

# Allergie respiratoire professionnelle aux produits phytosanitaires

## En résumé

Les affections respiratoires professionnelles dues aux produits phytosanitaires, si on exclut les symptômes respiratoires entrant dans le cadre d'intoxications systémiques, sont peu étudiées et leur fréquence est inconnue.

Elles ont été signalées avec certains fongicides (chlorothalonil, captafol, dérivés de l'éthylènebisdithiocarbamate...), certains herbicides (bipyridilés, chlorphénoxy) et insecticides (organophosphorés, carbamates anticholinestérasiques et pyréthri-noïdes de synthèse). En dehors d'expositions accidentelles, les observations cliniques documentées sont exceptionnelles mais des études épidémiologiques récentes réalisées en milieu agricole signalent une association entre symptômes de rhinite, asthme et divers signes d'irritation respiratoire, et l'utilisation de certains produits phytopharmaceutiques (fongicides de la famille des dithiocarbamates, herbicides bipyridilés et chlorphénoxy, insecticides organophosphorés et carbamates anticholinestérasiques).

Les principales professions concernées sont les agriculteurs (surtout les applicateurs de pesticides), les salariés de la fabrication de ces produits, les ouvriers de la désinsectisation.

Le diagnostic étiologique repose sur l'anamnèse.

En dehors du cas des bio-pesticides, les tests allergologiques sont du domaine de l'expérimentation ou sans objet.

La prévention technique comprend des mesures de protection collective et individuelle (EPI) afin de réduire l'exposition.

Ces affections peuvent être reconnues en maladie professionnelle au titre du tableau n° 66 dans le régime général de la Sécurité sociale pour certains produits et des tableaux n° 11 et n° 45 dans le régime agricole.

On appelle pesticides ou encore, en agriculture, produits phytosanitaires ou phytopharmaceutiques, les préparations qui servent à protéger les végétaux et produits végétaux contre les organismes nuisibles, qu'ils soient microbiens, végétaux ou animaux. Ils peuvent être classés selon leur cible, les 3 catégories principales étant les fongicides (contre les moisissures), les herbicides (contre les mauvaises herbes) et les insecticides (contre les insectes) dont les bio-insecticides ; d'autres produits existent : rodenticides (contre les rongeurs), matières fertilisantes...

Ces produits ont fait l'objet d'une présentation détaillée dans une précédente fiche de dermatologie professionnelle [1].

Les fongicides sont les produits de loin les plus utilisés (environ la moitié du tonnage de phytosanitaires vendus en France) puis viennent les herbicides (un peu plus du tiers du tonnage) puis, en bien moindre quantité, les insecticides (3 %).

Selon les données du réseau de toxicovigilance Phyt'attitude, créé en 1991 par la Mutualité sociale agricole (MSA) [2] qui analyse et valide les signalements en France d'accidents ou incidents à l'origine de problèmes de santé survenus lors de l'utilisation professionnelle de produits phytosanitaires ou lors des contacts indirects avec ces produits, les secteurs agricoles où les signalements sont les plus fréquents sont la viticulture et l'arboriculture. Les signalements concernent prioritairement les fongicides (34 %) puis les insecticides (31 %) et enfin les herbicides (19,7 %). Les symptômes respiratoires y représentent 9,7 % des symptômes cliniques signalés [3].

N. ROSENBERG

Consultation de pathologie professionnelle, Hôpital Fernand Widal, Paris, et ACMS, Paris.

En dehors des situations d'intoxications systémiques, parfois sévères, qui ne sont pas le propos de cet article, des rhinites et des asthmes ont été rapportés lors de l'emploi de certains produits phytosanitaires, le plus souvent les insecticides (NDLR : un ouvrage est entièrement consacré aux risques d'intoxication liés aux produits phytosanitaires, notamment en milieu professionnel [4]). Par ailleurs, les solvants et les additifs, présents dans les préparations, peuvent également être à l'origine d'affections respiratoires, mais ne seront pas traités ici.

Les secteurs d'activité habituellement concernés sont l'agriculture, et plus particulièrement la viticulture, l'arboriculture, les cultures maraîchères et céréalières, l'entretien des espaces verts et la fabrication des produits phytosanitaires.

## PHYSIOPATHOLOGIE

Elle est incertaine pour la plupart des produits phytosanitaires avec lesquels une affection respiratoire a été rapportée.

### Fongicides

Dans certaines observations, la positivité d'un test de provocation bronchique, le délai entre le début de l'exposition et l'apparition des symptômes, vont dans le sens d'une origine immunoallergique ; il en est ainsi avec le chlorothalonil et le captafol (désormais interdit en France).

Ailleurs, c'est le caractère irritant du produit qui est surtout en cause ; ainsi, le métam-sodium, par l'intermédiaire de ses produits de dégradation – dont l'isothiocyanate de méthyle –, est un irritant respiratoire majeur responsable d'asthme sans délai de latence. Il en est de même du dazomet et de la chloropicrine, employés en fumigation.

### Herbicides

Les herbicides (dérivés bipyridilés et chlorophénoxy) avec lesquels un excès de manifestations respiratoires a été signalé (symptômes d'irritation bronchique, bronchite chronique) interviennent probablement par leur caractère irritant sur les voies respiratoires.

### Insecticides

Les insecticides organophosphorés et les carbamates anticholinestérasiques pourraient entraîner une dyspnée asthmatiforme isolée par inhibition *in situ* de l'acétylcholinestérase des terminaisons nerveuses de la paroi bronchique. Il s'agit alors d'un effet pharmacologique.

Des manifestations de rhinite et d'asthme survenant après un délai prolongé d'exposition, non associées à une

inhibition des cholinestérases, mais par contre confirmées par un test de provocation bronchique spécifique ont également été rapportées avec certains organophosphorés [5], évoquant une origine immunoallergique.

Un mécanisme irritatif est également signalé, à l'origine de cas de syndrome de Brooks [6].

Les pyréthrinoïdes de synthèse interviennent par un mécanisme qui peut être irritatif [7] et/ou possiblement d'origine immunoallergique avec délai de latence et test de provocation nasale positif [8].

## PRÉVALENCE

Des effets respiratoires sont signalés avec les trois principales classes de produits phytosanitaires.

### Fongicides

#### Chlorothalonil (tétrachloroisophthalonitrile ou m-TCPN)

Un cas d'asthme professionnel au chlorothalonil, fongicide dérivé du benzène, est décrit par Honda et al. [9], au Japon, en 1992. L'observation concernait un fermier de 48 ans et était objectivée par un test de provocation bronchique. Un test épicutané était positif avec ce fongicide contrairement au prick-test et à la détection d'IgE spécifiques par la technique ELISA qui étaient négatifs.

