

HERBICIDES

- Aminophosphonates
- Bipyridylés
- Aminotriazole
- Phythormones de synthèse
- Urées substituées
- Nitrophénols
- Benzonitriles

BIPYRIDYLES

- Paraquat

- Diquat

HERBICIDES BIPYRIDYLIQUES

Paraquat

- Très soluble dans l'eau
- Détruit tout ce qui est chlorophyllien
- En bloquant la photosynthèse
- Rapidement inactivé après épandage

PARAQUAT

Toxicocinétique et métabolisme

- **Absorption digestive**

- . Faible - rapide

- **Absorption percutanée**

- . Faible - augmentée par lésions cutanées

- **Absorption respiratoire**

- . Très faible

PARAQUAT

Toxicocinétique et métabolisme

- Distribution

- . Rapide
- . Modèle tricompartimental
- . Accumulation active dans pneumocytes

- Métabolisme

- . Pas de métabolisme

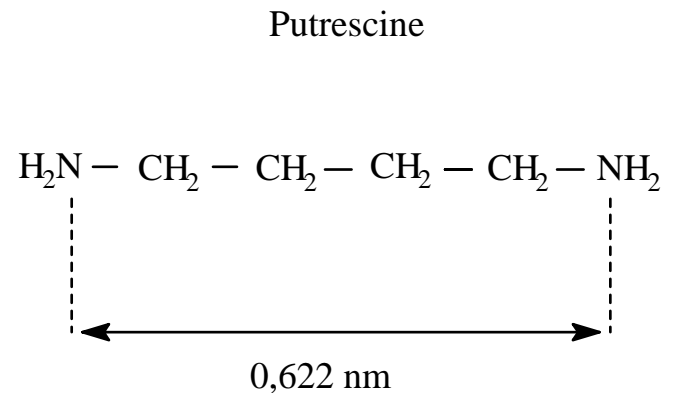
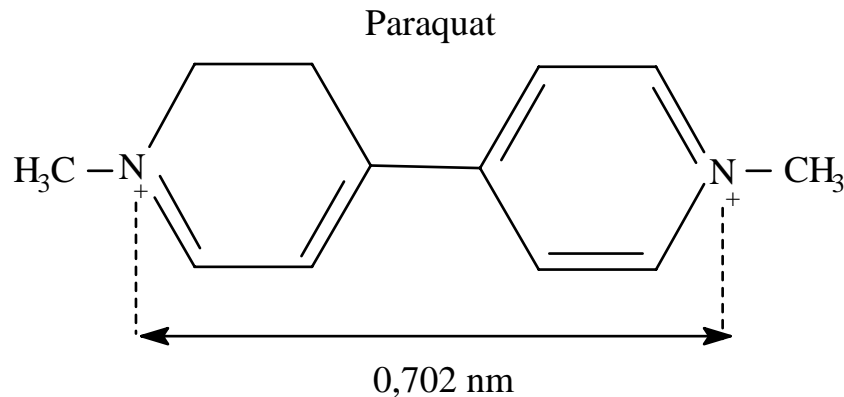
Accumulation dans les pneumocytes

Accumulation

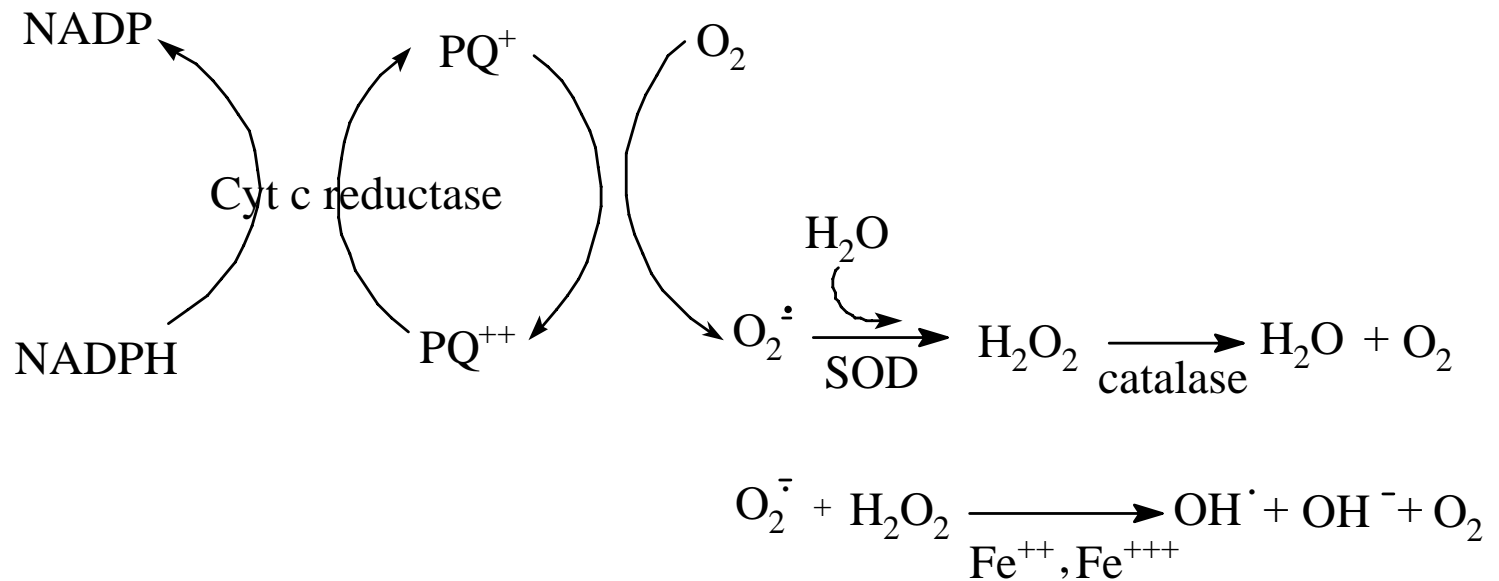
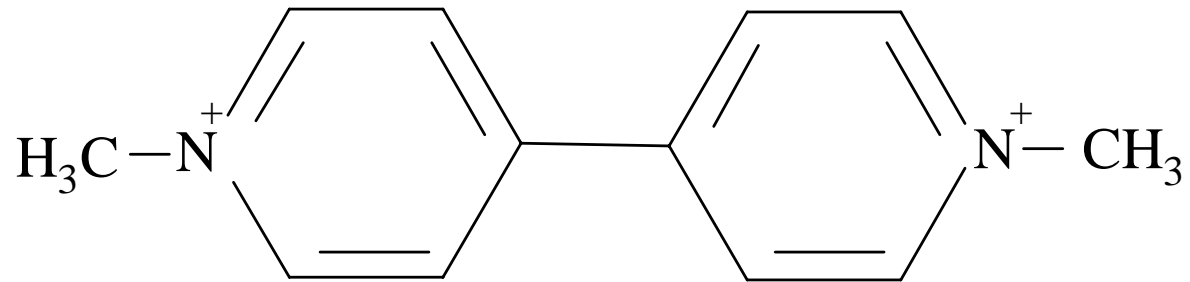
active

