

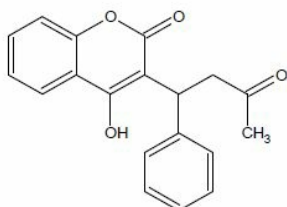
Warfarine

Fiche toxicologique n°216 - Edition Janvier 2025

Généralités

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

Formule :



Substance(s)

Nom	Détails	
Warfarine	Famille chimique	Cétones
	Numéro CAS	81-81-2
	Numéro CE	201-377-6
	Numéro index	607-056-00-0
	Synonymes	Coumafène ; 4-Hydroxy-3-(3-oxo-1-phénylbutyl)coumarine ; 4-Hydroxy-3-(3-oxo-1-phénylbutyl)-2H-1-benzopyran-2-one ; 4-Hydroxy-3-(3-oxo-1-phénylbutyl)-2H-chromén-2-one
(S)-Warfarine	Famille chimique	Cétones
	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)-2H-1-benzopyran-2-one ; (S)-4-Hydroxy-3-(3-oxo-1-phénylbutyl)-2H-chromén-2-one
(R)-Warfarine	Famille chimique	Cétones
	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)-2H-1-benzopyran-2-one ; (R)-4-Hydroxy-3-(3-oxo-1-phénylbutyl)-2H-chromén-2-one

Etiquette



WARFARINE

Danger

- H300 - Mortel en cas d'ingestion
- H310 - Mortel par contact cutané
- H330 - Mortel par inhalation
- 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
- H411 - Toxique 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. Cet étiquetage harmonisé et la classification associée sont d'application obligatoire. Cette classification harmonisée doit être complétée le cas échéant par le metteur sur le marché (autoclassification) et la substance étiquetée en conséquence (cf. § "Classification et étiquetage" du chapitre "Réglementation").

Caractéristiques

Utilisations

[1 à 4]

La warfarine est un rodenticide de la famille des coumarines, destiné à la lutte contre les rats et les souris. Son usage est désormais interdit comme substance active biocide (type de produits biocides 14 - rodenticides) depuis 2024 et comme substance active phytopharmaceutique depuis 2022 (cf. § "Interdiction / Limitations d'emploi" du chapitre "Réglementation").

La warfarine, sous forme sodique (warfarine sodium ; CAS 129-06-6), est utilisée comme médicament : anticoagulant oral appartenant à la famille des antivitamines K.

Propriétés physiques

[1 à 4, 6]

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 pratiquement insoluble dans l'eau (voir tableau ci-dessous). Elle est soluble dans certains solvants organiques : acétone (54,6 g/L), méthanol (22,2 g/L), acétate d'éthyle (16,9 g/L), peu soluble dans les xylènes (0,78 g/L) et pratiquement insoluble dans le n-heptane (6 mg/L).

Nom Substance	Détails
Warfarine	Formule
	C₁₉H₁₆O₄
	N° CAS
	81-81-2
	Etat Physique
	Solide
	Solubilité
	4,9 mg/L à 20 °C et à pH 4 267 mg/L à 20 °C et à pH 7 66,1 g/L à 20 °C et à pH 9
	Masse molaire
	308,3 g/mol
	Point de fusion
	161 - 165 °C
	Point d'ébullition
	Décomposition avant ébullition
	Pression de vapeur
	< 0,003 Pa à 20 °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)

Détails

À 25 °C et 101 kPa, 1 ppm = 12,6 mg/m³.

Propriétés chimiques

[2 à 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 [3, 4]. Elle est incompatible avec les acides forts et les bases fortes [2]. La combustion de la warfarine dégage des gaz/fumées toxiques renfermant notamment des oxydes de carbone.

VLEP et mesurages

Valeurs Limites d'Exposition Professionnelle (VLEP)

[5 à 7]

Des VLEP dans l'air des lieux de travail ont été établies pour la warfarine.

