

UNIVERSITE de LIMOGES
Faculté de Pharmacie

ANNEE 1997

SCD UNIV. LIMOGES



D 035 017133 5

THESE N°

3-11
/

**ETUDE DE FAISABILITE D'UNE
SURVEILLANCE EPIDEMIOLOGIQUE
DE L'EXPOSITION AUX PESTICIDES
DES ARBORICULTEURS :
L'EXEMPLE DU CAPTANE**



THESE

POUR LE

DIPLOME D'ETAT

DE DOCTEUR EN PHARMACIE

présentée et soutenue publiquement le 12 Mai 1997

par

Delphine BARDE

née le 30 Juillet 1971 à Périgueux (Dordogne)

EXAMINATEURS de la THESE

Monsieur le Professeur LACHATRE	PRESIDENT
Monsieur le Docteur MARQUET	JUGE
Monsieur le Professeur DUMONT	JUGE
Madame le Docteur DREYFUSS	JUGE
Madame le Docteur DUFRAISSE	JUGE

UNIVERSITE DE LIMOGES

FACULTE DE PHARMACIE

DOYEN DE LA FACULTE: Monsieur le Professeur GHESTEM Axel

ASSESEURS: Monsieur le Professeur HABRIOUX Gérard
Monsieur DREYFUSS Gilles - Maître de Conférences

PROFESSEURS:

BENEYTOUT Jean-Louis BIOCHIMIE et BIOLOGIE MOLECULAIRE

BERNARD Michel PHYSIQUE-BIOPHYSIQUE

BOSGIRAUD Claudine BACTERIOLOGIE-VIROLOGIE
PARASITOLOGIE

BROSSARD Claude PHARMACOTECHNIE

BUXERAUD Jacques CHIMIE ORGANIQUE
CHIMIE THERAPEUTIQUE

CARDOT Philippe CHIMIE ANALYTIQUE

CHULIA Albert PHARMACOGNOSIE

CHULIA Dominique PHARMACOTECHNIE

DELAGE Christiane CHIMIE GENERALE ET MINERALE

GHESTEM Axel BOTANIQUE ET CRYPTOLOGIE

HABRIOUX Gérard BIOCHIMIE FONDAMENTALE

LACHATRE Gérard TOXICOLOGIE

MOESCH Christian HYGIENE

LOUDART Nicole PHARMACODYNAMIE

SECRETARE GENERAL DE LA FACULTE - CHEF DES SERVICES ADMINISTRATIFS

POMMARET Maryse

A Monsieur le Professeur LACHÂTRE

Professeur des Universités de Toxicologie

Praticien Hospitalier

Chef de Service de Pharmacologie et Toxicologie

CHU de Limoges

Vous m'avez fait l'honneur d'accepter de présider ce jury de soutenance

Je vous remercie pour l'intérêt que vous avez porté à ce travail

Veillez trouver dans ce mémoire l'expression de ma profonde gratitude.

A Monsieur le Docteur MARQUET

Praticien Hospitalier, Service de Pharmacologie et Toxicologie
CHU de Limoges

Vous m'avez fait l'honneur de diriger ce travail passionnant

J'ai apprécié votre disponibilité ainsi que la richesse de vos connaissances, la pertinence
de vos conseils et de vos critiques tout au long de cette étude

Veillez trouver ici l'expression de la profonde reconnaissance.

A Madame le Docteur DREYFUSS

Maître de Conférences des Universités de Chimie Analytique
Attaché dans le Service de Toxicologie et de Pharmacologie
CHU de Limoges

Je vous remercie pour l'aide et les conseils précieux apportés tout au long de ce travail
Veuillez trouver ici l'expression de ma profonde gratitude.

A Monsieur le Professeur DUMONT

Professeur des Universités de Médecine du Travail

Praticien Hospitalier, Service des Urgences

CHU de Limoges

A Madame le Docteur DUFRAISSE

Pharmacien d'officine

Vous m'avez fait l'honneur de siéger dans le jury de cette thèse

Soyez en ici remerciés.

Remerciements

A tous ceux qui ont collaboré à la réalisation de ce travail ; je tiens à remercier tout particulièrement Messieurs LAFON et LONGPRE qui ont permis la mise en place de l'étude, Madame RENAUDIE pour sa participation à l'élaboration du questionnaire ainsi qu'à toute l'équipe qui a réalisé les dosages.

A Christine et Gilles DUFRAISSE qui m'ont intéressée à la Pharmacie, conseillée et formée tout au long de mes études.

Mes derniers remerciements et non les moindres iront à mon ami, à ma famille, et à mes amis pour le soutien qu'ils ont su m'apporter durant mes études.

PLAN

INTRODUCTION

I-GENERALITES SUR LES PRODUITS PHYTOSANITAIRES

I-1-Buts de leur emploi

I-2-Historique

I-3-Principaux ennemis des cultures

I-3-1-Parasites animaux

I-3-2-Parasites végétaux

I-3-3-Parasites protistes

I-4-Classification des pesticides

I-4-1-Les fongicides

I-4-2-Les herbicides

I-4-3-Les insecticides

I-5-Législation

I-5-1-Mise sur le marché

a-nécessité d'une homologation ou d'une autorisation provisoire de vente

b-retrait d'homologation

c-produits normalisés

I-5-2-Vente de produits antiparasitaires

a-règles strictes de commercialisation

b-règles strictes d'étiquetage

I-5-3-Utilisateurs, consommateurs, environnement : protection par la loi

a-protection des utilisateurs

b-protection des consommateurs

c-protection de l'environnement

II-METHODES D'ETUDE DE LA TOXICITE CHRONIQUE DES PRODUITS PHYTOSANITAIRES CHEZ L'HOMME

II-1-Toxicité chronique

II-1-1-Définition

II-1-2-Effets sur différents systèmes de l'organisme

II-2-Evaluation de l'exposition

II-2-1-Principe de l'évaluation environnementale

II-2-2- Principe de l'évaluation biologique

a-mesure de l'effet biochimique du pesticide

b-mesure du taux de pesticide ou de ses métabolites dans les milieux

biologiques

II-2-3-Protocoles d'étude

a-étude en population générale

b-études en population exposée

c-études exposés-non exposés

II-3-Facteurs de la toxicité chronique

II-3-1-Facteurs relatifs au produit

II-3-2-Facteurs liés au manipulateur

II-3-3-Facteurs extérieurs

III-LE CAPTANE

III-1-Généralités

III-1-1-Nature et utilisations

III-1-2-Synthèse

III-1-3-Produits commerciaux à base de captane

III-2-Métabolisme

III-2-1-Absorption

III-2-2-Distribution, métabolisation et élimination

III-2-3-Persistance dans le milieu extérieur

III-3-Dosage du captane et de ses métabolites dans les liquides biologiques

III-4-Toxicité

III-4-1-Effets du captane sur le matériel génétique

III-4-2-Carcinogénicité

III-4-3-Effets dermatologiques

III-5-Revue des études d'exposition chez l'homme

IV-SURVEILLANCE DE L'EXPOSITION AU CAPTANE CHEZ LES ARBORICULTEURS EN LIMOUSIN : ETUDE PRELIMINAIRE

IV-1-Buts de l'étude

IV-2-Matériel et méthodes

IV-2-1-Population étudiée

IV-2-2-Choix du pesticide étudié

IV-2-3-Méthodologie d'enquête

a-prélèvements

b-questionnaire

c-déroulement pratique

IV-2-4-Matériel et méthode de dosage

IV-3-Résultats

IV-3-1-Questionnaire

IV-3-2-Performance de la méthode analytique

IV-3-3-Concentrations urinaires de captane et de THPI

IV-4-Discussion

IV-5-Protocole d'étude idéal

CONCLUSION GENERALE

INTRODUCTION

Les produits chimiques ont depuis la Grèce Antique été utilisés par l'homme pour lutter contre les différents nuisibles des cultures et améliorer les rendements obtenus. Ainsi, leur développement n'a cessé de croître au fil des années, tonnage utilisé quadruplé de 1974 à 1987, pour aujourd'hui se généraliser chez les professionnels agriculteurs et arboriculteurs, mais aussi dans l'entretien des espaces verts et tout simplement dans les jardins particuliers.

Ces substances destinées à lutter contre des espèces vivantes, malgré leur sélectivité grandissante, ne peuvent être considérées comme totalement inoffensives pour l'homme car agissant sur des systèmes enzymatiques, dont la nature s'est peu diversifiée au cours de la phylogénèse.

Malheureusement l'exposition à ces produits, dont plusieurs peuvent être responsables chez l'homme d'une toxicité aiguë (exposition unique ou sporadique) ou chronique (exposition répétée) est difficile à estimer. Une évaluation biologique, par des dosages de pesticides ou de métabolites dans certains milieux de l'organisme a été proposée dans le cadre d'études épidémiologiques et pour la surveillance des personnes exposées. Il n'existe pourtant à ce jour pas de taux urinaires ou sanguins permettant de définir un seuil de toxicité sauf pour quelques uns, en particulier les pesticides organochlorés (lindane, DDT,...) dont la toxicité est majeure et maintenant bien connue.

Le but de ce travail est de définir, par une étude préliminaire, la faisabilité et le protocole d'une étude épidémiologique, chez une population d'arboriculteurs du Limousin, d'exposition au captane, fongicide appliqué régulièrement pendant toute la période d'exploitation des pommiers. Après avoir rappelé l'évolution des produits phytosanitaires, leur classification et la législation de leur étude, de leur vente et de leur évolution, ce mémoire fait le point sur les méthodes d'étude de leur toxicité chronique chez l'homme. Une deuxième partie est consacrée à l'étude du captane et à la mise en place d'une expérimentation préliminaire de surveillance d'un petit groupe d'arboriculteurs lors de l'utilisation de ce pesticide, dans le but d'optimiser un protocole d'étude épidémiologique à plus grande échelle.

I-GENERALITES SUR LES PRODUITS PHYTOSANITAIRES

Le terme « produits phytosanitaires » est celui le plus employé par la profession alors que le nom officiel est « produits agropharmaceutiques » et que le grand public utilise le nom anglais « pesticides ».

Ce sont toutes les substances utilisées pour protéger les cultures et les récoltes contre leurs ennemis, celles qui sont destinées à l'assainissement des locaux, matériels et véhicules utilisés pour l'élevage des animaux domestiques, la collecte, le transport, le stockage ou la transformation des produits d'origine animale ou végétale, enfin, les substances qui exercent une action physiologique sur la croissance des végétaux et sur le sol.

I-1-Buts de leur emploi

- augmenter les rendements.
- limiter les irrégularités de production liées aux catastrophes parasitaires.
- protéger les réserves alimentaires.
- lutter contre les vecteurs de maladies.
- lutter contre les parasites producteurs de toxines.
- protéger certaines espèces.

I-2-Historique

L'homme développant l'agriculture a dû lutter pour préserver ses cultures et ses récoltes des nuisibles (autres végétaux, insectes, champignons). Cette quête des hommes pour se nourrir reste constante et essentielle au cours de l'histoire.

Les sauterelles étaient déjà l'une des sept plaies d'Égypte rapportées par la Bible, Homère signalait l'emploi du soufre comme fumigant et Pline l'Ancien celui de l'arsenic comme insecticide. Pendant des siècles les malheurs survenus aux cultures ont été attribués à une punition divine ou à un sort jeté par un voisin et ils n'avaient d'autre remède que les prières ou la magie.

Avant de découvrir l'utilisation de substances chimiques, c'est par des techniques manuelles que l'homme essayait de sauvegarder ses récoltes ; c'est ainsi qu'une loi du 26 ventose de l'an IV rendait obligatoire l'échenillage dans les arbres, arbustes, haies et buissons. Les criquets et hannetons étaient également ramassés manuellement.

La France est à l'origine de la Phytopharmacie et de ses premières découvertes. C'est en 1763 que le premier essai conscient de lutte chimique a été réalisé par des arboriculteurs de Montreuil qui ont aspergé avec succès leurs pêchers envahis de pucerons avec du jus de tabac. Le chlorure mercurique a été proposé au XVIIIème siècle pour protéger les bois. La lutte chimique s'est développée à partir du XIXème siècle avec des produits d'origine naturelle comme la roténone (extraite de la racine de Deris) et le pyrèthre (mélange d'esters contenu dans les fleurs de deux variétés de chrysanthèmes). C'est en 1885 qu'ont été découvertes les propriétés de la bouillie bordelaise par MILLARDET, biologiste bordelais et son collègue chimiste GAYON.

On date de 1930 les débuts de l'ère des produits phytosanitaires organiques avec les thiocyanates d'alkyle (insecticides), l'anilide salicylique (fongicide, 1931) et les dithiocarbamates (fongicides, 1934). En 1939, P. MULLER découvre les propriétés insecticides du DDT (dichlorodiphényltrichloroéthane). Il fut commercialisé dès 1943. Il a permis en 1943 d'enrayer à Naples l'épidémie de typhus qui immobilisait dans la botte italienne les troupes alliées débarquées en Sicile. On lui doit également d'avoir contrôlé la malaria et la peste en Inde. Aujourd'hui il est interdit dans de nombreux pays du fait de sa forte accumulation dans les tissus riches en lipides.

L'activité insecticide des composés organophosphorés a été découverte fortuitement par l'allemand G. SCHRADER sur une substance mise au point dans les laboratoires de l'arme chimique nazie au début de la seconde guerre mondiale. Ce composé fut commercialisé après 1945 sous le nom de « Bladan ». L'utilisation du Bladan est interdite en France à cause de sa redoutable toxicité pour les vertébrés à sang chaud. Il pénètre par contact percutané et sa dose létale 50 ou DL 50 (unité de toxicité qui représente la dose nécessaire pour tuer 50 % des animaux auxquels elle est administrée au bout de 24 heures) est de 1,4 mg/kg. Les insecticides organophosphorés comme le malathion (1950), bien qu'ils soient souvent plus dangereux, ont l'avantage d'être dégradés rapidement en produits non toxiques et ne s'accumulent donc pas dans les chaînes alimentaires et dans l'environnement.

En 1943, TEMPLEMAN et SEXTON découvrent en Grande Bretagne l'activité herbicide des dérivés du 2,4-D. Le diquat et le paraquat, appartenant à la liste des substances les plus toxiques sont introduits en 1958. A partir de 1974, se développent les pyréthriinoïdes de synthèse comme la deltaméthrine et en 1977 apparaît le phoséthyl-aluminium. Ce dernier produit offre un nouveau type de lutte : sans action contre le champignon et sur la plante saine il stimule la production de substances fongitoxiques par la plante infestée. (FOURNIER J., 1988)

Alors que les premiers insecticides perturbaient le fonctionnement du système nerveux des insectes, on vise aujourd'hui d'autres cibles avec le développement de phéromones, médiateurs chimiques par lesquels les insectes communiquent entre eux, ou avec la recherche d'inappétants, autres molécules de la communication entre les plantes et les insectes, par lesquelles les premières dissuadent leurs agresseurs. Des produits perturbant la biosynthèse de la chitine, ont été également mis au point, ils bloquent le développement de l'insecte à un stade larvaire et l'empêchent de se reproduire.

I-3-Principaux ennemis des cultures

Il s'agit de tout être vivant susceptible de nuire directement ou indirectement aux cultures.

I-3-1-Parasites animaux

- nématodes : tous microscopiques
- gastéropodes : limaces, escargot, limnées
- arachnides : acariens
- myriapodes
- insectes

* coléoptères : hannetons, taupins, altives, cassides, bruches, charençons, scolytes.

On peut citer dans ce groupe les coccinelles qui sont des prédateurs d'autres parasites comme les pucerons, les acariens ou les cochenilles.

* hétéroptères : parasites, tigres du poirier

* homoptères : pucerons, cochenilles, psylles, aleurodes

* orthoptères : courtilières

* lépidoptères : piérides du chou, carpocapses des pommes et des poires

* diptères : cécidomyres, tipules, mouches

* hyménoptères responsables de l'holocampe des pommes et des poires, de la cèphe du blé et du seigle. Ce groupe comprend aussi tous les insectes pollinisateurs utiles.

- oiseaux : corvidés, colombins, étourneaux, moineaux

- mammifères :

* rongeurs : campagnols, mulots, ragondins, lérots, rats noirs, surmulots, souris

* cerfs

* sangliers.

I-3-2- Parasites végétaux

- graminées adventices : folle avoine, vulpin, chiendent

- graminées autres

- crucifères

- composées

- ombellifères.

I-3-3- Parasites protistes

→ Champignons :

* mastigomycètes :

- archimycètes responsables de hernies du chou, gales verruqueuses et poudreuses de la pomme de terre

- phycomycètes pythiums (fonte des semis), mildious (vigne, tabac, pomme de terre)

* amastigomycètes, les plus nombreux :

- basidiomycètes: rouilles, charbons, caries se développant en particulier sur les céréales à pailles, le maïs.
- ascomycètes provoquant la cloque des arbres fruitiers à noyaux, les anthracoses, les oïdiums, les chaumes...
- adélomycètes responsables de phomas de la betterave, septotrioses du céleri, anthracoses du pois, de la vigne, fusarioses.

→ Bactéries

Agrobacterium, Corynebacterium, Erwinia, Pseudomonas, Xanthomonas.

→ Mycoplasmes

→ Virus dont la pénétration se fait obligatoirement par le biais de vecteurs les introduisant au sein de la plante hôte. La dissémination du virus est en général assurée par l'homme, par l'intermédiaire de matériel infecté, mais aussi par d'autres agents vecteurs comme les nématodes, les pucerons, les acariens.

I-4-Classification des pesticides

Il nous semble important de répertorier les principaux produits utilisés et de définir les grandes classes de produits phytosanitaires. Mais il serait vain et fastidieux de cataloguer toutes les substances utilisées en France ; c'est pourquoi, nous nous intéresserons aux produits les plus employés en décrivant leurs mécanismes d'action.

Le marché français est l'un des plus importants au monde puisqu'il se situe au troisième rang après les Etats-Unis et le Japon.

En France, en 1987, les fongicides sont les plus utilisés avec 45193 tonnes, suivis des herbicides avec 34215 tonnes. Les insecticides représentent une plus faible part du marché avec 6514 tonnes utilisées cette année là. (RAPPE A., 1992)

I-4-1-Les fongicides

On appelle fongicide une substance active sur les maladies des plantes provoquées par des champignons mais aussi par des bactéries, virus ou mycoplasmes. Leur marché est en progression rapide (+ 13 % en 1987). Sur 10 nouvelles matières actives commercialisées en France en 1983, quatre étaient des fongicides. Ceci est dû au fait qu'en Europe 83% des pertes de récoltes sont imputées aux maladies fongiques. (FOURNIER J., 1988)

→ Mode d'action et utilisation :

On distingue trois types de produits en fonction de leur pénétration dans la plante :

- fongicides systémiques qui pénètrent dans la plante et agissent à distance, après transport dans le végétal ;
- fongicides de surface qui ne franchissent pas la cuticule lipophile ;
- fongicides pénétrants qui franchissent la barrière externe mais ne sont pas transportés dans la plante.

