

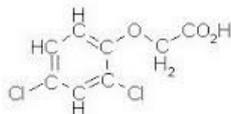
2,4-D, ses sels et esters

Fiche toxicologique n°208

Généralités

Edition _____ 2011

Formule :



Substance(s)

Formule Chimique	Détails	
C ₈ H ₆ Cl ₂ O ₃	Nom	2,4-D
	Numéro CAS	94-75-7
	Numéro CE	202-361-1
	Numéro index	607-039-00-8
	Synonymes	Acide 2,4-dichlorophénoxyacétique ; 2,4-D acide
	Nom	Sels du 2,4-D
	Numéro CAS	
	Numéro CE	
	Numéro index	607-040-00-3
	Synonymes	
	Nom	Esters du 2,4-D
	Numéro CAS	
	Numéro CE	
	Numéro index	607-308-00-X
	Synonymes	

Etiquette



2,4-D

Danger

- H302 - Nocif en cas d'ingestion
- H335 - Peut irriter les voies respiratoires

- H318 - Provoque des graves lésions des yeux
- H317 - Peut provoquer une allergie cutanée
- H412 - Nocif pour les organismes aquatiques, entraîne des effets néfastes à long terme

Les conseils de prudence P sont sélectionnés selon les critères de l'annexe 1 du règlement CE n° 1272/2008.
202-361-1

Numéros CE – noms chimiques	Etiquetage selon le règlement CLP (CE n° 1272/2008)
N° 217-673-3 (2,4-D 2EHE)	Attention, H302, H317, H410

Selon l'annexe VI du règlement CLP.

ATTENTION : pour la mention de danger H302, se reporter à la section "Réglementation".

Caractéristiques

Utilisations

[1 à 3]

Le 2,4-D est un herbicide de la famille des aryloxyacides. C'est un composé « chlorophénoxy- ».

Il est utilisé pour détruire les herbes à feuilles larges dans les cultures, les prairies, les céréales, mais également pour le désherbage des bords de route, parcs...

Les spécialités commerciales phytopharmaceutiques se présentent principalement sous forme liquide. Elles renferment soit le 2,4-D lui-même (2,4-D acide), soit un sel (sel d'amine notamment, de diméthylamine, de triisopropylamine...) ou un ester (ester de 2-éthylhexyle ou 2,4-D 2EHE, ester isobutylique...), parfois associé à une autre substance active.

Propriétés physiques

[1 à 7]

Le 2,4-D se présente sous forme de poudre cristalline blanche, inodore quand le produit est pur ; la présence d'impuretés phénoliques est responsable d'une coloration jaune et d'une légère odeur phénolique.

Le 2,4-D est peu soluble dans l'eau (0,066 g/100 mL à 25 °C) et dans les hydrocarbures (1,1 g/100 mL de n-heptane ; 0,03 g/100 mL d'hexane). Il est soluble dans les solvants organiques : 39 g/100 mL d'acétone, 100 g/100 mL d'éthanol à 95 °C ; 22 g/100 mL d'isopropanol, 17 g/100 mL d'acétate d'éthyle, 78,5 g/100 mL de dioxane à 31 °C.

Les sels du 2,4-D sont très solubles dans l'eau, les esters sont pratiquement insolubles.

Nom Substance	Détails	
2,4-D	Formule	C 8H 6Cl 2O 3
	N° CAS	94-75-7
	Etat Physique	Solide
	Masse molaire	221,04
	Point de fusion	140 °C
	Point d'ébullition	160 °C à 53 Pa ; Se décompose au-dessus de 200 °C
	Densité	1,42 à 25°C
	Pression de vapeur	0,019 mPa à 25°C
	Coefficient de partage n-octanol / eau (log Pow)	2,70 à pH1 et 25°C

Propriétés chimiques

[3, 7]

Le 2,4-D est un produit stable.

Il forme, en particulier avec les amines, des sels solubles dans l'eau.

Il réagit avec les produits oxydants puissants (tels que perchlorates, peroxydes, permanganates, chlorates, nitrates, chlore, fluor), la réaction peut être violente et peut provoquer incendie ou explosions.

Il attaque les métaux usuels.

VLEP et mesurages

Valeurs Limites d'Exposition Professionnelle

Des valeurs limites d'exposition professionnelle (VLEP) dans l'air des lieux de travail ont été établies pour le 2,4-D.

Substance	Pays	VME (ppm)	VME (mg/m ³)
2,4-D	France (circulaire 1987)	-	10
2,4-D	Etats-Unis (ACGIH)	-	10
2,4-D	Allemagne (valeurs MAK) (incluant les sels et esters)	-	1

Méthodes de détection et de détermination dans l'air

Le prélèvement et le dosage dans l'air du 2,4-D seul peuvent se faire par aspiration de l'air au travers d'un filtre en fibre de verre sans liant. La substance est extraite du filtre à l'aide de méthanol et dosée par chromatographie liquide haute performance avec détection UV [26].

Sous réserve de vérification des performances de la méthode pour les sels ou esters de 2,4-D mesurés, ceux-ci peuvent être piégés à l'aide d'un échantillonneur constitué d'un filtre suivi d'une cartouche contenant une mousse de polyuréthane (PUF).