énergie dépendante

inhibée par certaines polyamines

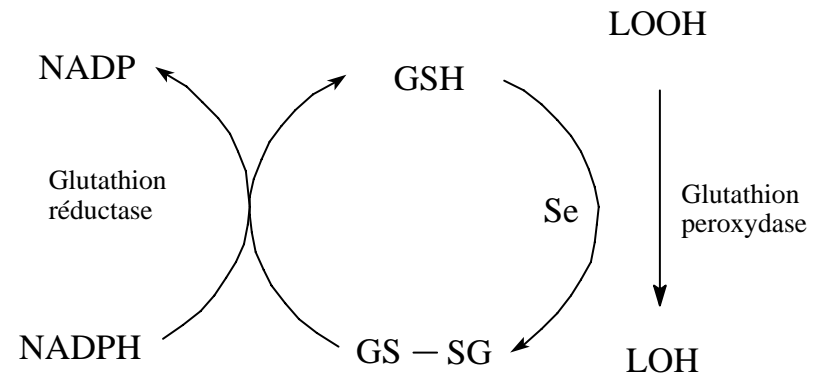
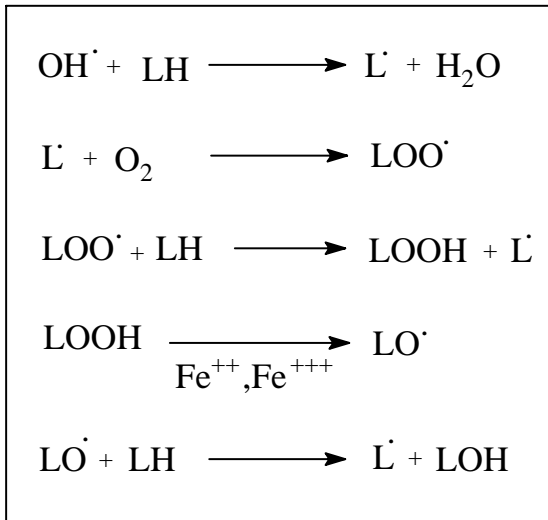


PARAQUAT



PARAQUAT

Peroxydation
lipidique



PARAQUAT

Toxicocinétique et métabolisme

- Elimination

- . Rapide, en l'absence d'IR
- . Rénale
- . Filtration glomérulaire + sécrétion tubulaire active

TOXICITE AIGUE

Locale

Effets caustiques - irritation

- . Cutanés - unguéaux
- . Oculaires
- . Respiratoires
- . Digestifs

TOXICITE AIGUE

Forme typique

- Troubles digestifs initiaux (si ingestion)
- Atteinte rénale (J2 - J5)
 - . Fonctionnelle : pertes digestives, aphagie
 - . Organique : nécrose tubulaire
 - . Evolue vers guérison

TOXICITE AIGUE

- Atteinte hépatique (J2 - J5)
 - . Cytolyse, bénigne, transitoire

- Fibrose pulmonaire
 - . Décès (J5 - J30)

TOXICITE AIGUE

Forme suraiguë

- Choc cardiogénique → décès avant J4
- Nécrose surrénales (?)

Forme subaiguë

Pas de fibrose mortelle

FACTEURS PRONOSTIQUES

- Voie d'entrée
- Quantité ingérée
 - < 35 mg/kg → survie
 - 35 - 50 mg/kg → forme typique
 - > 50 mg/kg → décès précoce
- Réplétion gastrique
- Lésions caustiques digestives
- Insuffisance rénale organique
- Paraquatémie

TRAITEMENT

- Décontamination
- Neutralisation + diarrhée provoquée
- Traitement symptomatique
- Épuration extra-rénale
- Diurèse forcée
- Hypoxygénation

TRAITEMENT

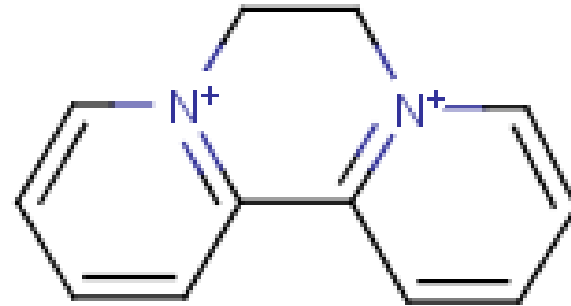
- Immunosuppresseurs - cytostatiques
- Radiothérapie
- NAC - GSH peroxydase
- VIT E - Se
- VIT C
- Greffe pulmonaire...