Les deux dernières catégories vont avoir une action localisée aux organes traités.

Les fongicides ont des modes d'action beaucoup plus diversifiés que les autres classes de pesticides.

Certains ont une action directe sur les parasites et d'autres, inactifs *in vitro*, agissent par l'intermédiaire d'une plante hôte. Ils vont être transformés dans la plante en composé phytotoxique. L'activité peut être due à un métabolite ou à l'inactivation de métabolites émis par les parasites et toxiques pour la plante, sans inhiber la croissance du champignon, ou bien encore ils stimulent les réactions de défense de la plante. (FOURNIER J., 1988)

Ils peuvent être utilisés en préventif, la plupart du temps, ou en curatif dès l'apparition des symptômes d'infestation.

→ Principaux produits :

* Carbamates :

C'est la classe la plus employée actuellement en raison de son efficacité, de sa polyvalence et de sa faible toxicité. Ce ne sont pas des fongicides systémiques.

- thiobendazole
- mancozèbe
- thirame
- thiophosphanate méthyl
- zinèbe
- manèbe

* Bénomyl et carbendazime :

Ce sont des dérivés imidazolés des carbamates qui ont une action systémique et durable (plusieurs semaines).

- * Dicarboximides :
- captane
 - iprodione

Ils sont utilisés sur les cultures fruitières. Ils n'ont qu'une action de surface.

- * Dérivés du benzène :
- chlorothalomil
 - quintozène.

* Dinitrophénols (proches des dérivés du benzène) :

- dinocap

* Phényl urées.

- * Quinones :
- dithianon.

- * Amines, amides :
 - triforine
 - cymoxanil
 - métalaxyl.

- * Diazines.

- * Sulfamides et dérivés soufrés :
 - tolyfluanide.

- * Guanidines :
 - doguadine.

- * Hétérocycles divers :
 - tridémorphe
 - fenpropimorphe
 - fenpropidine
 - propiconazole
 - penconazole
 - cyproconazole
 - flusilazole
 - tébuconazole
 - triadiméfon
 - pyrifénox
 - hexaconazole
 - prochloraze.

- * Aliphatiques divers.

- * Organostanniques.

- * Oxazolidinones.

- * Fongicides inorganiques :
 - cuivre (bouillie bordelaise).

Le sulfate de cuivre est utilisé pour traiter le mildiou de la vigne et de certains arbres fruitiers.

- soufre (très utilisé).

I-4-2-Les herbicides

On appelle « mauvaise herbe » toute plante indésirable dans une culture. Le terme « adventice », admis comme synonyme, désigne plus spécialement une plante introduite accidentellement à l'insu de l'homme. Les mauvaises herbes sont d'une incroyable diversité et entrent en compétition avec la culture :

- pour l'eau : le chénopode blanc absorbe plus d'eau que le blé et le maïs pour produire le même poids de matière sèche.
- pour les éléments nutritifs : le vulpin profite mieux que le blé des apports d'azote.
- pour l'espace : une moutarde des champs peut occuper une surface foliaire de 7300 cm² contre 140 cm² pour un pied de blé.
- pour la lumière.

Elles peuvent aussi :

- entretenir au pied de la culture une humidité favorable au développement des champignons (mourons);
- servir de réservoir à insectes (chénopode pour le puceron noir de la fève) ;
- servir de relais à maladies (sénéçon);
- excréter des produits dangereux pour la culture (chiendent rampant, camaline);
- être toxiques pour le bétail (renoncules, ciguës, colchiques);
- donner un goût au lait (achillée millefeuille);
- gêner les opérations mécaniques de récolte (liseron);
- rendre l'ensilage dangereux (l'amarante accumule les nitrates qui peuvent provoquer des déflagrations dans les ensilages de maïs). (FOURNIER J., 1988)

→ Mode d'action :

Certains herbicides doivent être utilisés avant la levée des mauvaises herbes ou à un stade précoce de développement, d'autres en post levée.

Il existe deux types de produits :

- de contact qui brûlent les parties de la plante sur lesquelles ils sont appliqués ;
- systémiques qui agissent en perturbant les fonctions physiologiques de la plante.

Ils agissent la plupart du temps en interférant dans le mécanisme de photosynthèse.

→ Principaux produits :

* Acides phénoxyalcanoïques : phytohormones

Les dérivés chlorés de l'acide phénoxyéthanoïque ont été introduits à la fin de la seconde guerre mondiale. Ils marquent les débuts de l'industrie des herbicides organiques.

Ils agissent en déformant le sommet des plantes et provoquent un élargissement des tiges ; ils dérèglent la physiologie de croissance du végétal. Ils reproduisent avec excès les effet des hormones de croissance naturelles (auxines) et « étouffent » la plante.

Leur effet s'exerce uniquement sur les dicotylédones ce qui est la base de leur sélectivité et qui justifie leur utilisation dans le traitement des cultures céréalières :

- 2,4-D
- 2, 4, 5-T
- mécoprop
- dichlorprop
- 2,4-DB.

* Nitrophénols :

Ce sont des herbicides de contact car il s'agit d'acides relativement forts. Ce sont des herbicides de post levée.

Ils sont sélectifs : les plantes protégées par une épaisse couche de cire ne sont pas touchées et les mauvaises herbes à propagation racinaire ne sont pas non plus contrôlées.

Ils agissent sur la perméabilisation des membranes cellulaires d'où leur toxicité pour l'homme.

- dinoterbe
- ioxynil
- bromoxynil
- DNOC.

* Carbamates :

Ils ont une faible toxicité et une volatilité plus ou moins grande.

Ils s'utilisent le plus souvent en pré-levée.

- chlorbufame
- carbétamide
- EPTC
- asulame.

* Dérivés de l'urée :

Ce sont des herbicides systémiques pénétrant principalement par la racine. Ils présentent en général une assez longue persistance d'action dans le sol.

- néburon
- isoproturon
- linuron
- chlortoluron.

* Sulfonylurées :

Les sulfonylurées sont des urées substituées qui montrent une activité en post et pré-levée à de très faibles doses.

- metsulfuron méthyle
- triasulfuron
- chlorsulfuron.

De plus, ils sont rapidement dégradés ce qui explique leur intérêt d'un point de vue de l'environnement. Ce sont des herbicides systémiques qui agissent en inhibant la photosynthèse.

* Diazines-triazines :

Ces produits sont non sélectifs et agissent eux aussi en bloquant la photosynthèse chlorophyllienne.

- bentazone
- pyridate
- norflurazon
- simazine
- atrazine
- cyanazine
- aminotriazole (triazole voisin des triazines).

* Diphényléthers :

- bifénox
- aclonifen
- oxyfluorène.

* Bipyridiniums = bipyridyles = ammoniums quaternaires :

Ce sont des herbicides non sélectifs actifs par contact sur le feuillage. Ils sont rapidement inactivés dans le sol par adsorption irréversible sur les argiles. Ce sont les herbicides les plus utilisés dans les pays tropicaux.

Le paraquat est l'une des substances chimiques les plus toxiques pour l'homme : l'intoxication aiguë provoque une défaillance multiviscérale avec une fibrose pulmonaire presque toujours mortelle. Ce produit est inscrit à la liste 1 et l'emploi en est réservé aux professionnels. Les spécialités comprennent dans leur formule un répulsif malodorant et un additif émétisant.

- paraquat (GRAMOXONE)

* Hydroxybenzonnitriles :

- dichlobénil.

* Toluidines : dinitroanilines :

- trifluraline
- pendiméthaline.

* Aminophosphonates :

Ils sont systémiques et bloquent la synthèse des acides aminés aromatiques.

- glyphosate
- sulfosate
- glufosinate ammonium.

* Dérivés picoliniques :

Ils ont un très fort pouvoir herbicide.

- pichlorame
- fluroxypyr
- clopyralide
- triclopyr.

* Dérivés de l'oxadiazole :

- diméfuron.

* Dérivés phtaliques.

* Benzamides :

- isoxaben.

* Aryloxyphénoxypropionates :

- fluazifop-butyl
- quizalofop-éthyl.

* Aminopropionates.

* Pyrolidones :

- flurochloridone.

* Phénoxy nicotinalide :

- diflufénican.

* Acides quinoléine carboxyliques.

* Pyridinones.

* Isoxazolidines.

* Pyrimidines.

* Benzoxazines.

* Chlorate de sodium.

C'est un désherbant total minéral. Il est absorbé par les racines et persiste longtemps dans le sol (plusieurs mois).

I-4-3-Les insecticides

Les insectes sont petits mais ils représentent 76 % de la masse animale, ils existent depuis 250 millions d'années alors que l'apparition de l'homme ne daterait que de quelques millions d'années. La sédentarisation favorise le développement des parasites de l'homme et du bétail, qui trouvent plus facilement réunis les hôtes successifs nécessaires pour boucler leurs cycles biologiques. Actuellement, on vise à maintenir les populations en dessous d'un seuil de nuisibilité, l'idée d'éliminer les espèces nuisibles étant abandonnée.

La protection des cultures et de la santé des hommes et du bétail contre les insectes est l'un des problèmes importants qui se posent dans les régions intertropicales. Le maïs y produit 500 à 800 kg/ha, pour 3 à 4 tonnes/ha en cultures protégées ; un seul traitement insecticide peut améliorer le rendement du riz de 10 q/ha, doubler celui du sorgho, et multiplier par 5 celui du niébé.

En 1947 on ne connaissait que 27 molécules à propriétés insecticides. Aujourd'hui, ce sont près de 200 molécules qui sont commercialisées. (FOURNIER J., 1988)

→ Mode d'action :

Il est délicat de repérer la première réaction affectée par le produit, d'autres perturbations s'ensuivent et le site d'action primaire n'est pas nécessairement la cause de la mort de l'insecte.

On distingue :

- des produits actifs sur le système nerveux,
- des produits actifs sur la biosynthèse de chitine auxquels on associe les hormones juvéniles et ecdysones qui contrôlent naturellement les mues,
- des médiateurs chimiques, molécules de communication entre les insectes ou entre les insectes et les plantes,
- des produits actifs au niveau de la glycolyse ou de la chaîne des transporteurs d'électrons,
- des stérilisants,
- des produits synergistes, inactifs, mais prolongeant ou intensifiant l'action d'autres insecticides.

Du point de vue fonctionnel on distingue :

- les produits actifs après ingestion au niveau du tube digestif des insectes,
- les produits actifs par contact,
- les fumigants gazeux qui sont actifs par inhalation. Ils diffusent ensuite dans l'hémolymphe. (FOURNIER J., 1988)

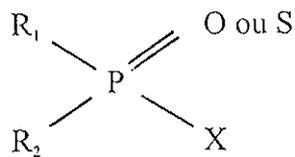
Les trois familles les plus importantes sont :

- les organophosphorés,
 - les pyréthrinoïdes de synthèse,
 - les carbamates,
- l'emploi des organochlorés ayant été considérablement restreint.

→ Principaux produits :

* Organophosphorés :

Ils agissent sur le système nerveux par inhibition de l'acétyl cholinestérase (AChE). Ils constituent une famille de produits phytosanitaires d'une grande unité chimique puisque presque tous ont une formule connue sous le nom de formule de Schrader :



R_1 et R_2 sont des radicaux alkoxy ou amino

X est un groupe hydrolysable.

Ce sont des produits peu stables qui sont rapidement hydrolysés, d'où le faible risque de contamination de l'eau et des sols par les résidus.

→ insecticides externes

- parathion éthyl : c'est un produit très toxique responsable du plus grand nombre d'accidents graves.
- phosalone
- phosmet
- azimphosméthyl
- dichlorvos
- diazinon
- malathion
- chlorfenvinphos
- propétamphos
- bromophos
- chlorpyriphoséthyl.

→ insecticides systémiques

- hepténophos
- thiométon
- vamidothion
- terbuphos
- oméothoate
- disulfoton.

Certains sont utilisés en médecine humaine dans le traitement des phtiriasis du cuir chevelu et du corps. Le malathion (PRIODERM* et PARAPLUS*) paraît être l'un des produits des plus actifs (pédiculicide et lenticide très rapide).

* Carbamates :

Leurs propriétés sont très voisines de celles des organophosphorés. Ils possèdent le même mécanisme d'action anticholinestérasique et provoquent un tableau clinique proche en cas d'intoxication chronique. Les différences essentielles avec les organophosphorés sont les suivantes :

- l'inhibition des AchE est transitoire (1 à 2 heures)
- il n'y a qu'un faible passage de la barrière hémato-méningée d'où peu de variations d'activité des cholinestérasés cérébrales et des signes neurologiques peu marqués

- carbosulfan
- aldicarbe
- carbaryl
- carbofuran
- pyrimicarbe
- fénoxycarbe.

* Pyréthri-noïdes de synthèse :

Ils sont très largement utilisés en raison d'un rapport favorable efficacité / toxicité : ils sont efficaces à faible dose sur l'insecte, peu toxiques pour les mammifères, non rémanents dans l'environnement.

Il perturbent la conduction de l'influx nerveux le long de l'axone en ralentissant la fermeture des canaux Na⁺.

- deltaméthrine

- fluvanilate
- bifenthrine
- cyperméthrine.

L'action des pyréthriinoïdes est potentialisée par certains constituants de l'huile de sésame. Ces produits retardent la dégradation des pyréthriinoïdes par inhibition des oxygénases qui la catalysent dans les microsomes. Dans les pays tropicaux, en pulvérisation, la deltaméthrine synergisée assure une protection des réserves de blé et de riz pendant 8 à 10 mois à la dose de 0,5 ppm. La dose doit être multipliée par deux en l'absence de produit synergisant.

Il sont, comme les organophosphorés, utilisés dans le traitement des ectoparasitoses en médecine humaine sous forme de lotions et shampooings (ITEM, HEGOR, MARIE ROSE, PARAPOUX, ITAX).

* Organochlorés :

Leur rémanence importante (cf tableau 1) fait encourir le risque de conséquences graves qui font que la législation actuelle interdit l'emploi de la plupart de ces substances.

**Tableau 1 : Rémanence dans les sols de quelques pesticides
(temps nécessaire à une disparition de 70-95 %) (AFEE, 1981)**

Insecticides		Herbicides	
DDT	4-30 ans	Piclorame	1-2 ans
Dieldrine	5-25 ans	Linuron	8-14 mois
Lindane	3-10 ans	Atrazine	10-12 mois
Heptachlore	3-5 ans	Simazine	10-12 mois
Aldrine	2-3 ans	Fénuron, Diuron	8-10 mois
Endosulfan	2 m- 2 ans	Molinuron	3-10 mois
Carbaryl, Carbofuran	4-6 mois	Dichlobénil	6 mois
Parathion, Azinphos	3-6 mois	2,4,5-T	3-5 mois
Toxaphène	2 mois	Dicamba, MCPA	2-3 mois
Malathion	1-2 sem	Dalapon, Prophame, EPTC	1-2 mois
		2,4-D	4-6 mois
Fongicides			
Captane	3-6 sem		

Seuls sont actuellement commercialisés :

- lindane pour lequel un avis publié au journal officiel du 13 juillet 1990 fait état de nouvelles dispositions. La dose d'emploi de sol est limitée à 1350 g/ha. Retrait d'homologation pour les traitements généraux (appâts) : vers gris, courtilières, noctuelles ténicoles ainsi que pour les usages sur bananiers, asperges, laitues, choux.

Interdit 15 jours avant la récolte.

Il est également utilisé en médecine dans le traitement de la gale (APHTIRIA, SCABECID).

- diénochloré
- endosulfan.

* Autres :

- carbinols : dicofol, bromopylate
- sulfones et sulfonate : propargite
- acylurées
- benzoylurées : diflubenzuron, téflufenzuron

Ils agissent en perturbant le métabolisme endocuticulaire des larves qui meurent à la mue suivante.

- nitrométhylène
- thiadazines
- dérivés stanniques

Ils ont plus particulièrement une activité acaricide et sont utilisés pour le traitement du bois, des céréales, des pommes de terre et des arbres fruitiers.

- phéromones

Ce sont des produits libérés comme signaux par certains individus d'une espèce, qui ont le pouvoir de provoquer certaines réactions chez les autres individus. Ils peuvent être des attractants sexuels, des aphrodisiaques, des produits provoquant des agglomérations, des signaux d'alarme.

Seuls les attractants sexuels et les produits agglomérants ont jusqu'à présent reçu des applications pratiques : il devient possible de disposer des « pièges à insectes » ou de répandre le produit dans l'environnement, c'est la technique de « confusion des mâles » ou « du chaos ».

- insecticides microbiens :

Bacillus thuringiensis produit dans sa phase de sporulation une toxine cristalline, libérée avec les spores, qui détruit l'épithélium intestinal des insectes. Son activité est dirigée principalement contre les larves de certains lépidoptères ravageurs (processionnaires) mais son efficacité a été démontrée contre certaines simuliés.

Il représente 90 % du marché des biopesticides.

- insecticides extraits de plantes :

- nicotine
- roténone
- pyréthrine naturelle
- huiles blanches et huiles jaunes.

Le développement considérable des produits phytosanitaires et l'amélioration de leurs qualités techniques (sélectivité, efficacité, formulation) font émerger des problèmes nouveaux en ce qui concerne les parasites :

- apparition de résistances : les organismes vivants s'adaptent et par exemple le puceron vert du pêcher possède des populations ayant développé une résistance aux insecticides classiques;

- développement d'une autre espèce après la disparition d'une première : la place laissée brusquement vacante est prise d'assaut par d'autres espèces qui voient leurs effectifs augmenter fortement.

Enfin l'intensification des échanges internationaux favorise le risque d'introduction d'espèces étrangères. C'est ainsi qu'au moins une nouvelle espèce est introduite chaque année.

I-5-Législation

Les décrets 88-1231 et 88-1232 publiés au Journal Officiel en décembre 1988 modifient le code de la santé publique et classifient les produits phytosanitaires en :

* 8 catégories de substances et préparations vénéneuses :

- très toxiques
- toxiques
- nocives
- corrosives
- irritantes
- cancérigènes
- tératogènes
- mutagènes.

* 6 catégories de substances et préparations dangereuses :

- explosives
- comburantes
- extrêmement inflammables
- facilement inflammables
- inflammables
- dangereuses pour l'environnement.

La commercialisation et l'utilisation des produits phytosanitaires répondent à une législation stricte qui, dans des conditions d'emploi précises, en garantit l'efficacité, l'innocuité et la conformité par rapport à l'échantillon déposé.

