

UNIVERSITE DE LIMOGES
ECOLE DOCTORALE Science – Technologie – Santé
FACULTE de PHARMACIE

Année : 2010

Thèse N° []

Thèse
pour obtenir le grade de
DOCTEUR DE L'UNIVERSITE DE LIMOGES
Discipline / Spécialité : TOXICOLOGIE

présentée et soutenue par

Sylvain DULAURENT

le 16 septembre 2010

**Mise en place d'outils d'aide au traitement des demandes
de dosage de pesticides dans les milieux biologiques**

JURY :

Madame CHARLIER Corinne, Professeur, Université de Liège	Rapporteur
Monsieur LHERMITTE Michel, Professeur, Université de Lille	Rapporteur
Monsieur MOESCH Christian, Professeur, Université de Limoges	Membre
Monsieur LACHÂTRE Gérard, Professeur, Université de Limoges	Directeur de Thèse

RESUME

Les pesticides sont des composés utilisés afin d'éliminer une nuisance (insectes, végétaux, champignons, ...). Si leur toxicité vis à vis de nuisances est bien entendu le but de leur utilisation, leur toxicité pour l'Homme (ou l'animal) est également avérée.

Le rôle du toxicologue est notamment d'essayer de mieux comprendre cette toxicité, pour la prévenir ou la traiter. Malheureusement, au moins deux domaines sont encore insuffisamment documentés. Il s'agit d'une part des informations relatives aux biomarqueurs de dose qui demeurent très partielles et très dispersées et d'autre part des lacunes quant aux performances des méthodes analytiques permettant un dépistage large de ces biomarqueurs. Cette thèse a pour objectif de répondre en partie à ces deux écueils :

- en réalisant une recherche bibliographique permettant de faciliter l'interprétation de concentrations de pesticides et/ou de leurs métabolites dans les prélèvements biologiques d'individus victimes d'intoxications aiguës, d'individus exposés professionnellement et d'individus issus de la population générale (appelée aussi population supposée non exposée aux pesticides ou exposition environnementale),
- en développant différentes méthodes d'analyse permettant, soit la mise en évidence d'une intoxication aiguë (méthode de screening), soit la quantification de pesticides et/ou de métabolites dans différentes matrices,
- en essayant d'établir des relations « concentration-symptomatologie clinique », sur la base de cas d'intoxication aiguë rapportés de la littérature mais également de l'expérience acquise à partir de cas auxquels nous avons été confrontés.

Ce travail, demeure bien entendu très partiel dans le domaine très vaste de la toxicologie des pesticides. Sa prétention était de proposer au toxicologue des outils analytiques de recherche et de dosage, et de préciser quelques guidelines.

Mots clefs : pesticide, milieu biologique, chromatographie, spectrométrie de masse, intoxication aiguë, exposition professionnelle, population générale.

ABSTRACT

Pesticides are compounds used to eliminate undesirable organisms (insects, plants, mushrooms ...). Even if the reason for using them is their toxicity towards these organisms, it is also known that they are toxic for humans (or animals).

The role of the toxicologist is to try to have a better understanding of this Human toxicity, in order to prevent or treat it. However, at least two points are still not documented enough: on the one hand information related to dose biomarkers which is still poor and scattered and on the other hand the deficiencies related to the performance of the analytical methods which allow a wide screening of these biomarkers. The aim of this thesis is to provide a partial response to these two pitfalls by:

- doing a literature research to make it easier to interpret the concentrations of pesticides and/or their metabolites in biological samples of victims of acute intoxications and of people with occupational or environmental exposure,
- developing various analytical methods allowing either the identification of an acute intoxication (screening method), or the quantification of pesticides and/or their metabolites in various matrices,
- trying to establish some “concentration-clinical symptomatology” relations with acute intoxication data as described in literature and also from our own experience of cases we have worked on.

Obviously, this work remains very partial in the vast pesticide toxicology field. Its aim was to propose qualitative and quantitative analytical tools to the toxicologist, and to specify some guidelines.

Key-words: pesticide, biological sample, chromatography, mass spectrometry, acute intoxication, occupational exposure, general population.

TABLE DES MATIERES

TABLE DES MATIERES	1
LISTE DES FIGURES :	4
LISTE DES TABLEAUX :	6
LISTE DES ABREVIATIONS :	8
Introduction :	11
Partie 1 : ETAT DE L'ART	16
Sous-partie 1 : Organophosphorés	17
Acéphate :	22
Azinphos-méthyl :	24
Chlorpyrifos-éthyl (ou chlorpyrifos) :	25
Diazinon :	27
Dichlorvos :	28
Diméthoate :	29
Fénitrothion :	31
Malathion :	33
Mévinphos :	35
Parathion-éthyl (ou parathion) :	36
Sous-partie 2 : Carbamates	38
Aldicarbe :	38
Carbaryl :	40
Carbofuran :	42
Méthomyl :	44
Pirimicarbe :	45
Propoxur :	46
Sous-partie 3 : Dithiocarbamates	49
Sous-partie 4 : Organochlorés	54
Chlordécone :	55
Dicofol :	57
DDT (dichlorodiphényltrichloroéthane) :	58
Dieldrine :	60
Endosulfan :	61
Heptachlore :	63
Hexachlorobenzène (ou HCB) :	64
Lindane :	65
Pentachlorophénol :	67
Sous-partie 5 : Acides phénoxyalcanoïques et dérivés	69
2,4-D (acide 2,4-dichlorophénoxyacétique) :	69
2,4-MCPA (acide 4-chloro-2-méthylphénoxyacétique) :	72
Dichlorprop :	74
Mécoprop :	76
Triclopyr :	77
Sous-partie 6 : Pyréthrinoïdes de synthèse	79
Bifenthrine :	85
Cyfluthrine :	85
Cyperméthrine :	87
Deltaméthrine :	88

Perméthrine :	90
Autres pyréthrinoïdes et pyrèthres :	91
Sous-partie 7 : Autres pesticides	92
Atrazine :	92
Carbendazime :	97
Diuron :	99
Fipronil :	101
Glyphosate :	103
Imidaclopride :	105
Dérivés de l'aniline :	106

PARTIE 2 : TRAVAUX PERSONNELS..... 109

Article 1 :	111
Points essentiels et commentaires complémentaires de l'article 1 :	126
Article 2 :	138
Article 3 :	145
Points essentiels et commentaires complémentaires de l'article 2 :	149
Points essentiels et commentaires complémentaires de l'article 3 :	151

CONCLUSION ET PERSPECTIVES 154

Annexe 1 : Dossiers traités par nous-mêmes 157

Sous partie 1 : organophosphorés	158
Chlorpyrifos ou chlorpyrifos-méthyl :	158
Diazinon :	159
Dichlorvos :	161
Diméthoate :	163
Malathion :	165
Mévinphos :	166
Parathion :	169
Phosalone :	171
Quinalphos :	173
Thiométon :	174
Pesticides organophosphorés non défini :	176
Conclusion générale des organophosphorés	178
Sous-partie 2 : carbamates	182
Aldicarbe :	182
Carbofuran :	187
Méthomyl :	192
Pirimicarbe :	193
Conclusion générale des carbamates.....	194
Sous-partie 3 : organochlorés.....	196
Endosulfan :	196
Sous-partie 4 : acides phénoxyalcanoïques et dérivés	198
Conclusion générale des acides phénoxyalcanoïques	200
Sous partie 5 : pyréthrinoïdes de synthèse	203
Conclusion générale des pyréthrinoïdes de synthèse.....	206
Sous-partie 6 : autres molécules.....	209
Alachlore :	209

Diuron :	213
Glyphosate :	215
Conclusion Générale de l'annexe 1	227

Annexe 2 : Notes de lecture 229

Sous partie 1 : organophosphorés	229
Chlorpyrifos ou chlorpyrifos-méthyl :	229
Diazinon :	229
Dichlorvos :	231
Diméthoate :	232
Malathion :	232
Mévinphos :	233
Parathion :	233
Phosalone :	235
Quinalphos :	235
Thiométon :	236
Sous-partie 2 : carbamates	237
Aldicarbe :	237
Carbofuran :	239
Méthomyl :	240
Pirimicarbe :	242
Sous-partie 3 : organochlorés.....	243
Endosulfan :	243
Sous-partie 4 : acides phénoxyalcanoïques et dérivés	246
Sous partie 5 : pyréthrinoïdes de synthèse	249
Sous-partie 6 : autres molécules.....	251
Alachlore :	251
Diuron :	252
Glyphosate :	252

BIBLIOGRAPHIE 255

LISTE DES FIGURES :

Figure 1 : Métabolisme général des organophosphorés.....	18
Figure 2 : Métabolisme du parathion-éthyl.....	18
Figure 3 : Formules semi-développées de l'acéphate et du méthamidophos.....	22
Figure 4 : Formule semi-développée de l'azinphos-méthyl.....	24
Figure 5 : Formules semi-développées du chlorpyrifos et de son métabolite.....	25
Figure 6 : Formules semi-développées du diazinon et de son métabolite.....	27
Figure 7 : Formule semi-développée du dichlorvos.....	28
Figure 8 : Formule semi-développée du diméthoate.....	29
Figure 9 : Formules semi-développées du fénitrothion et de son métabolite spécifique.....	31
Figure 10 : Formules semi-développées du malathion et de ses métabolites spécifiques.....	33
Figure 11 : Formule semi-développée du mévinphos.....	35
Figure 12 : Formules semi-développées du parathion et de son métabolite spécifique.....	36
Figure 13 : Formules semi-développées de l'aldicarbe et de ses métabolites.....	39
Figure 14 : Formules semi-développées du carbaryl et de son métabolite.....	40
Figure 15 : Formules semi-développées du carbofuran et de ses métabolites.....	42
Figure 16 : Formule semi-développée du méthomyl et du thiodicarbe.....	44
Figure 17 : Formules semi-développées du pirimicarbe et de ses métabolites.....	45
Figure 18 : Formules semi-développées du propoxur et de son métabolite.....	47
Figure 19 : Formule semi-développée générale des dithiocarbamates.....	49
Figure 20 : Formules semi-développées du mancozèbe, du thirame et du propinèbe.....	49
Figure 21 : Métabolisme du CS ₂ en TTCA.....	50
Figure 22 : Formule semi-développée de l'éthylène thiourée.....	50
Figure 23 : Formule semi-développée de la chlordécone.....	56
Figure 24 : Formules semi-développées du dicofol et de ses métabolites.....	57
Figure 25 : Formules semi-développées du DDT, du DDE et du DDD.....	58
Figure 26 : Formules semi-développées de l'aldrine et de la dieldrine.....	60
Figure 27 : Formules semi-développées de l'endosulfan et de ses métabolites.....	61
Figure 28 : Formule semi-développée de l'heptachlore et de son métabolite.....	63
Figure 29 : Formule semi-développée de l'hexachlorobenzène et de ses métabolites.....	64
Figure 30 : Formule semi-développée du lindane.....	65
Figure 31 : Formule semi-développée du pentachlorophénol.....	67
Figure 32 : Formule semi-développée du 2,4-D.....	69
Figure 33 : Formule semi-développée du 2,4-MCPA.....	72
Figure 34 : Formule semi-développée du dichlorprop.....	75
Figure 35 : Formule semi-développée du mécoprop.....	76
Figure 36 : Formule semi-développée du triclopyr et de son métabolite.....	77
Figure 37 : Formules semi-développées de métabolites de pyrèthrinoïdes de synthèse.....	81
Figure 38 : Formule semi-développée de la bifenthrine.....	85
Figure 39 : Formule semi-développée de la cyfluthrine.....	86
Figure 40 : Formule semi-développée de la cyperméthrine.....	87
Figure 41 : Formule semi-développée de la deltaméthrine.....	89
Figure 42 : Formule semi-développée de la perméthrine.....	90
Figure 43 : Formules semi-développées de l'atrazine et de ses métabolites.....	93
Figure 44 : Formules semi-développées du carbendazime, de ses précurseurs et de son métabolite.....	98
Figure 45 : Formules semi-développées du diuron et de ses métabolites.....	99
Figure 46 : Formules semi-développées du fipronil et de ses métabolites.....	101
Figure 47 : Formules semi-développées du glyphosate et de son métabolite.....	103
Figure 48 : Formules semi-développées de l'imidaclopride et de ses métabolites.....	105

Figure 49 : Formules semi-développées de la 3,4-dichloroaniline et de ses précurseurs	106
Figure 50 : Formules semi-développées de la 3,5-dichloroaniline et de ses précurseurs	107
Figure 51 : formules semi-développées de l'éthion et de la phosalone	172
Figure 52 : formules semi-développées de l'alachlore et de ses métabolites, CDEPA et DEA	212
Figure 53 : concentrations sanguines de glyphosate dans 12 cas d'intoxication en fonction du délai de prélèvement et de la gravité de l'intoxication	224

LISTE DES TABLEAUX :

Tableau 1 : Résumé des expositions aux pesticides auxquelles nous sommes confrontés	14
Tableau 2 : Correspondance organophosphoré / dialkylphosphate et nature de l'atome relié à l'atome de P par une double liaison	19
Tableau 3 : Correspondance organophosphoré / métabolite urinaire spécifique	20
Tableau 4 : Concentrations de carbaryl, de 1- et de 2-naphthol dans des urines de personnes exposées et non exposées au carbaryl.	41
Tableau 5 : Concentrations de carbofuran et de ses métabolites dans des urines de personnes exposées à ce pesticide.....	43
Tableau 6 : Concentration urinaire de TTCA chez des individus exposés et non exposés professionnellement à des dithiocarbamates.....	53
Tableau 7 : Couple marqueur de dose / matrice à analyser à la suite d'une exposition à un organochloré (en partie d'après http://www.cdc.gov/ExposureReport/pdf/thirdreport.pdf . page consultée le 14/10/2008)	55
Tableau 8 : Concentrations de DDT et de son métabolite dans le sérum de femmes issues de la population générale	59
Tableau 9 : Concentrations d'endosulfan et de ses métabolites dans le sang de cordon d'enfants nés de femmes non exposées professionnellement	62
Tableau 10 : Concentrations d'endosulfan et de ses métabolites dans le sérum de femmes issues d'une région du sud de l'Espagne où les organochlorés ont été très employés.....	62
Tableau 11 : Evolution des concentrations de 2,4-D dans les urines de travailleurs exposés et de leur famille à la suite d'un jour de traitement au 2,4-D	71
Tableau 12 : Quelques métabolites urinaires de pyréthrinoïdes de synthèse et leurs produits parents correspondants	80
Tableau 13 : Concentrations de métabolites de pyréthrinoïdes de synthèse, retrouvés dans les urines d'un échantillon de 46 personnes de la population générale	83
Tableau 14 : concentrations de métabolites de pyréthrinoïdes de synthèse au 95ème percentile décrites dans quatre études en population générale	83
Tableau 15 : Concentrations de métabolites de pyréthrinoïdes de synthèse dans les urines de 30 personnes exposées de manière domestique selon Leng et Gries (2005)	84
Tableau 16 : Concentration urinaire en deltaméthrine et son métabolite (Br ₂ CA) chez des travailleurs exposés	89
Tableau 17 : Quelques métabolites de chlorotriazines et leurs produits parents correspondants	94
Tableau 18 : Concentration moyenne en atrazine et en ses métabolites dans les urines de 2 catégories de travailleurs.....	95
Tableau 19 : distribution en pour cent des métabolites de l'atrazine dans les urines de 3 catégories d'individus	96
Tableau 20 : Concentration de diuron et de ses métabolites, dans du sang et des urines, obtenues à la suite d'une intoxication aiguë létale.....	100
Tableau 21 : Evolution des concentrations de glyphosate dans les urines de travailleurs exposés et de leur famille à la suite d'un jour de traitement au glyphosate (LDD : 1 µg/L)	103
Tableau 22 : Concentration en 3,4- et en 3,5-dichloroaniline dans les urines de 153 personnes de la population générale italienne	107
Tableau 23 : concentrations sanguines (sang total ou plasma ou sérum) issues de notre propre expérience ou publiées dans la littérature	129
Tableau 24 : concentrations de diazinon et de ses métabolites dans les prélèvements urinaires et sanguins d'Arthus M. et des 3 cas de la référence n°2 (Klemmer H.W. et al. 1978)	160
Tableau 25 : concentration en pesticides et en métabolites dans les prélèvements des 2 victimes, provenant du service de réanimation	171

Tableau 26 : résultats des analyses toxicologiques observées suite à une intoxication par du thiométon et de l'endosulfan.....	175
Tableau 27 : synthèse des intoxications aux organophosphorés issues de nos cas.....	180
Tableau 28 : concentrations d'aldicarbe et de ses métabolites à la suite d'une intoxication aiguë .	183
Tableau 29 : concentrations d'aldicarbe et de ses métabolites issues de nos dossiers et des cas rapportés de la littérature.....	186
Tableau 30 : résultats des analyses toxicologiques de Monsieur Gérard Q.....	190
Tableau 31 : concentrations de carbofuran et de 3-hydroxycarbofuran issues de nos cas et des cas rapportés de la littérature.....	191
Tableau 32 : synthèse des intoxications aux carbamates issues de nos cas	195
Tableau 33 : concentrations en 2,4-D et triclopyr dans divers prélèvements à la suite de l'intoxication	199
Tableau 34 : synthèse des intoxications aux acides phénoxyalcanoïques issues de nos cas et des cas rapportés de la littérature.....	201
Tableau 35 : synthèse des intoxications aux pyréthrinoïdes de synthèse issues de nos cas et des cas rapportés de la littérature.....	207
Tableau 36 : résultats des analyses toxicologiques effectués dans les urines de Monsieur Paul F.	211
Tableau 37 : intoxication par le glyphosate : symptomatologie bénigne à modérée	222
Tableau 38 : intoxication par le glyphosate : symptomatologie grave	223
Tableau 39 : intoxication par le glyphosate : décès	223
Tableau 40 : comparaison de signes cliniques observés à la suite d'intoxications par le glyphosate	225
Tableau 41 : activité des cholinestérases plasmatiques mesurée dans des échantillons prélevés après la survenue des symptômes.....	237
Tableau 42 : concentrations sériques et urinaires d'aldicarbe chez deux patients intoxiqués	238
Tableau 43 : concentrations sériques et urinaires d'aldicarbe chez la patiente intoxiquée.....	239
Tableau 44 : activité cholinestérasique plasmatique et concentrations sanguines de méthomyl observées à la suite d'une intoxication aiguë.....	241
Tableau 45 : concentration de la somme des isomères dans des prélèvements urinaires et sanguins d'admission des 6 patients de l'étude	244
Tableau 46 : concentrations des différents acides phénoxyalcanoïques et apparentés en fonction du score de gravité (PSS).....	248

LISTE DES ABREVIATIONS :

- **2-CIBA** : acide 2-(4-chlorophényl)-3-méthylbutyrique
- **2,4-D** : acide 2,4-dichlorophénoxyacétique
- **2,4-DB** : acide 4-(2,4-dichlorophénoxy)butanoïque
- **2,4-MCPA** : acide 4-chloro-2-méthylphénoxyacétique
- **2,4,5-T** : acide (2,4,5-trichlorophénoxy)acétique
- **2-IPP** : 2-isopropoxyphénol
- **3,5,6-TCP** : 3,5,6-trichloro-2-pyridinol
- **3Me4NP** : 3-méthyl-4-nitrophénol
- **3-PBA** : acide 3-phénoxybenzoïque
- **4OH3PBA** : acide 3-(4'-hydroxyphénoxy)benzoïque
- **5-HBC** : méthyl 5-hydroxy-2-benzimidazole carbamate
- **6-CNA** : acide 6-chloronicotinique
- **ADHP** : 2-amino-5,6-diméthyl-4-hydroxypyrimidine
- **AFSSA** : agence française de sécurité sanitaire des aliments
- **AFSSE** : agence française de sécurité sanitaire environnementale
- **AMPA** : acide aminométhylphosphonique
- **atrazine eq** : atrazine équivalent
- **Br₂CA** : acide cis-3-(2,2-dibromovinyl)-2,2-diméthylcyclopropane-1-carboxylique
- **CDC** : Centers for Disease Control
- **CDCA** : acide *E-cis/trans*-chrysanthémumdicarboxylique
- **CDEPA** : 2-chloro-N-[2,6-diéthylphényl]acétamide
- **CF₃CA** : acide 3-(2-chloro-3,3,3-trifluoroprop-1-ényl)-2,2-diméthylcyclopropane-1-carboxylique
- **Cl₂CA cis et trans** : acide cis et trans-3-(2,2-dichlorovinyl)-2,2-diméthylcyclopropane-1-carboxylique
- **Cmoy** : concentration moyenne
- **CS₂** : disulfure de carbone
- **DAP** : dialkylphosphate
- **DCA** : malathion acide dicarboxylique
- **DCBA** : acide 4,4'-dichlorobenzilique
- **DDD** : 1,1'-dichloro-(2,2-bis(p-chlorophényl)éthane
- **DDE** : 1,1'-(2,2-dichloroéthénylidène)-bis[4-chlorobenzène]

- **DDHP** : 2-diméthylamino-5,6-diméthyl-4-hydroxypyrimidine
- **DDT** : dichlorodiphényltrichloroéthane
- **DEA** : 2,6-diéthylaniline
- **DEP** : diéthylphosphate
- **DETP** : diéthylthiophosphate
- **DEDTP** : diéthylthiophosphate
- **DMP** : diméthylphosphate
- **DMPF** : N-(2,4-diméthylphényl)formamide
- **DMTP** : diméthylthiophosphate
- **DMDTP** : diméthylthiophosphate
- **DMPF** : N-(2,4-diméthylphényl)formamide
- **EBDTC** : éthylène-bis-dithiocarbamates
- **ELISA** : enzyme-linked immunosorbent assay
- **EPN** : *O*-éthyle *O*-*p*-nitrophényle phénylphosphonothioate
- **ETU** : éthylène thiourée
- **F-PBA** : acide 4-fluoro-3-phénoxybenzoïque
- **GC/MS** : chromatographie en phase gazeuse couplée à la spectrométrie de masse simple
- **HCB** : hexachlorobenzène
- **HCH** : hexachlorocyclohexane
- **HMCPA** : acide 4-chloro-2-hydroxyméthylphénoxyacétique
- **IBS** : inhibiteur de la synthèse des stérols
- **I.M.** : intramusculaire
- **IMPy** : 2-isopropyl-6-méthyl-4-pyrimidinol
- **I.P.** : intrapéritonéale
- **I.V.** : intraveineuse
- **LC/MS** : chromatographie en phase liquide couplée à la spectrométrie de masse simple
- **LC/MS-MS** : chromatographie en phase liquide couplée à la spectrométrie de masse en tandem
- **LC/UV-DAD** : chromatographie en phase liquide couplée à la spectrophotométrie UV à barrette de diodes
- **LDD** : limite de détection
- **LDQ** : limite de quantification

- **MB 46136** : fipronil sulfone
- **MCA** : malathion acide α -monocarboxylique
- **MCPB** : 4-(4-chloro-2-méthylphénoxy)butanoïque
- **MDHP** : 2-méthylamino-5,6-diméthyl-4-hydroxypyrimidine
- **MPA** : acide 2-méthyl-3-phénylbenzoïque
- **MS** : mass spectrometry ou mass spectrometer
- **MSA** : mutualité sociale agricole
- **NTE** : Neuropathy Target Esterases
- **OMS** : organisation mondiale de la santé (WHO en anglais)
- **PCP** : pentachlorophénol
- **PNP** : paranitrophénol
- **PSS** : poison severity score
- **SPE** : solid phase extraction
- **t_{1/2}** : demi-vie
- **TTCA** : acide 2-thiazolidinethione-4-carboxylique
- **V.O.** : voie orale
- **WHO** : world health organization (OMS en français)

Introduction :

L'Homme a depuis longtemps eu recours à diverses substances pour se débarrasser d'organismes nuisibles ou indésirables (insectes, champignons, ...). Ces substances portent la dénomination de pesticides. Ce terme vient de la contraction de deux mots latins : *pestis* qui signifie fléau et *caedo*, *caedere* qui signifie tuer. Littéralement, un pesticide est utilisé afin de se débarrasser d'un fléau.

Le terme « pesticide » couvre les termes « produit phytosanitaire » ou « produit phytopharmaceutique » car il englobe tous les produits destinés à lutter contre tous les dits nuisibles ou indésirables, ainsi que les médicaments vétérinaires destinés à protéger les animaux domestiques notamment.

L'utilisation des pesticides semble remonter à 1000 ans avant J.C. avec l'utilisation du soufre. L'arsenic était recommandé par Pline l'ancien au début de notre ère comme insecticide. Au cours du XVI^{ème} siècle, le tabac et les racines de *Derris* et *Lonchocarpus* (principe actif : roténone) sont décrits comme ayant des propriétés insecticides (contre les punaises). Au XIX^{ème} siècle, les pesticides se sont développés en parallèle de l'avènement de la chimie minérale générant de nombreux pesticides minéraux à base de sels de cuivre (dont la bouillie bordelaise) ou de mercure. Les pesticides de synthèse sont développés dans les années 1930. Le DDT (dichlorodiphényltrichloroéthane), découvert par Müller en 1939, ouvre la voie à la famille des organochlorés (Testud et Grillet 2007). Le lindane date de 1945. Le parathion, découvert par Schrader est le premier organophosphoré commercialisé (1944). En 1945, l'herbicide 2,4-D, copié sur une hormone de croissance des plantes et encore employé de nos jours, est synthétisé. D'autres insecticides sont commercialisés par la suite : simazine (1956), diuron (1960), paraquat (1966), glyphosate (1975). Les pyréthrinoïdes sont synthétisés à partir de 1949 (alléthrine) et jusque dans les années 70 (perméthrine en 1973, cyperméthrine en 1974). Cette nouvelle famille de pesticide

domine maintenant le marché des insecticides. C'est ainsi que les bombes aérosols insecticides, destinées à un usage domestique, font surtout appel à cette dernière famille.

Les pesticides ont donc diverses applications qui ont en commun l'objectif de se défendre contre des organismes « indésirables », bien que malheureusement une utilisation détournée de ces produits peut parfois arriver, par exemple dans des cas de malveillances ou des tentatives d'autolyse. C'est dans ce cadre, mais aussi dans des cas de mise en évidence d'expositions professionnelles, ou d'exposition environnementale (population générale, c'est à dire individus exposés et contaminés par des pesticides sans le savoir) que les laboratoires de biologie sont sollicités. Dans tous ces cas de figure, nous sommes amenés à identifier et doser des pesticides et/ou leurs métabolites dans diverses matrices biologiques : sang total, sérum, plasma, urine, cheveux, contenu gastrique... et d'interpréter les résultats rendus sur la base de connaissances encore bien parcellaires.

Nous avons classé ces demandes de dosages de pesticides, par retour d'expérience, en trois catégories, suivant l'intensité ou la nature de l'exposition :

- intoxication aiguë, provenant de la « routine » hospitalière ou de l'activité médico-légale (contexte accidentel, d'autolyse ou de malveillance). Dans ce cadre là, si l'intoxication est réelle, le pesticide (et/ou ses métabolites) est présent dans l'organisme des patients à de fortes concentrations. En outre et en raison de l'importance de l'intoxication, le patient est généralement pris en charge par un clinicien qui va pouvoir prélever chez lui des matrices très diverses (liquide gastrique, cheveux, sang total, urines ...) et/ou facilement exploitables pour la mise en évidence d'une intoxication aiguë (liquide gastrique, sang total...). De même, en raison de voies de métabolisme saturées (cas d'une intoxication au mévinphos dans l'annexe 1 de cette thèse), le pesticide est la plupart du temps présent de manière inchangée dans les urines, ce qui facilite ainsi sa mise en évidence. A de rares exceptions près, ce n'est que lors du traitement d'intoxications aiguës que des laboratoires d'analyses peuvent disposer des prélèvements invasifs pré-cités, et c'est précisément lors de ce type d'exposition (patients souvent inconscients) que l'incertitude concernant l'identité du xénobiotique responsable de l'intoxication est la plus grande.
- Exposition professionnelle, provenant soit de l'activité de médecine de santé au travail, soit de l'activité de recherche (généralement en collaboration avec d'autres équipes de recherche). Il est parfois possible que des demandes de dosage dans un cadre d'exposition professionnelle nous parviennent avec la « routine » hospitalière. Sans mention précise du type d'activité du patient, ces dernières demandes sont traitées comme les analyses de

routine hospitalière donc comme des intoxications supposées aiguës et non pas en tant qu'exposition professionnelle. Les concentrations présentes dans le cadre d'expositions professionnelles sont généralement moins élevées que les concentrations décelées lors d'une intoxication aiguë. La matrice à privilégier pour le dépistage d'une exposition professionnelle est l'urine, du fait de sa plus grande facilité de recueil (prélèvement non invasif), de son grand volume disponible, de la plus grande persistance et de la plus grande concentration des métabolites dans ce milieu comparativement aux produits parents dans le sang (ex : dichlorvos [Unni et al. 1992] / ex : pyréthriinoïdes de synthèse [Schettgen et al. 2002]). Dans la grande majorité des cas, c'est donc un métabolite du pesticide qu'il convient ici de rechercher.

- Exposition environnementale (encore appelée population supposée non exposée ou population générale). Ce type d'activité se rapproche de l'activité dite d'exposition professionnelle puisque la molécule à rechercher est en général connue et que, la plupart du temps, le marqueur de dose à quantifier est le métabolite du pesticide dans les urines. La différence avec l'exposition professionnelle vient des concentrations de xénobiotiques à déceler qui sont encore plus faibles ici.

Le Tableau 1 résume les trois types d'exposition pour lesquelles un laboratoire hospitalier de toxicologie peut être sollicité.

Tableau 1 : Résumé des expositions aux pesticides auxquelles nous sommes confrontés

Types de demandes de dosage	Contexte	Matrices disponibles	Marqueur de dose	Concentrations susceptibles d'être rencontrées	Matrices utilisées	Technique analytique
Intoxication aiguë	« Routine » hospitalière ou Activité médico-légale	Toutes (sang, liquide gastrique, urines, cheveux, ...)	Pas souvent connu des cliniciens ou requérant	mg/L à g/L	<u>Dépistage</u> : sang, liquide gastrique, urines <u>Interprétation / dosage</u> : sang et urines	Screening pour dépistage puis quantification par méthode spécifique avec échantillon parfois dilué
Exposition professionnelle	« Routine » hospitalière ou Collaboration avec des équipes de recherche	Urines, parfois sang	Ciblé, mais pas toujours connu ou disponible comme standard analytique	≤ 1 mg/L	Urines, parfois sang	Spécifique
Exposition environnementale	Collaboration avec des équipes de recherche	Urines, parfois sang	Ciblé, mais pas toujours connu ou disponible comme standard analytique	≤ 0,1 mg/L	Urines, parfois sang	Spécifique (le plus souvent)

Dans la première partie de ce mémoire, nous établissons un inventaire non exhaustif, à partir de données de la littérature, des trois types d'expositions aux pesticides décrits préalablement, en y incluant les pesticides ou familles de pesticides qui nous ont semblé les plus fréquemment rencontrés et les concentrations décelées dans les milieux biologiques.

La deuxième partie de ce mémoire présente nos travaux analytiques personnels. Nous rapportons alors des méthodes analytiques nouvelles permettant la mise en évidence de pesticides et de leurs métabolites dans des matrices biologiques variées :

- une méthode de screening d'environ 300 pesticides et de leurs métabolites dans le sang total faisant appel à la chromatographie en phase liquide couplée à la spectrométrie de masse simple avec un analyseur de masse de type trappe à ions linéaire. Des limites de détection de ces pesticides ont été déterminées expérimentalement dans cette matrice.

- Des techniques dites spécifiques, notamment une méthode de dosage de pesticides dans les cheveux dans le cadre d'intoxication aiguë mais aussi une méthode de dosage de métabolites d'organophosphorés dans les urines. Ces deux méthodes font appel à la chromatographie en phase liquide couplée à la spectrométrie de masse en tandem.

Une troisième partie de ce mémoire orientée « clinique et biologie » et présentant des cas d'intoxications aiguës pour lesquelles nous avons réalisé les analyses toxicologiques est consultable en annexe 1. Ces cas sont documentés par des compte-rendus cliniques. Chaque fois que cela a été possible, ces cas traités et documentés ont été comparés à ceux décrits dans la littérature (annexe 2) et discutés, l'objectif de cette partie étant d'affiner le diagnostic et le traitement de ces intoxications.

PARTIE 1 : ETAT DE L'ART

Sous-partie 1 : Organophosphorés

Historiquement, le monitoring biologique d'une exposition aux organophosphorés consistait à déterminer l'activité des cholinestérasas plasmatiques (pseudocholinestérasas) et/ou érythrocytaires (acétylcholinestérasas) ou à titre plus expérimental, de Neuropathy Target Esterases (NTE) dans les lymphocytes et les plaquettes. Cependant cette méthode de monitoring est un indicateur relativement pauvre d'une exposition aux organophosphorés pour au moins deux raisons :

- l'activité cholinestérasique est un biomarqueur non spécifique, puisque sa mesure ne donne pas d'informations sur l'identité exacte des organophosphorés voire des carbamates (les composés de cette dernière famille inhibent aussi les activités cholinestérasiques (non NTE), mais leur toxicité est moindre).

- cette évaluation d'activité enzymatique n'est pas une méthode sensible parce qu'une exposition aux organophosphorés peut être mise en évidence seulement si la baisse d'activité (plasmatique ou érythrocytaire) est rapide et au moins de 15 %. De plus, à cause d'une large variabilité inter-individuelle, il est préférable de connaître l'activité de base, c'est à dire avant l'exposition du patient pour mieux apprécier l'intensité de l'intoxication (Garfitt et al. 2002).

La plupart des organophosphorés sont métabolisés en au moins un des dialkylphosphates (DAP) suivants : diméthylphosphate (DMP), diméthylthiophosphate (DMTP), diméthylthiophosphate (DMDTP), diéthylphosphate (DEP), diéthylthiophosphate (DETP) et diéthylthiophosphate (DEDTP) (Figure 1). Lorsqu'il se métabolise en dialkylphosphates (métabolites dits communs), l'organophosphoré se clive et forme donc un métabolite avec la partie de la molécule contenant l'atome de phosphore. L'autre partie de la molécule, issue du clivage, peut aussi être un métabolite à part entière. Lorsque c'est le cas, celui-ci est dit « spécifique » de l'organophosphoré (même s'il n'est pas toujours spécifique d'un seul produit parent), par opposition au terme « commun ». Par exemple, le parathion-éthyl se métabolise en DEP et DETP qui constituent les DAP et en paranitrophénol qui correspond au métabolite spécifique (Figure 2), bien que cette dernière molécule soit aussi métabolite de deux autres organophosphorés [parathion-méthyl et EPN (*O*-éthyle *O*-*p*-nitrophényle phénylphosphonothioate)]. Dans le Tableau 2, nous présentons quelques organophosphorés, les DAP correspondants ainsi que la nature de l'atome lié par une double liaison à l'atome de phosphore. Si l'atome de phosphore est lié à un atome de soufre par une double liaison, l'organophosphoré va dans un premier temps se métaboliser en forme oxon, l'atome de soufre étant alors substitué par un atome d'oxygène.

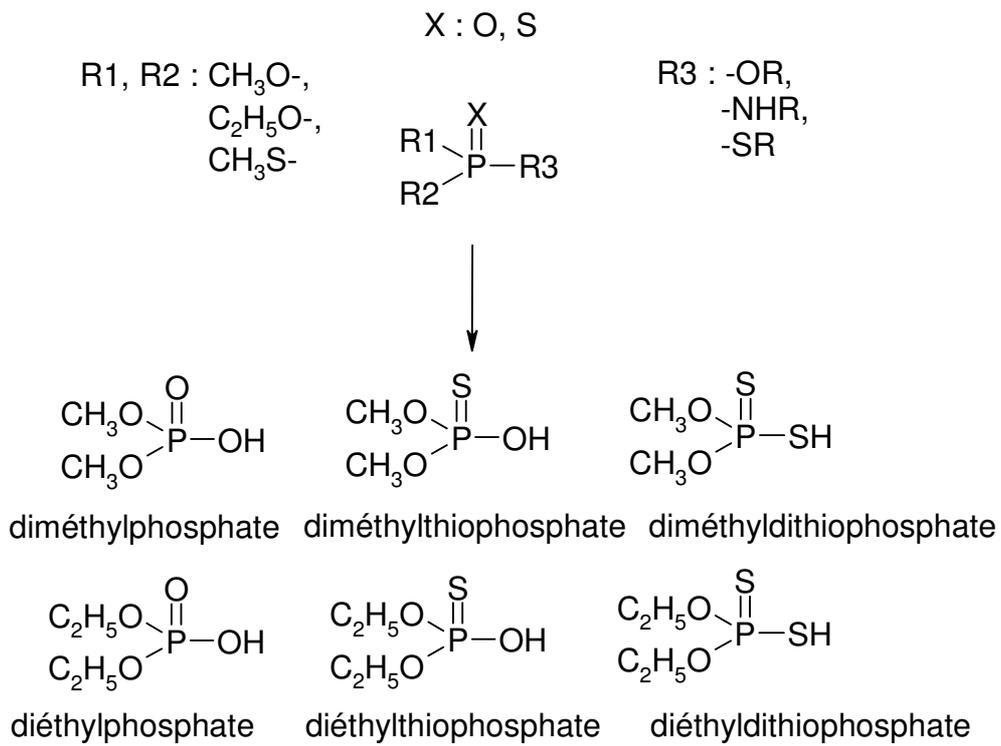


Figure 1 : Métabolisme général des organophosphorés

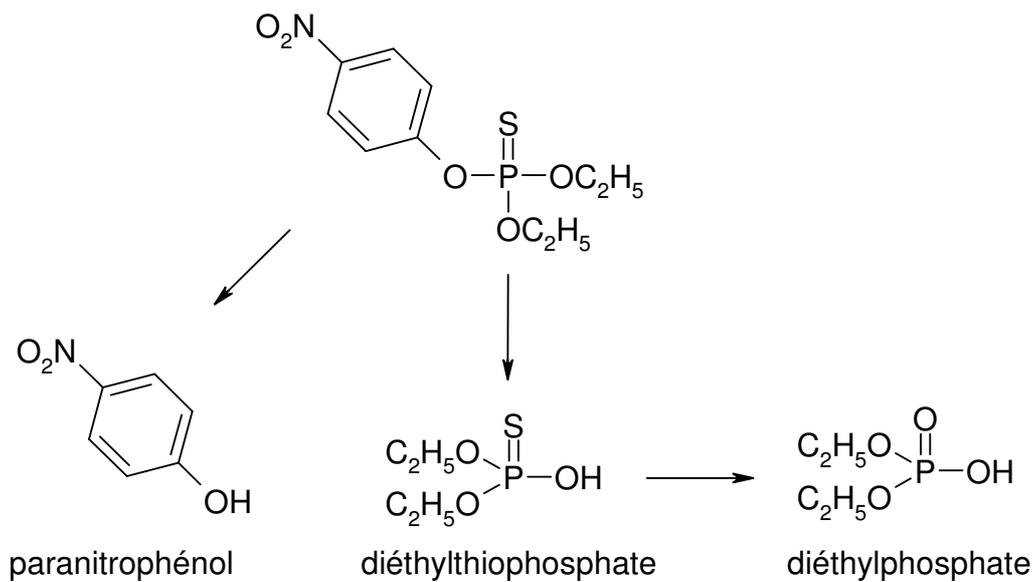


Figure 2 : Métabolisme du parathion-éthyl

Tableau 2 : Correspondance organophosphoré / dialkylphosphate et nature de l'atome relié à l'atome de P par une double liaison

	DAP produits						atome relié à l'atome de P par une double liaison
	DMP	DMTP	DMDTP	DEP	DETP	DEDTP	
Acéphate	-	-	-	-	-	-	O
Azinphos-méthyl	+	+	+	-	-	-	S
Cadusafos	-	-	-	-	-	-	O
Chlorpyriphos-éthyl	-	-	-	+	+	-	S
Chlorpyriphos-méthyl	+	+	-	-	-	-	S
Diazinon	-	-	-	+	+	-	S
Dichlorvos	+	-	-	-	-	-	O
Diméthoate	+	+	+	-	-	-	S
Disulfoton	-	-	-	+	+	+	S
Ethion	-	-	-	+	+	+	S
Ethoprophos	-	-	-	-	-	-	O
Fénitrothion	+	+	-	-	-	-	S
Fenthion	+	+	-	-	-	-	S
Fonofos	-	-	-	-	-	-	S
Fosthiazate	-	-	-	-	-	-	O
Isazofos	-	-	-	+	+	-	S
Malathion	+	+	+	-	-	-	S
Méthamidophos	-	-	-	-	-	-	O
Méthidathion	+	+	+	-	-	-	S
Naled	+	-	-	-	-	-	O
Ométhoate	+	+	-	-	-	-	O
Oxydéméton-méthyl	+	+	-	-	-	-	O
Parathion-éthyl	-	-	-	+	+	-	S
Parathion-méthyl	+	+	-	-	-	-	S
Phénamiphos	-	-	-	-	-	-	O
Phorate	-	-	-	+	+	+	S
Phosalone	-	-	-	+	+	+	S
Phosmet	+	+	+	-	-	-	S
Phoxime	-	-	-	-	-	-	S
Pyrimiphos-éthyl	-	-	-	+	+	-	S
Pyrimiphos-méthyl	+	+	-	-	-	-	S
Téméphos	+	+	-	-	-	-	S
Terbufos	-	-	-	+	+	+	S
Trichlorfon	-	-	-	-	-	-	O

Des auteurs ont présenté une technique permettant de doser un grand nombre de métabolites spécifiques retrouvés dans la population générale (Olsson et al. 2003). Il manque toutefois dans

cette liste, le 3-méthyl-4-nitrophénol, métabolite spécifique du fénitrothion (Aprea et al. 2002) et le méthamidophos, métabolite spécifique de l'acéphate (LePage et al. 2005) (Tableau 3).

Tableau 3 : Correspondance organophosphoré / métabolite urinaire spécifique

Pesticide organophosphoré	Métabolite spécifique
Isazofos-méthyl et -éthyl	5-chloro-1,2-dihydro-1-isopropyl-[3H]-1,2,4-triazol-3-one
Coumaphos	3-chloro-4-méthyl-7-hydroxycoumarine
Pyrimiphos-méthyl	2-diéthylamino-6-méthyl pyrimidin-4-ol
Azinphos-méthyl	1,2,3-benzotriazin-4-one
Diazinon	2-isopropyl-6-méthyl-pyrimidin-4-ol
Malathion	acide 2-[(diméthoxyphosphorothioyl)sulfanyl] succinique
Parathion-méthyl et -éthyl	4-nitrophénol ou paranitrophénol
Fénitrothion	3-méthyl-4-nitrophénol
Acéphate	méthamidophos
Chlorpyriphos-méthyl et -éthyl	3,5,6-trichloro-2-pyridinol

Dans le plasma humain, ce métabolisme des organophosphorés est parfois rapide, voire très rapide pour certains d'entre eux. C'est le cas pour le dichlorvos dont la $t_{1/2}$ d'élimination est de 0,29 h *in vitro* à 37°C (Unni et al. 1992). Dans ces conditions, le monitoring du produit parent dans le sang pour estimer une exposition, n'est pas approprié. En revanche, le suivi des métabolites dans l'urine est appréciable. En effet, en plus d'être détectables sur une période de plusieurs jours, les concentrations des métabolites dans l'urine sont plus élevées que dans le sang. L'analyse des DAP ou des métabolites spécifiques dans les urines constitue donc une autre approche pour le monitoring biologique des organophosphorés. Elle peut éventuellement être complétée par l'identification et le dosage des produits parents dans le sang, pour les organophosphorés ayant les demi-vies d'élimination les plus longues [ex : $t_{1/2}$ d'élimination de l'azinphos-méthyl : 32,6 h (Carrier et Brunet 1999)].

A notre connaissance, il n'existe pas vraiment de consensus concernant les concentrations usuelles de DAP dans la population générale. Toutefois :

- Des auteurs (Knaak et al. 1979) ont conclu que :

- des individus dits non exposés, présentent des concentrations de chaque

DAP inférieures à 40 µg/L,

- une légère exposition est suspectée lorsque les concentrations d'au moins un DAP se situent entre 40 et 100 µg/L,

- une exposition est avérée lorsque les concentrations d'au moins un DAP sont supérieures à 100 µg/L.

• Dans une étude plus récente (Heudorf et al. 2006), une commission allemande a établi des valeurs de référence pour quelques DAP en se basant sur l'application du 95^{ème} percentile à des populations allemandes non exposées aux organophosphorés. Ces valeurs sont légèrement différentes de celles de l'étude précédemment citée :

- DMP : 135 µg/L d'urine,
- DMTP : 160 µg/L d'urine,
- DEP : 16 µg/L d'urine.

Ces valeurs de référence dérivent d'une étude statistique et elles ne peuvent être utilisées pour l'évaluation de l'impact sur la santé. Néanmoins, l'étude allemande conseille qu'en cas de dépassement de ces valeurs, les praticiens en santé environnementale, doivent rechercher l'origine de cette surexposition. Les trois autres DAP n'ont pas fait l'objet de valeurs de référence, en raison d'un trop faible pourcentage de concentrations supérieures à la limite de détection des méthodes d'analyse.

• En synthétisant les résultats de deux études européennes (Hardt et Angerer 2000 et Dulaurent et al. 2006 a), les valeurs de référence des DAP, dans la population générale, pourraient être les suivantes :

- DMP ≤ 300 µg/L d'urine,
- DMTP ≤ 300 µg/L d'urine,
- DMDTP ≤ 50 µg/L d'urine,
- DEP ≤ 80 µg/L d'urine,
- DETP ≤ 60 µg/L d'urine,
- DEDTP ≤ 20 µg/L d'urine.

Dans ces études, plus de 80 % des échantillons urinaires analysés dans la population générale, contenaient au moins un métabolite. Il pourrait s'agir d'une contamination par résidus alimentaires, usage domestique ou proximité des champs traités.

Comme c'est le cas pour les biomarqueurs d'effets (mesure des activités cholinestérasiques), l'interprétation des biomarqueurs de dose (ici les DAP urinaires), a aussi ses limites : outre les problèmes liés à la difficulté d'obtenir des valeurs de référence parfaitement stabilisées pour ces

métabolites urinaires dans la population générale, il existe un problème majeur lié au fait qu'une même concentration urinaire d'un ou plusieurs de ces dialkylphosphates n'a pas la même signification quant à sa toxicité potentielle. En effet, les métabolites identifiés peuvent être communs à plusieurs pesticides de toxicité totalement différente. C'est le cas du DMP et du DMTP, métabolites communs au parathion-méthyl et au pyrimiphos-méthyl : le parathion-méthyl est classé extrêmement dangereux selon l'Organisation Mondiale de la Santé, alors que le pyrimiphos-méthyl est considéré comme étant seulement légèrement dangereux (World Health Organization 2005). Le fait de trouver ces deux métabolites dans l'urine nous donne donc des indications sur la classe de pesticides mis en cause, en l'occurrence des organophosphorés, mais ne nous donne pas d'informations suffisamment précises sur les conséquences toxiques (Dulaurent et al. 2006 b). Si les DAP retrouvés dans l'urine proviennent du métabolisme effectif d'organophosphorés chez l'Homme, il est tout à fait envisageable qu'une partie d'entre eux puisse être ingérée en tant que telle, par exemple dans les aliments.

Malgré ces difficultés, la littérature rapporte à ce jour quelques données qui peuvent servir de valeurs indicatives :

Acéphate :

L'acéphate est éliminé de l'organisme majoritairement sous forme inchangée (LePage et al. 2005). Il ne se métabolise pas en DAP. En revanche, le méthamidophos est un métabolite spécifique de cet organophosphoré (Figure 3).

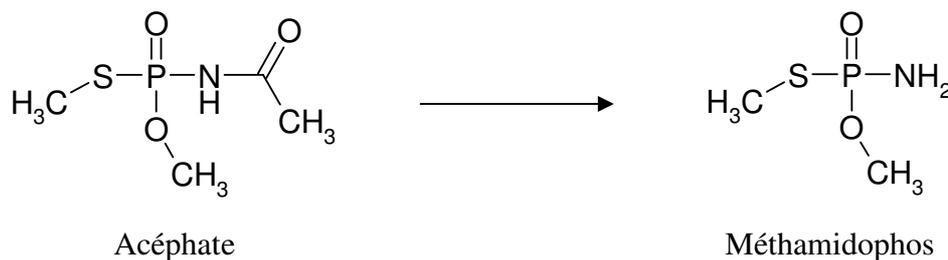


Figure 3 : Formules semi-développées de l'acéphate et du méthamidophos

En pratique :

- Dans une étude de métabolisme chez le rat, entre 83 et 89 % de la dose orale administrée sont retrouvés dans les urines. Environ 90 % de cette quantité est éliminée inchangée sous forme d'acéphate et 5 % sous forme de méthamidophos. L'élimination se fait en deux phases avec une première $t_{1/2}$ de 1,4 h et une deuxième $t_{1/2}$ d'environ 50 h (<http://www.inchem.org/documents/jmpr/jmpmono/v2005pr02.pdf>, page consultée le 06/10/2008).

- Selon Olsson et al., l'acéphate est le produit qui doit être recherché lors d'une exposition (Olsson et al. 2003). Toutefois, il faut savoir qu'avec une limite de détection de 0,8 µg/L dans les urines, ce composé a été détecté dans 6,4 % de 140 urines d'individus issus de la population générale. La moyenne géométrique était de 2,3 µg/L (calculée à partir des échantillons positifs) et la concentration maximale était de 9,9 µg/L.

- Dans une étude portant sur 7 personnes ayant ingéré de l'acéphate, ce produit n'est plus retrouvé dans le plasma après 48 h. La concentration plasmatique est maximale entre 1 et 4 h après l'administration et la $t_{1/2}$ terminale est comprise entre 3,5 et 6,6 h pour tous les sujets. Entre 26 et 62 % de la dose reçue chez les hommes et entre 12 et 53 % de la dose reçue chez les femmes, sont retrouvés dans les urines des 48 heures. La plus grande partie de l'acéphate et du méthamidophos est retrouvée dans les urines des 12 heures. Le méthamidophos représente 1,3 % de la quantité excrétée dans les urines. Dans les 12 premières heures suivant l'administration orale de 1 mg d'acéphate/kg de masse corporelle, il a été décelé 35 µg/L d'acéphate et 0,3 µg/L de méthamidophos dans les urines des hommes, et 31 µg/L d'acéphate et 0,28 µg/L de méthamidophos dans les urines des femmes (<http://www.inchem.org/documents/jmpr/jmpmono/v2005pr02.pdf>, page consultée le 06/10/2008).

- Chez des travailleurs exposés (n=4), il a été retrouvé des concentrations urinaires d'acéphate comprises entre 1 et 10 mg/L (Maroni et al. 1990). Chez ces mêmes personnes, il n'a pas été détecté de méthamidophos (LDD : 30 µg/L).

- Dans le cadre d'intoxications aiguës, des auteurs ont rapporté deux cas de décès liés à la prise d'acéphate (Tanaka et al. 2005) :

- Il a été décelé 149 mg/L et 3 mg/L respectivement d'acéphate et de méthamidophos dans le sang et 270 mg/L et 1,9 mg/L d'acéphate et de méthamidophos dans les urines d'une de ces personnes.

- La deuxième personne a présenté une concentration sanguine de 46 mg/L d'acéphate et des concentrations urinaires de 107 mg/L et 1,6 mg/L respectivement d'acéphate et de méthamidophos.

Au total : en cas d'exposition à l'acéphate, le biomarqueur urinaire à rechercher et à doser est le pesticide lui-même parce qu'il est éliminé majoritairement de l'organisme sous forme inchangée. Cet organophosphoré a déjà été identifié dans moins de 10 % d'urines issues de la population générale. En cas d'exposition professionnelle, des concentrations d'acéphate de l'ordre de quelques mg/L d'urines peuvent être retrouvées. En cas d'intoxications aiguës, ces concentrations peuvent être de l'ordre de plusieurs dizaines, voire d'une centaine de mg/L d'urines.

Azinphos-méthyl :

L'azinphos-méthyl (Figure 4) se métabolise en au moins trois DAP que l'on retrouve dans les urines (DMP, DMTP et DMDTP).

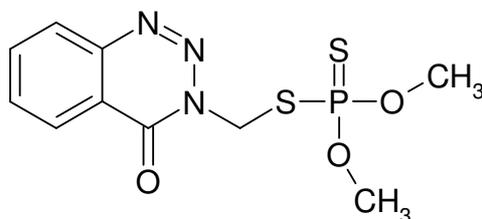


Figure 4 : Formule semi-développée de l'azinphos-méthyl

- Selon Olsson et al. (Olsson et al. 2003), l'azinphos-méthyl (et l'azinphos-éthyl) se métabolise aussi en 1,2,3-benzotriazin-4-one, partie spécifique de l'organophosphoré. Avec une limite de détection de 6 µg/L dans les urines, ce métabolite spécifique a été détecté dans 12 % de 140 urines d'individus supposés non exposés. La moyenne géométrique (calculée à partir des échantillons positifs) et la concentration maximale étaient respectivement de 23 µg/L et de 103 µg/L.

- Des auteurs ont étudié l'exposition de travailleurs utilisant de l'azinphos-méthyl en évaluant les concentrations des DAP (DMP, DMTP et DMDTP) dans les urines (Fenske et al. 2003). Ces auteurs ont estimé qu'un recueil d'urine en fin de poste était représentatif de l'exposition du jour. Ils ont cité une autre étude datant de 1974, dans laquelle les auteurs ont mentionné que lors d'une exposition cutanée humaine volontaire, le pic d'excrétion urinaire des métabolites de l'azinphos-méthyl se produisait 24 à 48 h après le contact.

- Toujours lors d'expositions professionnelles, des concentrations urinaires moyennes de DMP de 0,06 et 1,80 mg/g de créatinine et de DMTP de 0,08 et 2,00 mg/g de

créatinine ont été décelées respectivement chez des trieurs de pêches déjà récoltées (n=41) et chez des moissonneurs (n=119) (Schneider et al. 1994).

Au total : le métabolite spécifique de l'azinphos-méthyl (1,2,3-benzotriazin-4-one) a été mis en évidence dans un peu plus de 10 % des urines analysées et issues de la population générale (concentration maximale observée de 100 µg/L environ). Même si des auteurs ont suivi des expositions professionnelles par le monitoring des DAP (DMP, DMTP et DMDTP) urinaires, un suivi de ce type d'exposition par le monitoring du métabolite spécifique devrait être un meilleur choix puisque seuls deux pesticides organophosphorés (azinphos-méthyl et azinphos-éthyl) sont des précurseurs de ce métabolite contre plus de 5 pesticides pour les DAP.

Chlorpyriphos-éthyl (ou chlorpyriphos) :

Le chlorpyriphos-éthyl se dégrade dans l'organisme en au moins trois métabolites : deux DAP (DEP et DETP) et un métabolite « spécifique » à la fois du chlorpyriphos-éthyl, du chlorpyriphos-méthyl et du triclopyr, le 3,5,6-trichloro-2-pyridinol (3,5,6-TCP) (Figure 5). Ce dernier métabolite se conjuguant notamment avec l'acide glucuronique, une analyse dans les urines nécessite donc une hydrolyse préalable.

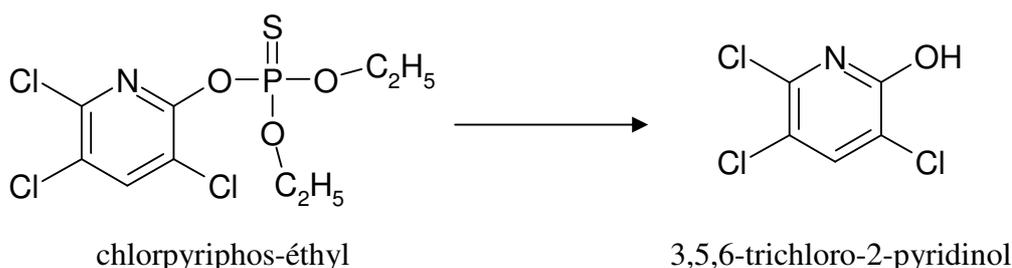


Figure 5 : Formules semi-développées du chlorpyriphos et de son métabolite

- Selon A.O. Olsson et al., le 3,5,6-TCP a été détecté dans 56 % de 140 urines de personnes supposées non exposées, selon une méthode dont la limite de détection était de 8 µg/L (Olsson et al. 2003). Dans ces 140 urines, la moyenne géométrique était de 9,7 µg/L (calculée à partir des seuls échantillons positifs) et la concentration maximale était de 125 µg/L.

- 12 échantillons d'urines provenant de la population générale, présentaient les concentrations de 3,5,6-TCP suivantes : moyenne, 2,8 µg/L ; médiane, 2,2 µg/L ; valeurs extrêmes : 0,27 à 6,6 µg/L (Koch et Angerer 2001).

- Dans une autre étude portant sur l'analyse d'urines de 52 sujets non exposés au chlorpyrifos, la concentration moyenne de 3,5,6-TCP était de 6,2 µg/L (Steenland et al. 2000).

- L'excrétion urinaire des DEP et DETP se fait suivant deux phases : une première avec une t1/2 de 21,5 h et une deuxième avec une t1/2 de 119,5 h (Bicker et al. 2005 a). Le 3,5,6-TCP s'élimine dans les urines suivant le même modèle avec deux t1/2 de 12,4 à 40,8 h et de 100,5 à 150,7 h selon que le 3,5,6-TCP est ou non conjugué. Ces t1/2 d'élimination ont été estimées à la suite d'une intoxication aiguë au chlorpyrifos décrite dans un paragraphe ci-dessous (Bicker et al. 2005 b).

- Une étude portant sur l'exposition orale et cutanée de volontaires, au chlorpyrifos a montré qu'après une exposition cutanée, la t1/2 d'élimination urinaire des DAP du chlorpyrifos était de 30 h ; elle était de 15,5 h après une exposition orale. (Griffin et al. 1999). Selon ces mêmes auteurs, 93 % de la dose orale et 1 % de la dose cutanée sont retrouvés dans les urines sous forme de DAP. En outre, les auteurs ont conseillé de prélever les urines de travailleurs entre 17 et 24 h après le début du poste en cas d'exposition cutanée et 7 h après la fin du poste en cas d'exposition inhalatoire.

- Chez 4 agriculteurs (portant des gants) qui ont appliqué des formulations à base de chlorpyrifos pendant moins de 30 minutes, il a été décelé du 3,5,6-TCP dans les urines, avec des concentrations moyenne de 5,6 µg/L et médiane de 5,3 µg/L (valeurs extrêmes : 4,7-7,9 µg/L) (Koch et Angerer 2001).

- Une étude américaine chez des travailleurs exposés au chlorpyrifos (n=65), a révélé des concentrations moyenne et médiane de 3,5,6-TCP, respectivement de 629,5 et 172,5 µg/L (valeurs extrêmes de 5,7 à 13009 µg/L) (Steenland et al. 2000).

- Lors d'une intoxication aiguë au chlorpyrifos, il a été décelé dans des urines prélevées 27 h après l'ingestion accidentelle : 28,2 mg/L de DEP, 40,1 mg/L de DETP et 8,3 mg/L de 3,5,6-TCP (Bicker et al. 2005 b).

- Des concentrations de chlorpyrifos de 0,2 à 88 mg/L de sang et de 0,03 à 0,09 mg/L d'urines ont été observées lors d'intoxications aiguës au chlorpyrifos (Baselt 2004).

Au total : dans la population générale, le 3,5,6-TCP, métabolite spécifique du chlorpyrifos-éthyl et -méthyl (mais aussi du triclopyr), est présent dans plus de la moitié des urines analysées à

hauteur de quelques $\mu\text{g/L}$. Dans le cadre d'expositions professionnelles, cette concentration est de l'ordre de quelques centaines de $\mu\text{g/L}$ tandis que lors d'une intoxication aiguë, plus de $8000 \mu\text{g/L}$ ont été mis en évidence. Lors d'intoxications aiguës, le chlorpyrifos lui-même a été identifié à hauteur de plusieurs dizaines de mg/L dans du sang et d'environ $0,1 \text{ mg/L}$ dans l'urine tandis que les DAP (DEP et DETP) étaient présents dans l'urine à des concentrations de quelques dizaines de mg/L .

Diazinon :

Le diazinon se métabolise en au moins trois métabolites : deux DAP (DEP et DETP) et un métabolite spécifique [2-isopropyl-6-méthyl-4-pyrimidinol (IMPy)] (Figure 6). Ce dernier métabolite se conjugue notamment à l'acide glucuronique et une analyse dans les urines nécessite de faire au préalable une hydrolyse du dérivé glucuroconjugué.

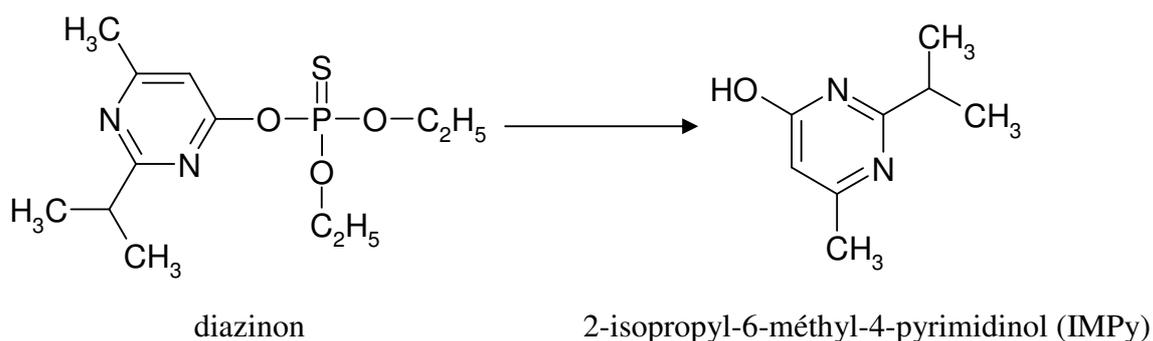


Figure 6 : Formules semi-développées du diazinon et de son métabolite

- Selon Olsson et al., l'IMPy a été détecté dans 43 % de 140 urines d'individus supposés non exposés (limite de détection : $0,2 \mu\text{g/L}$) avec une moyenne géométrique de $0,93 \mu\text{g/L}$ (calculée à partir des seuls échantillons positifs) et une concentration maximale de $11 \mu\text{g/L}$ (Olsson et al. 2003).

- Chez des volontaires, une exposition par voie orale ($11 \mu\text{g}$ de diazinon/kg de masse corporelle) a montré que la $t_{1/2}$ d'élimination urinaire du diazinon était d'environ 2 h (estimée à partir des DAP éliminés dans les urines), que 62 % de la dose administrée se retrouvaient dans les urines sous forme de DAP (90 % de cette dose sont éliminés dans les 14 h) et que la concentration urinaire maximale de ces métabolites était obtenue 2 h après l'exposition avec un rapport de concentration DETP/DEP = 6,7 (Garfitt et al. 2002). A la suite d'une exposition cutanée (100 mg : vaporisation sur 80 cm^2 de l'intérieur de l'avant bras, de $400 \mu\text{L}$ d'une solution de

diazinon à 250 g/L dans l'éthanol), la t1/2 d'élimination urinaire du diazinon était d'environ 10 h (estimée à partir des DAP éliminés dans les urines) ; 0,5 % de la dose administrée était excrété sous forme de DAP (60 % de cette dose sont excrétés au cours des 6 à 26 h) ; la concentration urinaire maximale était obtenue 12 h après le début de l'exposition (durée d'exposition : 8 h) ; le rapport de concentration DETP/DEP était de 3,5, entre 4 et 12 h après l'exposition. En outre, il n'a pas été retrouvé de diazinon dans les urines des personnes exposées, quelle que soit la voie d'exposition (orale ou cutanée). Aucun abaissement de cholinestérases plasmatiques et d'acétylcholinestérases érythrocytaires n'a également été observé. Enfin, ces auteurs conseillent de faire un recueil d'urine en fin de poste pour le suivi des DAP.

- Dans une étude chez des travailleurs exposés au diazinon dans des plantations de bananes au Nicaragua, l'IMPy a été détecté dans les urines dans 79% des cas (limite de détection : 0,58 µg/L) (Rodriguez et al. 2006). Les concentrations d'IMPy étaient maximales 0,5 à 2 heures après l'application. Lors de cette étude, les concentrations urinaires d'IMPy pouvaient atteindre 412 µg/L.

- Il a été décrit des concentrations sanguines de 0,7 à 277 mg/L de diazinon lors d'intoxications mortelles (Baselt 2004).

Au total : Le métabolite spécifique du diazinon (IMPy) est décelé dans près de la moitié des urines à la fois dans la population générale (de l'ordre du µg/L d'urine) et chez les personnes exposées professionnellement (plusieurs dizaines voire centaines de µg/L d'urine). Lors du suivi de ce dernier type d'exposition, la recherche et le dosage de l'IMPy sont conseillés dans l'urine recueillie environ 2 h après la fin de l'exposition. Enfin, lors d'intoxications mortelles, il a été décelé des concentrations sanguines de diazinon variant de moins de 1 mg/L à plusieurs centaines de mg/L.

Dichlorvos :

Le dichlorvos (Figure 7) se métabolise en DMP qui est éliminé dans les urines. A notre connaissance, aucun métabolite spécifique n'a été décrit dans la littérature.

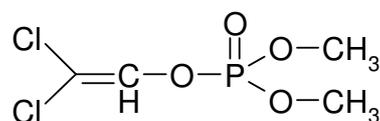


Figure 7 : Formule semi-développée du dichlorvos

- Selon Unni et al., le dichlorvos est aussi un métabolite du métrifonate, organophosphoré utilisé dans le traitement de la bilharziose (parasitose) et dans le traitement de la maladie d'Alzheimer en raison de ses propriétés anticholinestérasiques (Unni et al. 1992). *In vitro*, ce composé n'est pas très stable : sa t1/2 plasmatique est de 13,4 h à 4°C, 0,57 h à 22°C et 0,29 h à 37°C. Après l'administration orale de 7,5 mg/kg de métrifonate à trois patients atteints de la maladie d'Alzheimer, la concentration moyenne de dichlorvos au pic plasmatique était de 542,3 µg/L.

- Une intoxication mortelle après ingestion d'au moins 300 g de dichlorvos a été rapportée par Shimizu et al. (Shimizu et al. 1996). Les concentrations sanguines et urinaires de dichlorvos étaient respectivement de 29 et 4,5 mg/L, pour une activité cholinestérasique sérique totalement effondrée : 2 UI/L (valeurs normales 206-459 UI/L).

Au total : à notre connaissance, aucun métabolite spécifique du dichlorvos n'a été décrit à ce jour et aucun mesurage de l'exposition environnementale à ce pesticide n'a été publié. Ce produit étant très rapidement dégradé dans le sang (in vitro), il est sans doute préférable de suivre une exposition au dichlorvos par le dosage du DMP dans l'urine, seul métabolite connu à ce jour. Toutefois, nous ne disposons pas de données précises permettant d'interpréter les concentrations de DMP urinaire en toute objectivité. Des concentrations de dichlorvos proches de 30 mg/L de sang et de 5 mg/L d'urine ont été rapportées dans un cas d'intoxication mortelle.

Diméthoate :

Le diméthoate (Figure 8) se métabolise en trois DAP (DMP, DMTP et DMDTP). La forme oxon du diméthoate, c'est à dire l'ométhoate, est aussi un de ses métabolites.

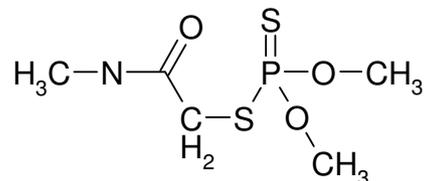


Figure 8 : Formule semi-développée du diméthoate

- A notre connaissance, il n'a jamais été rapporté de suivi de biomarqueur d'exposition au diméthoate dans la population générale.

- Il a été décelé jusqu'à 22970 µg de DMP+DMTP+DMDTP par g de créatinine dans l'urine de fin de poste et de fin de semaine de travailleurs exposés (n=57) au sein d'une usine de formulation de diméthoate et de mancozèbe, un groupe ayant été exposé activement au diméthoate et passivement au mancozèbe (individus travaillant en formulation de diméthoate) et inversement pour l'autre groupe (Aprea et al. 1998). Pour tous ces travailleurs, les concentrations urinaires moyennes (Cmoy) de fin de poste et de fin de semaine des 3 DAP précités après expositions à différents postes, étaient les suivantes : fabrication de formulation liquide de diméthoate (n=10 ou 11), Cmoy : 5119 nmoles/g de créatinine ; conditionnement de formulation liquide de diméthoate (n=9 ou 10), Cmoy : 1521 nmoles/g de créatinine ; fabrication de formulation de poudre de mancozèbe unité 2 (n=8 ou 9), Cmoy : 559 nmoles/g de créatinine ; fabrication de formulation de poudre de mancozèbe unité 1 (n=9), Cmoy : 402 nmoles/g de créatinine ; maintenance et transport du matériel (n=5 ou 6), Cmoy : 1406 nmoles/g de créatinine ; conditionnement de mancozèbe poudre (n=16), Cmoy : 596 nmoles/g de créatinine. Nous précisons que les concentrations molaires ne peuvent pas être exprimées en concentrations massiques puisqu'il s'agit d'une somme de nombre de moles. A titre indicatif, une approximation consisterait à estimer la concentration massique en considérant la masse molaire du DMTP comme masse molaire moyenne, soit 142 g/mole. Dans ce cas, les résultats seraient les suivants : 727 µg/g de créatinine pour 5119 nmoles/ g de créatinine, 216 µg/g de créatinine pour 1521 nmoles/g de créatinine, 79 µg/g de créatinine pour 559 nmoles/g de créatinine, 57 µg/g de créatinine pour 402 nmoles/g de créatinine, 200 µg/g de créatinine pour 1406 nmoles/g de créatinine, 85 µg/g de créatinine pour 596 nmoles/g de créatinine.

- A la suite d'une ingestion orale unique de diméthoate chez des volontaires, l'élimination de ce pesticide est presque complète en 24 h (Baselt 2004). Les métabolites urinaires majoritaires sont le DMDTP (25 % de la dose), le DMTP (34 % de la dose) et le DMP (13 % de la dose). Moins de 0,5 % de la dose est éliminé sous la forme de diméthoate et d'ométhoate.

- La t1/2 d'élimination plasmatique du diméthoate a été estimée à 5 h (Baselt 2004).

- Une concentration sérique de diméthoate de 2,34 mg/L a été rapportée chez une femme, lors d'une tentative d'autolyse, une heure et demi après son admission à l'hôpital (ingestion d'environ 10 g de diméthoate). Après traitement par hémodialyse et hémoperfusion, le diméthoate n'était plus détectable dans le sérum (<http://www.inchem.org/documents/ehc/ehc/ehc90.htm> page consultée le 10/10/2008), 18 heures plus tard.

- Une étude effectuée chez 11 personnes prises dans la population générale a montré qu'une seule urine contenait du 3Me4NP à une concentration proche de 1 µg/L, LDQ de la méthode (Hernandez et al. 2004).

- Selon Meaklim et al., la concentration de fénitrothion dans le sang de volontaires, après une prise orale, était maximale entre 1 et 4 h (doses : 0,18 et 0,36 mg/kg/j) (Meaklim et al. 2003). Les auteurs ont estimé d'une part que la t_{1/2} d'élimination plasmatique du fénitrothion était comprise entre 0,8 et 4,5 h et d'autre part que 67 à 97 % de la dose orale étaient éliminés sous forme de 3Me4NP.

- Des concentrations sériques de fénitrothion comprises entre 7 et 20 µg/L ont été observées chez des travailleurs agricoles asymptomatiques, prélevés immédiatement après le traitement de champs par du fénitrothion (Baselt 2004). L'auteur cite une autre étude dans laquelle des concentrations de 3Me4NP variant de 200 à 2500 µg/L ont été mises en évidence, dans les urines de travailleurs exposés, et là encore asymptomatiques.

- Maroni et al. ont rapporté, en fin de poste, des concentrations urinaires de 3Me4NP de 5,61 mg/L chez un homme et de 6,58 mg/L chez une femme produisant industriellement des formulations de fénitrothion (Maroni et al. 2000).

- Baselt a rapporté plusieurs études sur le fénitrothion (Baselt 2004) : dans le cadre d'intoxications aiguës, des concentrations plasmatiques de fénitrothion comprises entre 1 et 170 µg/L ont été décrites. Une autre étude rapporte deux intoxications mortelles avec, dans les deux cas, une concentration sanguine de 1,1 mg/L. Dans une autre intoxication mortelle, il a été mis en évidence du fénitrothion à la concentration de 15 mg/L de sérum et du 3Me4NP à la concentration de 30 mg/L d'urines, deux heures après l'ingestion. Enfin, au cours d'une intoxication volontaire avec issue favorable, il a été décelé une concentration plasmatique de fénitrothion de 16 mg/L.

Au total : Même si cela semble peu fréquent, la population générale ne semble pas exempte de contact avec le fénitrothion puisque son métabolite spécifique (3Me4NP) a été décelé dans une urine sur 11 examinées, à une concentration de l'ordre de 1 µg/L. Dans le cadre d'expositions professionnelles, il a été retrouvé du fénitrothion jusqu'à 20 µg/L de sérum et du 3Me4NP jusqu'à 2500 µg/L d'urines. Lors de deux intoxications aiguës, des concentrations sanguines de fénitrothion supérieures à 1000 µg/L se sont avérées létales.

Malathion :

Le malathion se métabolise en au moins cinq composés : trois DAP (DMP, DMTP et DMDTP), et deux métabolites spécifiques, le malathion acide α -monocarboxylique (MCA) et le malathion acide dicarboxylique (DCA) (Figure 10) (Aprea et al. 2002).

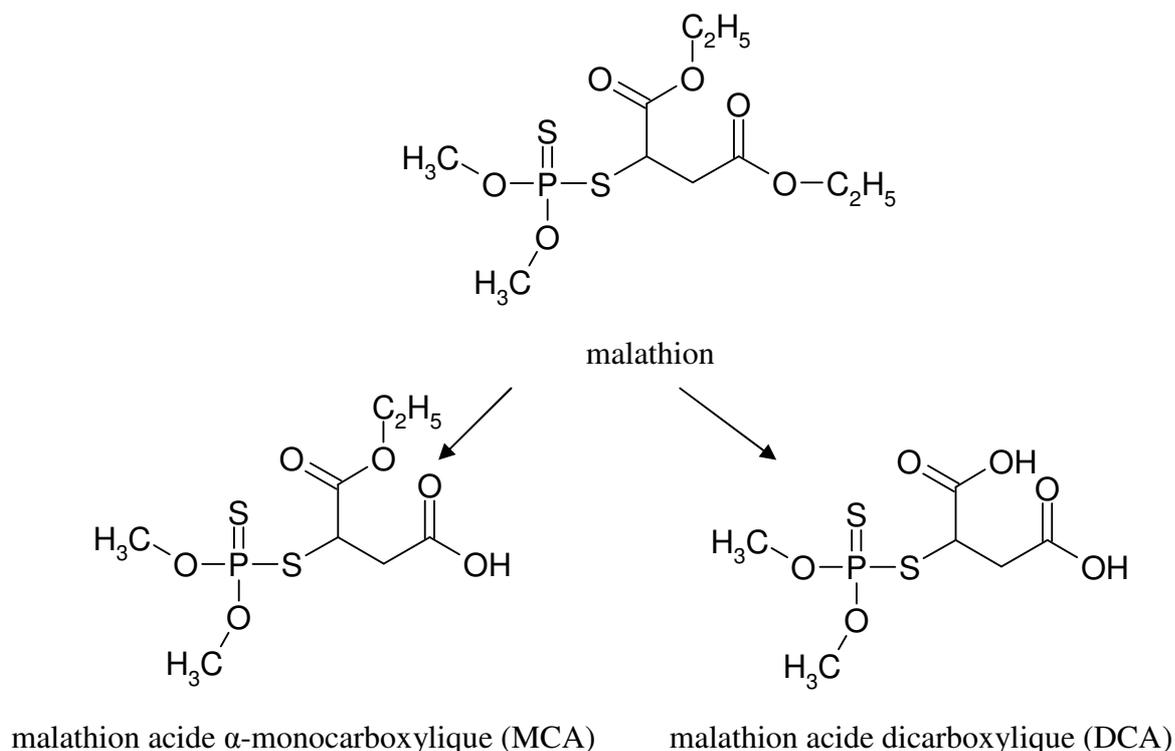


Figure 10 : Formules semi-développées du malathion et de ses métabolites spécifiques

- A la suite de l'administration d'une dose orale unique de malathion à des Humains (5 personnes, doses comprises entre 0,5 et 15 mg/kg), la dose administrée était retrouvée dans les urines de 48 heures sous la forme de métabolites dans les proportions suivantes : MCA : 36 % ; DCA : 9 % et DMP+DMTP+DMDTP : 21 % (Bouchard et al. 2003).