Dannaker et al., en 1993 [10], ont rapporté la survenue de manifestations anaphylactiques avec dyspnée sifflante, chez une femme travaillant dans une pépinière de séquoias et de pins Douglas traités par différents fongicides dont plusieurs contenaient du chlorothalonil. Les symptômes survenaient dès l'entrée dans la serre. Des open tests réalisés avec les végétaux imprégnés du produit préalablement pulvérisé étaient positifs alors que ceux effectués avec les mêmes végétaux non traités étaient négatifs, comme étaient négatifs les prick-tests réalisés en piquant à travers les plantes. Un open test avec le fongicide en solution aqueuse à 0,01 % avait été pratiqué dans un deuxième temps et avait entraîné une réaction locale urticarienne suivie d'une réaction anaphylactique ayant nécessité une injection d'adrénaline.

En 1995, Huang et al. [11] ont publié les résultats d'une étude destinée à évaluer la prévalence des symptômes respiratoires et les données spirométriques de 28 ouvriers sur 30, travaillant à la fabrication de chlorothalonil, comparativement à 18 témoins (employés de bureau et agents de maintenance de la même usine). Plus de 40 % des ouvriers de fabrication du chlorothalonil présentaient des symptômes d'irritation oculo-



naso-pharyngée ( $p < 0,01$ ) et plus de 28 % une toux, des expectorations ou des symptômes de bronchite chronique ( $p < 0,05$ ). Une oppression thoracique était signalée par 32 % des sujets exposés au chlorothalonil contre aucun chez les sujets témoins ; 6 ouvriers de fabrication présentaient des symptômes d'asthme au travail (essoufflement, sibilants) versus aucun chez les témoins. Le VEMS et le rapport VEMS/CVF étaient altérés dans le groupe exposé au chlorothalonil, en particulier parmi les 6 sujets présentant des symptômes d'asthme, traduisant un syndrome obstructif. Les mesures des taux atmosphériques de chlorothalonil montraient des valeurs moyennes sur 8 heures de  $0,72 \text{ mg/m}^3$ .

Drappier et al. en 2003 [12] ont rapporté un nouveau cas d'asthme professionnel au chlorothalonil, prouvé par test de provocation bronchique réalisé en transvasant le fongicide mélangé à du lactose entre deux récipients. Le sujet atteint était employé à la fabrication de fongicides et exposé au produit depuis 10 ans. Seule une mutation à un autre poste dans une autre partie de l'usine avait permis la disparition des symptômes.

### Captafol® (difolatan)

Avec le captafol, thiophthalimide qui n'est plus commercialisé en France en raison de son potentiel cancérigène, une observation d'asthme professionnel a été décrite chez un ouvrier de 34 ans atopique, employé à sa fabrication [13]. Les symptômes d'asthme étaient apparus 9 ans après le début du travail et la responsabilité du produit était attestée par un test de provocation bronchique réaliste. L'éviction professionnelle avait permis la quasi césation des symptômes et l'amélioration de la fonction respiratoire. Il n'était pas retrouvé d'IgE spécifiques des anhydrides d'acides, et en particulier de l'anhydride

maléique – précurseur du captafol – mais aucun test allergologique spécifique du captafol n'avait été réalisé.

### Dérivés de l'éthylènebisdithiocarbamate (EBDC)

Ces fongicides ont fait l'objet d'une étude européenne multicentrique récente comparant 248 sujets exposés à ces produits phytosanitaires et/ou à d'autres pesticides, à 231 témoins non exposés. L'exposition aux dérivés de l'EBDC était attestée par la mesure des taux urinaires d'éthylène thiourée. Lors des résultats, publiés en 2008, il n'était pas trouvé d'association entre prévalence de l'asthme, de la rhinite allergique, de l'atopie, et exposition aux dérivés de l'EBDC et/ou à d'autres pesticides [14, 15].

À l'inverse, Chatzi et al., en 2007 [16], comparant un groupe de 120 vigneron crétois à 100 sujets témoins de la même région dans une étude transversale, observaient une prévalence augmentée de symptômes de rhinite allergique parmi les vigneron qui employaient des pesticides, parmi lesquels des fongicides de la famille des dithiocarbamates (OR = 2,5 ; IC 95 % = 1,1-5,3).

### Fongicides organostanniques

Une observation d'asthme professionnel a été rapportée par Shelton et al., en 1992 [17], chez une technicienne de laboratoire, atopique aux prick-tests, à la suite de la pulvérisation d'un désodorisant fongicide contenant 25 % d'oxyde de tributylétain <sup>(1)</sup> sur son lieu de travail. Le diagnostic était documenté par un test de provocation spécifique donnant une réponse immédiate. Le prick-test avec l'oxyde de tributylétain à la concentration de 0,00001 % dilué dans l'eau était négatif.

*\* Substances actives dont l'incorporation dans les produits phytosanitaires n'est pas ou n'est plus autorisée en France.*

*(1) D'après la directive européenne 91/414 modifiée, il ne s'agit pas d'une substance phytopharmaceutique. En tant que biocide, cette substance est, par ailleurs, interdite d'usage dans l'Union européenne sauf sur bâtiments militaires.*



Documents pour le Médecin du Travail  
N° 124  
4<sup>e</sup> trimestre 2010

### **Métam-sodium, dazomet et chloropicrine\***

Il s'agit de fumigants à large spectre ayant des propriétés fongicides mais également nématicides, insecticides et herbicides.

Le métam-sodium (méthylthiocarbamate de sodium) a été incriminé dans plusieurs cas de syndrome de Brooks lors de son déversement accidentel consécutif au déraillement d'un train de marchandises dans la rivière Sacramento en Californie en 1991 [18]. Les conséquences respiratoires observées parmi les riverains et un groupe de prisonniers réquisitionnés pour participer aux secours étaient attribuées aux produits de dégradation du métam-sodium, parmi lesquels l'isothiocyanate de méthyle, irritant respiratoire.

Le dazomet (famille des thiadiazines) et la chloropicrine (trichloronitrométhane ou nitrochloroforme) sont des fumigants très irritants pour la peau et les voies respiratoires. Le dazomet est irritant par libération d'isothiocyanate de méthyle au contact de l'eau des tissus superficiels et a été à l'origine d'observations de bronchites d'allure allergique lors d'expositions répétées. La chloropicrine est extrêmement irritante pour les voies respiratoires, provoquant rapidement une toux, une dyspnée, voire un bronchospasme [19].