Substance	Pays	VLEP 8h (ppm)	VLEP 8h (mg/m³)	VLEP CT (ppm)	VLEP CT (mg/m³)	VLEP Description
Warfarine	France (VLEP indicative - 1987)	-	0,1			
Warfarine	Etats-Unis (ACGIH - 2016)	-	0,01			Particules inhalables Mention peau
Warfarine	Allemagne (valeurs MAK)	0,0016	0,02	0,0128	0,16	Mention peau

Méthodes d'évaluation de l'exposition professionnelle

[8]

- 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

[9 à 11]

La warfarine est un solide combustible, faiblement inflammable qui, lorsqu'il se présente sous forme de fines poussières, peut générer des atmosphères explosives. En cas d'incendie dans un environnement où se trouve de la warfarine sous forme de poudre ou de poussières, les agents d'extinction préconisés sont principalement l'eau sous forme pulvérisée avec ou sans additif ou sous forme de mousse. Des agents extincteurs pouvant remettre en suspension les poudres sont à proscrire (dioxyde de carbone, poudres chimiques...). En effet, le soulèvement de la poudre par le souffle de projection de l'agent extincteur formera une atmosphère explosive susceptible de s'enflammer en présence de la combustion déjà présente. En raison des fumées émises lors de la combustion de la warfarine (essentiellement des oxydes de carbone), les personnes chargées de la lutte contre l'incendie seront équipées d'appareils de protection respiratoire autonomes isolants et d'une combinaison de protection spéciale.

Pathologie - Toxicologie

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

[12 à 15]

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-hydroxycoumarène, 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

[3, 12, 13, 15, 16]

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

[12, 13, 15]

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 génotoxiques

[12, 13, 15]

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

[12, 13, 15]

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 cancérogenèse 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

[3, 12, 13, 15]

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

[18 à 20]

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

[21 à 23]

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 (2010).

Effets cancérogènes

Aucune donnée n'est disponible chez l'Homme à la date de publication de cette fiche toxicologique (2010).

Effets sur la reproduction

[17, 18, 20, 24 à 27]

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.

Réglementation

Rappel : La réglementation citée est celle en vigueur à la date d'édition de cette fiche : janvier 2025.

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).

Mesures de prévention des risques chimiques (agents chimiques dangereux)

- Articles R. 4412-1 à R. 4412-57 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.

Prévention des incendies et des explosions

- Articles R. 4227-1 à R. 4227-41 du Code du travail.
- Articles R. 4227-42 à R. 4227-57 du Code du travail.
- Articles R. 557-1-1 à R. 557-5-5 et R. 557-7-1 à R. 557-7-9 du Code de l'environnement (produits et équipements à risques).

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.

Suivi Individuel Renforcé (SIR)

- Article R. 4624-23 du Code du travail.

Surveillance post-exposition ou post-professionnelle

- Article D. 461-23 du Code de la sécurité sociale.
- Article L. 4624-2-1 du Code du travail.

Travaux interdits

- Jeunes travailleurs de moins de 18 ans : article D. 4153-17 du Code du travail. Des dérogations sont possibles sous conditions : articles R. 4153-38 à R. 4153-49 du Code du travail.
- Femmes enceintes ou allaitant : article 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 figurent dans l'annexe VI du règlement CLP. La classification est :

- Toxicité aiguë (par voie orale), catégorie 2 ; H300
- Toxicité aiguë (par voie cutanée), catégorie 1 ; H310
- Toxicité aiguë (par inhalation), catégorie 1 ; H330
- Toxicité pour la reproduction, catégorie 1A ; H360D
- Toxicité spécifique pour certains organes cibles (sang) - Exposition répétée, catégorie 1 ; H372
- Dangers pour le milieu aquatique - Danger chronique, catégorie 2 ; H411

b) **mélanges** contenant de la warfarine

- Règlement (CE) n° 1272/2008 modifié

Des limites spécifiques de concentration ont été fixées pour la warfarine quant à la toxicité spécifique pour certains organes cibles et à la toxicité pour la reproduction.

Interdiction / Limitations d'emploi

Produits phytopharmaceutiques

Ils sont soumis à autorisation de mise sur le marché (règlement (CE) n° 1107/2009 du Parlement européen et du Conseil du 21 octobre 2009).