- Baselt a rapporté une t_{1/2} d'élimination plasmatique du malathion comprise entre 3 et 6 h (Baselt 2004).

- Selon Olsson et al. (Olsson et al. 2003), le DCA a été détecté dans 74 % de 140 urines d'individus supposés non exposés (limite de détection : 0,2 μ g/L), avec une moyenne géométrique de 2,6 μ g/L (calculée à partir des échantillons positifs) et une concentration maximale de 107 μ g/L. Selon ces auteurs, ce métabolite serait très faiblement conjugué dans les urines.

- Dans le cadre d'une exposition professionnelle, il a été mis en évidence des concentrations urinaires de MCA comprises entre 1,1 et 5,3 mg/L chez des vaporiseurs de

malathion, en fin de poste et fin de semaine (Maroni et al. 2000). Les concentrations moyennes de ce métabolite ont diminué de 3,6 à 0,12 mg/L, 60 h après la fin de l'exposition. Les auteurs ont rapporté, en outre, des concentrations de MCA comprises entre 0,021 et 0,77 mg/L dans les urines d'habitants de maisons traitées par du malathion, 24 heures au préalable.

- Une autre étude d'exposition professionnelle au malathion a mis en évidence des concentrations urinaires de DMTP et de DMDTP pouvant atteindre respectivement 0,11 mg/L et 1,86 mg/L (Baselt 2004).

- Chez trois agriculteurs utilisant du malathion (Cruz Marquez et al. 2001), il a été décelé entre 134 et 671 µg de MCA, dans des urines recueillies au cours des 24 heures suivant la fin de l'exposition. Ces trois personnes avaient vaporisé 375 L d'une solution de malathion pendant 90 minutes. La concentration urinaire de MCA était maximale entre 5 et 8 h après la fin de l'exposition pour deux individus et à la 20^{ème} heure pour le troisième. En outre, il est dit que le malathion était métabolisé puis éliminé majoritairement dans les urines (85-89 %) et minoritairement dans les fèces (4-15 %).

- Vasilic et al. ont présenté des données sur l'élimination du malathion à la suite d'ingestions massives, soit 100 à 200 mL d'une solution de malathion à 500-600 mg/L, chez 4 individus (Vasilic et al. 1999). Chez un individu, la concentration maximale de malathion dans le sérum était de 3,5 mg/L, avant de chuter à 0,515 mg/L, 24 h plus tard. Dans le sérum d'un autre individu, la concentration maximale était de 0,4 mg/L. La t_{1/2} d'élimination sérique rapide était de 6,2 h. Chez ces 2 personnes, le DMDTP était majoritaire puisqu'il représentait en moyenne 53 et 63 % de la somme des métabolites DMP+DMTP+DMDTP dans le sérum. Il était suivi du DMP puis du DMTP qui présentaient respectivement de l'ordre de 30 à 40 % et de 5 à 10 % de la somme DMP+DMTP+DMDTP dans le sérum. Enfin, la t_{1/2} d'élimination de ces DAP était comprise entre 4,1 et 4,7 h dans le sérum et entre 7,5 et 15,4 h dans les urines.

- A la suite d'une intoxication mortelle au malathion, il a été décelé dans le sang cardiaque de la victime, 0,36 mg/L de malathion, 21,7 mg/L de MCA et 2,9 mg/L de DCA (Morgade et Barquet 1982). La forme oxon du malathion (son métabolite), c'est à dire le malaaxon, n'a pas été mise en évidence dans ce milieu (LDD : 0,1 mg/L).

- Baselt a rapporté des cas d'intoxications mortelles (n=6) au malathion, au cours desquelles des concentrations sanguines de ce pesticide comprises entre 175 et 517 mg/L et urinaires comprises entre 33 et 189 mg/L, ont été mises en évidence (Baselt 2004).

Au total : le métabolite spécifique dicarboxylé du malathion a été mis en évidence dans près de 3/4 d'urines de la population générale (concentration maximale : 107 µg/L). A la suite d'expositions professionnelles, les concentrations urinaires du métabolite également spécifique monocarboxylé étaient comprises entre 0,13 et 5,3 mg/L. A la suite d'une intoxication mortelle, ces deux métabolites (monocarboxylé et dicarboxylé) ont été décelés dans du sang à des concentrations comprises entre 3 et plus de 20 mg/L. Dans d'autres cas mortels, le malathion a été mis en évidence à des concentrations pouvant atteindre plus de 500 mg/L de sang et près de 200 mg/L d'urine.

Mévinphos :

A notre connaissance, seul le DMP a été décrit comme métabolite du mévinphos (Figure 11).

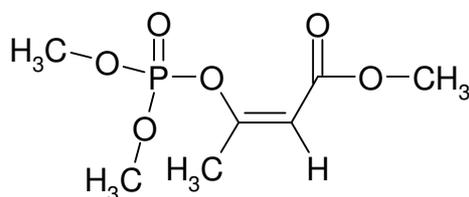


Figure 11 : Formule semi-développée du mévinphos

- Selon Jauhainen et al., la concentration urinaire de DMP chez un travailleur dans une serre, était maximale 18 h après la vaporisation de mévinphos (vaporisateur à dos, mévinphos concentré à 0,05 %), sur des roses et pouvait atteindre 100 µg/L (Jauhainen et al. 1992). Deux jours plus tard, cette concentration était inférieure à 20 µg/L, limite de détection de la méthode. Dans cette étude, la t_{1/2} d'élimination du DMP dans les urines a été estimée à 5 h. Dans le cadre d'un monitoring biologique, les auteurs ont conseillé de faire un recueil d'urines, soit 15 à 20 h après l'exposition, soit dans des urines de 24 h.

- Chez des travailleurs exposés au mévinphos et souffrant de nausées et de vomissements, il a été décrit des concentrations urinaires maximales de DMP de 4 mg/L (Baselt 2004).

- A la suite d'une intoxication volontaire massive au mévinphos (avec survenue du décès en 48 h) et prélèvement réalisé 12 h après l'admission, il a été mis en évidence une concentration sanguine de mévinphos de 786 µg/L (Szymanowicz et al. 2008). Le mévinphos n'était plus détectable dans les prélèvements sanguins réalisés à 24 h et 48 h. Le dosage de DMP, réalisé dans des urines du jour de l'admission, a révélé une concentration de 1,23 mg/L.

- Dans le cadre d'une autre intoxication mortelle, il a été rapporté des concentrations de mévinphos de 360 mg/L de sang et de 8 mg/L d'urine (Baselt 2004).

Au total : à notre connaissance, aucun métabolite spécifique du mévinphos n'a été décrit. Seul, le DMP a été décrit comme métabolite. Il n'a pas été décrit, dans la littérature, d'étude sur l'exposition environnementale au mévinphos. A la suite d'une exposition professionnelle, il a été décelé de 0,1 à 4 mg de DMP par litre d'urine. Enfin, à la suite d'intoxications mortelles, des concentrations pouvant atteindre 360 mg de mévinphos/L de sang, 8 mg de mévinphos/L d'urine, ainsi que 1,23 mg de DMP/L d'urine, ont été mises en évidence.

Parathion-éthyl (ou parathion) :

Le parathion-éthyl se métabolise en au moins trois composés : deux DAP (DEP et DETP) et un métabolite relativement spécifique, le paranitrophénol (PNP) (Figure 12). Le PNP est considéré comme relativement spécifique du parathion-éthyl puisqu'il est aussi un métabolite du parathion-méthyl et de l'EPN (*O*-éthyl *O*-*p*-nitrophényl phénylphosphonothioate). Il se conjugue notamment à l'acide glucuronique et une analyse des urines nécessite une hydrolyse préalable de celles-ci.

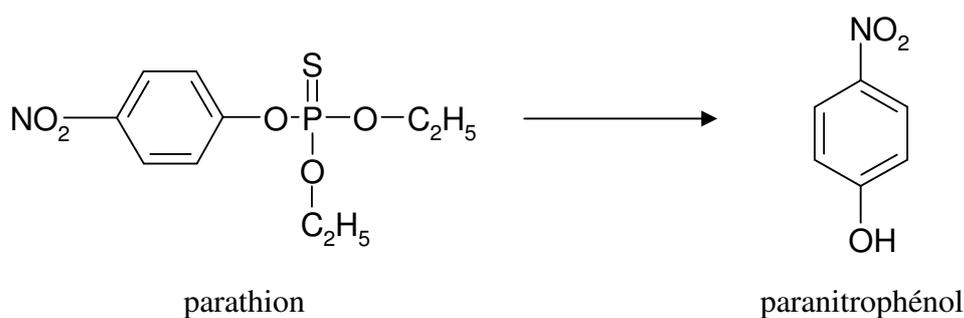


Figure 12 : Formules semi-développées du parathion et de son métabolite spécifique

- Selon Olsson et al., le PNP a été détecté dans 99 % de 140 urines d'individus de la population générale (limite de détection : 0,1 µg/L) avec une moyenne géométrique de 2,1 µg/L (calculée à partir des échantillons positifs) et une concentration maximale de 37 µg/L (Olsson et al. 2003).

- Selon Maroni et al., l'élimination du PNP est relativement rapide puisque 48 heures après une exposition professionnelle, il n'est habituellement plus détectable dans les urines

des travailleurs (Maroni et al. 2000). Des concentrations urinaires inférieures à 1 mg/L sont synonymes d'une exposition professionnelle bien protégée, tandis que des concentrations supérieures à 10 mg/L sont observées lors d'intoxications sévères survenues chez des travailleurs exposés à ce type de pesticide.

- Baselt a rapporté des concentrations urinaires moyennes de PNP de 0,11 mg/L (valeurs extrêmes : 0,06 à 0,31 mg/L) chez des individus résidant à proximité de vergers, de 0,28 mg/L (valeurs extrêmes : 0,10 à 0,72 mg/L) chez des exploitants de vergers, de 2,0 mg/L (valeurs extrêmes : 0,14 à 11,3 mg/L) chez des employés d'une usine de fabrication de parathion et de 4,7 mg/L (valeurs extrêmes : 3,2 à 6,3 mg/L) chez des applicateurs de parathion (Baselt 2004).

- Lors d'intoxications aiguës au parathion, il a été rapporté des concentrations urinaires de PNP comprises entre 1,6 et 11,6 mg/L (Baselt 2004).

- Dans des cas d'intoxications mortelles, les concentrations sanguines et urinaires de parathion étaient respectivement comprises entre 0,5 et 34 mg/L et entre 0,4 et 78 mg/L (Baselt 2004).

Au total : le métabolite relativement spécifique du parathion (PNP) semble être le marqueur à privilégier en cas d'exposition environnementale ou professionnelle au parathion. Il est retrouvé dans pratiquement toutes les urines de la population générale, à des concentrations n'excédant pas 40 µg/L. Dans le cadre d'expositions professionnelles ou lors d'intoxications aiguës, ce métabolite est présent dans l'urine à des concentrations comprises entre 0,1 et plus de 10 mg/L. Enfin, lors d'intoxications mortelles, si la concentration de PNP dans l'urine est de quelques mg/L, les concentrations de parathion sont de plusieurs dizaines de mg/L dans le sang et dans l'urine.

Sous-partie 2 : Carbamates

Les carbamates inhibent l'activité cholinestérasique, comme les pesticides organophosphorés, mais cette inhibition est assez rapidement réversible contrairement à celle imputable à la plupart des organophosphorés. L'utilisation de la mesure de l'activité des pseudocholinestérases plasmatiques ou des acétylcholinestérases érythrocytaires en tant que biomarqueurs d'effets à une intoxication par les carbamates, présente les mêmes limitations que pour les organophosphorés, c'est à dire, non spécificité et grande variabilité inter et intra individuelle.

La distribution des carbamates dans les organes et leur élimination sont très rapides (de quelques heures à quelques jours). Ils sont généralement métabolisés dans l'organisme humain en composés moins toxiques (très exceptionnellement en métabolites toxiques), par destruction de la fonction ester et/ou oxydation (hydroxylation sur le noyau aromatique pour le carbaryl, O-dealkylation pour le propoxur...). Les réactions d'oxydation sont parfois suivies par des réactions de O- et N-sulfo ou glucuroconjugaison.

Nous rapportons ici quelques données de la littérature utilisables comme valeurs indicatives :

Aldicarbe :

L'aldicarbe se métabolise en aldicarbe sulfoxyde et en aldicarbe sulfone (Figure 13).

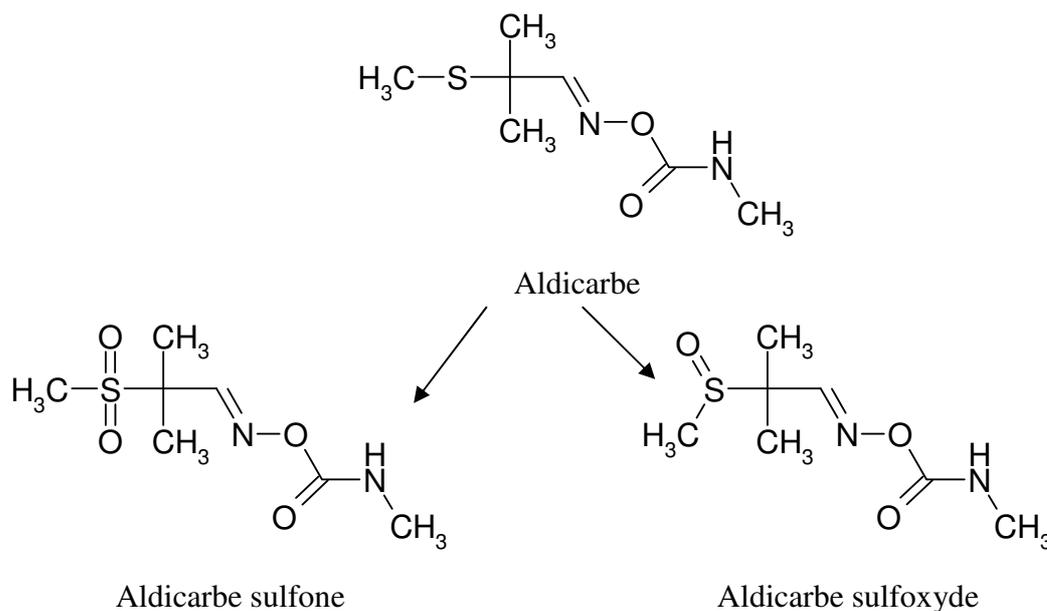


Figure 13 : Formules semi-développées de l'aldicarbe et de ses métabolites

- Parilla Vazquez et al. ont décrit une méthode de dosage de l'aldicarbe, de l'aldicarbe sulfoxyde et de l'aldicarbe sulfone dans les urines avec des limites de détection de 0,3 µg/L, 1 µg/L et 1 µg/L, respectivement (Parilla Vazquez et al. 2000). L'étude a inclus le suivi de professionnels portant des équipements de protection, après application d'aldicarbe (à 10 %) sur le sol, à raison de 40 kg/ha, pendant 2 h. Les échantillons d'urine ont été recueillis sur une période de 36 h suivant l'application. Aucune des 3 molécules pré-citées n'a été détectée dans les échantillons urinaires.

- A la suite d'intoxications aiguës, des concentrations sériques ou sanguines d'aldicarbe comprises entre 0,1 et 3,2 mg/L, observées de 3 à 13 h après l'admission, ont été rapportées (Baselt 2004).

- Dans ce même type d'intoxication, d'autres auteurs ont rapporté des concentrations de ce pesticide pouvant atteindre 10,4 mg/L de sérum et 17,1 mg/L d'urine (Ragoucy-Sengler et al. 2000).

- Des concentrations d'aldicarbe de 6,2 mg/L de sang et de 17,5 mg/L d'urines ont été rapportées à la suite d'un décès imputable à ce pesticide (Proença et al. 2004).

Au total : à notre connaissance, l'aldicarbe et ses métabolites n'ont pas été décelées dans le sang ou l'urine, dans le cadre d'expositions environnementale et professionnelle. Seul l'aldicarbe a été

mis en évidence dans des cas d'intoxications aiguës parfois mortelles, à des concentrations sanguines et urinaires pouvant atteindre, voire dépasser 10 mg/L.

Carbaryl :

Le métabolite principal du carbaryl est le 1-naphthol (Figure 14).

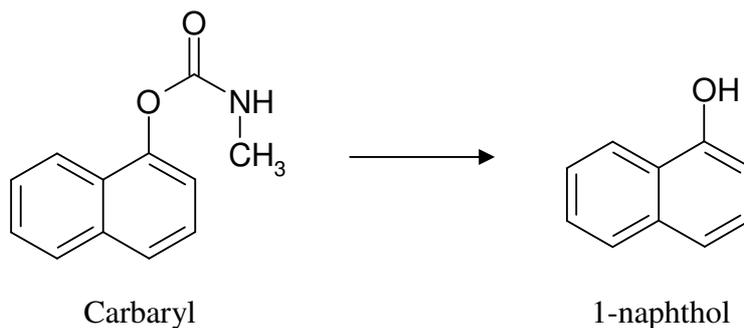


Figure 14 : Formules semi-développées du carbaryl et de son métabolite

- Dans le cadre d'une exposition environnementale (personnes issues de la population générale, c'est à dire supposées non exposées professionnellement), des auteurs ont rapporté, chez des hommes atteints de stérilité (n=330, recrutés à Boston, Etats-Unis), une concentration médiane urinaire de 1-naphthol de 2,86 µg/L (95^{ème} percentile : 13,3 µg/L, concentration maximale : 139,7 µg/L) alors que la valeur médiane de la population générale américaine (National Health Nutrition Examination Survey) était de 1,40 µg/L (95^{ème} percentile : 11 µg/L) (Meeker et al. 2004).

- Petropoulou et al. ont rapporté une méthode de dosage du carbaryl ainsi que du 1- et du 2-naphthol dans les urines de travailleurs exposés à ce carbamate (Petropoulou et al. 2006). Nous précisons que le 2-naphthol n'est pas un métabolite du carbaryl, mais comme le 1-naphthol, un métabolite du naphthalène (molécule contenue dans la fumée de cigarette et dans des produits anti-mites) et du napropamide (un autre pesticide à usage herbicide). Les auteurs ont précisé que la présence du 2-naphthol permettait de distinguer l'exposition au naphthalène ou au napropamide, de l'exposition au carbaryl dont le seul métabolite est le 1-naphthol. Ils ont conseillé, en outre, de faire une hydrolyse enzymatique des urines plutôt qu'une hydrolyse en milieu acide qui dégraderait le carbaryl en 1-naphthol. Les résultats de cette étude, présentés dans le Tableau 4, montrent qu'il n'a pas été détecté de carbaryl dans les urines des travailleurs (Le carbaryl a été appliqué à la main par les 5 fermiers sans précaution particulière, pendant 2 à 8 h. Les témoins fumeurs ou non fumeurs ont été recrutés dans une population urbaine non exposée au carbaryl). Il

semblerait qu'une concentration de 1-naphthol supérieure à 100 µg/L d'urine permette de différencier une exposition professionnelle, d'une consommation de tabac.

Tableau 4 : Concentrations de carbaryl, de 1- et de 2-naphthol dans des urines de personnes exposées et non exposées au carbaryl.

Composé	LDD/LDQ (µg/L)	Individus exposés					Individus non exposés	
		Fermier 1 (µg/L)	Fermier 2 (µg/L)	Fermier 3 (µg/L)	Fermier 4 (µg/L)	Fermier 5 (µg/L)	Fumeurs témoins (n=5) (µg/L)	Non fumeurs témoins (n=5) (µg/L)
Carbaryl	0,04/0,1	<LDQ	<LDD	<LDD	<LDD	<LDQ	<LDD	<LDD
1-naphthol	0,07/0,2	1585	1,38	40,5	117	20444	40,5-87,1	<LDD
2-naphthol	0,06/0,2	22,6	2,79	2,92	4,83	9,34	2,92-15,0	<LDD

- Selon Shealy et al., il a été décrit des concentrations de carbaryl et de 1-naphthol respectivement de 0,12 et 510 µg/L, dans le sérum d'un applicateur de carbaryl, le jour de l'application (Shealy et al. 1997). Chez cette personne, les concentrations urinaires de 1-naphthol présentaient les variations suivantes : veille de l'application : 270 µg/L (860 µg/g de créatinine) ; matin de l'application : 140 µg/L (500 µg/g de créatinine) ; soir de l'application : 9300 µg/L (22000 µg/g de créatinine) ; lendemain de l'application : 7100 µg/L (12000 µg/g de créatinine) ; surlendemain de l'application : 1500 µg/L (2600 µg/g de créatinine).

- Dans le cadre d'intoxications mortelles, des concentrations de carbaryl comprises entre 6 et 27 mg/L de sang et de 31 mg/L d'urine ont été rapportées (Baselt 2004).

Au total : le métabolite du carbaryl (1-naphthol) a été décelé dans la population générale à des concentrations urinaires qui peuvent atteindre quelques µg/L (95^{ème} percentile population générale américaine : 11 µg/L). Dans le cadre d'expositions professionnelles au carbaryl, les concentrations urinaires de 1-naphthol peuvent atteindre quelques mg/L. A la suite d'intoxications mortelles, le carbaryl a été retrouvé à environ 30 mg/L dans le sang et les urines.

Carbofuran :

Le carbofuran qui est lui-même un métabolite du furathiocarbe, du carbosulfan et du benfuracarbe, se métabolise en 3-hydroxycarbofuran, en carbofuran-3-kéto, en 3-hydroxycarbofuranphénol, en carbofuranphénol et en carbofuranphénol-3-kéto (Figure 15) :

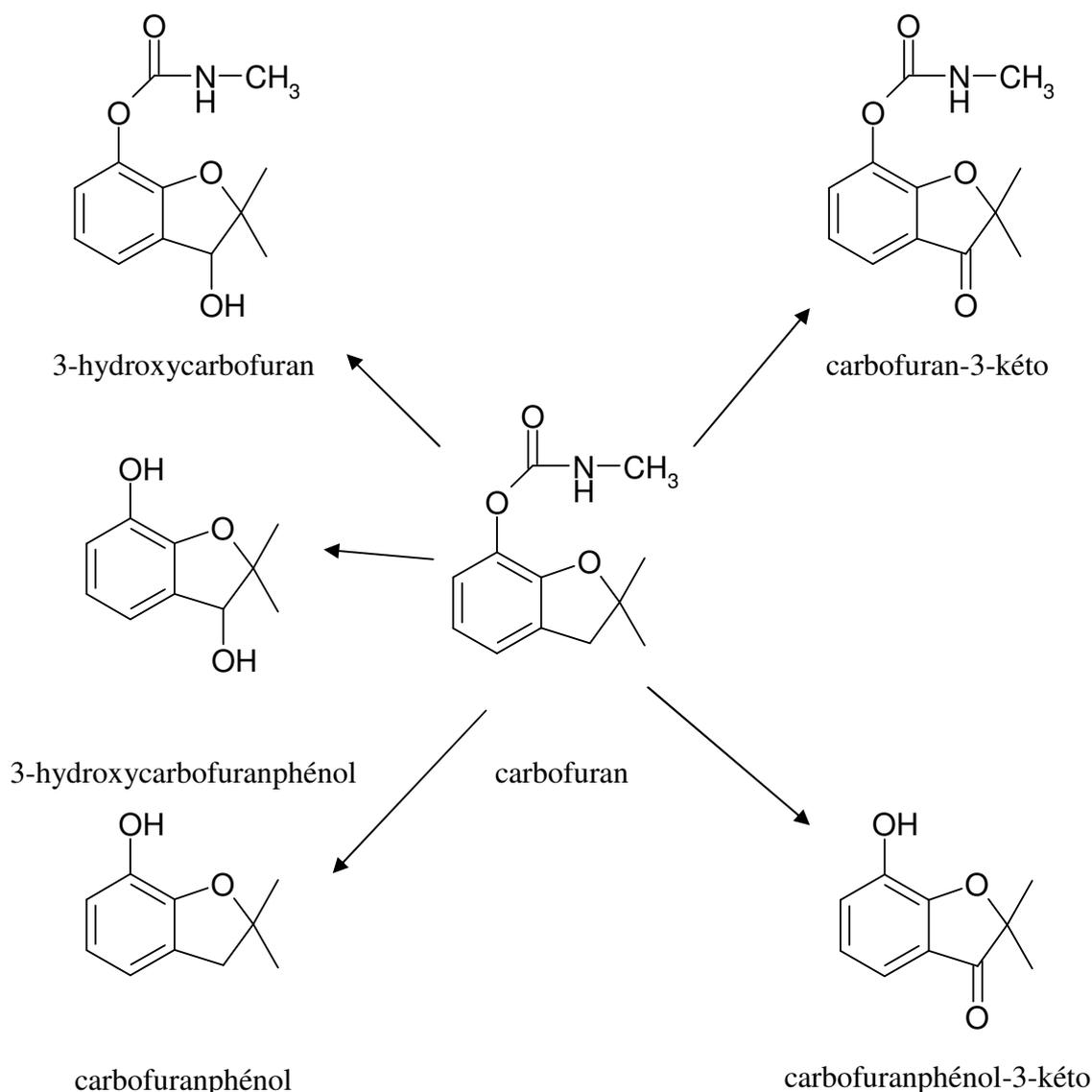


Figure 15 : Formules semi-développées du carbofuran et de ses métabolites

- Selon un organisme américain qui centralise des études portant sur la population générale américaine (Centers for Disease Control), il a été décrit, en appliquant le 99^{ème} percentile, une concentration urinaire de carbofuranphénol de 2,1 µg/L, dans une population non exposée (campagne 1988-1994) (Third national report on human exposure to environmental chemicals. <http://www.cdc.gov/ExposureReport/pdf/thirdreport.pdf>, page consultée le 14/10/2008.).

- Dans une autre étude portant sur des fermiers et leur famille, le carbofuranphénol a été détecté dans 6,7 % des échantillons urinaires (0,73 µg/L au 95^{ème} percentile) (Third national report on human exposure to environmental chemicals. <http://www.cdc.gov/ExposureReport/pdf/thirdreport.pdf>. page consultée le 14/10/2008.).

- Parilla Vazquez et al. ont décrit une méthode de dosage du carbofuran et du 3-hydroxycarbofuran dans les urines avec des limites de détection respectives de 0,3 et 0,5 µg/L (Parilla Vazquez et al. 2000). L'étude incluait le suivi de professionnels portant des équipements de protection, après application de carbofuran (à 20 %) sur le sol à raison de 4 L/ha, pendant 2 h. Les échantillons d'urine ont été recueillis sur une période de 36 h suivant l'application. Aucun résidu (carbofuran et métabolite) n'a été détecté dans les échantillons urinaires.

- Petropoulou et al. ont décrit une méthode de dosage du carbofuran et de ses principaux métabolites dans les urines de 5 fermiers qui ont vaporisé ce pesticide, sans précaution particulière, pendant 0,5 à 2 h (Petropoulou et al. 2006). Les résultats, présentés dans le Tableau 5, montrent que le carbofuranphénol est le métabolite urinaire majoritaire du carbofuran (près de 40 µg/L à plus de 110 µg/L). Le carbofuranphénol-3-kéto semble lui aussi régulièrement présent, mais à des concentrations de 21 à 86 fois plus faibles que celles de carbofuranphénol.

Tableau 5 : Concentrations de carbofuran et de ses métabolites dans des urines de personnes exposées à ce pesticide

Composé	LDD/LDQ (µg/L)	Fermier 1 (µg/L)	Fermier 2 (µg/L)	Fermier 3 (µg/L)	Fermier 4 (µg/L)	Fermier 5 (µg/L)
carbofuran	0,03/0,1	<LDQ	<LDD	<LDD	<LDQ	<LDD
carbofuranphénol	0,06/0,2	41,4	61,2	107	39,7	113
3-hydroxycarbofuran	0,05/0,2	<LDQ	<LDQ	<LDD	1,44	2,88
Carbofuran-3-kéto	0,08/0,2	<LDD	<LDD	0,96	<LDD	<LDQ
Carbofuranphénol-3-kéto	0,04/0,1	1,22	1,24	2,53	1,83	1,30

- A la suite d'intoxications aiguës, des concentrations de carbofuran comprises entre 0,3 et 43 mg/L de sang et comprises entre 0,4 et 8 mg/L d'urine, ont été rapportées par Baselt (Baselt 2004).

- Lors d'intoxications mortelles (n=3) au benfuracarbe, précurseur du carbofuran, il a été décrit des concentrations de benfuracarbe comprises entre 0,3 et 2,32 mg/L de sang, des concentrations de carbofuran (n=2 sur les 3 intoxications mortelles) de 1,45 et 1,47 mg/L de sang et de 0,53 et 2,66 mg/L d'urine. Il n'a pas été détecté de benfuracarbe dans les urines des 3 victimes (Lee et al. 1999 a).

Au total : Le carbofuran peut être un métabolite du furathiocarbe, du carbosulfan et du benfuracarbe.

Dans la population générale, le carbofuranphénol, métabolite majoritaire du carbofuran, peut être mis en évidence dans des échantillons urinaires. Ce même métabolite a été décelé dans des urines de personnes exposées professionnellement et non protégées, à des concentrations de quelques dizaines de µg/L ; dans ce cas, il est généralement accompagné d'un autre métabolite : le carbofuranphénol-3-kéto à des concentrations au moins 20 fois plus faibles. A la suite d'intoxications aiguës, le carbofuran a été décelé dans l'urine et dans le sang à des concentrations maximales respectives de quelques mg/L à quelques dizaines de mg/L.

Méthomyl :

Le méthomyl est un pesticide carbamate à part entière, mais peut être aussi un métabolite d'un autre carbamate, le thiodicarbe (Figure 16).

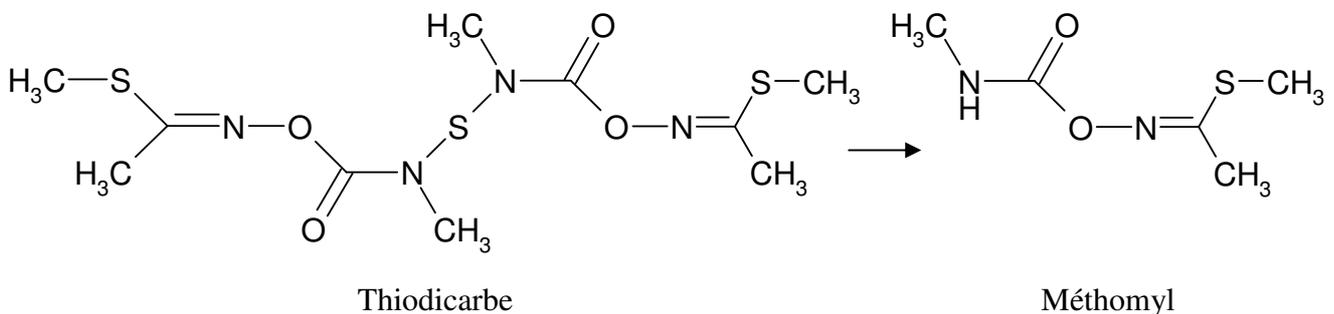


Figure 16 : Formule semi-développée du méthomyl et du thiodicarbe

- Dans le cadre d'une intoxication aiguë au méthomyl par voies respiratoire et cutanée, Tsatsakis et al. ont décrit des concentrations sanguines de méthomyl de 1,6 mg/L le jour de l'admission à l'hôpital, de 0,8 mg/L le lendemain, de 0,6 mg/L le surlendemain et enfin de 0,1 mg/L trois jours après l'admission (Tsatsakis et al. 2001). Les auteurs ont rapporté d'autres cas d'intoxications aiguës, avec des concentrations sanguines comprises entre 0,57 et 57 mg/L.

- Selon Hoizey et al., seul du méthomyl a été décelé dans des prélèvements post-mortem (sang périphérique, urine, bile, foie, rein, poumon, cerveau et cœur) lors d'une intoxication létale au thiodicarbe (Hoizey et al. 2008). Bien que facilement hydrolysé en méthomyl

en milieu acide et bien que rapidement métabolisé dans le sang et les organes, les restes de thiodicarbe ont pu être décelés dans le contenu gastrique lors de cette intoxication létale. Les concentrations de méthomyl dans le sang périphérique et l'urine étaient respectivement de 0,7 mg/L et 8,5 mg/L.

Au total : à notre connaissance, les seules concentrations publiées de méthomyl dans les milieux biologiques, l'ont été dans le cadre d'intoxications aiguës au méthomyl et à son précurseur, le thiodicarbe. Lors de ces intoxications, il a été décelé entre moins de 1 et jusqu'à près de 60 mg de méthomyl par litre de sang.

Pirimicarbe :

Le pirimicarbe se métabolise en 2-diméthylamino-5,6-diméthyl-4-hydroxypyrimidine (DDHP), 2-méthylamino-5,6-diméthyl-4-hydroxypyrimidine (MDHP) et 2-amino-5,6-diméthyl-4-hydroxypyrimidine (ADHP) (Figure 17). Ces métabolites sont éliminés dans les urines, sous forme non conjuguée.

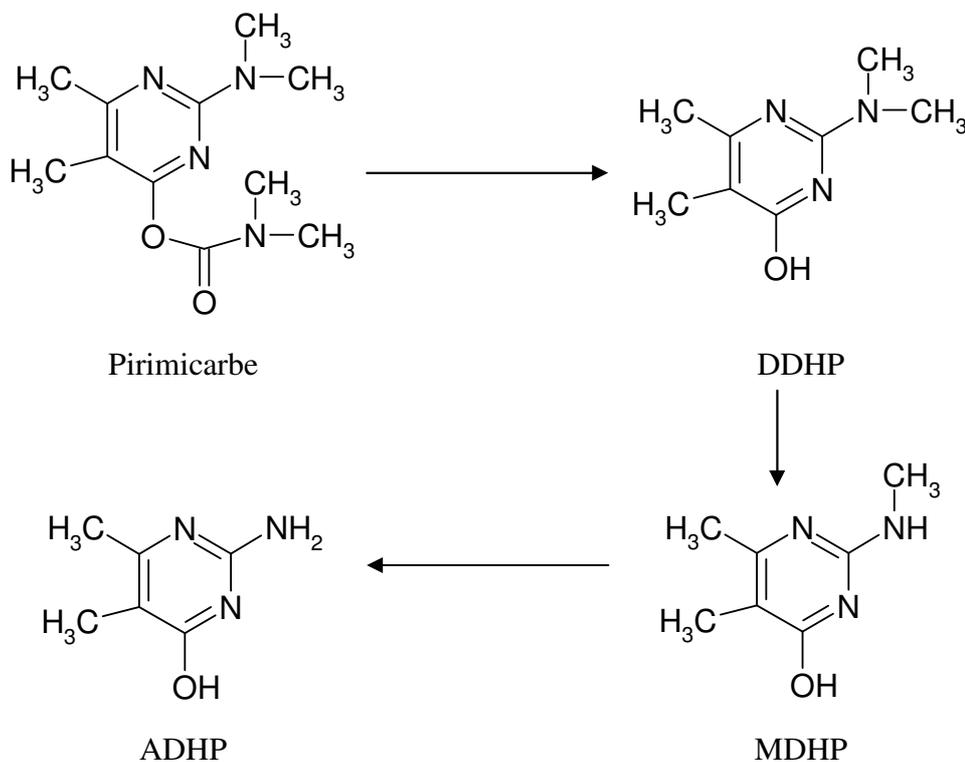


Figure 17 : Formules semi-développées du pirimicarbe et de ses métabolites

- Hardt et al. ont décrit des résultats de concentrations urinaires des 3 métabolites préalablement cités, chez 7 travailleurs exposés en agriculture (Hardt et al. 1999 a). Le pirimicarbe a été utilisé par les travailleurs entre 3,75 et 8,25 h et les urines ont été collectées dans les 24 h suivant la fin des expositions. La concentration urinaire médiane de DDHP décrite était de 1,5 µg/L (valeurs extrêmes : 0,9 à 2,2 µg/L), celle de MDHP était de 40 µg/L (valeurs extrêmes : 26 à 60 µg/L) et celle de ADHP était de 10,9 µg/L (valeurs extrêmes : 4 à 17 µg/L). Aucun métabolite du pirimicarbe n'a été détecté dans les urines de 10 témoins non exposés à ce carbamate (limites de détection comprises entre 0,5 et 4 µg/L). Les auteurs ont cité deux autres études dans lesquelles il est mentionné que l'Homme élimine 10 à 50 fois plus de MDHP que de DDHP et que cette élimination est presque totale dans les 24 h suivant l'exposition.

- Des auteurs ont décrit une intoxication volontaire au pirimicarbe avec issue favorable (Hoffmann et al. 2008). Le pirimicarbe était présent à la concentration de 960 mg/L dans le liquide gastrique, 75 mg/L dans le plasma et 41 mg/L dans les urines. Lors de cette intoxication, une étude cinétique a été faite : il n'a plus été décelé (LDD = 10 µg/L) de pirimicarbe dans le plasma, 24 h après l'admission (délai entre l'intoxication et l'admission inconnu). Enfin la t1/2 d'élimination plasmatique était de 3,8 h.

Au total : Trois métabolites urinaires du pirimicarbe (DDHP, ADHP et MDHP), non décelés dans la population générale, ont été identifiés lors d'expositions professionnelles. Les concentrations urinaires du métabolite le plus abondant (MDHP) pouvaient atteindre 60 µg/L. A la suite d'une tentative d'autolyse avec issue favorable, il a été observé des concentrations de pirimicarbe de quelques dizaines de mg/L de plasma et d'urine.

Propoxur :

Le propoxur se métabolise en 2-isopropoxyphénol (2-IPP) (Figure 18), produit que l'on retrouve dans les urines sous forme conjuguée notamment à l'acide glucuronique.

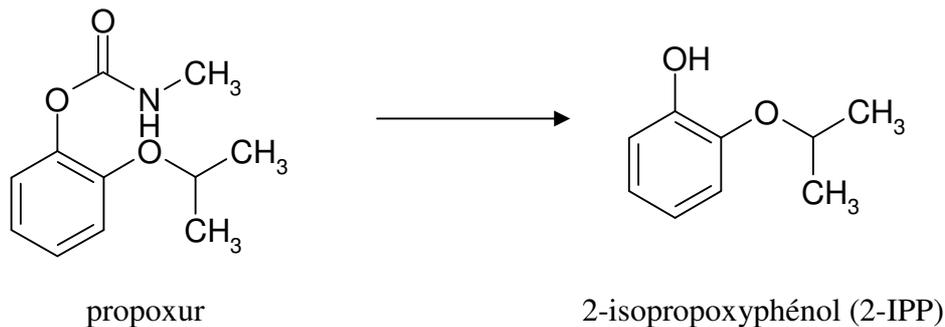


Figure 18 : Formules semi-développées du propoxur et de son métabolite

- Un organisme américain qui centralise des études portant sur la population générale américaine (Centers for Disease Control) a décrit, en appliquant le 95^{ème} percentile, une concentration urinaire de 2-IPP de 1,7 µg/L dans une population non exposée (campagne 1988-1994, Third national report on human exposure to environmental chemicals. <http://www.cdc.gov/ExposureReport/pdf/thirdreport.pdf>, page consultée le 14/10/2008).

- D'après Meuling et al., 13 % du propoxur appliqué sur la peau sont éliminés sous la forme de 2-IPP dans les urines (Meuling et al. 1997). Ce pourcentage varie en fonction de l'humidité ambiante et de la moiteur de la peau. Meuling et al. rapportent que pour d'autres auteurs, ce pourcentage était de l'ordre de 20 % chez 6 individus et 11 % chez 15 individus (Meuling et al. 1997).

- Hardt et Angerer ont présenté des concentrations urinaires de 2-IPP chez 6 travailleurs exposés au propoxur (Hardt et Angerer 1999 b). Ces derniers ont utilisé le propoxur pour des applications en intérieur, entre 0,25 et 0,7 h et en portant des vêtements de protection. Les urines ont été recueillies dans les 24 h après la fin de l'exposition. Les concentrations étaient comprises entre 37 et 171 µg/L d'urine (ou 45 à 306 µg/g de créatinine) [moyenne de 126 µg/L (ou 148 µg/g de créatinine)]. Dans la même étude, le 2-IPP n'a pas été détecté dans les urines de 10 personnes non exposées au propoxur (limite de détection : 0,5 µg/L). Ces mêmes auteurs ont rapporté aussi des données provenant de la littérature : (i) 88 % d'une dose orale de propoxur (0,4 à 7 mg) donnée à 17 volontaires sont retrouvés dans les urines sous forme de 2-IPP glucuroconjugué et il existe une relation linéaire entre la dose de propoxur administrée par voie orale ou cutanée et l'excrétion du 2-IPP dans les urines. (ii) 16 travailleurs employés à la cueillette dans des serres où le propoxur a été utilisé les jours précédents, ont éliminé dans les urines, entre 10 et 1231 µg de 2-IPP par 24 h, le lendemain de l'exposition. (iii) 7 travailleurs d'une usine de fabrication de propoxur présentaient des concentrations urinaires de 2-IPP comprises entre 200 et 2400 µg/g de créatinine.

- Baselt a rapporté des concentrations de propoxur comprises entre 0,3 et 41 mg/L de sang et de 8,1 mg/L d'urine, lors de 6 intoxications mortelles. L'auteur a précisé que le 2-IPP avait une t1/2 d'élimination dans les urines de 8 h (Baselt 2004).

Au total : le métabolite du propoxur (2-IPP) a été identifié dans les urines de la population générale à des concentrations qui ne dépassaient pas quelques µg/L. Dans les urines de travailleurs exposés au propoxur, ce métabolite a été retrouvé à des concentrations variant de quelques dizaines de µg/L à près de 200 µg/L. Enfin, à la suite d'intoxications mortelles, il a été rapporté des concentrations de propoxur pouvant atteindre 40 mg/L de sang.

Sous-partie 3 : Dithiocarbamates

Les dithiocarbamates (Figure 19) sont des molécules aux propriétés fongicides.

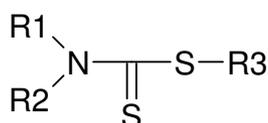
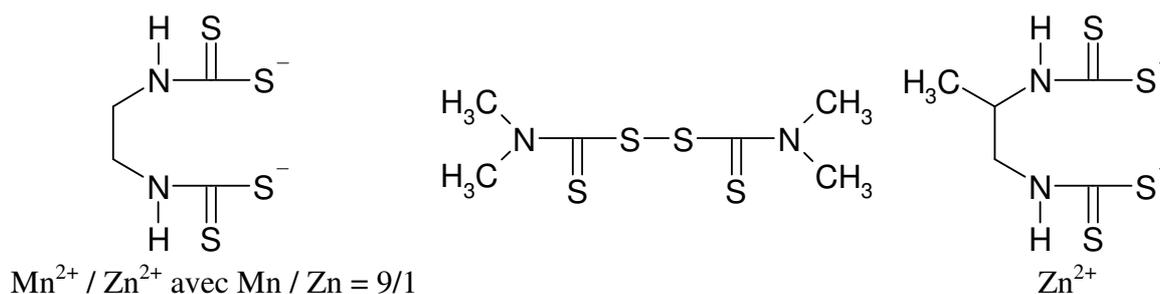


Figure 19 : Formule semi-développée générale des dithiocarbamates

Il existe différents sous groupes de dithiocarbamates : les éthylène-bis-dithiocarbamates (EBDTC) (mancozèbe, manèbe, ...), les diméthyl dithiocarbamates (zirame, thirame) ou encore les propylène-bis-dithiocarbamates (propinèbe) (Figure 20).



Mancozèbe

Thirame

Propinèbe

Figure 20 : Formules semi-développées du mancozèbe, du thirame et du propinèbe

Sous l'effet de la chaleur, les dithiocarbamates se dégradent en disulfure de carbone (CS_2). L'acide 2-thiazolidinethione-4-carboxylique (TTCA) est une molécule qui provient du CS_2 , d'après la réaction décrite dans la Figure 21 et impliquant une réaction chimique avec le glutathion. Si, le TTCA est un métabolite de tous les alkylène dithiocarbamates (mais aussi du captane, un fongicide de type phtalimide), en revanche l'éthylène thiourée (ETU) est seulement un métabolite des EBDTC (Figure 22) et la propylène thiourée est seulement un métabolite des propylène dithiocarbamates.

Nous précisons également que l'ETU peut constituer une impureté de synthèse des formulations des EBDTC et peut aussi être obtenue durant le stockage ou la cuisson des aliments traités par des EBDTC.

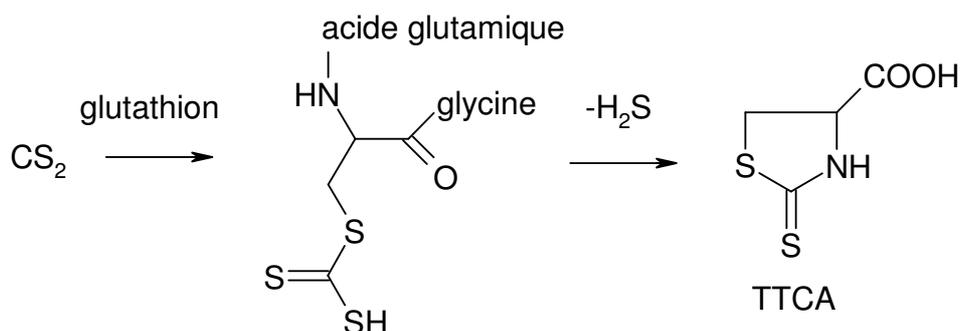


Figure 21 : Métabolisme du CS₂ en TTCA

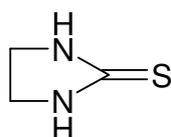


Figure 22 : Formule semi-développée de l'éthylène thiourée

- En utilisant une méthode dont la LDD était de 1 µg/L, Aprea et al. ont décrit des concentrations urinaires d'ETU dans différentes populations italiennes (Aprea et al. 1996) : 24 % de 167 urines d'une population urbaine présentaient des concentrations supérieures à 1 µg/L (les valeurs extrêmes des échantillons positifs étaient 0,8 et 8,3 µg/g de créatinine), 37 % des urines de 97 personnes vivant en milieu rural dans une région viticole présentaient des concentrations supérieures à 1 µg/L (les valeurs extrêmes des échantillons positifs étaient 0,9 et 64,4 µg/g de créatinine). Selon les auteurs, l'ETU présente dans les urines des personnes issues de la population générale viendrait de l'alimentation ou du tabac. Aprea et al. ont en effet rapporté que, pour d'autres auteurs, une cigarette pouvait contenir entre 8 et 27 ng d'ETU (Aprea et al. 1996).

- Colosio et al. ont présenté une étude sur le suivi de l'ETU dans les urines de personnes issues d'une population générale italienne (Colosio et al. 2006). 95 individus, âgés de 24 à 66 ans, ont été inclus dans l'étude (66 hommes et 29 femmes). Les 2^{èmes} urines du matin ont été collectées. Parmi les 95 urines analysées, 39 présentaient des concentrations d'ETU inférieures à la LDD (0,5 µg/g de créatinine). Pour les autres urines, les concentrations s'échelonnaient entre 0,5 et 11,6 µg/g de créatinine. En considérant les 95 urines analysées, la concentration au 90^{ème} percentile était de 2,92 µg/g de créatinine et celle du 95^{ème} percentile de 4,53 µg/g de créatinine.

- Kurttio et al. ont étudié l'exposition professionnelle au manèbe et au mancozèbe chez 29 individus pulvérisant la formulation (4 à 7 g/L de principe actif dans la formulation) dans des champs de pommes de terre (Kurttio et al. 1990 a). La durée de traitement était en moyenne de 4 h (entre 0,5 et 7 h) et les urines de 24 h ont été recueillies dès la fin du traitement, puis 7, 14 et 21 jours plus tard. Les concentrations d'ETU obtenues étaient les

suivantes : J0 : de 0,8 à 22 µg/g de créatinine ; J7 : de 0,62 à 8,85 µg/g de créatinine ; J14 : de 0,088 à 2,65 µg/g de créatinine ; J21 : de <0,088 à 1,77 µg/g de créatinine. La concentration maximale observée était de 11,8 µg/L. La t1/2 d'élimination urinaire a été estimée à 100 h dans les conditions décrites. Les auteurs ont indiqué que l'ETU, dans les urines, provenait plus du métabolisme des EBDTC que de l'ETU absorbée directement à partir de la formulation à base d'EBDTC, l'ETU étant une impureté contenue dans les formulations commerciales.

- Dans des urines de 24 h de travailleurs exposés à des EBDTC, recueillies immédiatement après la fin de l'exposition, il a été rapporté les concentrations moyennes suivantes (Kurtio et Savolainen 1990 b) : groupe 1 (9 applicateurs dans des champs de pommes de terre / temps moyen de traitement : 2 h) : 3,75 µg/24 h ; groupe 2 (29 applicateurs dans des champs de pommes de terre / temps moyen de traitement : 4 h) : 3,37 µg/24 h ; groupe 3 (5 applicateurs dans une pépinière de pins / temps moyen de traitement : 2 h) 2,17 µg/24 h ; groupe 4 (15 desherbeurs dans une pépinière de pins / pas de traitement avec des EBDTC, mais ETU détectée dans leur atmosphère de travail) : 0,498 µg/24 h. Les auteurs précisent en outre que :

- dans les groupes 1 et 2 (applicateurs dans champs de pomme de terre), il a été décelé des concentrations urinaires comprises entre moins de 0,2 µg/L et 23 µg/L. Pour ces travailleurs, la quantité moyenne d'ETU éliminée durant les 60 premières heures suivant l'arrêt de l'exposition, a été estimée à 6 ng/h. Ce taux d'élimination a chuté à 0,2 ng/h dans la période allant de 60 h à 22 jours suivant la fin de l'exposition.

- Dans le groupe 3 (applicateurs dans pépinière de pins), il a été décelé une concentration urinaire maximale de 5,6 µg/L. Pour cette catégorie de travailleurs, la quantité moyenne d'ETU éliminée durant les 50 premières heures suivant l'arrêt de l'exposition, a été estimée à 10 ng/h.

Dans cette étude, les auteurs ont estimé la t1/2 d'élimination urinaire de l'ETU à 32-37 h. Cette valeur, très différente de la valeur décrite dans l'étude précitée (Kurtio et al. 1990 a), serait due aux différences d'exposition et de recueil des prélèvements.

- Il a été décelé jusqu'à 644 µg d'ETU par g de créatinine dans l'urine de fin de poste et de fin de semaine de travailleurs exposés (n=57) au sein d'une usine de formulation de mancozèbe et de diméthoate (Aprea et al. 1998). Une partie des individus a été exposée activement au diméthoate et passivement au mancozèbe (individus travaillant en formulation de diméthoate) et inversement pour l'autre partie des individus (individus travaillant en formulation de mancozèbe). Pour tous ces travailleurs, les concentrations urinaires moyennes de fin de poste et de fin de semaine d'ETU (Cmoy) étaient les suivantes : poste de formulation liquide de diméthoate (n=10 ou 11), Cmoy : 7,2 µg/g de créatinine ; poste de remplissage, conditionnement formulation liquide de

diméthoate (n=9 ou 10), C_{moy} : 4,4 µg/g de créatinine ; poste de formulation de poudre de mancozèbe unité 2 (n=8 ou 9), C_{moy} : 174,8 µg/g de créatinine ; poste de formulation de poudre du mancozèbe unité 1 (n=9), C_{moy} : 44,5 µg/g de créatinine ; poste de maintenance et transport (n=5 ou 6), C_{moy} : 18,9 µg/g de créatinine ; poste de conditionnement de mancozèbe poudre (n=16), C_{moy} : 17,4 µg/g de créatinine.

- Colosio et al. ont présenté une étude sur l'exposition professionnelle d'individus au mancozèbe et le suivi de cette exposition par l'analyse de l'ETU (Colosio et al. 2002). Les auteurs ont rapporté que le mancozèbe se métabolisait chez les mammifères en ETU qui représente entre 15 et 48 % des métabolites retrouvés dans les urines. Les autres métabolites sont l'éthylène thiuram monosulfide, l'éthylène urée, l'éthylène diamine et la N-acétyléthylènediamine. Dans cette étude, 13 travailleurs ont été exposés au mancozèbe (préparation de la formulation et application dans des vignes), sur une journée de travail de 6 à 9 h. Un recueil d'urine a été effectué en fin de poste. Chez ces individus, la moyenne des concentrations urinaires était de 12,5 µg/g de créatinine (si résultat <LDD soit 0,5 µg/g de créatinine, valeur attribuée : 0,3 µg/g), la médiane était de 2,5 µg/g de créatinine et les valeurs extrêmes étaient comprises entre moins de 0,5 et 95,1 µg/g de créatinine. Un recueil d'urine a été effectué avant traitement pour établir un bruit de fond. Les concentrations moyenne et maximale étaient respectivement de 0,6 µg/g de créatinine et de 3,4 µg/g de créatinine. Treize autres individus non exposés au mancozèbe ont participé à l'étude en tant que groupe témoin. Dans les urines de ces témoins, il n'a pas été détecté d'ETU. Dans cette étude, il a été également abordé l'effet du tabac sur la concentration urinaire d'ETU. Aucune différence de concentration n'a été observée entre les fumeurs et les non fumeurs, même s'il est admis qu'une cigarette contient 27 ng d'ETU.

- Weiss et al. ont présenté une méthode de dosage du TTCA dans les urines de travailleurs exposés à des alkylène bisdithiocarbamates (Weiss et al. 1999). Dans cette étude, les auteurs ont recueilli 87 urines de travailleurs (recueil d'urines de 24 h pendant la période d'application des pesticides) utilisant des EBDTC (manèbe, zinèbe, mancozèbe et métirame) et un propylène bisdithiocarbamate (propinèbe), dans des serres, en agriculture, en maraîchage et dans des vergers. Les travailleurs ont été exposés aux pesticides pendant un temps compris entre 1,5 et 9 h. En plus de ces urines d'individus exposés, les auteurs ont recueilli les urines de 50 individus (urines ponctuelles) de la population générale (individus non exposés à des alkylène dithiocarbamates, au CS₂ ou au captane, ou encore à un fongicide de type phtalimide qui peut donner du TTCA par métabolisme). Les résultats de l'étude sont présentés dans le Tableau 6. Les auteurs ont rapporté notamment qu'entre 3 et 6 % de la dose de CS₂ inhalée ou absorbée étaient éliminés sous forme de TTCA. La population générale pourrait aussi être exposée au TTCA par la

consommation de résidus de produits de dégradation de dithiocarbamates (alimentation) et par la consommation de légumes de type brassicacée (choux, navet, radis, colza, ...) qui contiennent aussi du TTCA. La consommation de tels produits peut conduire à des concentrations urinaires de TTCA allant jusqu'à plus de 2 mg/L.

Tableau 6 : Concentration urinaire de TTCA chez des individus exposés et non exposés professionnellement à des dithiocarbamates

	Travailleurs exposés (n=87)		Individus de la population générale (n=50)	
	Concentration de TTCA (µg/L)	Concentration de TTCA (µg/g de créatinine)	Concentration de TTCA (µg/L)	Concentration de TTCA (µg/g de créatinine)
Moyenne	65	54	35	24
Médiane	33	27	16	11
Valeurs extrêmes	1,4-860	0,8-515	<LDD(0,7µg/L)-170	<LDD(0,7µg/L)-182
95 ^{ème} percentile	218	160	123	69

Au total : l'ETU, métabolite des EBDTC, a été identifiée dans des urines de la population générale, à des concentrations pouvant atteindre 10 µg/L. Dans le cadre du suivi des expositions professionnelles, ces concentrations urinaires sont de l'ordre de plusieurs dizaines, voire de plusieurs centaines de µg/L. Le TTCA est aussi un autre métabolite, pas seulement des EBDTC mais aussi des autres alkylène dithiocarbamates. Ce dernier marqueur paraît peu sensible dans le cas d'exposition professionnelle, puisque les concentrations urinaires décrites dans ce cas ne sont pas significativement différentes des concentrations obtenues dans la population générale : elles sont de quelques µg/L à quelques dizaines de µg/L. L'ETU est donc le marqueur à privilégier en cas d'exposition à un EBDTC.

Sous-partie 4 : Organochlorés

Les pesticides organochlorés sont des molécules aux propriétés insecticides toutes interdites de commercialisation en France (depuis les années 1970 pour la plupart), mais ces molécules peuvent être utilisées dans d'autres pays d'une part et ces produits sont très rémanents d'autre part. Pour cette dernière raison, dans cette sous-partie, nous nous sommes plus intéressés aux expositions environnementales qu'aux autres types d'expositions.

Les organochlorés peuvent être classés en quatre familles : les dérivés du dichlorodiphénylthane (ex : DDT), les dérivés du cyclodiène (ex : heptachlore, dieldrine), les benzènes chlorés (ex : hexachlorobenzène ou HCB) et les cyclohexanes (ex : hexachlorocyclohexane ou HCH). Pour les raisons évoquées précédemment et en particulier du fait de leur rémanence, le suivi biologique de ces molécules, par le biais de l'analyse des produits parents et de leurs métabolites, apparaît toujours d'actualité (demi-vie d'élimination de la dieldrine dans le sang : 276 jours – demi-vie du DDT dans le tissu adipeux : 3,4 années). Les concentrations de ces composés dans les milieux biologiques, peuvent donc être le reflet d'une exposition récente (du fait de la rémanence) ou chronique avec accumulation, ou la somme de ces deux voies d'exposition. En outre, ces composés très lipophiles sont des perturbateurs endocriniens et en ce sens, sont toujours étudiés aujourd'hui dans le cadre de malformations congénitales (cryptorchidie), de la survenue de puberté précoce, ou encore dans la recherche des causes de la recrudescence de cancers du sein. Les pesticides organochlorés et leurs marqueurs d'exposition à rechercher, en fonction de la matrice biologique disponible, sont notés dans le Tableau 7.

Tableau 7 : Couple marqueur de dose / matrice à analyser à la suite d'une exposition à un organochloré (en partie d'après <http://www.cdc.gov/ExposureReport/pdf/thirdreport.pdf>. page consultée le 14/10/2008)

Pesticide organochloré	Marqueur de dose dans le sang (produit parent et/ ou métabolite)	Marqueur de dose dans l'urine (produit parent et/ ou métabolite)
Hexachlorobenzène	Hexachlorobenzène	Pentachlorophénol 2,4,6-Trichlorophénol 2,4,5-Trichlorophénol
Hexachlorocyclohexanes	Hexachlorocyclohexane incluant les isomères β et γ (lindane)	Pentachlorophénol 2,4,6-Trichlorophénol 2,4,5-Trichlorophénol
Pentachlorophénol		Pentachlorophénol
Trichlorophénols (incluant 2,4,6-Trichlorophénol et 2,4,5-Trichlorophénol)		2,4,6-Trichlorophénol 2,4,5-Trichlorophénol
DDT (p,p'-DDT et o,p'-DDT)	p,p'-DDE	
Heptachlore	Heptachlore epoxyde	
Chlordane	Oxychlordane	
Aldrine	Aldrine Dieldrine	
Dieldrine	Dieldrine	
Endrine	Endrine	
Mirex	Mirex	
Chlordécone	Chlordécone	
Dicofol	Dicofol	acide 4,4'-dichlorobenzilique acide 4,4'-dichlorodiphénylacétique
Endosulfan	Endosulfan (α et β) Endosulfan éther Endosulfan lactone Endosulfan diol Endosulfan sulfate	Endosulfan (α et β) Endosulfan éther Endosulfan lactone Endosulfan sulfate

La littérature rapporte quelques données dont une synthèse est présentée dans les paragraphes suivants et qui peuvent servir de valeurs indicatives.

Chlordécone :

La formule semi-développée de la chlordécone est présentée dans la Figure 23.

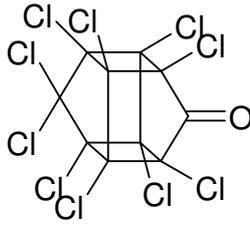


Figure 23 : Formule semi-développée de la chlordécone

- Parmi 216 échantillons sanguins prélevés chez des personnes résidant à moins de 2 km d'une usine de fabrication de chlordécone, 40 présentaient des concentrations supérieures à la limite de détection de la méthode (Baselt 2004). Ces concentrations détectables de chlordécone étaient comprises entre 0,005 et 0,033 mg/L.

- Plusieurs études ont été décrites concernant des expositions de professionnels (<http://www.inchem.org/documents/ehc/ehc/ehc43.htm#PartNumber:5> page consultée le 15/10/2008 et Baselt 2004). Dans une première étude portant sur 11 travailleurs exposés (pas d'autres précisions), il est fait état de concentrations sériques de chlordécone comprises entre 0,12 et 2,1 mg/L. Six à sept mois plus tard, ces concentrations étaient descendues à des valeurs comprises entre 0,037 et 0,486 mg/L et la t1/2 a été estimée à plusieurs dizaines de jours (63 à 148 jours). Dans une deuxième étude portant sur 32 travailleurs exposés (pas d'autres précisions) qui ont présenté des signes d'intoxication, la chlordécone a été décelée dans le sang total, à des concentrations comprises entre 0,6 et 32 mg/L (moyenne = 5,8 mg/L). Enfin, dans une dernière étude incluant 133 travailleurs d'une usine de fabrication de chlordécone, 76 individus présentaient des troubles cliniques dus à ce pesticide. Chez ces personnes, la concentration moyenne de chlordécone dans le sang était de 2,53 mg/L alors que chez les 57 individus ne présentant pas de troubles, la concentration moyenne était de 0,6 mg/L.

- Multignier et al. ont rapporté une étude qui montre que la concentration plasmatique minimale de chlordécone associée à la présence d'un symptôme toxique clinique serait de 1 mg/L alors que pour des concentrations plasmatiques inférieures à 0,5 mg/L, aucun trouble ne serait décelable (Multignier et al. 2007).

Au total : à notre connaissance et en excluant une étude portant sur des personnes résidant à proximité d'une usine de fabrication de chlordécone (il a été mis en évidence de 0,005 à 0,033 mg de chlordécone par L de sang dans cette étude), il n'a pas été décrit d'étude d'exposition à la chlordécone dans la population générale. Dans un cadre d'exposition professionnelle à la

chlordécone, des concentrations sanguines (ou plasmatiques ou sériques), de l'ordre du mg/L voire de quelques mg/L semblent compatibles avec la survenue d'effets toxiques.

Dicofol :

Le dicofol se métabolise, chez l'Homme, en acide 4,4'-dichlorobenzilique (DCBA) et en acide 4,4'-dichlorodiphénylacétique (Deshmukh et al. 1987) (Figure 24).

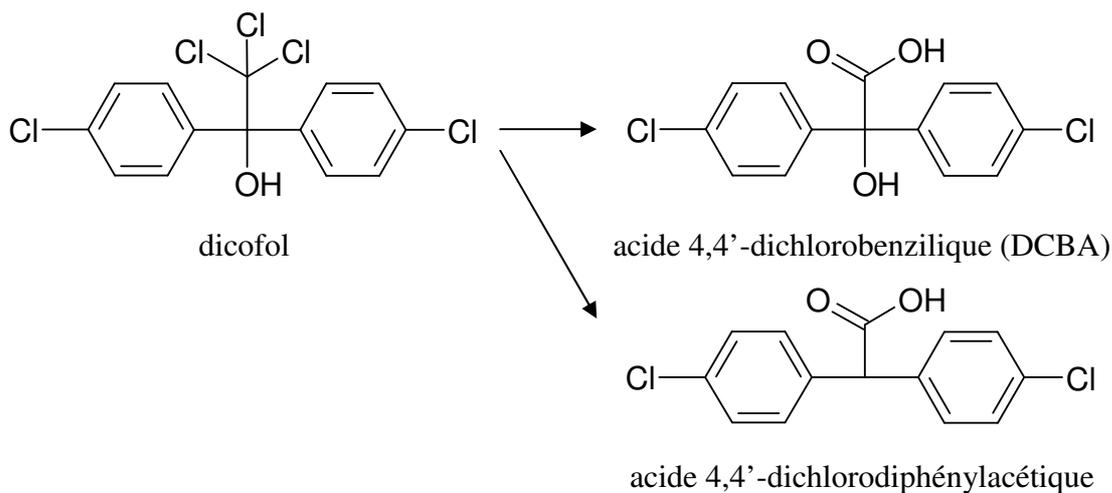


Figure 24 : Formules semi-développées du dicofol et de ses métabolites

- Le DCBA a été décrit comme un marqueur urinaire d'exposition de travailleurs au dicofol mais pourrait être aussi un marqueur d'exposition à un autre pesticide, le chlorobenzilate (Nigg et al. 1991). Les auteurs ont présenté des quantités urinaires de DCBA chez quatre travailleurs exposés au dicofol. Ces quantités urinaires étaient comprises entre 18,8 µg/jour et 41,6 µg/jour. La t_{1/2} d'élimination urinaire moyenne a été estimée à 6,9 jours.

- Il a été décelé une concentration de dicofol de 1,1 µg/L dans le sérum d'un garçon de 12 ans prélevé trois semaines après une chute de vélo dans une flaque de dicofol commercial (470 g/L). De façon surprenante, il n'avait pas été détecté de dicofol dans le sérum de l'enfant, une semaine après la chute (http://www.inchem.org/documents/pds/pds/pest81_e.htm#1.5 page consultée le 17/10/2008).

- Il a été décrit 1,95 et 19,29 mg de dicofol par litre de sang, dans deux cas d'intoxications mortels au dicofol (Garcia-Repetto et al. 1998).

Au total : un métabolite urinaire du dicofol (DCBA) a été décrit dans un cadre d'exposition professionnelle à des concentrations que l'on peut estimer à environ 10-30 µg/L d'urine (si on estime qu'une diurèse classique est de 1,5 L/jour). Dans des cas d'intoxications mortelles, le dicofol a été mis en évidence, dans du sang, à des concentrations voisines de 2 et 20 mg/L.

DDT (dichlorodiphényltrichloroéthane) :

Le DDT commercial grade technique est composé de trois isomères : le p,p'-DDT (85%), le o,p'-DDT (15%) et le o,o'-DDT (traces). Le DDT est dégradé dans l'environnement en composés plus stables, incluant le 1,1'-(2,2-dichloroéthénylidène)-bis[4-chlorobenzène] (DDE) et le 1,1'-dichloro-(2,2-bis(p-chlorophényl)éthane (DDD) (Figure 25).

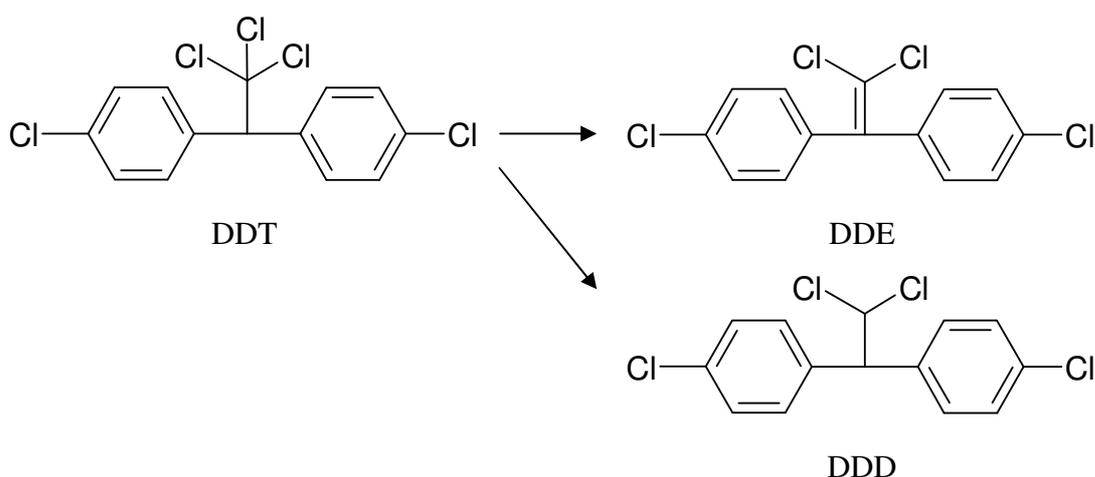


Figure 25 : Formules semi-développées du DDT, du DDE et du DDD

Tous ces composés sont très persistants dans l'environnement et peuvent être retrouvés dans le sol, l'air et l'eau. La t1/2 de biodégradation du DDT dans le sol varie de 2 à 15 ans. Le DDT est métabolisé en DDE après pénétration dans l'organisme. Le DDE est plus persistant dans l'organisme que le DDT et les concentrations en DDT et en DDE augmentent avec l'âge des individus (phénomène d'accumulation ?) (Third national report on human exposure to environmental chemicals. <http://www.cdc.gov/ExposureReport/pdf/thirdreport.pdf>. page consultée le 14/10/2008).

- Selon le Centers for Disease Control, organisme américain qui centralise des études portant sur la population générale américaine âgée de plus de 12 ans, il est décrit, en appliquant le 95^{ème} percentile, des concentrations sériques de p,p'-DDT de 0,184 ng/g de sérum (ou

26,5 ng/g de lipides, n = 2305 individus), de p,p'-DDE de 15,4 ng/g de sérum (ou 2320 ng/g de lipides, n = 2298) et de o,p'-DDT inférieur à la limite de détection (17,4 ng/g de lipide) (campagne 2001-2002, Third national report on human exposure to environmental chemicals. <http://www.cdc.gov/ExposureReport/pdf/thirdreport.pdf>. page consultée le 14/10/2008). En appliquant le 50^{ème} percentile, la concentration de p,p'-DDE était de 1,57 ng/g de sérum.

- Botella et al. ont publié une étude portant sur l'exposition environnementale aux organochlorés et en particulier au DDT, de 200 femmes ménopausées (âge moyen 53 ans) du sud de l'Espagne (Botella et al. 2004) où ces pesticides ont été beaucoup utilisés dans cette région dans les années 1960. Les résultats de dosages dans les 200 sérums figurent dans le Tableau 8.

Tableau 8 : Concentrations de DDT et de son métabolite dans le sérum de femmes issues de la population générale

	Moyenne (µg/L)	Maximum (µg/L)	Résultats > LDD (%)
o,p'-DDT	1,35	10,12	24,5
p,p'-DDT	3,15	16,5	76,5
p,p'-DDE	8,11	80,27	100

Les auteurs ont rapporté une étude qui précise que le lait maternel constitue la principale voie par laquelle le p,p'-DDT et ses métabolites sont éliminés de l'organisme. Pour ces auteurs, le rapport de concentrations entre p,p'-DDT et p,p'-DDE donnerait une indication sur l'ancienneté de l'exposition. Si ce rapport est faible, l'exposition est lointaine (pas d'autre précision mais à titre d'exemple, les auteurs ont précisé qu'un rapport de 0,17 suggérait que l'exposition était lointaine) ; *a contrario*, si ce rapport est élevé (pas d'autre précision), le contact est récent.

Au total : le DDT (pesticide interdit de commercialisation en France depuis 1971 mais particulièrement rémanent) et son principal métabolite (p,p'-DDE) sont présents dans le sang de la population générale. Leurs concentrations sériques, qui augmentent avec l'âge, peuvent être exprimées par rapport aux lipides. Les concentrations sanguines du métabolite principal sont comprises entre moins de 1 µg/L et quelques dizaines de µg/L.

Dieldrine :

La dieldrine est un pesticide en tant que tel. Elle peut aussi provenir de la dégradation de l'aldrine dans l'environnement ou dans l'organisme (Figure 26). La t1/2 d'élimination de la dieldrine dans l'organisme est d'environ 1 an (<http://www.cdc.gov/ExposureReport/pdf/thirdreport.pdf>. page consultée le 14/10/2008).

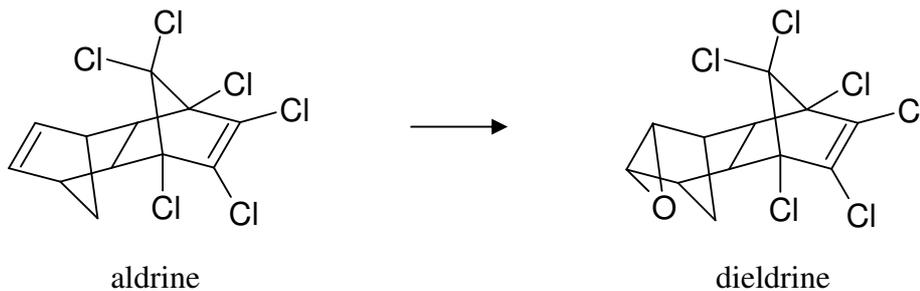


Figure 26 : Formules semi-développées de l'aldrine et de la dieldrine

- Selon un organisme américain qui centralise des études portant sur la population générale américaine âgée de plus de 12 ans (Centers for Disease Control), il est décrit une concentration sérique de dieldrine, au 95^{ème} percentile, de 0,146 ng/g de sérum dans une population de 2159 individus (campagne 2001-2002, Third national report on human exposure to environmental chemicals (<http://www.cdc.gov/ExposureReport/pdf/thirdreport.pdf>. page consultée le 14/10/2008). Dans cette même étude, à partir de 2275 sérums, la concentration d'aldrine au 95^{ème} percentile était inférieure à 5,94 ng/g de lipides, limite de détection de la méthode.

- Dans l'étude déjà citée de Botella et al. portant sur l'exposition environnementale aux organochlorés de 200 femmes ménopausées (âge moyen 53 ans) du sud de l'Espagne, la dieldrine a été détectée dans 47 % des échantillons de sérum, à une concentration moyenne de 1,21 µg/L et une concentration maximale de 6,35 µg/L (Botella et al. 2004).

Au total : dans la population générale, la dieldrine semble être présente dans le sang mais à des concentrations n'excédant pas 10 µg/L.

Endosulfan :

L'endosulfan est un mélange d'isomères α et β . Dans les formulations commerciales, la teneur est de 64 à 67 % pour l'endosulfan α et de 29 à 32 % pour l'endosulfan β . Chez les mammifères, l'endosulfan est métabolisé en composés plus hydrosolubles, c'est à dire majoritairement en endosulfan sulfate, en endosulfan éther et en endosulfan diol (Figure 27).

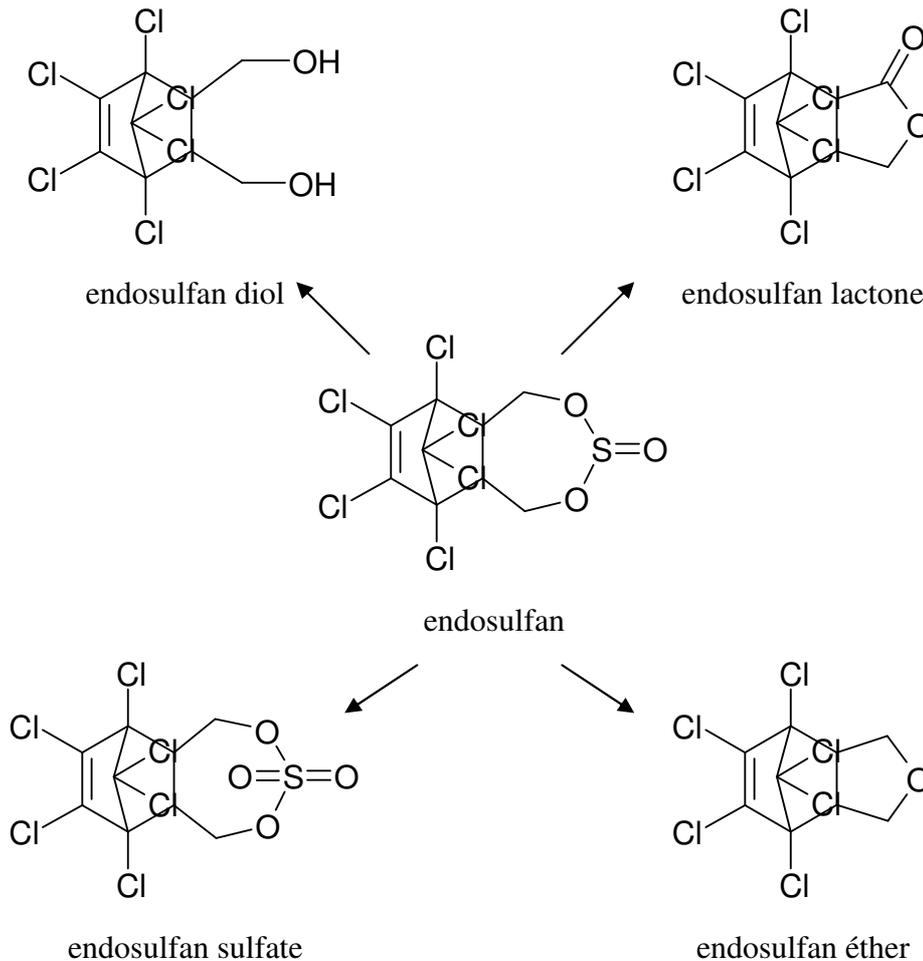


Figure 27 : Formules semi-développées de l'endosulfan et de ses métabolites

- Les $t_{1/2}$ d'élimination plasmatiques sont de 24 heures pour l'endosulfan α et de 60 heures pour l'endosulfan β (Baselt 2004).