I-5-1-Mise sur le marché

a-nécessité d'une homologation ou d'une autorisation provisoire de vente

La vente n'est autorisée qu'après avis favorable du ministre de l'Agriculture (loi du 22 décembre 1972 modifiant celle du 20 novembre 1943) par :

- homologation

Elle est décernée à toute spécialité dont l'efficacité et l'innocuité ont été reconnues conformément aux règles générales définies par la « Commission des produits antiparasitaires à usage agricole et des produits assimilés ».

Elle n'est délivrée qu'après :

- étude d'un dossier technique complet montrant les propriétés antiparasitaires du produit et son absence de phytotoxicité,

- étude d'un dossier sur la toxicité éventuelle sur l'homme, les animaux et l'environnement.

Ce dossier comprend :

* des données générales sur la matière active et les formulations,

* une étude de toxicité réalisée sur des animaux de laboratoire d'un nombre suffisant d'espèces domestiques et sauvages pour permettre une bonne évaluation.

- examen des essais de laboratoire sur les propriétés physiques, chimiques et biologiques de la spécialité.

L'homologation est attribuée pour une durée de 10 ans. Passé ce délai, la société détentrice de la marque doit effectuer une demande de renouvellement qui est examinée par le « Comité d'homologation ».

- autorisation provisoire de vente (APV)

Elle est délivrée aux préparations qui nécessitent des compléments d'étude, mais dont la toxicité reste dans les limites connues, dont l'efficacité est suffisamment établie et dont l'emploi ne semble pas entraîner d'inconvénient notable dans les conditions normales d'utilisation.

Une APV est accordée pour quatre années. A l'expiration de ce délai la spécialité est soit homologuée, soit retirée de la vente. Une prolongation exceptionnelle de deux ans peut être obtenue.

b-retrait d'homologation

Sur avis de la « Commission des toxiques » ou de la « Commission des produits antiparasitaires », le Ministre de l'Agriculture peut prononcer le retrait de l'autorisation de vente de spécialités déjà homologuées ou ayant une APV.

A l'issue de cette décision, le fabricant ou le détenteur de la marque devra cesser la commercialisation au bout d'un an. Un délai supplémentaire d'une année est accordée pour permettre à tous les points de vente d'écouler leurs stocks. Par conséquent, tout acte commercial effectué à titre gratuit ou à titre payant est interdit au bout de deux ans après notification de la décision du ministre.

c-produits normalisés

Certaines spécialités constituées d'un produit chimique simple (sulfate de cuivre, soufre...) peuvent faire l'objet d'une norme (établie par l'AFNOR) et être utilisées en agriculture dans les conditions fixées par arrêté du ministre de l'agriculture. De ce fait, elles ne sont pas soumises à homologation.

I-5-2-Vente de produits antiparasitaires

a-règles strictes de commercialisation

Depuis le 1er janvier 1996, en application de la loi n° 92-533 du 17 juin 1992, la mise en vente, la vente et la distribution à titre gracieux aux utilisateurs des produits à usage agricole et des produits assimilés, dans des catégories toxique, très toxique, cancérigène, mutagène, tératogène et dangereuse pour l'environnement seront subordonnées à la détention d'un agrément délivré par le ministère de l'agriculture.

Le nombre de personnes qualifiées dans l'entreprise doit être suffisant et l'entreprise doit souscrire une police d'assurance couvrant sa responsabilité civile professionnelle.

La détention en vue de la vente ou de la distribution est réglementée par le décret du 26 novembre 1956 :

- tenue du registre des produits toxiques,
- conservation et stockage des spécialités toxiques dans un local frais, ventilé, fermant à clé (et fermé à clef pour les substances très toxiques et toxiques).

b-règles strictes d'étiquetage

Tout emballage de produit phytosanitaire doit comporter une étiquette ou une inscription en langue française, apposée de manière apparente et lisible.

L'étiquette doit porter :

- le nom commercial ou la désignation de la préparation,
- le nom et l'adresse du fabricant ou le nom et l'adresse du détenteur de l'homologation et le numéro d'enregistrement de la spécialité,
- les noms des substances actives et leurs teneurs respectives de la préparation,
- le nom de toutes les substances très toxiques, toxiques, nocives et corrosives dont la proportion dépasse 0,2 % ou dépasse 5 % pour les substances nocives et corrosives,
- l'indication d'origine,
- la quantité nette exprimée en unités légales,
- l'identification du pré-emballeur,
- les symboles et indications du danger :
 - * phrases de risques (phrases-R)
 - de R1 à R64 auxquelles on rajoute un certain nombre de combinaisons de phrases-R.
 - R 20 : nocif par inhalation
 - R 27 : très toxique par contact avec la peau
 - R 45 : peut provoquer un cancer
 - * mesures d'urgence (phrases-S)
 - S1 : conserver hors de portée des enfants

S 45 : en cas d'accident ou de malaise, consulter immédiatement un médecin en lui montrant si possible l'étiquette.

* pictogrammes relatifs :

- aux propriétés physico-chimiques

 <p>E EXPLOSIF : produit pouvant exploser sous l'effet de la flamme ou d'un choc violent.</p>	 <p>F FACILEMENT INFLAMMABLE : produit pouvant s'enflammer facilement.</p>
 <p>O COMBURANT : produit qui, en contact avec d'autres substances, notamment avec des substances inflammables, dégage une forte chaleur.</p>	 <p>F+ EXTRÊMEMENT INFLAMMABLE : produit pouvant s'enflammer très facilement.</p>

- aux propriétés toxicologiques

 <p>T+ TRES TOXIQUE : produit qui, par inhalation, ingestion ou pénétration cutanée, peut entraîner des risques extrêmement graves, aigus ou chroniques et même la mort.</p>	 <p>Xi IRRITANT : produit non corrosif qui, par contact immédiat, prolongé ou répété avec la peau ou les muqueuses, peut provoquer une réaction inflammatoire.</p>	 <p>Xn NOCIF : produit qui, par inhalation, ingestion ou pénétration cutanée, peut entraîner des risques de gravité limitée.</p>
 <p>T TOXIQUE : produit qui, par inhalation, ingestion ou pénétration cutanée, peut entraîner des risques graves, aigus ou chroniques et même la mort.</p>	 <p>C CORROSIF produit qui, en contact avec des tissus vivants, peut exercer une action destructive sur ces derniers.</p>	

- aux effets sur l'environnement

 <p>N DANGEREUX POUR L'ENVIRONNEMENT</p>
--

I-5-3-Utilisateurs consommateurs, environnement : protection par la loi

a-protection des utilisateurs

Outre l'étiquetage strict informant les manipulateurs des dangers du produit, la loi prévoit un minimum de précautions, quel que soit le produit manipulé. Deux textes officiels réglementent ces précautions d'utilisation : l'arrêté du 25 septembre 1965 fixant les conditions d'emploi de substances vénéneuses en agriculture et le décret du 27 mai 1987 relatif à la protection des travailleurs agricoles exposés aux produits antiparasitaires à usage agricole.

Les principales recommandations de ces textes sont les suivantes :

1- Stocker correctement les produits :

Eviter tout transvasement et conserver les produits dans leur emballage d'origine dans des locaux fermés à clef, à l'écart de tout aliment.

Ces locaux doivent être frais et ventilés pour éviter l'accumulation des vapeurs ; ils doivent être protégés du gel pour éviter la détérioration des produits.

2-Rechercher la meilleure efficacité du traitement :

La décision de traiter étant prise,

- Choisir le ou les produits adaptés.
- Lire attentivement l'étiquette et respecter les indications, doses, délais avant récolte, précautions d'emploi conseillées.
- Préparer la quantité nécessaire de produit ; bien vider les sacs, rincer au moins trois fois les emballages.
- Utiliser un pulvérisateur bien réglé, bien entretenu et ne pas traiter à trop forte pression. L'étalonnage de l'appareil est particulièrement important pour éviter les reliquats de produits, notamment dans le cas de traitements herbicides. Différents dispositifs peuvent augmenter la sécurité de l'utilisateur : incorporateur-mélangeur ; commande de la pulvérisation à partir d'un poste de conduite ; dispositif de mesure de volume d'eau de la cuve ; réserve d'eau permettant un lavage immédiat en cas de contact accidentel avec le produit ; cabine de tracteur fermée...
- Tenir compte des conditions climatiques : pour limiter la dérive et l'évaporation des produits, éviter de traiter s'il y a trop de vent et aux heures les plus chaudes de la journée, traiter de préférence le soir.

3-Respecter les règles générales d'hygiène :

- Utiliser des bottes et des vêtements de travail réservés à cet usage et, si possible, imperméables ; les laver immédiatement après le traitement.
- Ne pas fumer, ne pas boire ou manger durant toute la durée d'exposition aux produits.
- Après chaque traitement, se laver correctement les mains au savon, ou mieux, prendre une douche.

4-Eliminer les reliquats et les emballages vides :

- Repasser à grande vitesse sur la culture pour vider le fond de cuve, sauf dans le cas d'un traitement herbicide ; nettoyer le pulvérisateur, si possible sur les lieux mêmes du travail.
- Ne pas jeter les produits résiduels sur les bas-côtés des routes ou dans les fossés, mares ou cours d'eau, mais les enfouir loin des sources et des puits ou les stocker dans le local des produits avant une collecte par un organisme approprié.
- Détruire, enterrer ou confier à une collecte appropriée les emballages vides.

5-Prendre davantage de précautions :

- Au moment de la préparation.
- Lors de la proximité du brouillard de pulvérisation, en serre et en arboriculture par exemple.
- Lors de l'utilisation d'un produit toxique ou très toxique (symbole avec la tête de mort sur l'étiquette).

Dans ce cas, en plus des règles habituelles d'hygiène, il est recommandé de porter :

- des gants imperméables,
- des lunettes de protection,
- un masque respiratoire à cartouche filtrante, la cartouche devant être remplacée au minimum tous les six mois en cas d'utilisation occasionnelle et au moins une fois par semaine en cas d'utilisation continu.

6-Connaître les gestes d'urgence :

En cas de contact de produit avec la peau ou les yeux, effectuer un lavage immédiat, abondant et prolongé.

En cas d'absorption du produit, alerter les secours d'urgence, téléphoner au Centre Anti-Poisons le plus proche et consulter un médecin en indiquant le nom du produit utilisé.

N'absorber ou ne faire absorber aucun liquide et ne jamais provoquer de vomissements sauf en cas d'ingestion accidentelle de Paraquat où il est recommandé, si le sujet est conscient, de provoquer sans attendre des vomissements pour éliminer le maximum de produit absorbé.

b-protection des consommateurs

La loi fixe des teneurs maximales en résidus de pesticides admissibles sur ou dans certains produits d'origine végétale par l'arrêté du 5 août 1992 modifié par l'arrêté du 16 juin 1994 dont les grandes dispositions sont exposées ici.

Il est interdit de détenir en vue de la vente, de mettre en vente ou de délivrer à titre gratuit ou onéreux les produits ou parties de produits d'origine végétale relevant de certains groupes de produits qui contiennent des résidus de pesticides en teneurs dépassant celles qui sont fixés dans les annexes de l'arrêté.

Les dispositions de l'arrêté s'appliquent aux produits d'origine végétale mentionnés à l'alinéa premier, destinés aux pays n'appartenant pas à la Communauté Economique Européenne. Toutefois, les teneurs fixées ne concernent pas les produits traités lorsqu'il est prouvé :

a) que le pays de destination exige ce traitement particulier pour prévenir l'introduction, sur son territoire, d'organismes nuisibles ;

ou

b) que le traitement est nécessaire pour protéger les produits contre les organismes nuisibles pendant le transport vers le pays de destination et l'entreposage dans celui-ci.

Les dispositions de l'arrêté ne s'appliquent pas aux produits d'origine végétale lorsqu'il est prouvé qu'ils sont destinés à la fabrication de produits autres que les denrées alimentaires et les aliments pour animaux ou à l'ensemencement et la plantation.

On entend par « résidus de pesticides » les reliquats de pesticides ainsi que, le cas échéant, leurs produits de métabolisation, de dégradation ou de réaction.

Les teneurs maximales en résidus de pesticides dans ou sur les groupes de produits d'origine végétale mentionnés précédemment figurent dans des annexes (II pour les fruits et légumes, III pour les pommes de terre, IV pour les autres produits d'origine végétale).

Aucun résidu de pesticides dont l'emploi n'est pas autorisé en agriculture ne doit se trouver sur ou dans les produits ou parties de produits d'origine végétale.

La teneur résiduelle des substances doit être inférieure ou égale à la limite de sensibilité de la méthode officielle d'analyse utilisée.

c-protection de l'environnement

Les utilisateurs doivent respecter toutes les précautions pour éviter l'entraînement des produits vers les lieux suivants :

- habitations, parcs et jardins,
- bâtiments et parcs d'élevage,
- points d'eau consommable par l'homme et les animaux ainsi que les périmètres de protection des captages pris en application de l'article L20 du Code de la Santé Publique,
- cultures et lieux qui, d'après la réglementation en vigueur ne doivent pas au même moment être traités avec le produit utilisé,
- bassins de pisciculture, conchyliculture, aquaculture, rizières et marais salants,
- littoral maritime, cours d'eau, canaux de navigation, d'irrigation et de drainage, lacs et étangs d'eau douce ou saumâtre, fossés d'assainissement de voies raccordés à ces lieux,
- ruches et ruchers déclarés,
- parcs d'élevage de gibier, réserves de chasse ainsi que les parcs nationaux et réserves naturelles au titre respectivement de la loi du 22 juillet 1960 et de l'article 8 bis de la loi modifiée du 2 mai 1930 ;
- d'une façon générale, toutes propriétés et biens appartenant à des tiers.

En cas d'application aérienne, le chef de la circonscription phytosanitaire intéressée doit être avisé, au moins trois jours à l'avance, des zones d'application, de la nature du produit ainsi que de la dose devant être utilisée. Les terrains d'atterrissage et les zones d'application des traitements aériens seront signalés de façon apparente et interdits aux animaux domestiques ainsi qu'à toute personne étrangère aux traitements.

En vue de protéger les abeilles et autres insectes pollinisateurs, les traitements par insecticides et acaricides sont interdits quels que soient les produits et l'appareil applicateur utilisés sur toutes les cultures et peuplements forestiers visités par ces insectes durant la période de floraison et pendant la période de production du miellat consécutif aux attaques de pucerons. Font exception les produits sur l'étiquette desquels figure la mention « emploi autorisé durant la floraison ou au cours des périodes d'exsudation du miellat consécutif aux attaques de pucerons à condition de respecter les doses, modes d'emploi et précautions fixés par l'autorisation provisoire de vente ».

En outre, tous les insecticides et acaricides reconnus dangereux pour les abeilles et autres insectes pollinisateurs doivent porter la mention « produit dangereux pour les abeilles et autres insectes pollinisateurs ».

Certains produits peuvent être dangereux pour le gibier. Les risques le plus importants se rencontrent lors de la lutte contre les rongeurs au moyen de grains empoisonnés lors des semis, particulièrement au printemps, de graines de céréales traitées contre d'autres ravageurs et lors de la lutte contre les corbeaux avec des spécialités à base de chloralose. Choisir dans les cas d'efficacité similaire les produits les moins toxiques pour le gibier et bien suivre les notices d'emploi.

La plupart des insecticides et même des pesticides en général ont une action non négligeable sur les poissons. Les risques en cours de traitement sont quasi inexistantes mais, par contre, ils sont très importants lorsque les emballages, les restes de bouillie, les eaux de rinçage du matériel parviennent dans une mare ou un cours d'eau, cette pratique est strictement interdite et des sanctions pénales sont prévues.

II-METHODES D'ETUDE DE LA TOXICITE CHRONIQUE DES PRODUITS PHYTOSANITAIRES CHEZ L'HOMME

Les produits phytosanitaires sont des substances destinées à limiter la croissance d'espèces animales ou végétales et sont donc tous, par définition, des produits toxiques. Le risque encouru va être de deux types :

- une intoxication aiguë liée à une absorption massive de produit,
- une intoxication chronique résultant d'une absorption répétée de substances s'éliminant trop lentement de l'organisme, ou de substances dont les effets nocifs sont irréversibles et s'additionnent malgré l'élimination.

Dans ce travail nous nous intéresserons uniquement à la toxicité chronique, la toxicité aiguë étant mieux étudiée et évaluée par la DL 50.

II-1-Toxicité chronique

II-1-1-Définition

Elle résulte de la pénétration répétée dans l'organisme de petites doses de poisons pendant des périodes plus ou moins longues. Il faut préciser qu'il n'existe pas de relation stricte entre toxicité aiguë et chronique : un produit absorbé à une dose massive peut être dangereux alors que son absorption répétée à faible dose peut être inoffensive, et inversement.

La toxicité des produits phytosanitaires est fréquemment étudiée chez l'animal. Si l'extrapolation à l'homme est relativement fiable en ce qui concerne la toxicité aiguë, elle est difficile pour la toxicité à long terme car :

- les doses administrées dans l'expérimentation animale sont comparativement plus importantes que celles absorbées par l'homme durant l'utilisation des pesticides (WOOLLEN B.H., 1993) ;
- il existe de larges différences de métabolisme entre les espèces. Il est en effet possible qu'un métabolite principal chez l'animal ne soit que mineur chez l'homme (HE F., 1993) ;
- la durée de vie des animaux est plus faible que celle de l'homme, si bien que les effets apparaissent souvent plus rapidement.

L'exposition est particulièrement importante chez les travailleurs directement en contact avec ces produits (inhalation ou contact des ouvriers des fabriques de pesticides ou des employés lors des manipulations en agriculture). Elle peut également exister par consommation régulière d'aliments riches en résidus.

II-1-2-Effets sur différents systèmes de l'organisme

→ Système nerveux central et périphérique :

Les pesticides **organochlorés** étaient, avant restriction de leur utilisation, le plus souvent la cause d'effets à long terme sur le système nerveux. A forte dose, ils provoquent une stimulation du système nerveux central en modifiant la perméabilité membranaire neuronale. Une exposition prolongée peut conduire à une encéphalopathie à minima avec nausées, anorexie, perte de mémoire, céphalées, vertiges, ataxie, altérations discrètes et non spécifiques de l'E.E.G. Il semble que le rôle des solvants organiques soit prépondérant.

Les **organophosphorés** sont également susceptibles d'induire des troubles nerveux par inhibition des AChE. Les manifestations observées sont cognitives ou psychiatriques, de type dépressif ou schizophrénique.