TOXICITE A TERME

- Irritation
- Lésions hyperkératosiques - épithéliomas spinocellulaires
 - usines de fabrication
 - rôle des précurseurs
- Pas de preuve d'une toxicité pulmonaire chez travailleurs
 - dans les conditions habituelles d'exposition
- Parkinson
 - similitudes structurales paraquat-MPTP
 - mais paraquat hydrosoluble
 - expérimentalement : toxicité du paraquat pour neurones dopaminergiques
 - pas de preuve épidémiologique suffisante

DIQUAT

- Très soluble dans l'eau
- Détruit tout ce qui est chlorophyllien
- En bloquant la photosynthèse
- Rapidement inactivé après épandage



DIQUAT

- Toxicocinétique

- Absorption

- Médiocre, quelle que soit la voie
 - Absorption respiratoire rapide après instillation intra-trachéale (rat)
 - Mais granulométrie des aérosols professionnels ne permet pas d'atteindre les alvéoles

- Distribution

- Pas d'accumulation pulmonaire

DIQUAT

- Toxicocinétique
 - Métabolisme
 - Cycle d'oxydoréductions à 1 électron
 - Production d'espèces réactives de l'oxygène
 - » Peroxydation lipidique
 - Consommation de NADPH
 - » Crise énergétique cellulaire
 - Consommation du GSH
 - Élimination
 - Rénale, rapide et sous forme inchangée

DIQUAT

- Irritation
 - Ammonium quaternaire
 - Solutions concentrées corrosives
 - Brûlures locales retardées
 - Aérosols de solutions prêtes à l'emploi irritants
 - Pathologies professionnelles les plus fréquentes
 - Dermites d'irritation
 - Lésions oculaires, en cas de projection

DIQUAT

- Intoxication aiguë
 - Secondaire à une ingestion
 - Un cas rapporté après instillation intravaginale
 - Brûlures locales
 - Vomissements, douleurs abdominales, diarrhée, puis ileus paralytique
 - Troubles hydroélectrolytiques (pertes, aphagie, séquestration intestinale)
 - Acidose métabolique
 - Hémorragie, perforation...

DIQUAT

- Intoxication aiguë
 - Insuffisance rénale
 - D'abord fonctionnelle
 - Puis nécrose tubulaire
 - Troubles de l'excitabilité cardiaque
 - Complication rare des intoxications graves
 - Cytolyse hépatique
 - Inconstante, toujours modérée.

DIQUAT

- Intoxication aiguë
 - Complications neurologiques
 - Des intoxications graves
 - Coma, convulsions, dysarthrie, tétraparésie...
 - Traduisant des hémorragies intracérébrales
 - En particulier, du tronc cérébral
 - Pas de fibrose pulmonaire

DIQUAT

- Intoxication aiguë
 - Relation dose-effet
 - < 1 g : troubles digestifs et atteinte rénale modérée
 - 1-12 g : brûlures sévères du tube digestif, insuffisance rénale aiguë anurique, décès possible, mais guérison est l'évolution la plus probable
 - > 12 g : décès précoce (dans les 48 premières heures) probable

DIQUAT

- Toxicité à terme
 - Mal connue
 - Pas de données épidémiologiques
 - Cataractes induites par l'administration orale répétée, chez le rat
 - Effets génotoxiques in vitro, mais pas in vivo
 - Études de cancérogénicité négatives chez le rat et la souris (voie orale)
 - Effets embryotoxiques et foetotoxiques, dans plusieurs espèces, mais seulement à des doses toxiques pour les mères

AMINOPHOSPHONATES

- Glyphosate
- Glufosinate

GLYPHOSATE

- Herbicide systémique non sélectif
- Inhibiteur métabolisme végétal
- Rapidement biodégradé

- Solutions aqueuses du sel d'isopropylamine
- Tensioactifs = amines de suif

GLYPHOSATE

Toxicocinétique

Absorption

- digestive : $\approx 30\%$
- respiratoire : faible en raison de la granulométrie des aérosols
- cutanée : faible (2 - 5 %)

GLYPHOSATE

Métabolisation

≈ nulle

Élimination

- urinaire et rapide

GLYPHOSATE

- **Accidents aigus professionnels**
 - irritation
 - pas de risque d'intoxication systémique

GLYPHOSATE ROUNDUP®

Toxicité aiguë

- Brûlures chimiques du tractus digestif
 - . Oropharyngées
 - . Oesophagiennes et gastriques
 - . Intestinales

GLYPHOSATE ROUNDUP®

Toxicité aiguë

- Acidose métabolique
- Troubles hémodynamiques
- Atteinte tubulaire rénale
- Pneumopathie d'inhalation
- Hyperamylasémie

GLYPHOSATE ROUNDUP®

Toxicité aiguë - Traitement

- Symptomatique
- Hémodialyse possible

GLYPHOSATE ROUNDUP®

Facteurs pronostiques

- Age

- Dose ingérée

Décès au-delà de 85 ml

- Taux plasmatique

Décès au-delà de la ligne

900 µg/ml (H3) - 10 µg/ml (H40)

En coordonnées semi-logarithmiques

GLYPHOSATE

Toxicité chronique

- Eczéma de contact (rare)
- Pas d'effet toxique systémique rapporté
 - . Discrète atteintes hépatique et rénale chez le rat

GLYPHOSATE

Effets sur la reproduction

- . Chez l'homme :

- Excès de risque de troubles neuro-comportementaux chez les enfants d'applicateurs de pesticides exposés au glyphosate dans une étude (OR : 3,6 ; 1,3-9,6)

- . Expérimentalement :

- **Fertilité :**

- . Etudes négatives

- **Développement fœtal**

- . Pas d'effet tératogène à des doses sans effet toxique pour les mères

- . A forte dose, altération durable de la qualité du sperme chez les mâles (rat)

- . Effet perturbateur endocrinien démontré in vitro

GLYPHOSATE

Toxicité chronique

- Génotoxicité

- . La plupart des tests réalisés in vitro et in vivo sont négatifs

- Pas d'effet cancérigène

- . Rat et souris per os : RAS

- . Excès de risque de lymphome non- hodgkinien dans 2 études cas-témoins ; pas retrouvé dans une étude de cohorte

- . Excès de risque de risque de myélome dans une étude de cohorte

GLUFOSINATE

- Herbicide systémique non sélectif
- Inhibiteur du métabolisme végétal
 - . Inhibiteur de la glutamine synthétase
- Solutions aqueuses
- Avec tensioactif anionique

GLUFOSINATE

Toxicocinétique

Absorption

- Digestive : $\approx 20\%$
- Respiratoire : faible en raison de la granulométrie des aérosols
- Cutanée : faible