- Cerillo et al. ont décrit des concentrations d'endosulfan et de ses métabolites dans 200 échantillons de sang de cordon d'enfants nés de femmes non exposées professionnellement et résidant dans le sud de l'Espagne (Cerillo et al. 2005). Les concentrations moyennes étaient inférieures à 10 $\mu\text{g/L}$ pour la somme des endosulfans α et β et inférieures à 25

µg/L pour l'ensemble des métabolites. Le Tableau 9 reprend plus précisément les résultats de cette étude.

Tableau 9 : Concentrations d'endosulfan et de ses métabolites dans le sang de cordon d'enfants nés de femmes non exposées professionnellement

Endosulfan	Concentration d'endosulfan dans le sang de cordon (µg/L)		
	Moyenne	Médiane	Maximum
α	3,34	1,56	60,25
β	2,77	2,00	14,91
Éther	1,43	0,81	8,64
Lactone	3,88	2,07	83,89
Diol	13,23	9,62	83,32
Sulfate	2,82	1,20	36,36

Ces molécules ont été aussi retrouvées dans le lait maternel, le placenta et le tissu adipeux.

- Dans l'étude déjà citée de Botella et al. portant sur l'exposition aux pesticides organochlorés dont l'endosulfan, de 200 femmes ménopausées (âge moyen 53 ans) du sud de l'Espagne (Botella et al. 2004), les concentrations moyennes étaient inférieures à 10 µg/L pour la somme des endosulfans α et β et inférieures à 20 µg/L pour l'ensemble des métabolites. Les résultats des analyses de sérum sont présentés dans le Tableau 10.

Tableau 10 : Concentrations d'endosulfan et de ses métabolites dans le sérum de femmes issues d'une région du sud de l'Espagne où les organochlorés ont été très employés

Endosulfan	Concentration d'endosulfan dans le sérum (µg/L)	
	Moyenne (µg/L)	Maximum (µg/L)
α	1,72	7,27
β	7,66	10,12
Éther	1,66	12,77
Lactone	0,76	3,03
Diol	12,81	180,37
Sulfate	2,01	8,47

- Martinez Vidal et al. ont présenté une méthode de dosage de l'endosulfan et de ses métabolites dans des urines de 9 travailleurs exposés (Martinez Vidal et al. 1998). L'endosulfan a été utilisé par ces opérateurs entre 2 et 5 h le jour précédent le prélèvement pour une

partie d'entre eux (n=4) et une semaine auparavant pour l'autre partie (n=5). Les concentrations urinaires étaient comprises entre 84 et 894 ng/L pour l'endosulfan α (8 urines sur 9 > LDD : 9 ng/L), entre 169 et 896 ng/L pour l'endosulfan β (5 urines sur 9 > LDD : 18 ng/L), entre 72 et 125 ng/L pour l'endosulfan éther (3 urines sur 9 > LDD : 6 ng/L), 222 et 428 ng/L pour l'endosulfan lactone (2 urines sur 9 > LDD : 9 ng/L) et 516 ng/L d'endosulfan sulfate (1 urine sur 9).

- Lors d'intoxications aiguës avec ce pesticide, il a été retrouvé des concentrations comprises entre 0,29 et 0,67 mg d'endosulfan (somme des 2 isomères) /L de sang, chez 5 individus ayant survécu (Baselt 2004). Lors de 8 intoxications mortelles à l'endosulfan, les concentrations postmortem sanguines étaient comprises entre moins de 0,1 et 30 mg/L et les concentrations urinaires pouvaient atteindre 3 mg/L.

Au total : chez des personnes non exposées professionnellement, chaque composé (endosulfan et ses métabolites) peut éventuellement être présent dans le sang ou le sérum, à des concentrations variant de 1 μ g/L à quelques μ g/L. A la suite d'expositions professionnelles, chaque composé (endosulfan et ses métabolites) peut éventuellement être retrouvé dans les urines, à des concentrations inférieures à 1 μ g/L. Enfin, à la suite d'intoxications aiguës, il a été mis en évidence des concentrations d'endosulfan pouvant atteindre 30 mg/L dans le sang et 3 mg/L dans les urines.

Heptachlore :

Dans l'organisme, l'heptachlore est métabolisé en heptachlore epoxyde (Figure 28). Ce métabolite demeure plusieurs mois, voire plusieurs années dans l'organisme.

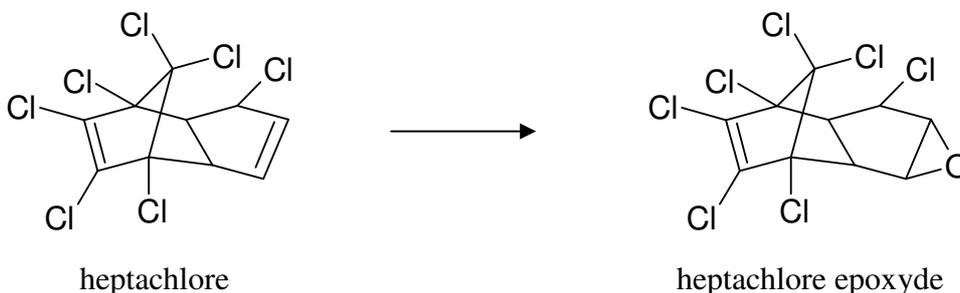


Figure 28 : Formule semi-développée de l'heptachlore et de son métabolite

- Selon le Centers for Disease Control, il a été rapporté une concentration sérique d'heptachlore epoxyde au 95^{ème} percentile de 0,153 ng/g de sérum (campagne 2001-2002),

dans une population de 2259 individus âgés de plus de 12 ans (Third national report on human exposure to environmental chemicals. <http://www.cdc.gov/ExposureReport/pdf/thirdreport.pdf>. page consultée le 14/10/2008).

Hexachlorobenzène (ou HCB) :

Plusieurs études indiquent que la concentration d'HCB dans le tissu adipeux augmente parallèlement à l'âge des individus. L'HCB se métabolise en pentachlorophénol, 2,4,6-trichlorophénol et 2,4,5-trichlorophénol (Figure 29), molécules présentes dans les urines. Toutefois, ces métabolites n'étant pas spécifiques (cf. Tableau 7), la mesure de l'HCB dans le sérum est un meilleur indicateur, que ces 3 métabolites, d'une exposition à l'HCB.

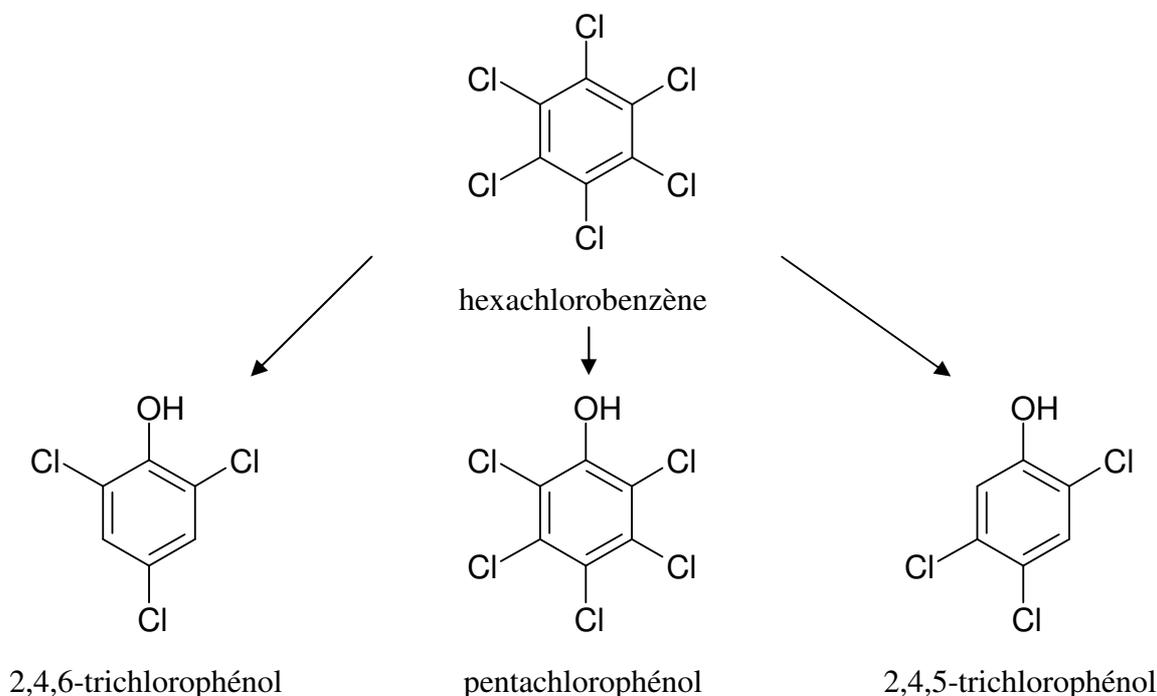


Figure 29 : Formule semi-développée de l'hexachlorobenzène et de ses métabolites

- Le Centers for Disease Control américain a mis en place l'analyse d'HCB dans le sang et a appliqué cette analyse à la population générale américaine (Third national report on human exposure to environmental chemicals. <http://www.cdc.gov/ExposureReport/pdf/thirdreport.pdf>. page consultée le 14/10/2008). Dans les campagnes d'analyse 1999-2000 et 2001-2002, il n'a pas été détecté d'HCB dans le sérum de la totalité des 3979 individus inclus dans l'étude (LDD de 118 puis de 31,4 ng/g de lipides soit environ 0,7 puis 0,2 µg/L, respectivement).

- Becker et al. ont présenté une étude sur l'imprégnation de polluants dans le sang d'individus âgés de 18 à 69 ans de la population générale allemande (Becker et al. 2002). L'HCB a été détecté et quantifié (LDQ : 0,1 µg/L) dans le sang de 2651 personnes sur 2823 personnes prélevées (93,9 % > LDQ). La concentration maximale était de 56 µg/L, la concentration moyenne était de 0,8 µg/L (si concentration < LDQ ; valeur attribuée : LDQ/2) et la concentration au 95^{ème} percentile était de 2,5 µg/L. Les auteurs ont mis en évidence que la concentration sanguine d'HCB augmentait avec l'âge des individus : concentration moyenne d'HCB chez les 18-25 ans (n=358) : 0,2 µg/L ; chez les 36-45 ans (n=615) : 0,6 µg/L ; chez les 66-69 ans (n=147) : 2,0 µg/L.

Au total : les deux études précitées montrent des résultats qui semblent divergents (divergences liées à des problèmes de LDD et LDQ non comparables ?) : l'étude américaine n'a pas mis en évidence d'HCB dans le sérum de 3979 américains de la population générale tandis que l'étude allemande fait état de la présence d'HCB à des concentrations quantifiables, dans 94 % d'échantillons sanguins de la population générale allemande. Dans cette dernière étude, les concentrations sanguines d'HCB varient de quelques µg/L à plus de 50 µg/L.

Lindane :

Bien qu'interdit en agriculture en France depuis 1998 (en Allemagne de l'ouest depuis 1978), le lindane (Figure 30) figurait encore dans le VIDAL 2007 comme constituant d'une crème antiparasitaire prescrite dans le traitement de la gale.

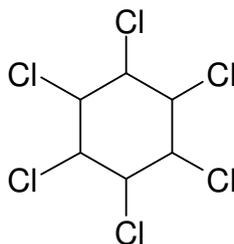


Figure 30 : Formule semi-développée du lindane

Le lindane est l'isomère γ de l'hexachlorocyclohexane (HCH). Il existe d'autres isomères de l'HCH, à savoir, α , β et δ , mais seul le lindane possède une activité insecticide. Les autres isomères sont utilisés comme fongicide ou pour la synthèse d'autres composés. L'HCH grade technique contient les quatre isomères, l'isomère α étant majoritaire. Le lindane est produit à partir du HCH

technique : pour 150 kg de lindane, le procédé produit 850 kg de déchets constitués principalement des autres isomères. Le lindane et les autres isomères sont majoritairement métabolisés en chlorophénols : 2,4,6-trichlorophénol, 2,4,5-trichlorophénol et 2,3,5-trichlorophénol. Le β -HCH a une t1/2 d'élimination dans le sang de 7 ans, tandis que la t1/2 du lindane est de 20 h seulement (Third national report on human exposure to environmental chemicals. <http://www.cdc.gov/ExposureReport/pdf/thirdreport.pdf>. page consultée le 14/10/2008).

- Dans la population générale américaine (n=2280 personnes), la concentration de lindane dans le sérum au 95^{ème} percentile, reste inférieure à la limite de détection de la méthode, soit 10,5 ng/g de lipides ou environ 0,06 μ g/L (Third national report on human exposure to environmental chemicals. <http://www.cdc.gov/ExposureReport/pdf/thirdreport.pdf>. page consultée le 14/10/2008).

- Selon le guide BIOTOX, les concentrations plasmatiques de lindane restent inférieures à 0,1 μ g/L dans la population générale (Pillière et Conso 2007).

- Becker et al. ont présenté une étude sur l'imprégnation de polluants dans le sang d'individus de la population générale allemande (Becker et al. 2002). Le lindane a été détecté et quantifié (LDQ : 0,1 μ g/L) dans le sang de 5,2 % des 2823 personnes prélevées (individus âgés de 18 à 69 ans). La concentration maximale était de 4,7 μ g/L, la concentration moyenne était inférieure à 0,1 μ g/L (si concentration < LDQ ; valeur attribuée : LDQ/2) et la concentration au 98^{ème} percentile était de 0,15 μ g/L.

- Selon Botella et al. (étude déjà citée), le lindane était présent dans 54,5 % d'échantillons de sérum provenant de 200 femmes ménopausées (âge moyen 53 ans) du sud de l'Espagne (Botella et al. 2004). Dans ces sérums, la concentration moyenne de lindane était de 1,53 μ g/L et la concentration maximale de 12,77 μ g/L, donc nettement plus élevées que dans la population générale allemande.

- Les anglais ont fixé une concentration de référence limite de lindane dans le plasma pour des travailleurs exposés au lindane à 70 nmoles/L (soit environ 20 μ g/L). Une commission allemande sur le travail a fixé un seuil identique (20 μ g/L soit environ 3300 ng/g de lipides) (Third national report on human exposure to environmental chemicals. <http://www.cdc.gov/ExposureReport/pdf/thirdreport.pdf>. page consultée le 14/10/2008).

- Une concentration post-mortem de 1600 μ g de lindane /L de sang a été rapportée chez une femme à la suite de l'ingestion volontaire d'une formulation (quantité inconnue) contenant 19 % de ce pesticide. Il a été retrouvé 1300 μ g de lindane /L de sang chez un homme qui avait ingéré 60 mL d'une lotion à base de lindane à 1 %, le jour de son admission à l'hôpital (Baselt 2004). Son décès fut prononcé 7 jours plus tard.

Au total : La concentration plasmatique de lindane pourrait ne pas excéder 0,1 µg/L dans la population générale. Ceci n'est toutefois plus vérifié lorsque cette population est domiciliée dans une région où ce produit a été massivement utilisé. Dans ce dernier cas, la concentration sérique moyenne est plus de 10 fois supérieure et peut même atteindre plus de 100 fois cette valeur. A la suite d'intoxications aiguës létales, des concentrations sanguines de plus de 1000 µg/L ont été rapportées.

Pentachlorophénol :

Le pentachlorophénol (PCP ; Figure 31) n'est pas une molécule aussi persistante que les autres organochlorés dans l'environnement.

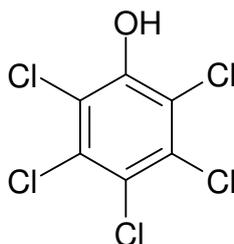


Figure 31 : Formule semi-développée du pentachlorophénol

Le PCP est un pesticide à part entière, mais il peut aussi provenir de la dégradation de composés organochlorés comme l'hexachlorocyclohexane ou l'hexachlorobenzène (<http://www.cdc.gov/ExposureReport/pdf/thirdreport.pdf>, page consultée le 14/10/2008). Le PCP est peu métabolisé et est éliminé de l'organisme relativement rapidement sur une période qui se compte en heures voire en quelques jours. La t_{1/2} d'élimination plasmatique du PCP pourrait être comprise entre 13 et 19 jours (Baselt 2004). Une partie du PCP peut se métaboliser en tetrachlorohydroquinone qui est éliminée minoritairement sous forme conjuguée notamment avec l'acide glucuronique.

- Selon le Centers for Disease Control, la concentration urinaire de PCP au 95^{ème} percentile serait de 1,94 µg/L dans une population de 2528 individus âgés de 6 à 59 ans (campagne 2001-2002) (Third national report on human exposure to environmental chemicals. <http://www.cdc.gov/ExposureReport/pdf/thirdreport.pdf>, page consultée le 14/10/2008). Les

concentrations obtenues dans cette étude sont approximativement deux fois plus faibles que celles obtenues en appliquant le même percentile dans une population générale allemande de 18 à 69 ans.

- Treble et Thompson ont publié des concentrations de PCP dans les urines de 24 h de 69 individus non exposés à cette molécule et habitant en milieu urbain et rural de la province de Saskatchewan au Canada (Treble et Thompson 1996). Les concentrations présentées étaient les suivantes : moyenne 0,75 µg/L, médiane 0,5 µg/L, maximale 3,6 µg/L. 65 urines présentaient des concentrations détectables (supérieures à 0,05 µg/L) et parmi celles-ci, 56 ne dépassaient pas 1 µg/L.

- Des concentrations comprises entre 11,3 et 118 mg/L de sérum et entre 0,02 et 17,5 mg/L d'urine ont été observées à la suite d'intoxications aiguës au PCP (Baselt 2004). Les concentrations de PCP rapportées lors de 8 décès variaient de 39 à 173 mg/L de sang et de 28 à 520 mg/L d'urine.

Au total : le PCP est non seulement un pesticide commercial mais aussi un produit de dégradation de plusieurs pesticides (hexachlorocyclohexane, hexachlorobenzène). Les concentrations retrouvées dans l'urine de la population générale n'excèdent pas 5 µg/L. Lors d'intoxications aiguës, le PCP était présent à des concentrations sériques comprises entre une dizaine et une centaine de mg/L et à des concentrations plutôt plus faibles dans l'urine. A la suite d'intoxications mortelles, il a été rapporté des concentrations de PCP de plusieurs dizaines de mg/L dans le sang et dans l'urine.

Sous-partie 5 : Acides phénoxyalcanoïques et dérivés

Ces molécules sont utilisées pour leurs propriétés herbicides à action systémique aussi bien pour des usages professionnels que domestiques. Ces herbicides sont aussi appelés chlorophénoxyacides, auxines de synthèse ou encore phytohormones. Ces molécules possèdent un ou plusieurs atomes de chlore sur un cycle phényle et une fonction acide. D'autres molécules comme le triclopyr peuvent être associées à cette famille, même si pour cette dernière molécule, le cycle phényle est remplacé par un cycle pyridine.

Nous rapportons ici quelques données de la littérature utilisables comme valeurs indicatives :

2,4-D (acide 2,4-dichlorophénoxyacétique) :

Le 2,4-D possède un métabolite quantitativement mineur, le 2,4-dichlorophénol (Figure 32). Ce dernier peut aussi résulter du métabolisme ou de la synthèse de plusieurs autres composés puisqu'il s'agit d'un intermédiaire de formulation d'insecticides, d'herbicides, de conservateurs, d'antiseptiques, de désinfectants, ... Il ne s'agit donc pas d'un marqueur spécifique. Préalablement au dosage du 2,4-D, certains auteurs conseillent d'hydrolyser les urines afin de rompre les conjugaisons, notamment avec l'acide glucuronique.

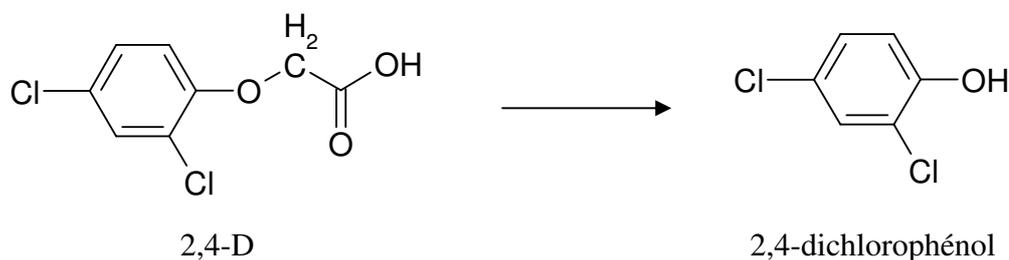


Figure 32 : Formule semi-développée du 2,4-D et de son métabolite

- Le 2,4-D serait éliminé majoritairement sous forme inchangée ou glucuroconjugée dans les urines, avec une t_{1/2} d'élimination comprise entre 10 et 33 heures. Selon le Centers for Disease Control, la concentration urinaire de 2,4-D au 95^{ème} percentile chez 2413

individus (campagne 2001-2002), était de 1,27 µg/L (Third national report on human exposure to environmental chemicals. <http://www.cdc.gov/ExposureReport/pdf/thirdreport.pdf>. page consultée le 14/10/2008).

- Selon Hines et al., les t_{1/2} d'élimination urinaire du 2,4-D sont variables d'une étude à une autre (Hines et al. 2003). Ainsi, dans une première étude portant sur 6 volontaires humains chez qui une dose a été administrée par voie intraveineuse, 100 % de cette dose étaient éliminés dans les 120 h (t_{1/2} de 13 h). Après une exposition cutanée, une deuxième étude mentionne que seulement 5,8 % de la dose sont éliminés dans les 120 h tandis qu'au cours d'une troisième étude utilisant la voie cutanée, 4,5 % de la dose sont éliminés dans les urines en 144 h (t_{1/2} de 39,5 h). Une quatrième étude portant sur une unique dose orale administrée à un humain, a fait état de l'élimination de 75 % de la dose sous forme inchangée après 96 h. Une cinquième étude portant sur une prise orale volontaire par 5 personnes, a établi qu'en moyenne 95,1 % de la dose étaient éliminés dans les urines (délai non précisé), majoritairement sous forme inchangée (82,3 %) et dans une moindre proportion sous forme conjuguée (12,8 %). La t_{1/2} d'élimination urinaire moyenne a été évaluée à 17,7 h alors qu'elle était de 35 à 48 h chez 26 individus exposés professionnellement. Les auteurs ont donc estimé que la t_{1/2} d'élimination urinaire du 2,4-D était comprise entre 13 h et plus de 40 h suivant la formulation et la voie d'exposition.

- Alexander et al. ont dosé le 2,4-D dans les urines de travailleurs exposés une journée (préparation de formulations, pulvérisateur à rampe et surfaces traitées de 4 à 110 hectares), ainsi que dans les urines des conjoint(e)s et des enfants de ces travailleurs (Alexander et al. 2007). Les résultats de cette étude présentés dans le Tableau 11 (limite de détection : 0,5 µg/L), indiquent que chez les applicateurs, les concentrations urinaires les plus élevées sont observées le lendemain et le surlendemain des applications. Trois jours après l'application, les concentrations urinaires diminuent, mais restent encore importantes. Selon les auteurs, la concentration maximale urinaire de 2,4-D intervient le lendemain de l'application. Les observations faites lors de l'étude ont montré que les enfants ont plus secondé les applicateurs que ne l'ont fait les conjoints. Cela peut expliquer la différence d'évolution des concentrations urinaires de 2,4-D entre les enfants (augmentation parallèle aux applicateurs) et les conjoints (stagnation).

Tableau 11 : Evolution des concentrations de 2,4-D dans les urines de travailleurs exposés et de leur famille à la suite d'un jour de traitement au 2,4-D

	Jour de l'étude	Applicateurs (µg/L)	Epoux(ses) (µg/L)	Enfants (µg/L)
Pré-application	Effectif	n=34	n=34	n=53
	Médiane	2,1	<LDD	1,5
	Range	<LDD-230,9	<LDD-20,4	<LDD-53,2
Application	Effectif	n=34	n=34	n=53
	Médiane	21,3	<LDD	1,8
	Range	<LDD-452,6	<LDD-15,9	<LDD-336,2
Lendemain	Effectif	n=34	n=34	n=52
	Médiane	73,1	1,2	2,9
	Range	1,5-1856,0	<LDD-20,0	<LDD-640,4
Surlendemain	Effectif	n=34	n=34	n=52
	Médiane	80,2	1,3	3,4
	Range	0,5-2236,0	0,5-24,9	0,5-263,3
3 jours après	Effectif	n=33	n=33	n=48
	Médiane	34,3	0,8	3,0
	Range	0,5-1529,2	0,5-15,9	0,5-97,9

- Garry et al. ont décrit des concentrations urinaires de 2,4-D chez des travailleurs exposés et chez des témoins non exposés (pas de pesticides utilisés depuis au moins 1 an) (Garry et al. 2001). Dans les urines des 24 individus exposés, il a été décelé entre moins de 0,57 et 1700 µg/L de 2,4-D. Parmi ces travailleurs, plusieurs populations ont été définies : vaporiseur manuel avec sac à dos, vaporiseur mécanique, vaporiseur dans une cabine fermée et vaporiseur aérien (hélicoptère ou autre). La population la plus exposée était la population utilisant le sac à dos (n=7) : moyenne de 453,6 µg/L (valeurs extrêmes : 28 à 1700 µg/L). A l'opposé, la population la moins exposée était la population qui a utilisé une cabine fermée (n=5) : moyenne de 17,6 µg/L (valeurs extrêmes : 0,85 à 58 µg/L). Parmi les 15 individus témoins, il a été détecté du 2,4-D dans les urines de trois d'entre eux, à des concentrations comprises entre 0,86 et 1,8 µg/L. Dans cette étude, l'analyse a été conduite dans le « premier jet d'urine », recueilli le lendemain matin de l'application. Cette stratégie était en adéquation avec la t1/2 d'élimination rapportée par ces auteurs (12 à 33 h).

- Au cours d'intoxications aiguës non mortelles, il a été rapporté des concentrations de 2,4-D comprises entre 370 et 1770 mg/L de plasma et de 1900 mg/L d'urine (Baselt 2004). Dans 5 cas d'intoxications mortelles, il a été décrit des concentrations de 2,4-D comprises entre 58 et 826 mg/L de sang et entre 111 et 670 mg/L d'urine (dose létale estimée à 28 g). Les concentrations sanguines et urinaires rencontrées dans les cas d'intoxications non mortelles semblent donc se superposer à celles décrites dans les cas d'intoxications mortelles.

Au total : le 2,4-D est le biomarqueur principal d'une exposition à ce pesticide. Il peut toutefois être mis en évidence dans les urines de personnes vivant dans l'entourage de travailleurs exposés et de personnes supposées non exposées à ce pesticide. Si chez les personnes vivant dans l'entourage de travailleurs exposés et en particulier les enfants, les concentrations urinaires de 2,4-D peuvent être non négligeables (quelques dizaines à quelques centaines de µg/L), en revanche, ces concentrations sont très faibles (proches d'1 µg/L) chez les personnes supposées non exposées. Dans le cadre d'activités professionnelles, il a été mis en évidence des concentrations urinaires de 2,4-D pouvant atteindre plusieurs centaines de µg/L. Lors d'intoxications aiguës létales ou non, le 2,4-D est retrouvé dans le sang et dans les urines à des concentrations comprises entre 100 et plus de 1000 mg/L.

2,4-MCPA (acide 4-chloro-2-méthylphénoxyacétique) :

La formule semi-développée du 2,4-MCPA est présentée dans la Figure 33.

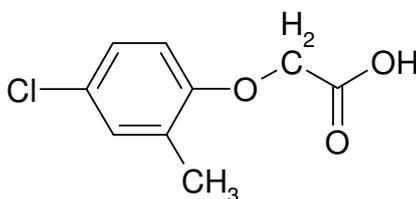


Figure 33 : Formule semi-développée du 2,4-MCPA

- van Ravenzwaay et al. ont décrit un métabolite urinaire du 2,4-MCPA, l'acide 4-chloro-2-hydroxyméthylphénoxyacétique (HMCPA) et mentionné une étude qui a fait état de t_{1/2} d'élimination urinaire de 2,4-MCPA et HMCPA, respectivement de 21,4 et 22,2 h chez des travailleurs exposés (données non publiées) (van Ravenzwaay et al. 2004).

- Kolmodin-Hedman et al. ont présenté des résultats d'élimination du 2,4-MCPA après administration de doses orale et cutanée à des volontaires (Kolmodin-Hedman et al. 1983 b) :

- après l'administration orale de 15 µg de 2,4-MCPA/kg de masse corporelle, la concentration plasmatique, maximale 1 h après la prise, était de 0,15 mg/L (moyenne calculée à partir de 5 individus). Le 2,4-MCPA était encore détectable dans le sérum 22 h après l'ingestion (LDD : 20 µg/L). Par cette voie, 40 % de la dose étaient éliminés dans les urines en 24 h. Chez un sujet, le taux de conjugaison était compris entre 56 et 73 % (nature de la conjugaison non précisée).

- Après une exposition cutanée sur les cuisses (plastron de papier de 10 cm² imprégné par 10 mL d'une solution d'un sel de 2,4-MCPA à 10 % dans l'eau), le 2,4-MCPA commençait à être détectable dans le plasma, après 1 à 3 h. La concentration plasmatique était maximale environ 24 h après l'exposition (de l'ordre de 0,12 mg/L en moyenne calculée à partir de 2 individus) et le 2,4-MCPA était encore détectable 55 h après. Le 2,4-MCPA commençait à être détectable dans les urines entre 0 et 3 h après l'exposition. L'élimination urinaire était maximale de 24 à 48 h après l'exposition et le 2,4-MCPA restait détectable dans ce milieu pendant 144 à 168 h. Les auteurs ont précisé toutefois qu'il existait une grande variabilité interindividuelle pour l'élimination urinaire du 2,4-MCPA. Selon ces auteurs, des concentrations urinaires de 2,4-MCPA de 50 µg/L étaient observées chez des travailleurs ayant manipulé le pesticide avec beaucoup de soins, tandis que des concentrations comprises entre 10000 et 15000 µg/L étaient observées à la suite d'une « mauvaise » manipulation. Ils en ont conclu que toute concentration urinaire inférieure ou égale à 500 µg/L correspondait à une manipulation satisfaisante. Dans le cas du suivi d'une exposition au 2,4-MCPA, les auteurs ont conseillé d'effectuer un recueil d'urine le lendemain matin suivant la fin de l'exposition et une correction par la densité de l'urine afin de compenser des différences de diurèse.

- Il a été décrit des concentrations médianes de 2,4-MCPA de 310 µg/L [valeurs extrêmes : <50 µg/L (LDD) à 3700 µg/L] dans les urines de 24 agriculteurs (utilisant notamment ce pesticide, sans autre précision) et de 1700 µg/L (valeurs extrêmes : 480 à 12200 µg/L) dans les urines de 9 professionnels en charge de pulvériser le produit (Kolmodin-Hedman et al. 1983 a). Pour la détermination de cette médiane, seules les plus fortes concentrations observées pour chaque individu ont été retenues, sur la base des recueils urinaires suivants : avant le début du travail, au milieu du premier jour d'exposition, à la fin de l'exposition du premier jour, le lendemain matin et enfin, les matins suivants pendant et après l'exposition, sur une durée d'une semaine. La t_{1/2} d'élimination urinaire a été estimée entre 12 h et 72 h.

- Turcant et al. ont évalué la t1/2 d'élimination sanguine à 24 h, lors d'une intoxication non mortelle au 2,4-MCPA associé à du mécoprop (Turcant et al. 2006). Ces auteurs précisent que la concentration plasmatique 2 h après l'ingestion était de 210 mg/L.

- A la suite d'une intoxication mortelle imputable au 2,4-MCPA, des concentrations de ce pesticide de 888 µg/g de sang cardiaque, de 578 µg/g de sang périphérique et de 52,2 µg/g d'urine, ont été décelées (Takayasu et al. 2008). Les auteurs ont, en outre, analysé le *p*-chloro-*o*-crésol (ou 4-chloro-2-méthylphénol), un métabolite du 2,4-MCPA dans l'eau ou le sol. Ce métabolite a été retrouvé aux concentrations de 2,16 µg/g de sang cardiaque, de 1,92 µg/g de sang périphérique et de 0,240 µg/g d'urine.

- Une autre intoxication mortelle due notamment au 2,4-MCPA et au dichlorprop sera présentée dans la partie dédiée au dichlorprop (Ganière-Monteil et al. 2001). La t1/2 d'élimination du 2,4-MCPA était de 10 h, dans le cas décrit.

- Blanchet et al. ont présenté un cas d'intoxication mortelle à un herbicide contenant du 2,4-D et du 2,4-MCPA (Blanchet et al. 2000). Les concentrations plasmatiques de 2,4-D et de 2,4-MCPA étaient respectivement égales à 700 et 750 mg/L, à l'admission en réanimation et à 370 et 340 mg/L au moment du décès (26 heures après l'admission). Les concentrations urinaires avant l'effondrement de la diurèse étaient égales à 420 et 310 mg/L et demeuraient proches de ces valeurs au moment du décès (440 et 310 mg/L).

Au total : il semblerait que le 2,4-MCPA soit le marqueur à doser en cas de suivi d'une exposition à ce pesticide. Dans le cadre d'expositions professionnelles, il a été décrit des concentrations urinaires de 2,4-MCPA s'échelonnant entre moins de 50 µg/L et 12000 µg/L. Des concentrations sanguines (sang total ou plasma ou sérum) et urinaires, comprises entre 50 et 900 mg/L, ont été décelées à la suite d'intoxications aiguës mortelles.

Dichlorprop :

La formule semi-développée du dichlorprop est présentée dans la Figure 34.

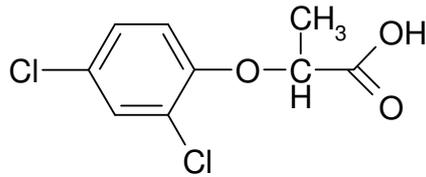


Figure 34 : Formule semi-développée du dichlorprop

- Des concentrations médianes de dichlorprop de 230 µg/L [valeurs extrêmes : <50 µg/L (LDD) à 1200 µg/L] et de 740 µg/L (valeurs extrêmes : 170 à 1600 µg/L) ont été observées dans les urines respectivement de 16 agriculteurs (utilisant notamment ce pesticide, sans autre précision) et de 6 professionnels en charge de pulvériser le produit (Kolmodin-Hedman et al. 1983 a). Pour la détermination de cette médiane, seules les plus fortes concentrations observées pour chaque individu ont été retenues, sur la base des recueils urinaires suivants : avant le début du travail, au milieu du premier jour d'exposition, à la fin de l'exposition du premier jour, le lendemain matin et enfin, les matins suivants pendant et après l'exposition sur une durée d'une semaine.

- A la suite d'un décès survenu 40 h après une intoxication avec un herbicide composé de 2,4-D et de dichlorprop, les concentrations respectives de ces deux herbicides dans le sang prélevé 24 h après l'intoxication étaient de 377 mg/L et de 175 mg/L (Ganière-Monteil et al. 2000).

- Ganière-Monteil et al. ont présenté une intoxication mortelle au dichlorprop, au 2,4-MCPA, et au sulfosate (Ganière-Monteil et al. 2001). Selon les auteurs, la patiente avait ingéré environ 12 g de dichlorprop, 12 g de 2,4-MCPA et 21 g de sulfosate. La concentration plasmatique de dichlorprop était de 283 mg/L (246 mg/L de 2,4-MCPA), 5 heures après l'ingestion. 11h30 après l'ingestion, elle était de 382 mg/L (324 mg/L de 2,4-MCPA) puis de 50 mg/L, 40 h après l'intoxication. La t_{1/2} d'élimination plasmatique du dichlorprop a été évaluée à 8 h.

Au total : Le dichlorprop est le marqueur à rechercher en cas d'exposition à ce pesticide. Il n'existe pas à notre connaissance de valeurs guides dans le sang de la population générale. Des concentrations de dichlorprop comprises entre 0,05 et 1,6 mg/L ont été observées dans des urines de travailleurs exposés à ce pesticide. Des concentrations sanguines (ou plasmatiques) de dichlorprop, comprises entre 175 et près de 400 mg/L ont été rapportées à la suite d'intoxications mortelles.

Mécoprop :

La formule semi-développée du mécoprop est présentée dans la Figure 35.

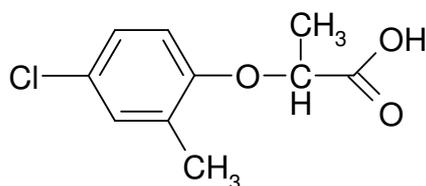


Figure 35 : Formule semi-développée du mécoprop

- Des concentrations médianes de mécoprop de 280 µg/L [valeurs extrêmes : <50 µg/L (LDD) à 1100 µg/L] et de 2000 µg/L (valeurs extrêmes : 250 à 3500 µg/L) ont été observées dans les urines respectivement de 9 agriculteurs utilisant ce pesticide (sans autre précision) et de 3 professionnels en charge de pulvériser le produit (Kolmodin-Hedman et al. 1983 a). Pour la détermination de cette médiane, seules les plus fortes concentrations observées pour chaque individu ont été retenues sur la base des recueils urinaires suivants : avant le début du travail, au milieu du premier jour d'exposition, à la fin de l'exposition du premier jour, le lendemain matin et enfin, les matins suivants pendant et après l'exposition, sur une durée d'une semaine.

- Turcant et al. ont décrit un cas d'intoxication bénigne au mécoprop avec une concentration plasmatique de 870 mg/L, associée à 240 mg/L de 2,4-D (Turcant et al. 2006). Dans un cas d'intoxication non mortelle, ces mêmes auteurs ont décrit des concentrations plasmatiques de 470 mg/L de mécoprop et de 210 mg/L de 2,4-MCPA. La t_{1/2} d'élimination plasmatique des deux molécules a été estimée à 24 h, dans ce dernier cas.

Au total : Le mécoprop est son propre marqueur d'exposition. Dans les urines de travailleurs exposés au mécoprop, ce pesticide a été retrouvé à des concentrations ne dépassant pas quelques mg/L. A la suite d'intoxications aiguës non mortelles, il a été rapporté des concentrations de mécoprop pouvant atteindre plusieurs centaines de mg/L de plasma.

Triclopyr :

Le triclopyr se métabolise en 3,5,6-trichloro-2-pyridinol (3,5,6-TCP) qui est également le métabolite du chlorpyriphos et du chlorpyriphos-méthyl (Figure 36). Certains auteurs conseillent de faire une hydrolyse des urines, préalablement à l'analyse afin de rompre les liaisons de conjugaison, notamment avec l'acide glucuronique.

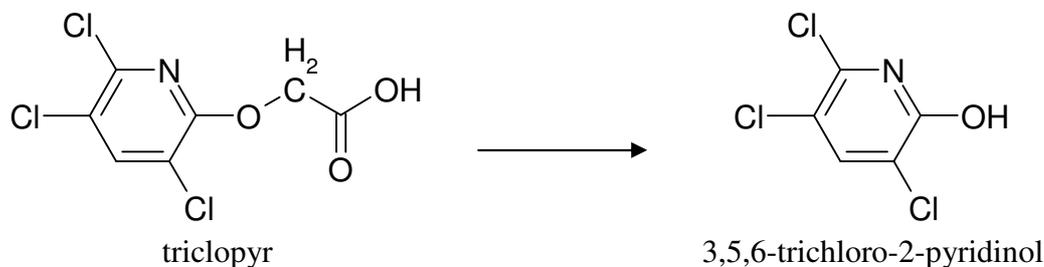


Figure 36 : Formule semi-développée du triclopyr et de son métabolite

- Pour Timchalk et al., chez l'Homme, le triclopyr est majoritairement éliminé sous sa forme inchangée dans les urines (Timchalk et al. 1997). Après administration orale, l'élimination présente une t_{1/2} finale de 5 h, quelle que soit la dose.

- Carmichael et al. ont publié une étude portant sur l'élimination du triclopyr après l'administration de doses orale et cutanée à des volontaires (Carmichael et al. 1989). Six individus ont reçu des doses orales et parmi eux, 5 ont également reçu des doses cutanées :

- après administration d'une dose orale (0,1 et 0,5 mg/kg), le triclopyr n'était pas détectable dans le sang avant 0,5 h. La concentration dans ce milieu était maximale 2 h après la prise (0,27 mg/L de sang pour une dose de 0,1 mg/kg et 1,44 mg/L de sang pour une dose de 0,5 mg/kg). Le triclopyr n'était plus détectable dans le sang au-delà de 24 et 48 h, après l'ingestion de doses respectives de 0,1 et 0,5 mg/kg. Deux demi-vies d'élimination plasmatique du triclopyr ont pu être établies : une première de 1,3 h et une deuxième de 5,0 h. Le triclopyr, éliminé majoritairement sous forme inchangée dans les urines, atteint sa concentration maximale dans ce milieu, dans les 6 premières heures qui suivent la prise. Chez 6 personnes ayant reçu 0,1 mg/kg de triclopyr, ce pesticide a été retrouvé en tant que tel dans l'urine d'une seule personne, au cours des 72 h suivant la prise. Après administration de 0,5 mg/kg, ce pesticide a été retrouvé dans les urines de 5 sujets sur 6. Dans ce cas, plus de 80 % de la dose administrée étaient éliminés dans les urines sous forme de triclopyr. Le 3,5,6TCP n'a pas été retrouvé à un niveau significatif dans les urines (<0,5 % de la quantité de triclopyr éliminée en 24h).

- Après administration d'une dose cutanée de 5 mg/kg, le triclopyr n'était pas détectable dans le sang avant 3 h. La concentration sanguine maximale (0,08 mg/L) a été

atteinte en 12 h. Le triclopyr n'était plus détectable au-delà de 72 h. Dans les urines, la concentration de ce pesticide était maximale entre 12 et 24 h après la prise. Ce pesticide est resté détectable dans ce milieu durant 84 à 96 h.

- Gosselin et al. ont étudié l'exposition de travailleurs au triclopyr (Gosselin et al. 2005). Parmi les 10 individus inclus dans l'étude, 8 ont appliqué le triclopyr en utilisant un pulvérisateur à dos et 2 en utilisant un tracteur. A compter du matin du 5^{ème} jour de traitement, les urines de 22 h ont été prélevées chez ces 10 travailleurs. Dans ces urines de 22 h, il a été retrouvé entre 1,04 et 12,98 mg de triclopyr (moyenne : 4,22 mg). En cas de monitoring d'une exposition au triclopyr, les auteurs ont alors recommandé, sur la base d'une synthèse de plusieurs études, de recueillir les urines de 24, 48 ou 72 h suivant le début du dernier jour de traitement de la semaine, plutôt que d'effectuer un recueil ponctuel.

Au total : le triclopyr est son propre marqueur, quel que soit le type d'exposition et quelle que soit la matrice biologique (son métabolite, le 3,5,6-TCP ne semble pas avoir d'intérêt compte tenu de sa faible teneur dans les urines). Les concentrations urinaires de triclopyr peuvent atteindre 3 mg/L chez des travailleurs exposés. A la suite de l'ingestion orale de 0,5 mg/kg de triclopyr, il a été décelé jusqu'à 1,44 mg de triclopyr par L de sang.

Sous-partie 6 : Pyréthriinoïdes de synthèse

Les pyréthriinoïdes de synthèse sont des analogues synthétiques de pyrèthres (ou pyrèthrine) qui sont des composés chimiques naturels contenus notamment dans certains chrysanthèmes (de Dalmatie, de Perse, ...). Leur fréquence d'utilisation a augmenté en raison de leur grande toxicité vis-à-vis des insectes et de leur plus faible toxicité vis-à-vis des mammifères par rapport à d'autres pesticides. Compte tenu de ce fait, les pyréthriinoïdes de synthèse sont des insecticides qui sont amenés à remplacer d'autres familles d'insecticides comme les organophosphorés ou les carbamates, très toxiques chez l'Homme.

Ces pesticides sont rapidement métabolisés par des estérases, principalement dans le foie donnant naissance à des métabolites inactifs (acides et alcools). La $t_{1/2}$ d'élimination sanguine de ces métabolites est courte (environ 6 h) (Leng et al. 1997 a).

Comme le métabolisme des pyréthriinoïdes de synthèse est très rapide, le suivi des concentrations des produits parents dans les fluides biologiques humains n'est pas considéré comme un bon paramètre de monitoring biologique de sujets exposés (Angerer et Ritter 1997). Cette notion a été confirmée par au moins trois études récentes (Ramesh et Ravi 2004 a et b ; Leng et al. 2003) : dans deux de ces trois études, malgré des limites de détection très basses (comprises entre 0,2 et 2000 ng/L), aucun pyréthriinoïde n'a été détecté dans le sang ou le sérum de sujets issus de populations ($n=73$ et $n=45$) exposées continuellement et pendant la nuit, à des pyréthriinoïdes (formulations répulsives de moustiques à base de pyréthriinoïdes). La dernière étude citée a porté sur 61 ouvriers ayant en charge l'élimination de cafards par l'emploi de pyréthriinoïdes de synthèse. Chez ces sujets, là encore aucun produit parent n'a été identifié dans le sang (LDD = 5 $\mu\text{g/L}$) alors que des métabolites ont été quantifiés dans les urines (jusqu'à 13,4 $\mu\text{g/L}$), confirmant que les concentrations de pyréthriinoïdes parents dans le sang sont bien inférieures aux concentrations de leurs métabolites dans les urines (Schettgen et al. 2002). En outre, des auteurs ont testé la stabilité de pyréthriinoïdes de synthèse dans du plasma à +4°C après surcharge (Leng et al. 1997 b). Il ressort de ces tests, que les pyréthriinoïdes ne sont pas stables dans cette matrice pourtant réfrigérée : la perméthrine avait une $t_{1/2}$ de 16 h, la cyperméthrine de 5 h, la cyfluthrine de 7 h, la cyhalothrine, le fenvalérate et la deltaméthrine de l'ordre de 6 h. *A contrario*, les métabolites dans les urines sont stables au moins un mois à +4°C et plus d'un an à -21°C. La recherche du pyréthriinoïde en tant que produit parent, n'a donc de sens que dans des cas d'intoxication aiguë, dès lors que le prélèvement de sang et l'analyse sont effectués rapidement après l'intoxication (Leng et al. 2003). Enfin, l'analyse des métabolites

nécessite une hydrolyse préalable des urines, compte tenu du fait que ces métabolites sont conjugués, notamment avec l'acide glucuronique.

Les principaux pyréthriinoïdes et pyrèthres ainsi que leurs métabolites urinaires, sont présentés dans le Tableau 12. Ces couples produits parents / métabolites ont été inventoriés à partir de données issues de la littérature. Les formules semi-développées des métabolites sont présentées dans la Figure 37.

Tableau 12 : Quelques métabolites urinaires de pyréthriinoïdes de synthèse et leurs produits parents correspondants

Métabolite	Produit parent
3-PBA	Acrinathrine, λ -cyhalothrine, cyperméthrine, deltaméthrine, tau-fluvalinate, perméthrine
F-PBA	Cyfluthrine
MPA	Bifenthrine
cis et trans-Cl ₂ CA	Cyfluthrine, cyperméthrine, perméthrine
Br ₂ CA	Deltaméthrine
CDCA	Alléthrine, bioalléthrine, cinérine I et II, jasmoline I et II, phénothrine, pyréthrines I et II, resméthrine, tétraméthrine
CF ₃ CA	λ -cyhalothrine
4OH3PBA	Cyperméthrine
2-CIBA	Fenvalérate

cis et trans-Cl₂CA : acide cis et trans-3-(2,2-dichlorovinyl)-2,2-diméthylcyclopropane-1-carboxylique, 3-PBA : acide 3-phénoxybenzoïque, 4OH3PBA : acide 3-(4'-hydroxyphénoxy)benzoïque, CDCA : acide *E-cis/trans*-chrysanthémumdicarboxylique, MPA : acide 2-méthyl-3-phénylbenzoïque, Br₂CA : acide cis-3-(2,2-dibromovinyl)-2,2-diméthylcyclopropane-1-carboxylique, 2-CIBA : acide 2-(4-chlorophényl)-3-méthylbutyrique, F-PBA : acide 4-fluoro-3-phénoxybenzoïque, CF₃CA : acide 3-(2-chloro-3,3,3-trifluoroprop-1-ényl)-2,2-diméthylcyclopropane-1-carboxylique.

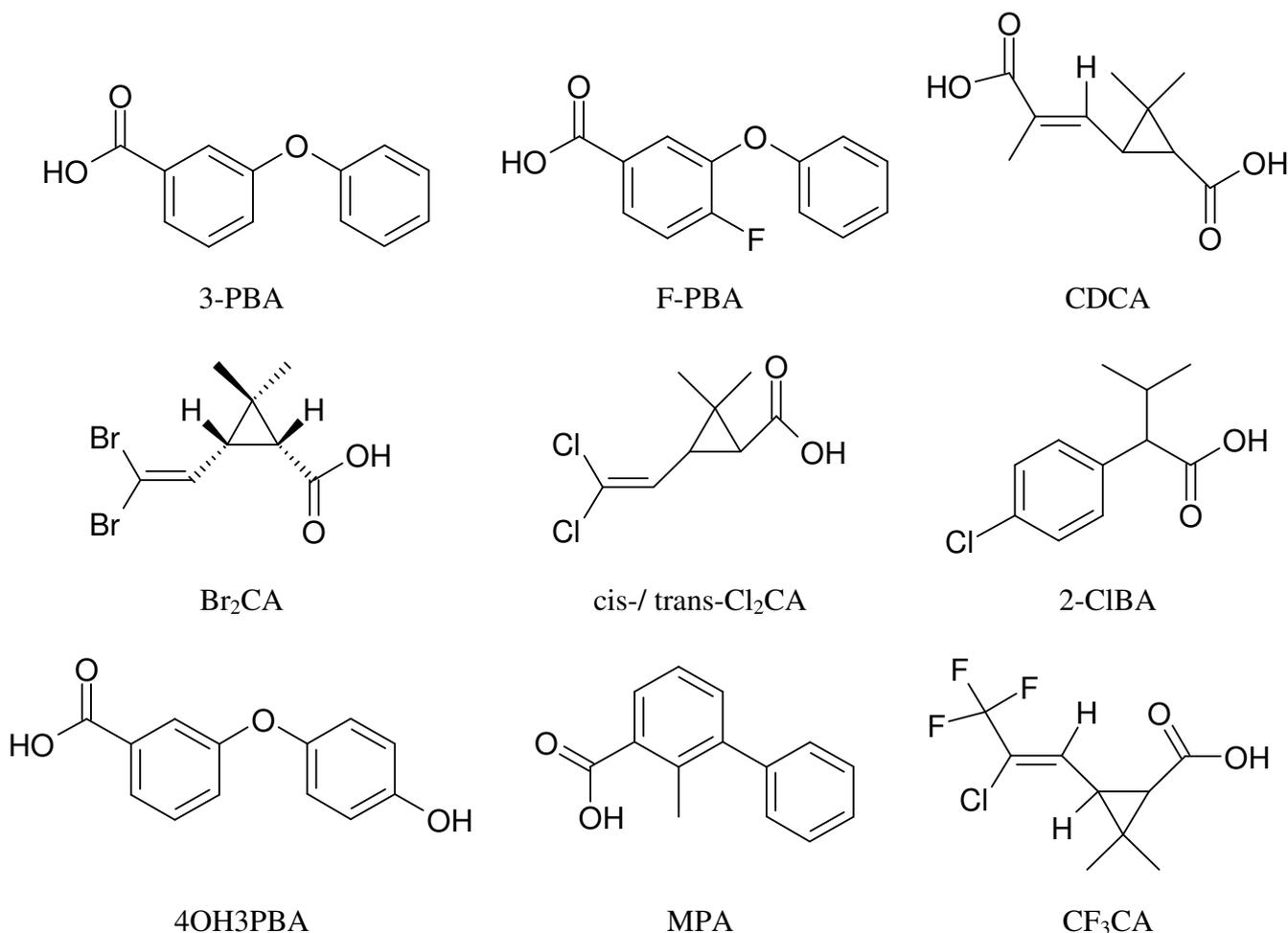


Figure 37 : Formules semi-développées de métabolites de pyréthrinoïdes de synthèse

Remarques :

. le CF₃CA pourrait aussi être un métabolite de la bifenthrine. En effet, la structure chimique du CF₃CA est commune à la λ-cyhalothrine et à la bifenthrine. A notre connaissance, cela n'a pas été décrit dans la littérature.

. Le suivi en population générale et quelques suivis d'exposition professionnelle sont traités ci-dessous, avant de présenter le détail molécule par molécule. Nous avons fait ce choix parce que des produits parents différents peuvent se métaboliser en une seule et même molécule. Il n'est donc pas possible de distinguer dans ce cas, la contribution de chaque produit parent à la concentration du métabolite.

Une commission allemande a établi des valeurs de référence pour quelques métabolites, en appliquant le 95^{ème} percentile à des populations allemandes non exposées aux pyréthrinoïdes de synthèse (Heudorf et al. 2006). Les valeurs sont les suivantes :

- cis-Cl₂CA : 1 µg/L d'urine,

- trans-Cl₂CA : 2 µg/L d'urine,
- 3-PBA : 2 µg/L d'urine.

Elles dérivent d'une étude statistique et ne peuvent être utilisées pour l'évaluation de l'impact sur la santé. Néanmoins, les auteurs indiquent qu'en cas de dépassement de ces valeurs, les praticiens en santé environnementale doivent rechercher l'origine de cette surexposition. D'autres métabolites comme le Br₂CA et le F-PBA n'ont pas fait l'objet de valeurs de référence en raison d'un trop faible pourcentage de concentrations supérieures à la limite de détection des méthodes d'analyse utilisées. La même équipe (Heudorf et Angerer 2001) a rapporté des concentrations urinaires de métabolites (cis- et trans-Cl₂CA, Br₂CA et F-PBA) chez 1177 individus toujours supposés non exposés aux pyréthrinoïdes mais en cernant mieux la population : ces personnes étaient des citoyens occupant d'anciennes habitations des forces Américaines de Francfort. En appliquant le 95^{ème} percentile, les concentrations étaient les suivantes :

- cis-Cl₂CA : 0,51 µg/L d'urine (29,4%>LDD : 0,1-0,2 µg/L),
- trans-Cl₂CA : 1,43 µg/L d'urine (65,3%>LDD : 0,1-0,2 µg/L),
- Br₂CA : 0,30 µg/L d'urine (19,3%>LDD : 0,1-0,2 µg/L),
- F-PBA : 0,27 µg/L d'urine (16,4%>LDD : 0,1-0,2 µg/L).

Selon ces auteurs, ces concentrations peuvent être utilisées comme valeurs de référence aussi bien pour des adultes que pour des enfants non exposés. Ils ont précisé également que les concentrations urinaires maximales étaient les suivantes : cis-Cl₂CA : 9,76 µg/L, trans-Cl₂CA : 17,82 µg/L, Br₂CA : 9,19 µg/L, F-PBA : 5,11 µg/L. Cette dernière équipe a aussi présenté une méthode de dosage illustrée par l'analyse d'urines provenant d'un échantillon de 46 personnes de la population générale (Schettgen et al. 2002). Les résultats de cette étude sont compilés dans le Tableau 13.

Les concentrations au 95^{ème} percentile annoncées dans ces deux dernières études (Heudorf et Angerer 2001, Schettgen et al. 2002) sont du même ordre de grandeur et n'excèdent pas 1,5 µg/L. Les petites différences de concentrations peuvent être expliquées par un nombre trop restreint de cas dans l'étude de Schettgen et al. pour l'établissement de statistiques robustes.

Tableau 13 : Concentrations de métabolites de pyréthrinoïdes de synthèse, retrouvés dans les urines d'un échantillon de 46 personnes de la population générale

	cis-Cl ₂ CA	trans-Cl ₂ CA	Br ₂ CA	F-PBA	3-PBA
95 ^{ème} percentile (µg/L)	0,29	0,64	0,17	<0,05	0,67
Concentration maximale (µg/L)	1,5	3,5	0,4	0,2	1,7

Dans une étude du Centers for Disease Control, les concentrations urinaires au 95^{ème} percentile, dans une population de plus de 2225 individus âgés de plus de 6 ans (campagne 2001-2002, Third national report on human exposure to environmental chemicals. <http://www.cdc.gov/ExposureReport/pdf/thirdreport.pdf>. page consultée le 14/10/2008), étaient les suivantes : cis-Cl₂CA : 0,89 µg/L, trans-Cl₂CA : 2,50 µg/L, Br₂CA < 0,1 µg/L, 3-PBA : 3,32 µg/L, F-PBA < 0,2 µg/L.

Le Tableau 14 reprend les concentrations au 95^{ème} percentile de métabolites de pyréthrinoïdes de synthèse dans la population générale, dans les quatre études précitées.

Tableau 14 : concentrations de métabolites de pyréthrinoïdes de synthèse au 95^{ème} percentile décrites dans quatre études en population générale

	Concentration (µg/L)			
	Heudorf et al. 2006	Heudorf et Angerer 2001	Schettgen et al. 2002	Centers for Disease and Control
cis-Cl ₂ CA	1,00	0,51	0,29	0,89
trans-Cl ₂ CA	2,00	1,43	0,64	2,50
3-PBA	2,00	0,30	0,67	3,32
F-PBA	/	0,27	<0,05	<0,20
Br ₂ CA	/	/	0,17	<0,10

Chez 30 individus exposés aux pyréthriinoïdes dans le cadre de la vie domestique, les concentrations urinaires moyennes des métabolites étaient de l'ordre de 1 µg/L (Leng et Gries 2005). Ces concentrations sont rapportées dans le Tableau 15.

Tableau 15 : Concentrations de métabolites de pyréthriinoïdes de synthèse dans les urines de 30 personnes exposées de manière domestique selon Leng et Gries (2005)

	Concentration (µg/L)			
	trans-CDCA	cis-Cl ₂ CA	trans-Cl ₂ CA	3-PBA
LDD (µg/L)	0,05	0,02	0,02	0,02
% > LDD	90	69	91	97
Moyenne	1,10	0,46	1,00	1,24
Valeurs extrêmes	<0,05-54	<0,02-11,3	<0,02-23,4	<0,01-25,6

Leng et al. ont rapporté des concentrations urinaires des métabolites dans le cadre d'une exposition professionnelle (Leng et al. 1996). Douze travailleurs ont été inclus dans l'étude, 7 ont été exposés à la cyfluthrine, 3 à la perméthrine, 1 à la cyfluthrine et à la perméthrine et 1 à la cyperméthrine. La cyfluthrine a été utilisée pour de la désinfection (sans autre précision), la perméthrine et la cyperméthrine pour la protection de bois. Les urines de 24 h ont été recueillies en fin de semaine et fin de poste. Les concentrations ont été exprimées en totalisant les concentrations des métabolites suivants : cis et trans-Cl₂CA, 3-PBA et F-PBA. Ces concentrations étaient comprises entre moins de 3 µg/L (LDD) et 277 µg/L avec une moyenne de 80,8 µg/L et une médiane de 50 µg/L.

Arrebola et al. ont présenté des concentrations de métabolites dans les urines de 6 travailleurs exposés (conditions d'exposition et de recueil urinaires non précisées) (Arrebola et al. 1999). Le 3-PBA ainsi que les cis et trans-Cl₂CA ont été retrouvés dans les urines des 6 personnes (concentrations moyennes de 1008, 393 et 279 ng/L, respectivement) ; le Br₂CA et le 2-CIBA ont été décelés seulement dans une urine (69 et 279 ng/L, respectivement).

En complément de ces résultats généraux, nous rapportons ci-dessous, quelques données pesticide par pesticide, qui peuvent servir de valeurs indicatives :

Bifenthrine :

La formule semi-développée de la bifenthrine est présentée dans la Figure 38.

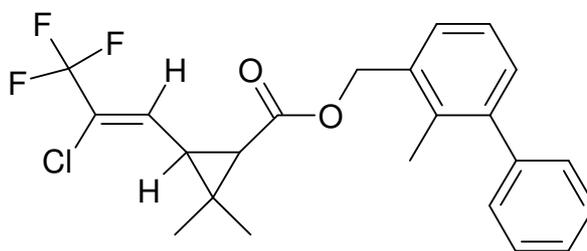


Figure 38 : Formule semi-développée de la bifenthrine

Des auteurs ont rapporté des concentrations urinaires de MPA (métabolite spécifique) dans les urines de 9 travailleurs exposés à la bifenthrine (élimination de termites dans les constructions) ainsi que dans les urines de 4 témoins non exposés à ce pesticide, mais exposés à la perméthrine, à la deltaméthrine et au glyphosate, c'est à dire à des pesticides qui n'ont pas le MPA comme métabolite (Smith et al. 2002). Trois recueils d'urines ont été faits chez ces 13 personnes : le matin avant traitement, l'après-midi ou immédiatement en fin de poste et 2 à 6 h après la fin de poste.

Chez 6 travailleurs exposés à la bifenthrine, le MPA a été retrouvé (LDD : 2,5 µg/L) à des concentrations comprises entre 1,8 et 31,9 µg/g de créatinine. Le MPA était présent uniquement dans le premier recueil d'urine pour un travailleur (matin avant traitement), uniquement dans le deuxième pour deux travailleurs (l'après-midi ou en fin de poste), uniquement dans le troisième pour un travailleur (après la fin du traitement) et dans tous les prélèvements pour les deux autres.

Parmi les 4 témoins non exposés à la bifenthrine (donc censés ne pas présenter de MPA), le MPA était malgré tout présent dans les urines de 3 personnes à des concentrations comprises entre 1,0 et 1,4 µg/g de créatinine, c'est à dire de l'ordre des concentrations les plus faibles décelées chez les sujets exposés à la bifenthrine.

Cyfluthrine :

La formule semi-développée de la cyfluthrine est présentée dans la Figure 39.

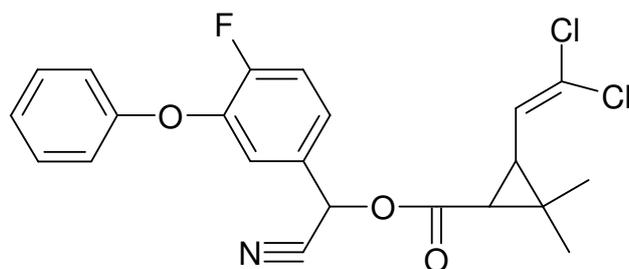


Figure 39 : Formule semi-développée de la cyfluthrine

- Chez 4 volontaires, exposés par voie respiratoire à la cyfluthrine ($160 \mu\text{g}/\text{m}^3$ pendant 10, 30 et 60 min), le rapport des concentrations urinaires trans- $\text{Cl}_2\text{CA}/\text{cis-Cl}_2\text{CA}$ était de 1,9 (valeurs extrêmes : 1,6 à 2,2) et celui des concentrations urinaires trans- $\text{Cl}_2\text{CA}/\text{F-PBA}$ était de l'ordre de 1 (valeurs extrêmes : 0,88 à 1,4) (Leng et al. 1997 a). La concentration en cis- et trans- Cl_2CA était maximale 30 min après l'exposition et celle de F-PBA, 2 h après l'exposition. Les $t_{1/2}$ d'élimination urinaire étaient de 6,9 h pour le cis- Cl_2CA (valeurs extrêmes : 3,3 à 12,2 h), de 6,2 h pour le trans- Cl_2CA (valeurs extrêmes : 2,9 à 11,6 h) et de 5,3 h pour le F-PBA (valeurs extrêmes : 3,1 à 6,5 h). Plus de 90 % des métabolites ont été excrétés dans les 24 h. Les auteurs ont insisté sur la grande variabilité interindividuelle d'élimination des métabolites de la cyfluthrine et ont précisé que le monitoring de l'exposition par un recueil d'urine de 24 h n'était pas nécessaire : un recueil d'urines, 3 h après la fin de l'exposition avec mesure de la créatinine urinaire était suffisant.

- Après une prise orale de 2,6 mg de cyfluthrine (soit 0,03 mg/kg de masse corporelle) chez un individu, la $t_{1/2}$ d'élimination urinaire du cis- Cl_2CA était de 6,7 h, celle du trans- Cl_2CA était de 6,5 h et celle du F-PBA était de 6,1 h (Leng et al. 1997 b). 1 mg soit 40 % de la prise d'équivalent cyfluthrine a été retrouvé dans les urines de cet individu. En outre, 94 % de la quantité de ces métabolites sont éliminés par les reins dans les 48 h suivant la prise. Pour cette personne, le rapport de concentrations urinaires trans- $\text{Cl}_2\text{CA}/\text{cis-Cl}_2\text{CA}$ était de 1,9, c'est à dire comparable à une exposition respiratoire. En revanche, la quantité totale de F-PBA éliminée dans les urines était deux fois plus importante que la quantité totale cis-+trans- Cl_2CA donc nettement supérieure à la quantité de F-PBA éliminée lors d'une exposition par voie respiratoire.

- Les valeurs précédentes de $t_{1/2}$ d'élimination urinaires ont été confirmées par d'autres auteurs dans le cadre d'expositions professionnelles : cis- Cl_2CA : 5,8 h, trans- Cl_2CA : 5,3 h et F-PBA : 5,5 h (Kühn et al. 1999).

- Toujours dans le cadre d'expositions professionnelles (conditions non précisées), il a été trouvé des concentrations plasmatiques de cyfluthrine comprises entre 34 et 93 $\mu\text{g}/\text{L}$ chez 4 travailleurs exposés exclusivement à ce pesticide et comprises entre 139 et 171 $\mu\text{g}/\text{L}$ chez 4 travailleurs exposés à la fois à ce pesticide et au parathion-méthyl (Leng et al. 1999 a). Le

sang de ces 8 travailleurs a été recueilli 30 min et 3 h après la fin de l'exposition. Les $t_{1/2}$ d'élimination plasmatique de la cyfluthrine étaient comprises entre 0,3 et 2 h pour les 4 travailleurs exposés exclusivement à la cyfluthrine et comprises entre 1 et 14 h pour les 4 autres travailleurs. Cette différence serait due à l'inhibition, par le parathion-méthyl, des estérases qui dégradent la cyfluthrine.

- Après une exposition professionnelle à la cyfluthrine, des auteurs ont précisé que les concentrations les plus élevées de métabolites apparaissaient dans l'urine le lendemain de l'exposition (Leng et al. 1996). Le F-PBA était détectable dans les urines plus longtemps et à des concentrations plus élevées que les deux autres métabolites : 3,5 jours pour le F-PBA et 1,5 jour pour les cis- et trans- Cl_2CA . Selon ces auteurs, pour le monitoring biologique, des urines de 24 h doivent être recueillies à compter de la fin de l'exposition.

Au total : le rapport de concentrations urinaires trans- Cl_2CA /cis- Cl_2CA est environ de 2 après une exposition à la cyfluthrine par voie respiratoire comme par voie orale. Le F-PBA semble être éliminé en quantité plus importante lors d'une prise orale que lors d'inhalation. La $t_{1/2}$ d'élimination urinaire de chacun des métabolites de ce pyréthrianoïde est de l'ordre de 6 h pour ces deux voies d'exposition.

La cyfluthrine, dont la $t_{1/2}$ d'élimination plasmatique est inférieure à 2 h, a été décelée dans le plasma de travailleurs exposés à ce seul pesticide, à des concentrations n'excédant pas 100 $\mu g/L$. L'association de la cyfluthrine à des pesticides organophosphorés pourrait augmenter les concentrations sanguines du pyréthrianoïde par inhibition de son métabolisme.

Cyperméthrine :

La formule semi-développée de la cyperméthrine est présentée dans la Figure 40.

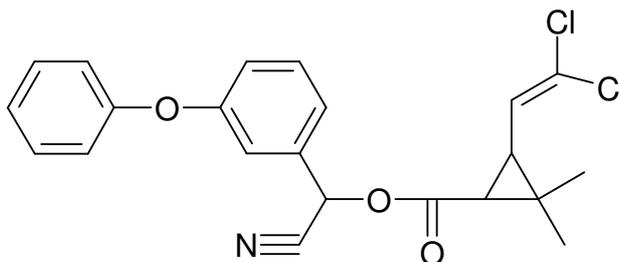


Figure 40 : Formule semi-développée de la cyperméthrine

- Woollen et al. ont étudié l'élimination de la cyperméthrine chez 6 volontaires (Woollen et al. 1992) :

- après l'administration d'une dose orale de 3,3 mg de cyperméthrine, les concentrations urinaires étaient maximales dans les 4 premières heures pour les cis- et trans-Cl₂CA, dans les 4 à 24 h pour le 3 PBA et le 4OH3PBA. 92 % des métabolites ont été éliminés en 72 h. La t_{1/2} d'élimination urinaire moyenne des métabolites était de 16,5 h (valeurs extrêmes : 11 à 27 h) et le rapport de concentrations trans-Cl₂CA/cis-Cl₂CA était de 2.

- Après une exposition cutanée à 31 mg de cyperméthrine, les concentrations urinaires des métabolites étaient maximales entre 12 et 36 h. Au delà de 96 h, seul le 4OH3PBA était encore détecté dans l'urine. La t_{1/2} d'élimination urinaire moyenne des métabolites était de 13 h (valeurs extrêmes : 8 à 22 h) et le rapport de concentrations trans-Cl₂CA/cis-Cl₂CA était de 1,2. Seulement 0,3 % de la dose administrée par cette voie a été absorbée (calcul basé sur les quantités de cis- et trans-Cl₂CA excrétées).

- Dans le cadre d'expositions professionnelles, les t_{1/2} d'élimination urinaires étaient les suivantes : 8,3 h pour le cis-Cl₂CA, 8,1 h pour le trans-Cl₂CA et 8,0 h pour le 3-PBA (Kühn et al. 1999).

- Des concentrations postmortem de 27 et 32 mg de cyperméthrine /L de sang ont été rapportées lors de deux intoxications létales à ce pesticide (Garcia-Repetto et al. 1998).

Au total : comme pour la cyfluthrine, le rapport de concentrations urinaires trans-Cl₂CA/cis-Cl₂CA est de l'ordre de 2 après une exposition à la cyperméthrine par voie orale. Il est plus faible (environ 1,2) après exposition par voie cutanée. Il semble donc que ce soit plus la voie de pénétration que le pyréthriinoïde, qui soit déterminant dans le rapport trans-Cl₂CA/cis-Cl₂CA. La t_{1/2} d'élimination urinaire de chacun des métabolites de ce pyréthriinoïde est de 15 h environ pour ces deux voies d'exposition. Lors d'intoxications létales, la cyperméthrine a été décelée dans du sang postmortem à des concentrations de l'ordre de plusieurs dizaines de mg/L.

Deltaméthrine :

La formule semi-développée de la deltaméthrine est présentée dans la Figure 41.

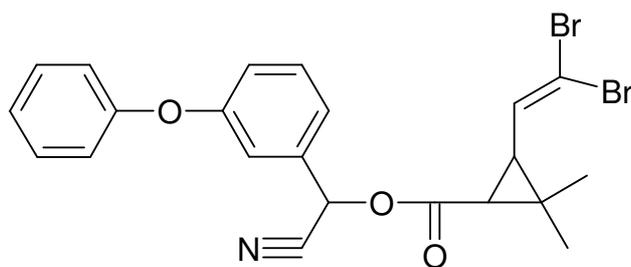


Figure 41 : Formule semi-développée de la deltaméthrine

- Des traces (entre 0,3 et 0,8 µg/L d'urines) de deltaméthrine ont été décelées dans les urines de 4 travailleurs exposés à une concentration de 0,012 mg de deltaméthrine/m³ d'air (He et al. 1988)
- Dans une autre étude, concernant toujours l'exposition de travailleurs à la deltaméthrine, à raison de 5 h par jour pendant 3 jours, les auteurs ont montré que la deltaméthrine était présente dans l'urine et y demeurait décelable plus longtemps, lorsque le sujet était exposé pendant 3 jours consécutifs de traitement plutôt que pendant un seul jour (He et al. 1991). Les résultats de cette étude sont présentés dans le Tableau 16.

Tableau 16 : Concentration urinaire en deltaméthrine et son métabolite (Br₂CA) chez des travailleurs exposés

	Concentration moyenne de deltaméthrine (µg/24h) (n=9)	Concentrations extrêmes de Br ₂ CA (µg/L) (n=10)
Avant traitement	0 (LDD : 0,2 µg/L)	0 (LDD : 0,15 µg/L)
24 h après début traitement	4,32	<0,1-2,83
48 h après début traitement	0,81	<0,1-0,44
72 h après début traitement	1,17	<0,1-1,16
48 h après arrêt du traitement	1,39	0,60-2,26

Dans une de leurs études (présentation au congrès : VII Conf Epidemiology in Occupational Health, Tokyo, 1989), les auteurs précédents rapportent que la quantité de Br₂CA éliminée dans l'urine est plus importante que la quantité de deltaméthrine éliminée dans l'urine.

Au total : dans le cadre d'une exposition professionnelle à la deltaméthrine, il est possible d'identifier ce composé dans les urines des travailleurs. Son métabolite, le Br₂CA est éliminé dans

les urines en plus grande quantité que la deltaméthrine, mais à des concentrations pas significativement différentes des concentrations mises en évidence en population générale.

Perméthrine :

La formulation commerciale de perméthrine (Figure 42) est composée de 40 % de forme cis et de 60 % de forme trans.

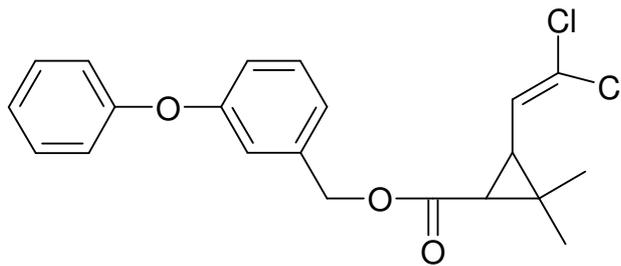


Figure 42 : Formule semi-développée de la perméthrine

- Chez 8 travailleurs exposés de 1,8 à 8,5 h à la perméthrine (vaporisation de perméthrine sur du bois et en intérieur / équipements individuels gants, masques et vêtements de protection), il a été décelé dans des échantillons d'urine recueillis en fin de poste, des concentrations urinaires moyennes de 6,85 µg de cis-Cl₂CA/g de créatinine (valeurs extrêmes : 1 à 13,9 µg/g de créatinine), de 32,27 µg de trans-Cl₂CA/g de créatinine (valeurs extrêmes : 3,7 à 53,8 µg/g de créatinine) et de 23,47 µg de 3-PBA/g de créatinine (valeurs extrêmes : 2,5 à 42,5 µg/g de créatinine) (Angerer et Ritter 1997). Les travailleurs ont été exposés de 1,8 à 8,5 h et les recueils d'urine ont été faits en fin de poste.

- Des concentrations de cis-+trans-Cl₂CA pouvant atteindre 260 µg/L ont été décrites dans les urines d'un individu exposé pendant 6 h à des teneurs comprises entre 0,011 et 0,085 mg de perméthrine par m³ d'air, et recueillies le lendemain matin de l'exposition (Kolmodin-Hedman et al. 1982). Ces métabolites n'avaient pas été détectés dans l'urine de fin de poste (LDD : 50 à 100 µg/L).

- A la suite d'une ingestion volontaire non létale de 600 mL d'une solution de perméthrine à 20 %, il a été rapporté des concentrations sériques maximales (4 h après l'ingestion) de 615 µg/L de cis-perméthrine et de 253 µg/L de trans-perméthrine (Baselt 2004). Les t_{1/2} d'élimination sanguine étaient de 68 h pour la forme cis et de 4 h pour la forme trans.

Au total : dans le cadre des expositions professionnelles décrites, les concentrations urinaires de chaque métabolite (cis-et trans-Cl₂CA) n'excèdent pas 150 µg/L. A la suite d'une intoxication aiguë non mortelle à la perméthrine, la concentration de chaque isomère de ce pyréthrianoïde n'excédait pas 650 µg/L de sérum, la cis-cyperméthrine étant présente dans le sang nettement plus longtemps que la forme trans (vraisemblablement une quinzaine de jour pour la forme cis contre 1 jour pour la forme trans).