La warfarine n'est plus référencée depuis le 13 juin 2022 sur la liste des substances actives dont l'incorporation dans les produits phytopharmaceutiques est approuvée (règlement d'exécution (UE) 2022/801 de la Commission du 20 mai 2022).

Pour plus d'information, consulter le site de l'Anses (<https://ephy.anses.fr/>) et de la Commission européenne (https://food.ec.europa.eu/plants/pesticides_en).

Produits biocides

Ils sont soumis à la réglementation biocides (règlement européen (UE) n° 528/2012 relatif aux produits biocides (RPB)). A terme, la totalité des produits biocides seront soumis à des autorisations de mise sur le marché.

La warfarine est une substance active identifiée à l'annexe I et notifiée à l'annexe II du règlement (CE) n° 1451/2007 pour différents types de produits biocides.

À la date de publication de cette fiche (2025), la warfarine approuvée en vue de son utilisation dans les produits biocides relevant du type de produits biocides 14 (Rodenticides) jusqu'au 30 juin 2024 (règlement d'exécution (UE) 2017/1376 de la Commission du 25 juillet 2017) n'a pas été renouvelée.

Pour plus d'informations sur les produits biocides, consulter le site de l'Anses (<https://www.helpdesk-biocides.fr/>) et le site de l'ECHA (<https://echa.europa.eu/fr/regulations/biocidal-products-regulation/understanding-bpr>).

Substance soumise à restriction

Annexe XVII du règlement (CE) n° 1907/2006 (REACH) établissant la liste des substances soumises à restriction ou limitation d'emploi :

- Point 30 : substances figurant à l'annexe VI du règlement CLP et classées toxiques pour la reproduction catégorie 1A ou 1B ;

Pour plus d'informations sur la nature de ces restrictions, se reporter au site de l'ECHA (<https://echa.europa.eu/fr/substances-restricted-under-reach>).

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 autres 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.

Au point de vue technique

Information et formation des travailleurs

- **Instruire le personnel** des risques présentés par la substance, des précautions à observer, des mesures d'hygiène à mettre en place ainsi que des mesures d'urgence à prendre en cas d'accident.
- Observer une **hygiène corporelle et vestimentaire** très stricte : lavage soigneux des mains (savon et eau) après manipulation et changement de vêtements de travail. Ces vêtements de travail sont fournis gratuitement, nettoyés et remplacés si besoin par l'entreprise. Ceux-ci sont rangés séparément des vêtements de ville. En aucun cas les salariés ne doivent quitter l'établissement avec leurs vêtements et leurs chaussures de travail.
- Ne pas **fumer, vapoter, boire** ou **manger** sur les lieux de travail.
- **Lutte contre l'incendie** : former les opérateurs à la manipulation des moyens de première intervention (extincteurs, robinets d'incendie armés...).
- Former les opérateurs au risque lié aux **atmosphères explosives** (risque ATEX) [9].

Manipulation

- N'entreposer dans les ateliers que **des quantités réduites de substance** et ne dépassant pas celles nécessaires au travail d'une journée.
- **Éviter tout contact** de produit avec la **peau** et les **yeux**. **Éviter l'inhalation** de poussières. Effectuer en **système clos** toute opération industrielle qui s'y prête. Dans tous les cas, prévoir une **aspiration** des poussières à leur source d'émission, ainsi qu'une **ventilation** des lieux de travail conformément à la réglementation en vigueur [28].
- **Réduire** le nombre de personnes exposées à la warfarine.
- Éviter tout rejet atmosphérique de warfarine.
- Evaluer **régulièrement** l'exposition des salariés à la warfarine présente dans l'air (§ Méthodes de l'évaluation de l'exposition professionnelle).
- Les équipements et installations conducteurs d'électricité utilisant ou étant à proximité de warfarine doivent posséder des **liaisons équipotentielles** et être **mis à la terre**, afin d'évacuer toute accumulation de charges électrostatiques pouvant générer une source d'inflammation sous forme d'étincelles [29].
- Les opérations génératrices de sources d'inflammation (travaux par point chaud type soudage, découpage, meulage...) réalisées à proximité ou sur les équipements utilisant ou contenant de la warfarine doivent faire l'objet d'un **permis de feu** [30].
- Au besoin, les espaces dans lesquels la substance est stockée et/ou manipulée doivent faire l'objet d'une **signalisation** [31].
- Ne jamais procéder à des travaux sur ou dans des cuves et réservoirs contenant ou ayant contenu de la warfarine sans prendre les précautions d'usage [32].
- Supprimer toute source d'exposition par contamination en procédant à un **nettoyage régulier** des locaux et postes de travail, **à l'humide** ou en utilisant un **système d'aspiration adapté** aux poussières combustibles.