GLUFOSINATE

Toxicocinétique

Métabolisation

- Très faible métabolisé

Élimination

- urinaire, rapide

GLUFOSINATE

Toxicité aiguë

- Irritation muqueuse
- Dépression SNC
- Convulsions retardées (H6 - H33)
- Arrêt respiratoire
- Troubles hémodynamiques

GLUSOFINATE

Toxicité chronique

- Discrètes atteintes hépatique et rénale chez le rat
- Pas de donnée chez l'homme

GLUFOSINATE

Cancérogénicité

- Rat, souris, per os
 - . ↑ adénomes surrenaliens chez rats mâles
 - . Pas de donnée chez l'homme

GLUFOSINATE

Effets sur la reproduction

- Rongeurs :
 - . Foetotoxique et embryologique à fortes doses
 - . Pas d'effet tératogène
- Pas de donnée chez l'homme

PHYTHORMONES DE SYNTHÈSE

Dérivés synthétiques des hormones végétales

- ↑ croissance
- → destruction à fortes doses
- action élective sur parasites (croissance rapide)

Utilisés depuis 2ème guerre mondiale

PHYTHORMONES DE SYNTHÈSE

Principaux dérivés :

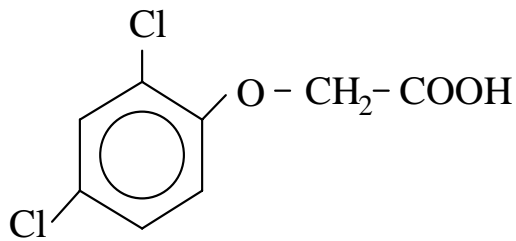
2,4 D ; 2,4,5 - T ; 2,4 MCPA

2,4 MCPB ; 2,4-DB ; MECOPROP

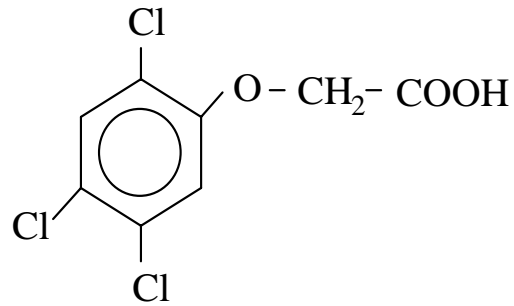
DICHLOROPROP ; FENOPROP

PHYTHORMONES DE SYNTHÈSE

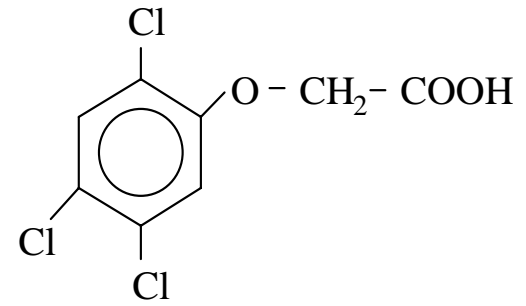
Principaux dérivés : 2,4 D ; 2, 4,5 - T ; 2,4 MCPA
2,4 MCPB ; 2,4-DB ; Mécoprop
Dichlorprop ; Féno prop



2,4 D



2,4,5-T



MCPA

PHYTHORMONES DE SYNTHÈSE

Toxicocinétique

Mal connue

- . Absorption digestive

 - ≈ bonne

 - dépend des adjuvants

 - pic plasmatique vers H6 - H8

- . Absorption respiratoire

 - négligeable (granulométrie des aérosols et faible volatilité)

- . Absorption cutanée

 - 1-10 %

PHYTHORMONES DE SYNTHÈSE

Elimination

Urinaire

$t_{1/2}$ = quelques heures → quelques dizaines d'heures

diminuée par l'alcalinisation des urines

PHYTHORMONES DE SYNTHÈSE

Toxicité aiguë

- Irritation
- ↓ SNC
- Myoclonies - convulsions
- Conséquences des convulsions :
 - . Rhabdomyolyse
 - . Atteinte tubulaire rénale
 - . Acidose métabolique

PHYTHORMONES DE SYNTHÈSE

Toxicité aiguë

- Hyperthermie
 - . Myoclonies, convulsions
 - . Faible effet découpleur

- Troubles de l'excitabilité cardiaque

- + Toxicité des adjuvants

PHYTHORMONES DE SYNTHÈSE

Toxicité à terme

- Irritation
- Neuropathies périphériques (2,4D ; 2,4,5-T)
 - dans usines de production
 - rôle des solvants de support ?
- Dermatoses irritatives et allergiques (rôle des adjuvants ?)
- Dépigmentation cutanée
- Dysglycémies
- Hypcholestérolémie

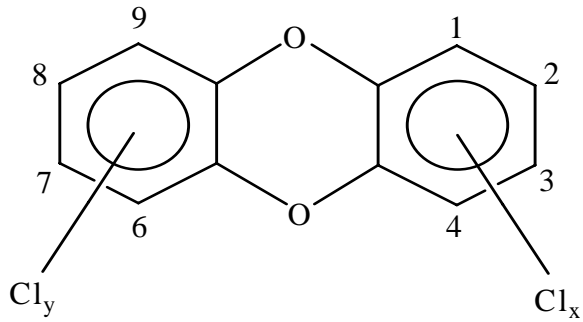
PHYTHORMONES DE SYNTHÈSE

Toxicité à terme

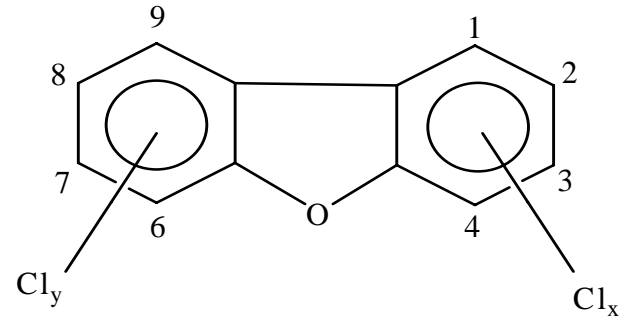
- ↑ sarcomes tissus mous et lymphomes non-Hodgkiniens
- Contamination par polychlorodibenzodioxines et polychlorodibenzofuranes

