

Diplôme

Formations

Manifestations

Documentation



Institut National de Médecine
Agricole

<http://www.inma.fr>

Dr Elisabeth MARCOTULLIO - 2017



HERBICIDES

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

AMINOPHOSPHONATES

- Glyphosate : N-phosphonométhylglycine
- Glufosinate-ammonium

GLYPHOSATE

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

GLYPHOSATE

- Solutions aqueuses
le plus souvent sel d'isopropylamine,
ou plus rarement sels d'ammonium, de
diammonium ou de potassium
- Tensioactifs : amines de suif
maintenant, il existe des préparations
sans 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

Toxicité aiguë

- En cas d'ingestion volontaire avec les préparations commerciales contenant glyphosate sous forme d'un sel d'amine et une amine de suif
- Brûlures chimiques du tractus digestif
 - . Oropharyngées
 - . Oesophagiennes et gastriques
 - . Intestinales

GLYPHOSATE

Toxicité aiguë

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

GLYPHOSATE

Toxicité aiguë

- Traitement symptomatique
- Hémodialyse possible

GLYPHOSATE

Facteurs pronostiques

- Age

- Dose ingérée

 - Décès au-delà de 85 ml

- Taux plasmatique

 - Décès au-delà de la ligne

 - 900 $\mu\text{g/ml}$ (H3) - 10 $\mu\text{g/ml}$ (H40)

 - En coordonnées semi-logarithmiques

GLYPHOSATE

Toxicité chronique

- Eczéma de contact (rare)
- Pas d'effet toxique systémique rapporté
Discrètes 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 foetal**

. 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

- Génotoxicité

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

- Effet cancérogène ...

. Homme : association positive LNH et exposition au glyphosate dans études cas-témoin, non retrouvée dans les études de cohorte.

. Animal :

4 études chez la souris :

tumeurs rénales 2/4 :

4% adénomes chez mâles à 4348 mg/kg/j et
6% adénomes ou carcinomes chez le mâle à
4841 mg/kg/j

lymphomes 2/4:

12% mâles à 4348 mg/kg/j et

10% mâles à 810 mg/kg/j

hémangiosarcomes 2/4 :

8% mâles à 1000 mg/kg/j

4% mâles à 4348 mg/kg/j

GLYPHOSATE

8 études chez le rat:

Adénomes hépatocellulaires 1/8 :
15% mâles à 940 mg/kg/j

Adénomes thyroïdiens 1/8:
10% femelles à 457 et 1183 mg/kg/j

Adénomes pancréatiques 2/8
Pas de dose réponse

Autres tumeurs
Rien d'observé dans ces 2 études

CIRC conclue à « cancérogène probable » pour l'homme
L'UE ne confirme pas cet avis

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 faiblement métabolisé

Élimination

- urinaire, rapide

GLUFOSINATE

Toxicité aiguë

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

GLUFOSINATE

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 embryotoxique à fortes doses
 - . Pas d'effet tératogène
- Pas de donnée chez l'homme

PHYTHORMONES DE SYNTHESE

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-MCPA

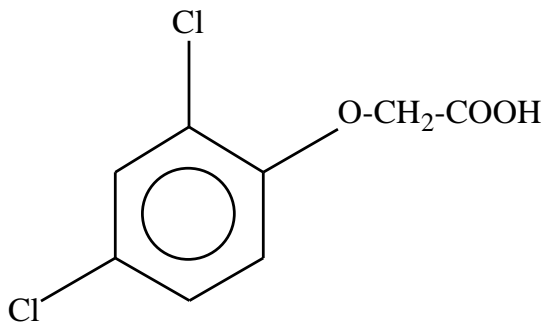
2,4-MCPB ; 2,4-DB ; MECOPROP

DICHLOROPROP ; FENOPROP

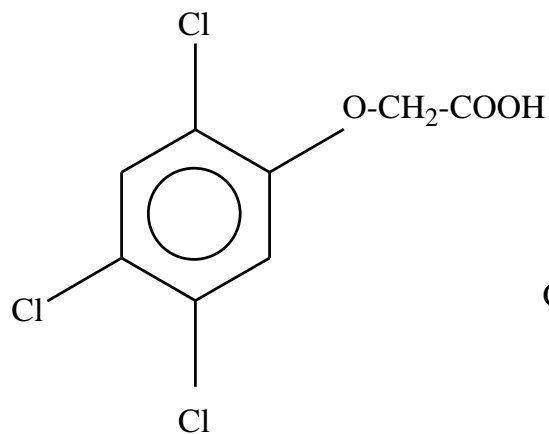
2,4,5-T (n'est plus utilisé)