Équipements de Protection Individuelle (EPI)

Leur choix dépend des conditions de travail et de l'évaluation des risques professionnels.

Les EPI ne doivent pas être source d' **électricité statique** (chaussures antistatiques, vêtements de protection et de travail dissipateurs de charges) [33, 34]. Une attention particulière sera apportée lors du **retrait des équipements** afin d'éviter toute contamination involontaire. Ces équipements seront éliminés en tant que déchets dangereux [35 à 38].

- Appareils de protection respiratoire : en raison de la toxicité aiguë par inhalation de la substance, un **appareil de protection respiratoire isolant** est recommandé, lorsque la concentration dans l'air est inconnue ou élevée, ainsi que pour toute intervention d'urgence. Si l'évaluation des risques conduit à la possibilité d'utiliser un **appareil filtrant**, ce dernier doit être muni d'un filtre de type P3. Dans ce cas, une surveillance de l'atmosphère doit être menée tout au long de l'opération afin de garantir la possibilité d'utiliser ce type de protection respiratoire [39].
- Gants : le caoutchouc butyle est préconisé pour un **contact prolongé** et les élastomères fluorés pour des **contacts intermittents**. Le caoutchouc naturel est à éviter [40, 41].
- Vêtements de protection : quand leur utilisation est nécessaire (en complément du vêtement de travail), leur choix dépend de l'**état physique** de la substance. **Seul le fabricant du vêtement** peut confirmer la protection effective d'un vêtement contre les dangers présentés par la substance. Dans le cas de vêtements réutilisables, il convient de **se conformer strictement à la notice du fabricant** [42].
- Lunettes de sécurité : la rubrique 8 « Contrôles de l'exposition / protection individuelle » de la FDS peut renseigner quant à la nature des protections oculaires pouvant être utilisées lors de la manipulation de la substance [43].

Stockage

- Stocker la warfarine dans des locaux **frais** et **sous ventilation mécanique permanente**. Tenir à l'écart de la chaleur, des surfaces chaudes et de toute autre source d'inflammation (étincelles, flammes nues, rayons solaires...).
- Le stockage de la warfarine s'effectue habituellement dans des fûts en fibre, des emballages en carton ou en plastique (polypropylène). Le verre teinté est également utilisable pour les petites quantités. Dans tous les cas, il convient de s'assurer auprès du fournisseur de la substance ou du matériau de stockage de la **bonne compatibilité** entre le matériau envisagé et la substance stockée.
- **Fermer soigneusement** les récipients et les étiqueter conformément à la réglementation. Reproduire l'étiquetage en cas de fractionnement.
- Le sol des locaux sera **imperméable** et formera une **cuvette de rétention** afin qu'en cas de déversement, la substance ne puisse se répandre au dehors.
- Mettre le matériel **électrique** et **non-électrique**, y compris l' **éclairage** et la **ventilation**, en conformité avec la réglementation concernant les atmosphères explosives.
- Mettre à disposition dans ou à proximité immédiate du local/zone de stockage des moyens d'extinction adaptés à l'ensemble des produits stockés.
- **Séparer** la warfarine des produits comburants, des oxydants forts, des acides forts et des bases fortes. Si possible, la stocker **à l'écart** des autres produits chimiques dangereux.

Déchets

- Le stockage des déchets doit suivre les mêmes règles que le stockage des substances à leur arrivée (§ stockage).
- Ne pas rejeter à l'égout ou dans le milieu naturel les eaux polluées par la warfarine.
- Conserver les déchets et les produits souillés dans des récipients spécialement prévus à cet effet, **clos et étanches**. Les éliminer dans les conditions autorisées par la réglementation en vigueur.