Dioxines

Dioxines



Polychlorodibenzodioxine



Polychlorodibenzofurane

Dioxines

- PCDD : 75 congénères
 - 2,3,7,8-tétrachlorodibenzodioxine (TCDD)
 - Le plus étudié
- PCDF : 135 congénères

Dioxines

- Propriétés physiques
 - Solides à température ambiante
 - Températures de fusion entre 120 et 330°C
 - D'autant plus élevée que la molécule est plus chlorée
 - Composés peu volatils
 - D'autant moins que la molécule est plus chlorée

Dioxines

- Propriétés physiques
 - Fortement adsorbées sur particules
 - D'autant plus fortement que la molécule est plus chlorée
 - \Rightarrow Facilitation de la dispersion
 - \Rightarrow Limitation de la biodégradation
 - Lipophilie
 - Hydrophobie augmente avec chloration
 - Facilitation du passage des biomembranes

Dioxines

- Propriétés physiques
 - Stabilité thermique
 - Jusqu'à 800°C
 - Destruction totale à 1300°C
 - ⇒ Difficulté de la destruction
 - Stabilité chimique
 - ⇒ Difficulté de la destruction
 - Possible dans KOH + PEG ou en présence de certains catalyseurs

Dioxines

- Biodégradation
 - Photodégradation
 - Faible et lente
 - Métabolisation par micro-organismes
 - Forte stabilité biochimique
 - Métabolisation par animaux supérieurs
 - Métabolisation faible et lente

Dioxines

- Formation
 - Mécanisme
 - Combustion de chaînes hydrocarbonées en présence de sources de chlore
 - Sources
 - Très nombreuses
 - Naturelles, industrielles, domestiques, par les transports motorisés...

Dioxines

- Concept d'équivalent toxique
 - TEF (Toxic equivalent factor)
 - Présumé
 - Les PCDD et PCDF (ou au moins ceux qui sont chlorés en 2,3,7,8) ont tous une toxicité semblable à celle de la 2,3,7,8-TCDD
 - Ce concept a été étendu à certains PCB *dioxin-like*
 - La toxicité intrinsèque d'un dérivé donné peut donc s'exprimer en fraction de toxicité de la 2,3,7,8-TCDD
 - C'est le TEF. Exemples TEF :
 - » 2,3,7,8-TCDD = 1 ; 2,3,7,8-TCDF = 0,1

Dioxines

- Concept d'équivalent toxique
 - Dans un milieu donné, plusieurs PCDD et PCDF sont généralement présents
 - L'équivalent toxique (TEQ) est la somme des produits de la concentration de chacun d'entre eux par le TEF correspondant
 - $TEQ = (C_1 \times TEF_1) + (C_2 \times TEF_2) \text{ etc.}$
 - Les concentrations de dioxines s'expriment en ng (10^{-9} g), pg (10^{-12} g), ou fg (10^{-15} g) TEQ par unité de volume ou de poids

Dioxines - Toxicité

- Atteintes cutanées
 - Éruptions érythémateuses
 - Œdème (en particulier, palpébral)
 - Épaississement de la peau
 - Hyperpigmentation de la peau et des ongles
 - Hyperkératose
 - Folliculite
 - Chloracné

Dioxines - Toxicité

- Chloracné
 - Acné très persistante, touchant préférentiellement les régions malaires de la face, le cuir chevelu, la base du cou
 - Associée à niveaux élevés de contamination, mais pas de corrélation stricte à la dose



Dioxines - Toxicité



Chloracné :
comédons et kystes



Chloracné : comédons

Dioxines - Toxicité

- Atteintes muqueuses
 - Hyperplasie et coloration des gencives
 - Conjonctivite, hypersécrétion des glandes de Meibomius, blépharite, kystes palpébraux

Dioxines - Toxicité

- Effets hépatiques
 - Induction de certains isoenzymes de monooxygénases à cytochrome P450
 - CYP 1A1, CYP 1A2, CYP 1B1
 - ⇒ modification du métabolisme de substances endogènes et exogènes
 - HAP (CYP 1A1), oestradiol (CYP 1A1, CYP 1B1)...
 - Augmentation activités enzymes hépatiques
 - GGT, ALT, AST

Dioxines - Toxicité

- Effets hépatiques
 - Hépatomégalie
 - Rapportée chez travailleurs exposés et après contamination environnementale (Seveso)
 - Troubles du métabolisme des porphyrines
 - Induction CYP 1A2 \Rightarrow augmentation transformation uroporphyrinogène III en uroporphyrine III
 - Induction de l'ALA-synthétase \Rightarrow augmentation de la production d'ALA
 - Cas de porphyrie cutanée tardive rapportés chez travailleurs exposés (unité production trichlorophénol)

Dioxines - Toxicité

- Hypercholestérolémie, hypertriglycéridémie
 - Corrélées à contamination par PCDD-PCDF
 - Inconstamment observées
- Maladies cardiovasculaires
 - Mortalité par maladie coronarienne augmentée dans plusieurs études de cohortes
 - SMR entre 150 et 200
 - Corrélation à l'exposition dans certaines études

Dioxines - Toxicité

- Effets neurotoxiques
 - Syndrome évocateur de troubles mentaux organiques
 - Céphalées, insomnie, irritabilité, anxiété, idées dépressives, diminution de la libido
 - Nombreux cas rapportés
 - Neuropathies périphériques
 - Cas rapportés chez travailleurs exposés et après contamination environnementale

Dioxines - Toxicité

- Effets perturbateurs endocriniens
 - Fonction thyroïdienne
 - Induction enzymatique \Rightarrow augmentation du catabolisme des hormones thyroïdiennes
 - glucuroconjugaison de T4 qui facilite son élimination biliaire
 - Compétition avec T4 pour la liaison à la transthyrétine (protéine de transport dans le sang)
 - Effets directs sur la glande thyroïdienne : inhibition de la protéolyse de la thyroglobuline
 - Pas d'effet thyroïdien démontré dans les études épidémiologiques chez l'adulte
 - Deux études en faveur d'altérations de la fonction thyroïdienne chez nourrissons recevant lait maternel riche en PCDD-PCDF