Autres pyréthrianoïdes et pyrèthres :

- Chez 4 individus exposés à la d-alléthrine, il a été décelé entre 2,3 et 6,2 µg/L de métabolite E-trans-CDCA, dans les urines de 24 h (de 5,3 à 7,4 µg/24 h) (Elflein et al. 2003). Les individus avaient utilisé une forme commerciale (« vaporizer plate ») de d-alléthrine dans une habitation. La forme cis du métabolite n'a pas été détectée dans les échantillons urinaires. Cela pourrait être dû au fait que le rapport cis/trans de la d-alléthrine est de 1/4 ou que le métabolisme des isomères est différent.

- Il a été établi qu'après une exposition professionnelle à la (S)-bioalléthrine, la concentration urinaire de E-trans-CDCA était maximale dans les 24 h suivant l'exposition et qu'au delà de 72 h, aucun métabolite n'était détecté dans les urines (Leng et al. 1999 b). 204 µg/L de ce métabolite ont été retrouvés dans les urines de 24 h d'un des travailleurs.

- Leng et al. ont présenté une étude sur l'exposition domestique de personnes à des pyrèthres (bioalléthrine, resméthrine, phénothrine, tétraméthrine) (Leng et al. 2006). Le trans-CDCA était présent à une concentration moyenne de 1,10 µg/L et de 9,95 µg/L au 95^{ème} percentile (valeurs extrêmes : 0,05 à 54 µg/L), dans 27 des 30 urines des sujets exposés. Le trans-CDCA a été détecté dans 5 des 30 urines des personnes avant exposition (sans doute comparable à de l'exposition environnementale) à une concentration moyenne de 0,10 µg/L et de 0,28 µg/L au 95^{ème} percentile (valeurs extrêmes : moins de 0,05 µg/L à 0,82 µg/L). Par ailleurs, les auteurs ont établi qu'après une prise orale de pyrèthres, la t_{1/2} d'élimination du trans-CDCA était de 4,2 h.

Sous-partie 7 : Autres pesticides

Dans cette dernière partie nous avons regroupé des pesticides n'appartenant pas aux classes chimiques précédemment évoquées, mais dont la toxicité ou la fréquence d'utilisation nous semble présenter un intérêt certain.

Atrazine :

L'atrazine est un herbicide de la famille des chlorotriazines de même que la simazine, la propazine, la cyanazine ou encore la terbuthylazine. L'atrazine se métabolise dans l'organisme par N-déalkylation successives mais aussi par conjugaison pour donner l'atrazine mercapturate (Figure 43). Certains métabolites de l'atrazine peuvent être des métabolites d'autres pesticides de la même famille chimique. Ainsi, l'atrazine déisopropyle est aussi un métabolite de la simazine, l'atrazine dééthyle est aussi un métabolite de la propazine et l'atrazine dééthyl-déisopropyle est aussi un métabolite de la simazine, de la propazine, de la terbuthylazine et de la cyanazine (Tableau 17).

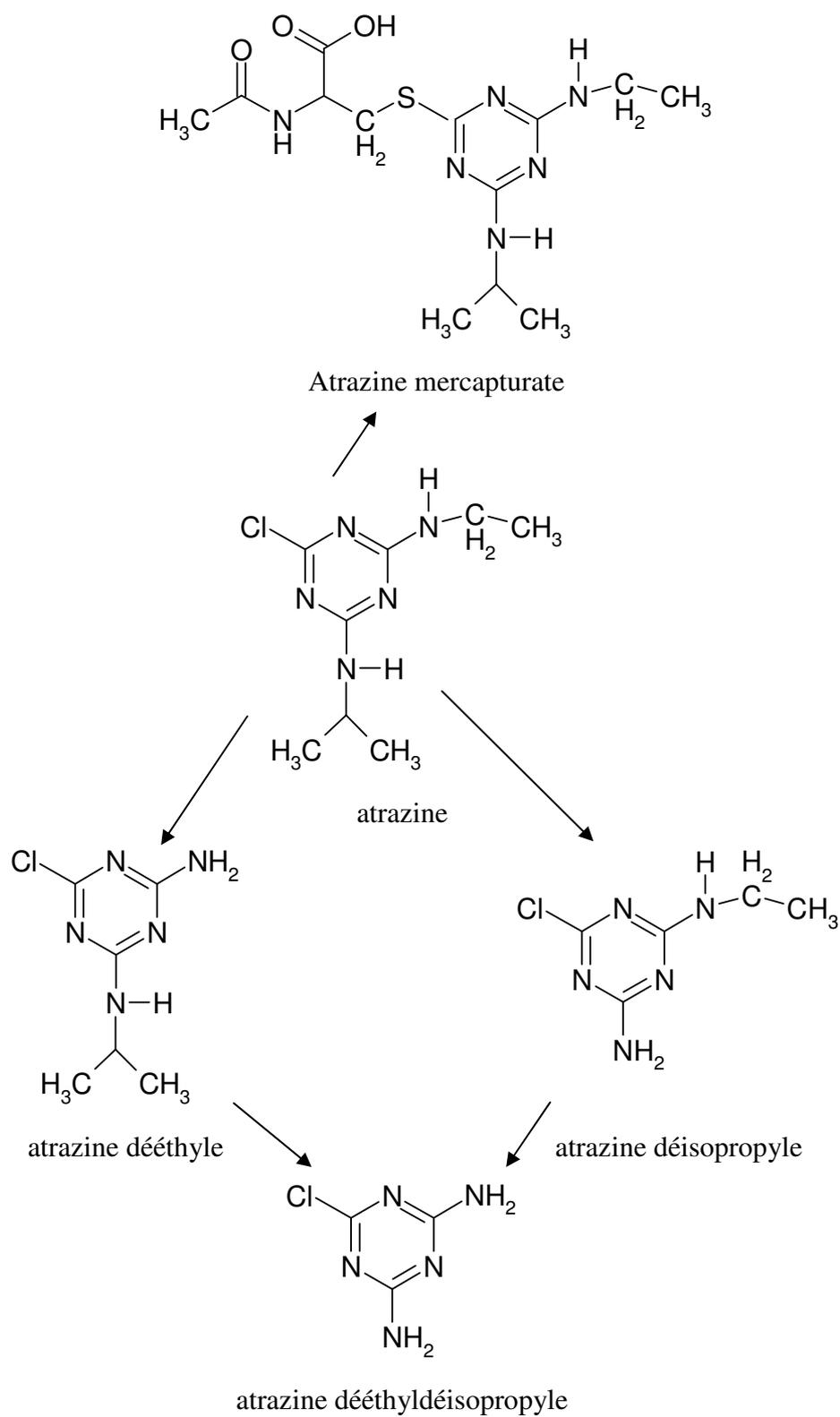


Figure 43 : Formules semi-développées de l'atrazine et de ses métabolites

Tableau 17 : Quelques métabolites de chlorotriazines et leurs produits parents correspondants

Métabolite	Produit parent
atrazine dééthyle	Atrazine, propazine
atrazine déisopropyle	Atrazine, simazine
atrazine dééthyldéisopropyle	Atrazine, propazine, simazine, terbuthylazine, cyanazine

- Selon le Centers for Disease Control, il n'a pas été décrit, en appliquant le 95^{ème} percentile, d'atrazine mercapturate dans les urines de 2477 personnes de la population générale américaine (LDD : 0,3 µg/L) (campagne 2001-2002, Third national report on human exposure to environmental chemicals. <http://www.cdc.gov/ExposureReport/pdf/thirdreport.pdf>. page consultée le 14/10/2008.).

- Adgate et al. ont présenté une étude sur l'exposition d'enfants aux pesticides (Adgate et al. 2001). L'étude qui a eu lieu dans l'état du Minnesota, portait sur une population de 90 enfants de la population générale, âgés de 3 à 13 ans vivant aussi bien à la ville qu'à la campagne. Parmi les 262 urines analysées (87 enfants ont fourni 3 urines, 2 enfants 2 urines et 1 enfant 1 urine / 4 résultats d'urines n'ont pas pu être exploités), 2,3 % des échantillons présentaient des concentrations d'atrazine mercapturate supérieures à la LDD (0,53 µg/L pour l'analyse de 135 échantillons et 1,00 µg/L pour l'analyse de 127 échantillons). La concentration maximale était de 16 µg/L et la concentration moyenne de 0,55 µg/L (en cas de concentration inférieure à la LDD, la concentration attribuée était LDD/2).

- Des auteurs ont décrit des concentrations d'atrazine dans les urines de 4 travailleurs exposés à ce pesticide lors de sa fabrication et de son conditionnement (Catenacci et al. 1990). L'atrazine était éliminée dans les urines, à raison de 0,1 à 0,3 µg/h en période de travail. Cette élimination chutait à 0,01-0,04 µg/h, 12 h après la fin de poste. Des concentrations d'atrazine comprises entre 0,5 et 5 µg/L ont été rapportées dans les urines d'un travailleur de l'usine. Selon les auteurs, l'atrazine éliminée inchangée dans l'urine représentait une très faible partie de la dose absorbée, la grande majorité de l'atrazine étant métabolisée. Selon ces auteurs, le dosage de l'atrazine dans l'urine ne serait donc utile que pour confirmer une exposition à l'atrazine, mais ne permettrait pas de mesurer l'importance de cette exposition.

- Ces mêmes auteurs ont ultérieurement présenté d'autres résultats d'expositions professionnelles dans une usine de formulation d'atrazine (Catenacci et al. 1993). Deux catégories de travailleurs ont été suivies : des opérateurs de synthèse (n=4) et des opérateurs

de conditionnement (n=2). Après des mesures d'atrazine dans l'air ambiant et sur la peau des opérateurs, les auteurs ont décrit les résultats suivants :

- chez les opérateurs de synthèse, l'exposition cutanée était 10 fois plus importante que l'exposition respiratoire,
- chez les opérateurs de conditionnement, l'exposition cutanée était 2 fois plus importante que l'exposition respiratoire,
- les opérateurs de conditionnement étaient 10 fois plus exposés (exposition totale) que les opérateurs de synthèse.

En parallèle, l'atrazine et quelques métabolites ont été analysés dans les urines des opérateurs. Des urines de 24 h en fin de poste, fin semaine et sur deux semaines consécutives ont été recueillies pour chaque individu. Les résultats des analyses d'urine sont compilés dans le Tableau 18.

Tableau 18 : Concentration moyenne en atrazine et en ses métabolites dans les urines de 2 catégories de travailleurs

	Concentration urinaire moyenne en µg/24h	
	opérateurs de synthèse (n=4 individus sur 2 semaines)	opérateurs de conditionnement (n=2 individus sur 2 semaines)
atrazine	3,67	4,53
atrazine dééthyle	37,5	21,0
atrazine déisopropyle	23,3	36,4
atrazine dééthyl-déisopropyle	165	235

Pour ces auteurs, les produits éliminés (atrazine et ses métabolites) dans les urines et décrits dans le Tableau 18 ne représentaient, que 1 à 2 % de la dose d'exposition. 50 % des métabolites étaient éliminés dans les 8 h, et 100 % après 24 h. Comme dans l'étude pré-citée (Catenacci et al. 1990), les auteurs ont précisé que le dosage de l'atrazine inchangée permettait seulement de confirmer de manière qualitative une exposition à ce pesticide.

- Ikonen et al. ont réalisé une étude chez 6 travailleurs utilisant l'atrazine sur des voies de chemin de fer (remplissage de réservoir d'atrazine et vaporisation de la formulation) (Ikonen et al. 1988). Les recueils d'urines ont eu lieu à la fin d'une journée de travail de 8 h. L'atrazine dééthyl-déisopropyle et l'atrazine déisopropyle ont été décelées à des concentrations du même ordre, soit entre 2,2 et 8,0 mg/L pour le premier métabolite et entre 2,6 et 9,6 mg/L pour le deuxième. L'atrazine dééthyle n'a été détectée dans aucune urine (LDD : 0,19 mg/L). Enfin, aucun

métabolite n'a été détecté 17 h après la fin de l'exposition (LDD atrazine dééthyl-déiisopropyle : 0,73 mg/L et LDD atrazine déiisopropyle : 0,17 mg/L).

- Selon Lucas et al., l'atrazine mercapturate est le produit majoritairement retrouvé dans les urines de travailleurs exposés à l'atrazine (4 applications de formulation à base d'atrazine sur de l'herbe sur 10 jours / port de gants, bottes et lunettes de protection) (Lucas et al. 1993). Ces auteurs ont mentionné que l'atrazine et ses métabolites déalkylés étaient des produits quantitativement mineurs dans les urines et qu'aucun autre métabolite hydroxylé ou conjugué (autre que l'atrazine mercapturate) n'a été retrouvé dans cette étude. Ils ont ajouté que dans les échantillons urinaires les plus concentrés en métabolites, la dééthyle atrazine peut tout de même être retrouvée. Il en est de même pour la déiisopropyle atrazine, mais en plus faible concentration que la dééthyle atrazine. En revanche, la dééthyl-déiisopropyle atrazine n'a jamais été mise en évidence. Cela serait dû à son instabilité (stockage, congélation, décongélation). Elle ne constitue donc pas un bon biomarqueur. L'atrazine n'a pas non plus été mise en évidence (LDD : 0,02 µg/L). En fin de poste, l'atrazine mercapturate a été décelé à des concentrations urinaires s'échelonnant, chez un individu, de moins de 0,1 µg/L (LDD) à 276 µg/L. Ce métabolite serait 10 fois plus concentré dans l'urine que chacun des autres métabolites N-déalkylés ainsi que l'atrazine.

- Des auteurs ont quantifié des métabolites de l'atrazine dans les urines de trois catégories de personnes : individus ayant, selon eux, un haut niveau d'exposition (« applicateurs de gazon résidentiel »), individus avec une exposition faible (individus non exposés professionnellement mais présentant des concentrations d'atrazine mercapturate dans leurs urines) et individus sans exposition connue à l'atrazine (exposition environnementale) (Barr et al. 2007). La distribution des concentrations urinaires est présentée dans le Tableau 19.

Tableau 19 : distribution en pour cent des métabolites de l'atrazine dans les urines de 3 catégories d'individus

Métabolites	Pourcentage de métabolite dans les urines		
	Haut niveau d'exposition (n=8 individus)	Faible exposition (n=5 individus)	Exposition environnementale (n=inconnu)
atrazine dééthyl-déiisopropyle	53 %	48 %	77 %
atrazine déiisopropyle	5 %	2 %	6 %
atrazine dééthyle	31 %	43 %	15 %
atrazine mercapturate	12 %	8 %	2 %

- Il a été retrouvé une concentration plasmatique d'atrazine de 2 mg/L, 7 heures après une ingestion de 100 g d'atrazine (Baselt 2004). Lors du décès du patient, 3 jours plus tard, la concentration plasmatique était de 1,5 mg/L.

Au total : seul le métabolite principal conjugué urinaire de l'atrazine, c'est à dire l'atrazine mercapturate, a été mis en évidence dans la population générale, mais dans un nombre extrêmement restreint de cas et à des concentrations inférieures à 20 µg/L. Ce métabolite serait le meilleur marqueur d'une exposition professionnelle, l'atrazine étant présente à de plus faibles concentrations dans les urines de travailleurs. Des métabolites déalkylés (atrazine déisopropyle, atrazine dééthyle et atrazine dééthyldeisopropyle) ont été décrits dans plusieurs études chez des travailleurs exposés, mais les résultats semblent contradictoires et ces métabolites ne sont pas spécifiques de l'atrazine. A la suite d'une intoxication létale, il a été décelé 2 mg d'atrazine/L de sérum.

Carbendazime :

Le carbendazime est un pesticide de type benzimidazole, aux propriétés fongicides. Il s'agit également d'un métabolite du bénomyl et du thiophanate-méthyl qui sont aussi des benzimidazoles. Le carbendazime se métabolise en méthyl 5-hydroxy-2-benzimidazole carbamate (5-HBC) (Figure 44).

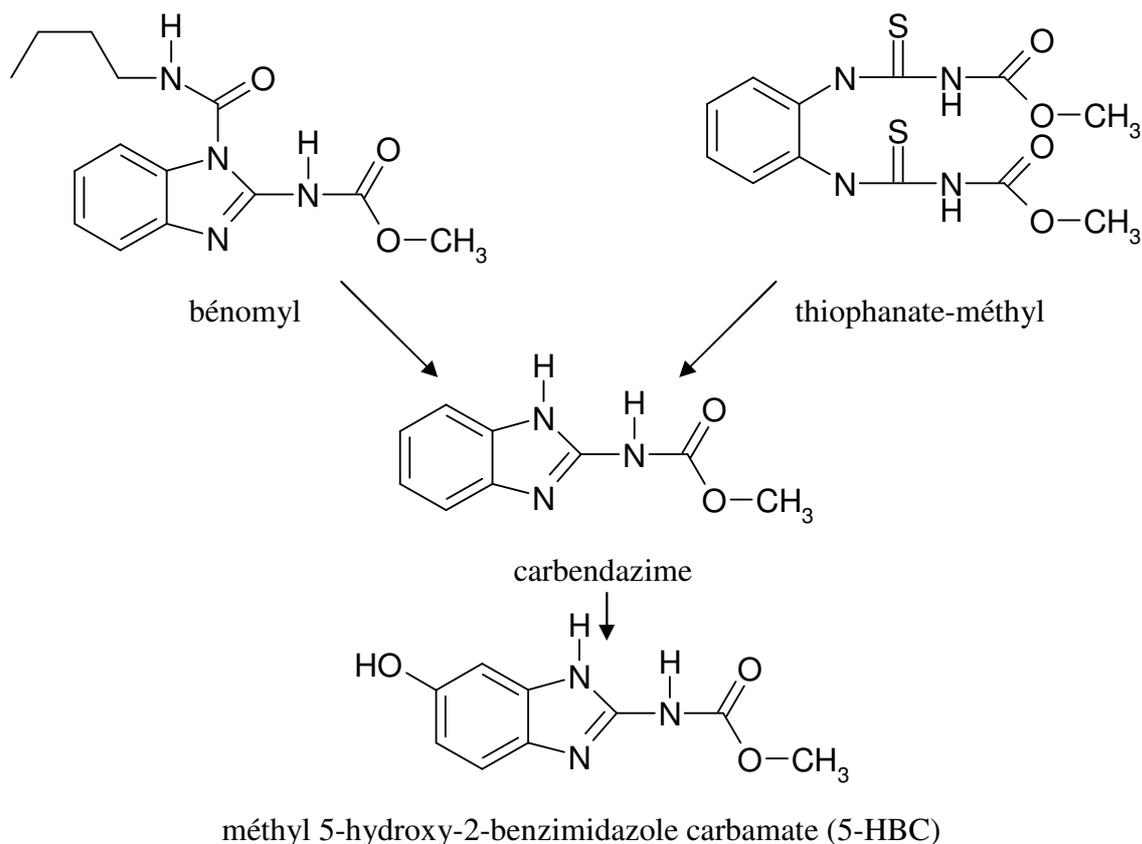


Figure 44 : Formules semi-développées du carbendazime, de ses précurseurs et de son métabolite

- Des auteurs ont développé une méthode de dosage du 5-HBC dans les urines (Leenheers et al. 1993). Le 5-HBC a été présenté comme étant glucuro-et sulfoconjugué. La limite de détection de la méthode était de 5 µg/L, concentration atteinte dans l'urine de quelques individus non exposés, du fait selon les auteurs, de leur alimentation, ce fongicide étant largement utilisé dans le traitement des fruits et légumes. Ces auteurs ont administrés 2 mg de carbendazime par voie orale à un homme de 85 kg et ont mis en évidence, 61, 244 et 295 µg/L de 5-HBC dans trois échantillons urinaires de cet individu, prélevés au maximum 45 h après la prise orale. Ce métabolite était toujours détectable dans ce délai de 45 h. Les auteurs ont identifié un autre composé sur un chromatogramme d'une urine de cet homme, le décrivant comme un probable métabolite du carbendazime, tout en excluant que ce soit du méthyl 4-hydroxy-2-benzimidazole carbamate ou du 2-aminobenzimidazole.

- Hoekstra et al. ont mis en évidence le 5-HBC dans les urines de travailleurs exposés au benomyl dans une pépinière (Hoekstra et al. 1996). Entre 5,49 et 159 µg de 5-HBC/g de créatinine (médiane : 43,6 µg/g de créatinine) ont été décelés dans les urines de 19 de ces travailleurs. 14,6 µg de 5-HBC/g de créatinine étaient encore décelables dans ces urines, 40 et 90 h

après l'exposition. En revanche, ces mêmes auteurs n'ont pas trouvé de métabolite dans les urines de 9 individus non exposés au bénomyl (LDD : 5 µg/L).

Au total : le carbendazime est un pesticide, mais aussi un métabolite du bénomyl et du thiophanate-méthyl, deux autres pesticides benzimidazoles. Le carbendazime se métabolise en 5-HBC qui peut être retrouvé dans des urines de la population générale à des concentrations avoisinant 5 µg/L. Dans le cadre d'expositions professionnelles, ce métabolite a été décelé à des concentrations urinaires n'excédant pas 150 µg/L. A notre connaissance aucune intoxication aiguë au carbendazime n'a, pour l'heure, été rapportée.

Diuron :

Le diuron est un herbicide de la famille des dérivés de l'urée. Il se métabolise notamment en 1-(3,4-dichlorophényl)-3-méthyl urée, en 3,4-dichlorophényl urée et en 3,4-dichloroaniline (Figure 45). Le 1-(3,4-dichlorophényl)-3-méthyl urée et le 3,4-dichlorophényl urée sont décrits comme étant aussi des métabolites de deux autres pesticides : le linuron et le méthazole.

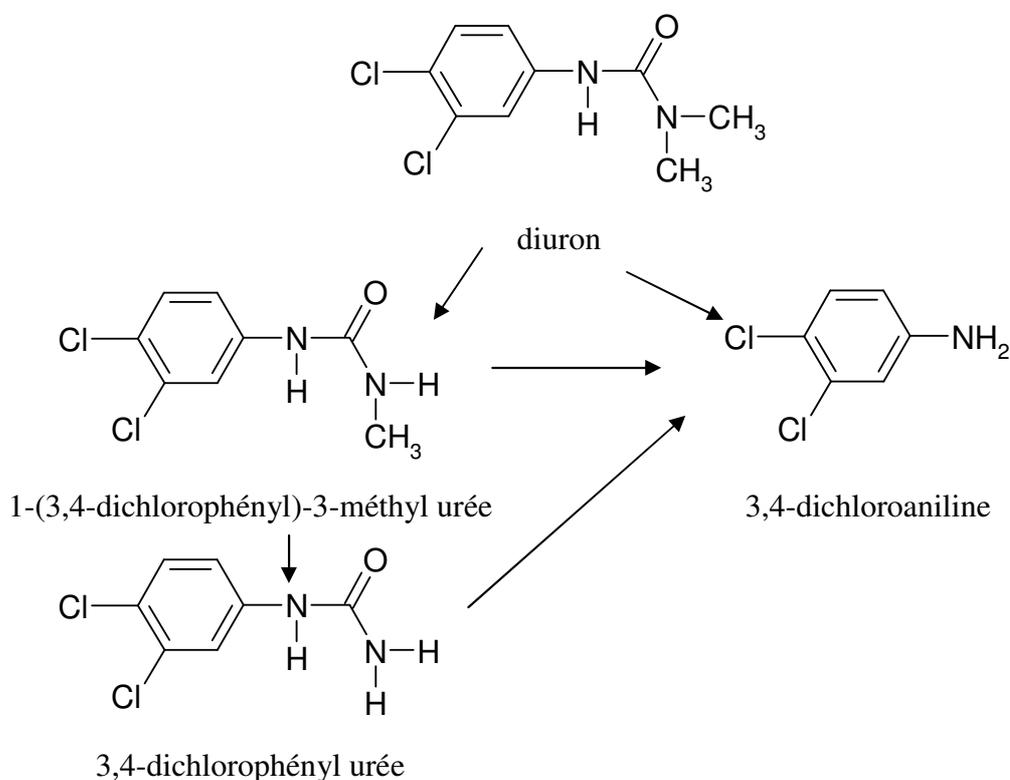


Figure 45 : Formules semi-développées du diuron et de ses métabolites

- A la suite d'une intoxication aiguë au diuron, van Boven et al. ont recherché et dosé le diuron et ses métabolites dans le sang et les urines de la victime (van Boven et al. 1990). Les résultats de ces analyses sont présentés dans le Tableau 20. Le diuron n'a pas été mis en évidence dans le sang et les urines (LDD non précisée), tandis qu'il a été décelé 4 métabolites différents dans ce dernier milieu. La patiente est décédée après deux jours d'hospitalisation.

Tableau 20 : Concentration de diuron et de ses métabolites, dans du sang et des urines, obtenues à la suite d'une intoxication aiguë létale

	Concentration dans le sang (mg/L)	Concentration dans l'urine (mg/L)
diuron	<LDD	<LDD
1-(3,4-dichlorophényl)-3-méthyl urée	2,0	180,0
3,4-dichlorophényl urée	70,0	68,0
3,4-dichloroaniline	<LDD	0,2
6-hydroxy-3,4-dichlorophényl urée	<LDD	36,0
2-hydroxy-3,4-dichlorophényl urée	<LDD	<LDD

- Verheij et al. ont rapporté un cas d'intoxication mortelle au diuron (Verheij et al. 1989). Ils ont identifié dans les prélèvements *postmortem* (vraisemblablement prélevés juste après le décès) le diuron (plasma+urine), le 1-(3,4-dichlorophényl)-3-méthyl urée (plasma+urine), le 3,4-dichlorophényl urée (plasma+urine), ainsi que le 1-(3,4-dichlorophényl)-3-hydroxyméthyl-3-méthyl urée (plasma). Un doute subsistait pour un autre métabolite, le 1-(3,4-dichlorophényl)-1-hydroxy-3-méthyl urée qui n'a pas pu être identifié avec certitude (plasma+urine). Les concentrations de diuron étaient de 5 mg/L dans le plasma et de 3 mg/L dans l'urine. La somme des concentrations plasmatiques de diuron et de ses métabolites étaient de 100 mg/L. La 3,4-dichloroaniline n'a pas été retrouvée dans cette étude.

Au total : à notre connaissance il n'existe pas d'indicateurs biologiques permettant de suivre une éventuelle exposition au diuron, en dehors des intoxications aiguës. Même dans ce cas, les résultats sont divergents puisque le diuron a été mis en évidence dans du sang et des urines à des concentrations respectives de 5 et de 3 mg/L dans une intoxication alors que dans une autre intoxication, ce pesticide n'a pas été détecté dans ces mêmes milieux. En revanche, ces deux intoxications ont en commun le fait qu'au moins deux métabolites [la 1-(3,4-dichlorophényl)-3-

méthyl urée et la 3,4-dichlorophényl urée] sont présents dans le sang et l'urine à des concentrations pouvant atteindre plusieurs dizaines de mg/L.

Fipronil :

Le fipronil est un insecticide qui se métabolise principalement en fipronil sulfone (Figure 46). Un autre métabolite pourrait être le fipronil désulfinyle.

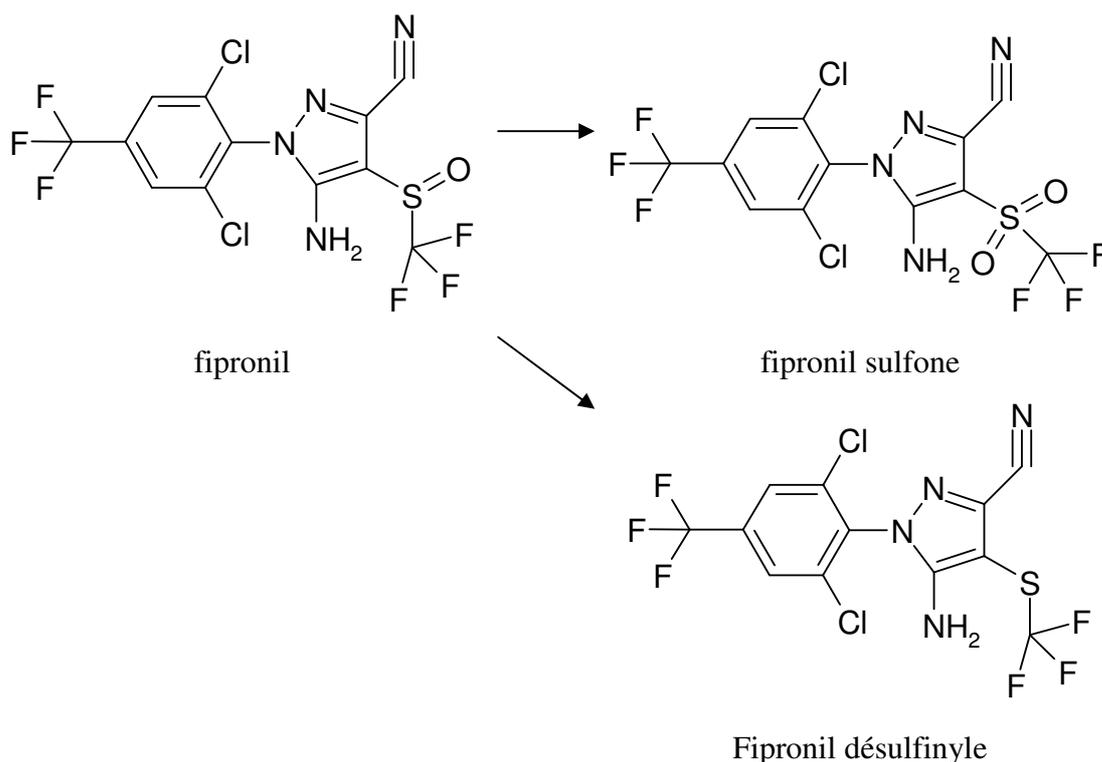


Figure 46 : Formules semi-développées du fipronil et de ses métabolites

- Dans un rapport conjoint de l'AFSSA (agence française de sécurité sanitaire des aliments) et de l'AFFSE (agence française de sécurité sanitaire environnementale), il est dit : « l'indicateur biologique d'exposition utilisé par l'industriel est la concentration plasmatique de fipronil et de son métabolite MB 46136. La valeur de référence retenue est de 50 ng/ml » (<http://www.afsset.fr/upload/bibliotheque/340998794087221278229621519701/fipronil.pdf>, page consultée le 01/12/2008). Le métabolite MB 46136 est le fipronil sulfone. Il est décrit, dans ce rapport, que parmi 606 prélèvements sanguins chez des personnes travaillant dans une usine de fabrication de fipronil effectués en France entre 1997 et 2004, un seul cas dépassait légèrement la valeur de 50 µg de fipronil + fipronil sulfone/L. Ce rapport indiquait, en outre, que chez 23 américains et 53 indonésiens travaillant dans deux usines de fabrication de fipronil (production et

conditionnement), il a été décelé des concentrations de fipronil+fipronil sulfone variant respectivement de 7 à 51 µg/L (moyenne : 22,5 µg/L) chez les premiers et de 6 à 308 µg/L (moyenne : 51,3 µg/L) chez les seconds. Dans ce rapport, il était en outre indiqué qu'à l'issue d'une étude de la MSA (mutualité sociale agricole) effectuée chez 531 salariés travaillant dans 14 stations de semences, 80 % des personnes présentaient une concentration plasmatique (fipronil+fipronil sulfone) inférieure à 10 µg/L et 99 % inférieure à 40 µg/L. 5 dosages (4 individus) dépassaient 50 µg/L, dont un atteignait 105 µg/L.

- Mohamed et al. ont rapporté 7 cas d'intoxication aiguë au fipronil (Mohamed et al. 2004). D'après ces auteurs :

- le fipronil présente deux t_{1/2} d'élimination plasmatique : la première estimée à 3,3 heures (reflétant la distribution du produit dans l'organisme) et la seconde estimée à 36-47 heures (reflétant le relargage du produit depuis les tissus).

- La concentration plasmatique maximale de fipronil se situerait entre 45 et 210 minutes, chez 3 patients, après ingestion. Chez l'un d'entre eux et avec une méthode d'analyse par LC/MS, cette concentration maximale de fipronil était de 380 µg/L, celle de fipronil sulfone de 3300 µg/L, tandis que celle de fipronil désulfinylyle paraissait négligeable.

- Une concentration de 1600 µg/L de plasma a été mesurée chez un patient, pour un prélèvement effectué alors que celui-ci présentait des troubles tonico-cloniques. Cependant, cette mesure avait été effectuée par une méthode ELISA non spécifique, déterminant simultanément le fipronil et ses métabolites (sans précision sur leur nature).

- Dans les prélèvements de quatre autres patients, les concentrations mesurées à des temps inconnus après l'intoxication étaient les suivantes : 7 µg/L (somme fipronil+fipronil sulfone+fipronil désulfinylyle ; méthode LC/MS), 20 µg/L (somme fipronil+fipronil sulfone+fipronil désulfinylyle ; méthode LC/MS), 82 µg/L (somme fipronil+fipronil sulfone+fipronil désulfinylyle ; méthode LC/MS) et 1040 µg/L (méthode ELISA non spécifique).

Au total : la concentration plasmatique de fipronil + fipronil sulfone (son principal métabolite) semble être l'indicateur biologique d'exposition au fipronil. Selon une étude française, la valeur de référence retenue pour cet indicateur chez des travailleurs exposés est de 50 µg/L de plasma. Il en est de même pour les Etats-Unis. A la suite d'une intoxication aiguë au fipronil, il a été décelé une concentration de fipronil + fipronil sulfone pouvant atteindre 3,7 mg/L (dont 90% de fipronil sulfone et 10% de fipronil).

Glyphosate :

Le glyphosate est un herbicide de la famille des amino-phosphonates. Il se métabolise en acide aminométhylphosphonique (AMPA) dans la nature et l'organisme (Figure 47). A notre connaissance, il n'existe pas de procédure de monitoring de l'AMPA lors d'exposition professionnelle au glyphosate. Cela pourrait être dû au fait qu'il s'agit d'un métabolite mineur du point de vue quantitatif.

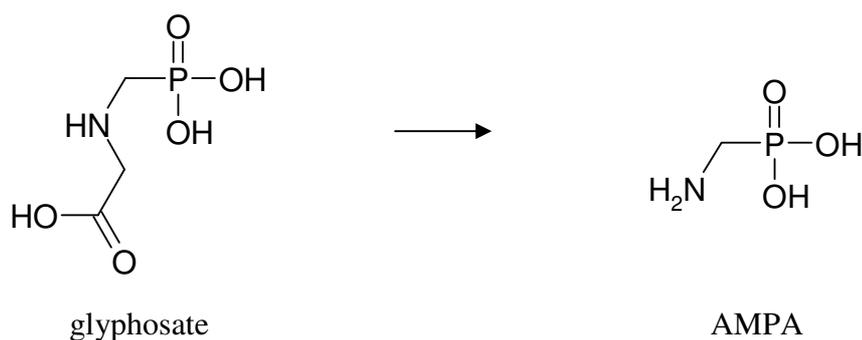


Figure 47 : Formules semi-développées du glyphosate et de son métabolite

- Acquavella et al. ont décrit le monitoring biologique d'expositions d'agriculteurs et de leurs familles (conjoints, enfants) au glyphosate par son dosage dans l'urine (urine de 24 h) (Acquavella et al. 2004). Les résultats de cette étude sont présentés dans le Tableau 21 (limite de détection de la méthode : 1 µg/L).

Tableau 21 : Evolution des concentrations de glyphosate dans les urines de travailleurs exposés et de leur famille à la suite d'un jour de traitement au glyphosate (LDD : 1 µg/L)

Période	Travailleurs			Famille des travailleurs					
	Applicateur			Conjoint			Enfant		
	Effectif	Pourcentage de résultats > LDD	Concentrations extrêmes de glyphosate (µg/L)	Effectif	Pourcentage de résultats > LDD	Concentrations extrêmes de glyphosate (µg/L)	Effectif	Pourcentage de résultats > LDD	Concentrations extrêmes de glyphosate (µg/L)
Jour pré-application	47	15	<1-15	47	2	<1-3	76	7	<1-17
Jour application	48	60	<1-233	48	4	<1-2	78	12	<1-29
Jour + 1	48	48	<1-126	48	0	<1	78	9	<1-24
Jour + 2	48	33	<1-81	48	2	<1-1	79	6	<1-12
Jour + 3	48	27	<1-68	48	2	<1-1	75	5	<1-6

Les concentrations de glyphosate relativement élevées observées chez les enfants seraient dues à des aides qu'ils ont apportées aux applicateurs pour la préparation et l'application de la formulation. Selon les auteurs, les fortes concentrations de glyphosate sont liées à l'absence de port de gants en caoutchouc. En effet, les gants permettraient de réduire les contacts cutanés et l'absorption systémique du glyphosate. Les auteurs ont rapporté une étude au demeurant diligentée par le fabricant (société Monsanto) et portant sur 15 travailleurs exposés au glyphosate. Les recueils d'urine ont été effectués sur 12 h, sur les périodes identiques à celles choisies par Acquavella et al. Parmi les 15 travailleurs, seuls 4 présentaient des concentrations détectables (soit > 10 µg/L) de glyphosate dans leurs urines et uniquement le jour de l'application.

- Hori et al. ont présenté un cas d'intoxication volontaire au glyphosate (ingestion de 100 mL de roundup) (Hori et al. 2003). Le sang a été prélevé 8 h après la prise. Les concentrations dans le sérum étaient de 22,6 mg/L pour le glyphosate et de 0,18 mg/L pour l'AMPA. Ces concentrations étaient respectivement de 4,4 mg/L et de 0,03 mg/L, 16 h après la prise. Le glyphosate et l'AMPA ont été détectés dans les urines jusqu'à 4 jours après l'ingestion. Dans ces conditions, les quantités de glyphosate et d'AMPA éliminées ont été évaluées respectivement à 3700 mg et 25 mg. Sur cette base, les auteurs ont pensé que la quantité de glyphosate ingérée était de l'ordre de 9 mL, la patiente ayant régurgité à plusieurs reprises avant son hospitalisation. Enfin, les auteurs ont calculé que les rapports des concentrations glyphosate/AMPA étaient supérieurs à 100, 8 h et 16 h après l'ingestion, dans le sang comme dans l'urine.

- Lors d'intoxications aiguës non létales, il a été rapporté des concentrations de glyphosate comprises entre 7,3 et 96 mg/L de plasma et entre 16 et 15100 mg/L d'urine (Baselt 2004).

- Dans trois cas d'intoxication mortelle, ces concentrations étaient comprises entre 400 et 1000 mg/L de sang ; un de ces cas présentait une concentration urinaire de 11200 mg/L (Baselt 2004).

Au total : le glyphosate, biomarqueur principal de sa propre exposition, peut être mis en évidence dans les urines de travailleurs exposés, à des concentrations pouvant atteindre près de 250 µg/L. A la suite d'intoxications aiguës, il a été mis en évidence des concentrations de glyphosate pouvant atteindre 1 g/L de sang et plus de 15 g/L d'urines. Lors d'intoxications, l'AMPA (métabolite) peut être mis en évidence dans ces milieux mais à des concentrations au moins 100 fois plus faibles que celles du glyphosate.

Imidaclopride :

L'imidaclopride est un insecticide de la famille des chloronicotiniles. Il se métabolise, notamment chez l'Homme, en 5-hydroxyimidaclopride (Schulz-Jander et al. 2002) et en acide 6-chloronicotinique(6-CNA) (Figure 48). Le 6-CNA a été décrit comme étant le métabolite principal, chez les animaux à sang chaud, d'une exposition à l'imidaclopride.

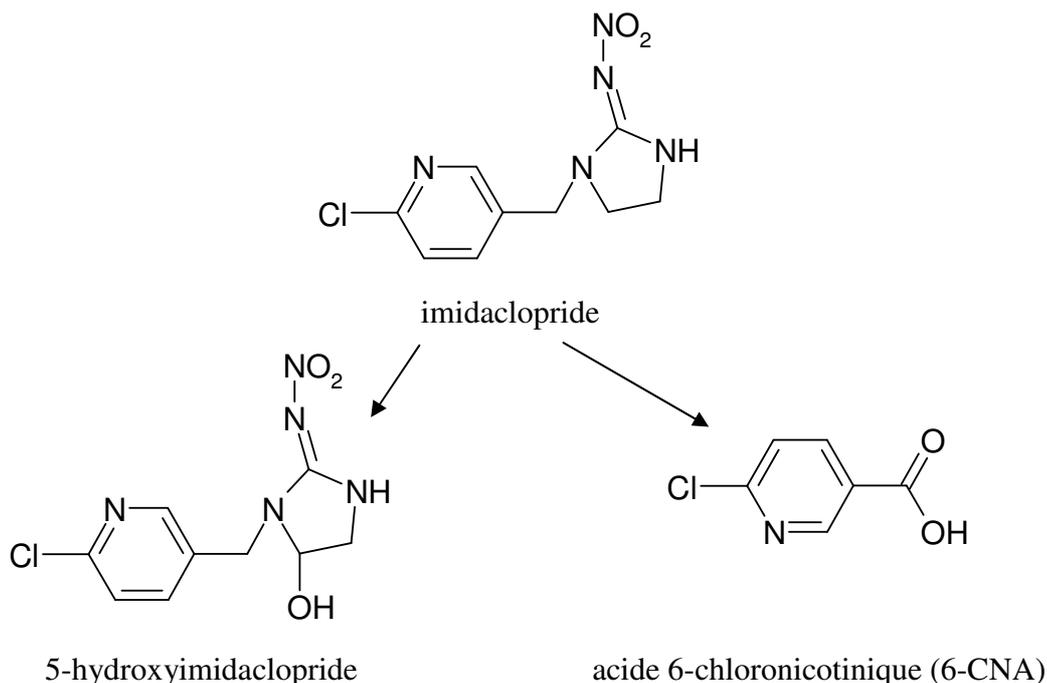


Figure 48 : Formules semi-développées de l'imidaclopride et de ses métabolites

- Uroz et al. ont présenté une méthode de dosage du 6-CNA dans des urines (Uroz et al. 2001). Avec une limite de détection de la méthode de 16 ng/L, il n'a pas été détecté de 6-CNA dans les urines de 5 travailleurs agricoles (conditions d'expositions et de recueil d'urine non précisées).

- Selon Moffat et al., chez l'Homme, l'imidaclopride est rapidement et presque complètement absorbé après ingestion et dégradé en 6-CNA (Moffat et al. 2004). Le 6-CNA est alors conjugué avec le glycoconjugué puis éliminé ou réduit en guanidine. 70 à 80 % de la dose administrée peuvent être éliminés dans l'urine et 20 à 30 % dans les fèces.

- A la suite de deux intoxications mortelles imputables à l'ingestion de formulations commerciales d'imidaclopride, il a été rapporté des concentrations de ce pesticide dans des prélèvements post-mortem de 12,5 mg/L de sang dans un premier cas, de 2,05 mg/L de sang et de 0,29 mg/L d'urine dans le deuxième cas (Proença et al. 2005). Les auteurs ont cité un

publication qui mentionne que c'est l'excipient (N-méthylpyrrolidone) du CONFIDOR®, un pesticide commercial à base d'imidaclopride, qui serait à l'origine de la majorité des signes cliniques observés en cas d'intoxication aiguë (dépression du système nerveux central, irritation gastro-intestinale et hyperglycémie).

Au total : A notre connaissance, il n'existe pas, dans la littérature, d'étude sur l'évaluation de l'exposition environnementale à ce pesticide. Une étude dédiée au suivi de travailleurs exposés par la mesure du principal métabolite (6-CNA) dans les urines a été publiée, mais aucune trace de ce marqueur n'a été détectée. A la suite d'intoxications mortelles, les concentrations d'imidaclopride décelées dans le sang, sont de l'ordre de quelques mg/L.

Dérivés de l'aniline :

Les chloroanilines ne sont pas des pesticides en tant que tels, mais il s'agit de métabolites de divers pesticides. Par exemple, la 3,4-dichloroaniline est un métabolite urinaire des herbicides diuron, linuron et propanil (Figure 49), et la 3,5-dichloroaniline est un métabolite urinaire des fongicides vinclozoline, iprodione, procymidone et chlozolinate (Figure 50) (Turci et al. 2006, Lindh et al. 2007).

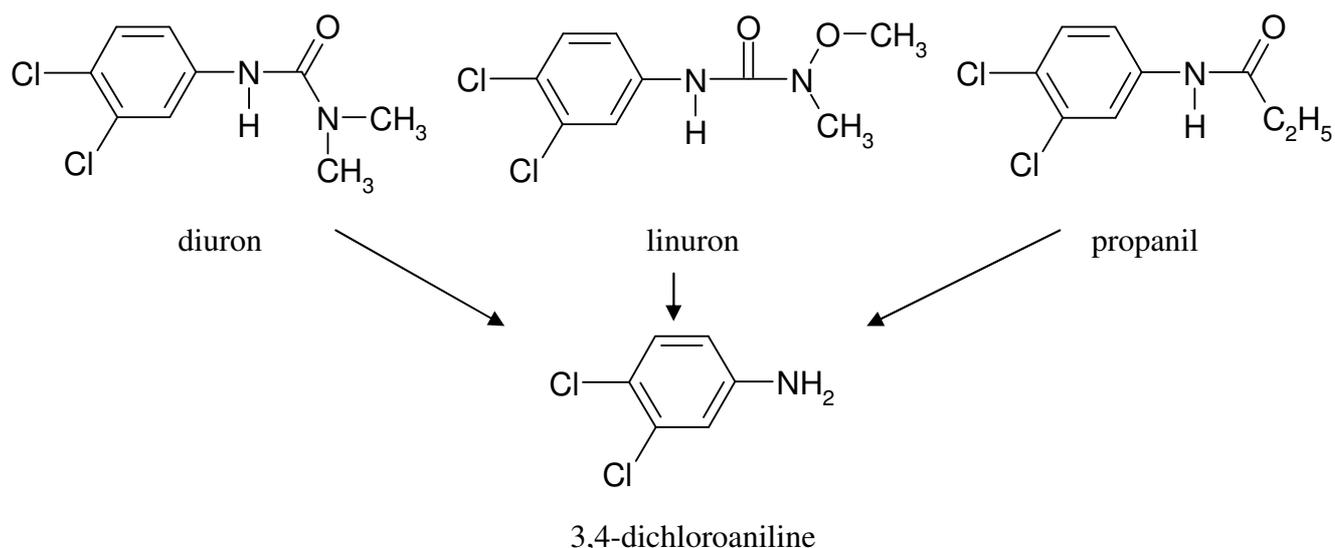


Figure 49 : Formules semi-développées de la 3,4-dichloroaniline et de ses précurseurs

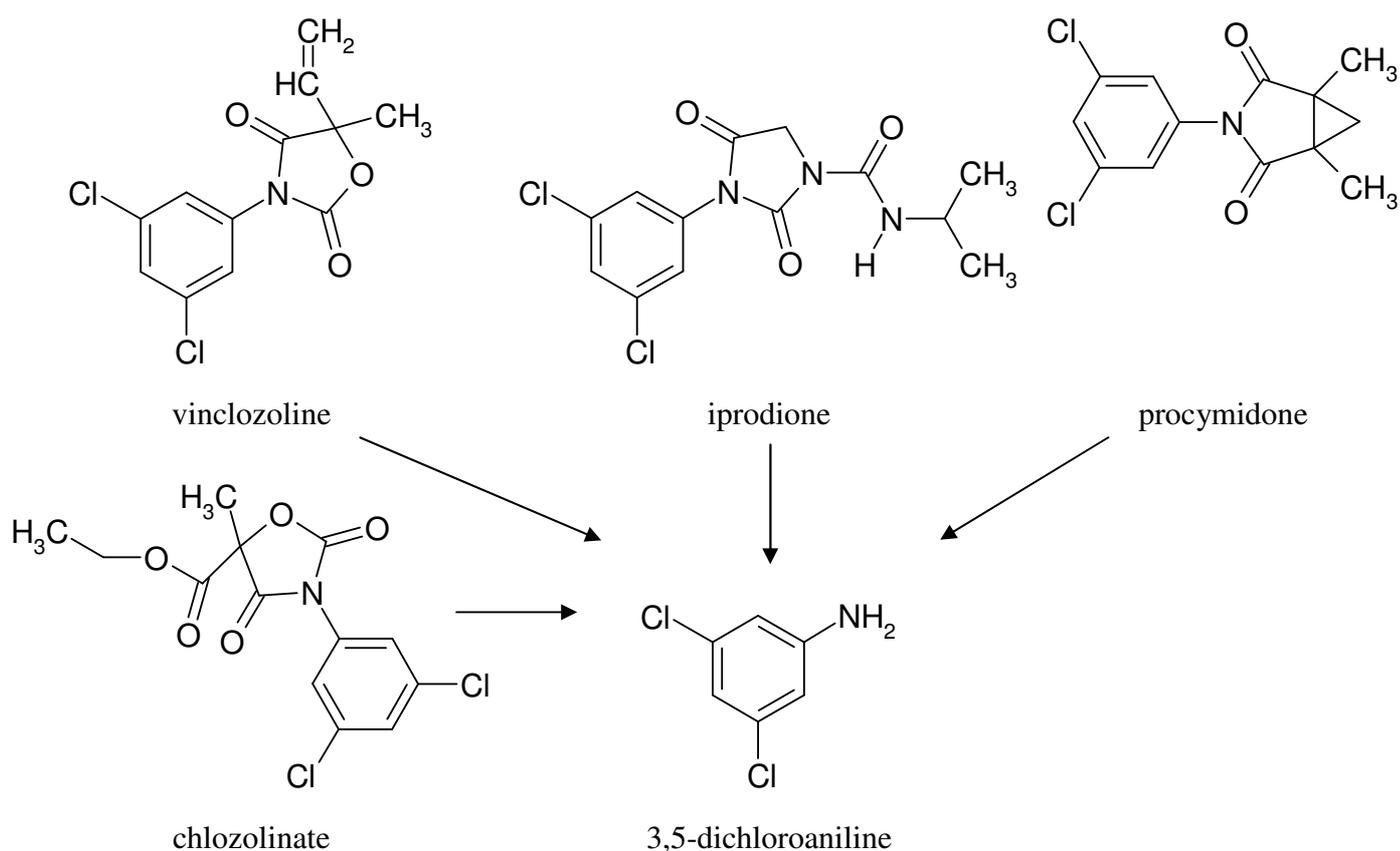


Figure 50 : Formules semi-développées de la 3,5-dichloroaniline et de ses précurseurs

- Des auteurs ont présenté une méthode de dosage de chloroanilines dans les urines de la population générale italienne (Turci et al. 2006). 153 personnes, habitants du centre de l'Italie, ont été inclus dans cette étude (75 hommes et 78 femmes). Les résultats de cette étude sont présentés dans le Tableau 22. Ils montrent que la 3,4- et la 3,5-dichloroaniline sont présentes dans la majorité des urines analysées, chacune à des concentrations restant inférieures à 10 µg/L.

Tableau 22 : Concentration en 3,4- et en 3,5-dichloroaniline dans les urines de 153 personnes de la population générale italienne

	3,4-dichloroaniline	3,5-dichloroaniline
Limite de détection	0,005 µg/L	0,005 µg/L
Nombre d'urines > LDD	125 (81,7%)	151 (98,7%)
Concentration maximale	6,19 µg/L	6,71 µg/L
Moyenne (limitée aux urines >LDD)	0,65 µg/L	0,63 µg/L
Médiane	0,08 µg/L	0,26 µg/L
95 ^{ème} percentile	3,33 µg/L	2,54 µg/L

- Lindh et al. ont présenté une méthode de dosage de la 3,5-dichloroaniline utilisée comme biomarqueur urinaire d'exposition à la vinclozoline et à l'iprodione (Lindh et al. 2007). Un homme et une femme ont reçu deux doses orales de 200 µg d'iprodione à trois mois d'intervalle, puis deux doses similaires de vinclozoline, à une période différente. Le recueil d'urine s'est fait sur 120 h pour l'iprodione et sur 72 h pour la vinclozoline. (i) Dans l'étude iprodione, des concentrations non négligeables de 3,5-dichloroaniline pour l'homme (0,4 µg/L d'urine) et pour la femme (5 µg/L d'urine), étaient observées avant ingestion. 5 h après l'ingestion de 200 µg, les concentrations urinaires de 3,5-dichloroaniline étaient maximales et atteignaient 168 et 99 µg/L respectivement chez l'homme et chez la femme. L'élimination urinaire de la 3,5-dichloroaniline suivait un modèle à deux compartiments avec une première t_{1/2} de 5,5 h et une deuxième de 19,9 h (calculée à partir des données obtenues chez les deux individus). 66 % de la quantité de 3,5-dichloroaniline étaient éliminées en 24 h et 85 % en 120 h. (ii) Dans l'étude vinclozoline, des concentrations non négligeables de 3,5-dichloroaniline pour l'homme (1 µg/L d'urine) et pour la femme (0,2 µg/L d'urine), étaient observées avant ingestion. 4 h après l'ingestion de 200 µg, les concentrations urinaires de 3,5-dichloroaniline étaient maximales et atteignaient 156 et 178 µg/L respectivement chez l'homme et chez la femme. L'élimination urinaire de la 3,5-dichloroaniline suivait un modèle à deux compartiments avec une première t_{1/2} de 5,9 h et une deuxième de 19,5 h (calculée à partir des données obtenues chez les deux individus). 90 % de la quantité de 3,5-dichloroaniline étaient éliminés en 24 h et 100 % en 72 h.

Au total : la 3,4- et la 3,5-dichloroaniline sont des métabolites de plusieurs pesticides provenant de classes diverses : diuron, linuron et propanil pour la 3,4-dichloroaniline ; vinclozoline, iprodione, procymidone et chlozolate pour la 3,5-dichloroaniline. Ces deux métabolites peuvent être présents dans la population générale à des concentrations urinaires de quelques µg/L. La durée de présence dans l'urine de la 3,5-dichloroaniline après contact avec un de ses précurseurs, pourrait être de l'ordre d'une centaine d'heures.

PARTIE 2 : TRAVAUX PERSONNELS

En général, les demandes de recherche de pesticides dans les milieux biologiques font suite à de fortes suspicions d'intoxication, mais le plus souvent aucune certitude n'existe quant aux produits susceptibles d'être impliqués. L'expérience prouve même que lorsqu'une orientation est donnée par l'anamnèse, celle-ci peut se révéler erronée. Une première approche analytique consiste donc à mettre en place des méthodes de screening afin d'identifier le ou les produits phytosanitaires responsables de l'intoxication. Dans la littérature, des auteurs ont rapporté différentes méthodes de screening toxicologique : immunoanalyse, chromatographie en phase gazeuse couplée à la spectrométrie de masse (GC/MS), chromatographie en phase liquide couplée à la spectrophotométrie UV à barrette de diodes (LC/UV-DAD) et chromatographie en phase liquide couplée à la spectrométrie de masse en tandem (LC/MS-MS). Ces méthodes concernent la recherche de xénobiotiques en général (drogues, médicaments, ...), mais aucune ne porte spécifiquement sur la mise en évidence de pesticides et/ou de métabolites.

C'est dans ce but que nous avons développé ce type de screening qui a fait l'objet de l'article 1, présenté ci-après : "Screening of Pesticides in Blood with Liquid Chromatography-Linear Ion Trap Mass Spectrometry" (Analytical and Bioanalytical Chemistry 2010, 396, 2235-2249).

Points essentiels et commentaires complémentaires de l'article 1 :

Matériel analytique :

Le système chromatographique est constitué de deux pompes haute pression Shimadzu LC-10ADvp, l'une débitant du tampon formiate d'ammonium 10 mM pH 3,0 et l'autre débitant un mélange composé de tampon formiate d'ammonium 10 mM pH 3,0 et d'acétonitrile (90:10, v/v) ; d'un passeur automatique d'échantillons Shimadzu SIL-HTc et d'une colonne de chromatographie GL Science Inertsil ODS3 100 x 1 mm, 3 µm. Le débit total dans la colonne est de 50 µL/min.

Le spectromètre de masse est un système Thermofisher LTQ. Il s'agit d'un spectromètre de masse simple composé d'une trappe à ion linéaire, équipé d'une source electrospray. Ce système est capable de fonctionner jusqu'à MS^{10} . Nous avons retenu le cycle de balayage suivant : $MS^1/MS^2/MS^3$ dans une polarité puis $MS^1/MS^2/MS^3$ dans l'autre polarité. Ce cycle apporte une spécificité importante grâce aux informations combinées MS^2/MS^3 dans un temps de cycle compatible avec le type de chromatographie utilisée (temps de cycle de 2,45 s). En parallèle de ce cycle de balayage, les fonctionnalités « acquisition dépendante de l'information » et « exclusion dynamique » ont été utilisées :

Acquisition dépendante de l'information :

- il s'agit d'une forme d'intelligence artificielle que possède le LTQ : un spectre de masse MS^{n+1} est réalisé à partir du pic de base du spectre MS^n (avec $n \geq 1$). Le système LTQ est capable d'identifier l'ion pic de base du spectre MS^n puis de l'isoler et de le fragmenter. L'acquisition MS^{n+1} dépend donc de l'information acquise sur le spectre de masse MS^n .

Exclusion dynamique :

- un ion pic de base issu d'un spectre MS^1 , est placé dans une liste d'exclusion dès lors que le spectromètre de masse a généré le spectre MS^2 à partir de cet ion. Ainsi, si sur le spectre de masse MS^1 du cycle de balayage qui suit, l'ion pic de base est identique à celui du premier cycle, alors le MS^2 sera acquis à partir du deuxième ion le plus abondant du spectre MS^1 du deuxième cycle de balayage.

Méthode d'extraction :

1 mL de sang total est placé dans un tube en verre de 10 mL (nettoyage des tubes validé selon la procédure en vigueur dans le service de la laverie centrale des laboratoires). 100 µL d'une solution d'albendazole (étalon interne) à 20 mg/L dans un mélange composé de tampon formiate d'ammonium 10 mM pH 3,0 et d'acétonitrile (70:30, v/v) et 2 mL d'acétonitrile sont ajoutés au sang total. Le mélange est agité au vortex pendant une dizaine de secondes, puis centrifugé pendant 5 mn à 3000 t/mn. Le surnageant est décanté dans un autre tube en verre de 10 mL puis évaporé à 40 °C sous courant d'azote jusqu'à un volume inférieur à 1 mL. Un mL de tampon phosphate 0,5 M, pH 7,0 est ajouté au résidu précédent et le mélange est déposé en tête d'une cartouche de type WATERS Oasis WAX (3 mL, 60 mg) préalablement conditionnée par 2 mL de méthanol, puis par 2 mL d'eau. Les cartouches sont lavées par trois fois 1 mL d'eau puis séchées sous vide pendant 20 mn. Une première élution est faite avec 3 mL de méthanol (décrochage des composés neutres à basiques), puis une deuxième (dans les mêmes tubes que ceux de la première élution) par un mélange composé de méthanol et d'acétonitrile (20:80, v/v) dans 2% d'ammoniaque (décrochage des composés acides). L'éluat est évaporé à sec et le résidu repris par 80 µL d'un mélange composé de tampon formiate d'ammonium 10 mM pH 3,0 et d'acétonitrile (70:30, v/v). Deux µL sont injectés dans le système LC/MS.

Commentaires :

En complément de cet article, nous avons mis en parallèle les limites de détection de notre technique avec des concentrations mises en évidence dans des cas réels d'exposition aux pesticides. Ces concentrations de pesticides et de métabolites correspondant à des cas réels d'exposition ont été mises en évidence dans du sang (sang total ou plasma ou sérum) :

- soit lors d'intoxications aiguës pour lesquelles nous avons été sollicités préalablement au développement de notre méthode de screening : dans ce cas, ces résultats quantitatifs ont été obtenus par des analyses spécifiques développées par nous-même, deux d'entre elles faisant également l'objet de cette thèse.
- soit trouvées dans la littérature et correspondant à des intoxications aiguës, ou à des expositions professionnelles ou environnementales.

Toutes ces concentrations sanguines, sont répertoriées dans le Tableau 23. Certaines concentrations décrites sont notées de la manière suivante : « X mg/L molécule Y équivalent ». C'est en effet ainsi

que certains résultats sont mentionnés dans la littérature. Cela signifie qu'une quantité de molécule Y marquée a été administrée à des cobayes et que cette radioactivité a été suivie dans les différents fluides biologiques, sans faire de distinction entre la molécule Y et ses métabolites éventuels porteurs de cette radioactivité.

Les pesticides et les métabolites pour lesquels nous n'avons pas retrouvé de concentrations sanguines dans la littérature, ou que nous n'avons jamais mis en évidence dans du sang au travers de notre propre expérience, sont listés à la suite du Tableau 23.

Tableau 23 : concentrations sanguines (sang total ou plasma ou sérum) issues de notre propre expérience ou publiées dans la littérature

Pesticides et/ou métabolites	Concentrations	Matrice	Origine / référence / remarque	Nature de l'exposition
1-(3,4-dichlorophényl)-3-méthylurée	2 mg/L	sang total	van Boven et al. 1990	Intoxication aiguë létale
1-(3,4-dichlorophényl)urée	70 mg/L	sang total	van Boven et al. 1990	Intoxication aiguë létale
2,4,5-T	21 à 182 mg/L	plasma et sang total	Baselt 2004	150 mg V.O. chez volontaire et intoxications aiguës létales
2,4-D	58 à 1031 mg/L	sérum et sang total	Baselt 2004	Intoxications aiguës non létales et létales
	63 à 843 mg/L	sérum et sang total	Nos propres analyses	Intoxications aiguës non létales et létales
2,4-MCPA	21,4 mg/L	sérum	Nos propres analyses	Intoxication aiguë non létale
3,5,6-trichloro-2-pyridinol	7,4 à 9,7 µg/L	plasma	Takei et Lee 1981	Exposition professionnelle au chlorpyrifos
	706 µg/L	sérum	Nos propres analyses	Intoxication I.M. aiguë non létale
3-hydroxycarbofuran	67 à 1955 µg/L	sérum et sang total	Nos propres analyses	Intoxications aiguës non létales
3-méthyl-4-nitrophénol	3,9 mg/L	sérum	Ameno et al. 1995	Intoxication aiguë non létale
5-hydroxyimidaclopride	non détecté	sang postmortem	Proença et al. 2005	Intoxication aiguë létale à l'imidaclopride (c.f. imidaclopride)
acéphate	46 et 149 mg/L	sang postmortem	Tanaka et al. 2005	Intoxication aiguë létale
acétamipride	jusqu'à 350 µg/L	urines	Marin et al. 2004	Exposition professionnelle
acide 3-phenoxybenzoïque	318 µg/L	plasma	Ding et al. 2004	20 mg V.O./kg rats
acide 6-chloronicotinique	non détecté	sang postmortem	Proença et al. 2005	Intoxication aiguë létale à l'imidaclopride (c.f. imidaclopride)
aldicarbe	0,1 à 11 mg/L	sérum et sang total	Baselt 2004	Intoxications aiguës non létales et létales
	1,1 à 2,7 mg/L	sérum	Nos propres analyses	Intoxications aiguës non létales et létales
aldicarbe sulfone	15 à 20 µg/L	sérum	Nos propres analyses	Intoxications aiguës non létales et létales
aldicarbe sulfoxyde	2,18 à 4,8 mg/L	sérum	Nos propres analyses	Intoxications aiguës non létales et létales
amitrazé	450 et 1100 µg/L	plasma	Baselt 2004	Intoxications aiguës non létales
atrazine	2 mg/L	plasma	Baselt 2004	Intoxication aiguë létale
atrazine déséthyle	0,3 mg/L environ	plasma	Brzezicki et al. 2003	100 mg V.O./kg rats
atrazine déséthyl-désisopropyle	9 mg/L environ	plasma	Brzezicki et al. 2003	100 mg V.O./kg rats
atrazine désisopropyle	0,9 mg/L environ	plasma	Brzezicki et al. 2003	100 mg V.O./kg rats
azinphos-éthyl	1 à 4400 µg/L	sang total	Pinho Marques 1990	Intoxications aiguës non létales et létales
azinphos-méthyl	24 µg/L	sang total	Nos propres analyses	Intoxication aiguë létale
bentazone	625 mg/L	sang total	Müller et al. 2003	Intoxication aiguë létale
			Lacassie et al. 2001 / intoxication strychnine-bromacil	
bromacil	25 µg/L	sérum		Intoxication aiguë létale (strychnine : 4,52 mg/L)
bromadiolone	440 µg/L	sérum	Grobosch et al. 2006	Intoxication aiguë non létale

bromophos-méthyl	0,15 à 2,8 mg/L	sang total	Köppel et al. 1991	Intoxications aiguës non létales
bromoxynil	jusqu'à 2,9 mg/L	plasma	Semchuk et al. 2003	Exposition environnementale (population rurale d'une région utilisatrice de pesticides)
carbaryl	6-27 mg/L	sang total	Baselt 2004	Intoxications aiguës létales
carbendazime	61 mg/L	sérum	Rajeswary et al. 2007	25 mg V.O./kg rats
carbofuran	1,9-2,6 mg/L	sang total	Baselt 2004	Intoxications aiguës létales et non létales
	96 à 3176 µg/L	sérum et sang total	Nos propres analyses	Intoxications aiguës non létales
chloralose	6,8 à 410 mg/L	sérum et sang total	Baselt 2004	Intoxications aiguës létales et non létales
chlordécone	0,6-32 mg/L	sang total	Baselt 2004	Intoxications aiguës non létales
chlorméquat	4 µg/L	sérum	Poulsen et al. 2007	0,05 mg V.O./kg/jour cochons
chlorophacinone	27,6 mg/L	plasma	Lagrange et al. 1999	Intoxication aiguë non létale
	25,9 mg/L	sang total	Nos propres analyses	Intoxication aiguë à l'issue inconnue
chlorpyriphos-éthyl	0,2-88 mg/L	sang total	Baselt 2004	Intoxications aiguës létales et non létales
chlorpyriphos-méthyl	0,615 à 4,15 mg/L	sang total	Moriya et Hashimoto 1999	Intoxication aiguë létale
clopyralid	63 mg/L	plasma	Analyses Pr C. CHARLIER (Liège)	Intoxication aiguë à l'issue inconnue
coumatétralyl	3,4 à 90 µg/L	sérum	Jin et al. 2007	Intoxications aiguës aux issues inconnues
crimidine	63 à 368 µg/L	sérum	Besnard et al. 2002	Intoxication aiguë non létale
déméton-S-méthyl	16,1 mg/L	sang total	Schludecker et Aderjan 1988	Intoxication aiguë létale
déméton-S-méthyl sulfoxyde	81 µg/L	sang total	Beike et al. 2002	Intoxication aiguë létale
déméton-S-méthyl sulfone	72 µg/L	sang total	Beike et al. 2002	Intoxication aiguë létale
diazinon	0,7 à 277 mg/L	sang total	Baselt 2004	Intoxications aiguës létales
	390 µg/L	sérum	Nos propres analyses	Intoxication aiguë non létale
dicamba	170 mg/L	sang total	Fraser et al. 1984	Intoxication aiguë létale
dichlorprop	50 à 382 mg/L	plasma	Ganière-Monteil et al. 2001	Intoxication aiguë létale
dichlorvos	29 mg/L	sang total	Shimizu et al. 1996	Intoxication aiguë létale
diéthofencarbe	2,44 mg/L diéthofencarb équivalent	sang total	Shiba et al. 1990	10 mg V.O./kg rats
diéthylthiophosphate	Jusqu'à 6,6 mg/L environ	sérum	Vasilic et al. 1993 / concentration moyenne 3 personnes	Intoxications aiguës non létales à la phosalone
diéthylphosphate	Jusqu'à 6,6 mg/L environ	sérum	Vasilic et al. 1993 / concentration moyenne 3 personnes	Intoxications aiguës non létales à la phosalone
diéthylthiophosphate	Jusqu'à 7,9 mg/L environ	sérum	Vasilic et al. 1993 / concentration moyenne 3 personnes	Intoxications aiguës non létales à la phosalone
diflufénican	entre 50 et 100 µg/L environ	sérum	Nos propres analyses / intoxication glyphosate-diflufenican	Intoxication aiguë létale (glyphosate : jusqu'à 5,6 g/L)
diméthoate	0,02 à 91 mg/L	sérum et sang total	Baselt 2004	Intoxications aiguës létales et non létales
	1,66 à 330 mg/L	sérum	Nos propres analyses	Intoxication aiguë à l'issue inconnue
diméthylphosphate	3,9 mg/L	sang total	Tarbah et al. 2004	Intoxication aiguë non létale au phosphamidon

dinocap	<LDD (4mg/L)	sang total	Gelbke et Schlicht 1978 / intoxication monocrotophos-dodine-dinocap	Intoxication aiguë létale
dioxathion	0,96 mg/L dioxathion équivalent	sang total	Harned et Casida 1976	9,87 mg V.O./kg rats
diphacinone	820 µg/L	sérum	Lotfi et al. 1996	Intoxication aiguë à l'issue inconnue
dithianon	jusqu'à 3,9 mg/L dithianon équivalent	plasma	http://www.inchem.org/documents/jmpr/jmpmono/v92pr09.htm page consultée le 30/06/2008	50 mg V.O./kg rats
diuron	5 mg/L	plasma	Verheij et al. 1989	Intoxication aiguë létale
dodine	<LDD (3 mg/L)	sang total	Gelbke et Schlicht 1978 / intoxication monocrotophos-dodine-dinocap	Intoxication aiguë létale
endosulfan alpha	0,1 à 30 mg/L	sang total	Baselt 2004 / somme alpha+beta	Intoxications aiguës létales et non létales
	0,1 à 1,5 mg/L	sérum	Nos propres analyses	Intoxication aiguë non létale
endosulfan beta	0,1 à 30 mg/L	sang total	Baselt 2004 / somme alpha+beta	Intoxications aiguës létales et non létales
	0,01 à 0,3 mg/L	sérum	Nos propres analyses	Intoxication aiguë non létale
éthion	1,3 mg/L	sang total	Dewan et al. 2008	Intoxication aiguë non létale
éthiophencarbe	26,4 mg/L	sang total	Al-Samarraie et al. 2009	Intoxication aiguë létale
éthoprophos	4,6 mg/L	sang total	http://www.inchem.org/documents/jmpr/jmpmono/v99pr05.htm page consultée le 28/02/2008.	12,5 mg V.O./kg rats
éthoxyquine	2 à 6 mg/L ethoxyquin équivalent	sang total	http://www.inchem.org/documents/jmpr/jmpmono/v098pr09.htm page consultée le 29/02/2008	25 mg voie I.V./kg rats
étofenprox	5,1 à 16,9 mg/L etofenprox équivalent	plasma	http://www.inchem.org/documents/jmpr/jmpmono/v93pr09.htm , page consultée le 28/02/2008.	30 et 180 mg V.O./kg rats
	4,4 et 7,2 mg/L	plasma		30 mg V.O./kg chien
fénarimol	1,9 mg/g	foie	Proença et al. 2003	Intoxication aiguë létale
fénitrothion	4,5 mg/L	sérum	Inoue et al. 2007	Intoxication aiguë à l'issue inconnue
fenpropimorphe	6,7 à 52,8 mg/L fenpropimorph équivalent	sang total	http://www.inchem.org/documents/jmpr/jmpmono/v94pr07.htm , page consultée le 29/02/2008.	56 mg V.O./kg chèvres
fenpyroximate	8 µg/L	plasma	Motoba et al. 2000	1,5 mg V.O./kg rats
fenthion	0,1 à 4,8 mg/L	plasma et sang total	Baselt 2004	Intoxications aiguës létales et non létales
fipronil	1,6 et 3,7 mg/L	plasma	Mohamed et al. 2004	Intoxications aiguës non létales
fipronil sulfone	42 µg/L	sérum	Nos propres analyses	Exposition professionnelle
furathiocarbe	0,1 à 21,6 mg/L	sang total	Lee et al. 1999 b	Intoxications aiguës létales
glufosinate	0,6 à 440 mg/L	sérum	Baselt 2004	Intoxications aiguës non létales
glyphosate	7,3 à 1000 mg/L	plasma et sang total	Baselt 2004	Intoxications aiguës létales et non létales
	0,68 à 7480 mg/L	sérum	Nos propres analyses	Intoxications aiguës létales et non létales
hexaconazole	jusqu' à environ 30 mg/L	plasma	Wang et al. 2005	30 mg voie I.V./kg lapins

imazalil	4 mg/L maximum	sérum	http://www.inchem.org/documents/jmpr/jmpmono/v00pr08.htm page consultée le 12/03/2008.	1200 mg V.O./kg humains (traitement thérapeutique)
imidaclopride	2,05 et 12,5 mg/L	sang postmortem	Proença et al. 2005	Intoxications aiguës létales
ioxynil	13 à 670 mg/L	sérum, plasma et sang total	Baselt 2004	Intoxications aiguës létales
isofenphos	2,25 mg/L	plasma	Zoppellari et al. 1997	Intoxication I.M. 21 mg/kg aiguë létale
linuron	jusqu'à 2,26 mg/L	sérum	Anfossi et al. 1993	400 mg V.O./kg lapins
malathion	0,35 à 517 mg/L	sérum et sang total	Baselt 2004	Intoxications aiguës létales et non létales
malathion acide monocarboxylique	21,7 mg/L	sang total	Morgade et Barquet 1982	Intoxication aiguë létale
mécarbame	13,8 mg/L	sang total	Tsoukali-Papadopoulou et Njau 1987	Intoxication aiguë non létale
mécoprop	298 à 870 mg/L	sérum et sang total	Turcant et al. 2006 / (pesticide parfois associé à d'autres pesticides)	Intoxications aiguës létales et non létales
métalaxyl	jusqu'à environ 40 mg/L	plasma	Qiu et al. 2005	40 mg voie I.V./kg lapins
métaldéhyde	10 à 125 mg/L	sérum	Baselt 2004	Intoxications aiguës non létales
métamitron	3,43 mg/L	sang total	Chanda et al. 2004	30 mg V.O./kg chèvres
méthamidophos	130 mg/L	sang total	Baselt 2004	Intoxication aiguë létale
méthidathion	0,4 à 1,9 mg/L	sang total	Arao et al. Legal medicine 2002	Intoxication aiguë létale
méthomyl	1,6 à 57 mg/L	sang total	Baselt 2004	Intoxications aiguës létales et non létales
	0,025 à 92,5 mg/L	sérum	Nos propres analyses	Intoxications aiguës létales et non létales
méthomyl oxime	5,4 mg/L	sérum	Nos propres analyses	Intoxication aiguë létale
méthoxyfénozide	38 mg/kg methoxyfenozide équivalent	sang total	http://whqlibdoc.who.int/publications/2004/924166519X_methoxyfenozide.pdf page consultée le 09/07/2008.	10 mg V.O./kg rats
métobromuron	0,5 à 4,9 mg/L	sang total	Turcant et al. 2000	Intoxication aiguë non létale
mévinphos	360 mg/L	sang total	Baselt 2004	Intoxication aiguë létale
	760 et 786 µg/L	sang total	Nos propres analyses	Intoxications aiguës létales
monocrotophos	12 mg/L	sang total	Gelbke et Schlicht 1978 / intoxication monocrotophos-dodine-dinocap	Intoxication aiguë létale
N-2,4-diméthylphényl-N'-méthylformamide	2,07 mg/L	sérum	Saito et al. 2008	Intoxication aiguë non létale
ométhoate	1,6 mg/L	sang total	Tsatsakis et al. 1998	Intoxication aiguë non létale
	208 mg/L	sang total	Pavlic et al. 2002	Intoxication aiguë létale
oryzalin	25 mg/L	plasma	Dvorakova et al. 1997	300 mg V.O./kg souris
oxadiazon	8,98 mg/L	sang total	Nos propres analyses	Intoxication aiguë létale
			http://www.inchem.org/documents/jmpr/jmpmono/2002pr11.htm page consultée le 10/03/2008.	
oxamyl	0,1 mg/L oxamyl équivalent	sang total		1 mg V.O./kg rats
paraoxon-éthyl	40 µg/L	sérum	Tarbah et al. 2001	Intoxication aiguë non létale

paraoxon-méthyl	jusqu'à 2,9 mg/L	plasma	De Schryver et al. 1987	15 mg V.O./kg chiens
parathion-éthyl	0,5 à 34 mg/L	sang total	Baselt 2004	Intoxications aiguës létales
pentachlorophénol	11,3 à 173 mg/L	sérum et sang total	Baselt 2004	Intoxications aiguës létales et non létales
phorate	370 µg/L	sang total	http://www.inchem.org/documents/jmpr/jmpmono/v96pr10.htm page consultée le 04/07/2008.	0,8 mg V.O./kg rats
phosalone	298 et 850 µg/L	sérum	Vasilic et al. 1993 / concentrations moyennes 2 personnes	Intoxications aiguës non létales
phosphamidon	10 mg/L	sérum	Tarbah et al. 2004	Intoxication aiguë non létale
piclorame	jusqu'à 3,5 mg/L	sang total	Nolan et al. 1984	5 mg V.O./kg humains
pirimicarbe	30 µg/L	sérum	Nos propres analyses	Intoxication aiguë non létale
	75 mg/L	Plasma	Hoffman et al. 2008	Intoxication aiguë non létale
prochloraze	0,079 mg/L prochloraz équivalent	plasma	http://www.inchem.org/documents/jmpr/jmpmono/v83pr37.htm page consultée le 18/03/2008.	19 mg V.O./kg chèvres
procymidone	15,4 mg/L procymidone équivalent	sang total	http://www.inchem.org/documents/jmpr/jmpmono/v89pr12.htm page consultée le 17/03/2008.	100 mg V.O./kg rats
prométryne	48,8 et 67,1 mg/L	sérum	Brvar et al. 2008	Intoxication aiguë non létale
propoxur	0,3 à 41 mg/L	sang total	Baselt 2004	Intoxications aiguës létales
prothiofos	4,83 mg/L	plasma	Sakata et al. 1999	Intoxication aiguë non létale
pymétozine	0,3 à 60 mg/L	sang total	http://www.epa.gov/opprd001/factsheets/pymetrozine.pdf page consultée le 17/03/2008.	Dose inconnue I.V et V.O. rats
pyraclostrobine	2,62 mg/L pyraclostrobin équivalent	plasma	http://www.inchem.org/documents/jmpr/jmpmono/v2003pr10.htm page consultée le 09/07/2008.	50 mg V.O./kg rats
pyridaphention	10 mg/L	sang total	Suzuki et Watanabe 2005	Intoxication aiguë non létale
pyrimiphos-méthyl	2-3 mg/L	sang total	http://www.inchem.org/documents/jmpr/jmpmono/v92pr16.htm consultée le 25/02/2008.	7,5 mg V.O./kg rats
quinalphos	64 µg/L	sérum	Nos propres analyses	Intoxication aiguë non létale
roténone	2,4 mg/L	sang total	De Wilde et al. 1986	Intoxication aiguë létale
strychnine	0,5 à 90 mg/L	sérum et sang total	Baselt 2004	Intoxications aiguës létales et non létales
sulfotep	13 µg/L	sang total	Analyses du service / Intoxication sulfotep-parathion-éthyl-cyfluthrine	Intoxication aiguë létale
tébuconazole	Jusqu'à 11 mg/L	plasma	Zhu et al. 2007	30 mg I.V./kg lapins
téflubenzuron	0,14 à 3,27 mg/L	plasma	http://www.inchem.org/documents/jmpr/jmpmono/v94pr12.htm page consultée le 10/03/2008.	125 et 750 mg V.O./kg rats
téméphos	jusqu'à 10,8 mg/L	plasma	Ferguson et al. 1985	300 mg V.O./kg rats

tétrahydrophthalimide	Jusqu'à 25 mg/L	sang total	http://www.inchem.org/documents/jmpr/jmpmono/v069pr05.htm , page consultée le 02/03/2008.	500 mg captane V.O./kg lapins
thiabendazole	5 mg/L	sérum	Watts et Raisys 1982	25 mg V.O./kg humain (traitement thérapeutique)
thiaméthoxame	15 mg/L	plasma	Ford et Casida 2006	20 mg I.P./kg souris
thiométon	7 à 600 µg/L	sérum	Nos propres analyses	Intoxication aiguë non létale
triadiméfone	1,3 mg/L chez le rat et entre 6 et 8 mg/L chez la souris	plasma	http://www.inchem.org/documents/jmpr/jmpmono/v81pr32.htm page consultée le 14/03/2008.	100 mg V.O./kg rats et souris
triallate	jusqu'à 47 µg/L	plasma	Semchuk et al. 2003	Exposition environnementale (population rurale d'une région utilisatrice de pesticides)
trichlorfon	281 à 409 mg/L	sang total	Arao et al. 2002	Intoxication aiguë létale
triclopyr	0,27 à 1,44 mg/L	sang total	Baselt 2004	7 mg V.O./70 kg et 35 mg V.O./70 kg humains
	148 à 189 mg/L	sérum ou plasma	Nos propres analyses / intoxication 2,4-D-triclopyr	Intoxication aiguë non létale
trifluraline	Jusqu'à 10 µg/L	plasma	Semchuk et al. 2003	Exposition environnementale (population rurale d'une région utilisatrice de pesticides)
warfarine	0,6 à 11,8 mg/L	plasma	Baselt 2004	Traitement thérapeutique

Pesticides et métabolites pour lesquels nous n'avons pas retrouvé de concentrations sanguines dans la littérature, ou que nous n'avons jamais mis en évidence dans du sang au travers de notre propre expérience :

1-(3-chloro-4-méthylphényl)urée, 1-(4-chlorophényl)urée, 2,4-DB, 2,4-diméthylaniline, 2-chloro-N-[2,6-diéthylphényl]acétamide, 2-isopropyl-6-méthyl-4-pyrimidinol, 2,6-diéthylaniline, 3-chloro-p-anisidine (Wittke et al. 2001 / métabolite possible du metoxuron), 4-isopropylaniline (métabolite de l'isoproturon), abamectin, acibenzolar-s-méthyl, acide 1-naphthyl acétique, acide 2,3,6-trichlorobenzoïque, acide 4-fluoro-3-phénoxybenzoïque, acclonifène, acrinathrine,alachlore, alléthrine, allidochlore, asulame, atraton désisopropyle, azoxystrobine, bendiocarbe, benfuracarbe (se dégrade en carbofuran pendant l'extraction), bénoxacore, benzoximate, benzthiazuron, bitertanol, boscalide, bromophos-éthyl, bromopropylate, bupirimate, buprofézine, butoxyde de pipéronyle, cadusafos, carbétamide, carbosulfan (se dégrade en carbofuran pendant l'extraction), carboxine, CGA321113, chlorbromuron, chlorfenvinphos, chlorfluazuron, chlortoluron, chlorsulfuron, chlorthion, chlorthiophos, cléthodime, coumachlore, coumaphos, cyanazine, cycloate, cycloheximide, cymiazole, cymoxanil, cyproconazole, cyprodinil, daminozide, déméton-O, déméton-S, desmétryne, dialiphos, dibutylamine (métabolite du carbosulfan), dichlofluanide, difénoconazole, diflubenzuron, diméfuron, diméthénamide, diméthomorphe, diméthylthiophosphate, diméthylthiophosphate, dinoterbe, diphénylamine, dmst (diméthylaminosulfotoluidine), dodémorphe, endosulfan alcool, endosulfan lactone, époxiconazole, éthéphon, éthidimuron, étoxazole, fénazaquine, fenbuconazole, fenhexamide, fénobucarb, fénoprop, fénoxycarbe, fentichlor, fénuron, flonicamide, fluaziname, fludioxonil, flufénoxuron, fluométuron, fluquinconazole, flurochloridone, fluoroxypyr, fluoroxypyr-1-méthylheptyle ester, flusilazole, flutriafol, fonofos, formétanate, fosétyl aluminium, hepténophos, hexaflumuron, hexazinone, hexythiazox, indoxacarbe, iprodione, isoprocarbe, isoproturon, isoxabène, krésoxime-méthyl, lénacile, lufénuron, MCPB, mépanipyrimine, merphos, métazachlore, méthacrifos, méthfuroxame, méthiocarbe, méthomyl oxime, méthyl-N-(3-hydroxyphényl)-carbamate, métolachlore, métolcarb, métoxuron, metsulfuron méthyl, monolinuron, monuron, myclobutanil, N-(2,4-diméthylphényl)formamide (DMPF), naled, néburon, norflurazone, nuarimol, paranitrophénol, penconazole, pendiméthaline, phénamiphos, phenmédiphame, phénothrine, phosmet, pyrimiphos-éthyl, promécarbe, propachlore, propamocarbe, propaquizafop, propargite, propazine, prophame, propiconazole, pyrazophos, pyridabène, pyridate, pyrifénox, pyriméthanil, quinclorac, quinmérac, quizalofop-éthyl, simazine, spinosad, tébufénozide, tébufenpyrad, terbufos, terbuméton, terbuthylazine, terbutryne, tétraconazole, thiaclopride, thiobencarbe, thiocyclame, thiodicarbe,

thiophanate-méthyl, thirame, triadiménol, triazamate, tridémorphe, triétazine, trifloxystrobine, triflumizole, triflumuron, triforine, vamidothion.