En cas d'urgence

- En cas de déversement accidentel de poudre ou de poussières, **le balayage et l'utilisation de la soufflette sont à proscrire**. Récupérer la substance en l'aspirant avec un **aspirateur adapté** à l'aspiration de poussières combustibles.
- Des appareils de protection respiratoire isolants autonomes sont à prévoir **à proximité et à l'extérieur** des locaux pour les interventions d'urgence.
- Prévoir l'installation de **fontaines oculaires** et de **douches de sécurité** [44].
- Si ces mesures ne peuvent pas être réalisées sans risque de sur-accident ou si elles ne sont pas suffisantes, contacter les équipes de secours interne ou externe au site.

Au point de vue médical

Lors des visites initiale et périodiques

- Rechercher particulièrement lors de l'interrogatoire et l'examen clinique, des antécédents hépatiques ou rénaux chroniques, des troubles de la coagulation sanguine, la prise habituelle d'un traitement médicamenteux pouvant majorer le risque hémorragique ainsi que des symptômes évocateurs d'un syndrome hémorragique (hématurie, gingivorragies, épistaxis, ecchymoses, etc.).
- L'examen clinique pourra être complété par la réalisation d'un bilan biologique associant une NFS ainsi qu'un bilan d'hémostase qui serviront d'examens de référence.
- La périodicité des examens médicaux et la nécessité ou non d'effectuer des examens complémentaires (NFS, bilan d'hémostase) seront déterminées par le médecin du travail en fonction des données de l'examen clinique et de l'appréciation de l'importance de l'exposition.
- Déconseiller le port de lentilles de contact souples hydrophiles lors de travaux pouvant potentiellement exposer à des aérosols de la substance.

Femmes enceintes et/ou allaitantes

- L'exposition à cette substance des femmes enceintes ou allaitantes est réglementairement interdite.
- Si malgré tout, une exposition durant la grossesse se produisait, informer la personne qui prend en charge le suivi de cette grossesse, en lui fournissant toutes les données concernant les conditions d'exposition ainsi que les données toxicologiques.
- Informer les salariées exposées des dangers de cette substance pour la grossesse et de l'importance du respect des mesures de prévention. Rappeler aux femmes en âge de procréer l'intérêt de déclarer le plus tôt possible leur grossesse à l'employeur, et d'avertir le médecin du travail.

Conduite à tenir en cas d'urgence

Dans tous les cas, appeler un centre antipoison qui procédera notamment à l'évaluation du risque hémorragique et guidera la prise en charge de la victime.

- **En cas de contact cutané**, retirer les vêtements souillés (avec des gants adaptés) et laver la peau immédiatement et abondamment à grande eau pendant au moins 15 minutes. Consulter un médecin en cas de contact étendu et/ou prolongé.
- **En cas de contact oculaire**, rincer les yeux immédiatement et abondamment à l'eau courante pendant au moins 15 minutes. En cas de port de lentilles de contact, les retirer pendant le rinçage. En cas d'apparition de symptômes, consulter un ophtalmologiste.
- **En cas d'inhalation massive d'un aérosol**, transporter la victime en dehors de la zone polluée en prenant les précautions nécessaires pour les sauveteurs. Si la victime est inconsciente, la placer en position latérale de sécurité et mettre en œuvre, s'il y a lieu, des manœuvres de réanimation. Si la victime est consciente, la maintenir au maximum au repos. Si nécessaire, retirer les vêtements souillés (avec des gants adaptés) et commencer une décontamination cutanée et oculaire (laver immédiatement et abondamment à grande eau pendant au moins 15 minutes).
- **En cas d'ingestion**, appeler immédiatement un centre antipoison, qui guidera la prise en charge et jugera de l'intérêt de réaliser un bilan biologique, en fonction notamment de la dose ingérée, du délai par rapport à l'exposition, des antécédents et des traitements médicamenteux de la victime. Si la victime est consciente, faire rincer la bouche avec de l'eau, ne pas faire boire, ne pas tenter de provoquer des vomissements. Si la victime est inconsciente, la placer en position latérale de sécurité et mettre en œuvre, s'il y a lieu, des manœuvres de réanimation.