PHYTHORMONES DE SYNTHESE

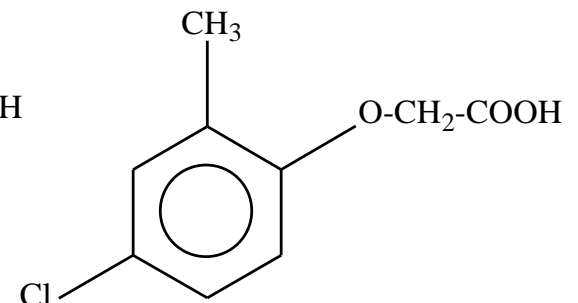
Principaux dérivés : 2,4-D ; 2,4,5-T ; 2,4-MCPA
2,4-MCPB ; 2,4-DB ; Mécoprop
Dichlorprop ; Féno­prop



2,4-D



2,4,5-T



2,4-MCPA

PHYTHORMONES DE SYNTHESE

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 SYNTHESE

Elimination

Urinaire

T 1/2 : quelques heures → quelques dizaines
d'heures

diminuée par l'alcalinisation des urines

PHYTHORMONES DE SYNTHESE

Toxicité aiguë

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

PHYTHORMONES DE SYNTHESE

Toxicité aiguë

- Hyperthermie
 - . Myoclonies, convulsions
 - . Faible effet découpleur phosphorylation oxydative
- Troubles de l'excitabilité cardiaque
- + Toxicité des adjuvants

PHYTHORMONES DE SYNTHESE

Toxicité à terme

- Irritation
 - Neuropathies périphériques (2,4-D ; 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
- Effets dus à leur contamination par polychlorodibenzodioxines et polychlorodibenzofuranes

BIPYRIDYLES

- Paraquat

- Diquat

HERBICIDES

BIPYRIDYLIQUES

Paraquat

- ▶ Retrait d'autorisation de mise sur le marché le 11 juillet 2007
- ▶ Pas de délai d'écoulement des stocks
- ▶ Pas de délai à l'utilisation

HERBICIDES

BIPYRIDYLIQUES

Paraquat

- Incitation du fabricant et des distributeurs à assurer :
 - le retrait des stocks
 - la récupération des produits non encore utilisés

TOXICITE AIGUE

Locale

Effets caustiques, irritation

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

TOXICITE AIGUE

Toxicité systémique

Troubles digestifs initiaux (si ingestion)

Atteinte rénale (J2 - J5)

Atteinte hépatique (J2 - J5)

Fibrose pulmonaire

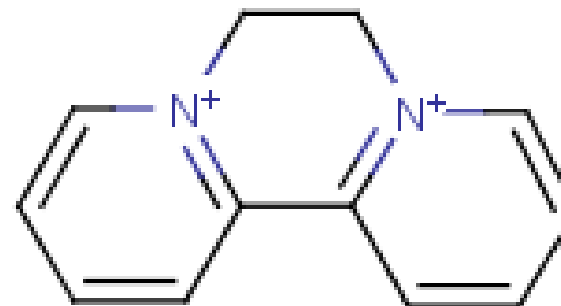
Décès (J5 - J30)

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 intratrachéale (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 iléus paralytique
 - ▶ Troubles hydroélectrolytiques (pertes digestives, 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

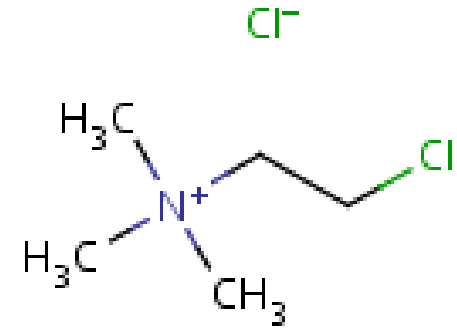
DIQUAT

- ▶ 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

CHLORMEQUAT



- ▶ **Régulateur de croissance**
- ▶ **Suicides par chlorméquat**
 - ▶ Plusieurs appels en quelques semaines notifiés aux CAP fin 2012
- ▶ **Interrogation de la BNCI**
 - ▶ 32 cas d'imputabilité non nulle depuis 1999
 - ▶ Expositions professionnelles accidentelles (gravité faible)
 - ▶ Très petit nombre de cas d'intoxications graves
 - ▶ 7 décès dont 6 depuis 2011 (6 suicides)
 - ▶ Utilisation à visée « euthanasiante » ? (forums internet)
 - ▶ → Alerte sanitaire ?