L'extraction se fait à l'aide d'un mélange d'éther diéthylique à 5 % dans l'hexane. L'analyse est réalisée par chromatographie en phase gazeuse couplée à une détection par capture électronique [27].

Incendie - Explosion

[3, 6]

Le 2,4-D, ses sels et ses esters ne sont pas des produits inflammables. Mais les spécialités phytopharmaceutiques peuvent renfermer des solvants organiques : les risques d'incendie ou d'explosion dépendent de la nature des solvants utilisés.

Si le 2,4-D est impliqué dans un incendie, les agents d'extinction préconisés sont le dioxyde de carbone, les poudres, l'eau pulvérisée et les mousses.

En raison de la toxicité du 2,4-D et des produits émis lors de sa combustion (chlorure d'hydrogène notamment), les intervenants qualifiés seront équipés d'appareils de protection respiratoire isolants autonomes et de combinaisons de protection résistant à ces produits.

Pathologie - Toxicologie

Toxicocinétique - Métabolisme

[2, 8 à 14]

Chez l'animal, le 2,4-D sous sa forme acide est rapidement et presque complètement absorbé par le tractus gastro-intestinal ; il est principalement excrété sous forme inchangée dans les urines.

Chez l'animal

Absorption

Après administration orale de 2,4-D acide, l'absorption est rapide et pratiquement complète (> 90 % en 48 heures) avec une concentration plasmatique maximale atteinte en 4 heures.

Après administration orale de 2,4-D 2EHE chez le rat, c'est le 2,4-D acide qui est détecté dans le sang, indiquant une hydrolyse rapide de l'ester. L'absorption est rapide et presque complète (entre 84 et 95 % en 72 heures).

Il n'y a pas de donnée d'absorption cutanée du 2,4-D chez l'animal.

Distribution

Chez le rat, le 2,4-D sous sa forme acide présente un faible volume de distribution.

Après administration par voie orale, de 0,42 à 0,69 % ou de 1,17 à 2,57 %, respectivement d'une dose faible (1 mg/kg) ou d'une dose forte, sont retrouvés dans les tissus, organes ou carcasse, principalement au niveau du foie et des reins, et pour une moindre partie dans le système nerveux central.

Si du 2,4-D radio-marqué est administré par voie intraveineuse (iv), sa distribution est modifiée par une pré-administration de 250 mg/kg par voie orale, et c'est dans le cerveau et le LCR des animaux prétraités, que, 4 heures et demie après l'administration, les teneurs les plus fortes sont retrouvées, suggérant qu'en cas d'intoxication aiguë, la barrière hémato-encéphalique se trouve lésée.

Chez la souris, 168 heures après administration orale ou iv de 5 ou 90 mg/kg, le 2,4-D acide n'est plus détecté dans le sang ou le plasma.

Chez les rongeurs, la cinétique du 2,4-D est non-linéaire (modèle à deux compartiments), dose dépendante, avec saturation aux doses fortes (au-delà de 50 mg/kg), et semble être la même, quels que soient la voie d'administration et le sexe. La molécule est fortement liée aux protéines, mais de façon réversible. Le potentiel d'accumulation paraît faible.

Aucune donnée n'est disponible sur la distribution et le potentiel d'accumulation du 2,4-D sous forme d'ester.

Métabolisme

Chez le rat, le 2,4-D sous forme acide n'est pratiquement pas métabolisé. Un des métabolites urinaires mineurs, le 2,4 dichlorophénol, est détecté dans le lait et les tissus des ruminants, mais pas dans les tissus du rat ou de la souris.

Le 2,4-D 2EHE, administré chez le rat par voie orale, s'hydrolyse en 2,4-D acide (50,7 % de la dose administrée) et 2-éthylhexanol se métabolisant ensuite en composés polaires. Le 2,4-D 2EHE n'est pas retrouvé dans le sang, les urines ou les fèces.

Élimination

Le 2,4-D est principalement excrété sous forme inchangée dans les urines.

Chez le rat, l'élimination du 2,4-D acide est rapide, essentiellement sous forme inchangée : plus de 90 % sont éliminés en 48 heures dans les urines et près de 10 % par les fèces. Des métabolites mineurs, dont le 2,4 dichlorophénol, sont également retrouvés dans les urines.

Quant à la forme ester (radio-marquée sur l'ester) son élimination est rapide, principalement dans les urines (64 %) sous forme de métabolites polaires, dans les fèces (18 %) et dans l'air expiré (10 %).

Les différentes espèces investiguées (rat, souris, porc, veau, chien) ont mis en évidence que le chien présentait une capacité d'excrétion urinaire réduite du 2,4-D. Le mécanisme le plus probable serait une réduction de l'excrétion rénale active des acides organiques par les tubules proximaux chez le chien, mais il est également possible que la réabsorption tubulaire joue un rôle. La clairance rénale chez le chien serait 30 fois plus faible que chez les rongeurs, expliquant ainsi la plus grande sensibilité du chien aux effets toxiques du 2,4-D.

Après administration orale de 5 ou 50 mg/kg de 2,4-D marqué, l'élimination est incomplète chez le chien, avec seulement 50 % de la dose récupérée ; le 2,4-D est éliminé après métabolisation, principalement dans l'urine pour la faible dose, sous forme gluco- et amino- conjuguée ; cependant, avec la forte dose, des quantités similaires sont retrouvées dans les urines et les fèces sur 120 heures.