Nous avons pu ainsi comparer les limites de détection de notre méthode de screening avec les concentrations toxiques de la littérature ou issues de notre propre expérience sur la base de résultats obtenus par d'autres techniques de dosages précédemment développées par nous même. Pour cette comparaison, nous avons pris en considération les concentrations sanguines, plasmatiques et sériques uniquement chez l'Homme. Lorsque nous avons retrouvé dans la littérature ou dans les données issues de notre expérience, un intervalle de concentrations toxiques (exemple de la strychnine où il est mentionné comme concentrations : 0,5 à 90 mg/L), nous avons pris comme point de comparaison, la concentration la plus élevée. Enfin, si la LDD d'un produit a été déterminée expérimentalement dans notre méthode de screening comme étant >10 mg/L et que la concentration toxique de ce produit rapportée dans la littérature ou issue de notre propre expérience était aussi supérieure à 10 mg/L, le résultat n'a pas été retenu pour la comparaison. Dans ces conditions, nous pouvons conclure que notre screening LTQ pouvait mettre en évidence 63 cas d'intoxications aiguës soit 71% des cas, tandis que 25 cas d'intoxications aiguës soit 29% des cas n'étaient pas dépisables. Ceci démontre, s'il en était besoin que, comme tous les screenings, le nôtre a ses limites et ne permet pas d'effectuer une recherche exhaustive.

Ce screening reste donc une analyse « en première intention », dans le cas où le xénobiotique responsable de l'intoxication n'est pas connu. Lorsque le toxique est connu avec certitude par le biais soit du résultat de notre screening, soit de l'anamnèse, soit de toute autre source d'information, il est alors dosé selon une des méthodes quantitatives spécifiques que nous avons développées. Ces méthodes permettent d'une part de pallier l'insuffisance de sensibilité de notre screening pour la détection de certains composés et d'autre part de quantifier ceux-ci afin de juger de l'importance de l'intoxication, des risques encourus et du traitement à mettre en place. Parmi les méthodes spécifiques de dosage de pesticides et/ou de métabolites dans des matrices biologiques que nous avons développées, deux font l'objet de cette thèse :

- une méthode (article 2) qui permet l'identification et le dosage de 6 métabolites urinaires communs à environ 80% des organophosphorés. Les limites de détection atteintes permettent le suivi des 3 types d'exposition à ces pesticides : intoxication aiguë, exposition professionnelle, exposition de la population générale.

“Simultaneous determination of six dialkylphosphates in urine by liquid chromatography tandem mass spectrometry” (Journal of Chromatography B 2006, 831, 223-229).

- Une méthode (article 3) qui permet l'identification et le dosage de carbofuran et d'alachlore dans les cheveux, à la suite de contacts répétés ou occasionnels avec ces deux pesticides.

“Hair analysis to document non-fatal pesticide intoxication cases” (Forensic Science International 2008, 176, 72-75).

Ces deux méthodes font l'objet des deux articles présentés ci-après :

Points essentiels et commentaires complémentaires de l'article 2 :

Matériel analytique :

Le système chromatographique est constitué de deux pompes haute pression Perkin Elmer PE200, l'une débitant du tampon formiate d'ammonium 2 mM pH 3,0 et l'autre débitant un mélange composé de tampon formiate d'ammonium 2 mM pH 3,0 et d'acétonitrile (90:10, v/v) ; d'un passeur automatique d'échantillons Perkin Elmer Series 200 et d'une colonne de chromatographie GL Science Inertsil ODS3 150 x 1 mm, 5 µm. Le débit total dans la colonne est de 50 µL/min.

Le détecteur est un système Sciex API 2000, spectromètre de masse en tandem muni d'une source electrospray.

Méthode d'extraction :

5 mL d'urine sont déposés dans un tube en verre de 15 mL dans lequel sont ajoutés successivement 4 g de chlorure de sodium, 25 µL d'une solution de dibutylphosphate (étalon interne) à 1 mg/L dans un mélange composé de tampon formiate d'ammonium 10 mM pH 3,0 et d'acétonitrile (70:30, v/v), 1 mL d'acide chlorhydrique 6 M et 5 mL d'éther diéthylique. Le mélange est agité par retournement pendant une quinzaine de minutes, puis centrifugé pendant 5 mn à 3000 t/mn. Le surnageant est décanté dans un autre tube en verre de 10 mL puis évaporé à 40° C sous courant d'azote. La phase aqueuse est ensuite re-extraite par 5 mL d'acétate d'éthyle, et ce deuxième extrait est combiné au premier. Ce mélange est évaporé à sec et le résidu repris par 80 µL d'un mélange composé de tampon formiate d'ammonium 2 mM pH 3,0 et de méthanol (50:50, v/v). Deux µL sont injectés dans le système LC/MS-MS.

Commentaires :

Les limites de quantification de la méthode sont de 2 µg/L pour chacun des six DAP. Cette concentration pourrait être abaissée pour toutes les molécules, en profitant des évolutions technologiques suivantes :

- utilisation d'une extraction plus performante de type Solid Phase Extraction (SPE) avec une phase échangeuse d'anions récente ou avec des polymères à empreintes moléculaires, afin d'améliorer le rendement d'extraction et de limiter autant que possible les effets de la matrice (gain en intensité de signal et en abaissement du bruit de fond).

- utilisation d'un système LC/MS-MS plus récent, l'API 2000 décrit dans la méthode étant de première génération (gain d'un facteur 10 à 100 selon les constructeurs, avec des machines de dernière génération).

Ces améliorations permettraient vraisemblablement de mettre en évidence les DAP dans un plus grand nombre d'urines provenant d'individus issus de la population générale. En revanche, le choix de la matrice servant à établir la gamme d'étalonnage serait plus problématique puisque avec des LDD très basses, aucun « blanc » ne le serait réellement. Ce problème de « blanc-matrice » n'est pas propre à cette méthode et se rencontre dans toutes les estimations d'expositions pour la population générale. Afin de pallier ce problème, plusieurs approches sont possibles :

- analyser un grand nombre d'urines et faire un pool d'urines les moins contaminées possibles,
- utiliser la méthode de quantification des ajouts dosés,
- créer une matrice urine ou sérum synthétique avec les constituants majeurs de ces milieux biologiques,
- ne pas hydrolyser les points de la gamme d'étalonnage, de telle sorte que les pesticides (ou métabolites) conjugués ne se surajoutent pas aux pesticides (ou métabolites) présents sous forme libre dans la matrice de cette gamme,
- soustraire à la gamme étalon, la concentration ou l'aire retrouvée dans le « blanc » et retracer une nouvelle droite d'étalonnage.

Pour notre part, nous avons récemment choisi, pour le dosage de métabolites de pyréthrinoïdes de synthèse dans les urines par LC/MS-MS (travaux non présentés), de ne pas hydrolyser les points de la gamme d'étalonnage mais seulement les échantillons inconnus à doser (nous précisons que l'hydrolyse appliquée est une hydrolyse enzymatique avec de la β glucuronidase et sulfatase et que ces enzymes sont bien ajoutées à la matrice urine, mais rendues non fonctionnelles dans les points de gamme). Avec cette méthode, les concentrations quantifiées dans le « blanc » sont très inférieures à la LDD. En outre, la matrice de la gamme d'étalonnage non hydrolysée est très proche en terme de composition, de la matrice hydrolysée des échantillons inconnus puisque l'hydrolyse enzymatique, contrairement à l'hydrolyse acide, est une hydrolyse « douce ».

Points essentiels et commentaires complémentaires de l'article 3 :

Matériel analytique :

Analyse de l'alachlore et de ses métabolites :

Le système chromatographique est constitué de deux pompes haute pression Perkin Elmer PE200 et d'un passeur automatique d'échantillons Perkin Elmer Series 200. Le spectromètre de masse en tandem est un système Sciex API 2000, muni d'une source electrospray.

Analyse du carbofuran et du 3-hydroxycarbofuran :

Le système chromatographique est composé de deux pompes haute pression Shimadzu LC-20AD et d'un passeur automatique d'échantillons SIL-20AC. Le spectromètre de masse utilisé est un système Thermofisher TSQ Quantum Ultra, muni d'une source electrospray.

Pour l'analyse de l'alachlore et de ses métabolites ainsi que pour l'analyse du carbofuran et de son métabolite, nous avons utilisé un gradient de tampon formiate d'ammonium 2 mM pH 3,0 dans de l'acétonitrile et une colonne de chromatographie Macherey-Nagel Nucleosil C18 150 x 1 mm, 5 µm. Le débit total dans la colonne est de 50 µL/min.

Méthode d'extraction :

Analyse de l'alachlore et de ses métabolites :

50 mg de cheveux sont hydrolysés pendant une nuit (16 h) à 40°C dans 2 mL d'un mélange composé de méthanol et de tampon Sorensen 66,7 mM, pH 7,4 (50:50, v/v) en présence de 20 µL d'une solution de parabendazole à 1 mg/L (étalon interne). Après centrifugation à 3000 t/mn pendant 5 mn, la phase liquide est décantée dans un autre tube et 8 mL d'acétate d'éthyle ainsi qu'1 mL de tampon phosphate 0,5 M pH 7,0 sont rajoutés. Après une agitation de 15 mn et une centrifugation de 5 mn à 3000 t/mn, la phase organique collectée est évaporée à sec à 30°C, sous un courant d'azote. Le résidu sec est repris par 80 µL d'un mélange composé de tampon formiate d'ammonium 2 mM pH 3,0 et d'acétonitrile (50:50, v/v). Deux µL sont injectés dans le système LC/MS-MS.

Analyse du carbofuran et du 3-hydroxycarbofuran :

50 mg de cheveux sont hydrolysés pendant une nuit (16 h) à 40°C dans 2 mL de tampon Sorensen 66,7 mM, pH 7,4 (50:50, v/v) en présence de 10 µL d'une solution de parabendazole à 1 mg/L (étalon interne). Après centrifugation à 3000 t/mn pendant 5 mn, la phase liquide est décantée dans un autre tube et 8 mL d'un mélange composé d'hexane/acétone/dichlorométhane (50:30:20, v/v/v) ainsi que 2 mL de tampon acétate d'ammonium 3 M pH 4,5 sont rajoutés. Après 15 mn d'agitation,

et 5 mn de centrifugation à 3000 t/mn, la phase organique collectée est évaporée à sec à 30°C sous un courant d'azote. Le résidu sec est repris par 80 µL d'un mélange composé de tampon formiate d'ammonium 2 mM pH 3,0 et d'acétonitrile (50:50, v/v). Deux µL sont injectés dans le système LC/MS-MS.

Commentaires :

L'investigation de xénobiotiques dans la matrice cheveux est une stratégie relativement récente qui, si elle pose de moins en moins de problème à l'analyste, continue d'interpeller le biologiste qui interprète les résultats :

- en ce qui concerne l'analyse d'alachlore et du fait de sa présence dans tous les segments, nous n'avons pas su si la personne était encore en contact avec ce pesticide, au moment du prélèvement capillaire cité dans la publication ou si en raison de sa « prétendue unique » intoxication antérieure d'un an, la victime aurait pu stocker l'alachlore dans son organisme et le relarguer régulièrement dans les cheveux via le sang. Une mèche de cheveux prélevée 200 jours après la première mèche (soit plus d'un an et demi après le contact supposé, travaux non publiés) et pour laquelle nous n'avons pas détecté d'alachlore (LDD : 2 pg/mg), nous permet de suggérer que la victime n'était plus en contact avec ce pesticide dans les mois précédant ce 2^{ème} prélèvement capillaire et que le relargage potentiel d'alachlore provenant des tissus était soit terminé, soit si faible qu'il ne pouvait pas être mis en évidence par nos techniques analytiques. En revanche, les concentrations importantes de métabolites retrouvées dans les urines de la victime, recueillies un an après le contact, c'est à dire environ en même temps que le premier prélèvement capillaire (résultats disponibles dans l'annexe 1 de cette thèse), seraient plus en faveur de la première hypothèse, c'est à dire que la victime devait toujours être en contact avec le pesticide au moment du premier prélèvement capillaire. En effet, il semble peu vraisemblable qu'une simple exposition à l'alachlore par inhalation (vérification de cuve) puisse entraîner, un an plus tard, des concentrations de métabolites de l'alachlore dépassant 400 µg/L d'urine.
- En ce qui concerne l'analyse de carbofuran, nous avons eu l'occasion d'appliquer cette méthode dans d'autres mèches prélevées plus tard chez le patient cité dans la publication, mais aussi chez un autre patient. A la lecture des résultats, nous sommes arrivés à des questions qui demeurent toujours sans réponse (Dulaurent et

al. 2008) : migration du carbofuran dans le cheveux ? Contamination le long du cheveu lors de l'intoxication en raison d'une sudation importante imputable au syndrome cholinergique ? Accumulation du carbofuran dans les tissus puis relargage dans les cheveux via le sang ? Pollution des segments lors de la décontamination au dichlorométhane ? ...

Nous en concluons que si l'analyse de pesticides dans les cheveux permet de mettre en évidence un contact avec ces produits, en revanche nous ne parvenons toujours pas à dater précisément ces contacts.

CONCLUSION ET PERSPECTIVES

Bien que l'Homme utilise les pesticides à son profit, il s'expose dans le même temps directement ou indirectement à leurs effets délétères. L'objectif principal de cette thèse était d'apporter une aide au dépistage d'un contact avec les pesticides, et à l'appréciation de leurs effets potentiels par d'éventuels biomarqueurs de dose. Nous souhaitons notamment définir ou affiner des « guidelines ».

- Dans la première partie de cette thèse, il est fait un inventaire non exhaustif des concentrations de pesticides et/ou de leurs métabolites dans les matrices biologiques humaines, décrites dans la littérature et en rapport avec les trois types d'exposition aux pesticides que nous avons définis : intoxication aiguë, exposition professionnelle et population générale. Les données de cette partie peuvent constituer une aide à l'interprétation de résultats d'analyse de pesticides dans un cadre d'analyses biologiques hospitalières, ou médico-légales.
- La deuxième partie apporte à la fois un outil de diagnostic analytique d'intoxication aiguë par les pesticides via la mise en place d'une méthode de recherche large de ces composés dans du sang, et deux méthodes spécifiques de dosage dans des matrices biologiques autres (cheveux, urines).
- Enfin, dans la dernière partie annexée à cette thèse, nous nous sommes efforcés de trouver des corrélations entre des signes cliniques rapportés à la suite d'intoxications aiguës par les pesticides et des concentrations de ceux-ci dans les milieux biologiques, décrites dans la littérature et complétées par celles de nos propres dossiers.

Nous sommes conscients que ce travail qui permet de poser et de regrouper quelques bases en matière d'expositions humaines aux pesticides est relativement incomplet pour au moins les raisons suivantes :

- peu de molécules (près de 50) ont été traitées en première partie, comparativement à la multitude de pesticides existants dans le monde (plus de 800),

- des efforts restent à accomplir en matière de dépistage des intoxications. Notre méthode faisant pourtant appel à une technologie récente, ne permet pas l'identification exhaustive des pesticides responsables de toutes les intoxications. Par exemple, le glyphosate était responsable de 25% des intoxications pour lesquelles nous avons eu en charge les analyses (13 dossiers sur un total de 52 dossiers traités par des méthodes spécifiques en majorité non décrites ici, cf. annexe 1), alors que nous ne pouvons pas mettre en évidence cet herbicide par notre méthode de screening faisant l'objet de cette thèse... Nous pensons que l'amélioration des performances analytiques viendra, pour partie, des progrès techniques apportés par les firmes spécialisées en matière de traitement de l'échantillon (technologie novatrice permettant de séparer les composés endogènes connus d'une matrice, des composés exogènes ?), et par les firmes spécialisées en matière d'instrumentation analytique (screening en haute résolution, par exemple, permettant aujourd'hui d'obtenir des informations aussi riches en ne faisant qu'une acquisition en MS¹, que les informations acquises dans notre méthode de screening).
- Dans la troisième partie en annexe de cette thèse, nous n'avons pris en compte que des intoxications aiguës par des substances qui nous semblaient être le plus couramment impliquées dans ces cas de figure.

Notre expérience en matière de dosage de pesticides chez l'Homme a débuté avec la mise en évidence des intoxications aiguës. Ce type d'exposition est le plus simple à déceler en raison de la présence de fortes concentrations, et de la présence, la plupart du temps, du produit parent dans les matrices courantes (voies de métabolisme saturées). L'exposition professionnelle est un type d'exposition plus difficile à appréhender que l'intoxication aiguë : le marqueur de choix est le métabolite du pesticide utilisé (parfois inconnu) et les concentrations de ce marqueur sont en général plus faibles. Enfin, l'exposition environnementale est la plus difficile des trois types d'exposition à mettre en évidence : le biomarqueur est souvent le même que pour l'exposition professionnelle, mais les concentrations de ce dernier sont encore plus basses.

Nous pensons néanmoins que l'avenir de la toxicologie des pesticides passera prioritairement par l'évaluation de l'exposition environnementale : la population qui en dépend est bien évidemment plus importante que celles concernées par les intoxications aiguës ou les expositions professionnelles. Des sollicitations récentes d'organismes de santé, ainsi que des études

internationales parues sur des cohortes de plusieurs centaines d'individus (Heudorf et al. 2006, CDC : Third national report on human exposure to environmental chemicals. <http://www.cdc.gov/ExposureReport/pdf/thirdreport.pdf>. page consultée le 14/10/2008), nous confortent dans cette idée.

Les études connues à ce jour et concernant la population générale ont trait essentiellement aux organochlorés, aux organophosphorés et aux pyréthrinoïdes de synthèse. Les connaissances en matière de métabolisme de ces trois classes de molécules sont relativement bonnes. Il s'agit de produits très rémanents ou d'utilisations qui ont été ou sont toujours courantes et très variées. Mais aujourd'hui, tous les organochlorés sont interdits de commercialisation et les organophosphorés sont en train de subir le même sort. Ces interdictions, de produits relativement bien documentés au niveau biologique et en partie déjà étudiés en population, se font au profit du développement de nouvelles molécules [thiaméthoxame (cruiser[®]), acétamipride (polysect ultra[®]), flonicamide (tepeki[®]), etc.] probablement moins toxiques, mais pour lesquelles les paramètres toxicocinétiques sont encore mal ou pas connus (métabolisme, t1/2 d'élimination). Il nous semble que des études d'expositions de grande ampleur de la population générale doivent :

- se poursuivre avec les premiers pesticides commercialisés. En effet, l'arrêt de ces études serait une erreur, en raison d'une part de la rémanence importante de certaines molécules (organochlorés) et d'autre part du « recul du temps » que nous avons avec l'usage de ces substances permettant d'apprécier leurs effets à long terme (même si nous n'ignorons pas que des études rétrospectives sont toujours plus difficiles à conduire avec rigueur que des études prospectives).
- Etre engagé avec les pesticides de nouvelle génération qui, bien qu'au demeurant moins toxiques, semblent être très largement utilisés dans le domaine domestique (pyréthrinoïdes de synthèse) ou font l'objet de longs débats médiatiques (cruiser[®], thiaméthoxame).

La mise en évidence d'une exposition environnementale à de nouveaux pesticides ne pourra se faire à la fois qu'avec la collaboration des firmes détentrices des autorisations de mise sur le marché des produits qui devraient disposer des informations aussi essentielles que le métabolisme de ces molécules sur des cultures cellulaires humaines, et qu'avec la participation de tous les personnels de santé oeuvrant au sein de réseaux regroupant les centres de toxicovigilance, les centres anti-poison et des toxicologues biologistes. Enfin, nous n'ignorons pas que mettre en évidence une exposition environnementale n'est pas une fin en soi. Encore faudra-t-il savoir exploiter ces résultats. Et ici, comme dans le domaine du médicament, la toxicogénétique aura vraisemblablement une place prépondérante.

ANNEXE 1 : DOSSIERS TRAITES PAR NOUS-MEMES

Dans cette partie, nous avons inventorié les intoxications concernant des pesticides pour lesquelles nous avons été sollicités pour réaliser des analyses toxicologiques, dans la période comprise entre janvier 2002 et septembre 2009.

L'objectif de cette revue de cas est de « tenter » d'établir d'éventuelles « tendances » entre la symptomatologie (voire l'évolution clinique) et les concentrations que nous avons mesurées, molécule par molécule, et famille chimique par famille chimique. Nous parlons ici de « tendance » parce qu'il va de soi qu'il était illusoire d'espérer parvenir à des conclusions très élaborées lors de cette « analyse clinico-biologique », compte tenu des nombreuses limitations rencontrées. Ainsi :

- pour certaines molécules ou familles de molécules, le nombre de dossiers dont nous disposions était trop limité. Par conséquent, nous avons choisi de ne pas les traiter dans l'analyse qui suit, qui n'est donc pas exhaustive.
- Nous avons essayé de récupérer les données clinico-biologiques auprès des services de soins qui ont traité les patients. Dans certains cas, le dossier clinique ne pouvait pas être obtenu auprès du service de soins ou était trop pauvre en information. Nous avons donc seulement pu prendre en compte les valeurs des concentrations décelées dans ces dossiers.
- Nous avons essayé de rapprocher et de comparer les informations de ces dossiers (concentrations que nous avons mesurées et données clinico-biologiques) avec des informations provenant des cas similaires retrouvées dans la littérature. Ces cas de la littérature sont présentés en annexe 2, par famille de molécule, puis référence par référence. Toutefois, cette comparaison était également délicate compte tenu du fait que les données des cas publiés sont éparses et souvent incomplètes.
- En ce qui concerne les sous parties dédiées aux organophosphorés (1) et aux carbamates (2) : dans les dossiers pour lesquels nous avons réalisé les analyses toxicologiques, nous n'avons pas, dans la grande majorité des cas, réalisé nous-mêmes les mesures d'activité cholinestérasique. Nous ne disposions donc pas systématiquement de la nature du substrat utilisé, ce qui rendait encore plus complexe l'exploitation des résultats.

Sous partie 1 : organophosphorés

Chlorpyrifos ou chlorpyrifos-méthyl :

Cas n°1 : Patiente Elisabeth M. (55 ans)

Données clinico-biologiques :

Des locaux professionnels vétustes, dont la moquette était envahie de puces, ont été traités par du chlorpyrifos ou par du chlorpyrifos-méthyl, et la patiente y a exercé son activité pendant une heure (pas d'autres précisions). Par la suite, elle a présenté des troubles digestifs (vomissements, diarrhées), des brûlures des paupières et de la gorge, des troubles neurologiques (syndrome ébrieux, céphalées, troubles de la vision, paresthésies).

Résultats des analyses toxicologiques :

Après hydrolyse des urines recueillies à J10, il a été mis en évidence 55 µg/L de 3,5,6-TCP dans les urines.

Conclusion chlorpyrifos ou chlorpyrifos-méthyl

L'intoxication au chlorpyrifos de Madame Elisabeth M. peut être qualifiée de « modérée ». Elle présentait certains signes cliniques identiques à ceux observés lors de l'intoxication modérée de la référence n°1 (Bicker et al. 2005 a) : vomissements, diarrhées, syndrome ébrieux et troubles neurologiques (paresthésie et paralysie périphérique). En revanche, les concentrations observées dans les urines (prélevées à des délais identiques, environ 10 jours après l'intoxication, dans les deux cas) sont très différentes. Les concentrations 65 fois plus faibles observées chez notre patiente pourrait éventuellement s'expliquer par la voie d'exposition : une exposition « modérée » par voie respiratoire (voire cutanée ?) pour notre cas, et une exposition massive par voie orale dans le cas de la référence n°1 (Bicker et al. 2005 a). Mais, il va de soi que de nombreux autres éléments peuvent intervenir pour expliquer cette différence, notamment le fait que les concentrations

urinaires aient été mesurées dans une miction (et non dans des urines de 24 heures) et dont les valeurs sont donc extrêmement dépendantes de l'hydratation du patient.

La présence de 3,5,6-TCP, métabolite spécifique, dans les urines de Madame Elisabeth M., pouvait être due à une exposition soit au chlorpyriphos-éthyl, soit au chlorpyriphos-méthyl, soit au triclopyr (herbicide). Le contexte de l'exposition (élimination de puces) et l'anamnèse nous a incité à retenir le chlorpyriphos-éthyl ou le chlorpyriphos-méthyl comme pesticide responsable de l'intoxication. Le dosage des dialkylphosphates urinaires aurait pu lever cette incertitude (non réalisé faute d'un échantillon urinaire de volume suffisant) : la présence de DMP et de DMTP aurait alors signé une intoxication par le chlorpyriphos-méthyl, tandis que la présence de DEP et de DETP celle d'une intoxication par le chlorpyriphos-éthyl.

Diazinon :

Cas n°1 : Patient Arthus M. (3 ans et demi)

Données clinico-biologiques :

Cet enfant a ingéré un morceau de collier anti-puce pour chien à base de diazinon (dimpygal®). Il a ensuite été admis dans un service de réanimation néonatale. Pris de vomissements et de diarrhées, il a été traité par de l'atropine et de la pralidoxime (contrathion®). Il est sorti de l'hôpital 6 jours plus tard.

Résultats des analyses toxicologiques :

Dans un échantillon de sang prélevé 1 à 2 heures après l'ingestion, la concentration sérique de diazinon était de 390 µg/L. Dans des urines prélevées 10 à 11 heures après l'ingestion, nous avons décelé du DEP (26 mg/L), du DETP (45 mg/L) et de l'IMPY (15,8 mg/L).

Conclusion diazinon

Selon l'OMS, le diazinon est classé comme modérément dangereux (World health organization 2005).

La symptomatologie de l'enfant Arthus M. observée à la suite de l'intoxication par le diazinon, peut être considérée comme bénigne à modérée (vomissements, diarrhées). Dans des cas d'intoxication de gravité similaire, il a été noté en plus des symptômes préalablement cités, des signes d'hypersécrétion (sueurs, sialorrhée), des atteintes neuro-musculaires (faiblesses musculaires, fasciculations), un myosis.

Les concentrations de DEP et de DETP des cas n°1 et n°2 de la référence n°2 (Klemmer et al. 1978) semblent proches des concentrations que nous avons mises en évidence chez Arthus M (Tableau 24).

Au vu des cas cliniques, nous retiendrons donc :

- que la concentration de diazinon dans le sérum est généralement très largement inférieure (parfois d'un facteur 1000) aux concentrations des métabolites DEP et DETP dans les urines,

- qu'à la suite d'intoxications non mortelles, la concentration sanguine de diazinon est de l'ordre de 1 mg/L dans les premières heures. Dans le seul cas d'intoxication mortelle que nous avons rapporté de la littérature, cette concentration atteignait plusieurs centaines de mg/L (mais une concentration sanguine dans un prélèvement post-mortem doit être interprétée avec précaution...).

- que les rapports de concentration urinaires des 2 DAP (DETP/DEP) observés à la suite d'intoxications aiguës non létales semblent à peu près constants et régulièrement inférieurs à 2 [compris entre 0,76 et 1,70 (Tableau 24)].

Tableau 24 : concentrations de diazinon et de ses métabolites dans les prélèvements urinaires et sanguins d'Arthus M. et des 3 cas de la référence n°2 (Klemmer et al. 1978)

	Concentrations dans les urines (mg/L)			Concentrations dans le sérum (mg/L)		
	DEP	DETP	DETP/DEP	Diazinon	DEP	DETP
Cas n°1	26,00	45,00	1,73	0,39	/	/
Référence n°2 cas n°1	40,80	35,10	0,86	1,70	38,00	37,00
Référence n°2 cas n°2	85,20	101,00	1,18	0,10	0,80	0,50
Référence n°2 cas n°3	0,85	0,65	0,76	/	0,25	Non détecté

A notre connaissance, le dosage de l'IMPy, métabolite spécifique du diazinon, dans les urines n'a jamais été décrit dans la littérature à la suite d'une intoxication aiguë par le diazinon. Seules des concentrations urinaires d'IMPy mises en évidence à la suite d'expositions environnementale et professionnelle, ont été rapportées jusqu'à 0,412 mg/L (Rodriguez et al. 2006), c'est à dire près de 40 fois moins que ce que nous avons mis en évidence dans les urines d'Arthus M.

Dichlorvos :

Cas n°1 : Patiente Rose C. (42 ans)

Données clinico-biologiques :

A la suite de l'ingestion volontaire d'une quantité inconnue de dichlorvos, une femme de 42 ans présentait lors de son admission à l'hôpital, les symptômes suivants : myosis bilatéral serré, sueurs profuses, hypothermie. Son score de Glasgow était de 3 tandis que son pouls et sa tension étaient normaux. La patiente qui présentait une hyperglycémie, une hypocalcémie et une hyperleucocytose, avait un pH sanguin normal mais une activité des cholinestérases plasmatiques effondrée à 332 UI/L (valeurs normales : 4500-13300 UI/L). La patiente a survécu à cette intoxication.

Résultats des analyses toxicologiques :

Nous avons mis en évidence du dichlorvos dans le liquide gastrique du jour de l'admission, plus de 100 mg/L de DMP et des traces de DEP dans des urines recueillies le même jour.

Cas n°2 : Patiente Sophie P. (23 ans) (Dulaurent et al. 2006 b)

Données clinico-biologiques :

Après avoir séjourné pendant 1,5 jour dans une maison préalablement traitée contre les puces par du dichlorvos, une patiente a présenté, dès la fin du séjour, une gêne respiratoire associée à une tachycardie, au moindre effort. La gêne respiratoire a perduré avec une fatigue musculaire pendant plusieurs jours. La disparition des signes s'est faite progressivement, avec un retour à la vie normale 8 jours plus tard. L'activité des cholinestérases plasmatiques 4 jours après la fin de l'exposition, était de 5554 UI/L (valeurs normales : 2100-8200 UI/L).

Résultats des analyses toxicologiques :

Nous n'avons pas détecté de dichlorvos dans le sérum et les urines prélevés 4 jours après l'arrêt de l'exposition (LDD : 5 µg/L). En revanche, nous avons retrouvé 835 µg/L de DMP dans les urines.

Conclusion dichlorvos

Le dichlorvos a été classé comme hautement dangereux par l'OMS (World health organization 2005). L'intoxication sévère décrite dans le cas n°1 est caractérisée par des signes cliniques comparables aux signes décrits dans la référence n°2 (Baselt 2008): effondrement des cholinestérases, myosis, hypersécrétions. Dans les cas létaux, les autopsies ont montré principalement des lésions digestives et un état congestif des organes (références n°1 et 3 : Shimizu et al. 1996 ; Abe et al. 2008).

La symptomatologie du cas n°2, survenue à la suite d'une intoxication accidentelle entraînant une exposition cutanée et respiratoire, de faible intensité, est difficilement comparable aux autres cas rapportés jusqu'alors et décrivant des ingestions massives.

Le dichlorvos a une t1/2 d'élimination très courte [0,29 heure in vitro à 37°C (Unni et al. 1992)]. Cette donnée peut expliquer la non détection du dichlorvos dans certaines expositions (cas n°2). Lorsqu'il est recherché assez précocement, les concentrations sanguines peuvent être de plusieurs dizaines de mg/L (références n°2 et 3 : Baselt 2008 ; Abe et al. 2008).

A contrario, ces différents cas montrent que le DMP, métabolite du dichlorvos, semble être le marqueur à rechercher dans ce type d'intoxication, car il est le composé le plus concentré et le plus rémanent, toutes matrices confondues. Par exemple, sa concentration était supérieure à 100 mg/L dans des urines du cas n°1.

Diméthoate :

Cas n°1 : Patient René L. (61 ans)

Données clinico-biologiques :

Le patient aurait ingéré volontairement entre 1/3 et 1/2 bouteille de White Spirit. L'anamnèse rapporte la possibilité d'absorption de deux pesticides, le Golden Marlin[®] (diméthoate) et le Betanal[®] (phenmédiphame). Le patient a présenté des vomissements, puis une perte de connaissance. A son arrivée à l'hôpital, il présentait un coma avec un score de Glasgow à 3, une hypotension à 75 mm d'Hg. Il a ensuite présenté un état de choc avec collapsus tensionnel à 5. La radiographie pulmonaire a montré des opacités floconneuses bilatérales discrètes. Les anomalies des paramètres biologiques étaient marquées par une élévation de la créatine phosphokinase (146 puis 2084 UI/L/ valeurs normales : 20-200 UI/L à 30°C et 30-300 à 37°C, Dieusaert 2005), une alcoolémie à 0,88 g/L, une amylase à 1128 UI/L (valeurs normales : 10 à 85 UI/L, Dieusaert 2005) et une augmentation des transaminases SGOT à 102 UI/L (valeurs normales : 5-40 UI/L, Dieusaert 2005) avec installation d'une insuffisance rénale modérée. L'activité pseudocholinestérasique était effondrée (0,4 UI/L, pas de norme donnée). La fibroscopie gastrique a montré des lésions stade I et II au niveau oesophagien. Une acidose métabolique décompensée a été notée avec une lactacidémie élevée (16,36 mmol/L, valeurs normales : 0,55-2,2 mmol/L, Dieusaert 2005). Le patient a survécu à cette intoxication.

Résultats des analyses toxicologiques :

L'analyse des prélèvements mis à notre disposition a montré les résultats suivants :

- liquide gastrique prélevé le jour de l'admission : présence de phenmédiphame (29 mg/L), de m-toluidine (9,59 mg/L), qui est un métabolite du phenmédiphame (Schettgen et al. 2001), de diméthoate (non quantifié), de DMP (234 mg/L), de DMTP (264 mg/L) et de DMDTP (1,4 mg/L).
- sérum provenant d'un sang prélevé 1 heure après l'intoxication : présence de diméthoate (330,2 mg/L) et phenmédiphame non détecté.
- sérum provenant de sang prélevé 55 heures après l'intoxication : présence de diméthoate (1,66 mg/L) et phenmédiphame non détecté.

- urines recueillies environ 48 heures après l'intoxication : présence de m-toluidine (91,6 µg/L), de DMP (74 mg/L), de DMTP (62 mg/L), de DMDTP (68 mg/L) et phenmédiophane non détecté.

Conclusion diméthoate

Le diméthoate a été classé comme modérément dangereux par l'OMS (World health organization 2005).

En plus du syndrome cholinergique observé chez Monsieur René L. à la suite d'une intoxication sévère par du diméthoate, il a été mis en évidence des lésions oesophagiennes, des altérations de certains paramètres biologiques (acidose, lactates élevés, CPK élevées suite à une rhabdomyolyse, hyperamylasémie, cytolysé hépatique et insuffisance rénale modérée). Certaines altérations biologiques et cliniques sont sans doute attribuables en partie au white spirit (composé essentiellement d'hydrocarbures de type alcane) ou aux solvants des formulations des pesticides ingérés.

L'intoxication de Monsieur René L. peut être jugée très sévère puisqu'il a été noté un coma avec un score de Glasgow de 3. Cette appréciation est confirmée par la concentration sérique élevée de diméthoate observée : 330 mg/L (prélèvement 1 heure après la prise). Effectivement, cette valeur est supérieure à la concentration médiane plasmatique de 194 mg/L décrite dans les 25 cas létaux de la référence n°1 (Eddleston et al. 2005), et supérieure également à la concentration plasmatique (prélèvement 8 heures après la prise) de 127 mg/L décrite dans une intoxication à l'évolution mortelle (référence n°2 : Regenthal et al. 2002). Des concentrations de plus de 100 mg de diméthoate /L de sang doivent donc vraisemblablement être assimilées à des intoxications aiguës graves.

A notre connaissance, aucun cas d'intoxication par le diméthoate n'a été rapporté dans la littérature avec le dosage des DAP dans les urines. Dans le cas d'intoxication aiguë de Monsieur René L., les DAP ont été retrouvés à des concentrations qui sont de quelques dizaines de mg/L d'urines.

Nous retiendrons, en outre, que le diméthoate peut être mis en évidence, dans le sang, plus de 2 jours après l'intoxication, et que les DAP peuvent aussi être mis en évidence dans le même délai à des concentrations supérieures à 60 mg/L d'urine.

L'absence de détection de phenmédiophame dans le sérum comme dans l'urine pourrait s'expliquer par une cinétique d'élimination très rapide et/ou par une instabilité de la molécule y compris in vitro.

Malathion :

Cas n°1 : Patient Simon R. (23 mois)

Données clinico-biologiques :

Pour ce patient, nous n'avons disposé d'aucune information concernant l'état clinique ou le délai écoulé entre la prise de ce pesticide et les prélèvements biologiques. Nous savons seulement que deux prélèvements de sang ont été réalisés à 24 heures d'intervalle. L'activité des cholinestérases dans le plasma correspondant au premier et au deuxième prélèvement étaient quasi normales, respectivement de 2290 UI/L et de 2065 UI/L (valeurs normales : 2100-8200 UI/L).

Résultats des analyses toxicologiques :

Il a été décelé 8 µg/L de malathion dans le plasma correspondant au premier prélèvement de sang, ainsi que 30 µg/L de malathion, 38 mg/L de DMP, 98 mg/L de DMTP et 27 mg/L de DMDTP dans des urines recueillies en même temps que le sang.

Conclusion malathion

Le malathion est classé par l'OMS comme étant légèrement dangereux (World health organization 2005).

Bien que nous ne disposons que d'informations cliniques très partielles, nous pensons que l'enfant Simon R. a été victime d'une faible intoxication par le malathion. En effet, il n'a pas été mis en évidence d'inhibition des cholinestérases plasmatiques. En outre, le malathion a été décelé dans un sérum à la concentration de 8 µg/L, valeur très basse par rapport aux concentrations rapportées dans les 3 références citées (entre 300 et 3500 µg/L ; Vasilic et al. 1999, Morgade et al. 1982, Thompson et al. 1998).

Le principal métabolite trouvé dans l'urine de notre patient était le DMTP, représentant 60 % de la concentration totale de DMP + DMTP + DMDTP. Sur ce seul cas, nous pouvons donc dire que la somme des concentrations urinaires des DAP est plusieurs milliers de fois supérieure à la concentration de malathion urinaire.

Dans les cas d'intoxications, mêmes importantes au malathion, les concentrations sanguines de ce composé ne semblent pas dépasser quelques mg/L (Vasilic et al. 1999, Morgade et al. 1982, Thompson et al. 1998).

Mévinphos :

Cas n°1 : Patient Philippe C. (39 ans)

Données clinico-biologiques :

Un agriculteur a été retrouvé en arrêt cardio-respiratoire avec un myosis serré, des traces de vomissements et de pertes d'urine. Après réanimation, l'électrocardiogramme était sinusal avec bloc de branche droit incomplet. A son admission à l'hôpital, le patient était dans un coma avec un score de Glasgow à 3, toujours en myosis serré, en acidose métabolique à prédominance lactique (acide lactique à 16,7 mmol/L / valeurs normales 0,55-2,2 mmol/L, Dieusaert 2005), avec une cytolyse hépatique, une insuffisance rénale fonctionnelle et la troponine discrètement élevée.

L'évolution a été rapidement défavorable : le patient décèdera 2 jours plus tard dans un tableau d'insuffisance rénale majeure, foie de choc, diarrhée abondante, pneumopathie lobaire droite probablement d'origine inhalatoire et instabilité hémodynamique majeure.

L'activité des cholinestérases globulaires évaluée peu avant le décès était très diminuée : 0,67 moles/min/L (valeurs normales : 2,3-4,7 moles/min/L).

Résultats des analyses toxicologiques :

Dans des urines prélevées peu de temps avant le décès, il a été mis en évidence 760 µg/L de mévinphos et du DMP à une concentration très supérieure à 200 mg/L.

Cas n°2 : Patient Jean-Luc P. (42 ans)

Données clinico-biologiques :

Un patient ayant présenté un arrêt cardio-circulatoire récupéré après 20 min de massage cardiaque, a été transféré dans un service de réanimation, en état de coma Glasgow 3, avec des pupilles de diamètres intermédiaires aréactives et une instabilité hémodynamique. Il a été observé, en outre une atteinte hépatique et une atteinte pancréatique sévères, une hémolyse importante, une insuffisance rénale aiguë, puis une hémorragie digestive haute avec des lésions ulcérées et nécrotiques au niveau oesogastrique. Sur le plan biologique, il a été constaté une acidose métabolique majeure (pH à 6,9) avec hyperlactacidémie (17 mmol/L valeurs normales : 0,55-2,2 mmol/L, Dieusaert 2005), une hypokaliémie et une hyperphosphorémie. L'activité cholinestérasique plasmatique mesurée 12 heures plus tard, était effondrée.

Le patient est décédé deux jours après l'intoxication.

Résultats des analyses toxicologiques :

Du mévinphos et de l'hexylène glycol ont été décelés dans le liquide gastrique, prélevé le jour de l'hospitalisation. La concentration de mévinphos était de 786 µg/L dans le sang prélevé entre H12 et H18 après l'ingestion, mais ce pesticide n'a pas été retrouvé dans les prélèvements sanguins des deux jours suivants. Une concentration de 1,23 mg/L de DMP a été mise en évidence dans des urines recueillies le premier jour de l'hospitalisation.

Cas n°3 : Patient Michel B. (72 ans)

Données clinico-biologiques :

Le patient a été hospitalisé à la suite d'une tentative de suicide par ingestion de Phosdrin W 10[®] (mévinphos). A l'arrivée de l'équipe médicale, il présentait une dégradation de l'état de conscience avec une agitation et des convulsions. Il a été observé une hypersialorrhée, une perte d'urine et une diarrhée. Le patient a été intubé. Un lavage gastrique a été pratiqué sur place. A son admission dans le service de réanimation, le patient ventilé et sédaté, présentait un myosis serré, une récurrence de diarrhée et d'hypersialorrhée.

Sur le plan biologique, une insuffisance rénale aiguë associée à une acidose métabolique avec hyperlactacidémie ont été notées. Les activités des cholinestérases plasmatique et globulaire étaient effondrées. La levée de la sédation à J4 a mis en évidence des fasciculations. L'alcoolémie était positive.

Un syndrome intermédiaire lié à l'intoxication aux organophosphorés a été évoqué suite à la mise en évidence d'une atteinte des muscles proximaux des membres associée à une atteinte des paires crâniennes. Les cliniciens ont également noté une atteinte des cordes vocales faisant évoquer une paralysie des nerfs récurrents.

Au cours de l'hospitalisation d'une durée d'un mois, l'état clinique du malade a été compliqué par un choc septique sur infection urinaire et une pneumopathie acquise sous ventilation mécanique. Le patient a survécu.

Résultats des analyses toxicologiques :

Il n'a pas été détecté de mévinphos dans le sérum provenant du sang prélevé deux jours après l'intoxication. En revanche, nous avons mis en évidence 500 mg/L de DMP dans une urine recueillie le lendemain de l'intoxication.

Conclusion mévinphos

Selon la classification de l'OMS, le mévinphos est classé comme extrêmement dangereux (World health organization 2005). Dans tous les cas (ceux que nous avons eu à traiter, et ceux de la littérature), les symptômes rencontrés à la suite d'intoxications par les organophosphorés sont présents : abaissement des cholinestérases, myosis, faiblesses musculaires pour les cas les moins sévères et acidose métabolique ainsi qu'atteinte hépatique pour les cas les plus sévères.

Par rapport aux cas référencés dans la littérature, les concentrations de mévinphos décrites dans les cas létaux que nous avons traités semblent faibles : 0,76 mg /L de mévinphos dans les urines du cas n°1 en comparaison de 8 mg/L décrits dans un autre cas léthal (référence n°2 : Baselt 2008), soit un rapport de 1/10. 0,786 mg/L de mévinphos dans le sang du cas n°2 par rapport à 6 mg/L (de sérum) décrits dans le cas non mortel de la référence n°1 (Ferrand et al. 2005) (rapport 1/10) ou par rapport à 360 mg/L décrits dans un cas mortel (référence n°2 : Baselt 2008).

Nous pouvons en déduire que les concentrations de mévinphos dans le sang, comme dans l'urine, ne sont pas de bons indicateurs de l'état clinique, ce qui tient sans doute au fait que, comme l'étude

des cas n°2 et 3 permettent de le penser, le mévinphos a une t1/2 très courte dans le sang. Enfin, pour le métabolite, la différence de concentration semble moins marquée pour le cas n°2 : une concentration urinaire en DMP de 1,23 mg/L a été retrouvée en comparaison des 2 à 4 mg/L retrouvés dans 3 cas d'intoxication modérée (référence n°2 : Baselt 2008). En comparant les différents cas, nous observons toutefois que les concentrations urinaires de DMP sont aussi très variables dans les 24 à 48 premières heures (facteur supérieur à 100), et qu'elles ne permettent pas d'établir un lien avec l'état clinique, pas plus que les concentrations sanguines de mévinphos.

Parathion :

Cas n°1 : Patient Bernard G. (62 ans)

Données clinico-biologiques :

A la suite de l'ingestion volontaire d'organophosphorés (diméthoate et parathion, d'après le compte-rendu d'hospitalisation), un patient a été hospitalisé dans un état comateux avec un score de Glasgow à 3 et un myosis bilatéral. Ce patient présentait aussi une hypotension artérielle accompagnée d'une bradycardie, une hypothermie (32°C), une hyperleucocytose, une hyperlactacidémie modérée et des activités cholinestérasiques plasmatique et érythrocytaire effondrées. Ce patient est sorti du service de réanimation un mois plus tard.

Résultats des analyses toxicologiques :

Il a été décelé 27 mg/L de PNP dans des urines recueillies le jour de l'hospitalisation. Cette concentration était de 7,6 mg/L, 12 jours plus tard. Dans ces dernières urines, il a été décelé également 14,8 mg/L de DEP et 15,9 mg/L de DETP. Aucune des deux urines ne présentait de traces décelables de diméthoate et de parathion.

Conclusion parathion

L'exemple du suivi de l'intoxication de Monsieur Bernard G., illustre bien l'intérêt du dosage des métabolites spécifiques et non spécifiques des organophosphorés. En effet, la présence de PNP dans les urines est synonyme d'une exposition à l'EPN (O-éthyl O-p-nitrophényl phénylphosphonothioate), ou au parathion, ou encore au parathion-méthyl. Parmi ces trois molécules, seul le parathion compte aussi comme métabolite le DEP et le DETP. L'exposition au diméthoate n'est pas avérée puisque nous n'avons pas mis en évidence de DMP, DMTP ou DMDTP dans les urines, comme cela devrait normalement être le cas avec ce pesticide.

Selon l'OMS, le parathion est classé comme étant extrêmement dangereux (World health organization 2005).

L'intoxication de Monsieur Bernard G. peut être qualifiée de sévère (coma score de Glasgow de 3). Entre cette intoxication et les cas d'intoxication sévère décrits dans la littérature, nous retrouvons en commun les signes cliniques suivants : myosis, abaissement de l'activité des cholinestérases, bradycardie et hypothermie et à un degré moindre, l'acidose (3 cas de la référence n°4 : Aardema et al. 2008), l'hyperleucocytose et l'hyperlactacidémie (cas n°2 de la référence n°4 : Aardema et al. 2008).

La non-détection du parathion dans les urines de Monsieur Bernard G. n'est pas en accord avec les concentrations décrites dans les références 1 (Baselt 2004) et 2 (Gallardo et al. 2006 a), et pouvant atteindre 78 mg/L. Ce constat est d'autant plus surprenant que le premier prélèvement urinaire du patient a été fait le jour de l'intoxication. L'existence d'une variabilité interindividuelle de métabolisme du parathion pourrait expliquer ces divergences. La concentration de PNP (27 mg/L), décelée dans les urines recueillies le jour de l'admission de notre patient qui présentait les signes cliniques d'une intoxication sévère était proche de la concentration maximale que nous avons retrouvée dans la littérature (32,2 mg/L, référence n°5 : Arteberry et al. 1961) chez des patients présentant des intoxications légères à modérées. Cela confirme donc que le PNP n'est pas un marqueur fiable de la sévérité de l'empoisonnement. En outre, la concentration de PNP urinaire de 7,6 mg/L, décelée au 13^{ème} jour d'hospitalisation de notre patient, va à l'encontre des conclusions d'autres auteurs qui évoquaient une élimination urinaire rapide du PNP (dans les 48 heures). Elle est toutefois en accord avec les conclusions des auteurs de la référence n°3 (Landier et al. 1995) qui mentionne une détection du PNP dans l'urine plus de 40 jours après une intoxication aiguë. Cela pourrait suggérer un relargage possible du pesticide dont la liposolubilité lui permettrait d'être stocké dans les graisses et confirmerait que, si le PNP est bien un marqueur d'une exposition

au parathion, il ne peut pas être considéré comme le paramètre à prendre en compte pour évaluer la sévérité de l'intoxication.

Phosalone :

Cas n°1 : Couple Monsieur (78 ans) et Madame M. (76 ans)

Données clinico-biologiques :

Il s'agit d'un contexte médico-légal. Nous avons obtenu peu d'informations. Un couple de retraité a été hospitalisé à la suite de l'ingestion supposée volontaire de phosalone. Cette intoxication a été fatale pour Madame M. après 3 jours d'hospitalisation. Ce décès serait survenu secondairement à une dépression respiratoire d'origine toxique. Nous n'avons pas eu connaissance de la présence éventuelle de séquelles chez Monsieur M.

Résultats des analyses toxicologiques :

Ces résultats sont présentés dans le Tableau 25 :

Tableau 25 : concentration en pesticides et en métabolites dans les prélèvements des 2 victimes, provenant du service de réanimation

Prélèvements	Concentrations				
	DEP	DETP	DEDTP	Ethion	Phosalone
Urines Monsieur M.	77,9 mg/L	20,8 mg/L	156 mg/L	non détecté	non détecté
Sang total Monsieur M.	non dosé	non dosé	non dosé	<10 µg/L	<10 µg/L
Liquide gastrique Monsieur M.	2,59 mg/L	1,42 mg/L	0,945 mg/L	11,2 mg/L	8,59 g/L
Urines Madame M.	24,6 mg/L	87,4 mg/L	103 mg/L	non détecté	non détecté
Sang total Madame M.	non dosé	non dosé	non dosé	non détecté	non détecté
Liquide gastrique Madame M.	1,42 mg/L	0,391 mg/L	0,207 mg/L	2,56 mg/L	3,25 g/L

Conclusion phosalone

La phosalone a été classée comme un pesticide modérément dangereux par l'OMS (World health organization 2005).

L'éthion n'a été mis en évidence que dans le liquide gastrique des deux victimes à des concentrations représentant 0,13 % et 0,079 % des concentrations de phosalone. Ces très faibles pourcentages sont, selon nous, plus en faveur de la présence d'une impureté de synthèse dans la formulation de phosalone ingérée qu'en faveur d'une intoxication par ces deux composés : en effet, ces deux molécules ont une partie de leur molécule en commun comme indiqué dans la Figure 51:

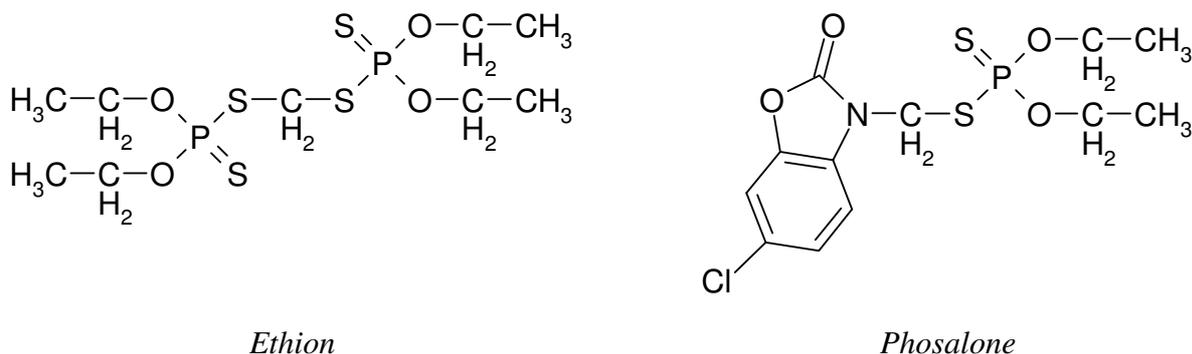


Figure 51 : formules semi-développées de l'éthion et de la phosalone

Dans le cas que nous présentons, la phosalone n'a pas été détectée dans les urines des deux victimes. Un constat identique a été fait dans la référence n°1 (Vasilic et al. 1993), lors du traitement de 5 intoxications aiguës par la phosalone. En revanche, ces derniers auteurs ainsi que ceux de la référence n°2 (Moffat et al. 2004) ont mis en évidence la phosalone dans du sang jusqu'à 390 µg/L, tandis que dans notre dossier, nous n'avons pas été en mesure de déceler ce pesticide dans cette matrice.

La non détection de phosalone dans le sang total de Madame M. et la détection de traces dans le sang total de Monsieur M., en comparaison avec la quantité de pesticide supposée ingérée (concentrations dans le liquide gastrique supérieures à 3 g/L) suggère une dégradation rapide de la phosalone, soit *in vitro*, soit *in vivo*. La recherche de phosalone dans l'urine et dans le sang lors d'intoxications semble donc aléatoire et ne doit pas constituer le seul élément à rechercher. Les DAP et en particulier le DEDTP doivent faire l'objet d'une recherche et d'un dosage systématique dans l'urine. En effet, les sommes des concentrations de DEP + DETP + DEDTP de nos 2 victimes étaient de 255 et de 215 mg/L d'urine. Ces valeurs sont comprises entre les concentrations décrites à t0 et à t+5 jours dans la référence n°1 (Vasilic et al. 1993), soit respectivement de 850 et 100 mg/L.

Dans les urines le DEDTP semble majoritaire et représente environ la moitié de la somme des concentrations DEP + DETP + DEDTP.

Quinalphos :

Cas n°1 : Patient José A. (50 ans)

Données clinico-biologiques :

Un homme de 50 ans, présentant un syndrome dépressif d'intensité sévère, a été retrouvé dans son garage à la suite d'une intoxication à des produits de jardinage. Le patient a présenté un coma avec un score de Glasgow de 5, des vomissements, un myosis serré, des fasciculations des muscles axiaux et occulo-moteurs, une acidose respiratoire et un état hémodynamique stable (tension artérielle 110/60 mm d'Hg et pouls à 58 batt/mn). Le patient a été traité par du Contrathion®.

A l'admission du patient à l'hôpital, les mesures des activités enzymatiques étaient les suivantes :

- acétylcholinestérases globulaires à 0,40 UI/L (valeurs normales : 1 à 1,5 UI/L),
- acétylcholinestérases plasmatiques à 0,04 UI/L (valeurs normales : 0,5 à 0,9 UI/L),
- butyrylcholinestérases globulaires à 0,15 UI/L (valeurs normales : 0,4 à 0,8 UI/L),
- butyrylcholinestérases plasmatiques à 0,03 UI/L (valeurs normales : 0,5 à 1,0 UI/L),

Le patient est retourné à son domicile après 12 jours d'hospitalisation.

Résultats des analyses toxicologiques :

Il a été quantifié 64 µg/L de quinalphos dans le sérum à l'admission et 20,4 µg/L dans un autre prélèvement sérique du même jour. Ce pesticide n'a pas été détecté dans des sérums provenant de sang total prélevés 5 et 9 jours après l'admission.

Nous avons mis en évidence 73 µg/L de DEP et 571 µg/L de DETP dans les urines prélevées 5 jours après l'admission.

Conclusion quinalphos

L'OMS a classé le quinalphos comme étant modérément dangereux (World health organization 2005).

Notre patient a été victime d'une intoxication modérée (état hémodynamique stable) et a présenté les symptômes classiques d'une intoxication par les organophosphorés : vomissements, myosis, avec abaissement des cholinestérases.

La concentration sérique de quinalphos observée chez ce patient à l'admission était faible (64 µg/L), en comparaison avec celles décrites dans la référence 2 (Gallardo et al. 2006 b, jusqu'à plus de 50 mg/L). De même, les concentrations urinaires de métabolites étaient elles aussi faibles avec 73 µg/L de DEP et 571 µg/L de DETP (dans un prélèvement effectué 5 jours après l'admission) en les comparant aux concentrations de 10 mg/L pour ces deux composés, rapportées dans la référence n°1 (Vasilic et al. 1992). Les délais de prélèvements étant comparables, cette différence de concentrations urinaires peut être expliquée en partie par la plus faible exposition de notre patient, ou par une plus forte élimination de ce pesticide chez notre malade traité par le contrathion®. Comme c'est souvent le cas, il est très difficile d'interpréter des résultats quantitatifs à la suite de l'administration de l'antidote. Dans un tel cas, seul l'identification du quinalphos dans le sang dans les premières heures qui suivent l'intoxication, ou de DEP et de DETP jusqu'à 15 jours dans l'urine, semblent présenter un intérêt.

Thiométon :

Cas n°1 : Patient David R. (30 ans)

Données clinico-biologiques :

Le patient aurait ingéré du Serk EC®, un insecticide sous forme liquide de couleur bleue, présentant une odeur nauséabonde, et composé de 66,7 g/L de thiométon et de 200 g/L d'endosulfan. Monsieur David R. est arrivé vigile aux urgences, puis est tombé rapidement dans un coma agité avec de nombreuses crises convulsives. L'activité cholinestérasique était normale au début de la prise en charge. Puis elle a diminué progressivement (sans toutefois s'annuler complètement) pour se stabiliser à un taux bas. Aucun trouble biologique hépatique n'a été mis en évidence. L'ensemble du tableau biologique est resté normal.

Résultats des analyses toxicologiques :

Ces résultats sont présentés dans le Tableau 26 :

Tableau 26 : résultats des analyses toxicologiques observées suite à une intoxication par du thiométon et de l'endosulfan

Prélèvements	Molécules							
	DMP	DMTP	DMDTP	Thiométon	Endosulfan α	Endosulfan β	Endosulfan sulfate	Endosulfan éther
Urines n°1 jour admission	5,19 mg/L	7,82 mg/L	33 μ g/L	226 μ g/L	non détecté	non détecté	non détecté	12,4 μ g/L
Urines n°2 jour admission	3,45 mg/L	3,45 mg/L	55 μ g/L	114 μ g/L	non détecté	non détecté	non détecté	3 μ g/L
Urines n°1 lendemain admission	4,02 mg/L	5,79 mg/L	Volume insuffisant	97 μ g/L	non détecté	non détecté	non détecté	19,5 μ g/L
Urines n°2 lendemain admission	5,44 mg/L	4,40 mg/L	153 μ g/L	33 μ g/L	non détecté	non détecté	non détecté	non détecté
Sérum jour admission	non dosé	non dosé	non dosé	601 μ g/L	1510 μ g/L	338 μ g/L	309 μ g/L	46 μ g/L
Sérum lendemain admission	non dosé	non dosé	non dosé	96 μ g/L	108 μ g/L	7 μ g/L	128 μ g/L	17 μ g/L
Sérum j+3 admission	non dosé	non dosé	non dosé	35 μ g/L	199 μ g/L	14 μ g/L	171 μ g/L	16 μ g/L
Sérum j+4 admission	non dosé	non dosé	non dosé	7 μ g/L	116 μ g/L	22 μ g/L	138 μ g/L	16 μ g/L
Liquide gastrique jour admission	non dosé	non dosé	non dosé	1,16 g/L	1,38 g/L	632 mg/L	5,95 mg/L	10,6 mg/L

Remarque : l'endosulfan lactone a été recherché dans ces 9 échantillons, mais n'a jamais été détecté.

Conclusion thiométon

L'intoxication de Monsieur David R. peut être qualifiée de modérée à sévère. Le classement du thiométon comme étant hautement dangereux peut justifier la gravité de cette intoxication (World health organization 2005).

Chez ce patient, les métabolites DMP + DMTP + DMDTP ont été retrouvés dans 4 prélèvements urinaires sur une période de 17 heures à des concentrations sommées relativement stables et successivement de 13 mg/L ; 7 mg/L ; 9,8 mg/L et 9,8 mg/L. Ces concentrations étaient du même ordre de grandeur que les concentrations décrites dans la référence n°1 (Vasilic et al. 1999), à t0

(10 mg/L). Contrairement aux auteurs de cette dernière référence qui n'ont pas mis en évidence de thiométon dans les urines de 2 victimes, nous avons décelé ce pesticide dans les urines de Monsieur David R sur une période d'au moins 17 heures et à une concentration maximale de 226 µg/L.

La concentration de thiométon à 601 µg/L que nous avons mise en évidence dans le sérum de Monsieur David R. à l'admission est très faible par rapport à celles du patient de la référence n°2 (Ikebuchi et al. 1998), pour lequel les concentrations sériques de thiométon sont passées de 10,5 mg/L, au moment de l'admission, à 0,31 mg/L après 24 heures. La différence de concentration peut s'expliquer par des quantités ingérées différentes et/ou par une variabilité interindividuelle importante ayant une incidence sur le métabolisme et la cinétique d'élimination, mais surtout par une différence de délai de prise en charge ou de mode de prise en charge (diurèse forcée et hémoperfusion pour le patient de la référence n°2 : Ikebuchi et al. 1998).

Nous retiendrons, en outre :

- que le thiométon peut être mis en évidence dans le sérum au moins 4 jours après l'intoxication,
- que le rapport (concentration urinaire DMP ou DMTP) / (concentration urinaire thiométon) est au moins de 20,
- que ce rapport augmente en même temps que le délai entre l'intoxication et le prélèvement.

Pesticides organophosphorés non défini :

Cas n°1 : Patient Marc-Hermann A. (31 ans)

Données clinico-biologiques :

A la suite d'une prise massive d'alcool et de Zamal (appellation du cannabis à la Réunion), le patient a ingéré une dose importante de produit phytosanitaire.

L'interrogatoire a révélé une ingestion de volumes importants d'un mélange de parathion, malathion et de fenbendazole. A son arrivée dans le service des urgences, il avait une pression artérielle à 104/90 mm d'Hg, une tachycardie à 117 batt/mn et un Score de Glasgow à 15. Il présentait une hypersudation. Il a été noté une dégradation neurologique ainsi qu'une détresse respiratoire nécessitant une intubation (et une sédation).

Le patient a été transféré dans le service de réanimation. Il a été noté une hypothermie à 34,7°C, une hypertension artérielle à 153/88 mm d'Hg et une tachycardie à 143 battements par min.

Le patient a présenté une insuffisance cardiaque sévère et des complications respiratoires (syndrome alvéolaire diffus bilatéral).

Sur le plan biologique, il a été noté une hypokaliémie (3,1 mmol/L), une hypocalcémie (1,72 mmol/L / valeurs normales : 2,2-2,6 mmol/L, Dieusaert 2005) et une acidose lactique. L'éthanolémie était à 4,05 g/L et l'activité des pseudocholinestérases plasmatiques était à 900 UI/L (valeurs normales : 1900-3800 UI/L).

L'évolution fut longue mais favorable, marquée surtout par la survenue, au cours de 26 jours d'hospitalisation, d'une pancréatite (activité de la lipase plasmatique : 4250 UI/L / valeurs normales : <60 ou <190 UI/L selon le réactif, Dieusaert 2005), d'une pneumopathie à *Klebsiella*, d'un thrombus fémoral gauche et d'une crise tonico-clonique généralisée à l'arrêt de la sédation. Il a surtout été mis en évidence des complications respiratoires : atelectasie et syndrome interstitiel diffus.

La fonction cardiaque s'est normalisée progressivement.

Le patient a été extubé et est sorti après 24 jours d'hospitalisation.

Résultats des analyses toxicologiques :

Il a été quantifié 14,0 mg/L de DEP et 28,1 mg/L de DETP dans des urines prélevées 4 jours après l'intoxication. L'analyse spécifique de 28 organophosphorés dans les urines n'a pas permis de mettre en évidence le produit parent.

Conclusion autre intoxication

La présence de DEP et de DETP dans les urines de la victime est en faveur d'une intoxication par un ou plusieurs organophosphorés. La non détection de produits parents dans cette même matrice peut avoir deux origines : soit l'organophosphoré responsable de l'intoxication n'est pas compris dans la liste des 28 organophosphorés que nous avons recherchés, soit l'organophosphoré est compris dans la liste des 28 organophosphorés, mais il n'est pas détectable dans des urines à la suite d'une intoxication aiguë, (à l'image de la phosalone) et/ou il est détectable dans les urines sur une période plus courte que les DAP.

Conclusion générale des organophosphorés

La synthèse des intoxications aux organophosphorés pour lesquelles nous avons réalisé les analyses est présentée dans le Tableau 27. La toxicité aiguë des organophosphorés est variable d'un organophosphoré à l'autre. Par exemple, le parathion est classé comme étant extrêmement dangereux, tandis que le malathion est classé parmi les pesticides légèrement dangereux (World health organization 2005).

Comme annoncé dans la partie 1 de cette thèse, les organophosphorés possédant une fonction $-P=S$ subissent une désulfuration pour donner des métabolites oxons plus actifs.

A la suite d'un contact, les organophosphorés inhibent les cholinestérases en se liant au résidu sérine situé dans le site actif de l'acétylcholinestérase, la privant de son activité hydrolysante vis à vis de l'acétylcholine et en libérant un groupement hydrosoluble spécifique de l'organophosphoré.

L'enzyme phosphorylée peut subir une réactivation, soit spontanée, soit par l'oxime (contrathion®), et sa déphosphorylation deviendra impossible suite à la perte d'un radical alkyle de l'organophosphoré lié (phénomène de vieillissement).

Le délai d'apparition des signes cliniques après l'ingestion d'un organophosphoré est plus court avec un inhibiteur direct possédant une fonction $-P=O$, qu'avec un composé qui va, dans un premier temps se métaboliser en produit oxon actif (possédant une fonction $-P=S$).

Le tableau clinique peut comprendre des signes cliniques modérés comme les troubles visuels (myosis : présent dans 7 cas sur 12), les troubles digestifs (vomissements : 3 cas sur 12 ; douleurs abdominales : 2 cas sur 12) et les hypersécrétions des muqueuses (sueurs : 3 cas sur 12).

L'aggravation est progressive avec l'apparition de signes sévères : coma (8 cas sur 12), troubles neurologiques centraux de type céphalées, perte de conscience, convulsions (3 cas sur 12), troubles musculaires de type fatigue, rhabdomyolyse, fasciculation (4 cas sur 12). Une hyperamylasémie a été notée dans 4 cas sur 12. Elle est due à l'hypersécrétion exocrine et à la contraction du muscle lisse canalaire sous l'action de l'acétylcholine.

A la suite d'une intoxication aiguë, l'évolution clinique du patient est liée à la dose ingérée, à la toxicité de l'organophosphoré, à la voie d'exposition, à la mise en place ou non d'un traitement antidote, et au délai entre l'intoxication et la prise en charge.

La survenue du syndrome intermédiaire, surtout pour les organophosphorés liposolubles, a été décrite par certains auteurs. Ce syndrome comprend une paralysie respiratoire, une parésie des muscles proximaux, de la nuque, des nerfs crâniens moteurs. Il survient 2 à 4 jours après l'intoxication. Dans les dossiers que nous avons traités, il n'a pas été rapporté de renseignements cliniques en faveur de l'apparition de ce syndrome.

Le syndrome neurotoxique retardé a aussi été décrit. Il est observé 2 à 5 semaines après l'ingestion (paralysie des jambes, paresthésie). Ce syndrome n'a pas été décrit dans les cas cliniques pour lesquels nous avons réalisés les analyses.

Concernant la partie analytique et en l'absence d'informations sur l'organophosphoré mis en cause lors de l'intoxication, une première approche doit consister à mettre en oeuvre l'analyse des DAP dans l'urine (ou des métabolites spécifiques lorsque ceux-ci ont été décrits). En effet, les DAP, en plus d'être communs à une grande majorité d'organophosphorés (Dulaurent et al. 2006 a), sont retrouvés en plus fortes concentrations que les produits parents dans le sang et l'urine, et sur une période plus longue. Ce dernier élément permet la mise en évidence d'une exposition à distance. A l'opposé, si une analyse positive de DAP permet de prouver une intoxication à un organophosphoré, elle ne permet pas son identification (cas de l'intoxication au « pesticide organophosphoré non défini ») donc ne permet pas d'estimer la dangerosité de l'intoxication : des DAP peuvent effectivement être communs à des organophosphorés de toxicité très différentes (Dulaurent et al. 2006 b). Une deuxième approche peut donc consister à mettre en place l'analyse des produits parents dans le sang ou l'urine. Mais cette approche est plus aléatoire, parce que dans certains dossiers, nous n'avons pas identifié ces produits parents dans ces matrices alors que nous avons identifié des DAP dans l'urine.