Une neuropathie périphérique accompagnée d'une baisse de 50 % des pseudo-cholinestérases plasmatiques a été rapportée avec le **carbaryl**. (BONIN M-B., 1994)

→ Foie :

Des troubles hépatiques sont occasionnellement retrouvés après exposition prolongée aux **organochlorés** : hépatomégalie, élévation des gamma GT, anomalies de la formation des protéines, du métabolisme glucidique et des pigments biliaires.

Une élévation isolée des gamma GT peut apparaître après exposition chronique aux **pyréthrines de synthèse** en raison du pouvoir inducteur enzymatique de certaines molécules. (BONIN M-B., 1994)

→ Peau :

La plupart des pesticides peuvent entraîner des manifestations cutanées lors de leur utilisation :

* Organophosphorés :

- dermatites de contact ou aéroportées, irritatives ou par sensibilisation,
- des eczémas d'aspect typique sont décrits, mais le rôle des impuretés semble très important.

* Organochlorés :

- la manipulation répétée de lindane peut être à l'origine d'une dermatite de contact ou aéroportée, non spécifique ou par sensibilisation. L'allergène serait en fait une impureté (d-hepta chlorocyclohexane).

- chloroacné.

* Pyréthrines de synthèse : elles sont beaucoup moins allergisantes que les pyréthrines naturelles (glycoprotéine allergisante).

* Propargite : de nombreux cas de dermatoses ont été recensés chez des travailleurs agricoles en Californie.

* Carbamates :

- dermatite de contact
- eczéma de sensibilisation.

* Captane

Les effets dermatologiques du captane sont connus et seront plus développés dans le paragraphe consacré à ce pesticide.

* Cuivre : (bouillie bordelaise)

- dermite de contact irritative ou par sensibilisation, avec parfois ulcération de la cloison nasale qui est une localisation manuportée,

- coloration verdâtre de la peau, des cheveux, des gencives et des dents.

* Soufre :

- dermite eczématiforme.

* Acide phénoxyalcanoïques :

- dermite de contact

- chloroacné.

* Dérivés de l'urée :

- dermite de contact

- chloroacné.

* Diazines et triazines :

- dermite de contact eczématiforme.

* Ammonium quaternaires ; paraquat :

- dermite de contact à type d'érythrodermie

- atteintes unguéales (stries et déformations, décolorations en bandes transversales, surinfections sous forme d'onxyxis et périonyxis, chute de l'ongle).

→ Vision :

Les affections oculaires et les troubles chroniques de la vision chez des sujets exposés aux pesticides ont un caractère sporadique. Cependant, dans une étude de 1970, GLASKO a examiné 260 ouvriers agricoles soumis à une exposition chronique aux pesticides et présentant des troubles de la vision. Ses résultats par comparaison avec des sujets témoins sont exposés dans le tableau 2. Une différence significative de fréquence des troubles étudiés a été mise en évidence entre les deux groupes.

Tableau 2 : Comparaison des troubles de la vision chez des ouvriers manipulant des pesticides à ceux d'une population témoin (d'après GLASKO J.V., 1970).

TROUBLES DE LA VISION	OUVRIERS MANIPULANT LES PESTICIDES %	TEMOINS %
Diminution de la sensibilité de la cornée.....	23 %	5.8 %
Perception plus faible des couleurs.....	20.3 %	8.7 %
Champ de vision plus étroit.....	58.2 %	14.4 %
	(chromatique)	
	64.4 %	
	(achromatique)	
Elargissement de la tache aveugle.....	64.4 %	14.2 %
Adaptation diminuée.....	16.6 %	14.2 %

→ Système hématologique :

Dans le passé, des accidents sanguins ont été signalés après contact avec des pesticides **organochlorés**. Ils se manifestaient par une anémie, une pancytopenie, une agranulocytose. La dépression médullaire n'est pas retrouvée dans les études épidémiologiques récentes. Elle paraît expliquée par la présence de benzène dans les solvants pétroliers d'avant 1975. Une numération formule sanguine / plaquettes est néanmoins recommandée pour compléter l'examen clinique lors de la surveillance de l'exposition aux organochlorés.

Les composés phénoliques peuvent également être à l'origine d'anomalies hématologiques.
(BONIN M-B., 1994)

→ Système digestif :

La manipulation de **cuivre** sans respect des mesures d'hygiène élémentaire peut entraîner des nausées, vomissements, douleurs abdominales avec diarrhée verdâtre.

Un syndrome antabuse peut également apparaître lors d'utilisations prolongées de **carbamates** avec malaise général, céphalées, nausées, vomissements, intense vasodilatation du visage et du tronc, sensation de flush, sueurs, hypotension et tachycardie. (BONIN M-B., 1994)

→ Thyroïde :

Certains **dithiocarbamates** ont expérimentalement une action antithyroïdienne due probablement à leur métabolite, l'éthylène thiourée. (BONIN M-B., 1994)

→ Mutagenicité :

Un mutagène est une substance chimique qui modifie le matériel génétique passant dans les cellules filles au moment de la division cellulaire. Ces cellules acquièrent de nouveaux caractères, héréditaires et transmissibles. Des chercheurs ont établi une relation entre mutagène et cancérigène si bien que mutagène est, pour certains, pratiquement devenu synonyme de cancérigène, même si les mutagènes génotoxiques ne le sont pas nécessairement.

Il est impossible de dresser des listes de pesticides mutagènes, cancérigènes. Mais certains sont connus pour avoir de telles propriétés alors que les tests pratiqués sur d'autres sont négatifs ou que d'autres enfin n'ont pas été étudiés. On peut cependant citer les principaux produits suspects dans le tableau 3 (RAPPE A., 1992).

Tableau 3 : Principaux produits phytosanitaires mutagènes (d'après RAPPE A., 1992).

acrylonitrile	DBCP	EBD (éthylène bis dithio-carbamate)
aminotrole	DDT	malathion
arsénite de sodium	diallate	méthylparathion
atrazine	1,2-dichloroéthane	oxyde d'éthylène
bromure de méthyle	dieldrine	2,4,5-T
captane	diméthoate	TCDD
		thiotepa
		toxaphène



→ Cancérogénicité :

Le potentiel cancérigène d'une substance est estimé, en dehors des études épidémiologiques chez l'homme, par des études à long terme chez l'animal (pendant deux ans). Les toxicologues recourent également, et de plus en plus, à des tests à court terme. Ceux-ci ont l'avantage d'être rapides, d'un coût minime et de ne pas sacrifier un grand nombre d'animaux de laboratoire. Ces méthodes permettent de prévoir la génotoxicité et sont fort utilisées, même s'il n'existe pas de parallélisme strict génotoxicité / cancérogénicité.

Il existe différents degrés dont il faut tenir compte dans l'appréciation du caractère cancérigène d'un produit chimique : pour l'**IARC** (Agence Internationale de Recherches sur le Cancer) les degrés d'évidence d'un cancérigène pour l'homme sont :

* évidence suffisante : indique une relation causale entre l'agent chimique et le cancer humain,

* évidence limitée : une interprétation causale est crédible mais une explication alternative ne peut être exclue,

* évidence inadéquate : si une des trois conditions suivante prévaut :

- il y a peu de données pertinentes,
- les données disponibles ne permettent pas d'exclure chaque biais ou confusion,
- les études ne montrent pas une évidence de cancérogénicité.

La Communauté Européenne distingue trois catégories :

- * cancérigène pour l'homme
- * substances fortement suspectées d'être cancérigènes
- * cancérigène possible. (RAPPE A., 1992)

Malgré la faible proportion de pesticides correctement étudiés quant à leur toxicité, (10 % selon l'Académie Nationale des Sciences des USA en 1984), on peut citer les principaux produits connus pour leurs propriétés cancérigènes (tableau 4) :

Tableau 4 : Principaux produits phytosanitaires cancérigènes (d'après RAPPE A., 1992)

- | | |
|---|-------------------------------|
| * cancérigènes pour l'homme : | - 1,3-dichloropropène |
| | - arsenic et certains dérivés |
| | - sulfallate |
| * probablement cancérigènes pour l'homme : | |
| | - acrylonitrile |
| | - aldéhyde formique |
| | - PCBs |
| * pourraient être cancérigènes pour l'homme : | |
| - amitrole | - DBCP |
| - aramite | - 1,2-dibromoéthane |
| - chlordane | - 1,2-dichloroéthane |
| - p-chloro-o-toluidine | - heptachlore |
| - chlorophénols | - HCB |
| - DDT | - HCH |
| - képone | - TCDD |
| - lindane | - thiotépa |
| - minex | - toxaphène |
| - nitrofène | - 2,4,6-trichlorophénol |
| - o-phénylphénate | - aldrine |
| - PBBS | - PCP |
| - hexaméthyl phosphoramide | |

→ Tératogénicité :

L'effet tératogène désigne les anomalies du développement embryonnaire. Nous regrouperons sous l'étiquette « tératogène » les pesticides provoquant des effets visibles sur la reproduction, soit ceux qui mettent en évidence une embryotoxicité, la mort de l'embryon, une foetotoxicité, la mort du fœtus, ou un effet tératogène se traduisant par des lésions structurales ou fonctionnelles.

Si les médicaments, avant leur mise sur le marché, sont soumis à des tests de tératogénicité, les données dans le domaine des substances chimiques au sens large sont rares. En 1989, on estimait que seules 3 000 substances sur les 60 000 d'usage courant avaient été testées. (RAPPE A., 1992)

SHARDEIN en 1985 dresse une liste de pesticides tératogènes chez l'animal (tableau 5) :

Tableau 5 : Pesticides tératogènes chez l'animal selon SHARDEIN

Fongicides	Herbicides	Insecticides
- acide alkyldithiocarbamiques	- buturon	- aldrine
- bénomyl	- chlorocholine Hcl	- arsenite de sodium
- captafol	- 2,4-D	- carbaryl
- captane	- dinosèbe	- chlordécone
- cycloheximide	- diuron	- chlorfenvinphos
- dithiocarbamates	- fénotrop	- deltaméthrine
- oxyde d'éthylène	- linuron	- diméton
- ferbame	- monolinuron	- dialiphos
- folpet	- nitrofène	- diazinon
- HCB	- PCP	- dieldrine
- mancozèbe	- prométryne	- diméthoate
- manèbe	- propachlore	- endrine
- mercure	- prophane	- fenthion
- oxyde d'éthylène	- pyrazinon	- heptachlore
- propinèbe	- 2,4,5 - T	- metepa
- quintozène		- methoprène
- zinèbe		- méthyldéméton
- thirame		- méthyl parathion
		- mirex
		- nicotine
		- pipéronyl- butoxyde
		- propoxur
		- toxaphène

En 1988, REYNDERS allonge la liste en ajoutant les produits suivants :

alachlore, amitrole, arsenic, atrazine, bromure de méthyle et d'éthylène, carbofuran, chlordane, chlordinéforme, chlorothalonil, chlorméquat, chlorprophame, coumarine, DBCP, dicamba, diéthyltoluamide, dinocap, disulfoton, diquat, EPN, fentin, lindane, malathion, métoxychlore, métholachlore, métirame, MCPP, mexacarbate, paraquat, pirimicarbe, pyrimiphos, propargite, ronnel, rotérone, trichlorfon, zirame.

Cependant, malgré les listes impressionnantes, l'homme paraît à l'abri d'un risque important puisque seuls quelques pesticides pourraient être impliqués en ce qui concerne l'espèce humaine : HCB, un insecticide non déterminé, méthyl mercure. (SHARDEIN J.L., 1985)

Les données sur la toxicité à long terme chez l'homme sont rares puisqu'elles résultent soit d'accidents, soit de longues enquêtes épidémiologiques. En l'absence de données chez l'homme, il est raisonnable, dans un but pratique, de considérer les produits chimiques pour lesquels il y a une évidence suffisante pour l'animal comme présentant un risque pour l'espèce humaine.

II-2- Evaluation de l'exposition

La toxicité à long terme est souvent très difficile à mettre en évidence.

La relation signes cliniques/utilisation du pesticide est très délicate à établir, d'où la nécessité de disposer d'un marqueur biologique d'exposition que l'on pourra corrélérer à des manifestations cliniques.

L'évaluation de l'exposition peut se faire selon deux grands axes complémentaires :

- par la mesure de la quantité de pesticide disponible au niveau des deux principales voies d'entrée dans l'organisme : la peau et l'appareil respiratoire.
- par la mesure de la quantité de pesticide qui a effectivement pénétré dans l'organisme.

II-2-1-Principe de l'évaluation environnementale

Elle est réalisée par la mesure de la concentration du pesticide dans l'**air ambiant**. Dans l'industrie des pesticides, il existe des normes relatives aux concentrations maximales admissibles de pesticides dans l'air.

Il est également possible de faire une appréciation plus fine en équipant les manipulateurs de « cartouches » destinées à mesurer le taux de pesticides dans l'air réellement inspiré.

Deux études successives du même auteur ont utilisé ces deux types de relevés (WINTERLIN et col., 1984 - WINTERLIN et col., 1986) . Un premier échantillonnage d'air a été réalisé sur un volume d'air important par un filtre en fibre de quartz renforcé par une résine, le prélèvement étant réalisé sur l'air dans lequel évolue le manipulateur. Un second échantillonnage a été réalisé à proximité des voies respiratoires du participant par une unité de petit volume d'air placée sur l'épaule droite.

La voie cutanée est une voie majeure d'absorption pour la plupart des pesticides, c'est pourquoi il est important de connaître la quantité de produit potentiellement absorbable à ce niveau. Cette estimation se fait par l'intermédiaire de **patches** fixés aux habits ou directement au contact de la peau (FRANKLIN col., 1981 - KURTTIO et col., 1990), au niveau des parties les plus exposées (bras, genoux, poitrine, dos). KURTTIO ayant effectué des mesures à la fois au niveau des habits et de la peau a mis en évidence que seuls 1,4 %, 10 %, 4% et 1,2% d'éthylène thiourée disponible au niveau des vêtements se retrouvaient au niveau de la peau respectivement aux niveaux du dos, de la poitrine, des épaules et de l'avant bras, révélant ainsi l'efficacité des vêtements de protection dont la nature n'était pas précisée (KURTTIO et col., 1990).

Chez les ramasseurs, le contact direct des mains avec le feuillage ou les fruits traités est la cause principale d'exposition dermique. Ceci a amené une équipe à tenter de déterminer la méthode la plus fiable d'évaluation de cette exposition par l'expérimentation de deux techniques différentes :

- d'une part un lavage des mains après travail à mains nues et,
- d'autre part une mesure du taux de produits dans les gants en coton utilisés pendant la manipulation.

Les résultats obtenus ont été très différents selon la méthode d'étude et la durée d'exposition. Après une demi-heure de manipulation, le lavage des mains indique une exposition (en mg/h) supérieure à celle révélée par analyse des gants en coton, puis le phénomène s'inverse à partir d'une heure de travail. Ceci met en évidence la nécessité d'utiliser des méthodes standardisées d'évaluation et de comparer des résultats obtenus dans des conditions expérimentales rigoureusement identiques (FENSKE et col., 1989). En effet, les techniques d'évaluation de l'exposition sont nombreuses, mais cette diversité rend les comparaisons de valeurs chiffrées difficiles.

II-2-2-Principe de l'évaluation biologique :

L'évaluation biologique de l'exposition inclut deux types de mesures :

- des mesures du taux du pesticide ou de ses métabolites dans les tissus biologiques (sang, urine, ...)
- des mesures de l'effet biochimique du produit (inhibition des cholinestérases plasmatiques par exemple).

a-mesure de l'effet biochimique du pesticide

Certaines classes de pesticides ont la propriété **d'inhiber les AchE** de l'organisme.

Les pesticides organophosphorés (OP) ont un mécanisme d'action toxique qui passe par la réduction d'activité de l'AchE synaptique. Mais l'AchE érythrocytaire, biochimiquement identique à l'AchE synaptique, est plus facilement accessible que la précédente ; la mesure de son activité est donc recommandée dans la surveillance des effets des OP. De nombreuses études ont démontré l'absence de troubles cliniques en l'absence d'inhibition de l'AchE érythrocytaire ou plasmatique. D'ailleurs une réduction de 30 % de l'activité individuelle habituelle de l'AchE, ou une activité mesurée égale à 70 % d'une valeur de référence ont été recommandées par l'OMS comme valeurs limites d'exposition. Un index biologique d'exposition (BEI) et une valeur de tolérance biologique (BTV) correspondant à la même valeur chiffrée ont également été établis respectivement par l'American Conference of Governmental Industrial Hygienists et la German Commission for the Investigation of Health Effects Hazards of Chemical Compounds in the Work Area (HE F., 1993).

De façon similaire aux OP, l'exposition aux **carbamates** peut être surveillée par la mesure de l'activité de l'AchE érythrocytaire. Il a été démontré que des effets cholinergiques apparaissent pour des activités inférieures à 70 % d'un niveau de base individuel.

De plus, il existe des variations individuelles dans les activités enzymatiques qui peuvent atteindre 13 à 25 %. Leur influence doit être limitée par la mise en place de prélèvements avant exposition, destinés à évaluer l'activité des AchE propre à chaque participant.

Certains pesticides OP entraînent une toxicité neurologique retardée chez l'homme après intoxication aiguë. Il s'agit d'un syndrome polyneuropathique initié par la phosphorylation d'une protéine du système nerveux, la **Neuropathy Target Esterase** (NTE). Des mesures d'activité de cette enzyme dans les lymphocytes périphériques ont montré une diminution d'activité chez des cultivateurs de coton utilisant des OP, sans modifications électrophysiologiques au niveau du système nerveux périphérique toutefois (HE F., 1993).

Bien qu'une étude ait démontré que l'inhibition des estérases, dépendant de trop nombreux facteurs, ne pouvait être reliée de façon totalement fiable aux taux plasmatiques de pesticide (NIGG et STAMPER, 1989), l'utilisation de cette technique d'évaluation biologique est recommandée pour la surveillance des effets des pesticides appartenant aux classes concernées.

Pour les autres classes de pesticides, le facteur biologique à surveiller est inexistant ou inconnu.

b-mesure du taux de pesticide ou de ses métabolites dans les milieux biologiques

L'évaluation de l'exposition consiste, dans l'idéal, à déterminer le taux de pesticides ou de métabolites dans les milieux biologiques de personnes exposées et de le convertir en une dose absorbée équivalente grâce aux connaissances du métabolisme et de la pharmacocinétique du produit étudié chez l'homme (WOOLLEN B.H., 1993).

Pour ce faire le métabolisme chez l'homme doit être connu, ce qui fait apparaître la nécessité d'études sur des volontaires sains avant les études de terrain.

→ Etudes sur des volontaires sains :

Le nombre d'études publiées sur des volontaires sains a connu un pic en 1969 pour décroître régulièrement depuis 1970 comme le montre la figure 1.