Toxicité expérimentale

Toxicité aiguë

[2, 3, 11, 15 à 17, 19, 20]

Le 2,4-D et ses dérivés provoquent des troubles neurologiques centraux. Les formes acide et sels d'amine sont irritantes pour les yeux. Le 2,4-D est considéré, par l'Union européenne, comme sensibilisant cutané.

Chez l'animal, la toxicité aiguë des différentes formes de sels et d'esters du 2,4-D est du même ordre que celle de la forme acide, modérée par voie orale avec des signes cliniques incluant ataxie, réduction de l'activité, atonie musculaire, pilo-érection, prostration, hyporéflexie, démarche hésitante et dyspnée, comportant une courte période de récupération.

La toxicité orale aiguë du 2,4-D chez le rat est modérée, avec une DL50 de 425 - 764 mg/kg ; celle de l'ester de 2-éthylhexyle (2,4-D 2EHE) est de 720 - 982 mg/kg et celle du sel de diméthylamine est de 625 mg/kg. Des signes de toxicité incluant ataxie, réduction de l'activité, atonie musculaire, pilo-érection, prostration, hyporéflexie, démarche hésitante et dyspnée, suivis d'une courte période de récupération, ont été observés.

Les études de neurotoxicité effectuées sur le 2,4-D et le dichlorophénoxyacétate de butyle (2,4-D butyl ester) ont montré un potentiel neurotoxique, évident aux doses fortes.

Une dose unique de 15, 75 ou 250 mg/kg de 2,4-D, administrée par gavage, provoque chez le rat des perturbations de la locomotion et de la coordination.

L'administration orale unique, chez le rat placé en openfield, de 60, 100, 200 ou 300 mg/kg de 2,4-D sous forme de sel de diméthylamine provoque, à toutes les doses, des troubles du comportement (diminution de la locomotion) ; à l'autopsie, une diminution de la sérotonine et une augmentation de l'acide 5 OH-indolacétique au niveau cérébral ont été mises en évidence.

Il n'a pas pu être défini précisément de dose sans effet neurotoxique aigu chez le rat : cette dose est inférieure à 15 mg/kg.

Les effets neurotoxiques du 2,4-D butyl ester ont été investigués sur l'embryon de poulet : une exposition unique de 3,1 mg par œuf de poule provoque, chez l'embryon, une hypomyélinisation au niveau cérébral ainsi que des altérations de la multiplication cellulaire et de la différenciation.

Chez le rat, le 2,4-D, administré à la dose de 100 mg/kg par voie intrapéritonéale chez les mères du 15^e au 25^e jour *post-partum*, provoque chez la progéniture, au travers de la lactation, un déficit myélinique du système nerveux (cerveau).

Toujours chez le rat, l'administration dans l'alimentation de 70 mg/kg de 2,4-D du 16^e jour de la gestation jusqu'au 23^e jour *post-partum* provoque un retard du développement du réflexe de redressement, de la géotaxie et de l'appui sur les pattes arrières.

Ces résultats chez le rat montrent la sensibilité de la progéniture à l'exposition au 2,4-D pendant le développement pré- et post-natal.

Par voie cutanée, la DL50 du 2,4-D acide est supérieure à 2000 mg/kg (test limite) ou supérieure à 2531,3 mg/kg chez le rat et supérieure à 2000 mg/kg (test limite) chez le lapin. Celle du 2,4-D 2EHE est supérieure à 2000 mg/kg chez le lapin. Aucun signe de toxicité systémique n'est observé dans ces études.

Chez le rat, la CL50 par inhalation après 4 heures d'exposition au 2,4-D est supérieure à 1,79 mg/L. Celle du 2,4-D 2EHE est supérieure à 5,39 mg/L.

Le 2,4-D et le 2,4-D 2EHE ne sont pas irritants pour la peau du lapin.

Le 2,4-D est un irritant sévère pour l'œil, induisant des zones d'opacité cornéenne, iritis, inflammation sévère de la conjonctive et hémorragie de la membrane nictitante chez le lapin. Le 2,4-D 2EHE n'est pas irritant pour les yeux du lapin.

Le 2,4-D a donné des résultats négatifs dans deux tests de Buehler (dont un modifié) chez le cobaye ; le 2,4-D 2EHE n'est pas sensibilisant pour le cobaye (test de Buehler). Toutefois, l'Union européenne a classé le 2,4-D, ses sels et ses esters comme sensibilisants cutanés du fait de l'absence du test de Magnusson et Kligman.

Toxicité subchronique, chronique

[2, 6, 9, 11, 15]

Les effets du 2,4-D sont essentiellement neurologiques, hépatiques et rénaux.

2,4-D acide

Les études de toxicité subchronique chez le rat (90 jours, voie orale), la souris (90 jours, voie orale) et le chien (90 jours et 1 an, voie orale), montrent que les organes cibles sont le rein et le foie, avec augmentation du poids des organes et modification des paramètres biochimiques des fonctions rénales et hépatiques.

Par voie orale chez le rat, la dose sans effet est de 15 mg/kg/j.