### **Herbicides**

#### **Bipyridilés ou dérivés du bipyridilium (paraquat\*)**

Garnier et al. en 2003 [20], dans une revue générale consacrée aux effets sur la santé - parmi lesquels les effets respiratoires - de l'utilisation professionnelle du paraquat, concluaient, à partir de l'ensemble des études épidémiologiques disponibles, que l'exposition professionnelle répétée au produit était principalement responsable au niveau respiratoire de signes d'irritation, tels une dyspnée et des sibilances [21, 22]. La fréquence de ces symptômes augmentait avec l'intensité de l'exposition (relation dose-réponse). Toutefois, le rôle des co-expositions dans ces populations d'ouvriers agricoles soumis à des irritants (biocides, poussières minérales) ou des allergènes (pollens, phanères d'animaux...) ne devait pas être oublié. Ils signalaient par ailleurs qu'aucune étude publiée n'avait montré d'altération des débits ou volumes pulmonaires ni de la radiographie pulmonaire chez les travailleurs exposés au paraquat. Seule une parmi 5 études, où la mesure de la diffusion du monoxyde de carbone chez des ouvriers agricoles exposés à cet herbicide avait été réalisée, avait révélé des anomalies discrètes chez 2 applicateurs [23]. La responsabilité du paraquat dans ces anomalies était d'ailleurs mise en doute par les auteurs de la revue, à cause de lésions histologiques non caractéristiques et de la non discussion d'autres causes susceptibles de les expliquer. Une autre étude [24] avait mesuré la désaturation

à l'effort et mis en évidence des liaisons indépendantes entre l'intensité de l'exposition au paraquat - en jours par an - et sa durée totale, d'une part, et l'importance de la désaturation à l'effort - en fait minimale - d'autre part.

#### **Dérivés chlorophénoxy ou phytohormones de synthèse**

L'acide 2,4,5-trichlorophénoxyacétique\* (2,4,5-T ou agent orange) et l'acide 2-(2,4,5-trichlorophénoxy)propionique\* (2,4,5-TP) font partie des pesticides pour lesquels un risque augmenté de bronchite chronique a été retrouvé dans l'étude AHS (*Agricultural Health Study*) par auto-questionnaire parmi 20 908 applicateurs de pesticides, principalement des agriculteurs, de l'Iowa et de Caroline du Nord [25].

### **Insecticides**

#### **Pyrèthre et pyrèthrinoïdes de synthèse**

Le pyrèthre, employé en tant qu'insecticide dans de nombreux sprays et poudres dans les années 60, a été rapporté par Carlson et al. [26] en 1977 comme étant à l'origine d'un cas évocateur de pneumopathie d'hypersensibilité.

En 1992, Lessenger [7] - cité par Testud et Grillet [27] - rapportait les effets de l'inhalation de cyperméthrine, diluée à 0,25 %, introduite accidentellement dans le système d'air conditionné d'un bureau californien. Des signes d'irritation oculaire et trachéobronchique étaient survenus immédiatement chez 5 employées ; trois d'entre elles présentaient encore des manifestations évocatrices d'un asthme ou d'une hyperréactivité bronchique 7 mois plus tard.

En 1996, Box et al. [28] signalaient une réaction systémique associant rash cutané prurigineux, fièvre, polyarthralgies, ayant débuté chez un fermier 24 heures après avoir baigné ses moutons dans un bain antiparasitaire sans vêtement de protection. Le principe actif était un pyrèthrinoïde de synthèse, la fluméthrine\*, et sa responsabilité a été évoquée, quoique non prouvée.

En 2000, Vandenplas et al. [8] publiaient une observation d'asthme professionnel à la tétraméthrine, prouvée par un test de provocation bronchique, chez un salarié employé depuis 6 ans dans une société de désinsectisation.

#### **Organophosphorés**

Deux observations d'asthme ont été rapportées par Bryant en 1985 [5] :

- l'une professionnelle avec le fenthion\* chez un employé d'abattoir porteur d'un asthme de l'enfance

redevenu symptomatique 6 mois après avoir été muté au stockage des peaux de moutons. Ces dernières étaient traitées tous les mois par pulvérisation d'une poudre insecticide contenant 3 % de fenthion. La gêne respiratoire survenait électivement dans l'après-midi des jours de travail alors que le sujet était paucisymptomatique pendant les week-ends et les vacances. Un test de provocation bronchique réalisé par transvasement d'une poudre constituée de lactose contenant 3 % de l'insecticide pendant quelques minutes avait confirmé le diagnostic, donnant une réponse tardive, maximale à la 6<sup>e</sup> heure. La positivité du test n'était pas influencée par l'administration préalable, puis pendant le test, de sulfate d'atropine censé bloquer l'activité anticholinestérasique de l'organophosphoré.

Le même test était réalisé chez deux témoins asthmatiques chez qui les cholinestérasas plasmatiques et globulaires mesurées avant, pendant et après le test bronchique étaient restées normales. Aucune réponse bronchique n'était constatée chez les deux témoins. Les symptômes avaient disparu 4 mois après un changement de poste dans l'abattoir et arrêt de l'exposition à l'insecticide.

● Une observation similaire dans un contexte non professionnel concerne le **dichlorvos\***, auquel s'était sensibilisée la propriétaire d'un chat muni d'un collier imprégné d'insecticide mis en place un an auparavant.

En 1994, Deschamps et al. [6] ont rapporté un cas d'asthme chez un cuisinier de 26 ans survenu au décours immédiat de sa journée de 8 heures de travail dans une pièce close où avait été largement appliqué la veille un insecticide à base de **dichlorvos\*** dilué dans du xylène (syndrome de Brooks). Des manifestations d'irritation oculo-naso-bronchique étaient apparues sur le lieu de travail et plusieurs de ses collègues de travail avaient également été victimes d'intoxication. Le sujet n'avait consulté que 8 jours plus tard en raison de la persistance des symptômes. Chez ce sujet non atopique, l'asthme nécessitait encore un traitement au long cours après plus d'un an après l'accident.

### **Insecticides de familles diverses**

Les autres publications mentionnant des effets respiratoires des insecticides sont des études épidémiologiques, qui étudient des populations exposées à différents groupes de pesticides.

Ainsi :

● Senthilsevan et al. [29], en 1992, lors d'une enquête par questionnaire menée parmi 1 939 fermiers canadiens du Saskatchewan sur la relation entre asthme et usage des pesticides, ont observé une augmentation de la prévalence de l'asthme avec l'emploi d'insecticides de



© ALAIN CASTE/CCMSA communication/Services images.



© WATIER VISUEL

la famille des **carbamates anticholinestérasiques**, mais aussi d'**organophosphorés**. Seule l'utilisation de **carbofuran\*** était associée de façon statistiquement significative à une prévalence augmentée de l'asthme.

● À l'inverse, Jones et al. [30], en 2003, ne retrouvaient pas d'excès de symptômes d'asthme, ni d'altérations fonctionnelles respiratoires en comparant un groupe d'aviateurs de l'Arkansas (AV = 135) à un groupe de témoins habitant la même région (T = 118), avant et après (AV = 50 et T = 49) une campagne d'épandage aérien d'herbicides et d'insecticides comprenant différents **organophosphorés**, **carbamates anticholinestérasiques** et **pyréthrinoides de synthèse**. On peut noter cependant l'important nombre de perdus de vue dans cette étude.