Toutes ces études démontrent l'absence de danger pour les participants et soulignent l'importance des renseignements apportés en ce qui concerne :

* le métabolisme des pesticides chez l'homme (absorption, dégradation, élimination) ; ces résultats vont être déterminants dans le choix des produits recherchés dans les échantillons biologiques, des moments de prélèvement et de leur fréquence ;

* les taux des référence auxquels vont pouvoir être comparés les taux déterminés chez des sujets exposés ;

* l'importance des variations individuelles dans le métabolisme de ces produits ;

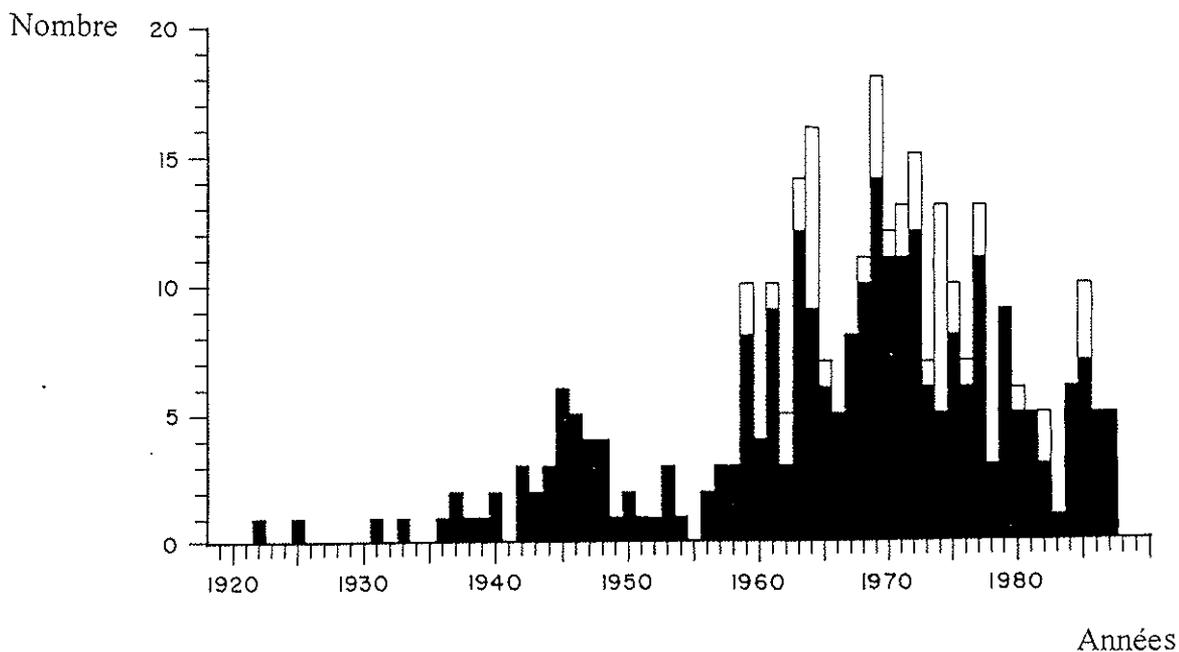


Figure 1 : Nombre annuel de protocoles d'administration de pesticides chez des volontaires sains (d'après HAYES W.J., 1983)

■ publications

□ produits étudiés dans des publications rapportant plus d'un composé.

Le protocole doit être établi en accord **avec la déclaration d'Helsinki**, concernant la conduite des études sur des volontaires sains, et soumis à **l'accord d'un comité d'éthique**. L'étude doit être menée dans le respect des bonnes pratiques d'expérimentation clinique.

La détermination de la dose à administrer se fait si possible au moyen de la dose journalière ingérée acceptable (DIA) définie par l'OMS pour certains produits. On considère que l'on peut aller jusqu'à **5 fois la DIA**. Dans le cas où cette référence n'a pas été définie, comme c'est souvent le cas, la dose est choisie en fonction de l'exposition approximative dans l'étude de terrain. En pratique, une dose de 5-10 mg est souvent appropriée pour définir le métabolisme et la pharmacocinétique du produit pour une technique analytique dont la limite de détection est de l'ordre du ppb.

La voie cutanée étant pour de nombreux produits la voie principale d'exposition, des études particulières à cette voie semblent nécessaires. D'un point de vue pratique, le dos, qui offre une surface de 1000 cm², semble la zone du corps la plus appropriée. WOOLLEN préconise des taux d'exposition de 25 µg/cm² dans les études préliminaires, tout en mentionnant que des études à des taux 5 à 10 fois inférieurs peuvent également être réalisées (WOOLLEN B.H., 1993).

La fréquence des prélèvements est celle classiquement employée dans les études de pharmaco- ou de toxicocinétique ; elle varie selon les milieux étudiés :

- échantillons sanguins : toutes les heures puis à des fréquences décroissantes pendant 48 heures.

- échantillons urinaires : toutes les quatre heures pendant les douze premières heures puis toutes les douze heures pendant cent-vingt heures.

- échantillons fécaux : une fois par jour pendant quatre jours.

Cependant, ces données doivent être adaptées à chaque pesticide en fonction des renseignements fournis par l'expérimentation animale.

Les taux urinaires et sanguins peuvent être exprimés en pourcentage de la dose orale. Ce pourcentage correspond en général à 30 % au moins de la dose orale administrée (exemples et références, issues de la publication de WOOLLEN) et les variations individuelles ne doivent pas excéder un facteur 3. L'élimination du produit va conditionner la durée de collecte des urines dans les études de terrain. Il est admis que les urines doivent être recueillies au moins pendant **quatre demi-vies** après exposition.

Cependant, même si en théorie des études sur des volontaires sains devraient être réalisées avant les études de terrains, cela n'est que rarement le cas en pratique. Les études dans des populations exposées se font souvent sans ces études préliminaires.

→ Etudes de terrain :

* Le choix du marqueur d'exposition va se faire en fonction de l'étude précédente, si elle a eu lieu, ou en fonction de la littérature. Une publication (HE F., 1993), recense les méthodes de surveillance biologique les mieux adaptées pour de nombreux pesticides (Tableau 6).

Tableau 6 : Nature et méthode de dosage des marqueurs d'exposition (d'après HE F., 1993)

Insecticides	Milieu biologique	Marqueur	Méthode
- organophosphates :			
* alkyl phosphates	urine	DMP, DMTP, DMDTP, DEP, DETP, DETH	CPG
* bromophos	sang	bromophos	CPG
* chlorpyrifos	urine	3,5,6 trichloro-2 pyridinol	CPG
	sang	NTE	SP
* malathion	urine	MCA, DCA	CPG
- carbamates			
* carbaryl	sang, urine	α naphthol	CPG, CLHP
* carbofurane	urine	3 hydroxy carbofurane	CPG
* pirimicarbe	urine	métabolites I et V	CPG
- pyréthri-noïdes			
* cyperméthrine	urine	Cl ₂ -A	CGL
* deltaméthrine	urine	deltaméthrine	CPG
		Br ₂ -A	CLHP
* fenvalérate	urine	fenvalérate	CPG
* perméthrine	urine	perméthrine, Cl ₂ -A	CPG
- organochlorés			
* aldrine	sang	aldrine	CPG
* chlordane	sang	transnonachlore, heptachlore époxide, oxychlordane	CPG
* DDT	sang	DDT	CGL
	urine	DDA	CPG
	cérumen	p,p'-DDE, p,p' DDT	CGL
* dieldrine	sang	dieldrine	CGL
* HCH	sang,	isomères du HCH	CPG
	cerumen	β -HCH	CGL
* lindane	sang	r-HCH	CPG-SM
- Herbicides			
* 2,4 - D	urine, sang	2,4 - D	CGL
* fluazifopbutyl	urine	fluazifope	CPG
* glyphosate	urine	glyphosate, AMPA	CPG
* paraquat	urine, sang	paraquat	CPG ou radio-immuno essai
- Fongicides			
* captane	urine	THPI, TTCA	CPG
* manèbe, zinèbe	urine	ETU	CLHP
- Divers			
* chlordinéforme	urine	4-chloro-o-toluidine dérivés	CM
* chlorbenzilate	urine	p,p'-DBP	CPG
* 1,3-dichloropropène	urine	dérivé N-acétyl-L-cystéine	CPG
* DNOC	sang	DNOC	CM
* PCP	urine, sang	PCP	CPG

Abréviations des substances :

Br₂ - A : acide dibromovinyl-diméthyl-cyclopropane carboxylique
 Cl₂ - A : acide 3-(2,2 dichlorovinyl)-2,2-diméthylcyclopropane carboxylique
 DDA : acide 2,2 - bis (4-chlorophényl) acétique
 DCA : acide dicarboxylique
 DDE : dichlorodiphényl dichloro éthylène
 DDT : dichlorodiphényl trichloro éthane
 DEP : diéthylphosphate
 DEPTH : diéthyl phosphorothiolate
 DETP : diéthyl thiophosphate
 DMDTP : diéthyl dithiophosphate
 MCA : acide monocarboxylique HCH : hexachlorocyclohexane
 DMTP : diméthyl thiophosphate DMP : diméthyl phosphate
 Métabolite I : 2-diméthylamino-4-hydroxy-5,6-diméthylpyrimidine
 Métabolite V : 2-méthylamino-4-hydroxy-5,6-diméthylpyrimidine
 AMPA : acide (aminométhyl)-phosphorique
 2,4-D : acide 2,4-dichlorophénoxyacétique
 DBP : dichlorobenzophénone DNOC : dinitro-O-crésol
 ETU : éthylène thiourée PCP : pentachlorophénol.
 THPI : tétrahydrophthalimide TTCA : acide-2-thiothiazolidine-4-carboxylique
 NTE : neuropathy target estérase

Abréviations des méthodes :

CPG: chromatographie gazeuse
 SP : spectrophotométrie
 CGL : chromatographie gaz-liquide
 CLHP : chromatographie liquide haute performance
 SM : spectrométrie de masse
 CM : colorimétrie

Remarquons que les marqueurs d'exposition sont définis de plus en plus précisément. En effet, une revue du même type que la précédente, réalisée par COYE et col. en 1986 mettait en évidence une multiplicité de méthodes d'études biologiques. On peut citer par exemple trois pesticides pour lesquels les marqueurs se sont uniformisés.

Pesticide	substance analysée	
	Coye et col., 1986	He F., 1993
chlorpyrifos (urine)	3,5,6 trichloro-2-pyridinol DEP, DETP	3,5,6 trichloro-2-pyridinol
malathion (urine)	DMP, DMTP, DMDTP, MCA, DCA	MCA, DCA
lindane (sang)	Lindane, 2,3,5-TCP 2,4,5-TCP, 2,3,4,5-TCP, 2,3,4,6,-TCP	r-HCH

* Le dosage du pesticide est envisageable dans différents types de milieux biologiques :

+ *le sang* :

On dose le plus souvent le pesticide lui même, avant sa métabolisation. Ce milieu a été largement utilisé dans la surveillance des pesticides **organochlorés**. Des études ont en effet mis en évidence une relation entre les taux sanguins d'aldrine et de dieldrine et les effets secondaires observés. On a même déterminé un taux sanguin de dieldrine de 105 µg/l de sang en dessous duquel il n'existe aucun risque (WHO taskgroup, 1989). Il en est de même pour le lindane pour lequel l'OMS recommande un taux limite de 20 µg/l (WHO Study group, 1982).

Cependant il semble que les concentrations sériques d'organochlorés reflètent plus une exposition chronique, de plusieurs mois voire plusieurs années.

Ceci ajouté au fait que l'utilisation des organochlorés est de plus en plus limitée explique la faible place de ces dosages dans les enquêtes de surveillance de routine (COYE et col., 1986 ; HE F., 1993).

+ *le tissu adipeux* :

La plupart des organochlorés sont fortement accumulés dans le tissu graisseux. Cependant les prélèvements devant être faits chirurgicalement ou après autopsie, cette technique est évidemment inutilisable en contrôle de routine (COYE et col. ; 1986).

Néanmoins, une étude japonaise met en avant une méthode de surveillance de l'exposition au chlordane par dosage de ce pesticide dans les **lipides de la peau**. Les échantillons sont recueillis sur un coton imprégné d'éthanol par frottement sur la peau après exposition aux pesticides. Des échantillons de tissus adipeux ont également été prélevés afin de comparer les taux de produits dans les deux types d'échantillons. La conclusion de cette étude est que l'analyse des lipides de la peau est satisfaisante pour l'évaluation de l'accumulation chez l'homme de p,p'-DDE, de β -HCH et de chlordane, ainsi que pour évaluer l'exposition dermique au chlordane (SASAKI et col. ; 1991).

+ le lait maternel :

Il contient une proportion de lipides (2 à 5 %) dans lesquels vont s'accumuler les pesticides organochlorés. Des équipes de recherche ont donc pensé à doser les pesticides dans ce milieu. Ce procédé possède l'avantage d'offrir des échantillons aisément accessibles. Son utilisation dans une étude a mis en évidence l'absence de différence significative des taux de pesticides dans la matière grasse du lait des deux populations de femmes étudiées. En revanche, l'étude a montré de grandes variations des taux de pesticides entre les femmes habitant la ville et celles habitant la campagne dans le lait entier (BATES et col ; 1994). Les auteurs soulignent la divergence de ces résultats avec ceux de deux études européennes qui n'avaient pas montré de différence significative entre le taux de lipides du lait maternel selon le lieu d'habitation des femmes (WHO, 1989). De plus, le grand nombre de facteurs influant sur la qualité du lait (régime alimentaire, poids, habitudes tabagiques) rend difficile l'utilisation de ce milieu pour la surveillance de l'exposition, en particulier aux organochlorés (BATES et col., 1994).

+ le cérumen :

Des concentrations de DDT et d'HCH dans le cérumen ont été utilisées comme indicateurs biologiques d'exposition (WANG et col., 1988). Bien que le recueil des échantillons soit plus simple et moins traumatisant qu'un prélèvement chirurgical, les résultats ne peuvent refléter qu'une exposition chronique ancienne, de plusieurs mois au lieu d'une exposition récente (HE F., 1993).

+ l'urine :

Les prélèvements urinaires sont non traumatisants et la mise en place d'un protocole de recueil est, pratiquement, plus simple qu'un protocole de recueil d'échantillons sanguins. Ceci amène les auteurs travaillant sur la surveillance biologique à recommander l'urine comme milieu

préférentiel de travail (WOOLLEN B.H., 1993 ; HE F., 1993). WOOLLEN souligne d'une part la nécessité de recueillir **les urines des 24 heures** suivant l'exposition mais, d'autre part, les difficultés pratiques à réaliser de tels prélèvements. Il recommande un effort d'éducation des participants pour qu'ils comprennent l'importance du recueil de la totalité des urines. L'ACGIH préconise, pour pallier ce problème, d'exprimer les concentrations urinaires en fonction de **la clairance de la créatinine** (ACGIH, 1991). Cependant, si l'utilisation de cet artifice rapproche les résultats des valeurs réelles, Woollen décrit que certains facteurs sont susceptibles de fausser la correction par la clairance à la créatinine. En effet un changement de poste de travail, des variations intra-individuelles dans les taux d'absorption, de métabolisme ou d'excrétion, des variations dans les moments de prélèvements vont occasionner des variations des taux urinaires qui ne pourront être appréciées sans le recours aux urines des 24 heures (WOOLLEN B.H., 1993).

Néanmoins, il y a des cas où les études de terrains doivent se faire par des dosages sanguins, par exemple pour les organochlorés (WOOLLEN B.H., 1993 - HE F., 1993 - COYE et col., 1986).

* expression des résultats

Les résultats vont être exprimés de façons différentes selon le but des enquêtes. Certaines études ont pour but de déterminer la dose de pesticide absorbée par rapport à la dose d'exposition. Le résultat va donc s'exprimer en dose absorbée estimée (DAE), calculée de la façon suivante :

$$\text{DAE (mg)} = A \times \frac{M_1 \times 100}{M_2 \times R}$$

(d'après WOOLLEN B.H., 1993)

A = quantité totale de métabolite dans l'urine collectée

M_1 : poids moléculaire du pesticide

M_2 : poids moléculaire du métabolite

R = % de métabolite retrouvé dans les études de volontaires.

Cette méthode implique donc obligatoirement la réalisation préalable d'une étude chez des volontaires sains.

D'autres études ont pour but de déterminer le taux de pesticide présent, pour le comparer aux quelques normes définies ou pour évaluer l'efficacité des moyens de protection utilisés. Dans ces cas là, le résultat va être exprimé en mg (ou μg)/l ou en mg (ou μg)/g de créatinine.

Enfin, le **potentiel de bioconcentration** du pesticide dans les différents organes est un critère non négligeable dans l'évaluation des risques liés à l'exposition. Le terme de facteur de bioconcentration (BCF) a été utilisé pour comparer différents produits ; il correspond au ratio entre la concentration de la substance dans l'organisme et celle dans la nourriture, après atteinte d'un taux stable. Par exemple le PCP montre une faible lipophilie (BCF \approx 5) alors que le BCF du DDT dans les tissus adipeux est de 866 ± 374 (WAGNER et col., 1991).

Jusqu'ici les méthodes de surveillance biologique ont été peu utilisées pour la surveillance de routine des travailleurs exposés, sauf dans le cas d'expositions prolongées à des composés très toxiques, qui justifiaient la mise en place de programmes complexes et onéreux (COYE et col., 1986). Cependant, malgré le manque de seuils limites, les études de terrain utilisent de plus en plus cette méthode et la plupart des auteurs décrivent ces techniques comme les plus fiables quant à l'évaluation de l'exposition. En outre, pour compléter les résultats obtenus, ils préconisent des dosages de pesticides dans le milieu environnemental (COYE et col., 1986 ; HE F., 1993 ; WOOLLEN B.H., 1993).