Par voie cutanée chez le lapin, la dose sans effet est de 10 mg/kg/j pour les effets locaux et de 100 mg/kg/j pour les effets systémiques (étude à 21 jours).

Chez le rat et la souris, la dose sans effet, après administration à long terme de 2,4-D dans l'alimentation, est de 5 mg/kg/j, basée sur des modifications de certains paramètres hématologiques et/ou biochimiques et des modifications histopathologiques :

- chez le rat, aux deux plus fortes doses testées (75 et 150 mg/kg/j), parmi les effets toxiques à long terme, le 2,4-D entraîne une augmentation du poids relatif de la thyroïde ainsi qu'une diminution des niveaux de T4. À la dose de 150 mg/kg/j, une augmentation du poids relatif du cœur et du cerveau, une augmentation de la fréquence des phéochromocytomes des surrénales (mâles seulement) ainsi qu'une opacité bilatérale du cristallin (femelles seulement) sont observées. L'administration de 2,4-D pendant 12 mois (5, 75 ou 150 mg/kg/j) provoque des effets neurotoxiques à toutes les doses.
- chez la souris, les effets toxiques du 2,4-D à long terme, aux plus fortes doses testées (62,5 et 125 mg/kg/j), se manifestent essentiellement au niveau rénal par une augmentation du poids de l'organe, une diminution de la vacuolisation des tubules proximaux et une dégénérescence avec régénération de la portion descendante des tubules proximaux.

2,4-D 2EHE

L'étude des effets subchroniques du 2,4-D 2EHE chez le rat (90 jours, voie orale) et le chien (28 et 90 jours, voie orale) montre que l'organe cible est le rein, avec modification du poids de l'organe et des paramètres biochimiques de la fonction rénale.

Chez le rat, la dose sans effet du 2,4-D 2EHE par voie orale est de 22,6 mg/kg/j ; par voie cutanée chez le lapin, la dose sans effet est de 16,3 mg/kg/j pour les effets locaux et de 162,8 mg/kg/j pour les effets systémiques (étude à 21 jours, voie cutanée).

Effets génotoxiques

[2, 9, 11, 13, 15]

La plupart des résultats in vitro et in vivo indique que le 2,4-D n'est pas génotoxique, en dehors d'un test sur cellules de mammifères à forte dose et in vivo de résultats équivoques sur cellules germinales.

In vitro

Le 2,4-D acide, le 2,4-D 2EHE ou le 2,4-D sous forme de sel d'amine ne provoquent pas de mutations ponctuelles dans le test d'Ames (essais de mutation reverse sur *S. typhimurium*, avec ou sans activation métabolique).

Par contre, des résultats positifs de mutations ponctuelles ont été observés avec le 2,4-D acide sur cellules de mammifères (L5178Y/TK), en présence d'activation métabolique, liés à la dose et significatifs à partir de 625 µg/mL ; aucune information n'est disponible pour le 2,4-D 2EHE avec ce type de test.

Le 2,4-D et le 2,4-D 2EHE n'induisent pas de synthèse non programmée d'ADN sur hépatocytes primaires de rat *in vitro*.

In vivo

Le test du micronoyau sur souris est négatif avec le 2,4-D et le 2,4-D 2EHE. Le test UDS sur hépatocytes de rats isolés *ex vivo* donne des résultats négatifs avec le 2,4-D.

Dans un test sur cellules germinales de *Drosophila melanogaster* (induction de létaux récessifs liés au sexe), le 2,4-D a présenté une activité mutagène à la dose de 1000 ppm. 2,4-D 2EHE sur cellules germinales.

Effets cancérogènes

[2, 3, 9, 11, 15]

Les études long terme réalisées chez le rat et la souris par administration de 2,4-D dans la nourriture n'ont pas montré de potentiel cancérogène significatif. L'organe cible est le rein (cf. § Toxicité subchronique, chronique).

Des résultats équivoques ont été obtenus avec le 2,4-dichlorophénol (un des métabolites du 2,4-D) dans une étude des effets cancérogènes chez la souris mâle : lymphomes au niveau de la rate et du cœur à la plus forte dose de 1000 ppm.

Effets sur la reproduction

[2, 3, 11, 18]

Le 2,4-D induit une diminution du taux de survie des petits et des poids corporels à des doses materno-toxiques. Il ne provoque pas d'effet tératogène.

Fertilité

Dans l'étude sur deux générations chez le rat, le 2,4-D n'entraîne pas de modification des paramètres de la reproduction (indices de viabilité, durée de la gestation...) aux doses de 5 ou 20 mg/kg/j pour les générations F0 et F1. À la plus forte dose testée (80 mg/kg/j), des effets toxiques sont notés sur la génération F0, avec une diminution de la consommation alimentaire et une augmentation de durée de la gestation.

Toujours à la plus forte dose, la toxicité du 2,4-D se manifeste sur les portées de la génération F1 par une diminution du poids corporel des petits F1a et F1b pendant la lactation, par une diminution de la taille des portées et par une mortalité augmentée des F1b.

Les paramètres des portées F2a et F2b, incluant la survie des petits et la croissance des portées n'ont pas été affectés par le traitement jusqu'à la dose de 20 mg/kg/j.

