de la substance dans les yeux, laver abondamment à l'eau pendant 10 minutes. En cas d'apparition de symptômes, consulter un ophtalmologiste.

Bibliographie

- 1 | Index phytosanitaire Acta 2009. Paris : Acta.
- 2 | Review report for the active substance warfarin finalised in the Standing Committee on the Food Chain and Animal Health at its meeting on 23 September 2005 in view of the inclusion of warfarin in Annex I of Directive 91/414/EEC - SANCO/10434/2004 final, 23.9.2005 (ec.europa.eu/food/plant/protection/evaluation/existactive/warfarin_en.pdf).
- 3 | Warfarin (PT 14) Assessment Report finalised in the Standing Committee on Biocidal Products as its meeting on 17 september 2009 in view of its inclusion in Annex I to Directive 98/8/EC (circa.europa.eu/Public/irc/env/bio_reports/library?l=/assement_directive/2009-09-16_waifar/_EN_1.0_&a=d).
- 4 | Warfarin. Health and Safety Guide HSG n° 96. IPCS. WHO, 1995 (www.inchem.org/documents/hsg/hsg/hsg096.htm).
- 5 | Warfarin (2001). Documentation of the threshold limit values and biological exposures indices. Cincinnati : ACGIH ; 2007 : CD-ROM.
- 6 | Warfarin Monograph, volume III, Annex B.6, Mammalian Toxicology and Metabolism, April 2002.
- 7 | Occupational Safety and Health Guideline for Warfarin, NIOSH/OSHA (www.osha.gov/SLTC/healthguidelines/warfarin/recognition.html, page actualisée le 16 mai 2009).
- 8 | Warfarin (update 2009). In : HSDB. NLM, 2010 (www.toxnet.nlm.nih.gov).
- 9 | Martindale - The Extra Pharmacopoeia. Reynolds Ed. London : The Royal pharmaceutical society ; 1996.
- 10 | Warfarine. Poisons Information Monograph n° 563. WHO, 1997 (www.inchem.org/documents/pims/chemical/pim563.htm).
- 11 | Rambourg MO - Intoxications par rodenticides. In : Intoxications aiguës en réanimation. Danel V & Barriot P, 2^e édition ; Rueil-Malmaison : Arnette ; 1999.
- 12 | Abell TL, Merigian KS, Lee JM, Holbert JM, McCall JW - Cutaneous exposure to warfarin-like anticoagulant causing an intracerebral hemorrhage : a case report. *Clin Toxicol*. 1994 ; 32 : 69-73.
- 13 | Martin-Bouyer G, Khanh NB, Linh PD, Tournau J - An epidemic of a "new" hemorrhagic disease in infants attributable to talcum powder contaminated with warfarin in Ho-Chi-Minh Ville (Vietnam). *Arch Toxicol Suppl*, 1984 ; 7 : 494-8.
- 14 | Fristedt B & Sterner N - Warfarin intoxication from percutaneous absorption. *Arch Environ Health*. 1965 ; 11 : 205-8.
- 15 | Poisindex (Micromedex) Denver, Colorado ; 2009.
- 16 | Anticoagulant Rodenticides. Environmental Health Criteria EHC n° 175. IPCS. WHO, 1995 (www.inchem.org/documents/ehc/ehc/ehc175.htm).
- 17 | Van Driel D, Wesseling J, Sauer PJ, van Der Veer E, Touwen BC, Smrkovsky M - In utero exposure to coumarins and cognition at 8-14 years old. *Paediatrics*, 2001 ; 107 : 123-9.
- 18 | Van Driel D, Wesseling J, Rosendaal FR, Odink RJ, Van der Veer E, Gerver WJ, Geven-Boere LM, Sauer PJ - Growth until puberty after in utero exposure to coumarins. *Am J Med Genet*. 2000 ; 95 : 438-443.
- 19 | Wesseling J, Van Driel D, Smrkovsky M, van Der Veer E, Geven-Boere LM, Sauer PJ, Touwen BC - Neurological outcome in school-age children after in utero exposure to coumarins. *Early Hum. Dev*. 2001 ; 63 : 83-95.
- 20 | Warfarine. Method 5002. In : NIOSH Manual of Analytical Methods (NMAM), 4th edition. NIOSH, 1994 (www.cdc.gov/niosh/nmam).
- 21 | Cuves et réservoirs. Recommandation CNAMTS R435. Paris : INRS ; 2008