II-2-3-Protocoles d'étude

Le but de la plupart des études est de déterminer les taux résiduels de pesticides à différents niveaux (peau, vêtements, air, milieux biologiques) afin :

- de déterminer les concentrations moyennes ou maximales de produits dans les liquides biologiques,
- d'évaluer l'efficacité des moyens de protection utilisés,
- de compléter les données concernant la pharmacocinétique des pesticides,
- de déterminer les relations taux de pesticides / facteurs extérieurs.

a-études en population générale

Les études en population générale sont rares à l'exception de celles relatives aux pesticides organochlorés. On peut citer deux études : une réalisée aux Etats-Unis (STEHRGREEN et col., 1988) et l'autre en Inde (BHATNAGAR et col., 1992), portant sur des populations rurales et sur des pesticides similaires, le nombre d'échantillons, étant beaucoup plus important dans l'étude américaine (85 contre 31). Après prélèvement sanguin les dosages des produits ont été faits dans le sérum par chromatographie gazeuse dans l'étude indienne. L'étude américaine ne précise pas la méthode de dosage. Par contre elle a comporté le recueil d'informations sur le mode de vie et l'alimentation des participants. La mise en place d'un tel questionnaire est très répandue. Il permet à la fois d'éliminer certains participants n'entrant pas dans le cadre de l'étude et d'affiner l'interprétation des résultats. L'étude indienne a détecté la présence de la plupart des pesticides étudiés dans une grande partie des échantillons. Le DDT, le p,p'-dichloro diphenyl dichloro éthylène(p,p'-DDE), l'oxychlordane ont été retrouvés dans tous les échantillons. L'heptachlore dans 30 prélèvements et la dieldrine dans 29. Les résultats de l'étude américaine ont été relativement voisins. Tous les échantillons contenaient de l'hexachlorobenzène (HCB) et du p,p'-DDE et plus de la moitié de l'heptachlore époxyde, de l'oxychlordane et du transnonachlore. Cependant la population étudiée est trop peu importante pour que ces résultats soient appliqués à l'ensemble de la population.

La première et unique étude fiable de l'estimation d'exposition aux pesticides en population générale a été publiée en 1992 (KUTZ et col., 1992). Cette étude de **NHANES II** (National Health and Nutrition Examination Survey) a été menée de 1976 à 1980. Au total **27 801 participants** ont été sélectionnés, l'âge variant de six mois à 74 ans. Un interrogatoire et un examen de santé complet dépendant de l'âge ont été effectués (poids, taille, bilan hématologique et biologique, pression artérielle, électrocardiogramme, radiographies des vertèbres cervicales et lombaires).

En collaboration avec l'agence américaine de protection de l'environnement, des dosages sanguins et urinaires de pesticides et de métabolites ont été effectués pour tous les participants âgés de 12 à 19 ans et pour la moitié de ceux âgés de 19 à 74 ans. Sur les 11 952 personnes de 12 à 74 ans sélectionnées, 8563 ont été examinées et interviewées. 6 990 échantillons urinaires ont été prélevés.

Des produits appartenant à quatre classes majeures de pesticides ainsi que leurs métabolites ont été recherchés :

- organochlorés
- organophosphorés
- carbamates
- acides phénoxyalcanoïdes.

Au total, **vingt substances** ont été recherchées. Les multiphénols ont été dosés par chromatographie gazeuse, les organophosphorés par chromatographie gazeuse associée à une détection par ionisation de flamme.

Un programme d'assurance qualité a également été mis en oeuvre afin de garantir des résultats fiables. Des solutions pures ont été effectuées au début de l'étude. Les laboratoires ont analysé les prélèvements dans une série de 12 échantillons :

- 10 prélèvements urinaires
- 1 « blanc » donnant une indication sur une éventuelle contamination pendant l'extraction.
- 1 solution pure pour témoigner de la dégradation des produits avec le temps.

Cette étude a révélé que le pesticide le plus fréquemment retrouvé était le PCP (**71, 6% de la population générale**) alors que seulement 1 % de la population environ présentait des résidus de dicamba et MCA (malathion alpha-monocarboxylique acide). Le 2,4 D n'a été que très rarement retrouvé.

La répartition des résidus de PCP en fonction du sexe, de l'âge, de la géographie a ensuite été analysée. Bien qu'aucune différence significative n'ait pu être mise en évidence certaines tendances semblaient se dégager. Ainsi, un pourcentage plus important d'urine présentant du PCP a été observé :

- chez les hommes
- chez les individus de race noire
- chez les citoyens des villes d'au moins un millier d'habitants
- chez les personnes habitant le sud du pays.

Cette étude de grande ampleur offre un maximum de sécurité quant à la validité des résultats. Cependant, au vu du nombre d'échantillons et de leur dissémination géographique, de la durée de l'étude, du nombre de pesticides étudiés, des précautions mises en oeuvre, on comprend que la difficulté de mise en place et le coût de telles études justifient leur rareté.

On peut ajouter une catégorie particulière d'études : celles réalisées sur des échantillons prélevés après autopsie. Elles s'appliquent aux organochlorés en raison de leur forte lipophilie.

L'échantillonnage varie beaucoup en nombre et en quantité selon les études. Les prélèvements sont le plus souvent réalisés dans les tissus adipeux (FERRER et col., 1992 ; CAMPS et col., 1989). Une étude s'est attachée à analyser les résidus dans d'autres tissus (rein, foie, prostate) et a différencié plusieurs tissus adipeux (périrénal, sous-cutané) (WAGNER et col., 1991). Sur ces trois études le nombre d'échantillons varie de 8 pour WAGNER à 168 pour FERRER, l'enquête de CAMPS présentant un effectif intermédiaire de 87. Les recherches peuvent s'axer sur un seul produit (le PCP pour l'étude de WAGNER), ou recenser différents pesticides (huit dans l'étude de CAMPS).

La grande diversité des produits étudiés, des tissus prélevés et du nombre d'échantillons rendent les comparaisons de résultats d'études différentes difficiles ; cependant il apparaît, de façon quasi unanime :

- un taux plus important de résidus de pesticide chez la femme,
- une augmentation du taux retrouvé avec l'âge.

Cependant ces études a posteriori ne permettent pas d'apprécier de façon satisfaisante lors de l'interprétation des résultats l'influence de certains facteurs extérieurs intéressants (travail, habitudes alimentaires, contact ou non avec des pesticides...)

b- études en population exposée

→ Etudes rétrospectives :

Elles étudient les effets d'une exposition antérieure à l'étude, à des produits connus pour leur rémanence dans le milieu extérieur et les milieux biologiques (organochlorés essentiellement).

Les dosages sont le plus souvent réalisés dans le sang, par chromatographie gazeuse. Ces études présentent néanmoins une grande diversité dans le choix de la population et dans l'expression des résultats. BIKRAM a travaillé sur une population de 25 hommes, exposés chaque année au DDT dans le cadre d'un programme national d'éradication de la Malaria (BIKRAM C. et col., 1992). Elle a révélé des taux résiduels de DDT inférieurs à ceux rapportés dans les études antérieures.

Une autre étude s'est intéressée à un groupe de huit hommes ayant été exposés au chlordane pendant des durées variant de 1 à 20 ans (JITUNARI et col., 1995).

Elle confirme les résultats d'autres études sur les organochlorés, à savoir qu'il existe une corrélation positive entre le taux de résidus et la durée d'exposition au produit, même un an après arrêt d'utilisation des produits. Trans-nonachlore, oxychlordane et heptachlorépoxyde apparaissent comme les meilleurs marqueurs de l'exposition au chlordane.

Une équipe a évalué l'exposition aux pesticides organochlorés dans trois populations différentes, au Nicaragua :

- 23 danois résidant depuis moins de trois ans au Nicaragua,
- 20 nicaraguayens issus d'une population urbaine,
- 23 nicaraguayens issus d'une population rurale.

Cette étude met en évidence les taux résiduels les plus élevés dans la population rurale. Les taux retrouvés sont plus faibles dans la population urbaine, alors que des résidus de DDT ne sont retrouvés que dans deux échantillons issus de la population d'origine danoise ; la différence entre les trois populations est significative. On peut néanmoins remarquer que le mode de vie rural ou urbain de la population danoise n'est pas mentionné. (RUMAGA et col., 1993)

→ Etudes prospectives :

Elles permettent de suivre un groupe de sujets ou d'unités statistiques afin d'étudier les phénomènes qui les affectent au cours du temps. Elles sont utilisées pour évaluer l'exposition aux pesticides de faible rémanence et dont la persistance dans l'organisme est de courte durée.

Ces études s'intéressent le plus souvent à un seul, ou à un nombre limité de pesticides. Le choix de la population se fait à l'intérieur d'une population exposée puis les participants sont répartis en plusieurs groupes afin d'étudier l'influence de plusieurs facteurs.

Par exemple deux études successives de WINTERLIN sur le captane ont été réalisées chez des cultivateurs de fraises (WINTERLIN et col., 1984). Dans les deux cas, la population était répartie en fonction du poste de travail occupé :

- préparateurs des produits
- applicateurs des produits
- ramasseurs de fruits.

L'évaluation de l'exposition se fait par les différents moyens décrits précédemment et les résultats sont analysés selon plusieurs critères :

- formulation
- protections utilisées
- poste de travail.

c- études exposés - non exposés

Elles ont pour but de définir s'il existe une différence significative entre deux populations, l'une exposée et l'autre non exposée.

Une étude américaine (HILL et col., 1989) a par exemple cherché à déterminer s'il existait une différence significative entre deux groupes d'enfants en ce qui concerne les taux résiduels de plusieurs pesticides :

- un groupe était constitué de 100 enfants âgés de 2 à 6 ans, habitant aux alentours d'une fabrique de produits phytosanitaires (polyphénols et acides phénoxyalcanoïdes)
- le groupe non exposé était constitué également d'une centaine d'enfants dont le lieu d'habitation n'était pas précisé .

Afin que les résultats soient interprétables il était nécessaire de minimiser l'influence de facteurs extérieurs. C'est pourquoi dans cette étude les deux groupes étaient similaires en ce qui concerne le niveau socio-culturel, la distribution ethnique. Les enfants dont les parents avaient travaillé dans l'usine ont été exclus de l'étude. Il en a été de même pour ceux présentant des troubles rénaux.

Douze pesticides ont été recherchés dans les urines. Dans cette étude, **aucune différence significative** n'a pu être mise en évidence entre les deux groupes.

II-3-Facteurs de la toxicité chronique

Le risque encouru par l'homme lors d'une exposition prolongée à un pesticide sera d'autant plus important que la toxicité intrinsèque du produit et son absorption seront grandes. Différents facteurs relatifs au produit et au manipulateur interagissent et sont encore perturbés par des facteurs extérieurs.

II-3-1-Facteurs relatifs au produit

→ Toxicité intrinsèque

Les substances chimiques sont réparties par l'OMS en cinq classes selon leur toxicité.

→ Lipophilie

Elle conditionne la pénétration et l'accumulation du pesticide dans les tissus de l'organisme riches en lipides.

Une équipe a mis en évidence une pénétration dermique en 48 heures, de 82 %, 79 %, 66 % et 9 % respectivement pour le carbofuran, le parathion, le lindane et le fenvalérate (SHEHATA et col., 1988). Pour l'alachlore, l'absorption dermique correspond seulement à 8,5 % de la dose appliquée (KRONENBERG et col., 1988).

→ Rémanence dans le milieu extérieur

D'une façon globale, on peut dire que les insecticides organochlorés persistent plusieurs années dans le sol. Persistent de nombreux mois, parfois au delà d'une année, les herbicides triazines et urée, tandis que les herbicides chlorphénoxy sont moins rémanents, mais demeurent dans les sols quelques mois. Les moins rémanents (plusieurs semaines) sont les insecticides organophosphorés et carbamates.

→ Formulation

Plus d'une cinquantaine de formulations sont connues et portent un nom de code. On peut citer :

- des solutions aqueuses
- des concentrés émulsionnables
- des suspensions liquides concentrées
- des poudres mouillables
- des granulés à disperser dans l'eau
- des granulés et microgranulés
- des microcapsules
- des poudres, des aérosols...

Les types les plus courants sont les concentrés émulsionnables, les poudres mouillables et les suspensions concentrées.

Les résidus dans l'air respiré varient en fonction de la formulation. WINTERLIN a mesuré dans l'air ambiant des taux de captane de 232 à 499 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ lorsque le personnel applique le produit sous forme de poudre alors que ce taux oscille entre 55 et 83 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ pour une poudre mouillable. L'exposition dermique chez les ramasseurs de fruits semble également plus importante avec la poudre qu'avec les solutions (WINTERLIN et col., 1986).

→ Métabolisation

La dégradation du pesticide ou sa métabolisation chez l'homme peut engendrer la formation de métabolites présentant une toxicité plus importante pour l'homme.

Les dithiocarbamates représentent une classe importante de fongicides. Ils ont une faible toxicité propre mais certains composés, les éthylènes bis dithiocarbamates (manèbe, zinèbe), se décomposent pour donner de l'éthylénethiourée (ETU). Ce métabolite est connu pour ses propriétés mutagènes, cancérogènes, tératogènes et pour sa toxicité sur la thyroïde (LENTZA-RIZOS C., 1990).

II-3-2-Facteurs liés au manipulateur

→ Poste de travail occupé.

D'après une étude, (WINTERLIN et col., 1986) il apparaît que les ramasseurs de fruits sont soumis à une exposition dermique au captane plus importante que les personnes appliquant les produits (52,15 mg/personne/heure contre 15,81 mg/personne/heure). La tendance s'inverse pour l'exposition pulmonaire.

→ Durée d'exposition

Plusieurs études ont démontré l'existence d'une corrélation positive entre la concentration de résidus de pesticides retrouvés dans le tissu adipeux et l'âge des sujets. Ceci semble s'appliquer aussi bien dans la population générale (FERRER et col., 1992) qu'en population exposée (JITUNARI et col., 1995) en ce qui concerne les organochlorés. Les données relatives aux autres familles de produits phytosanitaires sont rares.

→ Moyens de protection utilisés

Une étude n'a pas pu mettre en évidence de différence significative entre des travailleurs divisés en trois groupes de travailleurs :

- un groupe équipé de vêtements et de gants caoutchoutés
- un groupe équipé de vêtements caoutchoutés
- un groupe sans moyen de protection.

L'auteur souligne, cependant que les quantités de pesticides manipulés étaient faibles et que l'équipement avait certainement une influence plus conséquente pour des quantités de produits plus importantes (FRANKLIN et col., 1981).

Les équipements classiques sont néanmoins fastidieux à porter pendant la saison chaude. Aussi existe-t-il des systèmes fermés qui évitent le contact du pesticide avec le manipulateur pendant les opérations de dilution et de mélange et dont l'efficacité a été établie par une équipe américaine (KNAAK et col., 1980).

→ Hygiène

Un nettoyage de la peau après manipulation (lavage des mains, douche) permet de stopper la pénétration par voie dermique, par épuration du produit.

Cependant, à l'occasion de recherches sur l'absorption cutanée du malathion chez le cobaye, il a été montré que des lavages répétés avec eau et savon diminuent de façon significative la fonction de barrière de la peau (BUCKS et col., 1985).

→ Sensibilité individuelle

Elle joue également un rôle non négligeable puisque l'activité des AchE peut varier dans des proportions relativement importantes entre les participants à une même exposition (HE F., 1993).

II-3-3-Facteurs extérieurs

→ Facteurs climatiques

Le vent, sa force et sa direction, apparaît comme un facteur important de l'absorption dermique.

Le pH et la température interviennent sur les mécanismes de dégradation des pesticides. Dans l'eau, le pH intervient souvent car un assez grand nombre de pesticides sont des esters dont la dégradation passe par l'hydrolyse, dépendant du pH.

La température, réglant l'activité microbienne, conditionne la biodégradation des pesticides au niveau du sol. La température critique en dessous de laquelle le phénomène est stoppé est de l'ordre 6-7° C.

→ Facteurs diététiques

La nourriture (qualité et quantité) peut aussi influencer la toxicité des pesticides. Elle intervient directement chez les animaux de laboratoire et influence par conséquent les résultats des tests de toxicité. Le régime carencé augmentant la toxicité de nombreux pesticides, il pourrait donc y avoir aussi une augmentation de toxicité chez les populations humaines sous-alimentées.

Chez le rat soumis à un régime appauvri en protéines, la DL50 varie : les variations sont faibles pour le carbaryl, le lindane, le chlorprophame et le monuron si la teneur du régime en caséine est égale à un quart de sa valeur normale (= 26 %). A 13 % de cette valeur, la toxicité est en moyenne deux à quatre fois plus élevée pour le diazinon, le lindane, le chlordane, le malathion, l'endrine, le DDT, le déméton, le chlorprophame et l'endosulfan, sept fois pour le carbaryl, huit fois pour le parathion et **vingt-six fois pour le captane** (BOYD E., 1969).

De nombreux autres exemples montrent bien l'importance de la composition de la nourriture des animaux de laboratoire et l'attention à accorder, dans les études épidémiologiques chez l'homme, à la nutrition et à l'état physiologique, surtout dans les pays en voie de développement où le déficit en protéines animales est habituel. L'OMS estime qu'il existe dans le monde environ 450 millions de personnes souffrant de malnutrition caloricoprotéique sévère.

→ Facteurs saisonniers

Une étude américaine a mis en évidence des taux sériques d'organochlorés maxima en hiver et au printemps.

Les résultats obtenus diffèrent de ceux escomptés puisque ces produits sont utilisés massivement à la fin du printemps et en été.

Il reste à déterminer si la saison hivernale présente réellement un niveau d'exposition supérieur ou si ces résultats sont en relation avec un relargage des pesticides accumulés après une mobilisation accrue du tissu adipeux (STEHRGREEN P.A., 1989).

III-LE CAPTANE

III-1-Généralités

III-1-1-Nature et utilisations

Le captane (N-trichlorométhyl-thio-4-cyclohexène-1,2-dicarboximide) est un fongicide de la famille des dicarboximides. S'il intervient également dans diverses industries telles que celle des pâtes, des peintures, des cosmétiques et du textile, sa plus forte utilisation reste agricole depuis son introduction en 1949. En 1981, le California Department of Food and Agriculture évalue à plus de 120 tonnes la quantité de captane utilisée dans la culture de la vigne en Californie. En Limousin près de 1500 g/ha de captane sont employés chaque année, principalement en arboriculture (BONIN M-B., 1994).

La teneur maximale en résidus de captane sur et dans :

- les fruits à pépin, raisin, tomates, baies et petits fruits est de 3 mg/kg.
- les fruits à noyau, haricot, endive, pois, laitue, chicorée, scarole, poireau est de 2 mg/kg.
- les autres fruits et légumes est de 0,1 mg/kg.

La dose journalière acceptable est de 0,01 mg/kg/j.

Le captane peut provoquer des irritations (Xn) et est dangereux pour les poissons. Sur l'emballage des spécialités commerciales figurent les mentions suivantes :

Xn R 36 - 40 - 43 (C3) - N - R 50 - 53.

III-1-2-Synthèse

Le captane est synthétisé par l'industrie des pesticides à partir du butadiène et de l'anhydride maléique comme le montre la figure 2 (FOURNIER J. , 1988).