La dose sans effet sur la fertilité est de 5 mg/kg/j.

Développement

Dans les études de tératogénicité avec le 2,4-D chez le rat (0, 8, 25 ou 75 mg/kg/j) ou le lapin (0, 10, 30 ou 90 mg/kg/j), des effets toxiques ont été notés à la plus forte dose chez les mères (diminution du poids corporel et du gain de poids corporel pour les deux espèces et avortements chez le lapin).

Chez le rat, le 2,4-D provoque chez la progéniture une augmentation des variations du squelette à la plus forte dose testée (75 mg/kg/j).

La dose sans effet sur le développement est de 25 mg/kg/j.

2,4-D 2EHE

Les mêmes effets qu'avec le 2,4-D sont observés chez le rat au niveau de la reproduction et du développement.

Les études de tératogénicité conduites avec le 2,4-D 2EHE chez le rat ou le lapin mettent également en évidence les mêmes effets toxiques qu'avec le 2,4-D, à des niveaux de doses similaires.

Il existe d'autre part certaines interrogations concernant une possible activité perturbatrice endocrinienne du 2,4-D et de son métabolite le 2,4-dichlorophénol.

Toxicité sur l'Homme

Aucune donnée relative à l'exposition aux différents sels et esters du 2,4-D « technique » n'est disponible. Les seules données publiées concernent les effets rapportés chez l'homme lors de l'exposition aux préparations commerciales. La présence de co-formulants dans les préparations est susceptible de modifier le profil toxicologique de la substance active seule. Les effets aigus sont essentiellement neurologiques et digestifs. On ne dispose pas de donnée sur la toxicité chronique du 2,4-D pur. Des lymphomes non-hodgkiniens ont été observés dans certaines études ; à cette époque, la contamination de certains mélanges par des dioxines était possible.

Toxicité aiguë

[21 à 23]

Les préparations à base de 2,4-D sous forme de sels ou d'esters sont en général irritantes pour la peau et les muqueuses, voire caustiques. Le réseau de toxicovigilance agricole Phyt'Attitude rapporte de nombreux cas d'effets adverses survenus chez des travailleurs agricoles au décours de l'exposition à des préparations contenant des sels et esters du 2,4-D ; il s'agit le plus souvent de phénomènes irritatifs affectant les yeux et la sphère ORL : conjonctivite, rhinite, douleurs oropharyngées ; ces réactions sont parfois accompagnées de signes généraux : vertiges, céphalées, asthénie, myalgies ou digestifs : nausées, douleurs épigastriques, diarrhées. Plusieurs cas de rash cutanés, de dermatites de contact, d'eczéma ont été rapportés.

De nombreux cas d'intoxications aiguës par ingestion sont décrits dans la littérature, dont plusieurs cas d'évolution fatale. Des signes de toxicité ont été décrits après l'ingestion de 50 mg/kg de poids corporel, des décès ont été décrits après l'ingestion de 80 mg/kg de poids corporel.

Les signes cliniques observés comprennent :

- nausées, vomissements, diarrhée ; des ulcérations diffuses, voire des nécroses des muqueuses buccales, œsophagiennes et gastriques ont été rapportées ;
- hyperthermie ; myosis ; vertiges, céphalées, paresthésies ; crampes musculaires, myoclonies ; coma ;
- rhabdomyolyse avec atteinte rénale secondaire ;
- hypotension, tachycardie, troubles du rythme, anomalies ECG, état de choc ;
- dépression respiratoire, OAP.

Au plan biologique, on peut observer acidose métabolique, hypocalcémie, hyperkaliémie, hypophosphatémie, hypoglycémie, thrombopénie, leucopénie, élévation des enzymes hépatiques et des CPK.

Le traitement est symptomatique avec surveillance clinique et biologique.

Toxicité chronique

Les données publiées concernent les effets rapportés chez l'homme dans le cadre d'études épidémiologiques, lors de l'exposition aux préparations commerciales le plus souvent, très rarement dans des cohortes de travailleurs des usines de fabrication. Ces études apportent des informations limitées par le fait que les sujets sont exposés à un ensemble de produits phytopharmaceutiques ; en outre, l'exposition à ces produits est souvent estimée par des descripteurs sommaires : taille de l'exploitation, nombre de jours ou d'années d'exposition, produits caractérisés par leur appartenance à une « classe » (fongicide, insecticide, herbicide), zone de résidence. Il n'est donc pas possible de dégager les effets propres des préparations à base de sels et esters de 2,4-D et a fortiori d'établir une relation dose-réponse.

Effets génotoxiques

Aucune donnée publiée.

Effets cancérogènes

[24, 25]

Le Centre international de recherche sur le cancer (CIRC) a classé les herbicides de type chlorophénoxy en catégorie 2B en 1987.