Dioxines - Toxicité

- Effets perturbateurs endocriniens
 - Diabète
 - Plusieurs études montrent glycémie plus élevée chez individus exposés aux PCDD-PCDF que chez témoins
 - Mais d'autres études sont négatives
 - Plusieurs études montrent prévalence élevée de diabète ou de mortalité due au diabète, liées à l'exposition
 - Mais d'autres études sont négatives

Dioxines - Toxicité

- Effets perturbateurs endocriniens
 - Effets sur les hormones de la reproduction
 - Expérimentalement effets anti-oestrogènes et anti-androgènes
 - Pas d'anomalie des taux circulants de FSH, LH et testostérone chez vétérans américains exposés à Agent orange
 - Corrélations de la concentration sanguine de PCDD avec celles de FSH et LH (positivement) et celle de testostérone (négativement) dans une usine de production de phythormones

Dioxines - Toxicité

- Immunotoxicité
 - Effet immunosuppresseur marqué, démontré expérimentalement
 - Pas de preuve évidente d'un effet immunotoxique dans études épidémiologiques
 - La plupart des études sont négatives
 - Altérations fonctionnelles lymphocytaires dans une étude
 - Augmentation du taux des IgA dans une autre
 - Discrètes anomalies de la distribution des sous-populations lymphocytaires dans une troisième

Dioxines - Toxicité

- Effets sur la reproduction
 - Comportement sexuel
 - Expérimentalement, diminution de l'activité sexuelle
 - Pas de donnée chez l'homme
 - Endométriose
 - Effet inducteur des PCDD-PCDF démontré chez les rongeurs et le singe
 - Concentrations sanguines élevées en cas d'endométriose dans deux études

Dioxines - Toxicité

- Effets sur la reproduction
 - Effets sur la fertilité masculine
 - Expérimentalement : oligospermie chez rongeurs
 - Chez l'homme, résultats contradictoires des quelques études disponibles
 - Effets sur la fertilité féminine
 - Expérimentalement : diminution de la fertilité chez les rongeurs et chez le singe
 - Pas de donnée chez l'homme

Dioxines - Toxicité

- Effets sur la reproduction
 - Durée de la gestation
 - Effet anti-oestrogène fait attendre facilitation accouchements prématurés et avortements
 - Pas de liaison entre concentration plasmatique PCDD-PCDF et accouchement prématuré dans une étude cas-témoin
 - RR accouchement prématuré augmenté (1,3 ; IC 0,8-2,3) chez femmes vétérans américains exposés
 - Mais NS et
 - RR également augmenté (1,4 ; IC 0,9-2,3) chez femmes vétérans non exposés à PCDD-PCDF

Dioxines - Toxicité

- Effets sur la reproduction
 - Fausse-couche
 - Pas d'augmentation du risque d'avortement dans la cohorte de Seveso
 - Poids de naissance
 - Augmentation du risque de faible poids de naissance
 - dans la cohorte Yusho (Japon)
 - après l'incident de Times Beach (Missouri)
 - corrélée à concentrations plasmatiques PCB ou PCDD-PCDF, chez ouvrières d'une usine de condensateurs et dans plusieurs études de cohortes en population générale

Dioxines - Toxicité

- Effets sur la reproduction
 - Sexe-ratio
 - Diminution du sex-ratio (M/F) dans la cohorte de Seveso, corrélée à la concentration plasmatique de PCDD-PCDF chez le père
 - Cet effet n'a pas été observé
 - Chez vétérans Viet-Nam
 - » Mais exposition beaucoup plus faible
 - Dans la cohorte Yu-Cheng (Taiwan)

Dioxines - Toxicité

- Effets sur la reproduction
 - Malformations
 - Tératogénicité démontrée dans plusieurs espèces animales (y compris des primates)
 - Chez l'homme, pas de preuve formelle
 - Revues récentes : « tendance » compatible avec faible augmentation risques malformation cardiaque et spina bifida
 - Interprétation données épidémiologiques difficile, car interruption volontaire de grossesse fréquente

Dioxines - Toxicité

- Effets sur la reproduction
 - Effets observés chez nouveaux-né dans les cohortes Yusho et Yu-Cheng
 - Contaminations d'huiles de riz par PCB, PCDD-PCDF
 - Coloration grisâtre de la peau et des gencives résolutive en 2-5 mois
 - Dents à la naissance
 - Hyperactivité
 - Pénis court et altérations du spermogramme
 - Retard des développements cognitif et psychomoteur persistant jusque vers 12 ans

Dioxines - Toxicité

- Effets sur la reproduction
 - Effets sur les dents
 - Anomalies de l'émail des dents corrélées à :
 - Concentrations PCDD-PCDF et PCB dans le lait des mères (étude finlandaise)
 - Concentrations PCB dans leur dentine (étude slovène)

Dioxines - Toxicité

- Génotoxicité (TCDD)
 - In vitro
 - Tests négatifs chez procaryotes
 - Résultats équivoques des tests de mutagénicité sur cellules de mammifères
 - Induction de micronoyaux et d'échanges de chromatides sœurs dans lymphocytes humains en culture
 - Pas d'augmentation de la synthèse non programmée de l'ADN dans cellules de mammifères en culture

Dioxines - Toxicité

- Génotoxicité (TCDD)
 - In vivo
 - Pas de liaison à l'ADN hépatocytaire de souris exposées
 - Pas d'induction de micronoyaux, d'aberrations chromosomiques ou d'échanges de chromatides sœurs dans cellules médullaires chez la souris et dans lymphocytes circulants chez homme

Dioxines - Toxicité

- Cancérogénicité
 - Expérimentalement
 - Souris (po):
 - Adénomes et adénocarcinomes hépatocellulaires
 - Adénomes thyroïdiens
 - Lymphomes histiocytaires
 - Rats (po)
 - Adénomes et adénocarcinomes hépatocellulaires
 - Adénomes et adénocarcinomes thyroïdiens
 - Cancers pulmonaires et oropharyngés