● Hoppin et al., en 2002 aux États-Unis [22], publiaient les résultats d'une enquête par auto-questionnaire (AHS) concernant une cohorte de fermiers de l'Iowa et de Caroline du Nord utilisant des pesticides. Les questions portaient sur l'emploi de 40 pesticides couramment utilisés ainsi que sur leurs modalités d'application, et recherchaient une relation entre la présence de sibilances respiratoires et l'emploi de pesticides dans l'année précédente. Un total de 20 468 sujets avait répondu à l'ensemble du questionnaire et 19 % d'entre eux rapportait des sifflements respiratoires dans l'année écoulée. Après prise en compte de l'âge, de la situation géographique (État d'Iowa ou Caroline du Nord), du tabagisme, de la présence d'une atopie ou de celle d'un asthme, les auteurs avaient recherché un lien entre la présence de sibilances et chaque pesticide considéré individuellement. Parmi les pesticides pour lesquels une association était suspectée, se trouvaient trois insecticides **organophosphorés** (**parathion\***, **malathion\***, **chlorpyrifos\***). Un effet dose-réponse apparaissait avec le parathion et le chlorpyrifos.

● En 2006, la même équipe [31] rapportait les résultats d'une étude du même type, mais réalisée parmi 2 255 applicateurs professionnels de pesticides de l'Iowa. Après prise en compte de l'âge, du tabagisme, de la présence d'un asthme, de celle d'une atopie (eczéma, rhume des foies), et de l'indice de masse corporelle, les auteurs avaient étudié la relation entre la présence de sibilances et l'emploi de 36 différents pesticides manipulés l'année précédant l'entrée dans l'étude. La présence de sifflements respiratoires était trouvée élevée pour 4 insecticides **organophosphorés** (**terbufos\***, **fonofos\***, **chlorpyrifos\*** et **phorate\***) et restait élevée après prise en compte des facteurs de confusion (emploi d'autres pesticides). Un effet dose-réponse était en particulier observé avec le chlorpyrifos et le phorate, le lien le plus fort concernant l'application de chlorpyrifos plus de 40 jours dans l'année (OR = 2,40 ; IC 95 % = 1,24-4,65).

● En 2007, une analyse complémentaire de l'AHS incluant 20 908 applicateurs de pesticides, essentiellement des agriculteurs, a montré un excès de risque pour la survenue de bronchite chronique – diagnostic médical de bronchite chronique rapporté par les sujets – [25] avec l'emploi de **diazinon\*** et **malathion\***.

● En 2009, Chakraborty et al. [32] publiaient les résultats d'une étude transversale sur les effets de l'exposition chronique aux insecticides **organophosphorés** et **carbamates** chez 376 agriculteurs non fumeurs du Bengale Occidental (Inde) qui pulvérisaient des insecticides **organophosphorés** et **carbamates anticholinestérasiques** sans aucune protection respiratoire ni cutanée. Ils étaient comparés à 348 témoins, également non fumeurs, de même sexe, qui exerçaient une activité professionnelle non agricole et vivaient dans la même localité. Les agriculteurs avaient une prévalence plus

élevée de symptômes des voies respiratoires hautes et basses, et des altérations des valeurs spirométriques. Une baisse des valeurs fonctionnelles, surtout de type restrictif, était observée chez 48,9 % des agriculteurs et 22,7 % des témoins. Une BPCO était diagnostiquée chez 10,9 % des agriculteurs et 3,4 % des témoins ( $p \leq 0,05$ ) et était plus sévère chez les agriculteurs. Ces derniers avaient un taux d'acétylcholinestérase globulaire abaissé de 34,2 % en moyenne et la baisse de ce taux était positivement associée aux symptômes respiratoires, à la chute des valeurs spirométriques et à la présence d'une BPCO, après ajustement sur leur niveau d'éducation et de revenus.

- Dans l'étude AHS sur l'excès de risque de bronchite chronique [25] observé avec plusieurs pesticides, après ajustement et prise en compte de facteurs tels le tabagisme, l'asthme et les différentes activités de la ferme, c'est l'emploi d'**heptachlore\***, insecticide organochloré interdit en Europe et dans de nombreux pays, qui représentait le risque le plus élevé (OR = 1,50 ; IC 95 % = 1,19-1,89). Cette prévalence augmentée de bronchite chronique était également retrouvée chez les sujets qui avaient signalé des épisodes de forte exposition aux pesticides (OR = 1,85 ; IC 95 % = 1,51-2,25) et chez ceux qui appliquaient des pesticides en dehors de leur activité professionnelle.

- La même équipe a récemment analysé les données concernant 19 704 agriculteurs de l'AHS afin d'évaluer la relation entre l'utilisation de 48 pesticides et la prévalence de l'asthme débutant à l'âge adulte (après l'âge de 20 ans) diagnostiqué par un médecin [33]. Les cas d'asthme ont été classés en allergiques ( $n=127$ ) et non-allergiques ( $n=314$ ) sur la base d'antécédents d'eczéma et de rhume des foies. La survenue d'accidents d'exposition intense aux pesticides rapportée par les sujets de l'étude était associée à un doublement du risque d'asthme, allergique et non-allergique. Un odds ratio supérieur à 2 et une relation dose-réponse significative pour l'asthme allergique étaient retrouvés avec l'emploi de **coumaphos\***, insecticide organophosphoré (OR=2,34 ; IC 95 % = 1,49-3,7), d'**heptachlore\*** (OR=2,01 ; IC 95 % = 1,3-3,11) et de fumigants comme le mélange **tétrachlorure de carbone\*/disulfure de carbone** (OR=2,15 ; IC 95 % = 1,23-3,76) et le **dibromure d'éthylène\*** (OR=2,07 ; IC 95 % = 1,02-4,2). La plus forte association avec l'asthme non allergique était observée avec l'utilisation de **dichlorodiphényltrichloroéthane\*** ou DDT, insecticide organochloré (OR=1,41 ; IC 95 % = 1,09-1,84).

### Parmi les bio-pesticides

L'emploi d'arthropodes comme bio-pesticides pour le contrôle biologique des ravageurs est à l'origine de rhinites et asthmes réagiques chez les salariés qui produisent ces insectes et chez ceux qui les utilisent.

Ainsi, Lugo et al. [34] en 1994 signalaient 7 cas de rhinite allergique et asthme parmi 13 employés affectés

à la production d'arthropodes. Les crises d'asthme et de rhinite qui survenaient au contact de *Chrysoperla carnea*, *Leptinotarsa decemlineata*, *Ostrinia nubilalis* et *Ephestia kuehniella*, avaient débuté en moyenne après une période d'exposition de 18 mois. La présence d'IgE spécifiques, mesurée par la technique du RAST, était observée chez tous les sujets symptomatiques, alors que le test était négatif chez ceux qui ne présentaient pas de symptôme.

Doekes et al. [35] en 2004 au Danemark puis Kronqvist et al. [36] en 2005, en Suède, montraient, eux, la réalité de ce risque chez les utilisateurs de bio-pesticides. L'étude danoise mettait en évidence dans le sérum d'une cohorte de plus de 300 pépiniéristes, employant régulièrement différents bio-pesticides, la présence d'IgE spécifiques de *Bacillus thuringiensis* (insecticide) et de *Verticillium lecanii* (fongicide), à des taux significativement corrélés à la durée du suivi – c'est-à-dire de l'exposition.