Tableau 27 : synthèse des intoxications aux organophosphorés issues de nos cas

Cas	Toxicité OMS	Concentrations maximales de produits		Données clinico-biologiques
Chlorpyrifos ou chlorpyrifos-méthyl n°1	Modérément dangereux et non dangereux en usage courant		356TCP urines : 0,055 mg/L	Intoxication bénigne Diarrhées, céphalées, vomissements
Diazinon n°1	Modérément dangereux	Diazinon sérum : 0,39 mg/L	IMPy urines : 15,8 mg/L DEP urines : 26 mg/L DETP urines : 45 mg/L	Intoxication modérée Vomissements, diarrhées
Dichlorvos n°1	Hautement dangereux		DMP urines > 100 mg/L	Intoxication sévère Myosis, cholinestérases effondrées
Dichlorvos n°2	Hautement dangereux	Dichlorvos sérum : < LDD (5 µg/L)	DMP urines : 0,835 mg/L	Intoxication bénigne Gènes respiratoire et musculaire
Diméthoate n°1	Modérément dangereux	Diméthoate sérum : 330 mg/L	DMP urines : 74 mg/L DMTP urines : 62 mg/L DMDTP urines : 68 mg/L	Intoxication sévère Coma score Glasgow de 3, acidoze
Malathion n°1	Légèrement dangereux	Malathion sérum : 0,008 mg/L	Malathion urines : 0,03 mg/L DMP urines : 38 mg/L DMTP urines : 98 mg/L DMDTP urines : 27 mg/L	Intoxication bénigne? Cholinestérases limite basse
Mévinphos n°1	Extrêmement dangereux		Mévinphos urines : 0,76 mg/L DMP urines : > 200 mg/L	Intoxication mortelle Acidoze métabolique, insuffisance rénale
Mévinphos n°2	Extrêmement dangereux	Mévinphos sang : 0,786 mg/L	DMP urines : 1,23 mg/L	Intoxication mortelle Insuffisance rénale, atteintes hépatiques et pancréatiques sévères
Mévinphos n°3	Extrêmement dangereux	Mévinphos sérum : < LDD (5 µg/L)	DMP urines : 500 mg/L	Intoxication sévère Acidoze métabolique, intubation
Parathion	Extrêmement dangereux		Parathion urines : < LDD (5 µg/L) PNP urines : 27 mg/L DEP urines : 14,8 mg/L DETP urines : 15,9 mg/L	Intoxication sévère Score de Glasgow de 3, Cholinestérases effondrées
Phosalone n°1 Monsieur	Modérément dangereux	Phosalone sang : < 10 µg/L	DEP urines : 77,9 mg/L DETP urines : 20,8 mg/L DEDTP urines : 156 mg/L	Aucune

Cas	Toxicité OMS	Concentrations maximales de produits		Données clinico-biologiques
Phosalone n°1 Madame	Modérément dangereux	Phosalone _{sang} : < LDD (5 µg/L)	DEP _{urines} : 24,6 mg/L DETP _{urines} : 87,4 mg/L DEDTP _{urines} : 103 mg/L	Intoxication mortelle
Quinalphos n°1	Modérément dangereux	Quinalphos _{sérum} : 64 µg/L	DEP _{urines} : 0,073 mg/L DETP _{urines} : 0,571 mg/L	Intoxication modérée à sévère Score de Glasgow de 5, acidose respiratoire, cholinestérases abaissées
Thiométon n°1	Hautement dangereux	Thiométon _{sérum} : 601 µg/L	Thiométon _{urines} : 0,226 mg/L DMP _{urines} : 5,44 mg/L DMTP _{urines} : 7,82 mg/L DMDTP _{urines} : 0,153 mg/L	Intoxication modérée à sévère Crises convulsives, cholinestérases abaissées
Pesticide organophosphoré non défini			DEP _{urines} : 14 mg/L DETP _{urines} : 28,1 mg/L	Intoxication sévère Intubation, acidose métabolique

Sous-partie 2 : carbamates

Aldicarbe :

Cas n°1 : Patiente Martine J. (48 ans)

Données clinico-biologiques :

Une femme de 48 ans a été retrouvée inanimée à son domicile à la suite d'une tentative de suicide. Elle a été vue consciente pour la dernière fois 2h30 plus tôt. A son admission à l'hôpital, elle présentait des troubles de la vigilance, des difficultés d'élocution, des tremblements et des dyskinésies, un myosis serré, une diarrhée profuse, une hypersalivation associée à une bronchorrhée, une hypersudation, une lacrymation ainsi qu'une bradycardie. La pression artérielle était normale. La patiente a été intubée et ventilée. Par la suite, elle a présenté des pics tensionnels à 220/110 mm d'Hg avec une moyenne de 150 mm d'Hg. Son évolution a été marquée par la survenue de blocs auriculo-ventriculaires avec une persistance de diarrhée.

Il a été noté une fièvre à J2 (39°C). Ce syndrome infectieux était associé à une dégradation hémodynamique. Le bilan infectieux n'a pas permis d'isoler un agent pathogène particulier.

Les activités des cholinestérases plasmatiques et érythrocytaires étaient effondrées.

La patiente a développé une pneumopathie d'inhalation à J4.

A J5, la sédation a été allégée puis arrêtée à J7. Il a été noté une excellente tolérance clinique et gazométrique avec la reprise d'un transit digestif normal.

L'activité des cholinestérases érythrocytaires s'est rapidement normalisée alors que celle des pseudo-cholinestérases plasmatiques n'est remontée que progressivement (la patiente a été traitée par du contrathion® le jour de l'admission).

A J10, sa sortie a été envisagée. Mais la patiente a présenté un coma aréactif durant 45 min conduisant à une nouvelle intubation. Il s'agissait d'un coma hystérique qui a cédé après traitement.

La patiente est sortie à J14.

Résultats des analyses toxicologiques :

Dans un sérum provenant du sang prélevé le lendemain de l'intoxication, nous avons quantifié 1,81 mg/L d'aldicarbe. Cette concentration était de 0,6 mg/L dans un autre prélèvement sérique du même jour. L'aldicarbe n'a pas été détecté dans les sérums provenant de sang prélevé respectivement 4, 6 et 7 jours après l'intoxication. L'aldicarbe sulfone n'a été identifié dans aucun des prélèvements précités.

Cas n°2 : Patient Tony D. (50 ans)

Données clinico-biologiques :

Monsieur Tony D. a été victime d'un empoisonnement criminel par du Témik® (aldicarbe). Il a été pris en charge rapidement dans une clinique et traité pour une affection digestive et une hypertension artérielle. Il a ensuite été admis dans le service de réanimation d'un CHU pour un œdème aigu pulmonaire et un arrêt cardiorespiratoire environ 12 heures après l'intoxication. La victime n'a pas survécu à cette intoxication.

L'activité des cholinestérases plasmatiques a été mesurée : 539 UI/L dans le prélèvement de l'admission), 540 UI/L dans le prélèvement de 12 heures après l'admission), 574 UI/L dans le prélèvement de 17 heures après l'admission et 463 UI/L dans le prélèvement de 27 heures après l'admission (valeurs normales comprises entre 6400 et 15500 UI/L).

Résultats des analyses toxicologiques :

Ces résultats sont présentés dans le Tableau 28 :

Les prélèvements ont été recueillis vraisemblablement en période *post-mortem*.

Tableau 28 : concentrations d'aldicarbe et de ses métabolites à la suite d'une intoxication aiguë

Prélèvements	Concentration (µg/L)		
	Aldicarbe	Aldicarbe sulfone	Aldicarbe sulfoxyde
Bile	41	Non détecté	Non détecté
Sang total	156	5	201
Urine	375	27	15000

Cas n°3 : Patient Frantz P. (??/??/??)

Données clinico-biologiques :

Monsieur Frantz P. a été victime d'une intoxication aiguë. Il a été pris en charge par le service de réanimation le lendemain pour un œdème aigu pulmonaire et un arrêt cardiorespiratoire. L'activité des cholinestérases plasmatiques était de 735 UI/L dans un prélèvement effectué le lendemain de l'intoxication (valeurs normales comprises entre 4900 et 9800 UI/L).

Résultats des analyses toxicologiques :

Nous avons mis en évidence, dans un sérum provenant du sang prélevé le lendemain de l'intoxication, de l'aldicarbe sulfoxyde, de l'aldicarbe sulfone et de l'aldicarbe aux concentrations respectives de 1755 ; 8,1 et 242 µg/L.

Cas n°4 : Patiente Martine G. (45 ans)

Données clinico-biologiques :

A l'arrivée du SAMU, la patiente qui avait ingéré des médicaments (liste inconnue) et 10 mL de Témik® (aldicarbe), présentait un coma (score de Glasgow à 3). A son arrivée aux urgences, elle avait une bradycardie, une pression artérielle à 181/111 mm d'Hg, une température à 36,5°C, un score de Glasgow à 15 et un pH à 7,33. La patiente a été intubée.

Le réveil a ensuite été rapide et la patiente a été extubée à J3. Elle a présenté alors une détresse respiratoire avec un œdème laryngé. L'activité des cholinestérases était de 756 UI/L (date de prélèvement inconnue) pour une normale supérieure à 5400 UI/L.

Résultats des analyses toxicologiques :

Dans le sérum provenant d'un sang prélevé le soir de l'intoxication, nous avons mis en évidence 2720 µg/L d'aldicarbe, 20 µg/L d'aldicarbe sulfone et 4800 µg/L d'aldicarbe sulfoxyde. Dans les

urines prélevées en même temps, nous avons décelé 2870 µg/L d'aldicarbe, 91 µg/L d'aldicarbe sulfone et 92500 µg/L d'aldicarbe sulfoxyde.

Cas n°5 : Patient Claude P. (63 ans)

Données clinico-biologiques :

Monsieur Claude P. a ingéré des granulés (identifiés comme étant de l'aldicarbe). Il a été retrouvé par son épouse en détresse respiratoire. A l'arrivée du SMUR, il a été noté : troubles de la conscience, marbrures des membres inférieurs et de la région hypogastrique. Au cours de l'intubation, le patient a présenté un arrêt cardiorespiratoire, une expectoration mousseuse, puis une fibrillation ventriculaire avec une tachycardie ventriculaire. Après la récupération du rythme sinusal, l'état hémodynamique était instable avec un coma associé à un myosis serré. L'état hémodynamique a été marqué par une évolution défavorable, le patient était réfractaire au traitement. Une bradycardie s'est installée, puis s'est aggravée et le patient est décédé le lendemain de l'ingestion des granulés.

Concernant les paramètres biologiques, Monsieur Claude P. avait, à son arrivée à l'hôpital, un taux de prothrombine inférieur à 10 % (valeurs normales : 70 à 120 %, Dieusaert 2005), une lactacidémie à 15,6 mmol/L (valeurs normales : 0,55 à 2,2 mmol/L, Dieusaert 2005) et une concentration en potassium de 2,9 mmol/L.

Résultats des analyses toxicologiques :

Dans le plasma provenant du sang prélevé quelques heures après l'ingestion, il a été décelé 1100 µg/L d'aldicarbe, 15 µg/L d'aldicarbe sulfone et 2175 µg/L d'aldicarbe sulfoxyde.

Conclusion aldicarbe :

Les concentrations d'aldicarbe et de ses métabolites, de nos dossiers et des cas rapportés de la littérature, sont présentées dans le Tableau 29.

Tableau 29 : concentrations d'aldicarbe et de ses métabolites issues de nos dossiers et des cas rapportés de la littérature

Intoxication Aldicarbe									
	Age	Quantité ingérée (mL)	Délai de prélèvement après l'intoxication	Concentration sanguine (µg/L)			Concentration urinaire (µg/L)		
				aldicarbe	aldicarbe sulfone	aldicarbe sulfoxyde	aldicarbe	aldicarbe sulfone	aldicarbe sulfoxyde
Cas n°1	48		<24h	1810					
Cas n°2	50			156	5	201	375	27	15000
Cas n°3			<48h	242	8	1755			
Cas n°4	44	10	<24h	2720	20	4800	2870	91	92500
Cas n°5	63	granulé	<16h	1100	15	2475			
Moyenne	47,8			1210	12	2310	1620	59	53750
Ecart type	13,6			1080	7	1910	1760	45	54800
Référence n°1 (Proença et al. 2004)	24			6200			17500		
Référence n°2 (Nisse et al. 2002)				6040			1880		
Référence n°3 cas 1 (Covaci et al. 1999)	65		<24h	900			1000		
Référence n°3 cas 2 (Covaci et al. 1999)	63		<24h	850			610		
Référence n°5 (Tracqui et al. 2001)	39		<12h	3110			5540		

La survenue du syndrome cholinergique est l'une des conséquences des intoxications par l'aldicarbe. Les symptômes associés sont les suivants : myosis, hypersudation, hypersialorrhée, bradycardie, hypertension artérielle, détresse respiratoire. Selon l'OMS (World health organization, 2005), l'aldicarbe doit être considéré comme extrêmement dangereux (classe Ia).

Les cas 1, 3 et 4 que nous avons décrits ont été suivis d'une évolution favorable. Les concentrations sanguines d'aldicarbe décelées et comprises entre 0,242 et 2,720 mg/L étaient en adéquation avec l'observation de Ragoucy-Sengler et al. qui faisait état de concentrations sériques comprises entre 0,19 et 4,20 mg/L dans des cas d'évolution favorable (Ragoucy-Sengler et al. 2000). Les résultats de Covaci et al., avec 1,00 et 0,85 mg d'aldicarbe/L de sérum chez deux victimes, et de Tracqui et al. avec 3,11 mg d'aldicarbe /L de sang chez une victime, sont aussi en adéquation avec cette étude (Covaci et al. 1999 ; Tracqui et al. 2001). En revanche, nous avons observé deux cas d'intoxication mortelle à 0,156 et 1,10 mg/L de sang tandis que Ragoucy Sengler et al. ont décrits des concentrations plus élevées, comprises entre 4,6 et 10,4 mg/L, dans les cas létaux (Ragoucy Sengler et al. 2000). Ce dernier intervalle a été corroboré par Proença et al. avec 6,2 mg d'aldicarbe /L de sang et par Nisse et al. avec 6,04 mg d'aldicarbe /L de sang (Proença et al. 2004 ; Nisse et al. 2002). Nous pensons donc que les concentrations sériques ou sanguines d'aldicarbe, y compris dans des prélèvements effectués dans les 24 premières heures, ne permettent pas de connaître avec

certitude la gravité de l'intoxication, même si l'on peut penser que des valeurs inférieures à 4 mg d'aldicarbe /L de sang sont plutôt en faveur d'un pronostic favorable.

Dans les cas que nous avons traité, nous avons remarqué :

- *que les métabolites aldicarbe sulfone et aldicarbe sulfoxyde étaient presque toujours retrouvés dans le sang et l'urine (chaque fois que ces milieux ont été mis à notre disposition),*
- *que le rapport de concentration aldicarbe sulfoxyde / aldicarbe était inférieur à 10 dans le sang et supérieur à 30 dans l'urine,*
- *que si l'aldicarbe sulfone est presque toujours présent, ses concentrations sanguines et urinaires demeurent toujours très faibles comparativement à l'adcarb et à l'aldicarbe sulfoxyde,*
- *que l'aldicarbe peut être retrouvé pendant une période plus longue dans l'urine que dans le sang.*

Carbofuran :

Cas n°1 : Patient Gilles F. (44 ans)

Données clinico-biologiques :

Monsieur Gilles F. a ingéré du Curater®, un insecticide à base de carbofuran. A son admission à l'hôpital, il présentait un score de Glasgow à 15, une somnolence et des tremblements des paupières. Transféré dans le service de réanimation, il a présenté ensuite un myosis bilatéral aréactif, une somnolence, des tremblements des deux membres supérieurs, une tachypnée et une forte sudation.

Après 2 jours d'hospitalisation, l'examen clinique était redevenu normal.

Résultats des analyses toxicologiques :

Nous avons mis en évidence 844 µg/L de carbofuran et 323 µg/L de 3-hydroxycarbofuran dans le sérum provenant du sang prélevé 4,5 heures après l'admission ainsi que 248 µg/L de carbofuran et 1700 µg/L de 3-hydroxycarbofuran dans les urines prélevées au même moment. Dans les urines

prélevées 17 heures après l'admission, nous avons décelé 203 µg/L de carbofuran et 452 µg/L de 3-hydroxycarbofuran.

Cas n°2 épisode 1 : Patient Pierre D. (62 ans)

Pour faciliter la compréhension de la chronobiologie des faits, les dates réelles ont été conservées dans la description de ce cas (épisode 1 et épisode 2).

Données clinico-biologiques :

Ce patient a été hospitalisé à cinq reprises entre le mois de mai 2006 et la nuit du 27 au 28 février 2007, pour des scénarii identiques. A titre d'exemple, lors de la dernière hospitalisation, premier cas pour lequel nous avons eu à analyser des pesticides, il a été rapporté les faits suivants : deux heures après le repas du soir, le patient était pris de malaises avec des sueurs profuses, une hypersialorrhée, des marbrures abdominales et des membres inférieurs, une poussée hypertensive, une diarrhée et une détresse respiratoire conduisant le patient jusqu'au coma. L'activité de l'acétylcholinestérase érythrocytaire du prélèvement du 28 février 2007 à 02h00, soit 6 heures après la survenue des symptômes était très abaissée (2 UI), de même que celle de 17h00, soit 21 heures après la survenue des symptômes, qui était de 4,8 UI (valeurs normales comprises entre 7 et 20 UI).

Résultats des analyses toxicologiques :

Nous avons décelé 3180 µg/L de carbofuran et 1960 µg/L de 3-hydroxycarbofuran dans le sang total prélevé le 28 février 2007 à 02h00 (H6 de l'intoxication), 910 µg/L de carbofuran et 590 µg/L de 3-hydroxycarbofuran dans le sérum provenant du sang prélevé le 28 février à 17h00 (H21 de l'intoxication) ainsi que 190 µg/L de carbofuran et 1070 µg/L de 3-hydroxycarbofuran dans les urines prélevées au même moment.

Cas n°2 épisode 2 : Patient Pierre D. (62 ans)

Données clinico-biologiques :

Après son hospitalisation de février 2007, ce patient a été réhospitalisé le 14 novembre 2007 dans le cadre d'une symptomatologie pouvant faire penser à une nouvelle intoxication par des carbamates : malaise avec un trouble de conscience, dyspnée, encombrement bronchique et expectorations mousseuses blanchâtres, hypersialorrhée, myosis bilatéral, bloc auriculoventriculaire, instabilité hémodynamique marquée par des épisodes de passage en bradycardie sinusale et par une hypotension. Le patient a présenté une détresse respiratoire aiguë et a donc été intubé et sédaté.

Sur le plan biologique, il a été noté une hyperglycémie à 2 g/L, une acidose métabolique (pH 7,24) avec une baisse des bicarbonates (16 mmoles/L), une hypokaliémie (3,1 mmoles/L), des activités de LDH, de lipase et d'amylase augmentées et une leucocytose à 15500 (éléments par mm³). L'activité pseudocholinestérasique était abaissée à 5,5 UI/mL (valeurs normales comprises entre 8 et 18 UI/mL).

L'évolution fut favorable dès le lendemain.

Résultats des analyses toxicologiques :

Il a été mis en évidence 649 µg/L de carbofuran et 667 µg/L de 3-hydroxycarbofuran dans un sérum provenant d'un sang prélevé le 14 novembre 2007 (jour de l'intoxication). Dans des urines prélevées le même jour, nous avons quantifié 348 µg/L de carbofuran et 5580 µg/L de 3-hydroxycarbofuran. Le carbofuran et son métabolite ont été détectés mais non dosés dans le liquide gastrique recueilli le jour de l'intoxication.

Cas n°3 : Patient Gérard Q. (49 ans)

Données clinico-biologiques :

Monsieur Gérard Q. a été hospitalisé dans le service de réanimation polyvalente pendant 4 jours après l'ingestion volontaire d'une quantité inconnue de Curater® (carbofuran). Lors de sa prise en charge, il présentait des crises convulsives, une agitation, une confusion, des propos incompréhensibles, une hypertonie généralisée avec des myoclonies des paupières, une

tachyarythmie, un myosis bilatéral, un coma avec un score de Glasgow estimé à 11 et une débâcle diarrhéique.

Le bilan biologique et la radiographie pulmonaire ont été décrits comme étant sans grande particularité. L'activité des cholinestérases plasmatiques du prélèvement effectué 1h20 après l'ingestion était de 3513 UI/L (valeurs normales comprises entre 4900 et 9800 UI/L).

Le lendemain, la situation ventilatoire s'est dégradée, avec des sueurs, un encombrement, une tachypnée, une détresse respiratoire, une fibrillation auriculaire, un syndrome confusionnel, un myosis serré bilatéral et une récurrence diarrhéique.

Au final, l'évolution de l'état de santé du patient a été favorable.

Résultats des analyses toxicologiques :

Ces résultats sont présentés dans le Tableau 30 :

Tableau 30 : résultats des analyses toxicologiques de Monsieur Gérard Q.

Prélèvements	Concentration (µg/L)	
	Carbofuran	3-hydroxycarbofuran
Sérum prélevé à H6 de l'ingestion	100	352
Sérum prélevé à H24 de l'ingestion	477	557
Sérum prélevé à H36 de l'ingestion	96	67
Sérum prélevé à H67 de l'ingestion	0,45	Non détecté
Sérum prélevé à H84 de l'ingestion	0,23	Non détecté

Conclusion carbofuran

Les concentrations de carbofuran et de 3-hydroxycarbofuran, de nos cas et des cas rapportés de la littérature, sont présentées dans le Tableau 31.

Tableau 31 : concentrations de carbofuran et de 3-hydroxycarbofuran issues de nos cas et des cas rapportés de la littérature

<i>Intoxication Carbofuran</i>						
	Age (an)	Délais de prélèvement	Concentration dans le sang (µg/L)		Concentration dans l'urine (µg/L)	
			Carbofuran	3-hydroxycarbofuran	Carbofuran	3-hydroxycarbofuran
<i>Cas n° 1</i>	44	<24h	844	323	248	1700
<i>Cas n°2 épisode 1</i>	62	<12h	3180	1960	190	1070
<i>Cas n°2 épisode 2</i>		24h	649	667	348	5580
<i>Cas n°3</i>	49	<24h	477	557		
<i>Moyenne</i>	52		1288	877	262	2783
<i>Ecart type</i>	9		1270	736	80	2440
<i>Référence 1 (Goullé et al. 2000)</i>	35	<12	4700			
<i>Référence 2 (Dumestre-Toulet et al. 2000)</i>	34		4600		1820	
<i>Référence 3 (Klys et al. 1989)</i>	17	9	2600			
<i>Référence 4 (Ferslew et al. 1992)</i>	26		29300			
<i>Référence 5 (Ameno et al. 2001)</i>			320 à 11600			

Les intoxications des cas n°1 et 3 peuvent être qualifiées de modérées. Les deux patients ont présenté des scores de Glasgow respectifs de 15 et de 11 ainsi que des concentrations sériques de carbofuran de 844 et de 477 µg/L. Les deux épisodes d'intoxication du cas n°2 ont été jugés de sévères car associés à une détresse respiratoire nécessitant une intubation, un coma et les concentrations de carbofuran sanguine et plasmatique étaient de 3180 et 649 µg/L.

Dans la littérature, nous trouvons des cas d'intoxications sévères à mortels. Dans le premier cas de figure, il a été rapporté des concentrations de 4700 µg de carbofuran par litre de sérum et de 2600 µg de carbofuran par litre de sang total. Dans le deuxième cas de figure, il a été rapporté des concentrations sanguines comprises entre 320 et 29300 µg/L de carbofuran.

A la suite d'intoxications par du carbofuran :

- *la concentration sanguine de carbofuran n'est donc pas un bon indicateur de la gravité de l'intoxication,*
- *le carbofuran et le 3-hydroxycarbofuran sont systématiquement mis en évidence dans le sang et l'urine,*
- *même si les concentrations sanguines de carbofuran sont légèrement plus élevées, les concentrations sanguines de carbofuran et de 3-hydroxycarbofuran restent proches,*
- *le 3-hydroxycarbofuran est majoritaire dans l'urine,*
- *la concentration sanguine de carbofuran est au moins deux fois plus importante que la concentration urinaire de carbofuran,*

- la mise en évidence d'une intoxication se fera donc plus aisément dans le sang par le dosage du carbofuran, et dans l'urine par le dosage du 3-hydroxycarbofuran.

Méthomyl :

Cas n°1 : Patient Kévin P. (19 ans)

Données clinico-biologiques :

Le patient a été hospitalisé à la suite de l'ingestion volontaire de Lanate® (Méthomyl). A son admission dans le service de réanimation, il présentait des sueurs, une hypersialorrhée, des diarrhées et des vomissements. Le score de Glasgow était de 3 (coma). Sur le plan hémodynamique, il a été noté une hypertension artérielle 210/85 mm d'Hg, une fréquence cardiaque à 65 batt/mn. L'examen a révélé un myosis serré, des clonies des paupières et un encombrement bronchique. Le patient a été aussitôt intubé, a eu un lavage gastrique et a reçu un traitement antidote (avec atropine et contrathion®). L'évolution était favorable, avec un réveil rapide et l'arrêt de la sédation. L'extubation a été réalisée 24 heures après l'admission.

Résultats des analyses toxicologiques :

Nous avons mis en évidence 30,3 mg/L de méthomyl dans un sérum provenant de sang prélevé le jour de l'intoxication.

Conclusion méthomyl

L'intoxication dont a été victime Monsieur Kévin P. peut être jugée de sévère en raison de la survenue d'un coma (score de Glasgow de 3). La concentration sanguine de méthomyl très élevée que nous avons mise en évidence confirme ce premier constat. Cette concentration est 20 fois plus importante que la concentration maximale mise en évidence dans la référence n°1 (Tsatsakis et al. 2001 a) avec une issue mortelle, les prélèvements ayant été faits le jour de l'admission à l'hôpital dans les deux cas. Cette concentration est également trois fois plus importante que la concentration sanguine post-mortem mise en évidence par Hoizey et al. (2008) et est du même ordre de grandeur

que la concentration sanguine à l'admission de l'épouse rapportée dans la référence n°3 (Miazaki et al. 1989) et qui a aussi conduit à un décès. Du fait ici de la mise en place d'un antidote, la concentration sanguine de méthomyl n'est peut être pas, à elle seule, un bon indicateur de la gravité de l'intoxication puisqu'en se référant aux cas décrits dans la littérature, la concentration observée dans le sang de Monsieur Kévin P. aurait dû être létale. Dans la mesure où Monsieur Kévin P a été pris en charge rapidement (lavage gastrique, traitement antidote à base de contrathion® et d'atropine), la concentration sanguine a vraisemblablement une valeur pronostique moindre.

A la suite d'une intoxication aiguë au méthomyl, ce pesticide peut être décelé pendant au moins trois jours dans le sang (référence n°1 : Tsatsakis et al. 2001 a).

Pirimicarbe :

Cas n°1 : Patient Jean-Claude L. (43 ans)

Données clinico-biologiques :

Monsieur Jean-Claude L. aurait ingéré volontairement 5 mL d'une formulation commerciale à base de pirimicarbe à 50 g/L (soit 250 mg). Le patient a immédiatement été pris de douleurs abdominales intenses, d'une épi-gastralgie et était très agité. Son abdomen était douloureux. Un lavage gastrique a été pratiqué. L'examen ORL pratiqué n'a pas révélé de lésion buccale évidente. A son admission aux urgences 2,3 heures plus tard, le patient avait un score de Glasgow à 15, il était décrit comme conscient, orienté, nettement moins algique au niveau abdominal, mais il présentait des mouvements involontaires des deux épaules évocatrices de clonies. Il n'avait pas de lésion du tractus digestif.

Il a été décelé 2,2 g d'éthanol par L de sang.

L'activité des cholinestérases sériques du prélèvement effectué 7,5 jours après l'ingestion était de 7891 UI/L avec des valeurs normales comprise entre 4900 et 9800 UI/L.

Résultats des analyses toxicologiques :

Nous avons mis en évidence du pirimicarbe dans le sérum provenant du sang prélevé 2,5 heures après l'ingestion, à la concentration de 30 µg/L, et dans un liquide de rinçage gastrique à la concentration de 2,6 mg/L.

Conclusion pirimicarbe

Nous avons traité les prélèvements recueillis à la suite d'une intoxication bénigne (score de Glasgow de 15, notamment) par le pirimicarbe. Ce pesticide a été mis en évidence à 30 µg/L dans un sérum recueilli moins de 3 heures après l'intoxication. A l'opposé, il a été décrit, dans la littérature, une intoxication sévère au pirimicarbe (intubation et ventilation) associée à une concentration de 75000 µg par L de plasma.

Conclusion générale des carbamates

La synthèse des intoxications aux carbamates pour lesquelles nous avons réalisé les analyses est présentée dans le Tableau 32. L'OMS a classé ces carbamates suivant leur toxicité (World health organization 2005) : l'aldicarbe est ainsi défini comme extrêmement dangereux, le carbofuran et le méthomyl comme hautement dangereux et le pirimicarbe comme modérément dangereux. Ce classement est basé sur la toxicité aiguë du produit par voie orale et cutanée chez le rat (en fonction de doses létales 50). En ce qui concerne les cas d'intoxication décrits par nos soins et ceux rapportés de la littérature, le couple signes cliniques observés / concentrations sanguines de xénobiotiques semble en accord avec le classement de l'OMS. En effet, les intoxications à l'aldicarbe nous ont semblé être les plus sévères sans que cette molécule ait été pour autant retrouvée à de fortes concentrations dans le sang. A l'opposé, le pirimicarbe, peut également être à l'origine d'intoxications relativement sévères, mais en association avec des concentrations sanguines de ce pesticide très élevées.

Sur le plan analytique, le sang et l'urine semble être des matrices de choix pour mettre en évidence une intoxication par les carbamates. En l'absence d'indication concernant le carbamate mis en cause et si nous ne disposons que de sang, il convient d'effectuer l'analyse du produit parent dans un échantillon prélevé dans un délai court, si possible moins de 24 heures après l'intoxication.

Tableau 32 : synthèse des intoxications aux carbamates issues de nos cas

Cas	Toxicité OMS	Concentrations maximales de produits		Données clinico-biologiques
Aldicarbe n°1	Extrêmement dangereux	Aldicarbe _{sérum} : 1,81 mg/L		Intoxication sévère Intubation, myosis
Aldicarbe n°2	Extrêmement dangereux	Aldicarbe _{sang} : 0,156 mg/L Aldicarbe sulfone _{sang} : 0,005 mg/L Aldicarbe sulfoxyde _{sang} : 0,201 mg/L	Aldicarbe _{urines} : 0,375 mg/L Aldicarbe sulfone _{urines} : 0,027 mg/L Aldicarbe sulfoxyde _{urines} : 15 mg/L	Intoxication mortelle
Aldicarbe n°3	Extrêmement dangereux	Aldicarbe _{sérum} : 0,242 mg/L Aldicarbe sulfone _{sérum} : 0,008 mg/L Aldicarbe sulfoxyde _{sérum} : 1,755 mg/L		Intoxication sévère Arrêt cardiorespiratoire
Aldicarbe n°4	Extrêmement dangereux	Aldicarbe _{sérum} : 2,72 mg/L Aldicarbe sulfone _{sérum} : 0,02 mg/L Aldicarbe sulfoxyde _{sérum} : 4,8 mg/L	Aldicarbe _{urines} : 2,87 mg/L Aldicarbe sulfone _{urines} : 0,091 mg/L Aldicarbe sulfoxyde _{urines} : 92,5 mg/L	Intoxication sévère Score de Glasgow de 3
Aldicarbe n°5	Extrêmement dangereux	Aldicarbe _{sérum} : 1,1 mg/L Aldicarbe sulfone _{sérum} : 0,015 mg/L Aldicarbe sulfoxyde _{sérum} : 2,175 mg/L		Intoxication mortelle
Carbofuran n°1	Hautement dangereux	Carbofuran _{sérum} : 0,844 mg/L 3-hydroxycarbofuran _{sérum} : 0,323 mg/L	Carbofuran _{urines} : 0,203 mg/L 3-hydroxycarbofuran _{urines} : 0,452 mg/L	Intoxication modérée Score de Glasgow de 15
Carbofuran n°2 épisode 1	Hautement dangereux	Carbofuran _{sérum} : 3,18 mg/L 3-hydroxycarbofuran _{sérum} : 1,96 mg/L	Carbofuran _{urines} : 0,19 mg/L 3-hydroxycarbofuran _{urines} : 1,07 mg/L	Intoxication sévère Détresse respiratoire
Carbofuran n°2 épisode 2	Hautement dangereux	Carbofuran _{sérum} : 0,649 mg/L 3-hydroxycarbofuran _{sérum} : 0,667 mg/L	Carbofuran _{urines} : 0,348 mg/L 3-hydroxycarbofuran _{urines} : 5,58 mg/L	Intoxication sévère Détresse respiratoire, intubation
Carbofuran n°3	Hautement dangereux	Carbofuran _{sérum} : 0,1 mg/L 3-hydroxycarbofuran _{sérum} : 0,352 mg/L		Intoxication modérée Score de Glasgow de 11
Méthomyl n°1	Hautement dangereux	Méthomyl _{sérum} : 30,3 mg/L		Intoxication sévère Score de Glasgow de 3, intubation
Pirimicarbe n°1	Modérément dangereux	Pirimicarbe _{sérum} : 0,03 mg/L		Intoxication bénigne Score de Glasgow de 15

Sous-partie 3 : organochlorés

Endosulfan :

Cas n°1 : Patient David R. (30 ans)

Ce patient a été victime d'une double intoxication endosulfan – thiomethon. Ce cas a été décrit dans les intoxications aux organophosphorés (intoxication au thiométon).

Conclusion endosulfan

Selon l'OMS, l'endosulfan est classé comme étant modérément dangereux (World health organization 2005).

Le manque de données clinico-biologiques disponibles dans le cas de Monsieur David R. ne permet pas la comparaison de sa symptomatologie avec des symptomatologies rapportées dans la littérature. Toutefois, en considérant les informations disponibles dans la littérature, les manifestations cliniques survenues suite à l'ingestion d'endosulfan commencent par des troubles digestifs (nausées, vomissements). On note ensuite l'apparition de convulsions tonico-cloniques qui sont dues à l'hyperexcitabilité neuronale suite à l'inhibition du canal chlore GABAergique (Testud et Grillet 2007) et la perturbation des voies sérotoninergiques. Un coma peut être noté. Des instabilités hémodynamiques sont souvent décrites. Dans les cas les plus sévères, il a été mis en évidence une pancréatite, une coagulation intravasculaire disséminée, une insuffisance rénale et un œdème cérébral. La stéatose hépatique peut être expliquée par le phénomène d'induction enzymatique chronique au niveau du cytochrome P450. La rhabdomyolyse est en relation avec les convulsions. La réapparition des convulsions est possible en raison de la t1/2 d'élimination de l'endosulfan et de son stockage au niveau du tissu graisseux (patient n°2 de la référence n°3 : Mounier et al. 2007).

Dans les 3 cas de décès rapportés de la littérature et dus à la prise d'endosulfan, les concentrations sanguines sommes des isomères α et β étaient de 0,86 mg/L, 2,85 mg/L et de 7,8 mg/L (cas n°1 de la référence n°1 : Eyer et al. 2004, patient n°6 de la référence n°2 : Blanco-Coronado et al. 1992 et référence n°4 : Lacassie et al. 2001, respectivement). A la suite d'intoxications non mortelles, ces

concentrations étaient comprises entre 0,12 et 0,67 mg/L (cas n°2 de la référence n°1 : Eyer et al. 2004 et patients 1 à 5 de la référence n°2 : Blanco-Coronado et al. 1992). Nous avons mis en évidence, dans le sang de Monsieur David R. jusqu'à 1,85 mg/L de la somme d' α et β endosulfan. Cette concentration, de l'ordre de grandeur des concentrations décrites dans les cas mortels, est en accord avec la gravité de sa symptomatologie caractérisée de grave (coma agité).

Nous avons mis en évidence de l'endosulfan éther dans les urines, le sérum et le liquide gastrique de Monsieur David R, de l'endosulfan sulfate dans le sérum et le liquide gastrique, de l' α et du β endosulfan dans le sérum et le liquide gastrique. En revanche, l'endosulfan lactone n'a pas été détecté dans toutes ces matrices. Ce constat est :

- à opposer à l'étude de Cerillo et al. rapportée dans la première partie de cette thèse dans laquelle l'endosulfan lactone est le métabolite qui a été décrit à la plus forte concentration dans des sangs de cordon (Cerillo et al. 2005).
- En revanche à rapprocher de l'étude de Botella et al. rapportée dans la première partie de cette thèse où il est dit que l'endosulfan lactone est le métabolite qui a été décrit à la plus faible des concentrations maximales dans des sérums (Botella et al. 2004).

La non détection d' α et de β endosulfan dans les urines de Monsieur David R. est en désaccord avec les résultats de la référence n°2 (Blanco-Coronado et al. 1992), dans laquelle ces produits ont été quantifiés dans les urines de 4 patients. Cette discordance pourrait sans doute s'expliquer de la façon suivante : l'endosulfan est majoritairement biotransformé en endosulfan sulfate et minoritairement en endosulfan lactone, diol et éther. Tous ces métabolites peuvent suivre un cycle entérohépatique et sont majoritairement excrétés dans les selles.

Sous-partie 4 : acides phénoxyalcanoïques et dérivés

Dans la mesure où plusieurs formulations commerciales font appel à plus d'un principe actif à base d'acides phénoxyalcanoïques et dérivés, nous n'avons pas pu procéder à des classements des intoxications par produit.

Cas n°1 : Patient Michel G. (46 ans)

Données clinico-biologiques :

A la suite d'une ingestion accidentelle de 2,4-D (pesticide conservé dans une bouteille de vin), Monsieur Michel G. a été admis à l'hôpital. Le patient était conscient et agité, il a été intubé et sédaté. Il a été décelé une anurie et une instabilité hémodynamique. Après une hémofiltration du soir même de l'admission jusqu'au lendemain midi, l'état du patient est revenu à la normale. 30 minutes après l'admission, le patient avait 1,9 g/L d'éthanol dans son sang, ce qui semblait être la cause de son état confusionnel. Le patient a présenté une acidose métabolique majeure (pH 7,17) avec des bicarbonates à 12,7 mmoles/L de sang.

Résultats des analyses toxicologiques :

Il a été mis en évidence 40 mg/L de 2,4-D dans des urines recueillies le jour de l'intoxication et 63 mg/L dans des urines du lendemain ; 863 mg/L de sérum, 790 mg/L de sang et 295 mg/L de sang dans trois prélèvements effectués le jour de l'admission.

Cas n°2 : Patient Jean-Claude S. (63 ans)

Données clinico-biologiques :

Monsieur Jean-Claude S. a tenté de se suicider avec du GARLON 12® (2,4-D + triclopyr). Parmi les symptômes qu'il a présentés figurent des troubles digestifs, des convulsions, et des troubles du rythme.

Le pH sanguin était à la limite basse, mais sans acidose métabolique notable. Enfin, les bicarbonates étaient normaux à 23 mmoles/L.

Résultats des analyses toxicologiques :

Ces résultats sont présentés dans le Tableau 33 :

Tableau 33 : concentrations en 2,4-D et triclopyr dans divers prélèvements à la suite de l'intoxication

Prélèvements	Concentration (mg/L)	
	2,4-D	Triclopyr
Sérum (H4,5 de l'intoxication)	220	148
Plasma (H4,5 de l'intoxication)	218	154
Sérum (H13 de l'intoxication)	328	189
Sérum (H16,5 de l'intoxication)	339	183
Plasma (H16,5 de l'intoxication)	308	173
Urines (H16,5 de l'intoxication)	45	107

Cas n°3 : Patient Sylvain T. (46 ans)

Données clinico-biologiques :

A son arrivée aux urgences, Monsieur Sylvain T. présentait un état ébrié et très agité, orientant dans un premier temps, les cliniciens vers une hospitalisation en psychiatrie. Suite à une baisse tensionnelle, le patient a été dirigé vers le service de réanimation, où il a présenté des difficultés respiratoires et un état comateux. Un arrêt cardiaque avec fibrillation auriculaire a pu être jugulé.

Suite au remplissage vasculaire (6 L), le patient a présenté un syndrome d'hyperkinésie circulatoire et une polyurie intense (12 L en 12 heures). Le patient n'a pas convulsé.

Sur le plan biologique, le patient a présenté une hypernatrémie et une alcoolémie à 2,5 g/L.

Ce patient n'a pas survécu à cette intoxication.

Résultats des analyses toxicologiques :

Du fluoroxypyr et du triclopyr ont été mis en évidence dans le liquide gastrique de Monsieur Sylvain T., prélevé le lendemain de l'admission. Les concentrations étaient respectivement de 1,8 g/L et 28,0 g/L.

Cas n°4 : Patiente Rose Mina B. (29 ans)

Données clinico-biologiques :

Cette patiente a été admise aux urgences à la suite d'une intoxication médicamenteuse volontaire, présentant deux épisodes de vomissements et une légère excitation psychomotrice.

Le bilan biologique était normal et l'évolution a été favorable.

Résultats des analyses toxicologiques :

Dans un prélèvement urinaire du jour de l'admission aux urgences, nous avons mis en évidence 86,2 mg/L de fluoroxypyr, 37,8 mg/L de clopyralid et 80,6 mg/L de 2,4-MCPA. Dans un prélèvement sérique du même jour, seul le 2,4-MCPA a été quantifié à la concentration de 21,4 mg/L.

Conclusion générale des acides phénoxyalcanoïques

La synthèse clinico-biologique des intoxications de nos propres cas et de ceux rapportés de la littérature, est présentée dans le Tableau 34.

Tableau 34 : synthèse des intoxications aux acides phénoxyalcanoïques issues de nos cas et des cas rapportés de la littérature

Cas ou référence	Produits ingérés	Concentrations maximales de produits	Données clinico-biologiques
Cas n°1	2,4-D	2,4-D sérum : 863 mg/L 2,4-D urines : 63 mg/L	Intoxication sévère Intubé, sédaté, anurique Instabilité hémodynamique Acidose (pH : 7,17) Evolution favorable
Cas n°2	2,4-D + triclopyr	2,4-D sérum : 339 mg/L 2,4-D urines : 45 mg/L Triclopyr sérum : 189 mg/L Triclopyr urines : 107 mg/L	Intoxication bénigne Troubles digestifs, pas d'acidose Evolution favorable
Cas n°3	Triclopyr + fluoroxypr	Fluoroxypr liquide gastrique : 1800 mg/L Triclopyr liquide gastrique : 28000 mg/L	Arrêt cardiaque puis décès
Cas n°4	Fluoroxypr + clopyralid + 2,4-MCPA	Fluoroxypr urines : 86,2 mg/L Clopyralid urines : 37,8 mg/L 2,4-MCPA urines : 80,6 mg/L 2,4-MCPA sérum : 21,4 mg/L	Intoxication bénigne Vomissements, excitation psychomotrice Bilan biologique normal Evolution favorable
Référence n°1 (Canal et al. 2001)	2,4-D	2,4-D sérum : 156 mg/L 2,4-D urines : 31 mg/L	Intoxication sévère Intubation, ventilation, coma, collapsus cardiovasculaire Acidose (pH : 7,24)
Référence n°2 (Ganière-Monteil et al. 2000)	2,4-D + dichlorprop	2,4-D sang : 377 mg/L Dichlorprop sang : 175 mg/L	Instabilité hémodynamique, acidose métabolique Coma, trouble du rythme cardiaque Décès du patient
Référence n°3 (Ganière-Monteil et al. 2001)	Dichlorprop+ 2,4-MCPA + sulfosate	Dichlorprop plasma : 382 mg/L 2,4-MCPA plasma : 324 mg/L	Intubation, ventilation, coma, convulsions Acidose (pH : 7,29) Décès du patient
Référence n°4 (Blanchet et al. 2000)	2,4-D + 2,4-MCPA + clopyralid	2,4-D plasma : 700 mg/L 2,4-MCPA plasma : 750 mg/L 2,4-D urines : 440 mg/L 2,4-MCPA urines : 310 mg/L	Intubation, ventilation Coma, hypotension Décès du patient

L'OMS a classé le 2,4-D comme étant modérément dangereux, le 2,4-MCPA et le triclopyr comme étant légèrement dangereux, le fluoroxypr et le clopyralid comme étant « U » (Unlikely to present acute hazard in normal use). Les acides phénoxyalcanoïques provoquent des lésions cellulaires dose dépendante, un découplage de la phosphorylation oxydative et une perturbation de l'acétylcoenzyme A (Bradberry et al. 2000).

Dans les cas d'intoxication aiguë par les acides phénoxyalcanoïques :

- Sur le plan clinique,
 - l'hypotension peut être expliquée par la perte hydrique, la vasodilatation et la toxicité myocardique directe dans certains cas.
 - Les effets neurotoxiques incluent le coma, les convulsions et une agitation (Bradberry et al. 2000).
 - Dans les cas que nous avons décrits dans cette thèse, les complications rapportées comprennent une anurie et une instabilité hémodynamique, des troubles du rythme, une dépression respiratoire et un arrêt cardiaque. Dans la littérature, il est décrit en plus de ces dernières complications, une rhabdomyolyse liée à des convulsions, un œdème cérébral, une insuffisance rénale et une pneumopathie d'inhalation.
- Le pronostic des intoxications volontaires est lié à la quantité ingérée et à la qualité de la prise en charge. Ainsi, l'alcalinisation des urines permet l'élimination rénale des acides phénoxyalcanoïques (Bradberry et al. 2000).
- Comme l'ont dit Turcant et al. dans la référence n°5, il n'existe pas de relation évidente entre les concentrations sanguines d'acides phénoxyalcanoïques (et dérivés) et la gravité de l'intoxication (Turcant et al. 2006). En effet, le cas n°2 a été victime d'une intoxication bénigne et la somme des concentrations de pesticides dans son sérum était de 528 mg/L, dont 339 mg/L pour le 2,4-D (189 mg/L pour le triclopyr). A l'opposé, le cas décrit dans la référence n°1 (Canal et al. 2001) a été victime d'une intoxication sévère alors que seul le 2,4-D a été mis en évidence dans son sérum à 156 mg/L, les délais entre l'intoxication et le prélèvement de sérum étant comparables dans ces deux exemples.
- Toutefois, dans les cas les plus graves, des concentrations cumulées supérieures à 500 mg/L sont habituellement observées (cas n°1, références n°2 : Ganière-Monteil et al. 2000, 3 : Ganière-Monteil et al. 2001 et 4 : Blanchet et al. 2000) (Turcant et al. 2006).

Sous partie 5 : pyréthrinoïdes de synthèse

Dans la mesure où dans plusieurs dossiers d'intoxication, nous n'avons pas eu connaissance du principe actif (de type pyréthrinoïde de synthèse) présent dans la formulation responsable de l'intoxication, nous n'avons pas pu procéder à une présentation de ces cas d'intoxications par molécule.

Cas n°1 : Patient Thierry V. (53 ans)

Données clinico-biologiques :

A la suite de l'ingestion volontaire d'un insecticide de type Decis® (deltaméthrine), Monsieur Thierry V. a été pris de vomissements une heure après la prise et a été admis dans le service de réanimation. Il était très agité, a convulsé pendant 3 jours et présentait une pneumopathie d'inhalation.

Résultats des analyses toxicologiques :

Dans le sérum provenant du sang prélevé 1h15 après l'intoxication, nous avons décelé de la deltaméthrine à la concentration de 24,6 µg/L, ainsi que 607 µg/L de 3-PBA et 615 µg/L de Br₂CA. Dans les urines prélevées au même moment, nous n'avons pas pu mettre en évidence la deltaméthrine. En revanche, nous y avons retrouvé 152 µg/L de 3-PBA et 807 µg/L de Br₂CA.

Cas n°2 : Patient Gérard G. (59 ans)

Ce patient a été victime d'une double intoxication deltaméthrine – glyphosate. Ce dossier sera présenté dans les cas d'intoxication au glyphosate (cas n°10).

Cas n°3 : Patient Jeanne P. (49 ans)

Données clinico-biologiques :

A la suite de l'ingestion volontaire d'un insecticide (cyperméthrine, perméthrine ?), Madame Jeanne P. a été admise aux urgences. La patiente présentait une alcalose métabolique (pH 7,63), la pression partielle en CO₂ était de 18 mm d'Hg, les bicarbonates de 19,1 mmoles/L, le potassium à 3,1 mmoles/L. Le lendemain de l'intoxication, les constantes biologiques de la patiente étaient correctes et celle-ci s'est réveillée. Elle restait toutefois somnolente dans l'ensemble.

Résultats des analyses toxicologiques :

Dans un prélèvement urinaire effectué 15 mn après l'admission dans le service des urgences, nous avons décelé 141 µg/L de 3-PBA, 46 µg/L de cis-Cl₂CA et 252 µg/L de trans-Cl₂CA.

Cas n°4 : Patiente Marie-Thérèse G. (53 ans)

Données clinico-biologiques :

A la suite de la prise de plusieurs bouffées d'un insecticide en aérosol (Baygon[®], c'est à dire à base de cyfluthrine, transfluthrine, propoxur ou chlorpyrifos) et de la consommation d'1 L de vin rouge, Madame Marie-Thérèse G. a été prise de vomissements. A sa prise en charge par les pompiers moins de 3 heures plus tard, elle ne présentait aucun trouble neurologique ou de conscience. A l'hôpital, la patiente était bien réveillée, mais elle est restée sous surveillance pendant la nuit. Son éthanolémie était de 0,87 g/L.

Résultats des analyses toxicologiques :

Nous avons mis en évidence 311 µg/L de 3-PBA, 394 µg/L de cis-Cl₂CA et 687 µg/L de trans-Cl₂CA dans les urines recueillies 5 heures après l'intoxication.

Cas n°5 : Patient Guy M. (81 ans)

Données clinico-biologiques :

Monsieur Guy M. s'est levé en pleine nuit, à 3h00 du matin et a été découvert inconscient à 8h00 à proximité d'un flacon de DECIS J® (deltaméthrine à 15 g/L).

Lors de la prise en charge par le SAMU, le patient était en coma avec un score de Glasgow à 3 et en détresse respiratoire ce qui a justifié son intubation. Il a présenté des clonies prédominant aux ceintures. Lors de son transfert en réanimation, il a présenté un collapsus avec des pupilles réactives en myosis et une fibrillation auriculaire.

Les paramètres biologiques ont montré une acidose (pH à 7,11), des bicarbonates à 12 mmol/L, une lactacidémie à 6 mmol/L (valeurs normales : 0,55-2,2 mmol/L, Dieusaert 2005) et une hyperleucocytose avec une thrombopénie. L'évolution fut rapidement favorable sur le plan respiratoire malgré un choc septique secondaire à une pneumopathie d'inhalation et la sédation a été arrêtée 3 jours après l'intoxication.

A J6, le patient a dû être réintubé en raison d'une dégradation hémodynamique conduisant à un état de choc. Il était alors noté une anémie à 5 g/dL, imputable à une hémorragie digestive haute, la fibroscopie oeso-gastro-duodenal révélant une lésion oesophagienne.

Résultats des analyses toxicologiques :

Nous avons mis en évidence 2,76 mg/L de 3-PBA et 10,3 mg/L de Br₂CA dans le sérum provenant du sang prélevé environ 10 heures après l'intoxication ainsi que 0,802 mg/L de 3-PBA et 35,2 mg/L de Br₂CA dans les urines prélevées au même moment. Dans ces urines, nous n'avons pas pu mettre en évidence la deltaméthrine, alors que cette molécule a été quantifiée à 130 µg/L dans un plasma provenant de sang prélevé en même temps.

Cas n°6 : Patiente Fernande S. (68 ans)

Ce cas a déjà été traité dans les intoxications au diuron

Conclusion générale des pyréthrinoïdes de synthèse

La synthèse clinico-biologique des intoxications de nos propres cas et de ceux rapportés de la littérature, est présentée dans le Tableau 35.

Tableau 35 : synthèse des intoxications aux pyréthrinoïdes de synthèse issues de nos cas et des cas rapportés de la littérature

Cas ou référence	Produit ingéré	Concentrations maximales de produits		Données clinico-biologiques
Cas n°1	Deltaméthrine	Deltaméthrine _{sérum} : 24,6 µg/L 3-PBA _{sérum} : 607 µg/L Br ₂ CA _{sérum} : 615 µg/L	Deltaméthrine _{urines} : <LDD 3-PBA _{urines} : 152 µg/L Br ₂ CA _{urines} : 807 µg/L	Intoxication modérée Vomissements, agitation, convulsions Pneumopathie d'inhalation
Cas n°2	Deltaméthrine	Deltaméthrine _{sérum ou plasma} : traces	3-PBA _{urines} : 27000 µg/L Br ₂ CA _{urines} : 144000 µg/L	Intoxication bénigne ou modérée Double intoxication deltaméthrine – glyphosate Score de Glasgow à 15, acidose
Cas n°3	Perméthrine, Cyperméthrine ?		3-PBA _{urines} : 141 µg/L cis-Cl ₂ CA _{urines} : 46 µg/L trans-Cl ₂ CA _{urines} : 252 µg/L	Intoxication bénigne Alcalose métabolique
Cas n°4	Non déterminé (Baygon®)		3-PBA _{urines} : 311 µg/L cis-Cl ₂ CA _{urines} : 394 µg/L trans-Cl ₂ CA _{urines} : 687 µg/L	Intoxication bénigne Vomissements
Cas n°5	Deltaméthrine	Deltaméthrine _{plasma} : 130 µg/L 3-PBA _{sérum} : 2760 µg/L Br ₂ CA _{sérum} : 10300 µg/L	Deltaméthrine _{urines} : <LDD 3-PBA _{urines} : 802 µg/L Br ₂ CA _{urines} : 35200 µg/L	Intoxication sévère Coma score de Glasgow de 3, détresse respiratoire, intubation, sédation, myosis, acidose
Cas n°6	Perméthrine	Perméthrine _{sérum} : 18 µg/L 3-PBA _{sérum} : 22200 µg/L cis-Cl ₂ CA _{sérum} : 615 µg/L trans-Cl ₂ CA _{sérum} : 902 µg/L	Perméthrine _{urines} : <LDD 3-PBA _{urines} : 157000 µg/L cis-Cl ₂ CA _{urines} : 205000 µg/L trans-Cl ₂ CA _{urines} : 329000 µg/L	Intoxication sévère Perte de conscience, intubation, ventilation, hypothermie
Référence n°1 (Garcia-Repetto et al. 1998)	Cyperméthrine (2 cas)	Cyperméthrine _{sang} : 27000 et 32000 µg/L		Décès
Référence n°3 (Gotoh et al. 1998)	Perméthrine	Perméthrine _{sang} : 868 µg/L		Intoxication sévère Score de Glasgow à 6, vomissements, acidose, intubation

Les pyréthriinoïdes (deltaméthrine, cyperméthrine et perméthrine) retrouvés dans les dossiers que nous avons traités sont classés comme étant modérément dangereux (World health organization 2005). Les pyréthriinoïdes de synthèse sont des molécules très lipophiles qui se distribuent dans le tissu graisseux et le système nerveux central. Ils sont métabolisés par le foie en subissant une hydrolyse par des estérases et une oxydation par le cytochrome P450. Les métabolites formés sont notamment des dérivés de l'acide cyclopropane carboxylique (Testud et Grillet 2007, Bradberry et al. 2005).

Selon la littérature, après ingestion, les signes cliniques commencent par des troubles digestifs (nausées, douleurs abdominales, vomissements et diarrhées), puis des troubles neurologiques et musculaires s'installent (tremblements, myoclonies). Des troubles cardiovasculaires peuvent être observés (tachycardie, extrasystoles ventriculaires). Des complications pulmonaires comme une pneumopathie d'inhalation et un œdème pulmonaire ont également été rapportés (Testud et Grillet 2007, Bradberry et al. 2005). D'un point de vue biologique, une leucocytose, une acidose métabolique, une augmentation des ASAT et une hyperglycémie peuvent être notées.

Les intoxications de notre étude peuvent être classées de bénignes à modérées dans 4 cas sur 6 et de sévères dans les 2 autres cas (cf. Tableau 35). Aucune relation évidente n'apparaît entre les résultats de nos analyses urinaires et les données clinico-biologiques obtenues : le cas n°2 a été victime d'une double intoxication bénigne glyphosate – deltaméthrine avec des concentrations urinaires de 3-PBA et de Br₂CA respectives de 27 et de 144 mg/L, tandis que le cas n°5 a été victime d'une intoxication sévère seulement à la deltaméthrine avec des concentrations de ses métabolites de 4 à 30 fois plus faibles. Dans les deux cas, les urines ont été recueillies moins de 12 heures après l'intoxication. En revanche, les résultats des dosages du produit parent dans le sang pourrait s'approcher un peu mieux de l'état clinique du patient : les concentrations de produits parents mises en évidence dans les cas d'intoxication bénins à modérés 1 et 2, n'ont pas excédé 25 µg/L, alors qu'elles étaient de 130 µg/L et de 870 µg/L dans deux cas d'intoxication sévères (cas n°5 et référence n°3 : Gotoh et al. 1998) et étaient proches de 30000 µg/L dans deux cas mortels (référence n°1 : Garcia-Repetto et al. 1998). Certes, le cas n°6 pourrait être un contre exemple de cette tendance, mais il s'agissait là d'une polyintoxication avec du diuron et un médicament antidépresseur tricyclique, donc cardiotoxique à une concentration sanguine élevée (1370 µg d'amitriptyline /L dans un sérum provenant d'un sang prélevé trois jours après l'intoxication). Le cas n°6 ne peut donc pas être pris en considération ici.

Sous-partie 6 : autres molécules

Alachlore :

Cas n°1 : Patient Paul F. (07/01/1964)

Pour faciliter la compréhension de la chronologie des faits, les dates réelles ont été conservées dans la description de ce cas.

Données clinico-biologiques :

Le 27 avril 2004, en vérifiant le nettoyage d'une cuve de pesticide, Monsieur Paul F. a inhalé un pesticide à base d'alachlore. Il a présenté une sensation de chaleur dans tout le corps, une gêne respiratoire, une oppression thoracique, un malaise puis une perte de connaissance 20 minutes après l'exposition, sans convulsion. Le patient s'est alors rendu à l'hôpital.

Le lendemain, il a présenté des céphalées intenses et quelques crachats sanglants. A sa sortie de l'hôpital, il présentait une asthénie, des difficultés à reconnaître ses proches, une amnésie des faits qui a duré 10 jours, un bégaiement et répétait plusieurs fois les mêmes phrases. Il a ensuite présenté des malaises avec une impression de dérobement du sol pendant quelques secondes. Ses malaises survenaient initialement jusqu'à 3 fois par jour puis ils sont devenus plus rares, de 1 à 2 fois par semaine. Le patient a pu reprendre son travail début juin 2004, soit plus d'un mois après son intoxication.

En août 2004 (M4), il a présenté des vertiges plus intenses et des troubles de la mémoire dans son travail.

Le 3 octobre 2004 (M5), alors qu'il était en voiture, il dit avoir « perdu le contact » pendant 3 secondes et s'est arrêté.

Il s'est produit un épisode similaire d'une vingtaine de secondes au volant d'un engin agricole en novembre 2004 (M6,5). Il n'a pas été mis en évidence de palpitation avant et pas de confusion après. Il a consulté un neurologue le 23 novembre 2004 (M7) et a eu un électroencéphalogramme qui s'est avéré normal. Le patient a présenté lors de cette consultation un malaise devant le neurologue. Le 29 novembre 2004 (M7), il a présenté des céphalées bitemporales pulsatiles au réveil sans nausée, avec

une phonophobie et une photophobie. Ces céphalées étaient particulièrement intenses par rapport aux céphalées habituelles.

A partir du 23 décembre (M8), les céphalées ont disparu et le patient était surtout très fatigué.

Le 30 décembre (M8), il a perdu connaissance devant des membres de sa famille et a été hospitalisé en urgence. A son réveil, 6 heures après la perte de connaissance, il a présenté quelques mouvements cloniques des bras et des jambes des deux côtés. Les électroencéphalogrammes effectués étaient normaux.

Le 14 janvier 2005 (M8,5 mois de l'intoxication), le patient a présenté un nouveau malaise avec une perte de connaissance de 6 heures et le patient a été à nouveau transféré aux urgences avec des myoclonies des 4 membres et une tachycardie à 150 pulsations/mn. Ultérieurement, le patient a été réhospitalisé à plusieurs reprises, à la suite de 5 épisodes de malaise : 16 février 2005 (M9,5), 24 février 2005 (M10), 4 au 5 mars 2005 (M10), 11 mars 2005 (M10,5) et 18 mars 2005 (M10,5). Au cours de ces épisodes, le patient a présenté : des céphalées, un état mutique, des trémulations modérées et désorganisées des 4 membres, une absence de réponse à des questions, une mydriase bilatérale, un bégaiement, des tremblements des membres, une sensation de picotement et une apyrexie.

A partir du 7 ou du 8 avril 2005 (M11,5), aucun problème n'a été décrit.

Résultats des analyses toxicologiques :

Les résultats d'analyses urinaires sont présentés dans le Tableau 36 :

Tableau 36 : résultats des analyses toxicologiques effectués dans les urines de Monsieur Paul F.

Date de prélèvement	Créatinine (g/L)	Concentration					
		alachlore (µg/g créat.)	alachlore (µg/L)	CDEPA (µg/g créat.)	CDEPA (µg/L)	DEA (µg/g créat.)	DEA (µg/L)
28/03/2005 (M11)	2,050	< LDD	< LDD	196,10	402	18,88	38,7
30/03/2005 (M11)	1,036	< LDD	< LDD	1,35	1,40	21,81	22,6
06/04/2005 (M11,5)	1,654	< LDD	< LDD	138,45	229	5,72	9,46
08/04/2005 (M11,5)	0,227	< LDD	< LDD	806,17	183	192,51	43,7
11/04/2005 (M11,5)	2,445	< LDQ	< LDQ	3,91	9,57	41,31	101
14/04/2005 (M11,5)	1,731	< LDD	< LDD	25,01	43,3	< LDD	< LDD
15/04/2005 (M11,5)	1,122	< LDD	< LDD	201,43	226	1,76	1,98
17/05/2005 (M12,5)	1,779	< LDD	< LDD	< LDD	< LDD	7,81	13,9
02/12/2005 (M20)	/	/	< LDD	/	< LDD	/	< LDD

CDEPA : 2-chloro-N-[2,6-diéthylphényl]acétamide.

DEA : 2,6-diéthylaniline.

LDD (limite de détection) :

- 0,5 µg/L pour alachlore, CDEPA et DEA.

LDQ (limite de quantification) :

- 1 µg/L pour alachlore, CDEPA et DEA.

CDEPA et DEA sont des métabolites de l'alachlore comme mentionné dans la Figure 52.

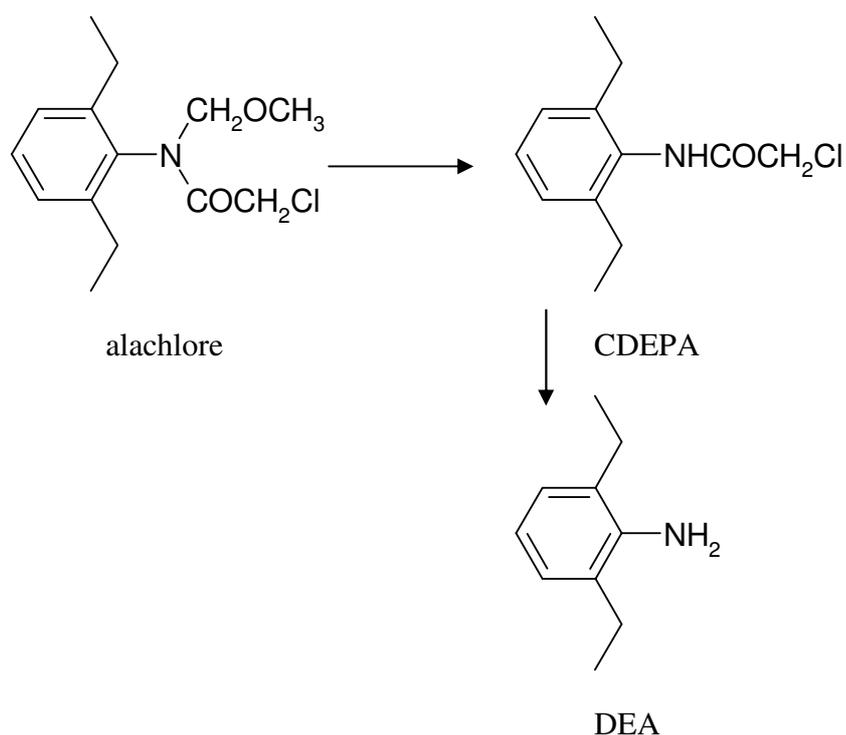


Figure 52 : formules semi-développées de l’alachlore et de ses métabolites, CDEPA et DEA

Nous précisons que des contrôles biologiques, chez Monsieur Paul F. ont été poursuivis ultérieurement à ces épisodes, en particulier en mai 2006, en janvier et en mars 2008 : nous n’avons pas identifié d’alachlore ni ses métabolites dans les urines prélevées en mai 2006 (M24), ni dans le plasma, les cheveux et les urines prélevés le 11 janvier 2008 (M45), ni dans une biopsie rénale prélevée le 17 mars 2008 (M47).

Conclusionalachlore

Le délai entre l’intoxication supposée unique de Monsieur Paul F. et les premiers prélèvements urinaires que nous avons reçus est supérieur à 11 mois. Toutefois, nos analyses ont mis en évidence le CDEPA et la DEA à des concentrations maximales respectives de 402 et de 101 µg/L, alors que le patient nous a assuré ne plus être en contact avec le produit depuis 1 an. Il semble que ces concentrations observées dans les urines de Monsieur Paul F. sont du même ordre de grandeur que les concentrations observées à la suite d’expositions professionnelles (c.f. référence n°2 : Sanderson et al. 1995 et 3 : Driskell et al. 1996). Selon nous, soit le patient est resté en contact avec le produit (omission ou contact à son insu), soit l’alachlore a une demi-vie d’élimination très longue : il a pu

être stocké par exemple dans les tissus adipeux et relargué et métabolisé dans l'organisme pendant plus d'un an.

A notre connaissance, aucun cas d'intoxication à l'alachlore n'a été décrit avec un mesurage de la concentration en CDEPA. En revanche, dans la référence n°3 (Driskell et al. 1996), les auteurs ont procédé à l'hydrolyse des métabolites de l'alachlore en DEA, dans 4 échantillons urinaires d'individus exposés professionnellement. Les auteurs ont mis en évidence entre 126 et 1160 µg/L de DEA, c'est à dire des concentrations du même ordre de grandeur ou légèrement plus élevées que les concentrations mises en évidence dans les urines de Monsieur Paul F. recueillies un an après le contact unique supposé.

Diuron :

Cas n°1 : Patiente Fernande S. (68 ans)

Données clinico-biologiques :

Madame Fernande S. a ingéré volontairement un mélange de médicaments et de produits phytosanitaires. A son admission dans le service des urgences, la patiente était inconsciente. L'état hémodynamique était conservé. La survenue d'une hypotension artérielle et d'une altération de l'état de conscience a nécessité une intubation et une ventilation artificielle. Après un lavage gastrique, la patiente a été transférée dans le service de réanimation où elle présentait une hypothermie (35,8°C). Le réflexe ostéotendineux était présent et symétrique, les pupilles étaient symétriques et réactives. Le reste de l'examen clinique était sans particularité.

Le bilan biologique a montré une hyperlactatémie (4,55 mmol/L, valeurs normales : 0,55-2,2 mmol/L, Dieusaert 2005). Le reste du bilan biologique était normal.

A J5, la patiente a repris conscience et l'examen neurologique était sans particularité.

La patiente a présenté une complication digestive aiguë à type de syndrome occlusif ayant nécessité la réalisation d'une coléctomie droite et une cholécystectomie.

L'évolution fut favorable.

La patiente a été transférée aux soins intensifs de chirurgie viscérale à J10.

Résultats des analyses toxicologiques :

Dans un sérum provenant d'un sang prélevé dans la soirée du jour de l'intoxication, nous avons mis en évidence 0,018 mg/L de perméthrine, 22,2 mg/L de 3-PBA (métabolite de la perméthrine), 0,615 mg/L de cis-Cl₂CA (métabolite de la perméthrine), 0,902 mg/L de trans-Cl₂CA (métabolite de la perméthrine), 3,09 mg/L de diuron, 0,005 mg/L de 3,4-dichloroaniline (métabolite du diuron), 0,484 mg/L de 1-(3,4-dichlorophényl)urée (métabolite du diuron) et 2,52 mg/L de 1-(3,4-dichlorophényl)-3-méthylurée (métabolite du diuron).

Dans une urine recueillie en même temps que le sang précédent, nous n'avons pas mis en évidence de perméthrine (LDD : 5 µg/L). En revanche, nous avons quantifié 157 mg/L de 3-PBA (métabolite de la perméthrine), 205 mg/L de cis-Cl₂CA (métabolite de la perméthrine), 329 mg/L de trans-Cl₂CA (métabolite de la perméthrine), 0,469 mg/L de diuron, 0,069 mg/L de 3,4-dichloroaniline (métabolite du diuron), 13,6 mg/L de 1-(3,4-dichlorophényl)urée (métabolite du diuron) et 0,802 mg/L de 1-(3,4-dichlorophényl)-3-méthylurée (métabolite du diuron).

Conclusion diuron

Nous avons mis en évidence du diuron et trois de ses métabolites dans les urines et le sérum de Madame Fernande S. Ce constat est plus proche de l'étude de Verheij et al (1989) que de celle de van Boven et al. (1990) : en effet, les premiers auteurs ont mis en évidence comme nous du diuron, du 1-(3,4-dichlorophényl)-3-méthylurée et du 1-(3,4-dichlorophényl)urée dans un plasma et une urine. En revanche et contrairement à nous, ils n'ont pas mis en évidence de 3,4-dichloroaniline (LDD non précisées) : il pourrait s'agir d'un métabolite quantitativement mineur puisqu'il s'agit du xénobiotique que nous avons retrouvé à la plus faible concentration (moins de 70 µg/L). Les deuxièmes auteurs n'ont pas mis en évidence de diuron dans le sang et les urines de leur victime alors qu'il s'agit du xénobiotique que nous avons retrouvé à la plus forte concentration dans le sérum.

Les intoxications aiguës de Madame Fernande S. et des références n°1 (Van Boven et al. 1990) et n°2 (Verheij et al. 1989) ont en commun la mise en évidence, dans le sang et l'urine, des métabolites 1-(3,4-dichlorophényl)-3-méthylurée et 3,4-dichlorophénylurée.

Les deux intoxications rapportées de la littérature ont en commun une issue mortelle et des concentrations sommes diuron + métabolites importantes : 72 mg/L dans le sang et 284 mg/L dans les urines pour une victime et 100 mg/L dans le plasma pour l'autre victime. Les concentrations plus faibles de notre patiente Madame Fernande S (6 mg/L de sérum et 15 mg/L d'urine) peuvent

expliquer l'issue favorable de son intoxication, malgré la polyintoxication (nous avons mis en évidence, en outre, de l'amitriptyline à 1370 µg/L de sérum provenant d'un sang prélevé trois jours après la prise).

Glyphosate :

Cas n°1 : Patient Jean-Claude C. (68 ans)

Données clinico-biologiques :

Le patient a été hospitalisé pour une intoxication volontaire par un désherbant (ingestion d'une gorgée de produit non dilué, Roundup® ?). A son arrivée à l'hôpital, le patient présentait un bon état hémodynamique, pas de signe neurodéficientaire, un examen cardiopulmonaire normal, une gorge un peu rouge, une langue pâteuse sans œdème pharyngé et vraisemblablement un reflux gastro-oesophagien. Les résultats des examens biologiques étaient normaux et l'évolution fut favorable.

Résultats des analyses toxicologiques :

Dans un échantillon de sérum provenant de sang prélevé 24 heures après la prise, les concentrations de glyphosate et de son métabolite (AMPA) étaient respectivement de 3,70 mg/L et de 0,31 mg/L.

Cas n°2 : Patient Laurent D. (44 ans)

Données clinico-biologiques :

Le patient a ingéré un herbicide à base de glyphosate, le Pistol EV®. Ce patient a été pris de vomissements 30 mn après la prise de la formulation. A l'arrivée du SAMU, il était conscient avec un score de Glasgow de 13 et présentait une mydriase bilatérale bénigne. Par la suite, sont apparus des troubles du rythme cardiaque, des troubles de la conscience et une hypotonie. Le patient a été intubé et admis dans le service de réanimation. Il présentait alors un score de Glasgow à 3 une mydriase bilatérale aréactive ainsi qu'une tachycardie.

Le pH sanguin était de 6,65 avec une kaliémie de 6,8 mmoles/L. Le patient a été hémodialysé et a présenté un arrêt cardiorespiratoire récupéré.

L'hémodialyse n'a pas modifiée les signes cliniques et les perturbations biologiques demeuraient importantes : acidose métabolique (pH 7,12), trou anionique important (40 mmoles/L), lactacidémie à 15 mmoles/L (valeurs normales : 0,55-2,2 mmoles/L, Dieusaert 2005) et hypokaliémie à 2,6 mmoles/L (valeurs normales : 3,8-4,9 mmoles/L, Dieusaert 2005).

Le patient n'a pas survécu à cette intoxication.

Résultats des analyses toxicologiques :

4 heures 30 après l'ingestion de glyphosate et après 30 minutes d'hémodialyse, nous avons trouvé dans le sérum 5560 mg/L de glyphosate et 0,802 mg/L d'AMPA. Après 6 heures d'hémodialyse, les concentrations de ce pesticide et de l'AMPA étaient respectivement de 1340 mg/L et de 0,476 mg/L, dans le sérum. Enfin, nous avons mis en évidence 3060 mg/L de glyphosate et 0,716 mg/L d'AMPA dans le sérum provenant de sang prélevé 20 heures après l'ingestion (pas d'indication de l'arrêt de l'hémodialyse).

Cas n°3 : Patient référence interne phyt0097

Données clinico-biologiques :

Les analyses ont été réalisées dans un contexte médico-légal. Aucune information sur les circonstances de l'intoxication n'a pu être obtenue.

Résultats des analyses toxicologiques :

Nous avons mis en évidence 1550 mg/L de glyphosate et 24,6 mg/L d'AMPA dans du sang total ainsi que 22300 mg/L de glyphosate et 91,5 mg/L d'AMPA dans des urines. Les liquides biologiques avaient été recueillis lors de l'autopsie.

Cas n°4 : Patient Jean-Marc B. (51 ans)

Données clinico-biologiques :

A la suite de l'ingestion de deux grands verres de désherbant de type Roundup® (glyphosate), le patient a été admis à l'hôpital. A son entrée, le patient présentait un choc cardiogénique, une acidose métabolique lactique croissante, un syndrome de détresse respiratoire aiguë et une coagulation intra-vasculaire disséminée. En cours d'hospitalisation, la survenue d'une nouvelle dégradation hémodynamique a conduit à une défaillance multiviscérale. Monsieur Jean-Marc B. est décédé moins de 24 heures après son hospitalisation.

Résultats des analyses toxicologiques :

7480 mg/L de glyphosate et 2,0 mg/L d'AMPA ont été mis en évidence dans le sérum de Jean-Marc B. provenant d'un sang prélevé environ 7 heures après l'ingestion du désherbant.

Cas n°5 : Patiente Annie D. (63 ans)

Données clinico-biologiques :

A la suite de l'ingestion d'un verre de désherbant de type Roundup® (glyphosate), la patiente a été immédiatement hospitalisée. En raison d'un encombrement bronchique et d'une hypersialorrhée, elle a été intubée. Cette patiente présentait un choc cardiogénique, des troubles du rythme cardiaque dans un contexte d'hyperkaliémie, une acidose métabolique, un œdème pharyngé avec oesophagite congestive et gastrite érythémateux, ainsi qu'une toxicité hépatique. Extubée après 10 jours d'hospitalisation, elle est sortie du service de réanimation médicale le 11^{ème} jour.

Résultats des analyses toxicologiques :

Dans du sérum provenant de sang prélevé environ 25 heures après la prise, les concentrations de glyphosate et d'AMPA étaient respectivement de 838 mg/L et 1,3 mg/L. Elles étaient de 13800 mg/L et de 12,4 mg/L dans les urines prélevées au même moment.

Cas n°6 : Patiente Colette L. (65 ans)

Données clinico-biologiques :

La patiente aurait ingéré 100 mL d'un herbicide inconnu. 30 minutes après la prise, elle a été prise de vomissements, présentait une dysphagie, un encombrement pharyngé et des hypersécrétions tout en étant bien consciente. Quatre heures plus tard, elle souffrait de dysphonie et avait une hypotension inférieure à 80 mm d'Hg. Madame Colette L. a été intubée et ventilée. Elle a présenté une diarrhée profuse 8 heures après l'ingestion. Le pH sanguin à ce moment était de 7,23. L'électrocardiogramme a révélé un bloc intraventriculaire. La patiente est rentrée à son domicile 8 jours plus tard.