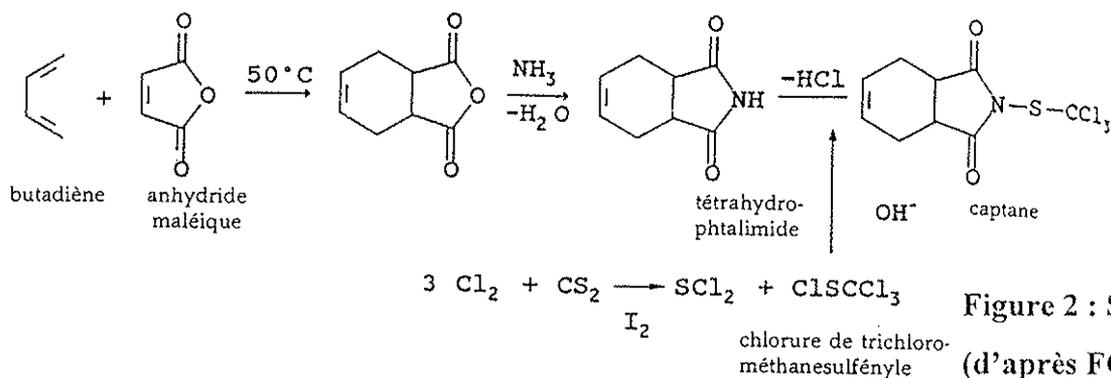


Figure 2 : Synthèse du captane
(d'après FOURNIER J., 1988).

III-1-3-Produits commerciaux à base de captane

Les différents produits commerciaux peuvent être classés en fonction des parties à traiter :

→ traitement des parties aériennes :

♦ Captane seul :

Il est utilisé sur différents arbres fruitiers à différentes concentrations.

Arbre traité	Maladie	concentration du/des produit(s)
vigne	mildiou, blackrot	175 g/hl
abricotier	tavelure	145,25 g/hl
amandier	tavelure cloque	145,25 g/hl 250 g/hl
pêcher	tavelure cloque	145,25 g/hl 250 g/hl
poirier, cognassier	tavelure maladie des crottes de mouches maladie de la suie septotriose	
pommier	tavelure maladie des crottes de mouches maladie de la suie	150 g/hl 145,25 g/hl
prunier	tavelure maladie des crottes de mouches	145,25 g/hl 245 g/hl

Produit commercial	Laboratoire fabricant	Concentration matière active	Forme
Phytocape 83	Bayer SA	83 %	PM
Phytocape ultradispersible	Bayer SA	80 %	GD
Calirame PM	Calliope	83 %	PM
Sépicap	Du Pont	83 %	PM
Ipecap	Interphyto	83 %	PM
Herpan	Makhtesthim-Agan France	83 %	PM
Merpan SC	“	480 g/l	SC
Merpan 80 WDG	“	80 %	GD
Ugécap 83	Sipcam-Phyteurop	83 %	PM

♦ Captane + cyproconazole :

Produit commercial	Laboratoire fabricant	Concentration matière active	Forme
Atemi C pépite	Sandoz Agro	75 %	GD

Utilisé dans le traitement de la tavelure et de l'oïdium du pommier, de la tavelure du poirier et du cognassier (0,12 kg/ha).

♦ Captane + Mancozèbe :

Produit commercial	Laboratoire fabricant	Concentration matière active	Forme
Pomuran	Spiess & Sohn	32,5 % 26,4 %	PM

Utilisé dans le traitement du mildiou de la vigne.

→ traitement des semences :

♦ Captane + anthraquinone :

Produit commercial	Laboratoire fabricant	Concentration matière active	Forme
Captolate AC liquide 2	Dow Elanco	300 g/l 200 g/l	SCS
Cormaison C FL ECO	La Quinoléine	300 g/l 200 g/l	SC

Utilisé sur le maïs comme répulsif des corbeaux et dans le traitement de la fonte des semis (0,5 kg/q).

♦ Captane + anthraquinone + flutriafol :

Produit commercial	Laboratoire fabricant	Concentration matière active	Forme
Stylor C	La Quinoléine	37,5 % 22,5 % 1,875 %	PM

Utilisé sur le maïs comme répulsif des corbeaux, dans le traitement de la fonte des semis et des charbons (0,04 kg/q).

♦ Captane + anthraquinone + résines :

Produit commercial	Laboratoire fabricant	Concentration matière active	Forme
Gerem C	La Quinoléine	200 g/l 133,4 g/l 60 g/l	SCS

Utilisé sur le maïs comme répulsif des corbeaux et dans le traitement de la fonte des semis.

♦ Captane + anthraquinone + carboxine :

Produit commercial	Laboratoire fabricant	Concentration matière active	Forme
Cormaison X	La Quinoléine	22 % 22 % 25 %	PMS

Utilisé sur le maïs comme répulsif des corbeaux et dans le traitement de la fonte des semis (0,4 kg/q).

→ traitement des semences et des plantes :

♦ Captane + carbendazime + foséthyl Al :

Produit commercial	Laboratoire fabricant	Concentration matière active	Forme
Aliette III WG	Rhone Poulenc	16,6 % 13,31 % 50 %	GD
Aliette CSP	Rhone Poulenc	16,6 % 13,31 % 50 %	PMS

Utilisé sur le pois dans le traitement de la fonte des semis, des anthracoses, du mildiou (0,3 kg/q).

PM : poudre mouillable

GD : granulé dispersible

SC : solution concentrée

SCS : solution concentrée pour traitement des semences

PMS : poudre mouillable pour traitement des semences.

III-2-Métabolisme chez l'homme

La connaissance du métabolisme d'une substance est un préalable indispensable à toute étude quantitative chez l'homme. En effet, l'absorption du produit va orienter vers la surveillance d'une voie particulière d'exposition, le catabolisme du produit va être déterminant sur le choix des marqueurs d'exposition et la cinétique d'élimination va conditionner le moment des prélèvements.

III-2-1-absorption

L'absorption peut se faire par trois voies principales :

- orale,
- pulmonaire,
- cutanée.

→ la voie orale

Elle est très utilisée en expérimentation animale et de façon moindre dans les études préliminaires chez des volontaires sains. Cependant ces études sont rarement effectuées en pratique, ce qui rend l'absorption par voie orale peu utilisée et mal connue.

→ la voie pulmonaire

L'exposition pulmonaire peut être estimée par des dosages de captane dans l'air. Il semble que cette voie d'exposition soit surtout importante pour le personnel préparant et pulvérisant les solutions. Cependant, dans une étude américaine chez des cultivateurs de fraises, on a retrouvé du THPI, métabolite principal du captane, dans les urines de ramasseurs de fruits munis de gants mais non équipés de filtres à air, alors que chez le personnel qui pulvérisait, muni de cartouches filtrantes, aucune trace de captane ou de THPI n'a pu être détectée dans les urines. Ceci tend à présenter la **voie pulmonaire** comme la voie principale d'exposition au captane. Cependant au vu du faible nombre de participants, les conclusions méritent d'être confortées par d'autres études (WINTERLIN et col., 1984).

Une étude antérieure était arrivée aux mêmes conclusions quant à l'importance de l'exposition pulmonaire, sans toutefois avoir effectué de dosages urinaires (ZWEIG et col., 1983).

Des travaux ultérieurs ont tenté de prouver définitivement l'importance de cette voie mais des incohérences dans certains résultats empêchent toute conclusion (WINTERLIN et col., 1986).

Certains facteurs peuvent favoriser la pénétration par voie pulmonaire :

- la température, par augmentation de la volatilité du produit,
- le vent qui favorise aussi la pénétration par voie cutanée (WINTERLIN et col., 1984 ;

WINTERLIN et col., 1986).

- la forme utilisée, poudre ou solution (WINTERLIN et col., 1986).

La quantité de captane inspirée est de l'ordre de 7,9 µg/min après emploi d'une poudre, contre 2,4 µg/min après utilisation d'une solution.

→ la voie cutanée

Au contraire des autres pesticides, elle ne semble pas être la voie principale d'exposition au captane, sauf peut-être par contact des mains et avant-bras avec le feuillage chez les personnes effectuant les récoltes (ZWEIG et col., 1983).

L'exposition cutanée est mesurable, par détermination du taux de captane sur les vêtements par exemple, au moyen de patchs fixés sur ces derniers. Cependant, la diversité de texture et d'épaisseur des vêtements rend toute corrélation entre la quantité de pesticide sur le patch et le taux de marqueurs urinaires impossible (WINTERLIN et col., 1984). Par contre, la localisation des patchs sur lesquels on trouve le plus de résidus dépend des habitudes ainsi que du poste de travail de chacun :

- manches et cuisses : chez les personnes réalisant les solutions (appui des sacs sur les cuisses et mélange),
- gants : chez les personnes réalisant les cueillettes (WINTERLIN et col., 1984).

La proportion de THPI par rapport au captane au niveau cutané est relativement constante et s'élève à 2,3 %. Un tel résultat ne semble cependant pas pouvoir interférer sur le taux urinaire mesuré comme marqueur d'exposition au captane (WINTERLIN et col., 1984).

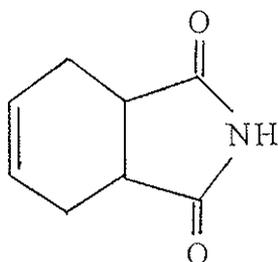
Ainsi, au vu de l'importance de la voie pulmonaire dans l'absorption du captane, il convient de surveiller particulièrement cette voie d'exposition. Il convient cependant d'émettre une réserve en ce qui concerne les personnes fréquemment en contact avec le feuillage et pour des durées importantes (cueillette, éclaircissage manuel), chez qui l'absorption cutanée peut être non négligeable.

III-2-2-distribution - métabolisation et élimination

Après administration orale de captane marqué 51,8 % de la radioactivité ont été retrouvés dans les urines, 22,8 % dans l'air expiré, 15,9 % dans les fécès et 0,6 % dans les tissus (DEBAUN et col., 1974).

Chez les mammifères, la biotransformation du captane génère deux métabolites primaires :

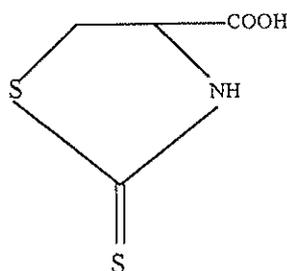
- Le tétrahydrophtalimide (THPI)



auquel on peut ajouter des dérivés hydroxylés :

- * 3-hydroxy THPI (2 isomères cis et trans)
- * 5-hydroxy THPI (2 isomères cis et trans).

- le thiophosgène (CCl₂S) qui est une molécule très réactive et qui va réagir avec le glutathion (GSH) pour aboutir, après dégradation enzymatique et cyclisation, à l'acide 2-thiothiazolidine-4-carboxylique (TTCA) (VAN WELIE et col., 1991).



Les métabolites sont ensuite éliminés rapidement, par voies urinaire et fécale principalement. Une étude réalisée chez le rat a montré que 90 % d'une dose orale de 143 ou 390 mg/kg étaient éliminés dans les urines et les fèces dans les 24 heures après l'administration (SEIDLER et col., 1971). Ces résultats ont été confirmés par une étude ultérieure (ENGST et RAAB, 1973).

Chez le rat, après administration orale de captane, 3 à 9 % de la dose ingérée ont été excrétés dans l'urine de 48 heures sous forme de THPI. Le pourcentage n'est plus que de 1 à 2 % en cas d'injection intrapéritonéale. En ce qui concerne le second métabolite il ne semble pas exister de différence significative entre les deux voies d'administration pour lesquelles 2 à 5 % de la dose de captane ont été excrétés sous forme de TTCA (VAN WELIE et col., 1991).

Plusieurs auteurs recommandent l'utilisation des taux de TTCA et THPI urinaires comme marqueurs d'exposition au captane. Il semble cependant que le THPI soit plus utilisé en pratique. Il est à noter que dans une étude chez des arboriculteurs, le TTCA n'a pas été détecté dans tous les échantillons urinaires contenant du THPI (VAN WELIE et col., 1991).

III-2-3-Persistance dans le milieu extérieur

Les dégradations du captane aux niveaux du feuillage et des fruits se font respectivement selon les cinétiques suivantes :

$$y = 5,63 \exp(-0,0277 t) \text{ avec un coefficient de corrélation : } r = 0,75$$

et une demie-vie : $T_{1/2} = 9$ jours.

$$y = 9,34 \exp(-0,0277 t) \text{ avec } r = 0,22$$

et $T_{1/2} = 25,1$ jours.

La dégradation du captane dans l'air se fait selon une cinétique d'ordre 1, très comparable à celle relative au feuillage (WINTERLIN et col., 1984).

La rémanence du captane dans le sol serait de l'ordre de 3 à 6 semaines (cf tableau 1).

III-3-DOSAGE

ONLEY en 1976 décrit une méthode de dosage du captane et de ses deux principaux métabolites, THPI et TTCA, dans la viande ou le lait par chromatographie gaz-liquide (CGL). Les trois composés sont extraits par de l'acétate d'éthyle après addition de sulfate de sodium anhydre puis fixés sur une colonne contenant un gel de silice. Ils sont ensuite élués par des solvants différents :

pour le captane : acétate d'éthyle / hexane (20/80 ; v : v)

pour le THPI : méthanol / acétate d'éthyle / hexane (2/20/78 ; v : v : v)

pour le TTCA : méthanol / acétate d'éthyle (50/50 ; v : v).

Les éluats sont évaporés à sec et les résidus repris par de l'acétone. Le THPI est ensuite dérivé par du bromure de pentafluorobenzyle et de la pyridine en présence de K_2CO_3 . Le TTCA subit lui aussi une dérivation par addition de bromure de pentafluorobenzyle en présence de $NaHCO_3$. Après une nouvelle purification sur colonne contenant de l'oxyde d'aluminium les produits sont mis en solution dans l'acétate d'éthyle. La séparation en phase gaz-liquide est réalisée sur une colonne en verre (300 x 22 mm D.I.) remplie de phase Chromosorb W 80-100 mesh contenant 10 % CD-200.

La détection est assurée par un détecteur à capture d'électrons au tritium.

Les temps de rétention (tr) du THPI et du TTCA sont respectivement de 4,5 et 8,1 minutes ; celui du captane n'est pas précisé.

Les limites de détection, quoique non mentionnées, semblent meilleures que 20 ng/ml (point faible de la gamme d'étalonnage) pour chacun des analytes (ONLEY J.H., 1976).

En 1981, une équipe décrit une méthode de dosage du TTCA dans les urines de travailleurs exposés au disulfure de carbone par chromatographie liquide haute performance (CLHP).

L'extraction se fait par du diéthyl éther après addition de chlorure de sodium et acidification. La phase organique est évaporée au bain marie puis le résidu est repris par du méthanol.

Le dosage est fait sans dérivation par CLHP sur colonne (150 x 4,6 mm D.I.) remplie de Lichrosorb 5 RP 18, avec un gradient de méthanol dans l'acide acétique 1% et détection dans l'ultra-violet à 273 nm. Le tr du TTCA est de 2,8 minutes. Le rendement d'extraction et la limite de détection sont, pour cette technique de 52 ± 3 % et $5 \cdot 10^{-7}$ mol/l respectivement.

Une seconde extraction, destinée à l'identification du TTCA par chromatographie en phase gazeuse couplée à la spectrométrie de masse (CPG-SM), est effectuée par de l'acétate d'éthyle. Après purification, le résidu est également repris par du méthanol. Le TTCA subit une méthylation par un excès de diazométhane en solution étherée, à température ambiante. Le composé est ensuite identifié par CPG-SM en mode impact électronique à 20 eV et acquisition du spectre complet.

Les taux de TTCA déterminés dans l'urine de travailleurs exposés varient de 1,3 à 16,1 mmol TTCA/mol de créatinine avec une moyenne de 8,9 mmol TTCA / mol créatinine (soit 0,3 mmol/L ou 52,3 ng/ml). Dans un groupe témoin de travailleurs exposés à des solvants organiques mais pas au disulfure de carbone, le TTCA n'a été retrouvé dans aucun des prélèvements urinaires (VAN DOORN et col., 1981).

La méthode a par la suite été appliquée à la détermination du taux de TTCA dans les urines de personnes ayant ingéré 250 mg de disulfiram. Le rendement d'extraction a été amélioré jusqu'à 86 ± 5 %. La limite de détection correspondante était alors de 0,01 mmol TTCA/mol de créatinine. La concentration maximale retrouvée chez un sujet était de 0,33 mmol TTCA/mol créatinine.

La dose totale excrétée en 50 h correspondait à 0,2 à 0,4 % de la dose de disulfiram administrée (VAN DOORN et col., 1982).

En 1982, une méthode de dosage du THPI seul dans les urines humaines par CGL a été mise au point. Le THPI est extrait par du chloroforme. Après filtration et évaporation à sec le résidu est repris par du benzène. Il est ensuite purifié sur colonne remplie de phase Florisil et de sulfate de sodium anhydre, lavé par un mélange benzène/éther (95/5 ; v : v) et élué par le mélange benzène / acétone (92/8 ; v : v). L'éluat est évaporé à sec et le résidu repris par de l'acétate d'éthyle.

La nature des produits est déterminée par CPG-SM.

Le dosage du THPI est réalisé par CGL sur colonne de verre (1800 x 2 mm D.I.), remplie de phase OV 225 (4,5 %) et OV 101 (4 %) avec détection azote-phosphore. Le tr du THPI est de 2,1 minutes. Les auteurs obtiennent un rendement d'extraction (environ 85 %) et une limite de détection (10 ng/ml) équivalents à la méthode d'ONLEY. En revanche, cette technique présente l'avantage d'éviter une dérivation et de ne mettre en œuvre qu'une seule colonne de lavage.

Sur dix urines provenant de personnes n'ayant jamais été exposées au captane, deux renfermaient du THPI, aux taux respectifs de 10 ng/ml et 0,15 ng/ml (SCHOEN et WINTERLIN, 1982).

Cette méthode a été utilisée dans deux études de terrain. Les résultats oscillent entre 10 et 12 ng/ml en fonction des moments de prélèvements, des moyens de protection, du poste de travail ; ils seront développés dans un paragraphe ultérieur (WINTERLIN et col., 1984 ; WINTERLIN et col., 1986).