L'équipe suédoise évaluait l'impact de l'exposition professionnelle à *Phytoseiulus persimilis* et à *Hypoaspis miles* (acariens prédateurs) parmi 96 pépiniéristes du sud de la Suède, dont la sensibilisation était explorée par questionnaire, examen clinique, exploration fonctionnelle respiratoire (EFR) et sérologie allergologique (ImmunoCAP®, Phadiatop). Une recherche d'IgE spécifiques (ImmunoCAP®) était réalisée pour les deux acariens prédateurs mais aussi pour *Tetranychus urticae* (araignée rouge), *Dermatophagoïdes pteronyssinus/D. farinae* et *Tyrophagus putrescentiae* (acarien de stockage). La présence d'IgE spécifiques de *P. persimilis* était observée chez 17 sujets (17,7 %) et de *H. miles* chez 14 (14,6 %) d'entre eux. Les sujets sensibilisés étaient plus souvent atopiques – Phadiatop positif – (13/17 versus 17/79). Au total, 35 des sujets suivis présentaient une positivité aux tests ImmunoCAP® (présence d'IgE spécifiques) dont 23 avec *Tetranychus urticae*. Rhinoconjonctivite (OR = 4,3 ; IC 95 % = 1,6-12,0) et asthme (OR = 9,3 ; IC 95 % = 2,3-38,4) étaient significativement associés à la positivité d'au moins un test ImmunoCAP®.

## DIAGNOSTIC EN MILIEU DE TRAVAIL

### Diagnostic positif

Dans l'allergie respiratoire professionnelle, l'interrogatoire est la phase essentielle du diagnostic.

La symptomatologie respiratoire survient après un intervalle libre de quelques semaines à plusieurs années mais peut aussi apparaître dans les heures qui suivent une exposition particulièrement importante, par exemple une application prolongée d'un pesticide aérosolisé en milieu clos [5, 17] ou une exposition accidentelle.

Ailleurs, il peut s'agir de la réactivation d'un asthme atopique, connu et guéri ou parfaitement équilibré, ou de la modification de la chronologie des crises, devenue professionnelle.

L'asthme se traduit par une toux, une dyspnée sibilante ou une sensation d'oppression thoracique, survenant de façon paroxystique au travail ou la nuit ; ailleurs, il s'agit d'une gêne respiratoire progressivement croissante au long de la semaine de travail.

Les symptômes bronchiques peuvent être isolés ou accompagnés de signes d'irritation oculo-nasale ou bien d'une rhino-conjonctivite allergique typique qui ont pu précéder l'asthme.

Les paroxysmes sont améliorés lors des congés hebdomadaires et annuels mais une période d'éviction de plusieurs semaines est parfois nécessaire à une amélioration clinique significative. La réexposition est suivie de rechute.

La mesure répétée des débits expiratoires de pointe (ou spirométrie de pointe) est intéressante pour confirmer l'origine professionnelle d'un asthme. Réalisée par le sujet lui-même, 4 à 6 fois par jour, au travail et pendant les périodes de repos, elle peut objectiver la présence de manifestations bronchiques liées au travail : altération progressive des débits tout au long de la semaine de travail ou obstruction paroxystique répétée chaque jour de travail.

### Diagnostic étiologique

C'est bien sûr la connaissance du poste de travail exposant aux produits phytosanitaires (produits manipulés, circonstances d'exposition) qui permet d'envisager une étiologie.

De nombreux produits, souvent employés conjointement, sont susceptibles d'être en cause dans la survenue de manifestations respiratoires professionnelles. La première étape consiste à identifier le ou les produits manipulés sous forme pulvérulente ou liquidienne, lors d'opérations de transvasement, mélangeage, application en pulvérisation, nettoyage.

Une enquête est donc à mener auprès de l'employeur comme auprès du salarié, puis du fabricant, sur les produits manipulés, les modalités de leur mise en œuvre, et leurs différents composants. Cette tâche est particulièrement difficile du fait du grand nombre de produits commerciaux habituellement employés et de leur changement fréquent.

La législation prévoit que le fabricant ou le distributeur de produits à usage professionnel fournit une fiche de données de sécurité (FDS) rédigée en français au chef d'entreprise ou au travailleur indépendant qui doit lui-même la communiquer au médecin du travail à sa demande. Cependant, les données contenues dans les FDS sont de qualité variable. Des compléments d'in-



© WATER VISUEL

formation peuvent être demandés auprès des Centres antipoison ou de l'INRS.

Le plus souvent, plusieurs des produits en présence peuvent être en cause et rapporter les symptômes à l'un d'eux peut être très difficile.

## CONFIRMATION DIAGNOSTIQUE EN MILIEU SPÉCIALISÉ

### Diagnostic positif

La recherche d'un terrain atopique associe un interrogatoire (antécédents d'asthme, de rhinite allergique), des tests cutanés réaginniques avec les pneumallergènes de l'environnement domestique et les pollens, des tests allergologiques sérologiques (dosage des IgE totales, Phadiatop, CLA 30 pneumallergènes).

Le bilan ORL d'une rhinite allergique comporte une rhinoscopie afin d'examiner la muqueuse nasale ; l'examen endoscopique des fosses nasales permet également de rechercher d'éventuelles lésions associées. Un examen tomodynamométrique peut rechercher d'éventuelles complications sinusiennes.

- Les EFR recherchent un profil fonctionnel d'asthme :
- à l'état basal : fonction respiratoire normale, obs-

truction bronchique distale ou encore syndrome obstructif global particulièrement évocateur d'asthme s'il est réversible sous bêtamimétiques,

- mesure de la réactivité bronchique aspécifique, habituellement altérée.

## Diagnostic étiologique

### Tests immunologiques

L'origine immunoallergique des affections respiratoires dues aux produits phytosanitaires reste à démontrer et les tests immunologiques sont sans objet sauf dans le cas des bio-pesticides.

En cas d'exposition aux acariens prédateurs utilisés comme bio-pesticides, tests cutanés réaginniques, sous forme de prick-tests, et tests allergologiques sérologiques (RAST, ImmunoCAP®...) peuvent être spécialement préparés. Leur positivité met en évidence la sensibilisation de l'organisme à l'allergène testé, que le sujet exposé soit symptomatique ou non.

### Tests d'exposition spécifique

Le principe consiste à reproduire la réaction syndromique, en présence de l'allergène.

#### Test de provocation nasale

Il cherche à reproduire la symptomatologie de rhinite allergique, par la mise en contact de l'allergène avec la muqueuse nasale. L'obstruction nasale est alors mesurée par rhinomanométrie. Ce test est intéressant quand une rhinite allergique est présente et qu'il n'existe pas de test immunologique disponible.