Résultats des analyses toxicologiques :

Il a été décelé 17300 mg/L de glyphosate et 2,2 mg/L d'AMPA dans les urines de la patiente, prélevées moins de 24 heures après l'ingestion.

Cas n°7 : Patiente Sylvie G. (46 ans)

Données clinico-biologiques :

La patiente aurait ingéré un verre de Glyper® (glyphosate) avant d'être prise de vomissements et de diarrhées 20 minutes plus tard. Elle a présenté une dysphagie, une acidose métabolique, une tachycardie sinusale, une dysphonie, une pharyngite, des douleurs diffuses et une tachycardie sinusale. Les vomissements ont été accompagnés de sang.

Résultats des analyses toxicologiques :

Nous avons décelé 150 mg/L de glyphosate et 0,76 mg/L d'AMPA dans le plasma de Madame Sylvie G.

Cas n°8 : Patiente Bernadette N. (67 ans)

Données clinico-biologiques :

La patiente aurait ingéré 3 verres de Roundup® (glyphosate). La patiente était asymptomatique. L'état clinique pratiqué à J3 était favorable et les examens biologiques étaient sans particularité (prélèvements à H6, H13 et H40 de l'intoxication).

Résultats des analyses toxicologiques :

Il a été mis en évidence 52,5 mg/L de glyphosate et 0,27 mg/L d'AMPA dans le sérum provenant de sang prélevé 5,5 heures après l'ingestion du pesticide.

Cas n°9 : Patient Jean-Marie B. (60 ans)

Données clinico-biologiques :

Le patient se serait intoxiqué avec du Roundup® (glyphosate) ou du Grivolax® (paraquat). Il a ensuite été admis à l'hôpital où il a subi un déchoquage. Sa tension était alors de 80-20 mm d'Hg. Monsieur Jean-Marie B. était pris de sueurs, avait un encombrement pulmonaire, une insuffisance rénale et une acidose métabolique et était en état de choc. Selon un médecin du centre anti-poison sollicité lors de cet empoisonnement, la clinique correspondait plus à une intoxication au paraquat qu'au glyphosate. Le patient est décédé le lendemain de l'intoxication.

Résultats des analyses toxicologiques :

Bien que la clinique corresponde, selon le médecin, à une intoxication au paraquat, il n'a pas été détecté ce pesticide dans le sérum, les urines et le liquide gastrique prélevés 8 heures après l'ingestion. En revanche, nous avons mis en évidence dans ces trois prélèvements du glyphosate aux concentrations de 6640 mg/L de sérum, de 14900 mg/L d'urines et de plus de 50000 mg/L de liquide gastrique ainsi que de l'AMPA aux concentrations de 15,4 mg/L de sérum, de 21 mg/L d'urines et de plus de 200 mg/L de liquide gastrique.

Cas n°10 : Patient Gérard G. (59 ans)

Données clinico-biologiques :

Le patient aurait ingéré volontairement deux préparations commerciales, Verdys® (glyphosate) et Decis® (deltaméthrine). A son admission, le patient avait un score de Glasgow de 15 et présentait une acidose lactique (lactates 4,5 mmol/L / valeurs normales : 0,55-2,2 mmol/L). Son état a suivi une évolution favorable avec retour à la normale 12 heures après l'ingestion.

Résultats des analyses toxicologiques :

Dans des prélèvements effectués 24 heures après l'intoxication, le glyphosate était présent à la concentration de 0,678 mg/L de sérum (ou de plasma) et de 228 mg/L d'urines ; la concentration urinaire d'AMPA était de 0,54 mg/L. Ce métabolite n'a pas été détecté dans le sérum (ou le plasma). Des traces de deltaméthrine ont été décelées dans le sérum (ou le plasma) ainsi que 27 mg/L de 3-PBA et 144 mg/L de Br₂CA dans les urines.

Cas n°11 : Patient référence interne phyt0113

Données clinico-biologiques :

Les analyses ont été réalisées dans un contexte médico-légal. Aucune information sur les circonstances de l'intoxication n'a pu être obtenue.

Résultats des analyses toxicologiques :

Nous avons mis en évidence 554 mg/L de glyphosate et 7,35 mg/L d'AMPA dans le sang total, 2960 mg/L de glyphosate et 15,9 mg/L d'AMPA dans le plasma, 1900 mg/L de glyphosate et 16,5 mg/L d'AMPA dans le liquide gastrique. Les liquides biologiques avaient été recueillis lors de l'autopsie.

Cas n°12 : Patiente inconnue référence interne phyt0124

Données clinico-biologiques :

La patiente est décédée, à la suite de l'absorption, sans doute volontaire de Missile 360® (glyphosate). Aucune autre information supplémentaire sur les circonstances de l'intoxication n'a pu être obtenue.

Résultats des analyses toxicologiques :

Dans les prélèvements *post-mortem*, nous avons mis en évidence 690 mg/L de glyphosate et 2,94 mg/L d'AMPA dans le sang total, 998 mg/L de glyphosate et 2,49 mg/L d'AMPA dans les urines, 594 mg/L de glyphosate et 7,16 mg/L d'AMPA dans de la bile.

Cas n°13 : Patient Bernard D. (62 ans)

Données clinico-biologiques :

Monsieur Bernard D. a été hospitalisé pendant moins de 24 heures, à la suite de l'ingestion accidentelle d'une petite gorgée de désherbant (glyphosate). A son arrivée aux urgences, le patient présentait une irritation pharyngée avec une dysphagie, sans ulcération. Le reste de l'examen clinique était sans particularité et le bilan biologique du patient était sans anomalie.

Résultats des analyses toxicologiques :

Il a été décelé 98,5 mg/L de glyphosate et 0,17 mg/L d'AMPA dans le sérum ainsi que 3000 mg/L de glyphosate et 9,3 mg/L d'AMPA dans les urines. Tous les prélèvements ont été faits 1,5 heure après l'ingestion.

Conclusion glyphosate

Dans le Tableau 37, le Tableau 38 et le Tableau 39, nous avons référencé les cas d'intoxications aiguës par le glyphosate pour lesquels nous avons fait les analyses ainsi que les cas décrits dans la littérature. Ces cas ont été classés en fonction de la gravité de l'intoxication et donc des signes cliniques décrits. Les cas d'intoxication avec issue favorable mais ayant nécessité une intubation et une ventilation ou ayant présenté des complications hémodynamiques, ont été classés en tant que symptomatologie grave.

La Figure 53 est une représentation graphique de concentrations sanguines de glyphosate observées dans 12 cas d'intoxications (cas n°1, 2, 4, 5, 8, 9, 10, 13, référence n°4 : Hori et al. 2003, cas n°2 et 3 de la référence n°5 : Cartigny et al. 2004 et référence n°7 : Cartigny et al. 2008), en fonction du délai de prélèvement et de la gravité de l'intoxication. Malgré un effectif bien évidemment insuffisant, cette figure peut constituer une ébauche d'abaque permettant de déterminer la gravité des intoxications en fonction des concentrations sanguines et des délais entre l'intoxication et le prélèvement. Nous avons considéré un délai maximal de 2 heures pour un prélèvement « à l'admission » (cas n°2 et 3 de la référence n°5 : Cartigny et al. 2004) et de 36 heures pour un prélèvement « le 2^{ème} jour de l'hospitalisation (référence n°7 : Cartigny et al. 2008).

Le Tableau 40 présente les signes cliniques observés en fonction de la gravité de l'intoxication.

Tableau 37 : intoxication par le glyphosate : symptomatologie bénigne à modérée

	Concentration sanguine (mg/L)		Concentration urinaire (mg/L)		Délai intox / pvt	Age (an)	Quantité de glyphosate ingérée (mL)
	Glyphosate	AMPA	Glyphosate	AMPA			
Cas n°1	3,7	0,31	-	-	env 24 h	69	50
Cas n°7	150	0,76	-	-	-	46	150
Cas n°8	52,5	0,27	-	-	5,5 h	67	450
Cas n°13	98,5	0,17	3000	9,3	1,5 h	63	50
Cas n°10	0,678	0	228	0,54	< 24 h	58	-
Moyenne	61	0,302	1614	4,9	-	61	175
Ecart type	64	0,283	1960	6,2	-	9	189
Valeurs extrêmes	0,6-150	0-0,76	-	-	-	46-69	50-450
Référence n°4 (Hori et al. 2003)	22,6	0,18	-	-	8 h	58	100
Référence n°5 cas n°3 (Cartigny et al. 2004)	67,6	-	5750	-	< 24 h	-	-

Tableau 38 : intoxication par le glyphosate : symptomatologie grave

	Concentration sanguine (mg/L)		Concentration urinaire (mg/L)		Délai intox / pvt	Age (an)	Quantité de glyphosate ingérée (mL)
	Glyphosate	AMPA	Glyphosate	AMPA			
Cas n°5	838	1,3	13800	12,4	25,5 h	64	150
Cas n°6	-	-	17300	2,2	< 24 h	65	100
Moyenne	-	-	15550	7,3	-	64,5	125
Ecart type	-	-	2475	7,2	-	0,7	35
Référence n°5 cas n°1 (Cartigny et al. 2004)	2030	-	21100	-	-	40	20
Référence n°5 cas n°2 (Cartigny et al. 2004)	1300	-	6100	-	< 24 h	46	-
Référence n°6 (Motojyuku et al. 2008)	6645	15,1	-	-	-	56	400
Référence n°7 (Cartigny et al. 2008)	856	-	-	-	env 24 h	25	500

Tableau 39 : intoxication par le glyphosate : décès

	Concentration sanguine (mg/L)		Concentration urinaire (mg/L)		Délai intox / pvt	Age (an)	Quantité de glyphosate ingérée (mL)
	Glyphosate	AMPA	Glyphosate	AMPA			
Cas n°3*	1550	24,6	22300	91,5	-	-	-
Cas n°11*	2960	15,9	-	-	-	-	-
Cas n°12*	690	2,94	998	2,49	-	-	-
Cas n°4	7480	2	-	-	7 h	51	500
Cas n°2	5560	0,802	-	-	4,5 h	44	-
Cas n°9	6640	15,4	14900	21,0	8 h	60	-
Moyenne	4147	10,3	12733	38,3	-	51,7	-
Ecart type	2808	9,7	10815	47,0	-	8,0	-
Valeurs extrêmes	690-7480	0,8-24,6	998-22300	2,5-21,0	-	44-60	-
Référence n°5 cas n°4 (Cartigny et al. 2004)	321	-	-	-	-	-	-

* : prélèvements post-mortem.

La quantité ingérée a été estimée à 50 mL pour une gorgée, à 150 mL pour un verre et à 250 mL pour un grand verre.

Figure 53 : concentrations sanguines de glyphosate dans 12 cas d'intoxication en fonction du délai de prélèvement et de la gravité de l'intoxication

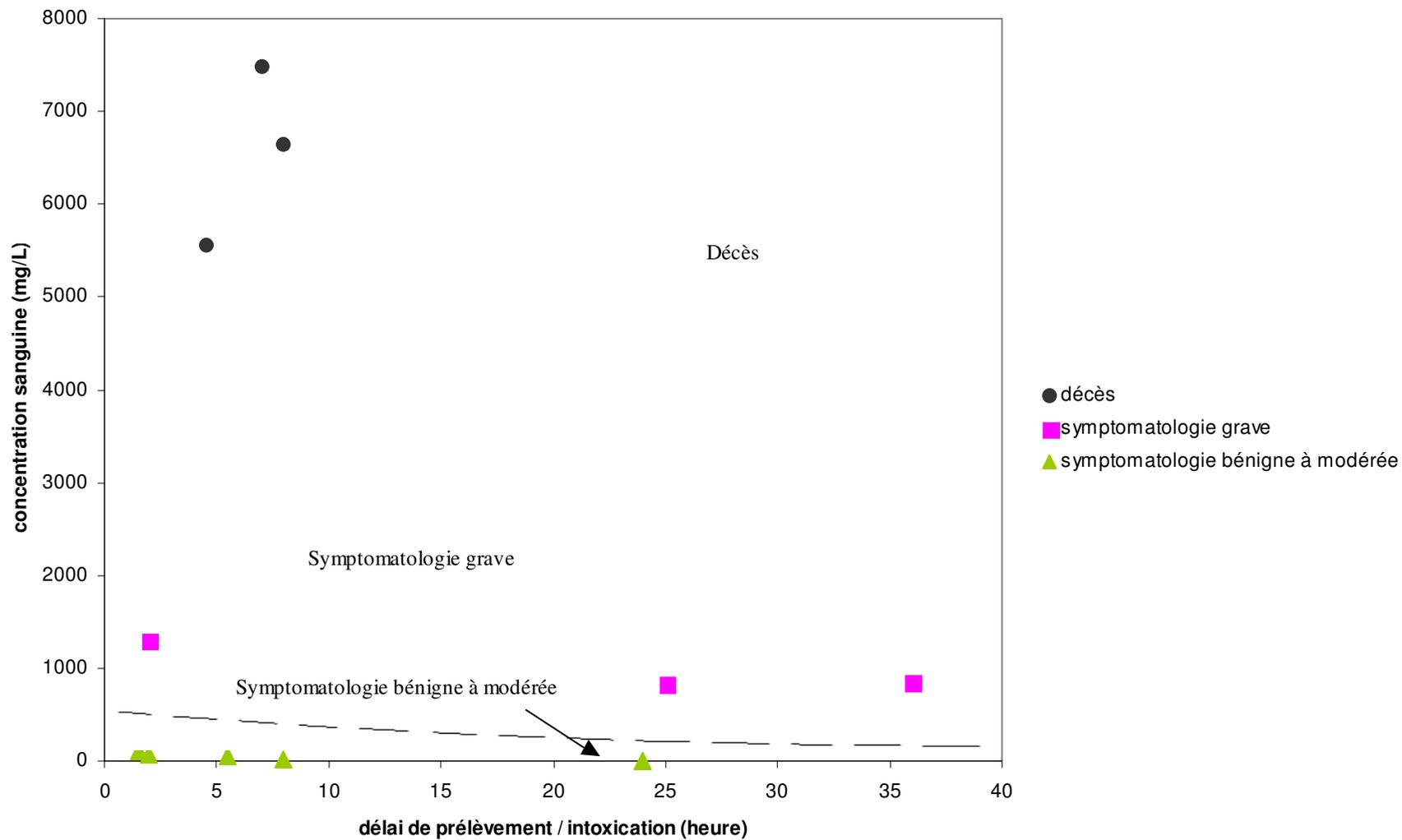


Tableau 40 : comparaison de signes cliniques observés à la suite d'intoxications par le glyphosate

	Notre étude				Autres études		
	Symptomatologie bénigne ou modérée (n = 5)	Symptomatologie. grave (n = 2)	Décès (n = 6)	Total (n = 13)	Référence n°1 (Lee et al. 2000)	Référence n°2 (Baselt 2004)	Référence n°3 (Bradberry et al. 2004)
Age	60,6 +/- 9,1	64,5 +/- 0,7	51 +/- 8 (n=3)	58,7 +/-8,8	48 +/- 2		56
Sexe Ratio M/F	3/2	0/2	6/0	9/4	69/62	4/0	1/0
Quantité ingérée* (mL)	175 +/-189 (n=4)	125 +/- 35 (n=2)	500 (n=1)	207 +/- 188	138 +/-12		400
Nausée et ou vomissement	1/5	1/2	1/3	3/10	93/126	1/2	
Ulcération oropharyngé	3/5	2/2	-	5/10	101/127	1/2	
Diarrhée	1/5	1/2	-	2/10	26/131	-	
Altération de la conscience	-	-	2/3	2/10	29/131	-	1
Détresse respiratoire	-	1/2	2/3	3/10	30/131	1/2	1
Fibroscopie : ulcération du tractus gastrointestinal	1/5	1/2	-	2/10	-	-	
Arythmie cardiaque	-	2/2	2/3	4/10	15/81	1/2	
Choc cardiovasculaire	-	-	3/3	3/10	13/130	-	1
Acidose métabolique	2/5	2/2	3/3	7/10	29/81	1/2	
Baisse des bicarbonates	-	-	2/3	2/10	39/81	-	
Lactates élevé	1/5	-	2/3	3/10	-	-	
Toxicité hépatique	-	1/2	-	1/10	-	-	
Insuffisance rénale	-	-	2/3	2/10	8/127	1/2	
Tentative de suicide	4/5	2/2	6/6	12/13	116/131	3/4	1
Concentration sanguine glyphosate (mg/L) (valeurs extrêmes)	61 +/- 64 (0,6 - 150) (n=5)	838 (n=1)	4146 +/- 28008 (690 - 7480) (n=6)	2168 +/- 2810 (0,6-7480)	-	929 +/- 905 (67-2030) (n=4)	6645
Concentration sanguine AMPA (mg/L) (valeurs extrêmes)	0,30 +/- 0,28 (0 - 0,79) (n=5)	1,3 (n=1)	10,3 +/- 9,7 (0,8 - 24,6) (n=6)	5,37 +/- 8,33 (0-24,6)	-	-	15,1
Concentration urinaire glyphosate (mg/L) (valeurs extrêmes)	1614 +/- 1960 (228-3000) (n=2)	15550 +/- 2474 (13800-17300) (n=2)	12732 +/- 10815 (998-22300) (n=3)	10360 +/- 8828	-	10983 +/- 8763 (5750- 21100) (n=3)	

* En consultant les dossiers, nous avons estimé la quantité ingérée d'une gorgée à 50 mL, d'un verre à 150 mL et d'un grand verre à 250 mL.

En conclusion :

Selon la classification de l'Organisation Mondiale de la Santé, le glyphosate est classé « U » (Unlikely to present acute hazard in normal use), c'est à dire qu'il ne doit pas être dangereux en usage courant (DL50 de 4230 mg/kg chez le rat) (World Health Organization 2005).

Les couples de paramètres symptomatologie / concentrations de glyphosate et d'AMPA observés dans les cas que nous avons eu à analyser, sont comparables à ceux décrits dans la littérature, quelle que soit la gravité de l'intoxication :

- *symptomatologie bénigne à modérée : les signes cliniques sont habituellement les suivants : nausées, vomissements, ulcération pharyngée, diarrhées, acidose métabolique. Les concentrations sanguines de glyphosate observées et décrites n'excèdent pas 100-150 mg/L.*
- *symptomatologie grave : en plus des symptômes décrits dans le cas de la symptomatologie bénigne ou modérée, il peut être ajouté les signes cliniques suivants : arythmie cardiaque, détresse respiratoire, insuffisance rénale, toxicité hépatique. Les concentrations sanguines de glyphosate observées sont habituellement de l'ordre ou supérieures à 1000 mg/L.*
- *décès : dans les 3 cas mortels non médico-légaux dont les symptômes étaient bien décrits et pour lesquels les dosages ont été effectués par nous-mêmes, les décès seraient dus à un choc cardio-vasculaire ou à un arrêt cardiorespiratoire ou à une dégradation hémodynamique et une défaillance multiviscérale. Dans ces 3 cas, nous avons mis en évidence des concentrations sanguines de glyphosate supérieures à 5000 mg/L.*

Hori et al. avaient présenté des rapports de concentrations glyphosate/AMPA de l'ordre de 150/1 (126/1 ; 147/1 et 148/1 respectivement dans 2 sérums et une urine) (Hori et al. 2003). Nous n'avons pas pu confirmer cette tendance pour le sérum et pour l'urine : les valeurs que nous avons obtenues dans toutes les matrices et dans tous les cas variaient de 12/1 à 7864/1 (médiane 410/1, moyenne 1349/1, écart type 2357/1). En revanche, les concentrations d'AMPA (urinaires ou sanguines) restent très faibles comparativement aux concentrations de glyphosate.

Conclusion Générale de l'annexe 1

Les compte-rendus cliniques que nous avons rapportés ne sont que partiels. Ils sont le reflet de l'état clinique du patient à un temps donné et toutes les évolutions ne nous sont pas connues. En outre, les dossiers clinico-biologiques qui nous ont été communiqués ne reprennent pas systématiquement les mêmes paramètres biologiques. Nous n'avons pu que retranscrire ces rapports d'hospitalisation avec leurs éventuels biais. Outre ces deux problèmes, d'autres points compliquent l'exploitation des dossiers :

- le délai entre l'intoxication et le prélèvement n'est pas toujours connu. Cela implique des comparaisons aléatoires de couple concentration/état clinique.
- Certaines intoxications pouvaient être imputables à plusieurs principes actifs qui n'ont pas forcément tous été mis en évidence lors des analyses toxicologiques.
- Un même principe actif peut se retrouver dans différentes formulations commerciales à différentes concentrations et avec des excipients différents, toxiques eux aussi. Comparer deux intoxications sur la base d'un même principe actif, écarte les propriétés délétères liées aux excipients.
- Le délai de prise en charge par l'équipe médicale n'est pas toujours connu. Ce paramètre a forcément une incidence sur l'évolution et ajoute un nouveau biais à l'interprétation. Par exemple, la mise en place rapide d'un traitement par pralidoxime + atropine peut aider à juguler une intoxication par un organophosphoré et sauver un patient présentant des concentrations habituellement létales.
- L'existence de variabilités interindividuelles toxicocinétiques (absorption, distribution, métabolisme et excrétion), ou toxicodynamiques est difficile à prendre en compte.
- Nous n'avons jamais pu tenir compte de la diurèse, les urines que nous avons analysées correspondant à des échantillons recueillis à des instants donnés et variables par rapport à l'intoxication.
- Le caractère rétrospectif de notre étude (certains dossiers de patients ayant plus de 6 ans au moment de leur récupération auprès des services qui ont traité les patients), il nous était impossible de récupérer certaines données qui auraient pu être essentielles.

Réflexion globale :

A la suite d'intoxications majeures par les pesticides, les métabolites sont très rarement recherchés et dosés dans les cas rapportés dans la littérature. Ceci tient peut être au fait que l'analyse des pesticides est relativement récente et n'a pas encore fait l'objet, dans le domaine hospitalier ou médico-légal, du développement qu'elle mérite sans doute. A ce jour, le dosage des métabolites semble davantage être l'exclusivité de quelques laboratoires spécialisés dans les analyses de pesticides, dans le cadre d'expositions professionnelle ou environnementale. Dans cette thèse et dans l'objectif d'acquérir les connaissances analytiques et biologiques nécessaires à l'interprétation des différents types d'exposition aux pesticides, nous nous sommes intéressés à l'analyse des pesticides quel que soit le type d'exposition. Il nous a semblé intéressant d'avoir parfois en plus des concentrations de produits parents dans le sang et l'urine, des concentrations de métabolites dans ces mêmes matrices.

ANNEXE 2 : NOTES DE LECTURE

Dans cette partie, nous donnons une synthèse des références mentionnées dans l'annexe n°1 de cette thèse. Il s'agit de la description clinique et biologique de la symptomatologie de cas d'intoxication décrits dans la littérature.

Sous partie 1 : organophosphorés

Chlorpyrifos ou chlorpyrifos-méthyl :

Référence n°1 : Bicker et al. 2005 a

Une femme de 59 ans a été admise dans un service d'urgence à la suite de l'ingestion accidentelle, la veille, de 25 mL d'une solution à base de chlorpyrifos à 20-25 % (Dursban 2E®). Dans les deux heures qui ont suivi, elle a présenté des nausées, des vomissements, des diarrhées et des vertiges. Dans les 36 heures suivantes, il a été observé une apraxie progressive, une somnolence, un myosis et une paralysie périphérique. L'activité des cholinestérases sériques, mesurée 60 heures après l'intoxication, était effondrée : 1 à 2 % des valeurs normales de référence. A sa sortie, après 15 jours d'hospitalisation, l'activité des cholinestérases sériques n'était pas restaurée (5% des valeurs normales de référence).

Dans des urines non hydrolysées recueillies pendant l'hospitalisation de la patiente, les auteurs ont observé les concentrations suivantes de 3,5,6-TCP : 35,3 mg/L et 0,43 mg/L, respectivement environ 2,5 jours et 10,5 jours après l'ingestion. Dans des échantillons d'urines prélevés aux mêmes temps, mais hydrolysés, ces valeurs étaient respectivement de 54,3 mg/L (soit 65 % de forme libre) et de 3,6 mg/L (soit 12 % de forme libre).

Diazinon :

Référence n°1 : Reichert et al. 1977

Cette étude décrit l'intoxication de 5 enfants d'une même famille, âgés de 5, 6, 7, 9 et 10 ans, par le diazinon à la suite de la prise d'un petit déjeuner. La mère des enfants avait traité la cuisine du foyer contre des insectes par du diazinon sans avoir retiré la vaisselle, la nourriture, ... Lors de leur hospitalisation, les enfants présentaient des sueurs profuses, des nausées, des vomissements et des crampes abdominales. Les quatre enfants les plus jeunes avaient en plus une faiblesse musculaire et le plus jeune, des contractions musculaires. Après un traitement à base d'atropine, tous ces symptômes ont régressé dans les 24 heures.

Les 5 enfants présentaient, 23 jours après l'hospitalisation, des concentrations urinaires de DEP comprises entre moins de 20 µg/L (LDD) et 110 µg/L. Ces concentrations s'échelonnaient de 90 à 220 µg/L au 58^{ème} jour après l'hospitalisation. Le DETP n'avait pas été détecté (LDD de 20 µg/L) dans ces échantillons urinaires. Les activités des cholinestérases plasmatiques et érythrocytaires mesurées à différentes reprises à partir du 23^{ème} jour étaient dans les normes du laboratoire.

Référence n°2 : Klemmer et al. 1978

Cas n°1 : une femme de 20 ans a ingéré volontairement 100 mL d'une solution de diazinon à 25 %. A son admission à l'hôpital dans les 30 minutes suivantes, elle était dans un état préconvulsif (fasciculations et mouvements involontaires), avec altération de la vigilance, hypersudation, hypersialorrhée, myosis, faiblesse musculaire marquée, douleurs abdominales. A H2, la patiente a été transférée dans un service de réanimation dans un état stable, avec une pression artérielle à 130/80 mm d'Hg, un pouls à 130 batt/min, une fréquence respiratoire de 16/min et une hypothermie (34,4°C).

D'un point de vue biologique, il a été décelé une anémie, une albuminurie et une hématurie. A H5, la patiente a développé une extrême agitation, une hypersudation et une hypersialorrhée, des nausées avec des douleurs abdominales modérées, une hyperréflexie, des mouvements involontaires des extrémités et des fasciculations. Les pupilles étaient réactives et en myosis.

Au 2^{ème} jour, les seuls signes observés étaient une bradycardie (56-60 batt/min) et une tension artérielle à 100/62 mm d'Hg. La sortie s'est faite au 10^{ème} jour dans de bonnes conditions mentales et physiques.

L'activité des cholinestérases plasmatiques est restée abaissée pendant 9 jours, tandis que celle des érythrocytes est remontée rapidement au cours du premier jour avant de se stabiliser (la patiente ayant été traitée par pralidoxime).

Dans le premier prélèvement sérique (probablement recueilli moins de 6 heures après l'ingestion), il a été mis en évidence 1,7 mg/L de diazinon, 38 mg/L de DEP et 37 mg/L de DETP. Ces concentrations étaient, 32 heures plus tard, respectivement de 0,094 mg/L - 0,18 mg/L et 0,16 mg/L. Le diazinon était encore décelable dans le sérum à J6.

Dans les premières urines recueillies 8 heures après le premier prélèvement de sang (donc vraisemblablement 14 heures après l'ingestion), il a été mis en évidence 2,18 mg/L de DEP et 2,31 mg/L de DETP. Ces concentrations étaient respectivement de 40,8 et 35,1 mg/L, 25 heures plus tard. Ces deux molécules étaient encore décelables dans l'urine 5 jours après ce dernier prélèvement.

Cas n°2 : après avoir ingéré volontairement 60 mL d'une solution de diazinon à 25 %, un homme de 21 ans a immédiatement présenté des vomissements répétés. A H1, il a été noté une hypersudation avec une hypersialorrhée, une faiblesse musculaire profonde, des douleurs abdominales associées à des diarrhées. A H5, le patient a été admis aux urgences dans un état semi-comateux, en myosis aréactif, avec une hyperréflexie, des fasciculations et des mouvements involontaires des extrémités. Dans les 4 heures, ces symptômes se sont estompés. Une bradycardie (52-64 batt/mn) et un état d'agitation ont tout de même perduré respectivement 48 et 72 heures. Le patient est sorti le 4^{ème} jour.

L'activité des cholinestérases plasmatiques est restée abaissée pendant 5 jours, tandis que celle des érythrocytes est remontée rapidement au cours du premier jour avant de se stabiliser (traitement à base de pralidoxime).

Dans le premier prélèvement sérique (probablement recueilli moins de 6 heures après l'ingestion), il a été mis en évidence 0,1 mg/L de diazinon, 0,8 mg/L de DEP et 0,5 mg/L de DETP. Environ 35 heures plus tard, ces molécules étaient, soit présentes à l'état de traces, soit non détectées.

Dans les premières urines recueillies 10 heures après l'ingestion, il a été mis en évidence 85,2 mg/L de DEP et 101 mg/L de DETP (concentrations maximales décrites). Ces deux molécules étaient encore présentes à la concentration de 0,4 mg/L, 6 jours après ce dernier prélèvement.

Cas n°3 : un homme de 49 ans a été hospitalisé dans les 30 minutes qui ont suivi l'ingestion volontaire de 100 mL d'une solution de diazinon à 25 %. Il a présenté une cyanose, un coma, un état préconvulsif, un arrêt respiratoire et une acidose métabolique. Le patient qui avait une salive et une sécrétion trachéale abondantes, a été intubé et ventilé. Son état s'est graduellement amélioré avec un retour partiel de la conscience accompagné d'une agitation, de mouvements involontaires des extrémités, d'une hyperréflexie généralisée et de bronchospasmes bilatéraux.

Une albuminurie, une cétonurie, une glucosurie puis une hématurie abondante ont été constatées.

Pendant la première nuit (pas d'autre indication temporelle), il a été noté une tachycardie (140 batt/mn), une tachypnée (40/min), une hyperthermie (38,9°C), une toux persistante avec une hypersalivation.

Pendant son hospitalisation qui a duré 87 jours, le patient a présenté une pneumonie infectieuse (avec l'isolement d'un *Pseudomonas* dans la culture) secondaire à l'atteinte chimique des poumons (J2), une détresse respiratoire avec une chute de la pression artérielle, une anurie corrigée par remplissage (J5), une anémie normochrome normocytaire avec une biopsie médullaire montrant une hypoplasie de la lignée érythrocytaire. La fonction hépatique était altérée avec une élévation des transaminases et de la bilirubine, sans anomalie à la biopsie hépatique.

L'activité des cholinestérases plasmatiques était encore effondrée 20 jours après l'intoxication malgré un traitement par pralidoxime depuis les trois premières heures d'hospitalisation. Dans un sérum prélevé 10 jours après l'intoxication, le DEP était présent à la concentration de 0,25 mg/L alors que le DETP n'a pas été mis en évidence. Dans des urines du même jour, les auteurs ont trouvé 0,85 mg/L de DEP et 0,65 mg/L de DETP.

Référence n°3 : Poklis et al. 1980

Le corps d'une femme de 54 ans, aux tendances suicidaires, a été retrouvé par son fils à 22h30. Celui-ci est la dernière personne à l'avoir vue en vie, vers 7h00, le jour même. Il a été retrouvé près du corps, la moitié d'une bouteille de 500 mL de Ferti-lome® (10 % diazinon). L'activité des cholinestérases plasmatiques a été mesurée à 0 unité Rappaport par mL (une unité Rappaport de cholinestérase hydrolyse une μ mole d'acétylcholine en 30 min à 25°C dans des conditions définies dans la publication suivante : F. Rappaport, J. Fischl et N. Pinto. An improved method for the estimation of cholinesterase in serum. Clinica chimica acta. 1959, 4, 227-233). Les valeurs normales ont été fixées entre 40 et 80 unités Rappaport par mL de plasma. La quantité de diazinon ingérée a été estimée entre 22 et 44 g. La concentration sanguine de diazinon était, ici, de 277 mg/L.

Dichlorvos :

Référence n°1 : Shimizu et al. 1996

Une femme de 72 ans s'est suicidée en ingérant environ 250 mL d'une formulation à base de dichlorvos (solution contenant 75 % de dichlorvos dans du xylène). Il a été mis en évidence, à l'autopsie, une congestion des poumons et des reins, une plaie s'étendant du dorsum de la langue jusqu'au pharynx supérieur, une calcification et un rétrécissement de l'arbre respiratoire. Il a été retrouvé 250 mL de la formulation commerciale de dichlorvos (soit 300 g de dichlorvos) dans l'estomac de la victime. Les analyses toxicologiques ont mis en évidence du dichlorvos dans le sang et les urines, aux concentrations respectives de 29 et 4,5 mg/L.

Référence n°2 : Baselt 2008

L'auteur a rapporté des signes cliniques liés à des contacts avec le dichlorvos : l'inactivation des cholinestérases par cet organophosphoré a engendré des symptômes incluant une vision floue, un myosis, une salivation, une hypersudation, des nausées, des vomissements et des convulsions. Lors de l'hospitalisation, les concentrations sériques de dichlorvos observées chez 5 adultes à la suite de l'ingestion de 63 à 126 g de principe actif variaient de 7 à 20 mg/L (moyenne : 12 mg/L) ; 4 des 5 patients ont survécu.

Référence n°3 : Abe et al. 2008

Le corps sans vie d'un homme de 54 ans a été retrouvé à côté d'une bouteille contenant un liquide brun (dichlorvos à 47,5%). L'autopsie a révélé une congestion diffuse des organes internes et des lésions ulcérées du tube digestif. Il a été retrouvé 38 g de dichlorvos dans son estomac alors que la quantité ingérée a été estimée à 82 g. Les auteurs ont mis en évidence du dichlorvos dans le sang cardiaque, le sang périphérique et les urines aux concentrations respectives de 4,4 mg/L, 1,3 mg/L et 1,3 mg/L.

Diméthoate :

Référence n°1 : Eddleston et al. 2005

Dans cette étude, les auteurs ont recensé 264 cas d'intoxications par le diméthoate. Parmi ces cas, il a été relevé 61 décès (23,1 % des cas). Le score de Glasgow médian était de 14 pour l'ensemble des 264 cas et de 3 pour les 61 décès. Le diméthoate a été dosé dans des prélèvements plasmatiques lors de l'admission à l'hôpital, c'est à dire environ 3-4 heures après la prise, dans 136 cas sur 264. La concentration médiane était de 81,5 mg/L. Dans 25 des cas létaux, cette concentration médiane était de 194 mg/L.

Référence n°2 : Regenthal et al. 2002

Un homme de 39 ans a été admis dans un service de réanimation à la suite de l'ingestion volontaire d'une solution à base de diméthoate (maximum de 100 mL soit 40 g de principe actif). Le patient a dû être intubé et ventilé. L'activité des cholinestérases plasmatiques a baissé de 7 $\mu\text{mol/L} \times \text{s}$ (valeurs normales comprises entre 60 et 220) à 1 $\mu\text{mol/L} \times \text{s}$. Le patient est décédé le 2ème jour de traitement. Les concentrations plasmatiques de diméthoate étaient de 126,6 - 89,3 - 68,3 - 56,7 et 40 mg/L, respectivement 8 - 12 - 16 - 20 et 24 heures après l'ingestion.

Référence n°3 : Tarbah et al. 2007

A la suite du décès d'un homme de 35 ans, il a été décelé du diméthoate dans le sang et les urines, aux concentrations respectives de 38 mg/L et de 0,47 mg/L. Aucune trace de DAP n'a été décelée dans les urines ou le sang (LDD non précisée).

Malathion :

Référence n°1 : Vasilic et al. 1999

Vasilic et al. ont présenté des données sur l'élimination du malathion à la suite d'ingestions de 100 à 200 mL de solutions de malathion dosées à 500-600 mg/L chez 4 personnes. Chez l'une d'entre elles, la concentration maximale de malathion dans le sérum n'a pas dépassé 3,5 mg/L, avant de chuter, 24 heures plus tard, à 0,515 mg/L. Dans le sérum d'un autre patient, la concentration maximale était de 0,4 mg/L.

Référence n°2 : Morgade et al. 1982

Les auteurs ont analysé des prélèvements *post-mortem* d'une femme de 53 ans, intoxiquée par du malathion. Ils ont notamment mis en évidence 0,3 mg/L de malathion dans le sang cardiaque, ainsi que 21,7 mg/L de MCA et 2,9 mg/L de DCA.

Référence n°3 : Thompson et al. 1998

Un flacon de malathion d'une contenance de 500 mL a été retrouvé près du corps sans vie d'une femme de 40 ans. Il restait entre 50 et 100 mL de liquide dans le flacon. A l'autopsie, l'estomac contenait 100 mL du produit commercial. La victime présentait une congestion pulmonaire bilatérale. Une concentration de 1,8 mg/L de malathion a été décelée dans le sang *post-mortem*.

Mévinphos :

Référence n°1 : Ferrand et al. 2005

Un homme de 43 ans a été adressé inconscient dans un service de réanimation, à la suite de l'ingestion volontaire du contenu d'une bouteille de Phosdrin® (mévinphos). Il présentait un myosis serré bilatéral, une hypothermie, une hypotension et une hypersialorrhée. Le patient a été intubé et sédaté. A son réveil, le patient était très agité mais ne présentait pas de signe neurologique déficitaire.

Le bilan biologique a montré une hyperglycémie (18,3 mmol/L / valeurs normales à jeun : 3,9-5,8 mmol/L, Dieusaert 2005), une hypocalcémie (2,18 mmol/L, valeurs normales : 2,2-2,6 mmol/L, Dieusaert 2005), un abaissement de l'activité des cholinestérases plasmatiques à 1,5 UI/mL (valeurs normales comprises entre 7 et 19 UI/mL) et globulaires à 38 % (valeurs normales comprises entre 75 et 125 %). La concentration sérique de mévinphos était de 6 mg/L.

Référence n°2 : Baselt 2008

L'auteur rapporte une étude dans laquelle deux « applicateurs » de mévinphos ont présenté des nausées, des vomissements, une vision trouble, une faiblesse musculaire et des fasciculations à la suite de traitements avec du mévinphos. Une concentration maximale de 4,0 mg/L de DMP a été retrouvée dans des urines prélevées entre 8 et 14 heures après l'exposition, pour chacun des deux patients.

Dans une autre étude, un homme dont les bottes avaient été accidentellement remplies par du mévinphos a présenté des crampes abdominales, une faiblesse musculaire, une hypothermie et des vertiges qui ont persisté pendant 24 heures (jusqu'à la mise en place d'un traitement par de l'atropine). 2,0 mg/L de DMP ont été retrouvés dans une urine recueillie le lendemain de l'intoxication.

Dans une troisième étude, l'auteur rapporte le décès d'un homme dans l'heure qui a suivi l'ingestion d'une solution à base de mévinphos. Les concentrations de mévinphos étaient respectivement de 8,0 mg/L et de 360 mg/L dans l'urine et dans le sang.

Parathion :

Référence n°1 : Baselt 2004

c.f. partie 1.

Référence n° 2 : Gallardo et al. 2006 a

Les auteurs ont présenté des concentrations de parathion observées à la suite de 25 cas d'intoxication aiguë. Ils ont mis en évidence ce pesticide, dans du sang (n=25), à des concentrations comprises entre moins de 50 µg/L et plus de 500 mg/L (médiane : 1,52 mg/L) et dans des urines (n=5) entre <LDD (3 µg/L) et 4,76 mg/L (médiane : <LDQ soit < 10 µg/L).

Référence n°3 : Landier et al. 1995

Un homme de 55 ans a été hospitalisé dans un service de réanimation, à la suite d'une intoxication aiguë au parathion. Lors de sa prise en charge, le patient était dans le coma avec un score de Glasgow de 3, la pression artérielle systolique était de 80 mm d'Hg, le pouls de 50 batt/min. A l'admission à l'hôpital, sa température corporelle était de 35,2°C. L'examen clinique retrouvait un myosis serré, une hypersécrétion trachéobronchique et une sudation intense généralisée. Le patient est sorti du service 36 jours plus tard.

Au moment de l'hospitalisation, les pseudocholinestérases plasmatiques étaient très abaissées à 0,79 UI/mL (valeurs normales de 7 à 19 UI/mL). L'activité de l'acétylcholinestérase plasmatique était également faible (235 UI/L pour des valeurs normales de 1900 à 3800 UI/L).

17 jours après l'intoxication, il a été mis en évidence du PNP dans les urines à la concentration de 8,3 mg/L. Cette concentration est restée supérieure à 3 mg/L jusqu'au 38^{ème} jour environ et le PNP est resté détectable plus de 40 jours après l'intoxication.

Référence n°4 : Aardema et al. 2008

Trois cas d'intoxications ont été décrits par les auteurs :

Cas n°1 : un homme de 37 ans a ingéré volontairement une quantité inconnue de parathion. A son admission à l'hôpital, il a été intubé et ventilé. Le lendemain, il a été extubé puis re-intubé en raison d'une insuffisance respiratoire. Le patient était fébrile (38,5°C) et la radiographie thoracique a montré des infiltrations bilatérales.

Il a été noté un effondrement de l'activité cholinestérasique plasmatique à 140 UI/L (valeurs normales comprises entre 3700 et 11000 UI/L). Le patient a développé une légère acidose avec un pH sanguin de 7,30, une hyperkaliémie et une insuffisance rénale.

Le patient a quitté le service de soins, le 14^{ème} jour.

Cas n°2 : A la suite d'une tentative de suicide par ingestion d'une quantité inconnue de parathion, un homme de 61 ans a été admis dans un service de réanimation.

Un arrêt cardio-circulatoire est survenu et la circulation spontanée a été restaurée après 10 mn. Comateux à l'admission, le patient a été ventilé. La pression artérielle était normale avec une tachycardie à 105 batt/mn. Les pupilles étaient en myosis serré. Le patient a présenté une bronchorrhée, une diarrhée et des fasciculations.

Les paramètres biologiques ont montré une leucocytose, des lactates élevés à 12,5 mmoles/L (valeurs normales : 0,55-2,2 mmoles/L, Dieusaert 2005) et une altération des paramètres hépatiques : lactate déshydrogénase à 610 UI/L (valeurs normales : 114 à 235 UI/L), aspartate aminotransférase à 87 UI/L (valeurs normales : 0 à 40 UI/L), alanine aminotransférase à 51 UI/L (valeurs normales : 0 à 30 UI/L). Il a été noté une acidose avec un pH sanguin de 7,10 et des bicarbonates à 12 mmoles/L (valeurs normales : 22-30 mmoles/L, Dieusaert 2005). L'activité des cholinestérases était totalement effondrée.

Le patient est décédé 18 jours après son hospitalisation.

Cas n°3 : A la suite de l'ingestion volontaire de 200 mL d'une formulation à base de parathion, un homme de 63 ans a été découvert inconscient. A l'arrivée de l'équipe médicale, le patient était en coma, avec une bradycardie à 32 batt/mn, une bronchorrhée et une dilatation des pupilles. Le patient a alors été intubé. A son arrivée à l'hôpital, il a été sédaté, intubé, ventilé. Il a présenté une tachycardie à 110 batt/mn et une pression artérielle à 155/85 mm d'Hg.

Les analyses biologiques ont montré un pH sanguin à 7,11 et des bicarbonates à 20 mmoles/L (valeurs normales : 22-30 mmoles/L, Dieusaert 2005). L'activité des cholinestérases sériques était totalement effondrée. A J2, le patient a présenté une diarrhée et des perspirations. Le jour de sa sortie du service de soins, c'est à dire 12 jours après son hospitalisation, l'activité des cholinestérases sériques était remontée à 2000 UI/L, sans pour autant un retour à la normale (valeurs normales de 5400 à 13200 UI/L).

24 heures après la prise en charge hospitalière, il a été mis en évidence 800 µg/L de parathion dans le sérum de la victime.

Référence n°5 : Arteberry et al. 1961

Les auteurs ont présenté une étude sur l'exposition professionnelle au parathion de 115 travailleurs. Parallèlement à cela, les auteurs ont rapporté 71 cas d'intoxication aiguë (19 cas d'intoxications légères, 42 cas d'intoxications modérées, 8 cas d'intoxications sévères et 2 d'intoxications mortelles).

Dans la catégorie des travailleurs exposés (« mixing-plant personnel » ou personnel d'une usine de formulation), l'activité des cholinestérases érythrocytaires était abaissée de moitié après exposition au parathion par rapport à une valeur de base, tandis que l'activité des cholinestérases plasmatiques restait à peu près constante.

Chez les 71 personnes intoxiquées par le parathion, il a été décrit les symptômes suivants : nausées (56 cas) ; vomissements et fatigue (36 cas) ; malaises (34 cas) ; myosis ou vue perturbée et maux de tête (26 cas) ; diarrhée, douleurs abdominales, distension ou sensibilité (23 cas) ; difficultés respiratoires (18 cas) ;

ataxie (8 cas) ; perte de conscience (6 cas) ; leucocytose (5 cas) ; somnolence (4 cas) ; paresthésie et vertiges (2 cas).

Les auteurs ont mis en évidence, dans des urines, entre 0,57 et 32,2 mg/L de PNP dans des cas d'intoxications légères à modérées (n=13), et entre 1,6 à 11,6 mg/L dans des cas d'intoxications sévères à mortelles (n=4). Ce constat faisait dire aux auteurs que le PNP n'était pas un marqueur fiable de la sévérité de l'empoisonnement. Ils ont ajouté qu'il était éliminé dans les urines dans les 48 heures suivant la fin d'une forte exposition [avec une concentration estimée à t0 (dès la fin de l'exposition) à 5,0 mg/L environ]. Après une intoxication sévère, l'activité des cholinestérases plasmatiques est abaissée pendant environ 30 jours (80 à 100 jours pour les érythrocytaires).

Référence n°6 : Comer et al. 1976

A la suite de l'intoxication aiguë d'un enfant par du parathion, les auteurs ont mis en évidence dans des premiers prélèvements urinaires 3,88 mg/L de DETP, 0,47 mg/L de DEP et 3,76 mg/L de PNP.

Phosalone :

Référence n°1 : Vasilic et al. 1993

A t0, il a pu être estimé dans un sérum, 368 µg/L de phosalone et 17 mg/L d'une somme DEP + DETP + DEDTP, chez une femme de 77 ans ayant ingéré entre 20 et 200 mL de Zolone® (formulation à base de phosalone à 35 %). Une concentration de 850 mg/L de la somme DEP + DETP + DEDTP a pu être estimée à t0 dans les urines. A J5, cette concentration somme était de 100 mg/L. A l'admission à l'hôpital, l'activité des cholinestérases plasmatiques de la patiente représentait 8 % de la médiane des valeurs de référence. Après 1 jour de traitement par des oximes, les cholinestérases érythrocytaires sont remontées plus vite que les cholinestérases plasmatiques (53 %, contre 7 % des médianes des valeurs de référence). Dans cette même étude, les auteurs ont collecté des informations provenant de 5 cas d'intoxication aiguë par la phosalone. Les auteurs n'ont pas mis en évidence cette molécule dans les urines des 5 individus (LDD non précisée). En revanche, ils ont pu déceler la phosalone dans du sérum, jusqu'à 2 jours après le contact pour 1 personne et jusqu'à 9 jours après pour 2 personnes.

Référence n°2 : Moffat et al. 2004

Les auteurs ont rapporté des concentrations sanguines de phosalone dans des cas d'intoxications non mortelles et mortelles : de 0,005 à 0,39 mg/L (plasma, n=16) dans le premier cas de figure et de 0,024 à 0,190 mg/L (sang, n=3) dans le deuxième cas de figure.

Quinalphos :

Référence n°1 : Vasilic et al. 1992

Cette étude a rapporté des données cinétiques concernant l'intoxication de 12 individus au quinalphos. Le quinalphos n'a pas été détecté dans les urines des patients (LDD : 10 µg/L). Les métabolites DEP et DETP étaient encore détectables au moins 15 jours après l'intoxication. Dans les urines d'un individu, les concentrations à t0 étaient de 700 mg/L pour le DEP et de 760 mg/L pour le DETP. Ces concentrations ont diminué pour atteindre environ 10 mg/L pour chacun des deux composés, 5 jours plus tard.

Référence n°2 : Gallardo et al. 2006 b

Les auteurs ont présenté des concentrations de quinalphos observées dans 36 cas d'intoxication aiguë. Ils ont mis en évidence du quinalphos, dans du sang (n=36), entre <LDQ (50 µg/L) et plus de 50 mg/L (médiane 0,55 mg/L), et dans des urines (n=9) entre 0,03 mg/L et plus de 50 mg/L (médiane 0,29 mg/L).

Thiométon :

Référence n°1 : Vasilic et al. 1999

Les auteurs ont présenté des données sur l'élimination du thiométon à la suite de l'ingestion de 50 mL de solution de thiométon à 25 % (Ekatim 25®). Le DMP a été décelé dans les urines d'un individu pendant au moins deux jours après l'intoxication. Ce métabolite a représenté, pendant cette période, entre 35 et 72 % de la somme des métabolites DMP + DMTP + DMDTP. Le DMDTP a été décelé jusqu'à 39 jours après l'intoxication chez le même individu. Dans ses urines, il a pu être grossièrement estimé une concentration à t0 de DMP + DMTP + DMDTP à 10 mg/L. En revanche il n'a pas été mis en évidence de thiométon dans les urines des deux patients.

Référence n°2 : Ikebuchi et al. 1998

Un homme de 52 ans, victime de pancréatites chroniques, a tenté de se suicider par l'ingestion d'une quantité inconnue d'Ekatim® (thiométon à 25 %). Le patient était conscient à son admission à l'hôpital. A H3, il a été noté une perte de connaissance chez cette victime et un refroidissement des extrémités. Le patient a été traité par un lavage gastrique, une diurèse forcée et une hémoperfusion. Le patient a pu quitter l'hôpital après une hospitalisation de 50 jours.

Les auteurs ont mis en évidence 10,50 mg/L de thiométon dans un sérum collecté à l'admission, 4,50 mg/L dans un sérum prélevé 1 heure après, 0,24 mg/L dans un sérum collecté après une 2^{ème} hémoperfusion et 0,31 mg/L dans un sérum prélevé un jour après l'admission.

Sous-partie 2 : carbamates

Aldicarbe :

Référence n°1 : Proença et al. 2004

Un homme de 24 ans a été retrouvé inconscient sur le sol de sa cellule avec de la bave aux lèvres, 3 heures après son arrestation. Le patient est décédé lors de son transfert à l'hôpital. A l'autopsie, il a été noté une cyanose marquée ainsi qu'une congestion viscérale généralisée.

Les analyses toxicologiques ont mis en évidence de l'aldicarbe, dans les prélèvements *post-mortem* : 6,2 mg/L de sang et 17,5 mg/L d'urine.

Référence n°2 : Nisse et al. 2002

39 cas d'intoxication par l'aldicarbe ont été rapportés dans cette revue de cas. Parmi ces intoxications, 31 étaient symptomatiques et décrivaient des signes muscariniques (20 cas), digestifs (15 cas), neurologiques (8 cas) et nicotiniques (6 cas). Parmi les 2 cas de décès décrits, il a été trouvé pour l'un d'entre eux 6,04 mg d'aldicarbe /L de sang et 1,88 mg d'aldicarbe /L d'urines.

Référence n°3 : Covaci et al. 1999

Une femme de 63 ans et un homme de 65 ans ont été admis dans un service d'urgence après avoir bu du café. A leur arrivée, ils présentaient des nausées, des vomissements, des diarrhées et une perte de connaissance. Il a été noté, pour les deux patients, une hypertension artérielle, un myosis, des fasciculations, une légère bronchoconstriction et une bronchorrhée abondante nécessitant une bronchoaspiration. L'homme a présenté en plus une bradycardie avec un bloc auriculo-ventriculaire et une acidose. Les paramètres biologiques ont montré une leucocytose, une hyperglycémie et une hyperkaliémie. Chez les deux patients, il a été noté une hypothermie ainsi qu'une baisse de l'activité cholinestérasique plasmatique. Les patients ont été intubés et ventilés. Ils présentaient une rhabdomyolyse et une altération transitoire de la fonction rénale. Après 12 jours d'hospitalisation, les patients sont sortis sans séquelles. La mesure des activités plasmatiques des deux patients est présentée dans le Tableau 41. Les concentrations d'aldicarbe dans du sang et des urines sont regroupées dans le Tableau 42.

Tableau 41 : activité des cholinestérasés plasmatiques mesurée dans des échantillons prélevés après la survenue des symptômes

Heures après la survenue des symptômes	Activité des cholinestérasés plasmatiques (Valeurs normales : 4500 – 13320 UI/L)	
	Homme	Femme
6	383	392
16	229	251
24	238	356
40	444	5332
64	3278	9318

Tableau 42 : concentrations sériques et urinaires d'aldicarbe chez deux patients intoxiqués

Prélèvement	Concentrations sériques et urinaires d'aldicarbe (mg/L)	
	Homme	Femme
Sérum jour de l'admission	0,90	0,85
Urines n°1 jour de l'admission	1,00	0,61
Urines n°2 jour de l'admission (t+4 heures urines n°1)	0,28	0,25
Urines lendemain de l'admission	<LDD (0,05)	<LDD (0,05)

Référence n°4 : Ragoucy-Sengler et al. 2000

20 cas d'intoxication aiguë ont été rapportés dans cette étude. Les signes muscariniques les plus décrits étaient un myosis (17 cas), une hypersialorrhée (15 cas), des vomissements (13 cas) et une diarrhée (7 cas). Les fasciculations étaient le principal signe nicotinique observé (14 cas). Les signes neurologiques étaient caractérisés par un coma (8 cas) et des crises tonico-cloniques (4 cas). Une bradycardie a été identifiée dans la moitié des cas et des troubles de conduction dans 4 cas. Une hypothermie (34-35°C) a été notée chez 6 patients. Deux jours après l'intoxication, quatre patients présentaient des douleurs abdominales avec une augmentation de la lipase et de l'amylase. L'imagerie abdominale montrait une pancréatite.

La première mesure des activités cholinestérasiques à l'admission (à H7 en moyenne) était effondrée (valeurs extrêmes : 278-922 UI/L ; valeurs normales : 4499-13320 UI/L), l'activité revenant à la normale dans les 60 heures suivant l'intoxication.

La concentration sérique moyenne d'aldicarbe observée chez les patients avec issue favorable était de 1,2 mg/L (valeurs extrêmes : 0,19-4,20 mg/L) tandis que celle observée dans les cas mortels était de 6,7 mg/L (valeurs extrêmes : 4,60-10,40 mg/L). La concentration urinaire moyenne observée chez tous les patients, dans la première miction après l'intoxication, était de 6,90 mg/L (valeurs extrêmes : 0,90-17,1 mg/L).

Référence n°5 : Tracqui et al. 2001

Il s'agit d'une intoxication aiguë volontaire d'une femme de 39 ans par du Temik 10 G® (Aldicarbe 10 % en granulés). Cette femme a été découverte par l'équipe médicale mobile en coma profond (score de Glasgow entre 3 et 4) et présentant une pupille aréactive en myosis, une hypersudation, une détresse respiratoire, une bradycardie (40 batt/min) et un globe vésical. Elle a été intubée.

A son arrivée aux urgences (t0), il a été noté une fréquence cardiaque à 100 batt/mn, une pression artérielle à 140/90 mm d'Hg avec une bronchorrhée importante. Le score de Glasgow de la patiente était de 3. Les réflexes tendineux et du tronc cérébral étaient absents et les pupilles en myosis. L'activité des pseudo-cholinestérasés était de 247 UI/L (valeurs normales : 3500 à 8000 UI/L).

Au deuxième jour, le syndrome cholinergique était encore présent avec l'apparition de diarrhées et de fasciculations. L'évolution était favorable surtout sur le plan neurologique.

Au troisième jour, la patiente a repris conscience mais a présenté des confusions et un état de délire.

Le syndrome cholinergique s'est estompé progressivement jusqu'à disparaître selon l'ordre suivant : bradycardie, sudation, fasciculations, myosis, diarrhées.

Les résultats des analyses toxicologiques sont présentés dans le Tableau 43.

La patiente a été extubée à H44 et sa sortie s'est faite à J5.

Tableau 43 : concentrations sériques et urinaires d'aldicarbe chez la patiente intoxiquée

Horaire de prélèvement de l'admission	Concentration sérique d'aldicarbe (mg/L)	Concentration urinaire d'aldicarbe (mg/L)
H0	3,11	5,54
H2,5	3,08	/
H3,5	3,22	/
H4,5	2,74	4,80
H5,5	1,97	/
H6,5	2,29	/
H7,5	1,68	/
H8,5	1,71	/
H9,5	1,47	/
H10,5	0,88	/
H13,5	0,53	/
H16,5	0,32	/
H19,5	0,29	/
H22,5	0,33	/
H25,5	0,35	5,57
H31,5	0,07	6,95
H37,5	0,24	5,79
H44	0,12	/
H49,5	/	3,29
H61,5	0,10	3,29
H73,5	<LDD soit 0,05	/
H79,5	<LDD soit 0,05	0,63

Carbofuran :

Référence n°1 : Goullé et al. 2000

Une femme de 35 ans a été hospitalisée après l'ingestion volontaire de Curater®, un insecticide à base de carbofuran (5 %). La patiente a été découverte par son entourage en crise convulsive généralisée. Lors de son admission à l'hôpital, elle était en détresse respiratoire et a dû être intubée en urgence. Elle était alors en coma avec un score de Glasgow de 3. Le tableau clinique était dominé par un syndrome nicotinique avec des myoclonies diffuses et une encéphalopathie convulsivante. L'activité des cholinestérases plasmatiques était diminuée : 2139 UI/L (valeurs normales comprises entre 4300 et 11200 UI/L). L'évolution, d'abord marquée par la reprise de convulsions généralisées fut ensuite favorable. A J2, l'ensemble du tableau cholinergique avait disparu.

Les auteurs ont mis en évidence, dans des prélèvements sériques, 4,7 mg/L de carbofuran à l'admission et 3,0 mg/L le lendemain.

Référence n°2 : Dumestre-Toulet et al. 2000

Un ouvrier viticole de 34 ans a été découvert, mort, dans son lit. Des cristaux bleus rappelant du sulfate de cuivre ont été retrouvés au pied du lit. A l'autopsie, le médecin a noté un écoulement buccal blanc spumeux, une congestion pulmonaire intense et une abrasion de la muqueuse gastrique.

Les analyses toxicologiques ont mis en évidence du carbofuran à la concentration de 4,60 mg/L dans le sang et de 1,82 mg/L dans les urines.

Référence n°3 : Klys et al. 1989

Une femme de 17 ans enceinte de 18 semaines a ingéré, volontairement, du carbofuran. La patiente a été accueillie dans un hôpital 2 heures après l'ingestion. A son admission, elle était inconsciente et elle présentait des signes d'œdème pulmonaire aigu. La mesure de l'activité acétylcholinestérasique était de 1700 UI (valeurs normales comprises entre 3500 et 8000 UI) et celle de l'activité cholinestérasique sérique était de 15 UI (valeurs normales comprises entre de 25 et 55 UI). Le fœtus est mort, et il n'a pas été noté de complications chez la mère (J7).

Les analyses toxicologiques ont mis en évidence du carbofuran dans le sang de la mère prélevé 9 heures après l'ingestion, à la concentration de 2,6 mg/L. Ce pesticide a été quantifié dans le foie du fœtus à 2,5 µg/g.

Référence n°4 : Ferslew et al. 1992

Le corps sans vie d'un homme de 26 ans a été retrouvé sur un chemin. Une bouteille de Furadan 4F® (carbofuran à 44,9 %) dans laquelle il manquait 345 mL de produit, a été retrouvée près du corps. Un examen visuel a révélé du carbofuran dans le nez et près de la bouche, mais aussi sur les mains et les vêtements de la victime. Le pesticide était aussi présent dans l'oropharynx et sur sa langue sans signes d'hémorragies ou d'ulcération. Un angiome veineux dans le lobe temporal a été découvert ainsi qu'une légère stéatose hépatique.

Il a été mis en évidence 29,3 mg/L de carbofuran dans le sang *post-mortem*. Les 345 mL de formulation manquants représentaient environ 155 g de carbofuran (soit 1600 mg/kg de masse corporelle avec une DL50 orale chez l'homme de 11 mg/kg). Il a été retrouvé 50,6 g de carbofuran dans le contenu gastrique. L'activité des cholinestérasés a été mesurée dans plusieurs matrices : plasma, 245 U/L (valeurs normales : 1700 à 4100 U/L) ; sérum, 208 U/L (valeurs normales : 3100 à 7700 U/L) ; sang total, 297 U/L (valeurs normales : 3300 à 5500 U/L) ; érythrocytes, 58 U/L (valeurs normales : 4400 à 8200 U/L) ; « humeur vitrée, 7 U/L (valeurs normales : 15 à 163 U/L) ; bile, 148 U/L (valeurs normales : 297 à 891 U/L) ».

Référence n°5 : Ameno et al. 2001

Il a été rapporté dans cette publication, 4 cas de décès imputables au carbofuran par suicide. Il a été décrit des concentrations sanguines de carbofuran de 0,32 ; 4,0 ; 10,0 et 11,6 mg/L chez ces 4 victimes.

Méthomyl :

Référence n°1 : Tsatsakis et al. 2001 a

Un agriculteur de 60 ans a été retrouvé en état comateux dans une serre suite à l'application professionnelle de méthomyl.

A l'arrivée de l'équipe médicale, le patient a été intubé. Il présentait un score de Glasgow de 3, un état de choc (pression artérielle 80/50 mm d'Hg) et une tachycardie à 100 batt/mn.

A son admission à l'hôpital, le patient avait toujours un score de Glasgow de 3, il présentait encore une hypothermie (36°C), un myosis serré, une hypersialorrhée, une hypotonie musculaire avec abolition du réflexe tendineux. Le patient a été ventilé.

L'examen biologique a montré une acidose métabolique (pH=7,21) avec baisse des bicarbonates (15 mmoles/L / valeurs normales : 22-30 mmoles/L, Dieusaert 2005), une hyperglycémie (4,19 g/L / valeurs normales : 0,70-1,05 g/L, Dieusaert 2005), des transaminases élevées (ASAT : 113 UI/L / valeurs normales : 5-40 UI/L et ALAT : 103 UI/L / valeurs normales : 5-45 UI/L, Dieusaert 2005) et une hyperleucocytose (24500 éléments /mm³).

Une dégradation de l'état général a été notée au cours de l'évolution suite à un syndrome inflammatoire systémique suivi d'une défaillance multiviscérale. Le patient est décédé après trois jours d'hospitalisation.

L'activité cholinestérasique plasmatique et les concentrations sanguines de méthomyl, au cours de l'hospitalisation sont données dans le Tableau 44.

Tableau 44 : activité cholinestérasique plasmatique et concentrations sanguines de méthomyl observées à la suite d'une intoxication aiguë

	A l'admission	1 ^{er} jour	2 ^{eme} jour	3 ^{eme} jour
Activité cholinestérasique plasmatique (UI/L)	380	860	2400	3200
Pourcentage d'inhibition (à partir de la valeur basse de référence)	89 %	75 %	31 %	9 %
Concentration sanguine de méthomyl (mg/L)	1,6	0,8	0,6	0,1

Référence n°2 : Hoizey et al. 2008

cf. partie 1.

Référence n°3 : Miazaki et al. 1989

Un couple de septuagénaire a été admis à l'hôpital, approximativement 1 heure après la prise conjointe et volontaire d'une cuillère à café de Lannate® en poudre, un pesticide commercial à base de méthomyl (45 %). Les auteurs ont décrit qu'à l'arrivée du premier témoin sur les lieux de l'intoxication, il y avait une grande quantité de vomissures à proximité du corps du mari et une plus faible quantité à proximité du corps de son épouse.

A l'admission, le mari (79 ans) était inconscient et ne répondait pas au stimulus de la douleur. Sa pression artérielle était à 75/50 mm d'Hg. Une grande quantité de mousse a été trouvée dans ses cavités nasales et buccales. Le patient a été traité par un lavage gastrique suivi par l'administration d'atropine. Du méthomyl a été décelé dans des prélèvements recueillis 28 heures après l'ingestion à des concentrations de 0,2 µg/g d'urine (soit environ 0,2 mg/L) et entre 0,01 et 0,1 µg/g de sang (soit environ entre 0,01 et 0,1 mg/L).

A l'admission, l'épouse (73 ans) était en arrêt cardiorespiratoire et elle présentait un myosis bilatéral. Une récupération d'urgence comprenant une ventilation artificielle, une intubation et un massage cardiaque a été pratiquée avec succès. La patiente a subi un lavage gastrique suivi de l'administration d'atropine. Une hémodialyse a été pratiquée 10 heures après l'ingestion. L'activité cardiaque a pu être récupérée contrairement à la fonction respiratoire. La patiente est décédée 19 heures après l'ingestion. Du méthomyl a été mis en évidence dans le sérum provenant d'un sang prélevé à l'admission (soit 1 heure après la prise) à la concentration de 44 µg/g (soit environ 44 mg/L). Dans un prélèvement sanguin *post-mortem* (autopsie effectuée 11 heures après le décès), il a été décelé 0,2 µg de méthomyl par g (soit environ 0,2 mg/L).

Pirimicarbe :

Référence n°1 : Hoffmann et al. 2008

Après l'ingestion volontaire d'une quantité inconnue de pirimicarbe, un homme de 68 ans a été admis dans un service de réanimation. Les signes cholinergiques étaient présents : myosis, rhinorrhée, somnolence, fasciculations et crises. Le patient a été intubé et ventilé pour une hypoxémie et il a pu quitter l'hôpital au bout d'une semaine. Dans un prélèvement plasmatique recueilli 6 heures après l'admission, l'activité des butyrylcholinestérases n'était que de 10 % de la valeur normale. Cette activité est redevenue normale 26 heures après l'admission.

Le pirimicarbe était présent à la concentration de 41 mg/L dans les urines, 75 mg/L dans le plasma (provenant de sang prélevé 6 heures après l'admission) et 960 mg/L dans le liquide gastrique. Lors de cette intoxication, une étude cinétique a été faite : il n'a pas été décelé de pirimicarbe dans le plasma, 24 heures après l'admission (temps entre l'intoxication et l'admission inconnu) (LDD = 10 µg/L). Enfin la t_{1/2} d'élimination plasmatique a été calculée à 3,8 heures (cinétique d'ordre 1).

Sous-partie 3 : organochlorés

Endosulfan :

Référence n°1 : Eyer et al. 2004

Cas n°1 : un homme alcoolique de 36 ans a ingéré volontairement 500 mL de Thiodan 35® contenant 180 g d'endosulfan. Il a été pris de vomissements lors de son transfert à l'hôpital. A son admission, il était dans le coma. Il a développé des convulsions répétées, puis a été intubé et ventilé.

Au cours de son hospitalisation, les paramètres biologiques ont montré une thrombopénie, une acidose lactique, une éthanolémie à 3 g/L, une hypernatrémie (164-176 mmoles/L, valeurs normales : 137-143 mmoles/L, Dieusaert 2005), une créatine phosphokinase élevée (jusqu'à 518 U/L, valeurs normales : 20-300 UI/L, Dieusaert 2005), une élévation modérée des transaminases [ASAT 101 U/L (valeurs normales : 5-40 UI/L, Dieusaert 2005), ALAT 61 U/L (valeurs normales : 5-45 UI/L, Dieusaert 2005) à J1] et une insuffisance rénale (créatinine à 0,044 g/L à J7, valeurs normales : 0,004-0,013 g/L, Dieusaert 2005).

L'état du patient s'est aggravé avec l'apparition de troubles neurologiques marqués par une anisocorie et une mydriase non réactive à la lumière. Il a ensuite développé une pancréatite et une insuffisance rénale à J5.

Le décès est survenu au 10^{ème} jour, à la suite d'une insuffisance multiviscérale.

L'autopsie a montré un œdème cérébral, un syndrome de détresse respiratoire, une stéatose hépatique avec des signes de cholestase, une fibrose pancréatique, un choc rénal et une hyperplasie médullaire avec des signes de régénération.

Les auteurs ont mis en évidence de l'α et du β endosulfan dans du sérum à la concentration de 0,15 mg/L (somme des deux isomères), environ 1 heure après l'ingestion ; 0,86 mg/L (Cmax), environ 24 heures après l'ingestion et 0,10 mg/L, environ 67 heures après l'ingestion.

Cas n°2 : une femme de 50 ans, avec des antécédents psychiatriques, a ingéré 35 mL d'une solution contenant 12,3 g d'endosulfan. Par la suite, elle a été prise de vomissements et de convulsions. Elle a été intubée et ventilée. Elle a présenté une bradyarythmie cardiaque. Son état hémodynamique était stable. Les paramètres biologiques ont montré une hypokaliémie (2,8 mmoles/L à J1, valeurs normales : 3,8-4,9 mmoles/L, Dieusaert 2005), une créatine phosphokinase très élevée (3150 à J3, valeurs normales : 20-300 UI/L, Dieusaert 2005), une élévation de la troponine T (0,48 ng/mL).

Elle a présenté ensuite une tachycardie et une hypotension sévère qui a bien répondu au traitement. La patiente a été extubée à J3. L'échographie cardiaque a montré une insuffisance myocardique sévère sans anomalie au niveau de la pression artérielle pulmonaire et une absence d'épanchement péricardique. Un épisode d'œdème pulmonaire a été noté.

A J5, l'échographie cardiaque a montré une amélioration de la fonction myocardique. Il a été noté, le même jour, une hypertension artérielle pulmonaire, un épanchement pleural gauche et un épanchement péricardique.

A J9, en plus de l'amélioration progressive de la fonction myocardique, il a été noté la disparition de l'hypertension artérielle pulmonaire et des épanchements péricardique et pleural. Un syndrome psychotique transitoire de 2 jours a été observé après l'extubation.

Les auteurs ont mis en évidence de l'α et du β endosulfan dans du sérum à la concentration de 0,085 mg/L (somme des deux isomères), environ 17 heures après l'ingestion ; 0,12 mg/L (concentration maximale observée), environ 22 heures après l'ingestion et 0,025 mg/L, 36 heures après l'ingestion.

Référence n°2 : Blanco-Coronado et al. 1992

Six cas d'intoxication par l'endosulfan ont été rapportés (3 hommes et 3 femmes).

Le 1^{er} cas (1) a ingéré volontairement de l'endosulfan, et était asymptomatique à son admission.

Les autres cas (2, 3, 4, 5 et 6) sont des membres d'une même famille qui ont ingéré accidentellement un gâteau contaminé par le pesticide.

Il a été noté, dans tous les cas, des nausées, des vomissements, des céphalées, des vertiges et des convulsions tonico-cloniques. Une acidose métabolique a été notée chez les 6 patients avec un trou anionique important et une hyperglycémie.

Le taux de plaquettes, normale à l'admission, s'est abaissé après 4 heures dans 4 cas (1, 2, 5 et 6) et une thrombopénie a été notée chez le patient 1.

12 à 24 heures après l'admission, 3 patients (1, 3, 5) ont développé une hypersalivation, de la fièvre, une leucocytose, une élévation du gradient artéro-alvéolaire en oxygène et une infiltration pulmonaire.

5 patients (1, 2, 3, 5, 6) ont bénéficié d'une ventilation mécanique ; une trachéotomie a été réalisée pour une intubation prolongée chez le cas n°5.

Chez la patiente 6, l'évolution fut défavorable avec l'apparition d'une insuffisance rénale aiguë, une élévation des transaminases, une coagulation intravasculaire disséminée, une thrombose de l'artère pulmonaire et de l'aorte, et un choc cardiogénique. Le décès est survenu après 8 jours d'hospitalisation.

Les concentrations de la somme des 2 isomères dans des prélèvements lors de l'admission des patients 1 à 6 sont données dans le Tableau 45 :

Tableau 45 : concentration de la somme des isomères dans des prélèvements urinaires et sanguins d'admission des 6 patients de l'étude

Patient	Concentrations en isomères $\alpha + \beta$ (mg/L)	
	Sang	Urine
1	0,29	0,07
2	0,57	/
3	0,29	/
4	0,67	0,10
5	0,60	2,95
6	2,85	3,00

Référence n°3 : Mounier et al. 2007

3 cas d'intoxication volontaire par ingestion d'endosulfan ont été rapportés, dont 2 mortels. Avant l'admission à l'hôpital, il a été noté chez les 3 victimes, une instabilité hémodynamique, une symptomatologie neurologique, un syndrome muscarinique avec hypersalivation, un encombrement bronchique et une bradycardie. Un état de mal épileptique avec cyanose a été noté, associé à de nombreuses extrasystoles ventriculaires conduisant à des arrêts cardiorespiratoires à répétition par asystolie ou fibrillation ventriculaire. Les patients ont été intubés et ventilés. L'état hémodynamique s'étant aggravé rapidement, un remplissage vasculaire et un traitement par les catécholamines ont été nécessaires.

A l'admission, la recherche de toxique dans le liquide du lavage gastrique (test de Fujiwara-Ross) a révélé la présence des dérivés chlorés.

Sur le plan hémodynamique, le patient 1 était stable, tandis que sur le plan respiratoire, il a présenté un syndrome de détresse respiratoire aigu sévère.

Seul le patient 2 ne présentait pas de défaillance sur le plan hémodynamique.

Le patient 3 a présenté une instabilité hémodynamique progressivement croissante.

Les paramètres biologiques ont montré une coagulation intravasculaire disséminée majeure, une insuffisance hépatocellulaire, une rhabdomyolyse intense et une insuffisance rénale.

Le patient 1 est décédé à H24 et le patient 3 à H36, dans un tableau d'une défaillance multiviscérale.

Le patient 2 a eu une évolution favorable, il est sorti à J15 sans séquelles rénales, mais présentait des troubles neurologiques à 6 mois : asthénie, tremblements fins des extrémités, épisodes d'amnésies rétrogrades et ralentissement psychomoteur modéré.

Référence n°4 : Lacassie et al. 2001

Un homme de 39 ans, dépressif chronique et tentant de se suicider, a ingéré une quantité inconnue de pesticide. A son admission aux urgences, il était conscient et a avoué avoir ingéré un mélange de pesticides organophosphorés et organochlorés. L'examen pratiqué a montré un état cardiovasculaire et respiratoire normal. Il a été noté une activité hypercholinergique avec une sudation et un myosis. De brèves convulsions tonico-cloniques sont apparues dans les minutes qui ont suivi. Malgré des traitements, le syndrome cholinergique et les crises ont perduré. Le patient a alors développé des crises convulsives généralisées avec une tachycardie et une fibrillation ventriculaire. Il est décédé quelques heures plus tard.

Les auteurs n'ont pas mis en évidence de pesticides organophosphorés (parmi une liste de 29 molécules) dans un sérum. En revanche, ils ont mis en évidence de l' α et du β endosulfan à des concentrations respectives de 6,5 et 1,3 mg/L de sérum.

Sous-partie 4 : acides phénoxyalcanoïques et dérivés

Avant propos : dans la mesure où plusieurs formulations commerciales font appel à plus d'un principe actif à base d'acides phénoxyalcanoïques et dérivés, nous n'avons pas pu procéder à une présentation de ces intoxications par produit.

Référence n°1 : Canal et al. 2001

Une femme de 44 ans a été admise en Service de Réanimation à la suite d'une tentative d'autolyse par absorption d'un flacon de 250 mL d'herbicide (« Gamme KB JARDIN ») contenant du 2,4-D. Elle présentait de graves troubles électrolytiques et hémodynamiques qui ont nécessité l'utilisation d'amines vasopressives ainsi qu'une hémodialyse.

Les auteurs ont décrits les concentrations de 2,4-D suivantes : sérum : J1 : 156 mg/L ; J4 : 66 mg/L ; J11 : 20 mg/L et J19 : 0,37 mg/L. Urines aux mêmes jours de prélèvements : 31 mg/L ; 7 mg/L ; 22 mg/L et 0,7 mg/L.

En complément de ce résumé, nous apportons quelques informations concernant ce dossier traité entre autre dans notre service et qui a fait l'objet d'un rapport de DIU de Toxicologie Industrielle et Environnementale : à la prise en charge de la patiente par le SMUR, son coma était sévère, côté à 6 sur l'échelle de Glasgow. La patiente a été intubée et ventilée. A son arrivée aux urgences, il a été noté une mydriase bilatérale, une acidose métabolique, une aggravation du coma et un élargissement du complexe QRS. La patiente a alors été admise en Service de Réanimation où elle est restée ventilée.