Les études épidémiologiques menées chez des agriculteurs (parfois leurs conjoints) et les professionnels exposés ont abouti à des conclusions contradictoires. Il est difficile de maîtriser tous les facteurs de confusion comme l'exposition à d'autres cancérogènes potentiels (virus animaux, moisissures, solvants, gazole...) dont le rôle dans l'apparition de ces cancers est également suspecté. Cependant, certaines études ont suggéré l'existence d'un lien entre l'exposition aux herbicides de type chlorophénoxy et la survenue de lymphomes non-hodgkiniens. L'étude de Mc Duffie (2001) menée au Canada sur 517 cas et 1506 témoins a montré un OR de 1,32 [IC 1,011,73] pour le lymphome non-hodgkinien chez les utilisateurs de 2,4-D. De son côté, Kogevinas, étudiant la mortalité par lymphome non-hodgkinien chez 21 863 travailleurs de 12 pays exposés aux herbicides de type chlorophénoxy, a montré un SMR non significatif de 1,39 [0,89-2,06]. Le rôle de la contamination de ces herbicides par des dioxines ne peut pas être écarté.

Effets sur la reproduction

[23]

Plusieurs études ont été menées chez les vétérans du Vietnam exposés à l'Agent Orange (mélange en quantités égales de 2,4-D et de 2,4,5-T). Quelques études ont montré un lien entre l'exposition et la survenue d'avortements ou de certaines malformations, comme le spina bifida.

Réglementation

Rappel : La réglementation citée est celle en vigueur à la date d'édition de cette fiche : 3^e trimestre 2011

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 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.

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.

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).

Surveillance médicale renforcée

- Article R. 4624-18 du Code du travail (modifié par les décrets n° 2012-135 du 30 janvier 2012 et n° 2014-798 du 11 juillet 2014).

Classification et étiquetage

a) **substances** 2,4-D et ses sels

Le règlement CLP (règlement (CE) n° 1272/2008 du Parlement européen et du Conseil du 16 décembre 2008 (JOUE L 353 du 31 décembre 2008) introduit dans l'Union européenne le nouveau système général harmonisé de classification et d'étiquetage ou SGH. La classification et l'étiquetage du 2,4-D, de ses sels et de ses esters harmonisés selon les deux systèmes (règlement et directive 67/548/CEE), figurent dans l'annexe VI du règlement. La classification est :

- selon le règlement (CE) n° 1272/2008 modifié

2,4-D

- Toxicité aiguë catégorie 4 ; H 302
- Toxicité spécifique pour certains organes cibles, exposition unique, catégorie 3 ; H 335
- Lésions oculaires graves catégorie 1 ; H 318
- Sensibilisation cutanée catégorie 1 ; H 317
- Dangers pour le milieu aquatique, danger chronique catégorie 3 ; H 412.

Sels du 2,4-D

- Toxicité aiguë catégorie 4 ; H 302
- Lésions oculaires graves catégorie 1 ; H 318
- Sensibilisation cutanée catégorie 1 ; H 317
- Dangers pour le milieu aquatique, danger chronique catégorie 2 ; H 411.

Esters du 2,4-D

- Toxicité aiguë catégorie 4 ; H 302
- Sensibilisation cutanée catégorie 1 ; H 317
- Dangers pour le milieu aquatique, dangers aigu et chronique catégorie 1 ; H 400-H 410.

- selon la directive 67/548/CEE

2,4-D

- Nocif ; R 22
- Irritant ; R 37-41
- Sensibilisant ; R 43
- Dangereux pour l'environnement ; R 52-53

Sels du 2,4-D

- Nocif ; R 22
- Irritant ; R 41
- Sensibilisant ; R 43
- Dangereux pour l'environnement. N ; R 51-53.

Esters du 2,4-D

- Nocif ; R 22
- Sensibilisant ; R 43
- Dangereux pour l'environnement. N ; R 50-53.

Se reporter aux étiquettes au début de la fiche toxicologique.

b) **mélanges** (préparations) contenant du 2,4-D, ses sels ou ses esters :

- Règlement (CE) n° 1272/2008 modifié

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

Protection de la population

Article L. 1342-2, articles R. 5132-43 à R. 5132-73 et articles R. 1342-1 à 1342-12 du Code de la santé publique :

- détention dans des conditions déterminées (art. R 5132-66) ;
- étiquetage (cf. § Classif. & étiquetage) ;

- cession réglementée (art. R 5132-58 et 5132-59).

Protection de l'environnement

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

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

Transport

Se reporter entre autre à l'Accord européen relatif au transport international des marchandises dangereuses par route (dit " Accord ADR ") en vigueur (www.unece.org/fr/trans/danger/publi/adr/adr_f.html). Pour plus d'information, consulter les services du ministère chargé du transport.

Recommandations

Le 2,4-, ses sels ou ses esters sont le plus souvent délivrés sous forme de spécialités commerciales ; les recommandations de stockage et d'utilisation devront prendre en compte leur composition et leur forme physique.

Au point de vue technique

Stockage

- Stocker le 2,4-D ou ses dérivés (sels, esters) dans des locaux frais, bien ventilés. Le sol de ces locaux sera incombustible, imperméable et sera réalisé de façon à permettre le lavage et l'évacuation contrôlée des eaux de nettoyage.
- Conserver de préférence le 2,4-D ou ses dérivés dans son emballage d'origine soigneusement fermé et correctement étiqueté. Si le transvasement ne peut être évité, reproduire l'étiquette sur le nouvel emballage.
- Les spécialités commerciales seront conservées dans leur emballage d'origine dans des locaux frais et ventilés, sans denrées alimentaires et hors de portée des enfants.