#### Test de provocation bronchique

Ce test réalisé chez un sujet hospitalisé – il s'agit d'une procédure lourde qui n'est pas sans danger – permet de confirmer le diagnostic d'asthme en apportant la preuve de la responsabilité de l'agent testé.

La technique consiste à faire reproduire le geste professionnel dans un espace clos ou à faire inhaler des doses déterminées d'allergène. Les réponses observées peuvent être de trois types :

- immédiate : chute du VEMS dans l'heure qui suit le test et réversible dans les 2 heures ;
- retardée : chute du VEMS débutant 2 à 4 heures après la fin de l'exposition ;
- double : associant chute immédiate, puis retardée du VEMS.

Dans l'exploration de l'asthme professionnel à un produit phytosanitaire, ce test n'est pas de pratique courante.

### Tests pharmacologiques

Un abaissement significatif de l'acétylcholinestérase érythrocytaire et de la butyrylcholinestérase plasmatique, associé ou non à une symptomatologie clinique d'intoxication, traduit l'inhibition de ces enzymes lors de l'exposition aux insecticides organophosphorés (à condition de prendre en compte les limites d'interprétation de ces dosages) [37]. Il ne permet pas de rapporter formellement une symptomatologie isolée de rhinite et/ou d'asthme à cette exposition.

**En pratique,** le diagnostic de rhinite et d'asthme professionnels est posé devant la survenue d'une symptomatologie évocatrice, chronologiquement liée à la présence sur un lieu de travail où sont manipulés des produits phytosanitaires ou à certaines opérations de travail mettant en œuvre des produits phytosanitaires (ex : application en pulvérisation).

Ailleurs, la symptomatologie peut apparaître soit suite à une exposition répétée intense à différents pesticides employés en pulvérisation en milieu clos, soit au décours d'une exposition accidentelle (asthme aux irritants, syndrome de Brooks).

Le diagnostic étiologique repose essentiellement sur l'anamnèse (produits manipulés, modalités de leur mise en œuvre, circonstances d'apparition des symptômes) et l'examen clinique (confirmation clinique de l'affection).

Dans le cas particulier des bio-pesticides, la positivité des tests immunologiques permet de rapporter l'affection aux acariens prédateurs pour lesquels le test est positif.

## ÉVOLUTION

Bien que non étudiée, l'évolution des rhinites et asthmes aux produits phytosanitaires suit sans aucun doute les modalités évolutives des rhinites et des asthmes professionnels [38].

La rhinite allergique professionnelle favorise les infections loco-régionales si l'exposition est poursuivie. Quand elle est le premier signe de la sensibilisation respiratoire, elle peut rester isolée ou bien, après quelques semaines à plusieurs années, se compliquer d'un asthme professionnel qui en est la complication majeure. La guérison de la rhinite prévient l'apparition de l'asthme professionnel.

L'évolution de l'asthme professionnel dépend de la durée d'exposition, du délai à établir le diagnostic, de l'importance de l'obstruction bronchique lors du diagnostic, et aussi bien sûr du devenir professionnel du sujet après le diagnostic : éviction, reclassement permettant une réduction de l'exposition ou poursuite inchangée de l'exposition.

Après éviction, la guérison est possible mais la persistance d'une maladie asthmatique de gravité variable est très fréquente.

Dans le cas des asthmes survenant sans délai de latence – asthmes induits par les irritants, syndrome de Brooks – [39], l'affection peut persister quelques mois ou plusieurs années, plus ou moins symptomatique selon l'environnement auquel est soumis le salarié. Il est probable que le niveau d'exposition à l'agent incriminé (concentration et durée d'exposition) est un facteur pronostique de l'évolution.

## PRÉVENTION

### Prévention médicale

Lors de l'examen d'embauche, on informera le salarié de l'importance de l'utilisation des moyens de prévention collective, du port des équipements de protection individuelle prescrits, du respect des mesures d'hygiène corporelle (par exemple douche après le traitement phytosanitaire...). On insistera sur le risque d'intoxication systémique par pénétration percutanée des pesticides.

On évitera d'exposer les sujets porteurs d'un asthme symptomatique ou d'une affection respiratoire chronique aux opérations les plus polluantes sur le plan respiratoire. L'interrogatoire et les EFR permettront de dépister ces pathologies.

Les conditions habituelles de certaines opérations de travail -application de phytosanitaires par pulvérisation- peuvent être difficiles à tolérer chez les asthmatiques ou les sujets porteurs d'une rhinite chronique ou d'une polyposse naso-sinusienne, en raison du port d'appareil de protection respiratoire (*voir encadré*).

Lors des visites systématiques de médecine du travail, réalisées au moins annuellement en raison du risque chimique, l'interrogatoire recherchera la présence de manifestations oculo-naso-bronchiques, contemporaines de certaines opérations de travail, confirmera la bonne tolérance au port d'EPI respiratoire ; l'auscultation recherchera des râles sibilants, et les EFR un syndrome obstructif.

### Prévention technique

La prévention technique privilégie la protection collective en mettant en place, sous réserve de faisabilité :

- la substitution des produits les plus irritants et sensibilisants par d'autres qui ne le sont pas ou qui le sont moins,
- le traitement en vase clos (traitement sous serres, stations de semences),

## Équipements de protection individuelle lors des traitements phytosanitaires

L'agence française de normalisation (AFNOR) diffuse deux documents relatifs au choix et à l'entretien d'équipements de protection individuelle lors des traitements phytosanitaires :

- FD S 74-600 : Équipements de protection individuelle - Traitements phytosanitaires - Recommandations pour le choix, l'utilisation, le stockage et l'élimination des équipements de protection cutanée.

- FD S 76-050 : Protection des voies respiratoires - Traitements phytosanitaires - Recommandations pour le choix et l'utilisation d'un appareil de protection respiratoire filtrant.

### Protection cutanée

Il est important de vérifier que les vêtements, gants, bottes et protections faciales sont résistants aux produits phytosanitaires employés et, dans le cas de traitements phytosanitaires hydrodiluables, étanches à l'eau.

### Protection respiratoire

Pour les travaux en espaces confinés (serres, tunnels) et pour la manipulation de produits classés « très toxiques par inhalation » ou « toxiques par inhalation », des appareils de protection respiratoire isolants sont recommandés. Dans les autres cas, des appareils filtrants équipés de filtres A2P3 peuvent être utilisés.

Des appareils filtrants à ventilation assistée sont conseillés pour les personnes présentant des difficultés respiratoires, pour des durées de port supérieures à une heure, des travaux physiques intenses ou des travaux dans des conditions climatiques difficiles.

- un lieu dédié à la préparation des mélanges de produits, permettant un nettoyage dans de bonnes conditions,
- tracteurs et pulvérisateurs automoteurs équipés de cabines pressurisées à air épuré protégeant l'opérateur pendant les pulvérisations,
- le stockage des produits dans un local qui leur est réservé, ventilé, aéré et fermé à clé, en veillant à ce que les étiquettes soient bien lisibles et en évitant les transvasements,
- le respect d'un délai suffisant avant d'intervenir sur des cultures qui viennent d'être traitées, le respect des délais de rentrée en serre,
- l'information et la formation du personnel sur les risques liés aux produits phytosanitaires.