La radiographie pulmonaire a montré un aspect de pneumopathie. Le coma était hypotonique, aréflexique. Une mydriase bilatérale a été identifiée.

Par la suite, il a été noté une brutale dégradation avec la survenue d'un collapsus cardiovasculaire. Une endoscopie a révélé une ulcération bronchique due à l'inhalation de l'herbicide. Une gastroscopie a révélé un ulcère au niveau de l'œsophage et de l'estomac.

Sur le plan biologique, il a été noté une hyperkaliémie (7 mmoles/L), une hyperuricémie, une créatininémie augmentée, des bicarbonates abaissés (16 mmoles/L) et une augmentation de l'acide lactique (7,4 mmoles/L au lieu de 0,34-0,78). La patiente était en acidose métabolique avec un pH à 7,24. Au niveau enzymatique, la lactate deshydrogénase ainsi que la créatine phosphokinase étaient augmentées.

Référence n°2 : Ganière-Monteil et al. 2000

A la suite d'une intoxication aiguë par la Désormone®, un herbicide à base de 2,4-D et de dichlorprop, un homme de 51 ans a été pris de vomissements et de céphalées. A son admission à l'hôpital, le patient était en coma réactif avec un score de Glasgow de 8. Son état s'est dégradé rapidement, associant hypotonie, aréflexie généralisée, myosis, score de Glasgow à 3, hyperthermie (39,9°C), tachycardie, instabilité hémodynamique, acidose métabolique (pH de 7,2) et insuffisance rénale avec rhabdomyolyse. Le patient est décédé 40 heures après son admission à l'hôpital et 24 heures après son entrée en réanimation. Le décès est survenu à la suite de troubles du rythme cardiaque secondaires à une hyperkaliémie majeure (7,2 mmoles/L).

Dans un échantillon de sang prélevé 24 heures après l'intoxication, les analyses toxicologiques ont mis en évidence 175 mg/L de dichlorprop et 377 mg/L de 2,4-D.

Référence n°3 : Ganière-Monteil et al. 2001

Une femme de 47 ans a ingéré environ 225 mL d'un « désherbant Auchan », soit 12 g de dichlorprop, 12 g de 2,4-MCPA et 21 g de sulfosate. A l'arrivée du SAMU 1 heure plus tard, la patiente était en coma avec un score de Glasgow de 3, en arrêt cardiorespiratoire et elle présentait une mydriase bilatérale. Elle a été intubée et ventilée. Un état hémodynamique satisfaisant a été restauré au bout de 45 minutes. A son admission en réanimation, le coma a persisté. Le pH sanguin était de 7,29, les bicarbonates à 13,5 mmoles/L (valeurs normales : 22-30 mmoles/L, Dieusaert 2005) et la créatininémie à 114 µmoles/L (valeurs normales : 50-100 µmoles/L, Dieusaert 2005). Une diurèse alcaline a été instaurée. Des clonies de la face sont apparues 10 heures après l'ingestion, suivies d'un état de mal convulsif. A J2, le coma aréactif persistait. A J3, un scanner cérébral a montré un œdème diffus, une compression du mésencéphale et du tronc cérébral. La patiente est décédée 72 heures après l'ingestion.

Les concentrations plasmatiques mises en évidence étaient de 283 mg/L et 246 mg/L respectivement pour le dichlorprop et le 2,4-MCPA, 5 heures après l'ingestion. 11h30 après l'ingestion, elles étaient respectivement de 382 mg/L et 324 mg/L avant d'atteindre des valeurs voisines de 50 mg/L, 40 heures après l'intoxication.

Référence n°4 : Blanchet et al. 2000

Un homme de 88 ans a été retrouvé inconscient avec, à ses côtés, un flacon vide de Lonpar®, un herbicide à base de 2,4-D (150 g/L), de 2,4-MCPA (175 g/L) et de clopyralid (pas de concentration mentionnée). A l'arrivée du SMUR, le patient présentait un coma avec un score de Glasgow de 3, un myosis bilatéral et une pneumopathie d'inhalation. La pression artérielle systolique était à 80 mm d'Hg et le pouls à 90 batt/min (rythme sinusal, QRS fins). Le patient a été intubé, ventilé et a reçu un substitut de plasma (Plasmion®) et 200 mmoles de bicarbonates. Le bilan biologique a montré, 2 heures plus tard, un pH à 7,43. Une oligoanurie a été observée et la créatininémie s'est élevée à 278 µmoles/L (valeur normales : 65-120 µmoles/L), 18 heures après l'admission. Le patient n'a finalement pas survécu à cette intoxication.

Les auteurs ont mis en évidence des concentrations plasmatiques de 2,4-D et de 2,4-MCPA respectivement égales à 700 et 750 mg/L, à l'admission en réanimation et à 370 et 340 mg/L au moment du décès. Les concentrations urinaires avant l'effondrement de la diurèse étaient égales à 420 et 310 mg/L et étaient équivalentes au moment du décès (440 et 310 mg/L).

Référence n°5 : Turcant et al. 2006

Cette étude a recensé et classé des cas d'intoxications par les acides phénoxyalcanoïques et dérivés. Chaque cas a été évalué selon les 5 classes (0 à 4) du score de gravité clinique PSS (Poison Severity Score). Le Tableau 46 des concentrations en herbicides en fonction du PSS a été fait sur la somme des concentrations sanguines de chaque principe actif (les formulations commerciales possédant parfois plus d'un principe actif). Il semble qu'aucune relation évidente n'apparaisse. Toutefois, les concentrations sommes associées à une gravité 0 semblent plus faibles avec une moyenne de 157 ± 134 mg/L (écart type) et ne dépassent pas 350 mg/L. La dispersion des concentrations sommes (70 à 1110 mg/L) pour le score de gravité 1 peut dépendre de la toxicité de l'herbicide impliqué, mais aussi du délai entre l'intoxication et la prise en charge. Par exemple, la concentration somme à 1110 mg/L correspond à du mécoprop à 870 mg/L et à du 2,4-D à 240 mg/L ; avec une prise en charge en 2 heures. Dans les cas les plus graves, des concentrations sommes supérieures à 500 mg/L sont habituellement observées.

Tableau 46 : concentrations des différents acides phénoxyalcanoïques et apparentés en fonction du score de gravité (PSS)

PSS	Concentration totale Moyenne (écart type)	Intervalle de concentrations	Nombre de cas
0	157 mg/L (134)	11-250 mg/L	9
1	514 mg/L (306)	70-1110 mg/L	12
2	867 mg/L (273)	674-1060 mg/L	2
4	844 mg/L (525)	529-1450 mg/L	4

Les cas mortels ont en commun des doses supposées ingérées importantes, une acidose métabolique modérée, des troubles de la conscience très prononcés et un état de choc. Les décès survenus en 12 à 72 heures sont pour la plupart liés à un état de choc post-anoxique.

Sous partie 5 : pyréthrinoïdes de synthèse

Avant propos : dans la mesure où dans plusieurs dossiers d'intoxication, nous n'avons pas eu connaissance du principe actif (de type pyréthrinoïde de synthèse) présent dans la formulation responsable de l'intoxication, nous n'avons pas pu procéder à une présentation de ces cas d'intoxications par molécule.

Référence n°1 : Garcia-Repetto et al. 1998

Les auteurs ont mis en évidence 27 et 32 mg/L de cyperméthrine dans du sang à la suite de 2 intoxications mortelles par de la cyperméthrine.

Référence n°2 : Cage et al. 1998

En cas d'exposition cutanée à des pyréthrinoïdes de synthèse, le prurit semble être le symptôme le plus fréquemment décrit.

Au niveau oculaire, il a été décrit de légères irritations de l'œil, des conjonctivites et des sensations de brûlures.

Après inhalation, des irritations du système respiratoire ont été rapportées. Une augmentation des sécrétions nasales, une oppression thoracique avec une toux sévère, des éternuements, et des rhinorrhées ont aussi été décrites.

Après ingestion, les signes cliniques observés dans les premières minutes sont : des nausées, des vomissements et des douleurs abdominales. Dans un cas d'ingestion de 900 mL de deltaméthrine (concentration non précisée), il a été décrit une érosion gastrique avec une hématurie. Dans un autre cas d'ingestion accidentelle de perméthrine/pyrèthres en aérosol, une sensation de brûlures est apparue plusieurs heures après le contact. Un cas de décès a été rapporté chez un patient qui est devenu comateux dans les 10 heures suivant l'ingestion de 30 mL de deltaméthrine et qui est décédé des suites d'une pneumopathie d'inhalation compliquée par une insuffisance rénale.

Sur le plan neurotoxique et dans une étude portant sur 573 cas d'intoxication aiguë aux pyréthrinoïdes de synthèse, il a été décrit des vertiges (61 % des cas), des maux de tête (45 % des cas), de la fatigue (26 % des cas), une hyper salivation (20 % des cas) et une vision trouble (7 % des cas). Dans des cas d'intoxication sévères peuvent se rajouter des fasciculations des muscles des membres, un coma et des convulsions. Les convulsions seraient la cause du décès dans 4 cas sur 7 parmi les 573 cas.

Quelques cas plus détaillés ont été décrits :

- Une fillette de 4 ans a été retrouvée inconsciente moins de 20 minutes après l'ingestion d'environ 2 mg/kg de deltaméthrine. Son état s'est normalisé quelques heures plus tard.
- A la suite d'une tentative de suicide par l'ingestion de 30 mL de deltaméthrine à 2,5 %, une femme de 21 ans a présenté des maux de tête et des fasciculations musculaires dans les 5 heures faisant suite à la prise. 8 heures plus tard, la patiente a présenté des convulsions qui ont persisté pendant deux semaines. La patiente a quitté l'hôpital après 21 jours.
- Une femme de 25 ans qui a vaporisé de la deltaméthrine (dilution au 1/9000^{ème} de 2,5 %) pendant 3 jours, sans protection et qui avait des vêtements imbibés de formulation, a présenté des brûlures, des picotements sur les joues en association avec des maux de tête, des vomissements, des fasciculations des muscles des membres et des convulsions. Elle est retournée à son domicile après 4 semaines.

Référence n°3 : Gotoh et al. 1998

Un homme de 59 ans, dépressif et insuffisant rénal, a ingéré environ 600 mL d'une solution de perméthrine à 20 % (soit 143 g de principe actif) pour mettre fin à ses jours. Le patient a été découvert inconscient, et avait dû, au préalable, être pris de vomissements.

A l'arrivée des secours, 40 minutes environ après l'ingestion, son score de Glasgow était de 11, la pression artérielle, le pouls et le rythme respiratoire étaient normaux.

A son admission à l'hôpital, 1 heure environ après l'ingestion, son score de Glasgow était de 6 avec un état cardiorespiratoire normal. Il a présenté une diarrhée liquide blanchâtre et une sécrétion oronasale dont l'odeur et la couleur correspondaient à la formulation à base de perméthrine. Le réflexe tendineux profond ainsi que l'examen abdominal et cardiaque étaient normaux. Le patient a été intubé.

Les paramètres biologiques sanguins ont montré une acidose métabolique (pH 7,26), une leucocytose ($22,2 \times 10^3 / \text{mm}^3$), une créatinine à 0,044 g/L (valeurs normales : 0,007-0,013 g/L) et une kaliémie à 5,1 mmoles/L. L'extubation a été réalisée 17 heures après l'admission devant l'amélioration de son état clinique et biologique.

Le patient est sorti de l'hôpital après 12 jours, sans complication majeure.

La perméthrine a été quantifiée à 1,81 g/L dans le liquide de rinçage gastrique (environ 5 L), qui contenait donc 9 g de perméthrine sur les 143 g estimés. A l'admission, il a été mis en évidence 214 µg/L de perméthrine (isomère trans : 96 µg/L, isomère cis : 118 µg/L) dans le sang. 3 heures plus tard, cette concentration était de 868 µg/L (isomère trans : 253 µg/L, isomère cis : 615 µg/L). Par la suite, les concentrations ont diminué, l'isomère trans étant éliminé du sang plus rapidement que l'isomère cis : l'isomère trans a été détectable pendant 25 heures, tandis que l'isomère cis était toujours détectable à J10.

Sous-partie 6 : autres molécules

Alachlore :

Référence n°1 : Lo et al. 2008

Les auteurs ont rapporté des cas d'intoxications à l'alachlore (n=63) et au butachlor (n=70), à Taïwan, entre 1986 et 2007. 90 % des intoxications par l'alachlore l'ont été par ingestion. 17 % des 63 intoxications étaient asymptomatiques, 63 % légères, 13 % modérées, 2 % majeures et 5 % mortelles. Des symptômes gastrointestinaux ont été décrits dans 40 % des cas (dont nausées, vomissements, douleurs abdominales et diarrhées), nerveux dans 27 % des cas (dont somnolence, faiblesse, confusion, agitation, crise et coma), cardiovasculaires dans 16 % des cas (dont hypotension, hypertension, bradycardie, tachyarythmie), respiratoires dans 14 % des cas (dont dyspnée et hypoxie), muqueux et cutanés dans 16 % des cas. D'autres symptômes ont été décrits dans 29 % des cas, avec parmi eux, vertige, mydriase/myosis, salivation, diaphorèse, fièvre, rhabdomyolyse, hyponatrémie, incontinence, analyse d'urines anormale, activités enzymatiques hépatiques anormales et leucocytose.

Référence n°2 : Sanderson et al. 1995

Il a été retrouvé, dans des urines de travailleurs exposés à l'alachlore, jusqu'à 25 mg/L de métabolites de l'alachlore (exprimés en équivalent alachlore avec une méthode d'analyse immunochimique de type ELISA). Les métabolites de l'alachlore, hydrolysés en milieu alcalin en 2,6-diéthylaniline et dosés sous cette dernière forme, ont été mis en évidence à la concentration maximale de 2,87 mg/L avec une méthode HPLC. Les auteurs ont précisé qu'en moyenne, les résultats en ELISA étaient 91 % plus élevés que les résultats en HPLC. Cette différence serait due à la plus grande affinité des anticorps antialachlore pour les métabolites que pour le produit parent, et au fait que d'autres herbicides comme le metolachlor, peuvent réagir avec les anticorps antialachlore en ELISA.

Référence n°3 : Driskell et al. 1996

Dans cette étude, les auteurs ont présenté des concentrations de 2,6-diéthylaniline (DEA) dans des urines d'individus exposés (pas d'information décrite sur le type d'exposition) après une hydrolyse basique. Cette hydrolyse a pour but de dégrader les métabolites de l'alachlore en DEA. Dans 4 échantillons urinaires, il a été retrouvé entre 126 et 1160 µg/L de DEA. En outre, les auteurs ont précisé que l'alachlore mercapturate représentait entre 25 et 62 % de la concentration en DEA obtenue après hydrolyse.

Référence n°4 : Coleman et al. 1999

Les auteurs ont mis en évidence que les microsomes hépatiques humains métabolisaient l'alachlore en 2-chloro-N-[2,6-diéthylphényl]acétamide (CDEPA) puis en 2,6-diéthylaniline.

Diuron :

Référence n°1 : Van Boven et al. 1990

cf. partie 1 de la thèse.

En plus de ce qui a déjà été décrit, les auteurs ont rapporté un état comateux à l'admission aux urgences avec une activité cholinestérasique très effondrée en raison de l'ingestion concomitante de parathion.

Référence n°2 : Verheij et al. 1989

cf. partie 1 de la thèse.

En plus de ce qui a déjà été décrit, les auteurs ont rapporté une sédation sévère précédant le décès, comme symptôme majeur de l'intoxication.

Glyphosate :

Référence n°1 : Lee et al. 2000

Des signes cliniques ont été décrits à la suite de 131 cas d'intoxication aiguë par le glyphosate. Parmi ces cas, 11 décès ont été rapportés, tous par suicide. Dans la population des personnes ayant survécu, 87,5 % des cas correspondaient à une tentative de suicide. Les symptômes les plus fréquemment rencontrés étaient les suivants : maux de gorge (79,5 %), nausées et vomissements (73,8 %). Les principaux paramètres biologiques perturbés étaient les suivants : leucocytose (68 %), baisse des bicarbonates (48,1 %) et acidose (35,8 %). L'acidose était présente dans 82 % des cas mortels.

Les signes cliniques et les facteurs associés à une mauvaise évolution et une mortalité précoce étaient : une détresse respiratoire, un œdème pulmonaire aigu, un syndrome dépressif respiratoire aigu nécessitant une intubation, un choc cardiovasculaire, une altération de la conscience, une radiographie thoracique anormale, une insuffisance rénale nécessitant une hémodialyse, une quantité ingérée de produit commercial supérieure à 200 mL et une hyperkaliémie.

Référence n°2 : Baselt 2004

L'auteur a décrit des effets toxiques du glyphosate : érosion de la muqueuse du tractus gastro-intestinal, hypotension artérielle, œdème pulmonaire aigu, leucocytose, acidose métabolique, fièvre et insuffisance rénale. Pour l'auteur, les effets corrosifs seraient expliqués en partie par le surfactant présent dans la formulation, notamment la polyoxyéthylènediamine.

R.C. Baselt a rapporté dans des cas d'intoxications aiguës, des concentrations plasmatiques de glyphosate comprises entre 7,3 et 96 mg/L et des concentrations urinaires comprises entre 16 et 15100 mg/L. Dans des cas mortels, les concentrations rapportées étaient de 11200 mg/L d'urine (1 cas) et comprises entre 400 et 1000 mg/L de sang (3 cas).

Référence n°3 : Bradberry et al. 2004

L'ingestion d'un volume supérieur à 85 mL d'une formulation commerciale de glyphosate peut être à l'origine d'une toxicité significative. L'effet corrosif du tractus gastro-intestinal, des douleurs à la gorge, une épigastralgie et une dysphagie sont les symptômes les plus fréquemment rencontrés. Dans les cas sévères, il a été rapporté : une altération de la fonction rénale et hépatique, une détresse respiratoire, une altération de la conscience, un œdème aigu du poumon, une infiltration radiologique thoracique, un choc cardiovasculaire, une arythmie cardiaque, une acidose métabolique, une hyperkaliémie, une insuffisance rénale nécessitant une hémodialyse. Dans les cas critiques, il a été observé une bradycardie et une arythmie ventriculaire.

L'exposition cutanée peut donner des irritations et des dermatites photo allergiques de contact.
L'inhalation, qui est une voie mineure d'exposition peut donner une irritation nasale ou orale, une dysgueusie et une irritation de la gorge.
L'exposition oculaire donne lieu à une conjonctivite bénigne et à une irritation cornéenne superficielle.

Référence n°4 : Hori et al. 2003

Une femme de 58 ans ayant ingéré 100 mL d'un herbicide à base de glyphosate et de glufosinate dans le cadre d'une tentative de suicide, a présenté des vomissements 30 minutes après l'ingestion. A son arrivée à l'hôpital, 8 heures après l'ingestion, elle était consciente. Son diamètre pupillaire, sa pression artérielle et son pouls étaient normaux.

Il a été mis en évidence, à l'admission à l'hôpital, 22,6 mg/L de glyphosate et 0,18 mg/L d'AMPA dans le sérum. A H8 de l'admission, ces concentrations avaient chuté à 4,4 mg de glyphosate /L et 0,03 mg d'AMPA /L.

En raison de multiples régurgitations, les auteurs ont estimé à 9 mL la quantité d'herbicide absorbée, soit à 3,7 g de glyphosate.

Référence n°5 : Cartigny et al. 2004

Quatre cas d'intoxications ont été décrits dans cette étude :

Cas n°1 : Un homme de 40 ans a ingéré environ 20 mL de Roundup® (glyphosate) et une boisson alcoolisée. A son admission à l'hôpital, il présentait des vomissements importants et une ulcération oropharyngée. Les paramètres biologiques ont montré une rhabdomyolyse et une alcoolémie à 1,29 g/L. Le patient a été intubé. Au cours de son hospitalisation, il a présenté des complications cardiaques et pulmonaires. L'évolution a été ensuite favorable et le patient est sorti après un mois. Chez ce patient, il a été décelé les concentrations de glyphosate de 21100 mg/L d'urines, de 507 mg/L de liquide gastrique et de 2030 mg/L de sérum.

Cas n°2 : Un homme de 46 ans a été admis dans un service d'urgences à la suite de l'ingestion de Roundup® (glyphosate). Il a présenté une acidose, une insuffisance rénale ainsi que des troubles circulatoires et ventilatoires de survenue rapide. Les paramètres biologiques ont montré une glycémie à 9,73 mmol/L (valeurs normales : 3,9 à 5,8 mmol/L, Dieusaert 2005), une urémie à 28,34 mmol/L (valeurs normales : 3,0 à 7,5 mmol/L, Dieusaert 2005), une créatinémie à 0,78 mmol/L (valeurs normales : 0,065 à 0,120 mmol/L, Dieusaert 2005) et une lactacidémie à 1,76 mmol/L (valeurs normales : 0,55 à 2,20 mmol/L, Dieusaert 2005).

A l'admission, les analyses toxicologiques ont mis en évidence 6100 mg/L de glyphosate dans l'urine et 1300 mg/L dans le sérum.

Cas n°3 : Un homme a été hospitalisé pendant trois jours à la suite de l'ingestion accidentelle de Roundup® (glyphosate).

Dans des prélèvements datant de l'admission, les auteurs ont quantifié 5750 mg/L de glyphosate dans les urines et 67,6 mg/L dans le sérum.

Cas n°4 : Aucune information n'a été obtenue pour ce cas. Il s'agit d'un décès. Dans un échantillon de sang *post-mortem*, les auteurs ont décrit 321 mg/L de glyphosate.

Référence n°6 : Motojyuku et al. 2008

Un homme de 56 ans a ingéré volontairement 400 mL de Roundup® (glyphosate). Il a été pris en charge dans le service des urgences, 1,5 heure après l'ingestion. L'examen clinique à l'admission a montré un score de Glasgow de 9, une pression systolique à 100 mm d'Hg, une fréquence cardiaque à 96 battements/mn, une fréquence respiratoire à 18 /minute (valeur normale), un diamètre de pupille à 3 mm (valeur normale) et des convulsions. L'examen biologique était normal. Par la suite, le patient a développé un état de choc sévère et a été intubé. L'état de santé du patient s'est amélioré après 15 jours.

Il a été mis en évidence 6645 mg/L de glyphosate et 15,1 mg/L d'AMPA dans un prélèvement sérique du patient.

Référence n°7 : Cartigny et al. 2008

Après l'ingestion de 2 verres de Garryo® (glyphosate à 360 g/L), un homme de 25 ans a présenté des vomissements, des diarrhées, des douleurs abdominales et a été intubé et ventilé. Malgré la survenue d'une insuffisance rénale et d'une rhabdomyolyse, l'évolution a été favorable après deux mois d'hospitalisation. Les auteurs ont mis en évidence des concentrations sériques de glyphosate de 856 mg/L et de 20 mg/L, les sérums provenant de sangs prélevés respectivement le 2^{ème} jour et le 4^{ème} jour d'hospitalisation.

BIBLIOGRAPHIE

Acéphate : <http://www.inchem.org/documents/jmpr/jmpmono/v2005pr02.pdf> page consultée le 06/10/2008.

AFSSA/AFSSE. Evaluation des risques pour la santé humaine liés à une exposition au fipronil. Paris, 2005, 173 pages.
<http://www.afsset.fr/upload/bibliotheque/340998794087221278229621519701/fipronil.pdf> page consultée le 01/12/2008.

Centers for disease control and prevention, Department of health and human services. Third national report on human exposure to environmental chemicals. Atlanta, 2005.
<http://www.cdc.gov/ExposureReport/pdf/thirdreport.pdf>. page consultée le 14/10/2008.

Chlordécone : <http://www.inchem.org/documents/ehc/ehc/ehc43.htm#PartNumber:5> page consultée le 15/10/2008.

Dicofol : http://www.inchem.org/documents/pds/pds/pest81_e.htm#1.5 page consultée le 17/10/2008.

Diméthoate : <http://www.inchem.org/documents/ehc/ehc/ehc90.htm> page consultée le 10/10/2008

Dithianon : <http://www.inchem.org/documents/jmpr/jmpmono/v92pr09.htm> page consultée le 30/06/2008.

Ethoprophos : <http://www.inchem.org/documents/jmpr/jmpmono/v99pr05.htm> page consultée le 28/02/2008.

Ethoxyquin : <http://www.inchem.org/documents/jmpr/jmpmono/v098pr09.htm> page consultée le 29/02/2008.

Etofenprox : <http://www.inchem.org/documents/jmpr/jmpmono/v93pr09.htm>, page consultée le 28/02/2008.

Fenpropimorph : <http://www.inchem.org/documents/jmpr/jmpmono/v94pr07.htm>, page consultée le 29/02/2008.

Imazalil : <http://www.inchem.org/documents/jmpr/jmpmono/v00pr08.htm> page consultée le 12/03/2008.

Methoxyfenozone : http://whqlibdoc.who.int/publications/2004/924166519X_methoxyfenozone.pdf page consultée le 09/07/2008.

Oxamyl : <http://www.inchem.org/documents/jmpr/jmpmono/2002pr11.htm> page consultée le 10/03/2008.

Phorate : <http://www.inchem.org/documents/jmpr/jmpmono/v96pr10.htm> page consultée le 04/07/2008.

Pyrimiphos-méthyl : <http://www.inchem.org/documents/jmpr/jmpmono/v92pr16.htm> consultée le 25/02/2008.

Prochloraz : <http://www.inchem.org/documents/jmpr/jmpmono/v83pr37.htm> page consultée le 18/03/2008.

Procymidone : <http://www.inchem.org/documents/jmpr/jmpmono/v89pr12.htm> page consultée le 17/03/2008.

Pymetrozine : <http://www.epa.gov/opprd001/factsheets/pymetrozine.pdf> page consultée le 17/03/2008.

Pyraclostroline : <http://www.inchem.org/documents/jmpr/jmpmono/v2003pr10.htm> page consultée le 09/07/2008.

Teflubenzuron : <http://www.inchem.org/documents/jmpr/jmpmono/v94pr12.htm> page consultée le 10/03/2008.

Tetrahydroptalimide : <http://www.inchem.org/documents/jmpr/jmpmono/v069pr05.htm>, page consultée le 02/03/2008.

Triadimefon : <http://www.inchem.org/documents/jmpr/jmpmono/v81pr32.htm> page consultée le 14/03/2008.

AARDEMA H., MEERTENS J.H.J.M., LIGTENBERG J.J.M. et al. Organophosphorus pesticide poisoning: cases and developments. *The Netherlands journal of medicine*. 2008, 66, 149-153.

ABE E., DUVERNEUIL C., DE LA GRANDMAISON G. et al. A fatal dichlorvos poisoning: concentrations in biological specimens. *Journal of forensic sciences*. 2008, 53, 997-1000.

ACQUAVELLA J.F., ALEXANDER B.H., MANDEL J.S. et al. Glyphosate biomonitoring for farmers and their families: results from the farm family exposure study. *Environmental health perspectives*. 2004, 112, 321-326.

ADGATE J.L., BARR D.B., CLAYTON C.A. et al. Measurement of children's exposure to pesticides : analysis of urinary metabolite levels in a probability-based samples. *Environmental health perspectives*. 2001, 109, 583-590.

ALEXANDER B.H., MANDEL J.S., BAKER B.A. et al. Biomonitoring of 2,4-dichlorophenoxyacetic acid exposure and dose in farm families. *Environmental health perspectives*. 2007, 115, 370-376.

AL-SAMARRAIE M.S.J., KARINEN R., ROGNUM T. et al. Lethal poisoning with ethiofencarb and ethanol. *Journal of analytical toxicology*. 2009, 33, 389-392.

AMENO K., FUKU C., KINOSHITA H. et al. HPLC quantification of fenitrothion and 3-methyl-4-nitrophenol in biological fluids after prepacked cartridge extraction and its application to a poisoning case. *Journal of liquid chromatography*. 1995, 18, 2123-2131.

AMENO K., LEE S.K., IN S.W. et al. Blood carbofuran concentrations in suicidal ingestion cases. *Forensic science international*. 2001, 116, 59-61.

ANFOSSI P., RONCADA P., STRACCIARI G.L. et al. Toxicokinetics and metabolism of linuron in rabbit: in vivo and in vitro studies. *Xenobiotica*. 1993, 23, 1113-1123.

ANGERER J. et RITTER A. Determination of metabolites in human urine using solid-phase extraction and gas chromatography-mass spectrometry. *Journal of chromatography B*. 1997, 695, 217-226.

APREA C., BETTA A., CATENACCI G. et al. Reference values of urinary ethylenethiourea in four regions of Italy (multicentric study). *The science of the total environment*. 1996, 192, 83-93.

APREA C., SCIARRA G., SARTORELLI P. et al. Environmental and biological monitoring of exposure to mancozeb, ethylenethiourea, and dimethoate during industrial formulation. *Journal of toxicology and environmental health*. 1998, 53, 263-281.

APREA C., COLOSIO C., MAMMONE T. et al. Biological monitoring of pesticide exposure : a review of analytical method. *Journal of chromatography B*. 2002, 769, 191-219.

ARAO T., FUKU C., TAKAESU H. et al. A case of fatal trichlorfon and methidathion poisoning. *Legal medicine*. 2002, 4, 182-186.

ARREBOLA F.J., MARTINEZ-VIDAL J.L., FERNANDEZ-GUTIERREZ A. et al. Monitoring of pyrethroid metabolites in human urine using solid-phase extraction followed by gas chromatography-tandem mass spectrometry. *Analytica chimica acta*. 1999, 401, 45-54.

ARTEBERRY J.D., DURHAM W.F., ELLIOTT J.W. et al. Exposure to parathion. *Archives of environmental health*. 1961, 3, 476-485.

BARR D.B., PANUWET P., NGUYEN J.V. et al. Assessing exposure to atrazine and its metabolites using biomonitoring. *Environmental health perspectives*. 2007, 115, 1474-1478.

BASELT R.C. *Disposition of toxic drugs and chemicals in man*. 7ème édition. Biomedical publications. Foster City, CA. 2004.

BASELT R.C. *Disposition of toxic drugs and chemicals in man*. 8ème édition. Biomedical publications. Foster City, CA. 2008.

BECKER K., KAUS S., KRAUSE C. et al. German environmental survey (GerES III): environmental pollutants in blood of the German population. *International journal of hygiene and environmental health*. 2002, 205, 297-308.

BEIKE J., ORTMANN C., MEINERS T. et al. LC-MS determination of oxydemeton-methyl and its main metabolite demeton-s-methylsulfon in biological specimens-application to a forensic case. *Journal of analytical toxicology*. 2002, 26, 308-312.

BESNARD T., SADEG N., RICART N. et al. Détermination sérique de la crimidine par CLHP/ES/SM chez un patient ayant ingéré un « souricide foudroyant ». *Acta clinica belgica, supplement 1*. 2002, 57, 8-11.

BICKER W., LÄMMERHOFER M., GENSER D. et al. A case study of acute human chlorpyrifos poisoning: novel aspects on metabolism and toxicokinetics derived from liquid chromatography-tandem mass spectrometry analysis of urine samples. *Toxicology letters*. 2005 a, 159, 235-251.

BICKER W., LÄMMERHOFER M. et LINDER W. Determination of chlorpyrifos metabolites in human urine by reversed-phase/weak anion exchange liquid chromatography-electrospray ionisation-tandem mass spectrometry. *Journal of chromatography B*. 2005 b, 822, 160-169.

PILLIERE F. et CONSO F. *BIOTOX, guide biotoxicologique pour les médecins du travail*. Edition INRS, 4^{ème} édition. Paris. Novembre 2007.

BLANCHET J.P., TURCANT A., HARRY P. et al. Intoxication mortelle par le lonpar. *Annales de toxicologie analytique*. 2000, 12, 169.

BLANCO-CORONADO J.L., REPETTO M., GINESTAL R.J. et al. *Acute intoxication by endosulfan*. *Clinical toxicology*. 1992, 30, 575-583.

BOTELLA B., CRESPO J., RIVAS A. et al. Exposure of women to organochlorine pesticides in Southern Spain. *Environmental research*. 2004, 96, 34-40.

BOUCHARD M., GOSSELIN N.H., BRUNET R.C. et al. A toxicokinetic model of malathion and its metabolites as a tool to assess human exposure and risk through measurements of urinary biomarkers. *Toxicological sciences*. 2003, 73, 182-194.

BRADBERRY S.M., WATT B.E., PROUDFOOT A.T. et al. Mechanisms of toxicity, clinical features, and management of acute chlorophenoxy herbicide poisoning: a review. *Journal of toxicology. Clinical toxicology*. 2000, 38, 111-122.

BRADBERRY S.M., PROUDFOOT A.T. et VALE J.A. Glyphosate poisoning. *Toxicological reviews*. 2004, 23, 159-167.

BRADBERRY S.M., CAGE, S.A., PROUDFOOT A.T. et al. Poisoning due to pyrethroids. *Toxicological reviews*. 2005, 24, 93-106.

BRVAR M., OKRAJSEK R., KOSMINA P. et al. Metabolic acidosis in prometryn (triazine herbicide) self-poisoning. *Clinical toxicology*. 2008, 46, 270-273.

BRZEZICKI J.M., ANDERSEN M.E., CRANMER B.K. et al. Quantitative identification of atrazine and its chlorinated metabolites in plasma. *Journal of analytical toxicology*. 2003, 27, 569-573.

CAGE S.A., BRADBERRY S.M. et VALE J.A. Pyrethroids. IPCS INTOX Databank, National poisons information service. Birminham UK. 1998. <http://www.intox.org/databank/documents/chemical/pyrethrd/ukpid75.htm> page consultée le 10/02/2009.

CANAL M., GAULIER J.-M., LACASSIE E. et al. Intoxication aiguë par le 2,4-D (acide 2,4-dichlorophénoxyacétique). *Annales de toxicologie analytique*. 2001, 13, 136-137.

CARMICHAEL N.G., NOLAN R.J., PERKINS J.M. et al. Oral and dermal pharmacokinetics of triclopyr in human volunteers. *Human toxicology*. 1989, 8, 431-437.

CARRIER G. et BRUNET R.C. A toxicokinetic model to assess the risk of azinphosmethyl exposure in humans through measures of urinary elimination of alkylphosphates. *Toxicological sciences*. 1998, 47, 23-32.

CARTIGNY B., AZAROUAL N., IMBENOTTE M. et al. Determination of glyphosate in biological fluids by ^1H and ^{31}P NMR spectroscopy. *Forensic science international*. 2004, 143, 141-145.

CARTIGNY B., AZAROUAL N., IMBENOTTE M. et al. Quantitative determination of glyphosate in human serum by ^1H NMR spectroscopy. *Talanta*. 2008, 74, 1075-1078.

CATENACCI G., MARONI M., COTTICA D. et al. Assessment of human exposure to atrazine through the determination of free atrazine in urine. *Bulletin of environmental contamination and toxicology*. 1990, 44, 1-7.

CATENACCI G., BARBIERI F., BERSANI M. et al. Biological monitoring of human exposure to atrazine. *Toxicology letters*. 1993, 69, 217-222.

CERILLO I., GRANADA A., LOPEZ-ESPINOSA M.J. et al. Endosulfan and its metabolites in fertile women, placenta, cord blood, and human milk. *Environmental research*. 2005, 98, 233-239.

CHANDA D., DEBNATH S.C., DAS S.K. et al. Metabolism of metamitron in goat following a single oral administration of a nontoxic dose level: a continued study. *Journal of agricultural and food chemistry*. 2004, 52, 7377-7381.

COLEMAN S., LIU S., LINDERMAN R. et al. In vitro metabolism of alachlor by human liver microsomes and human cytochrome P450 isoforms. *Chemico-biological interactions*. 1999, 122, 27-39.

COLOSIO C., FUSTINONI S., BIRINDELLI S. et al. Ethylenethiourea in urine as an indicator of exposure to mancozeb in vineyard workers. *Toxicology letters*. 2002, 134, 133-140.

COLOSIO C., VISENTIN S., BIRINDELLI S. et al. Reference values for ethylenethiourea in urine in northern Italy: results of a pilot study. *Toxicology letters*. 2006, 162, 153-157.

COMER S.W., RUARK H.E. et ROBBINS A.L. Stability of parathion metabolites in urine samples collected from poisoned individuals. *Bulletin of environmental contamination and toxicology*. 1976, 16, 618-625.

COVACI A., MANIRAKIZA P., COUKE V. et al. A case of aldicarb poisoning: a possible murder attempt. *Journal of analytical toxicology*. 1999, 23, 290-293.

CRUZ MARQUEZ M., ARREBOLA F.J., EGEA GONZALEZ F.J. et al. Gas chromatographic-tandem mass spectrometric analytical method for the study of inhalation, potential dermal and actual exposure of agricultural workers to the pesticide malathion. *Journal of chromatography A*. 2001, 939, 79-89.

DE SCHRYVER E., DE REU L., BELPAIRE F. et al. Toxicokinetics of methyl paraoxon in the dog. *Archives of toxicology*. 1987, 59, 319-322.

DESHMUKH S.N., NIGG H.N., STAMPER J.H. et al. Rapid estimation of 4,4'-dichlorobenzilic acid in human urine after dicofol exposure. *Bulletin of environmental contamination and toxicology*. 1987, 39, 498-505.

DEWAN A., PATEL A.B., PAL R.R. et al. Mass ethion poisoning with high mortality. *Clinical toxicology*. 2008, 46, 85-88.

DE WILDE A-R., HEYNDRICKX A. et CARTON D. A Case of fatal rotenone poisoning in a child. *Journal of forensic sciences*. 1986, 31, 1492-1498.

DIEUSAERT P. *Guide pratique des analyses médicales*. 4^{ème} éd. Paris : Maloine, 2005, 1544. (Collection « Guides pratiques Médicaux »)

DING Y., WHITE C.A., MURALIDHARA S. et al. Determination of deltamethrin and its metabolite 3-phenoxybenzoic acid in male rat plasma by high-performance liquid chromatography. *Journal of chromatography B*. 2004, 810, 221-227.

DRISKELL W.J., HILL R.H., SHEALY D.B. et al. Identification of a major human urinary metabolite of alachlor by LC-MS/MS. *Bulletin of environmental contamination and toxicology*. 1996, 56, 853-859.

DULAURENT S., SAINT-MARCOUX F., MARQUET P. et al. Simultaneous determination of six dialkylphosphates in urine by liquid chromatography tandem mass spectrometry. *Journal of chromatography B*. 2006 a, 831, 223-229.

DULAURENT S., GAULIER J.M., MARQUET P. et al. Traitement des demandes de dosages de pesticides dans les milieux biologiques : quelques problèmes fréquemment rencontrés. *Acta clinica belgica, supplement 1*. 2006 b, 61, 71-76.

DULAURENT S., LE GRAND R. GAULIER J.M. et al. Analysis of carbofuran and 3-hydroxycarbofuran in hair: interpretation difficulties. *Annales de toxicologie analytique*. 2008, 20 (suppl. 1), 86-87.

DUMESTRE-TOULET V., CARASSOU D. et GROMB S. De la bouillie bordelaise... au carbofuran. A propos d'un cas médico-légal : l'intérêt de l'analyse. *Annales de toxicologie analytique*. 2000, 12, 163.

DVORAKOVA K., DORR R.T., GALLEGOS A. et al. Pharmacokinetic studies of the herbicide and antitumor compound oryzalin in mice. *Journal of chromatography B*. 1997, 696, 275-281.

EDDLESTON M., EYER P., WOREK F. et al. Differences between organophosphorus insecticides in human self-poisoning: a prospective cohort study. *Lancet*. 2005, 366, 1452-1459.

ELFLEIN L., BERGER-PREISS E., PREISS A. et al. Human biomonitoring of pyrethrum and pyrethroid insecticides used indoors: determination of the metabolites *E-cis/trans*-chrysanthemumdicarboxylic acid in human urine by gas chromatography-mass spectrometry with negative chemical ionisation. *Journal of chromatography B*. 2003, 795, 195-207.

EYER F., FELGENHAUER N., JETZINGER E. et al. Acute endosulfan poisoning with cerebral edema and cardiac failure. *Journal of toxicology clinical toxicology*. 2004, 42, 927-932.

FENSKE R.A., CURL C.L. et KISSEL J.C. The effect of the 14-day agricultural restricted entry interval on azinphosmethyl exposures in a group of apple thinners in Washington state. *Regulatory toxicology and pharmacology*. 2003, 38, 91-97.

FERGUSON P.W., MEDON P.J. et NASRI E. Temephos (Abate[®]) metabolism and toxicity in rats. *Archives of environmental contamination and toxicology*. 1985, 14, 143-147.

FERRAND A., COHEN S., PARANT F. et al. A propos d'un cas d'intoxication par le mévinphos, PHOSDRIN. Poster, *XIIIème congrès annuel de la société française de toxicologie analytique*, Pau, France, 2005.

FERSLEW K.E., HAGARDORN A.N. et MCCORMICK W.F. Poisoning from oral ingestion of carbofuran (Furadan 4F), a cholinesterase-inhibiting carbamate insecticide, and its effects on colinesterase activity in various biological fluids. *Journal of forensic sciences*. 1992, 37, 337-344.

FORD K.A. et CASIDA J.E. Unique and common metabolites of thiamethoxam, clothianidin, and dinotefuran in mice. *Chemical research in toxicology*. 2006, 19, 1549-1556.

FRASER A.D., ISNER A.F. et PERRY R.A. Toxicologic studies in a fatal overdose of 2,4-D, mecoprop and dicamba. *Journal of forensic science*. 1984, 29, 1237-1241.

GALLARDO E., BARROSO M., MARGALHO C. et al. Determination of parathion in biological fluids by means of direct solid-phase microextraction. *Analytical and bioanalytical chemistry*. 2006 a, 386, 1717-1726.

GALLARDO E., BARROSO M., MARGALHO C. et al. Determination of quinalphos in blood and urine by direct solid-phase microextraction combined with gas chromatography-mass spectrometry. *Journal of chromatography B*. 2006 b, 832, 162-168.

GANIERE-MONTEIL C., KERGUERIS M.F., DESJARS P. et al. Intoxication mortelle par la désormone : herbicide contenant du dichlorprop et du 2,4-D. *Annales de toxicologie analytique*. 2000, 12, 163-164.

GANIERE-MONTEIL C., KERGUERIS M.F., RODINEAU P. et al. Intoxication mortelle au dichlorprop, MCPA et sulfosate : suivi de l'élimination des dérivés chlorophénoxy acides. *Annales de toxicologie analytique*. 2001, 13, 290-291.

- GARCIA-REPETTO R., SORIA M.L., GIMENEZ M.P. et al. Deaths from pesticide poisoning in Spain from 1991 to 1996. *Veterinary and human toxicology*. 1998, 40, 166-168.
- GARFITT S.J., JONES K., MASON H.J. et al. Exposure to the organophosphate diazinon: data from a human volunteer study with oral and dermal doses. *Toxicology letters*. 2002, 134, 105-113.
- GARRY V.F., BARONE R.E., KIRSH I.R. et al. Biomarker correlations of urinary 2,4-D levels in forester: genomic instability and endocrine disruption. *Environmental health perspectives*. 2001, 109, 495-500.
- GELBKE H.P. et SCHLICHT H.J. Fatal poisoning with a plant protective containing monocrotophos, dodine and dinocap. *Toxicological european research*. 1978, 1, 181-184.
- GOSSELIN N.H., BRUNET R.C., CARRIER G. et al. Worker exposures to triclopyr: risk assessment through measurements in urine samples. *The annals of occupational hygiene*. 2005, 49, 415-422.
- GOTOH Y., KAWAKAMI M., MATSUMOTO N. et al. Permethrin emulsion ingestion: clinical manifestations and clearance of isomers. *Clinical toxicology*. 1998, 36, 57-61.
- GOULLE J.P., LACROIX C., BOYER A. et al. Un cas d'intoxication grave par carbofuran. *Annales de toxicologie analytique*. 2000, 12, 162-163.
- GRIFFIN P., MASON H., HEYWOOD K. et al. Oral and dermal absorption of chlorpyrifos: a human volunteer study. *Occupational and environmental medicine*. 1999, 56, 10-13.
- GROBOSCH T., ANGELOW B., SCHÖNBERG L. et al. Acute bromadiolone intoxication. *Journal of analytical toxicology*. 2006, 30, 281-286.
- HARDT J., APPL U. et ANGERER J. Biological monitoring of exposure to pirimicarb: hydroxypyrimidines in human urine. *Toxicology Letters*. 1999 a, 107, 89-93.
- HARDT J. et ANGERER J. Gas chromatographic method with mass-selective detection for the determination of 2-isopropoxyphenol in human urine. *Journal of chromatography B*. 1999 b, 723, 139-145.
- HARDT J. et ANGERER J. Determination of Dialkyl Phosphates in Human Urine Using Gas Chromatography-Mass Spectrometry. *Journal of analytical toxicology*. 2000, 24, 678-684.
- HARNED W.H. et CASIDA J.E. Dioxathion metabolites, photoproducts, and oxidative degradation products. *Journal of agricultural and food chemistry*. 1976, 24, 689-699.
- HE F., DENG H., JI X. et al. Changes in nerve excitability and urinary deltamethrin in sprayers. *International archives of occupational and environmental health*. 1991, 62, 587-590.
- HERNANDEZ F., SANCHO J.V. et POZO O.J. An estimation of the exposure to organophosphorus pesticides through the simultaneous determination of their main metabolites in urine by liquid chromatography-tandem mass spectrometry. *Journal of chromatography B*. 2004, 808, 229-239.

HEUDORF U. et ANGERER J. Metabolites of pyrethroid insecticides in urine specimens: current exposure in an urban population in Germany. *Environmental health perspectives*. 2001, 109, 213-217.

HEUDORF U., BUTTE W., SCHULZ C. et al. Reference values for metabolites of pyrethroid and organophosphorous insecticides in urine for human biomonitoring in environmental medicine. *International journal of hygiene and environmental health*. 2006, 209, 293-299.

HOEKSTRA E.J., KIEFER M. et TEPPER A. Monitoring of exposure to benomyl in nursery workers. *Journal of occupational and environmental medicine*. 1996, 38, 775-781.

HOFFMANN U., HECKER U. et ABEL P. Acute poisoning by pirimicarb: clinical and toxicological features. *Clinical toxicology*. 2008, 46, 694-696.

HOIZEY G., CANAS F., BINET L. et al. Thiodicarb and methomyl tissue distribution in a fatal multiple compounds poisonings. *Journal of forensic sciences*. 2008, 53, 499-502.

HORI Y., FUJISAWA M., SHIMIDA K. et al. Determination of the herbicide glyphosate and its metabolite in biological specimens by gas chromatography-mass spectrometry. A case of poisoning by roundup herbicide. *Journal of analytical toxicology*. 2003, 27, 162-166.

IKEBUCHI J., KUBA Y., YAMADA M. et al. Levels of thiometon, and its metabolites, thiometonsulfoxide and thiometonsulfone, in the serum of an ekatin® intoxication case. *The journal of toxicological sciences supplement*. 1998, 23, 370.

IKONEN R., KANGAS J. et SAVOLAINEN H. Urinary atrazine metabolites as indicators for rat and human exposure to atrazine. *Toxicology letters*. 1988, 44, 109-112.

INOUE S., SAITO T., MASE H. et al. Rapid simultaneous determination method for organophosphorus pesticides in human serum by LC-APCI-MS. *Annales de toxicologie analytique*. 2007, 19, 415-416.

JAUHIAINEN A., KANGAS J., LAITINEN S. et al. Biological monitoring of workers exposed to mevinphos in greenhouses. *Bulletin of environmental contamination and toxicology*. 1992, 49, 37-43.

JIN M-c., OUYANG X-k., XU X-m et al. Rapid determination of coumatetralyl in human serum by high-performance liquid chromatography coupled with electrospray ionisation tandem mass spectrometry. *Analytical letters*. 2007, 40, 737-746.

KLEMMER H.W., REICHERT E.R., YAUGER W.L. et al. Five cases of intentional ingestion of 25 percent diazinon with treatment and recovery. *Clinical toxicology*. 1978, 12, 435-444.

KLYS M., KOSUN J., PACH J. et al. Carbofuran poisoning of pregnant woman and fetus per ingestion. *Journal of forensic sciences*. 1989, 34, 1413-1416.

KNAAK J.B., MADDY K.T. et KHALIFA S. Alkyl Phosphate Metabolite Levels in the Urine of Field Workers Giving Blood for Cholinesterase Test in California. *Bulletin of environmental contamination and toxicology*. 1979, 21, 375-380.

KOCH H.M. et ANGERER J. Analysis of 3,5,6-trichloro-2-pyridinol in urine samples from the general population using gas chromatography-mass spectrometry after steam distillation and solid-phase extraction. *Journal of chromatography B*. 2001, 759, 43-49.

KOLMODIN-HEDMAN B., SWENSSON A. et AKERBLM M. Occupational exposure to some synthetic pyrethroids (permethrin and fenvalerate). *Archives of toxicology*. 1982, 50, 27-33.

KOLMODIN-HEDMAN B., HÖGLUND S. et AKERBLM M. Studies on phenoxy acid herbicides. I. Field study. Occupational exposure to phenoxy acid herbicides (MCPA, dichlorprop, mecoprop and 2,4-D) in agriculture. *Archives of toxicology*. 1983 a, 54, 257-265.

KOLMODIN-HEDMAN B., HÖGLUND S., SWENSSON A. et al. Studies on phenoxy acid herbicides. II. Oral and dermal uptake and elimination in urine of MCPA in humans. *Archives of toxicology*. 1983 b, 54, 267-273.

KÖPPEL C., THOMSEN T., HEINEMEYER G. et al. Acute poisoning with bromofosmethyl (bromophos). *Clinical toxicology*. 1991, 29, 203-207.

KÜHN K.H., WIESLER B., LENG G. et al. Toxicokinetics of pyrethroids in humans: consequences for biological monitoring. *Bulletin of environmental contamination and toxicology*. 1999, 62, 101-108.

KURTTIO P., VARTAINEN T. et SAVOLAINEN K. Environmental and biological monitoring of exposure to ethylenebisdithiocarbamate fungicides and ethylenethiourea. *British journal of industrial medicine*. 1990 a, 47, 203-206.

KURTTIO P. et SAVOLAINEN K. Ethylenethiourea in air and urine as an indicator of exposure to ethylenebisdithiocarbamate fungicides. *Scandinavian journal of work, environment and health*. 1990 b, 16, 203-207.

LACASSIE E., MARQUET P., GAULIER J.M. et al. Sensitive and specific multiresidue methods for the determination of pesticides of various classes in clinical and forensic toxicology. *Forensic science international*. 2001, 121, 116-125.

LAGRANGE F., CORNIOT A.G., TITIER K. et al. Toxicological management of chlorphacinone poisoning. *Acta clinica belgica, supplement 1*. 1999, 54, 13-16.

LANDIER C., ERNOUF P., O'BYRNE P. et al. M. Intoxication aiguë sévère par les organophosphorés. Etude toxicocinétique et électroencéphalographique. *Urgences*. 1995, 14, 213-215.

LEE H.L., CHEN K.W., CHI C.H. et al. Clinical presentations and prognostic factors of a glyphosate-surfactant herbicide intoxication: a review of 131 cases. *Academic emergency medicine*. 2000, 7, 906-910.

LEE S.K., AMENO K., YANG J.Y. et al. Forensic toxicological implication of acute fatal poisoning cases due to benfuracarb ingestion. *International journal of legal medicine*. 1999 a, 112, 268-270.

LEE S.K., AMENO K., IN S.W. et al. Acute fatal poisoning cases due to furathiocarb ingestion. *Forensic science international*. 1999 b, 101, 65-70.

LEENHEERS L.H., ENGEL R., SPRUIT W.E.T. et al. Determination of methyl 5-hydroxy-2-benzimidazole carbamate in urine by high-performance liquid chromatography with electrochemical detection. *Journal of chromatography*. 1993, 613, 89-94.

LENG G., KÜHN K.H. et IDEL H. Biological monitoring of pyrethroid metabolites in urine of pest control operator. *Toxicology letters*. 1996, 88, 215-220.

LENG G., LENG A., KÜHN K.H. et al. Human dose-excretion studies with the pyrethroid insecticide cyfluthrin: urinary metabolite profile following inhalation. *Xenobiotica*. 1997 a, 27, 1273-1283.

LENG G., KÜHN K.H. et IDEL H. Biological monitoring of pyrethroids in blood and pyrethroids metabolites in urine: applications and limitations. *The science of the total environment*. 1997 b, 199, 173-181.

LENG G., LEWALTER J., RÖHRIG B. et al. The influence of individual susceptibility in pyrethroid exposure. *Toxicology letters*. 1999 a, 107, 123-130.

LENG G., KÜHN K.H., WIESLER B. et al. Metabolism of (S)-bioallethrin and related compounds in humans. *Toxicology letters*. 1999 b, 107, 109-121.

LENG G., RANFT U., SUGIRI D. et al. Pyrethroids used indoors – Biological monitoring of exposure to pyrethroids following an indoor pest control operation. *International journal of hygiene and environmental health*. 2003, 206, 85-92.

LENG G. et GRIES W. Simultaneous determination of pyrethroid and pyrethrin metabolites in human urine by gas chromatography-high resolution mass spectrometry. *Journal of chromatography B*. 2005, 814, 285-294.

LENG G., GRIES W. et SELIM S. Biomarker of pyrethrum exposure. *Toxicology letters*. 2006, 162, 195-201.

LEPAGE J.T., HERBERT V.R., TOMASZEWSKA E.M. et al. Determination of acephate in human urine. *Journal of AOAC international*. 2005, 88, 1788-1792.

LINDH C.H., LITTORIN M., AMILON A. et al. Analysis of 3,5-dichloroaniline as biomarker of vinclozolin and iprodione in human urine using liquid chromatography/triple quadrupole mass spectrometry. *Rapid communications in mass spectrometry*. 2007, 21, 536-542.

LO Y.C., YANG C.C. et DENG J.F. Acute alachlor and butachlor herbicide poisoning. *Clinical toxicology*. 2008, 46, 716-721.

LOTFI H., DREYFUSS M.F., MARQUET P. et al. A screening procedure for the determination of 13 oral anticoagulants and rodenticides. *Journal of analytical toxicology*. 1996, 20, 93-100.

LUCAS A.D., JONES D., GOODDRAW M.H. et al. Determination of atrazine metabolites in human urine: development of a biomarker of exposure. *Chemical research in toxicology*. 1993, 6, 107-116.

- MARIN A., MARTINEZ VIDAL J.L., EGEA GONZALEZ F.J. et al. Assessment of potential (inhalation and dermal) and actual exposure to acetamiprid by greenhouse applicators using liquid chromatography-tandem mass spectrometry. *Journal of chromatography B*. 2004, 804, 269-275.
- MARONI M., CATENACCI G., GALLI D. et al. Biological monitoring of human exposure to acephate. *Archives of environmental contamination and toxicology*. 1990, 19, 782-788.
- MARONI M., COLOSIO C., FERIOLI A. et al. Biological monitoring of pesticide exposure : a review. *Toxicology*. 2000, 143, 1-123.
- MARTINEZ VIDAL J.L., ARREBOLA F.J., FERNANDEZ-GUTIERREZ A. et al. Determination of endosulfan and its metabolites in human urine using gas chromatography-tandem mass spectrometry. *Journal of chromatography B*. 1998, 719, 71-78.
- MEAKLIM J., YANG J., DRUMMER O.H. et al. Fenitrothion: toxicokinetics and toxicologic evaluation in human volunteers. *Environmental health perspectives*. 2003, 111, 305-308.
- MEEKER J.D., RYAN L., BARR D.B. et al. The relationship of urinary metabolites of carbaryl/naphthalene and chlorpyrifos with human semen quality. *Environmental health perspectives*. 2004, 112, 1665-1670.
- MEULING W.J.A., FRANSSSEN A.CH., BROUWER D.H. et al. The influence of skin moisture on the dermal absorption of propoxur in human volunteers : a consideration for biological monitoring practices. *The science of the total environment*. 1997, 199, 165-172.
- MOFFAT A.C., OSSELTON M.D. et WIDDOP B. *Clarke's analysis of drugs and poisons*. 3ème édition. Pharmaceutical press. London. Chicago. 2004.
- MOHAMED F., SENARATHNA L., PERCY A. et al. Acute human self-poisoning with the N-phenylpyrazole insecticide fipronil – A GABA_A-gated chloride channel blocker. *Journal of toxicology. Clinical toxicology*. 2004, 42, 955-963.
- MORGADE C. et BARQUET A. Body distribution of malathion and its metabolites in a fatal poisoning by ingestion. *Journal of toxicology and environmental health*. 1982, 10, 321-325.
- MORIYA F. et HASHIMOTO Y. Comparative studies on tissue distributions of organophosphorus, carbamate and organochlorine pesticides in decedents intoxicated with these chemicals. *Journal of forensic science*. 1999, 44, 1131-1135.
- MOTOBA K., NISHIZAWA H., SUZUKI T. et al. Species-specific detoxification metabolism of fenpyroximate, a potent acaricide. *Pesticide biochemistry and physiology*. 2000, 67, 73-84.
- MOTOJYUKU M., SAITO T., AKIEDA K. et al. Determination of glyphosate, glyphosate metabolites, and glufosinate in human serum by gas chromatography-mass spectrometry. *Journal of chromatography B*. 2008, 875, 509-514.
- MOUNIER R., PAVADAY K. et DEBRABANT F. Intoxications aiguës volontaires par ingestion d'endosulfan. *Journal européen des urgences*. 2007, 20, 54-57.

- MÜLLER I.B., PETERSEN H.W., JOHANSEN S.S. et al. Fatal overdose of the herbicide bentazone. *Forensic science international*. 2003, 135, 235-236.
- MULTIGNIER L., CORDIER S., KHADEL P. et al. Pollution par le chlordécone au Antilles Quel impact sur la santé de la population ? *Environnement, Risque & Santé*. 2007, 6, 405-407.
- MIYAZAKI T., YASHIKI M., KOJIMA T. et al. Fatal and non-fatal methomyl intoxication in an attempted double suicide. *Forensic science international*. 1989, 42, 263-270.
- NAISBITT D.J., FARRELL J., CHAMBERLAIN P.J. et al. Characterization of the T-cell response in a patient with phenindione hypersensitivity. *The journal of pharmacology and experimental therapeutics*. 2005, 313, 1058-1065.
- NIGG H.N., STAMPER J.H., DESHMUKH S.N. et al. 4,4'-dichlorobenzilic acid urinary excretion by dicofol pesticide applicators. *Chemosphere*. 1991, 22, 365-373.
- NISSE P., DEVEAUX M., TELLART A.S. et al. Intoxications par l'aldicarbe : revue des cas survenus dans le nord de la France 1998 et 2001. *Acta clinica belgica, supplement 1*. 2002, 57, 12-15.
- NOLAN R.J., FRESHOUR N.L., KASTL P.E. et al. Pharmacokinetics of picloram in male volunteers. *Toxicology and applied pharmacology*. 1984, 76, 264-269.
- OLSSON A.O., NGUYEN J.V., SADOWSKI M.A. et al. A liquid chromatography/electrospray ionization-tandem mass spectrometry method for quantification of specific organophosphorus pesticide biomarkers in human urine. *Analytical and bioanalytical chemistry*. 2003, 376, 808-815.
- PARILLA VAZQUEZ P., MARTINEZ VIDAL J.L. et MARTINEZ FERNANDEZ J. Reversed-phase liquid chromatographic column switching for the determination of N-methylcarbamates and some of their main metabolites in urine. *Journal of chromatography B*. 2000, 738, 387-394.
- PAVLIC M., HAIDEKKER A., GRUBWIESER P. et al. Fatal intoxication with omethoate. *International journal of legal medicine*. 2002, 116, 238-241.
- PETROPOULOU S.S.E., GIKAS E., TSARBOPOULOS A. et al. Gas chromatographic-tandem mass spectrometric method for the quantitation of carbofuran, carabaryl and their main metabolites in applicators' urine. *Journal of chromatography A*. 2006, 1108, 99-110.
- PINHO MARQUES E.G. Acute intoxication by azinphos-ethyl. *Journal of analytical toxicology*. 1990, 14, 243-246.
- POKLIS A., KUTZ F.W., SPERLING J.F. et al. A fatal diazinon poisoning. *Forensic science international*. 1980, 15, 135-140.
- POULSEN M.E., CHRISTENSEN H.B., SORENSEN M.T. et al. Determination of chlormequat in pig serum and sow milk by LC-MS/MS. *Analytical and bioanalytical chemistry*. 2007, 389, 1799-1804.
- PROENÇA P., PINHO MARQUES E., TEIXEIRA H. et al. A fatal forensic intoxication with fenarimol: analysis by HPLC/DAD/MSD. *Forensic science international*. 2003, 133, 95-100.

PROENÇA P., TEIXEIRA H., DE MENDONÇA M.C. et al. Aldicarb poisoning: one case report. *Forensic science international*. 2004, 146S, S79-S81.

PROENÇA P., TEIXEIRA H., CASTANHEIRA F. et al. Two fatal intoxication cases with imidacloprid: LC/MS analysis. *Forensic science international*. 2005, 153, 75-80.

QIU J., WANG Q., WANG P. et al. Enantioselective degradation kinetics of metalaxyl in rabbits. *Pesticide biochemistry and physiology*. 2005, 83, 1-8.

RAJESWARY S., MATHEW N., AKBARSHA M.A. et al. Protective effect of vitamin E against carbendazim-induced testicular toxicity-hispathological evidences and reduced residue levels in testis and serum. *Archives of toxicology*. 2007, 81, 813-821.

RAMESH A. et RAVI P.E. Negative ion chemical ionization-gas chromatographic-mass spectrometric determination of residues of different pyrethroid insecticides in whole blood and serum. *Journal of analytical toxicology*. 2004 a, 28, 660-666.

RAMESH A. et RAVI P.E. Electron ionization gas chromatography-mass spectrometric determination of residues of thirteen pyrethroid insecticides in whole blood. *Journal of chromatography B*. 2004 b, 802, 371-376.

RAGOUCY-SEGLER C., TRACQUI A., CHAVONNET A. et al. Aldicarb poisoning. *Human and experimental toxicology*. 2000, 19, 657-662.

RAPPAPORT F., FISCHL J. et PINTO N. An improved method for the estimation of cholinesterase in serum. *Clinica chimica acta*. 1959, 4, 227-233.

REGENTHAL R., KRUEGER M., TRAUER H. et al. Evaluation of REMEDI HS in the diagnosis of dimethoate poisoning. *Therapeutic drug monitoring*. 2002, 24, 297-301.

REICHERT E.R., YAUGER W.E., RASHAD M.N. et al. Diazinon poisoning in eight members of related households. *Clinical toxicology*. 1977, 11, 5-11.

RODRIGUEZ T., YOUNGLOVE L., LU C. et al. Biological monitoring of pesticide exposures among applicators and their children in nicaragua. *International journal of occupational and environmental health*. 2006, 12, 312-320.

SAITO T., YAMAMOTO R., INOUE S. et al. Simultaneous determination of amitraz and its metabolite in human serum by monolithic silica spin column extraction and liquid chromatography-mass spectrometry. *Journal of chromatography B*. 2008, 867, 99-104.

SAKATA M., GOTOH M., UBUKATA K. et al. Prothiofos metabolites in human poisoning. *Clinical toxicology*. 1999, 37, 327-332.

SANDERSON W.T., BIAGINI R., TOLOS W. et al. Biological monitoring of commercial pesticide applicators for urine metabolites of the herbicide alachlor. *American industrial hygiene association journal*. 1995, 56, 883-889.

- SCHETTGEN T., WEISS T. et ANGERER J. Biological monitoring of phenmedipham: determination of m-toluidine in urine. *Archives of toxicology*. 2001, 75, 145-149.
- SCHETTGEN T., KOCH H.M., DREXLER H. et al. New gas chromatographic-mass spectrometric method for the determination of urinary pyrethroid metabolites in environmental medicine. *Journal of chromatography B*. 2002, 778, 121-130.
- SCHLUDECKER D. et ADERJAN R. Chemisch-toxikologische befunde bei einer tödlich verlaufenen suicidalen vergiftung mit demeton-s-methyl. *Zeitschrift für rechtsmedizin*. 1988, 101, 55-60.
- SCHULZ-JANDER D.A. et CASIDA J.E. Imidacloprid insecticide metabolism: human cytochrome P450 isozymes differ in selectivity for imidazoline oxidation versus nitroimine reduction. *Toxicology letters*. 2002, 132, 65-70.
- SCHNEIDER F., STEENLAND K., HERNANDEZ B. et al. Monitoring peach harvest workers exposed to azinphosmethyl residues in sutter county, California, 1991. *Environmental Health Perspectives*. 1994, 102, 580-585.
- SEMCHUK K.M., MCDUFFIE H.H., SENTHILSELVAN A. et al. Factors associated with detection of bromoxynil in a sample of rural residents. *Journal of toxicology and environmental health*. 2003, 66, 103-132.
- SHEALY D.B., BARR J.R., ASHLEY D.L. et al. Correlation of environmental carbaryl measurements with serum and urinary 1-naphthol measurements in a farmer applicator and his family. *Environmental health perspectives*. 1997, 105, 510-513.
- SHIBA K., KANEKO H., KAKUTA N. et al. Metabolism of diethofencarb in rats. *Journal of pesticide science*. 1990, 15, 395-403.
- SHIMIZU K., SHIONO H., FUKUSHIMA T. et al. Tissue distribution of DDVP after fatal ingestion. *Forensic science international*. 1996, 83, 61-66.
- SMITH P.A., THOMPSON M.J. et EDWARDS J.W. Estimating occupational exposure to the pyrethroid termiticide bifenthrin by measuring metabolite in urine. *Journal of chromatography B*. 2002, 778, 113-120.
- STEENLAND K., DICK R.B., HOWELL R.J. et al. Neurologic function among termiticide applicators exposed to chlorpyrifos. *Environmental health perspectives*. 2000, 108, 293-300.
- SUZUKI O. et WATANABE K. *Drugs and poisons in humans*. Springer. Berlin. Heidelberg. 2005.
- SZYMANOWICZ A., CARTON M.J., GAULIER J.M. et al. Un cas d'intoxication aiguë au mévinphos. *Spectrabiologie*. 2008, 166, 22-25.
- TAKAYASU T., HAYASHI T., ISHIDA Y. et al. A fatal intoxication from ingestion of 2-methyl-4-chlorophenoxyacetic acid (MCPA). *Journal of analytical toxicology*. 2008, 32, 187-191.
- TAKEI G.H. et LEE H.H. Analysis of 3,5,6-trichloropyridinol in blood plasma. *Bulletin of environmental contamination and toxicology*. 1981, 27, 842-849.

TANAKA T., TANAKA N., KITA T. et al. Acephate in biological fluids of two autopsy cases after ingestion of the chemical. *Journal of forensic sciences*. 2005, 50, 933-936.

TARBAH F.A., MAHLER H., TEMME O. et al. An analytical method for the rapid screening of organophosphate pesticides in human biological samples and foodstuffs. *Forensic science international*. 2001, 121, 126-133.

TARBAH F.A., KARDEL B., PIER S. et al. Acute poisoning with phosphamidon: determination of dimethyl phosphate (DMP) as a stable metabolite in a case of organophosphate insecticide intoxication. *Journal of analytical toxicology*. 2004, 28, 198-203.

TARBAH F.A., SHAHEEN A.M., BENOMRAN F.A. et al. Distribution of dimethoate in the body after a fatal organophosphate intoxication. *Forensic science international*. 2007, 170, 129-132.

TESTUD F. et GRILLET J.P. *Produits phytosanitaires : intoxications aiguës et risques professionnels*. Editions ESKA. Paris 2007.

THOMPSON T.S., TREBLE R.G., MAGLIOCCO A. et al. Case study: fatal poisoning by malathion. *Forensic science international*. 1998, 95, 89-98.

TIMCHALK C. et NOLAN R.J. Pharmacokinetics of triclopyr (3,5,6-trichloro-2-pyridinyloxyacetic acid) in the beagle dog and rhesus monkey : perspective on the reduced capacity of dogs to excrete this organic acid relative to the rat, monkey, and human. *Toxicology and applied pharmacology*. 1997, 144, 268-278.

TRACQUI A., FLESCHE F., SAUDER P. et al. Repeated measurements of aldicarb in blood and urine in a case of nonfatal poisoning. *Human and experimental toxicology*. 2001, 20, 657-660.

TREBLE R.G. et THOMPSON T.S. Normal values for pentachlorophenol in urine samples collected from a general population. *Journal of analytical toxicology*. 1996, 20, 313-317.

TSATSAKIS A.M., MANOUSAKIS A., ANASTASAKI M. et al. Clinical and toxicological data in fenthion and omethoate acute poisoning. *Journal of environmental science and health. Part. B, Pesticides, food contaminants, and agricultural wastes*. 1998, 33, 657-670.

TSATSAKIS A.M., BERTSIAS G.K., MAMMAS I.N. et al. Acute fatal poisoning by methomyl caused by inhalation and transdermal absorption. *Bulletin of environmental contamination and toxicology*. 2001, 66, 415-420.

TSOUKALI-PAPADOPOULOU H. et NJAU S. Mother-fetus postmortem toxicologic analysis in a fatal overdose with mecarbam. *Forensic science international*. 1987, 35, 249-252.

TURCANT A., CAILLEUX A., LE BOUIL A. et al. Acute metobromuron poisoning with severe associated methemoglobinemia. Identification of four metabolites in plasma and urine by LC-DAD, LC-ESI-MS, and LC-ESI-MS-MS. *Journal of analytical toxicology*. 2000, 24, 157-164.

TURCANT A., GANIERE-MONTEIL C., LE BOUIL A. et al. Les herbicides halogénés de type phénoxyacides : évaluation clinico-biologique des intoxications recensées au centre anti-poison d'Angers entre 1992 et 2005. *Annales de toxicologie analytique*. 2006, 18, 127-133.

TURCI R., BARISANO A., BALDUCCI C. et al. Determination of dichloroanilines in human urine by gas chromatography/mass spectrometry: validation protocol and establishment of reference values in a population group living in central Italy. *Rapid communications in mass spectrometry*. 2006, 20, 2621-2625.

UNNI L.K., HANNANT M.E. et BECKER R.E. High-performance liquid chromatographic method using ultraviolet detection for measuring metrifonate and dichlorvos levels in human plasma. *Journal of chromatography*. 1992, 573, 99-103.

UROZ F.J., ARREBOLA F.J., EGEA-GONZALEZ F.J. et al. Monitoring of 6-chloronicotinic acid in human urine by gas chromatography-tandem mass spectrometry as indicator of exposure to the pesticide imidacloprid. *Analyst*. 2001, 126, 1355-1358.

VAN BOVEN M., LARUELLE L. et DAENENS P. HPLC analysis of diuron metabolites in blood and urine. *Journal of analytical toxicology*. 1990, 14, 231-234.

VAN RAVENZWAAY B., PIGOTT G. et LEIBOLD E. Absorption, distribution, metabolism and excretion of 4-chloro-2-methylphenoxyacetic acid (MCPA) in rats. *Food and chemical toxicology*. 2004, 42, 115-125.

VASILIC Z., DREVENKAR V., RUMENJAK V. et al. Urinary excretion of diethylphosphorus metabolites in persons poisoned by quinalphos or chlorpyrifos. *Archives of environmental contamination and toxicology*. 1992, 22, 351-357.

VASILIC Z., DREVENKAR V., STENGL B. et al. Diethylphosphorus metabolites in serum and urine of persons poisoned by phosalone. *Chemico-biological interactions*. 1993, 87, 305-313.

VASILIC Z., STENGL B. et DREVENKAR V. Dimethylphosphorus metabolites in serum and urine of persons poisoned by malathion or thiometon. *Chemico-biological interactions*. 1999, 119-120, 479-487.

VERHEIJ E.R., VAN DER GREEF J., LA VOS G.F. et al. Identification of diuron and four of its metabolites in human postmortem plasma and urine by LC/MS with a moving-belt interface. *Journal of analytical toxicology*. 1989, 13, 8-12.

WANG Q.X., QIU J., WANG P. et al. Stereoselective kinetic study of hexaconazole enantiomers in the rabbit. *Chirality*. 2005, 17, 186-192.

WATTS M.T. et RAISYS V.A. Determination of thiabendazole and 5-hydroxythiabendazole in human serum by fluorescence-detected high-performance liquid chromatography. *Journal of chromatography*. 1982, 230, 79-86.

WEISS T., HARDT J. et ANGERER J. Determination of urinary 2-thiazolidinethione-4-carboxylic acid after exposure to alkylene bisdithiocarbamates using gas chromatography-mass spectrometry. *Journal of chromatography B*. 1999, 726, 85-94.

WITTKE K., HAJIMIRAGHA H., DUNEMANN L. et al. Determination of dichloroanilines in human urine by GC-MS, GC-MS-MS, and GC-ECD as markers of low-level pesticide exposure. *Journal of chromatography B: biomedical sciences and applications*. 2001, 755, 215-228.

WOOLLEN B.H., MARSH J.R., LAIRD W.J.D. et al. The metabolism of cypermethrin in man: differences in urinary metabolite profiles following oral and dermal administration. *Xenobiotica*. 1992, 22, 983-991.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. *The WHO recommended classification of pesticides by hazard and guidelines to classification 2004*. Geneva. 2005.

ZHU W., QIU J., DANG Z. et al. Stereoselective degradation kinetics of tebuconazole in rabbits. *Chirality*. 2007, 19, 141-147.

ZOPPELLARI R., BORRON S.W., CHEREGATO A. et al. Isofenphos poisoning: prolonged intoxication after intramuscular injection. *Clinical toxicology*. 1997, 35, 401-404.

RESUME :

Les pesticides sont des composés utilisés afin d'éliminer une nuisance (insectes, végétaux, champignons, ...). Si leur toxicité vis à vis de nuisances est bien entendu le but de leur utilisation, leur toxicité pour l'Homme (ou l'animal) est également avérée.

Le rôle du toxicologue est notamment d'essayer de mieux comprendre cette toxicité, pour la prévenir ou la traiter. Malheureusement, au moins deux domaines sont encore insuffisamment documentés. Il s'agit d'une part des informations relatives aux biomarqueurs de dose qui demeurent très partielles et très dispersées et d'autre part des lacunes quant aux performances des méthodes analytiques permettant un dépistage large de ces biomarqueurs. Cette thèse a pour objectif de répondre en partie à ces deux écueils :

- en réalisant une recherche bibliographique permettant de faciliter l'interprétation de concentrations de pesticides et/ou de leurs métabolites dans les prélèvements biologiques d'individus victimes d'intoxications aiguës, d'individus exposés professionnellement et d'individus issus de la population générale (appelée aussi population supposée non exposée aux pesticides ou exposition environnementale),
- en développant différentes méthodes d'analyse permettant, soit la mise en évidence d'une intoxication aiguë (méthode de screening), soit la quantification de pesticides et/ou de métabolites dans différentes matrices,
- en essayant d'établir des relations « concentration-symptomatologie clinique », sur la base de cas d'intoxication aiguë rapportés de la littérature mais également de l'expérience acquise à partir de cas auxquels nous avons été confrontés.

Ce travail, demeure bien entendu très partiel dans le domaine très vaste de la toxicologie des pesticides. Sa prétention était de proposer au toxicologue des outils analytiques de recherche et de dosage, et de préciser quelques guidelines.

Mots clefs : pesticide, milieu biologique, chromatographie, spectrométrie de masse, intoxication aiguë, exposition professionnelle, population générale.

ABSTRACT:

Pesticides are compounds used to eliminate undesirable organisms (insects, plants, mushrooms ...). Even if the reason for using them is their toxicity towards these organisms, it is also known that they are toxic for humans (or animals).

The role of the toxicologist is to try to have a better understanding of this Human toxicity, in order to prevent or treat it. However, at least two points are still not documented enough: on the one hand information related to dose biomarkers which is still poor and scattered and on the other hand the deficiencies related to the performance of the analytical methods which allow a wide screening of these biomarkers. The aim of this thesis is to provide a partial response to these two pitfalls by:

- doing a literature research to make it easier to interpret the concentrations of pesticides and/or their metabolites in biological samples of victims of acute intoxications and of people with occupational or environmental exposure,
- developing various analytical methods allowing either the identification of an acute intoxication (screening method), or the quantification of pesticides and/or their metabolites in various matrices,
- trying to establish some "concentration-clinical symptomatology" relations with acute intoxication data as described in literature and also from our own experience of cases we have worked on.

Obviously, this work remains very partial in the vast pesticide toxicology field. Its aim was to propose qualitative and quantitative analytical tools to the toxicologist, and to specify some guidelines.

Key-words: pesticide, biological sample, chromatography, mass spectrometry, acute intoxication, occupational exposure, general population.