Manipulation

Les prescriptions relatives aux locaux de stockage sont applicables aux ateliers où est manipulé le 2,4-D ou ses dérivés. En outre :

- Instruire le personnel des risques présentés par la substance, des précautions à observer et des mesures à prendre en cas d'accident.
- Entreposer dans les locaux de travail des quantités ne dépassant pas celles nécessaires au travail d'une journée.
- Ne pas fumer, boire ou manger sur les lieux de travail.
- Éviter l'inhalation de poussières ou d'aérosols. Effectuer en appareil clos toute opération industrielle qui s'y prête (fabrication du 2,4-D ou de ses dérivés, préparation des spécialités herbicides). Prévoir une aspiration des émissions à leur source ainsi qu'une ventilation générale des locaux. Prévoir également des appareils de protection respiratoire ; leur choix dépend des conditions de travail ; si un appareil filtrant peut être utilisé, il doit être muni d'un filtre de type P3. Pour des interventions d'urgence, le port d'un appareil respiratoire isolant autonome est nécessaire.
- Dans les ateliers où est manipulé le 2,4-D ou ses dérivés, prévoir des douches et des fontaines oculaires.
- Éviter tout contact avec le produit. Mettre à la disposition du personnel des vêtements de protection, des gants (par exemple, des gants en caoutchouc nitrile, caoutchouc butyle lors la manipulation du 2,4-D ; pour les spécialités qui sont des mélanges, se reporter aux indications du fournisseur) et des lunettes de sécurité. Ces effets seront maintenus en bon état et nettoyés après usage.
- Observer une hygiène corporelle et vestimentaire stricte : lavage soigneux des mains et du visage à l'eau et au savon après manipulation, passage à la douche et changement de vêtements après le travail, rangement séparé des vêtements de travail qui seront régulièrement lavés et entretenus.
- L'application des spécialités herbicides doit être faite en respectant scrupuleusement les doses d'emploi et les précautions indiquées par le fabricant (protection des applicateurs, protection du public et de l'environnement).
- Lors de l'application de spécialités phytopharmaceutiques par pulvérisation, le port d'un équipement de protection individuelle approprié est nécessaire : combinaison de travail, gants, bottes, lunettes de sécurité à protections latérales, appareil de protection respiratoire (APR). Le choix de l'APR dépend des conditions de travail : si un appareil filtrant peut être utilisé, il doit être muni d'un filtre A2P3. Pour certaines applications ou pour les interventions d'urgence, le port d'un appareil respiratoire isolant autonome est nécessaire.
- Ne pas traiter par forte chaleur, contre le vent et ne jamais procéder par vent violent [28].
- Les appareils servant à l'application du produit seront vidés et nettoyés sur les lieux de travail.
- Ne jamais procéder à des travaux sur ou dans des cuves contenant ou ayant contenu du 2,4-D ou ses dérivés sans prendre les précautions d'usage [29].
- Ne pas rejeter à l'égout ou dans le milieu naturel les effluents pollués par le 2,4-D ou ses dérivés.
- En cas de déversement accidentel, récupérer le produit, au besoin (si sous forme de spécialité liquide) en l'absorbant à l'aide d'un matériau inerte, puis laver à grande eau la surface ayant été souillée.
- Conserver les déchets, y compris les emballages vides et les eaux de nettoyage du matériel, dans des récipients spécialement prévus à cet effet, convenablement étiquetés. Éliminer les déchets dans les conditions autorisées par la réglementation.

Au point de vue médical

- À l'embauchage, on recherchera plus particulièrement une atteinte chronique des fonctions hépatiques et rénales.
- Lors des examens ultérieurs, on recherchera des signes d'intolérance locale (irritation de la peau ou des muqueuses). On pourra effectuer un bilan hépatique (aminotransférases au minimum) et rénal.
- En cas de projections cutanées ou oculaires, laver immédiatement à grande eau pendant quinze minutes. Retirer les vêtements souillés. En cas de projection oculaire, une consultation en milieu ophtalmologique peut s'avérer nécessaire, surtout pour le 2,4-D acide et dérivés d'amines.
- En cas d'inhalation massive, retirer la victime de la zone polluée.
- En cas d'ingestion, si le sujet est conscient, on pourra essayer de le faire vomir rapidement.

- Dans les deux cas précédents, placer la victime en position latérale de sécurité si elle est inconsciente ; même si son état est initialement satisfaisant, transférer en milieu hospitalier pour un bilan des lésions, une surveillance et un traitement symptomatiques.