Le port d'équipements de protection individuelle (EPI) est indispensable, si les moyens de protection collective mis en œuvre s'avèrent insuffisants : vêtements de travail distincts des vêtements de ville, gants, bottes pour la protection cutanée, lunettes enveloppantes, écran facial ou masque complet pour la protection oculaire, appareils de protection respiratoire filtrants ou isolants selon les cas (*voir encadré*).

## RÉPARATION

La rhinite récidivant en cas de nouvelle exposition au risque ou confirmée par test, l'asthme objectivé par EFR récidivant en cas de nouvelle exposition au risque ou confirmé par test, et l'insuffisance respiratoire chronique obstructive secondaire à la maladie asthmatique sont réparés au titre du tableau n° 66 du Régime général de la Sécurité sociale, s'ils sont contractés lors de la manipulation et du conditionnement d'arthropodes, lors de l'exposition à des poussières de pyrèthres, lors de la fabrication, la manipulation, l'utilisation de fongicides, notamment les phtalimide et tétrachlorophtalonitrile. Le délai de prise en charge est de 7 jours pour la rhinite et l'asthme et de 1 an pour l'insuffisance respiratoire chronique obstructive secondaire à la maladie asthmatique.

Les tableaux n° 34 du régime général de la Sécurité sociale et n° 11 du régime agricole permettent la prise en charge de la dyspnée asthmatiforme survenant lors

de la manipulation d'organophosphorés ou de carbamates anticholinestésiques, notamment lors de traitements insecticides, le diagnostic devant être confirmé pour les organophosphorés par un abaissement significatif du taux de la cholinestérase sérique et de l'acétylcholinestérase des globules rouges, à l'exception des affections professionnelles provoquées par les carbamates. Le délai de prise en charge est de 3 jours.

Le tableau n° 45 du régime agricole répare la rhinite et l'asthme – ou dyspnée asthmatiforme – confirmés par tests ou par épreuves fonctionnelles, récidivant après nouvelle exposition et l'insuffisance respiratoire chronique obstructive secondaire à la maladie asthmatique, lors de la manipulation ou l'emploi habituel, dans l'exercice de la profession, de tous produits. Le délai de prise en charge est de 7 jours pour la rhinite, l'asthme et la dyspnée asthmatiforme, et de 10 ans pour l'insuffisance respiratoire chronique obstructive.

Lorsque le délai de prise en charge des affections inscrites aux tableaux est dépassé, la reconnaissance de leur caractère professionnel est du ressort du Comité régional de reconnaissance des maladies professionnelles (CRRMP).

Si l'asthme survient au décours immédiat d'une exposition aiguë intense à un phytosanitaire par voie respiratoire, une déclaration d'accident du travail doit être effectuée.

Dans les autres cas, tel l'asthme aux irritants survenant sans exposition accidentelle évidente, la reconnaissance de la maladie professionnelle est du ressort du CRRMP pour les salariés du régime général.

### Points à retenir

**Les affections respiratoires professionnelles aux produits phytosanitaires sont décrites surtout chez les agriculteurs et lors de la fabrication de ces produits. Le métier d'agriculteur est toutefois le plus exposé, notamment lors des phases de préparation des mélanges de pesticides et de leur application par pulvérisation.**

**Les observations documentées sont très rares mais des études épidémiologiques récentes ont observé des associations significatives entre survenue de rhinite, asthme ou symptômes d'irritation respiratoire et exposition aux fongicides de la famille des dithiocarbamates, aux insecticides organophosphorés et carbamates anticholinestésiques.**

**Le diagnostic repose essentiellement sur l'anamnèse : circonstances d'exposition et symptomatologie présentée.**

**La prévention technique collective et individuelle est essentielle pour réduire l'exposition aux différents produits manipulés.**