Bibliographie

- 1 | Warfarin. In : Registration dossier, ECHA (<https://echa.europa.eu/fr/information-on-chemicals>).
- 2 | Warfarin. In : Répertoire Toxicologique. CNESST (<https://reptox.cnesst.gouv.qc.ca/Pages/repertoire-toxicologique.aspx>).
- 3 | Warfarin. In : PubChem. US NLM (<https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/>).
- 4 | Warfarin. In : Gestis Substance Database on hazardous substance. IFA (<https://gestis-database.dguv.de/>).
- 5 | Warfarine. In : Base de données « Valeurs limites d'exposition professionnelle (VLEP) – Substances chimiques ». INRS (<https://www.inrs.fr/publications/bdd/vlep.html>).
- 6 | Warfarin. In : Documentation of the TLVs® and BEIs® with worldwide occupational exposure values. Cincinnati : ACGIH, CD-ROM, 2018.
- 7 | Warfarin. In : List of MAK and BAT values 2023. Maximum concentrations and biological tolerance values at the workplace. Deutsche Forschungsgemeinschaft (DFG), 2023 (<https://www.dfg.de/en/dfg-profile/statutory-bodies/senate/health-hazards>).
- 8 | Warfarin. Method 5002. In : NIOSH Manual of Analytical Methods (NMAM), 4th edition. NIOSH, 1994 (<https://www.cdc.gov/niosh/nmam/>).
- 9 | Mise en oeuvre de la réglementation relative aux atmosphères explosives (ATEX) – Guide méthodologique. Brochure ED 945. INRS (<https://www.inrs.fr>).
- 10 | Evaluation du risque incendie dans l'entreprise. Guide méthodologique. Brochure INRS ED 970 (<http://https://www.inrs.fr>).
- 11 | Les extincteurs d'incendie portatifs, mobiles et fixe. Brochure INRS ED 6054 (<https://www.inrs.fr>).
- 12 | 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.
- 13 | 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. ECHA (<https://echa.europa.eu/fr/information-on-chemicals>).
- 14 | Warfarin. Health and Safety Guide HSG n° 96. IPCS. WHO, 1995 (<https://www.inchem.org/documents/hsg/hsg/hsg096.htm>).