Bibliographie

- 1 | The Merck index. An encyclopaedia of chemicals, drugs, and biologicals. 14th ed. Whitehouse Station : Merck and Co ; 2006.
- 2 | Review report for the active substance 2,4-D finalised in the Standing Committee on Plant Health at its meeting on 2 October 2001 in view of the inclusion of 2,4-D in Annex I of Directive 91/414/EEC - 7599/VI/97-final, 1 October 2001 (ec.europa.eu/food/plant/protection/evaluation/existactive/list1_2-4-d_en.pdf).
- 3 | 2,4-D. In : HSDB. NLM, 2005 (toxnet.nlm.nih.gov)
- 4 | 2,4-D. International chemical safety cards. Fiche ICSC n° 0033 ; 2005 (cdc.gov/niosh/ipcs/icstart.html).
- 5 | 2,4-D. In : Agritox base de données sur les substances actives phytopharmaceutiques, 2008 (www.dive.afssa.fr/agritox)
- 6 | 2,4-D Ethylhexyl ester. In : HSDB. NLM, 2005 (toxnet.nlm.nih.gov).
- 7 | 2,4-Dichlorophenoxyacetic (2,4-D). Health and safety guide. HSG 5. IPCS. Genève : WHO ; 1987 (www.inchem.org/documents/hsg/hsg/hsg005.htm).
- 8 | Opinion of the Scientific Committee on Plants regarding the evaluation of 2,4-Dichlorophenoxy acetic acid (2,4-D) in the context of Council Directive 91/414/EEC concerning the placing of plant protection products on the market (opinion adopted by the Scientific Committee on Plants on 25 April 2001), SCP/2,4-D/002-Final 21 May 2001 (ec.europa.eu/food/fs/sc/scp/out101_ppp_en.pdf).
- 9 | 2,4-D, Addendum n° 1 to the Monograph, European Commission, May 2000.
- 10 | 2,4-D, Evaluation table, Working document, Doc. 7600/VI/97, rev.10, 20.03.00.
- 11 | 2,4-D acid and its esters, Monograph Volume 1, Level 2, Overall conclusions, draft, European Commission, December 1996.
- 12 | 2,4-D acid and its esters, Monograph Volume 3, Annex B.5, Toxicology and Metabolism, December 1996.
- 13 | Onil S et coll. - Profil toxicologique du 2,4-D et risques à la santé associés à l'utilisation de l'herbicide en milieu urbain. Institut national de santé publique du Québec, 2006.
- 14 | Van Ravenzwaay B, Hardwick TD, Needham D, Pethen S, Lappin GJ. - Comparative metabolism of 2,4-dichlorophenoxyacetic acid (2,4-D) in rat and dog. *Xenobiotica*. 2003 ; 33 (8) : 805-821.
- 15 | 2,4-D acid and its esters, Corrigendum to the Monograph Volume 3, Annex B.5, *Toxicology and Metabolism*, May 1997.
- 16 | 2,4-D dimethylamine. In : HSDB. NLM, 2009 (toxnet.nlm.nih.gov).
- 17 | 2,4-D butyl ester. In : HSDB. NLM, 2009 (toxnet.nlm.nih.gov).
- 18 | 2,4-D (2,4-Dichlorophenoxyacetic acid) (including salts and esters) - EPA, Technology Transfer Network, Air Toxics Web Site, Hazard summary, January 2000.
- 19 | Duffard R, Garcia G, Rosso S, Bortolozzi A et al. - Central nervous system myelin deficit in rats exposed to 2,4-Dichlorophenoxyacetic acid throughout lactation. *Neurotoxicology and Teratology*. 1996 ; 18 (6) : 691-696.
- 20 | Bortolozzi A, Duffard RO, De Duffard AME - Behavioral alterations induced in rats by a pre- and postnatal exposure to 2,4-Dichlorophenoxyacetic acid. *Neurotoxicology and Teratology*. 1999 ; 21 (4) : 451-465.
- 21 | Données de toxicovigilance du réseau Phyt'Attitude de la MSA, bilan 2004-2005 (references-sante-securite.msa.fr).
- 22 | Flesch F, Tournoud C, Saviuc P - Intoxications par herbicides. In : Intoxications aiguës en réanimation. Danel V & Barriot P, 2^e édition. Rueil Malmaison : Arnette ; 1999.
- 23 | Poisindex (Micromedex) Denver, Colorado (2009)
- 24 | McDuffie HH, Pahwa P, McLaughlin JR, Spinelli JJ et al. - Non-Hodgkin's lymphoma and specific pesticide exposures in men : cross-Canada study of pesticides and health 1170. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2001 Nov ; 10 (11) :1155-63.
- 25 | Kogevinas M, Becher H, Benn T, Bertazzi PA et al. - Cancer mortality in workers exposed to phenoxy herbicides, chlorophenols, and dioxins. An expanded and updated international cohort study. *Am J Epidemiol*. 1997 Jun 15 ;145 (12) :1061-75.
- 26 | 2,4-D. Method 5001. In : NIOSH Manual of Analytical Methods (NMAM), 4th edition. NIOSH, 1994 (www.cdc.gov/niosh/nmam).
- 27 | Determination of Pesticides and Polychlorinated Biphenyls in Ambient Air Using Low Volume Polyurethane Foam (PUF) Sampling Followed by Gas Chromatographic/Multi-Detector Detection (GC/MD). Compendium Method TO-10A. In : Compendium of Methods for the Determination of Toxic Organic Compounds in Ambient Air, Second Edition. EPA (Environmental Protection Agency), (www.epa.gov).
- 28 | Petit JM - L'applicateur de produits phytosanitaires. ED 867. Paris : INRS ; 2001 : 16 p.
- 29 | Cuves et réservoirs. Recommandations CNAMTS R 435. Paris : INRS, 2008.

Auteurs

N. Bonnard, D. Jargot, M. Falcy, avec la participation de l'AFSSA : A. Fastier, S. Oudar, M.-O. Rambourg.