CHLOMEQUAT

Régulateur de croissance

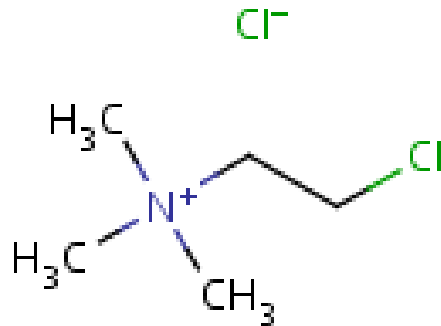
- ▶ Toxicité aiguë +++
 - ▶ Décès par ingestion volontaire (et un par injection)
 - ▶ Agoniste muscarinique partiel
 - ▶ Cholinergique direct (pas anticholinestérasique)
 - Tableau cholinergique moins prolongé et moins marqué qu'avec les anticholinestérasiques (nécessite des doses moindres d'atropine, cf tableau)
 - ▶ Faiblement nicotinique (expérimentalement)
 - ▶ Curarisant

Table B.6.44 Mean survival time (minutes) after chlormequat-chloride treatment/chlormequat-chloride treatment followed by atropine treatment.

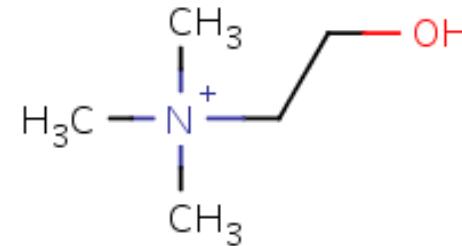
Dose group: Chlormequat-chloride (atropine)	chlormequat-chloride	chlormequat-chloride + immediate i.p. atropine treatment
920 mg/kg (20 mg/kg)	11.2	5.0
736 mg/kg (20 mg/kg)	59.4	6.4
552 mg/kg (20 mg/kg)	125.3	13.6
Average of all groups (min)	65.3	8.3

Mécanisme de toxicité

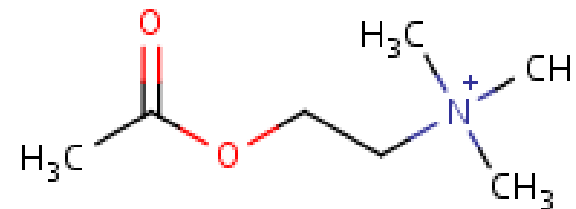
Chlormequat



Choline



Acétylcholine



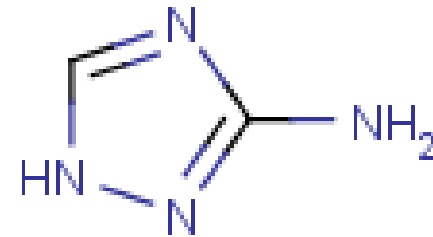
SuccinylCholine



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

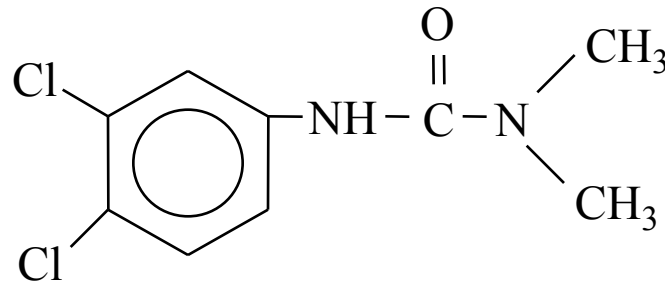
- Irritation
- Eczéma de contact
- Hypothyroïdie (rat)
- Cataracte (rat)
- Adénomes et adénocarcinomes thyroïdiens (rat et souris)
 - Adénomes hypophysaires (rat)
 - Adénocarcinomes hépatocellulaires (souris)

▶ 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 ?