- 15 | Warfarin Monograph, volume III, Annex B.6, Mammalian Toxicology and Metabolism, April 2002.
- 16 | Occupational Safety and Health Guideline for Warfarin, NIOSH/OSHA, mai 2009.
- 17 | Martindale - The Extra Pharmacopoeia. Reynolds Ed. London : The Royal pharmaceutical society ; 1996.
- 18 | Warfarine. Poisons Information Monograph n° 563. WHO, 1997 (<https://www.inchem.org/documents/pims/chemical/pim563.htm>).
- 19 | Rambourg MO - Intoxications par rodenticides. In : Intoxications aiguës en réanimation. Danel V & Barriot P, 2^e édition ; Rueil-Malmaison : Arnette ; 1999.
- 20 | Poisindex (Micromedex) Denver, Colorado ; 2009.
- 21 | Abell TL, Merigian KS, Lee JM, Holbert JM *et al.* - Cutaneous exposure to warfarin-like anticoagulant causing an intracerebral hemorrhage : a case report. *Clin Toxicol.* 1994 ; 32 : 69-73.
- 22 | Martin-Bouyer G, Khanh NB, Linh PD, Tourneau 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.
- 23 | Fristedt B & Sterner N - Warfarin intoxication from percutaneous absorption. *Arch Environ Health.* 1965 ; 11 : 205-8.
- 24 | Anticoagulant Rodenticides. Environmental Health Criteria EHC n° 175. IPCS. WHO, 1995 (<https://www.inchem.org/documents/ehc/ehc/ehc175.htm>).
- 25 | Van Driel D, Wesseling J, Sauer PJ, van Der Veer E *et al.* - In utero exposure to coumarins and cognition at 8-14 years old. *Paediatrics*, 2001 ; 107 : 123-9.
- 26 | Van Driel D, Wesseling J, Rosendaal FR, Odink RJ *et al.* - Growth until puberty after in utero exposure to coumarins. *Am J Med Genet.* 2000 ; 95 : 438-443.
- 27 | Wesseling J, Van Driel D, Smrkovsky M, van Der Veer E *et al.* - Neurological outcome in school-age children after in utero exposure to coumarins. *Early Hum. Dev.* 2001 ; 63 : 83-95.
- 28 | Principes généraux de ventilation. Guide pratique de ventilation ED 695. INRS (<https://www.inrs.fr>).
- 29 | Phénomènes électrostatiques. Brochure ED 6354. INRS (<https://www.inrs.fr>).
- 30 | Le permis de feu. Brochure ED 6030. INRS (<https://www.inrs.fr>).
- 31 | Signalisation de santé et de sécurité au travail - Réglementation. Brochure ED 6293. INRS (<https://www.inrs.fr>).
- 32 | Cuves et réservoirs. Interventions à l'extérieur ou à l'intérieur des équipements fixes utilisés pour contenir ou véhiculer des produits gazeux, liquides ou solides. Recommandation CNAM R 435. Assurance Maladie, 2008 (https://www.ameli.fr/val-de-marne/entreprise/tableau_recommandations).
- 33 | Vêtements de travail et équipements de protection individuelle – Propriétés antistatiques et critère d'acceptabilité en zone ATEX. Note documentaire ND 2358. INRS (<https://www.inrs.fr>).
- 34 | EPI et vêtements de travail : mieux comprendre leurs caractéristiques antistatiques pour prévenir les risques d'explosion. Notes techniques NT33. INRS (<https://www.inrs.fr>).
- 35 | Risques chimiques ou biologiques. Retirer sa tenue de protection en toute sécurité. Cas n°1 : Décontamination sous la douche. Dépliant ED 6165. INRS (<https://www.inrs.fr>).
- 36 | Risques chimiques ou biologiques. Retirer sa tenue de protection en toute sécurité. Cas n°3 : Sans décontamination de la tenue. Dépliant ED 6167. INRS (<https://www.inrs.fr>).
- 37 | Risques chimiques ou biologiques. Retirer ses gants en toute sécurité. Gants à usage unique. Dépliant ED 6168. INRS (<https://www.inrs.fr>).
- 38 | Risques chimiques ou biologiques. Retirer ses gants en toute sécurité. Gants réutilisables. Dépliant ED 6169. INRS (<https://www.inrs.fr>).
- 39 | Les appareils de protection respiratoire - Choix et utilisation. Brochure ED 6106. INRS (<https://www.inrs.fr>).
- 40 | Des gants contre le risque chimique. Fiche pratique de sécurité ED 112. INRS (<https://www.inrs.fr>).
- 41 | Warfarin. In : ProtecPo Logiciel de pré-sélection de matériaux de protection de la peau. INRS-IRSST, 2011 (<https://protecpo.inrs.fr/ProtecPo/jsp/Accueil.jsp>).
- 42 | Quels vêtements de protection contre les risques chimiques. Fiche pratique de sécurité ED 127. INRS (<https://www.inrs.fr>).
- 43 | Les équipements de protection individuelle des yeux et du visage - Choix et utilisation. Brochure ED 798. INRS (<https://www.inrs.fr>).
- 44 | Equipements de premiers secours en entreprise : douches de sécurité et lave-œil. Fiche pratique de sécurité ED 151. INRS (<https://www.inrs.fr>).

Historique des révisions

Seules les rubriques citées ci-dessous ont fait l'objet d'une mise à jour.

1 ^e édition	1987
2 ^e édition (mise à jour complète)	2010
3 ^e édition (mise à jour partielle)	Janvier 2025
<ul style="list-style-type: none"> ■ Utilisations ■ Étiquette ■ Valeurs limites d'exposition professionnelle ■ Méthodes d'évaluation de l'exposition professionnelle ■ Incendie - Explosion ■ Réglementation ■ Recommandations techniques et médicales ■ Bibliographie 	