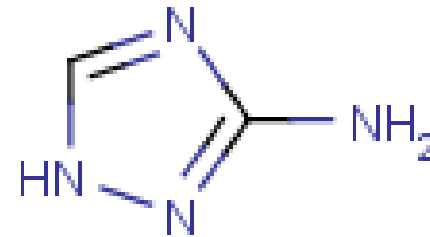
Dioxines - Toxicité

- Cancérogénicité
 - Etudes épidémiologiques
 - Augmentation modérée (50 %), mais significative, du risque de cancer, tous sites confondus
 - Dans toutes les études épidémiologiques où l'exposition est bien caractérisée
 - Le risque est le plus élevé chez les individus les plus exposés
 - Augmentation dans plusieurs études des risques des tumeurs suivantes
 - Lymphomes non-hodgkiniens
 - Sarcomes des tissus mous
 - Cancers bronchopulmonaires
 - Dans la cohorte de Seveso augmentation des risques de cancer
 - Rectal
 - Mammaire, chez les femmes
 - Classement CIRC : Groupe 1

AMINOTRIAZOLE

Toxicocinétique

- Absorption digestive rapide et importante
- Faiblement métabolisé
- Élimination rapide, rénale



AMINOTRIAZOLE

Toxicité aiguë

- Irritation
 - . Modérément irritant
- Dépression SNC
- Inhibition des catalases
 - . Hémolyse (?) : jamais rapportée
 - . Dysthyroïdie transitoire

AMINOTRIAZOLE

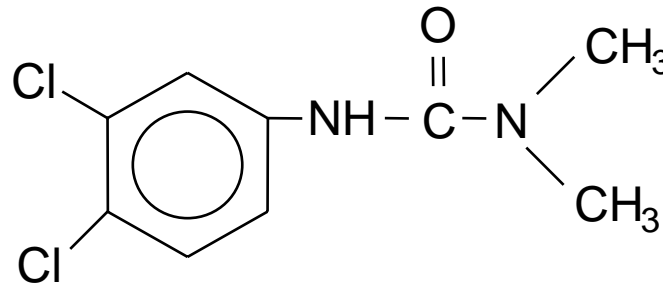
.Toxicité à terme

- Irritation
- Eczéma de contact
- Hypothyroïdie (rat)
- Cataracte (rat)
- Adénomes et adénocarcinomes thyroïdiens (rat et souris)
- Adénomes hypophysaires (rat)
- Adénocarcinomes hépatocellulaires (souris)

- Cancérogénicité
 - Établie chez rongeurs
 - Pas extrapolable à l'homme
 - CIRC : 2B récemment rétrogradé en 3

UREES SUBSTITUEES

Toxicocinétique



Diuron

- Mal connue
- Absorption probablement bonne
- Métabolisme
 - . Hydrolyse de la liaison amide
 - . Déalkylations
- Elimination : urinaire

UREES SUBSTITUEES

Toxicité aiguë

- Irritation
- ↓ SNC
- Avec dérivés de l'aniline :
 - . Méthémoglobinémie
 - . Hémolyse

UREES SUBSTITUEES

Toxicité à terme

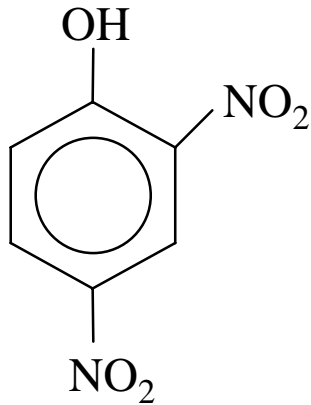
- Dermatoses irritatives et allergiques
- Contamination par polychloroazo- et polychloroazoxybenzènes
 - . Induction enzymatique
 - . Hépatotoxicité
 - . Chloracné
 - . Génotoxicité ?

UREES SUBSTITUEES

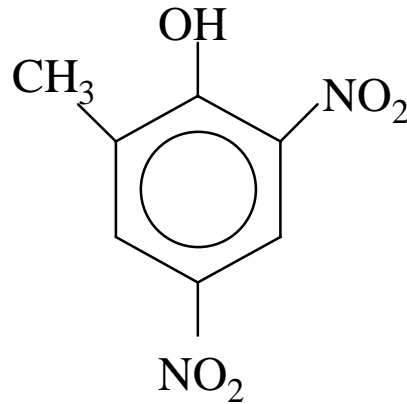
Cancérogénicité

- Possibilité de formation de composés nitrosés, en présence de nitrites
- Tumeurs hépatiques induites par diuron, monuron, flométuron, chez rongeurs
- Pas de données chez l'homme

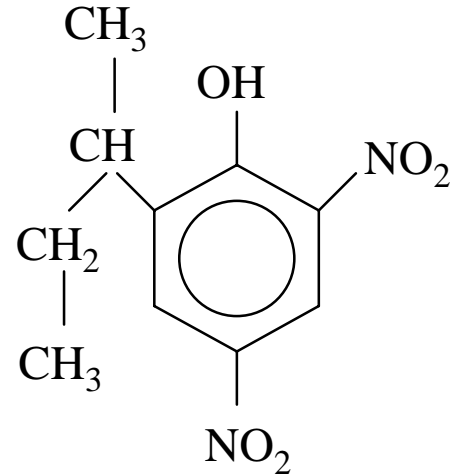
DERIVES NITROPHENOLIQUES



DNP



DNOC



Dinoséine

- Dérivés substitués du 2,4-dinitrophénol
- De couleur jaune-orangée
 - « colorants nitrés »
 - « huiles jaunes »

DERIVES NITROPHENOLIQUES

- Absorption digestives, cutanée, respiratoire +++
- Métabolisme par réduction partielle en dérivé aminé
- Mécanisme d 'action
 - . découplage de la phosphorylation oxydative

DERIVES NITROPHENOLIQUES

Toxicité aiguë

- Irritation
- Sueurs profuses colorées en jaune
- Déshydratation
- Hyperthermie
- Polypnée

DERIVES NITROPHENOLIQUES

Toxicité aiguë

- Acidose métabolique
- Cytolyse hépatique
- Coma - convulsions
- Troubles hémodynamiques
- CIVD
- ± Méthémoglobinémie - hémolyse

DERIVES NITROPHENOLIQUES

Toxicité à terme

- Intoxication subaiguë
 - . Asthénie, amaigrissement
 - . Hypersudation - hyperthermie
- Irritation
- Dermatoses allergiques

DERIVES NITROPHENOLIQUES

Toxicité à terme

- Cataracte
- Neuropathie périphérique (?)
- Atteinte hépatique
- Agranulocytose (?)