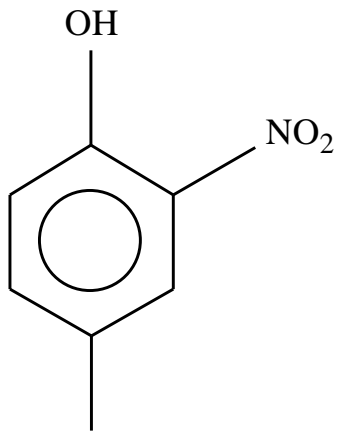
UREES SUBSTITUEES

Cancérogénicité

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

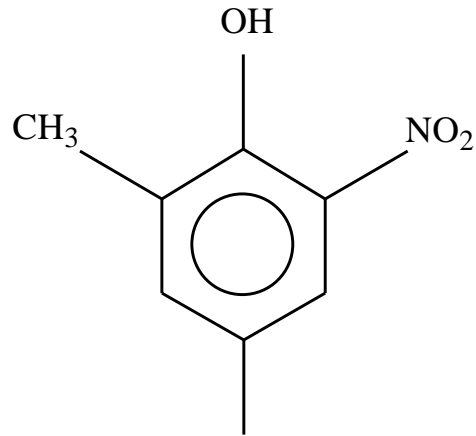
DERIVES

NITROPHENOLIQUES



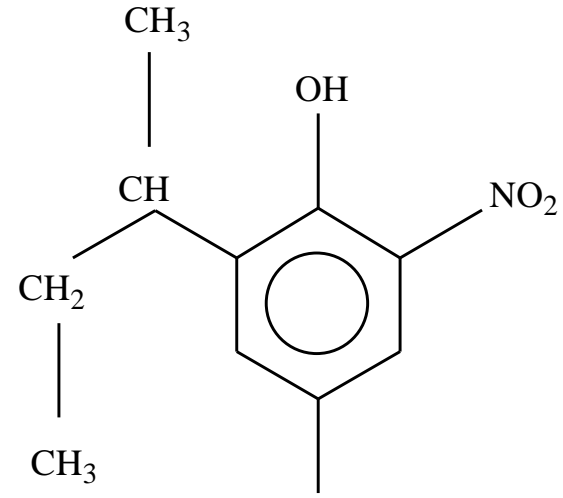
NO₂

DNP



NO₂

DNOC



NO₂

Dinosèbe

- Dérivés substitués du 2,4-dinitrophénol
- De couleur jaune-orangée

« colorants nitrés »

« huiles jaunes »

DERIVES NITROPHENOLIQUES

- Absorption digestive, 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
- Coma - convulsions
- Troubles hémodynamiques

DERIVES NITROPHENOLIQUES

Toxicité aiguë

- Acidose métabolique
- Cytolyse hépatique
- Atteinte rénale
- 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

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

DERIVES

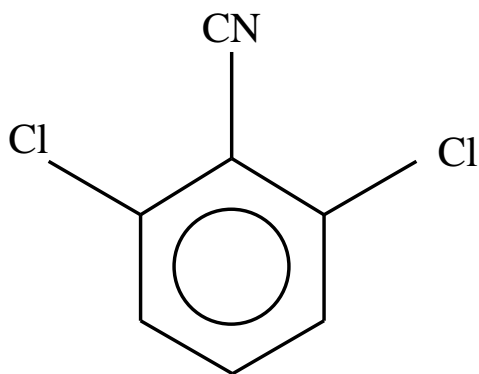
NITROPHENOLIQUES

Indemnisation

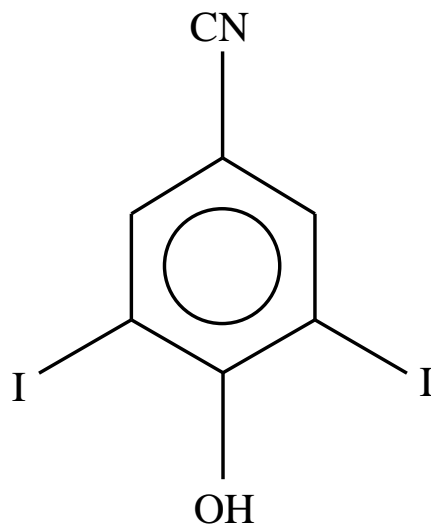
- 14ème TRG
- 13ème TRA

BENZONITRILES

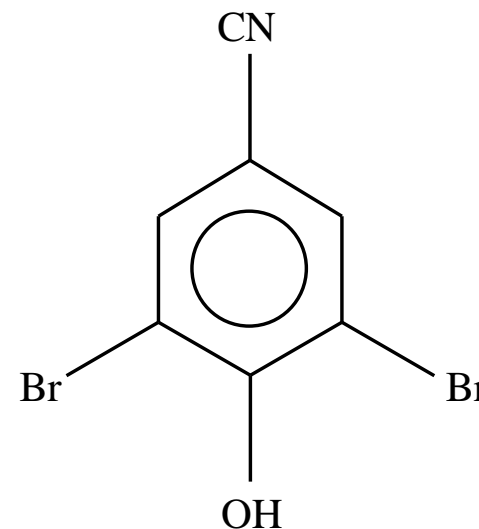
Toxicité aiguë proche de celle des dinitrophénols



Diclobénil



Ioxynil



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.