## BIBLIOGRAPHIE

- [1] CRÉPY MN - Dermatoses professionnelles aux produits phytosanitaires. Fiche d'allergologie-dermatologie professionnelle TA 83. *Doc Méd Trav.* 2009 ; 119 : 347-64.
- [2] DUPUPET JL, BERSON-VIGOUROUX N, JACQUET-LIBAUBE F, CATHALA M - Phyt'attitude : le réseau de toxicovigilance en agriculture. *Rev Prat.* 2007 ; 57 (Suppl 11) : 20-24.
- [3] BALDI I, DEDIEU F, DUBY C, GRILLET JP ET AL. - Phytosanitaires et pratiques agricoles : Phyt'attitude au coeur de la prévention. 1997-2007, 10 années de bilans. Bagnolet : CCMSA/Direction de la santé ; 2010 : 28 p.
- [4] TESTUD F, GRILLET JP, BAERT A, BALDI I ET AL. - Produits phytosanitaires : intoxications aiguës et risques professionnels. Paris : Éditions ESKA ; 2007 : 431 p.
- [5] BRYANT DH - Asthma due to insecticide sensitivity. *Aust N Z J Med.* 1985 ; 15 (1) : 66-68.
- [6] DESCHAMPS D, QUESTEL F, BAUD FJ, GERVAIS P, ET AL. - Persistent asthma after acute inhalation of organophosphate insecticide. *Lancet.* 1994 ; 344 (8938) : 1712.
- [7] LESSENGER JE - Five office workers inadvertently exposed to cypermethrin. *J Toxicol Environ Health.* 1992 ; 35 (4) : 261-67.
- [8] VANDENPLAS O, DELWICHE JP, AUVERDIN J, CAROYER UM ET AL. - Asthma to tetramethrin. *Allergy.* 2000 ; 55 (4) : 417-18.
- [9] HONDA I, KOHROGI H, ANDO M, ARAKI S ET AL. - Occupational asthma induced by the fungicide tetrachloroisophthalonitrile. *Thorax.* 1992 ; 47 (9) : 760-61.
- [10] DANNAKER CJ, MAIBACH HI, O'MALLEY M - Contact urticaria and anaphylaxis to the fungicide chlorothalonil. *Cutis.* 1993 ; 52 (5) : 312-15.
- [11] HUANG J, AOYAMA K, UEDA A, MATSUSHITA T - Respiratory effects and skin allergy in workers exposed to tetrachloroisophthalonitrile. *Bull Environ Contam Toxicol.* 1995 ; 55 (2) : 320-24.
- [12] DRAPER A, CULLINAN P, CAMPBELL C, JONES M ET AL. - Occupational asthma from fungicides fluzinam and chlorothalonil. *Occup Environ Med.* 2003 ; 60 (1) : 76-77.
- [13] ROYCE S, WALD P, SHEPPARD D, BALMES J - Occupational asthma in a pesticides manufacturing worker. *Chest.* 1993 ; 103 (1) : 295-96.
- [14] BOERS D, VAN AMELSVOORT L, COLOSIO C, CORSINI E ET AL. - Asthmatic symptoms after exposure to ethylenebisdithiocarbamates and others pesticides in the Europit field studies. *Hum Exp Toxicol.* 2008 ; 27 (9) : 721-27.
- [15] SWAEN G, VAN AMELSVOORT L, BOERS D, CORSINI E ET AL. - Occupational exposure to ethylenebisdithiocarbamates in agriculture and allergy : results from the Europit field studies. *Hum Exp Toxicol.* 2008 ; 27 (9) : 715-20.
- [16] CHATZI L, ALEGAKIS A, TZANAKIS N, SIAFAKAS N ET AL. - Association of allergic rhinitis with pesticide use among grape farmers in Crete, Greece. *Occup Environ Med.* 2007 ; 64 (6) : 417-21.
- [17] SHELTON D, URCH B, TARLO SM - Occupational asthma induced by a carpet fungicide - tributyl tin oxide. *J Allergy Clin Immunol.* 1992 ; 90 (2) : 274-75.
- [18] CONE JE, WUGOFSKI L, BALMES JR, DAS R ET AL. - Persistent respiratory health effects after a metam sodium pesticide spill. *Chest.* 1994 ; 106 (2) : 500-08.
- [19] RAMBOURG SCHEPENS MO - Fongicides. Encyclopédie médico-chirurgicale. Toxicologie, pathologie professionnelle 16-059-E-10. Paris : Éditions scientifiques et médicales Elsevier ; 1999 : 7 p.
- [20] GARNIER R, BAZIRE A, CHATAIGNER D - Effets sur la santé de l'utilisation professionnelle du paraquat. *Arch Mal Prof.* 2003 ; 64 (5) : 310-24.
- [21] CASTRO-GUTIÉRREZ N, MCCONNELL R, ANDERSSON K, PACHECO-ANTON F ET AL. - Respiratory symptoms, spirometry and chronic occupational paraquat exposure. *Scand J Work Environ Health.* 1997 ; 23 (6) : 421-27.
- [22] HOPPIN JA, UMBACH DM, LONDON SJ, ALAVANJA MC ET AL. - Chemical predictors of wheeze among farmer pesticide applicators in the Agricultural Health Industry. *Am J Respir Crit Care Med.* 2002 ; 165 (5) : 683-89.
- Comment in: *Am J Respir Crit Care Med.* 2002 ; 165 (5) : 563-64.
- [23] LEVIN PJ, KLAFF LJ, ROSE AG, FERGUSON AD - Pulmonary effects of contact exposure to paraquat: a clinical and experimental study. *Thorax.* 1979 ; 34 (2) : 150-60.
- [24] DALVIE MA, WHITE N, RAINE R, MYERS JE ET AL. - Long-term respiratory health effects of the herbicide, paraquat, among workers in the Western Cape. *Occup Environ Med.* 1999 ; 56 (6) : 391-96.
- [25] HOPPIN JA, VALCIN M, HENNEBERGER PK, KULLMAN GJ, ET AL. - Pesticide use and chronic bronchitis among farmers in the Agricultural Health Study. *Am J Ind Med.* 2007 ; 50 (12) : 969-79.
- [26] CARLSON JE, VILLAVECES JW - Hypersensitivity pneumonitis due to pyrethrum. Report of a case. *JAMA.* 1977 ; 237 (16) : 1718-19.
- [27] TESTUD F, GRILLET JP - Insecticides organophosphorés, carbamates, pyréthri-noïdes de synthèse et divers. Encyclopédie médico-chirurgicale. Toxicologie, pathologie professionnelle 16-059-C-10. Issy-les-Moulineaux : Elsevier Masson ; 2007 : 24 p.
- [28] BOX SA, LEE MR - A systemic reaction following exposure to a pyrethroid insecticide. *Hum Exp Toxicol.* 1996 ; 15 (5) : 389-90.
- [29] SENTHILSELVAN A, McDUFFIE HH, DOSMAN JA - Association of asthma with use of pesticides. Results of a cross-sectional survey of farmers. *Am Rev Respir Dis.* 1992 ; 146 (4) : 884-87.
- [30] JONES SM, BURKS AW, SPENCER HJ, LENSING S ET AL. - Occupational asthma symptoms and respiratory function among aerial pesticides applicators. *Am J Ind Med.* 2003 ; 43 (4) : 407-17.
- [31] HOPPIN JA, UMBACH DM, LONDON SJ, LYNCH CF, ET AL. - Pesticides associated with wheeze among commercial pesticide applicators in the Agricultural Health Study. *Am J Epidemiol.* 2006 ; 163 (12) : 1129-37.
- [32] CHAKRABORTY S, MUKHERJEE S, ROYCHOUDHURY S, SIDDIQUE S ET AL. - Chronic exposures to cholinesterase-inhibiting pesticides adversely affect respiratory health of agricultural workers in India. *J Occup Health.* 2009 ; 51 (6) : 488-97.
- [33] HOPPIN JA, UMBACH DM, LONDON SJ, HENNEBERGER PK ET AL. - Pesticide use and adult-onset asthma among male farmers in the Agricultural Health Study. *Eur Respir J.* 2009 ; 34 (6) : 1296-303.
- [34] LUGO G, CIPOLLA C, BONFIGLIOLI R, SASSI C ET AL. - A new risk of occupational disease : allergic asthma and rhinoconjunctivitis in persons working with beneficial arthropods. Preliminary data. *Int Arch Occup Environ Health.* 1994 ; 65 (5) : 291-94.
- [35] DOEKES G, LARSEN P, SIGSGAARD T, BÆLUM J - IgE sensitization to bacterial and fungal biopesticides in a cohort of Danish greenhouse workers: the BIOGART study. *Am J Ind Med.* 2004 ; 46 (4) : 404-07.
- [36] KRONGQVIST M, JOHANSSON E, KOLMODIN-HEDMAN B, OMAN H ET AL. - IgE-sensitization to predatory mites and respiratory symptoms in Swedish greenhouse workers. *Allergy.* 2005 ; 60 (4) : 521-26.
- [37] Organophosphorés. In : BIOTOX. Guide biotoxicologique pour les médecins du travail. Inventaire des dosages biologiques disponibles pour la surveillance des sujets exposés à des produits chimiques. INRS, 2010 ([www.inrs.fr/biotox](http://www.inrs.fr/biotox)).
- [38] ROSENBERG N - Affections respiratoires allergiques professionnelles. Fiche d'allergologie-pneumologie professionnelle TR 42. *Documents pour le Médecin du Travail.* Paris : INRS ; 2008 : 8 p.
- [39] ROSENBERG N - Syndrome de Brooks. Asthmes induits par les irritants. Fiche d'allergologie-pneumologie professionnelle TR 25. *Doc Méd Trav.* 2000 ; 82 : 153-58.