DERIVES NITROPHENOLIQUES

Diagnostic

- Clinique
- Dérivés nitrophénoliques dans les urines

Prévention

- QS
- Surveillance médicale spéciale
- Travaux interdits aux femmes et < 18 ans

DERIVES NITROPHENOLIQUES

Indemnisation

- 14ème TRG

- 13ème TRG

TRA 14 – TRG 13

Intoxications professionnelles par les dérivés nitrés et chloronitrés des hydrocarbures benzéniques

Date de création : 14 décembre 1938

Dernière mise à jour : 25 mai 1996
(*décret du 22 mai 1996*)

Désignations des maladies

Délai de prise
en charge

Liste indicative des principaux travaux
susceptibles de provoquer ces maladies

Manifestations consécutives à l'intoxication subaiguë ou
chronique (cyanose, anémie, subictère).

1 an

Préparation, emploi, manipulation des dérivés nitrés et chloronitrés des
hydrocarbures benzéniques, notamment :

Accident aigu (coma) en dehors des cas considérés comme
accidents du travail.

30 jours

Fabrication des dérivés nitrés et chloronitrés du benzène et de ses
homologues ;

Dermites chroniques ou récidivantes causées par les dérivés
chloronitrés.

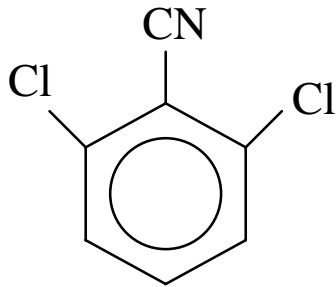
30 jours

Fabrication des dérivés aminés (aniline et homologues) et de certaines
matières colorantes ;
Préparation et manipulation d'explosifs.

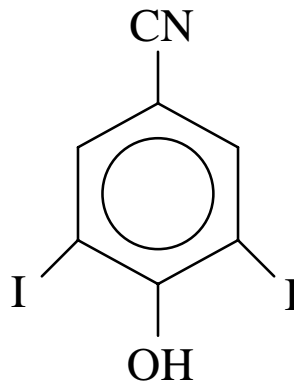
Sont exclues les opérations effectuées à l'intérieur d'appareils
rigoureusement clos en marche normale.

BENZONITRILES

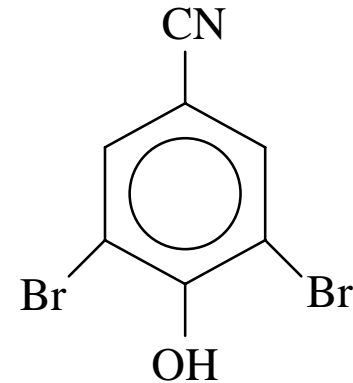
Toxicité aiguë proche de celle des dinitrophénols



Dichlobénil



Ionxynil



Bromoxynil

BENZONITRILES

Toxicité à terme

- Dermatoses irritatives et allergiques
- Chloracné avec dichlobénil (?)
- Lésions de l'épithélium olfactif par voie systémique (rat, souris)

Indemnisation hydroxybenzonnitriles

- 14ème TRG
- 13ème TRA

Affections provoquées par les dérivés nitrés du phénol (dinitrophénols, dinitro-orthocrésols, dinoseb), par le pentachlorophénol, les pentachlorophénates et par les dérivés halogénés de l'hydroxybenzonnitrile (bromoxynil, ionxynil)

Date de création : 14 décembre 1938

Dernière mise à jour : 28 juillet 1987
(décret du 22 juillet 1987)

Désignation des maladies	Délai de prise en charge	Liste indicative des principaux travaux susceptibles de provoquer ces maladies
A. Intoxication suraiguë avec hyperthermie, œdème pulmonaire, éventuellement atteinte hépatique, rénale et myocardique.	3 jours	Préparation, emploi, manipulation des dérivés nitrés du phénol (dinitrophénols, dinitro-orthocrésol, dinoseb, leurs homologues et leurs sels), notamment :
B. Intoxication aiguë ou subaiguë avec asthénie, amaigrissement rapide, hypersudation suivie d'hyperthermie avec gêne respiratoire.	7 jours	Fabrication des produits précités ; Fabrication de matières colorantes au moyen des produits précités ; Préparation et manipulation d'explosifs renfermant l'un ou l'autre des produits précités ;
C. Manifestations digestives (douleurs abdominales, vomissements, diarrhées) associées à la présence du toxique ou de ses métabolites dans le sang ou les urines.	7 jours	Travaux de désherbage utilisant les produits précités ; Travaux antiparasitaires entraînant la manipulation de ces produits précités ;
D. Irritation des voies aériennes supérieures et conjonctivites.	7 jours	Préparation, emploi, manipulation des dérivés halogénés de l'hydroxybenzonnitrile, notamment :
E. Dermites irritatives.	7 jours	Fabrication des produits précités ; Fabrication et conditionnement des pesticides en contenant.
F. Syndrome biologiques caractérisé par : Neutropénie franche (moins de 1000 polynucléaires neutrophiles par mm ³) liée à des préparations associant du pentachlorophénol, ses homologues ou ses sels, à du lindane.	90 jours	Préparation, manipulation, emploi du pentachlorophénol, des pentachlorophénates ainsi que des produits en renfermant, notamment au cours des travaux ci-après : Trempage du bois ; Empilage du bois fraîchement trempé ; Pulvérisation du produit ; Préparation des peintures en contenant ; Lutte contre les xylophages ; Traitement des charpentes en place par des préparations associant du pentachlorophénol, ses homologues et ses sels, à du lindane.