Une étude a identifié et dosé les métabolites du captane (THPI et TTCA) dans les urines de rats, après administration de captane, ainsi que dans les urines d'arboriculteurs exposés et de témoins non exposés à ce pesticide. La méthode de dosage employée est différente selon l'analyte :

- le THPI est extrait de la même façon quelque soit le milieu analysé : à 5 ml d'urine de rat diluée et 5 ml d'urine humaine non diluée sont ajoutés respectivement 5,6 et 1 μg de phénacétine ; le produit est ensuite extrait par de l'acétate d'éthyle ; le solvant d'extraction est évaporé à 37°C et le résidu repris par du méthanol. Dans l'urine de rat, le dosage est réalisé par CGL associée à une détection azote-phosphore. Le tr du THPI n'est pas précisé. Les auteurs n'ont pas jugé la sensibilité suffisante pour appliquer la méthode aux urines des arboriculteurs. En effet la limite de détection serait de 79 ng/ml (79 ppb) alors que les résultats obtenus sont de l'ordre de 7 ng/ml ; c'est pourquoi le couplage à un spectromètre de masse est préféré pour le dosage dans les urines humaines. En utilisant ce couplage donnant une limite de détection de 2,7 ng/ml, des concentrations de THPI de $7,2 \pm 2,4$ ng/ml soit $5,4 \pm 1,8$ $\mu\text{g/mol}$ de créatinine ont été retrouvées dans les urines des arboriculteurs. En revanche, le THPI n'a pu être détecté dans les urines des personnes non exposées.

- le TTCA est extrait et dosé différemment chez le rat et chez l'homme. Chez le rat, le TTCA est extrait par de l'acétate d'éthyle après acidification de l'urine. Le solvant est évaporé à sec, le résidu repris par de l'eau distillée. Le dosage est réalisé par CLHP-UV. La colonne de chromatographie (150 x 4,6 mm D.I.) est remplie de phase Lichrosorb RP 18. La phase mobile est constituée d'un mélange de 2 % d'acide acétique dans de l'eau. La longueur d'onde utilisée est la même que dans les études antérieures ayant employé cette méthode (273 nm). La limite de détection (1000 ng/ml) rend cette méthode inapplicable aux arboriculteurs. En revanche, chez le rat, elle a permis de montrer que 2 à 5 % de la dose de captane administrée était excrétée sous forme de TTCA dans l'urine.

Les urines humaines sont additionnées de E-DCP-MA [E-3-chloropropényl-2-L-cystéine]. Après acidification le produit est extrait par de l'acétate d'éthyle par la suite évaporé et le résidu repris par du méthanol. Une dérivation est ensuite réalisée par addition de diazométhane en solution étherée. Les produits sont laissés en contact une heure à température ambiante. Après évaporation à sec, le

résidu est repris par de l'acétate d'éthyle et dosé par CGL avec détection par photométrie de flamme. Le rendement d'extraction s'élevait à 97 ± 1 %. Le tr du TTCA était de 3,6 minutes avec une limite de détection de 110 ng/ml. Chez les sujets exposés, on a retrouvé des taux de $220,7 \pm 121,6$ ng/ml soit 152 ± 4 $\mu\text{mol/mol}$ créatinine. Ce composé n'a pu être retrouvé dans les urines des personnes non exposées. Il faut cependant noter que le TTCA n'a pas été détecté dans tous les échantillons comportant du THPI (VAN WELIE et col., 1991).

Une étude publiée en 1995 relate une méthode de dosage du THPI et des quatre autres métabolites possibles du captane par CPG-SM dans le lait et les tissus musculaires et adipeux.

L'extraction se fait par des volumes plus ou moins importants d'acétone mélangée aux échantillons pendant cinq minutes. Le surnageant est centrifugé et filtré, puis 25 ml d'acétate d'éthyle sont ajoutés à l'acétone. Le mélange est agité pendant une minute puis filtré sur du sulfate de sodium anhydre. Le solvant est évaporé et le résidu repris par de l'hexane. Après addition d'acétonitrile l'hexane est enlevé à la pipette Pasteur et l'acétonitrile évaporé à sec. Le résidu est repris par un mélange toluène / acétate d'éthyle (95/5 ; v : v). Les produits sont ensuite purifiés sur colonne chromatographique puis recueillis en solution d'acétonitrile. Une dérivation est effectuée par addition de 70 μl de Regisil R-C3 ou BSTFA [N, O-Bis (triméthylsilyl) trifluoroacétamide] contenant 18 % de TMCS (triméthylchlorosilane), pendant trente minutes à 115°C.

Le dosage se fait par CPG-SM par impact électronique, en mode fragmentométrique sur deux ions par analyte. Les rendements d'extraction du THPI dans le tissu adipeux, le rein, le foie, le muscle et le lait sont respectivement de 89,6 ; 91,5 ; 78,5 ; 91,8 et 95,7 %. La limite de détection des cinq analytes dans les divers milieux biologiques ne semble pas avoir été étudiée (KUKLA et WIEBE, 1995).

III-4-TOXICITE

Le captane est un pesticide jusqu'à présent considéré comme faiblement toxique. Il appartient en effet à la classe V de la classification de l'OMS.

De nombreuses études tendent à prouver l'existence d'un risque potentiel au contact du captane. Mais ce sont généralement des études chez l'animal ou des études sur cultures cellulaires dont les conditions expérimentales ne sont pas superposables aux conditions pratiques d'utilisation du produit.

III-4-1-Effets du captane sur le matériel génétique

De nombreux auteurs accordent au captane un pouvoir mutagène non négligeable. Son action s'exercerait au niveau de plusieurs types de cellules :

→ cellules hépatiques :

Dès 1977, grâce à une étude sur des noyaux isolés de cellules hépatiques de rat, il a été démontré que le captane pouvait induire des perturbations qualitatives et quantitatives de certaines protéines nucléaires.

Des différences significatives ont été observées entre le taux de protéines dans les fractions de contrôle et dans les fractions obtenues après traitement des noyaux par le captane : les fractions traitées présentaient des taux de 13 et 61 % plus faibles que les fractions de contrôle.

Il s'est de plus développé, dans les échantillons traités, une intense altération de certaines protéines. En revanche, le captane serait sans effet sur les protéines histones à la concentration utilisée (12 µg/ml) (COUCH et col., 1977).

Expérimentalement chez le rat, le captane semble être relativement toxique sur le système enzymatique hépatique s'il est administré par voie injectable, alors que l'effet par voie orale serait faible (DALVI X. ; 1988).

Le captane peut, en plus, inhiber la formation d'ARN par inhibition de l'activité des ARN polymérase I et II lors de la phase d'initiation de la transcription. Ces résultats ont été observés aussi bien sur des cellules hépatiques intactes que sur des cellules affaiblies (VINOCOUR et col., 1985).

→ cellules de l'immunité

Les résultats concernant une action sur ces cellules sont controversés.

Certains auteurs ont mis en évidence une diminution de la réponse immune après administration de captane (FENG et col., 1987 ; LAFARGE-FRAYSSINET et col., 1982). Ceci pourrait s'expliquer par une forte diminution de l'action des facteurs activateurs PHA et LPS agissant respectivement sur les cellules T et B spléniques (LAFARGE-FRAYSSINET et col., 1982), ainsi que par un effet mutagène très important au niveau des cellules de la moelle osseuse (FENG et col., 1987). Cette dernière étude paraît même mettre en évidence une relation effet/dose : la dose minimale induisant la formation de micronoyaux serait de 100 mg/kg et celle nécessaire à l'apparition de cassures chromosomiques de 400 mg/kg.

Pourtant une étude réalisée sur des cultures de lymphocytes humains a écarté tout effet cytogénique du captane sur ces cultures cellulaires (PILINSKAIA et col., 1983).

→ cellules reproductrices

Le captane peut entraîner des anomalies de la spermatogénèse chez le rat. Elles apparaissent là aussi comme dose/dépendantes (FENG et col. 1987).

III-4-2-carcinogénicité

Le pouvoir carcinogène du captane est connu (STEHR-GREEN et col., 1988 ; VANWELIE et col., 1991). Une étude a même conclu à une haute carcinogénicité de ce pesticide chez le rat et la souris après observation d'une augmentation de fréquence des tumeurs bénignes et malignes, aussi bien pour des faibles doses de captane que pour des doses plus importantes ; les organes les plus touchés étaient les organes reproducteurs, le foie et le duodénum (REUBER M.D., 1989).

Néanmoins, une étude à court terme *in vivo* chez la souris n'a pas pu mettre en évidence d'aberrations chromosomiques dans les cellules intestinales après administration de différentes doses orales de captane (CHIDIAC et col., 1987).

In vitro et chez l'animal, les risques mutagènes et cancérigènes du captane semblent néanmoins clairement établis. Cependant ces tests sont réalisés avec des doses certainement bien supérieures à celles auxquelles sont exposés les utilisateurs de captane.

III-4-3-Effets dermatologiques

Les réactions cutanées au contact des pesticides sont souvent bénignes mais, se produisant dans un délai peu important, le lien avec l'utilisation du produit chimique est plus facilement établi que pour les autres actions toxiques.

Le captane est un des pesticides induisant le plus de réactions cutanées. En effet, une étude a réalisé une série de tests au moyen de patchs imprégnés de différents pesticides chez 200 sujets, dont 50 étaient des travailleurs agricoles : des réactions positives aux fongicides (presque toutes aux phtalimides, particulièrement au captane et folpet) sont apparues chez 24 personnes. Les réactions aux bis-dithiocarbamates et au bénomyl ont été rares et celles aux autres pesticides non significatives (LISI et col., 1986).

III-5-REVUE DES ETUDES D'EXPOSITION CHEZ L'HOMME

Une étude chez des arboriculteurs a permis de comparer deux techniques d'évaluation d'exposition dermique au niveau des mains chez les ramasseurs de pêches.

La population étudiée comportait quatre participants dont une main avait été recouverte d'un gant en coton et l'autre laissée libre. Le captane était épandu sous forme de poudre à une concentration de 4,45 kg/ha. Le délai entre la fin de l'épandage et la cueillette n'est pas précisé. Les échantillons, gants en coton, et solutions de lavage des mains nues ont été prélevés après une demi-heure, une heure, une heure et demi et trois heures de ramassage. Ils ont été immédiatement conservés dans de la glace jusqu'à analyse.

Des échantillons de feuilles ont également été prélevés et conservés à - 23° C jusqu'à analyse. Aucun prélèvement de liquide biologique n'a été réalisé et les métabolites du captane n'ont pas été étudiés.

Les résultats montrent une sous-évaluation de l'exposition par analyse des gants en coton pendant la première demi-heure de travail. Après une heure de cueillette les deux techniques conduisent à la même valeur de l'exposition puis le phénomène s'inverse pour aboutir à une surévaluation de l'exposition dermique par dosage du captane dans les gants en coton (FENSKE et col., 1989).

Deux études successives d'une autre équipe ont évalué l'exposition au captane lors de la culture de la fraise et de la vigne.

La première a été réalisée sur une culture de fraises. Le champ a été divisé en plusieurs parties dont une réservée à l'étude de la dégradation du captane et aux prélèvements des échantillons d'air.

La surface soumise à l'étude a été traitée par du captane (2,5 kg/ha) à deux reprises, à 15 jours d'intervalle. Des feuilles ont été collectées la veille de la première application et à J0, J1, J3, J6, J8, J10, J14 et J15. Les applicateurs étaient équipés de masques respiratoires munis de cartouches filtrantes. Les ramasseurs étaient protégés par des gants en latex. Chaque échantillon correspondait à une surface foliaire de 500 cm². Des fruits ont aussi été échantillonnés. Des prélèvements d'air ont été réalisés parallèlement aux prélèvements foliaires, à la fois dans la surface d'étude et à proximité de l'appareil respiratoire des épandeurs munis de cartouches filtrantes. Une évaluation de l'exposition dermique a été réalisée par des patchs fixés aux vêtements des manipulateurs à différents niveaux. Les urines ont été recueillies par les participants à leur retour à la maison après leur journée de travail puis le lendemain matin. Tous les échantillons ainsi obtenus ont été immédiatement congelés et conservés à - 20°C jusqu'à leur analyse.

Chez les applicateurs les quantités de résidus retrouvées après deux heures d'exposition sur les patchs, sur les filtres des cartouches et dans l'air inspiré ont été respectivement 2,17 µg/cm², 9,27 µg, 23,9 µg/m³ pour le captane et 0,043 µg/cm², 0,103 mg, 0,46 µg/m³ pour le THPI. Concernant les patchs les taux les plus importants ont été retrouvés au niveau des cuisses (4,423 µg/cm²), des manches (2,214 µg/cm²) et des jambes (1,827 µg/cm²). Les résidus de captane et de THPI chez les ramasseurs ont également été étudiés après quatre heures d'exposition : les taux moyens de captane et de THPI retrouvés sur les patchs fixés aux vêtements étaient respectivement de 2,535 et 0,032 µg/cm² avec un maximum au niveau des manches (5,909 µg/cm²), des cuisses (3,708 µg/cm²) et des gants (2,198 µg/cm²) pour le captane. Les plus grandes variations entre les travailleurs ont été observées au niveau des cuisses, de la poitrine et des manches, en fonction des habitudes de travail. Aucune trace de ces deux produits n'a pu être mise en évidence dans les urines des applicateurs, avec une limite de détection de la méthode analytique à 30 ng/ml. En revanche, chez les ramasseurs des taux moyens de THPI de 58 et 66 ng/ml ont respectivement été retrouvés dans des échantillons prélevés après retour à la maison l'après-midi et le lendemain matin de bonne heure (WINTERLIN et col., 1984).

La seconde étude présente un protocole plus élaboré. Le champ de vigne a été découpé en trois surfaces d'étude :

- la surface 1 traitée le 14/06/1983 par une poudre à 10 % de captane. Cette surface a elle-même été divisée en trois parties traitées par trois travailleurs munis de moyens de protection variables (sans protection, masque en cellulose, masque à cartouche filtrante).

- la surface 2 traitée une semaine plus tard, le 21/06/1983, par une poudre mouillable de captane à 50 %. Deux travailleurs ont participé à l'étude : le premier sans protection pendant l'opération d'application mais équipé d'un masque à cartouche filtrante pendant la préparation de la solution, le second muni du même masque pendant toutes les opérations.

- la surface 3 étudiée le 25/08/1983 pendant la période de ramassage des fruits. La culture qui avait été traitée neuf jours auparavant par une poudre à 10 % de captane fut traitée à nouveau le jour de l'étude par une poudre mouillage à 50 %. L'application a été réalisée par deux personnes équipées d'un respirateur à cartouche filtrante. Les préparateurs du mélange ont été étudiés séparément.

Dans les deux premières surfaces d'études des prélèvements foliaires ont été réalisés avant l'exposition puis régulièrement tous les 3-4 jours jusqu'à J28, puis à J55. Dans la dernière surface les prélèvements n'ont été réalisés qu'à J-1, J0 et J1 après épandage.

Des échantillons de l'air du champ ont été recueillis en même temps que les échantillons de feuilles et d'autres échantillons ont été prélevés directement au niveau de la zone de respiration des manipulateurs.

L'exposition dermique a été évaluée comme dans l'étude précédente par la fixation de patchs sur les habits à différents niveaux du corps.

Trois prélèvements urinaires ont été réalisés : avant exposition, 4 heures après, le lendemain de l'exposition.

Tous les échantillons ont été congelés immédiatement après leur recueil jusqu'à leur analyse.

Les résidus retrouvés sur les feuilles à J0 ont été plus importants après pulvérisation de la solution qu'après utilisation de poudre ($4,45 \mu\text{g}/\text{cm}^2$ contre $1,83 \mu\text{g}/\text{cm}^2$). On observe ensuite une décroissance logarithmique dans les deux cas.

Chez les applicateurs ayant préparé eux-mêmes les pulvérisations, les résidus maxima de captane et de THPI ont été retrouvés au niveau des gants, puis à des taux inférieurs et variables en fonction des habitudes de travail, aux niveaux des manches et des cuisses. L'applicateur de la surface 3 présentait en revanche des taux résiduels plus faibles et beaucoup plus uniformes. Chez le personnel

travaillant dans les surfaces 1 et 2 les taux les plus importants de captane et de THPI ont été retrouvés au niveau des manches et des cuisses et les plus faibles au niveau du dos. Ceux évoluant dans la surface traitée par une solution de captane présentaient en plus des taux importants au niveau des mollets. Ce résultat a été expliqué par une répartition plus uniforme de la solution sur le végétal par rapport à une concentration de la poudre sur les parties supérieures de la plante. Les ramasseurs de raisins présentaient également les taux les plus élevés aux niveaux des manches et des cuisses. Des taux importants ont également été retrouvés au niveau du dos. Ceci a été expliqué par la nécessité de se baisser pour couper les grappes, ce qui provoquait des contacts répétés du dos avec le feuillage traité.

Le taux de THPI urinaire a été choisi comme marqueur de l'exposition au captane. L'étude a mis en évidence la présence de THPI dans les urines avant exposition au captane et l'absence de différence significative entre les taux avant et après exposition des manipulateurs des zones 2 et 3 : les taux étaient voisins de 32 ng/ml avant exposition, de 50 et de 47 ng/ml respectivement quatre heures et un jour après l'exposition. Par contre la différence s'est révélée significative pour les travailleurs de la zone 1 (traitée par de la poudre).

La poudre est la forme qui conduit à une exposition dermique et pulmonaire maximale. Il a en effet été estimé que les applicateurs utilisant cette forme avaient respiré 296 µg de captane pendant leur journée d'exposition contre 36 µg pour les applicateurs de solution. De la même façon on retrouve au niveau de leurs vêtements les quantités les plus importantes de captane (WINTERLIN et col., 1986).

Une autre étude relative au captane a inclus des arboriculteurs exposés. Cependant elle visait surtout à mettre au point des techniques d'identification et de dosage urinaires des deux principaux métabolites ; c'est pourquoi les conditions de recueil ne sont décrites que très brièvement ce qui rend la comparaison des résultats avec les autres études difficile. Huit arboriculteurs exposés ainsi que six hommes non exposés ont participé à l'étude. Les premiers ont épandu du captane mécaniquement, à l'aide d'un tracteur muni d'un pulvérisateur, puis leurs urines ont été recueillies. Les personnes non exposées ont fournis leurs urines dans la même journée. Les prélèvements ont ensuite été conservés à -20° C dans les huit heures après recueil. Les concentrations urinaires déterminées pour le THPI et le TTCA ont été respectivement de $7,2 \pm 2,4$ ng/ml et $220 \pm 121,6$ ng/ml dans la population exposée. Il est à noter que le TTCA n'a pas été détecté dans tous les échantillons renfermant du THPI. En revanche, chez les personnes non exposées aucune trace des deux métabolites n'a été détectée (VAN WELIE et col., 1991).

Pour le THPI, ce résultat est en désaccord avec deux études qui ont mis en évidence la présence d'un taux résiduel dans le urines de personnes n'ayant jamais eu d'exposition connue au captane (SCHOEN et WINTERLIN, 1982) et dans les urines d'arboriculteurs avant exposition au captane (WINTERLIN et col., 1986).

IV-SURVEILLANCE DE L'EXPOSITION AU CAPTANE CHEZ LES ARBORICULTEURS EN LIMOUSIN : ETUDE PRELIMINAIRE

Cette étude a été réalisée par le service de Pharmacologie et Toxicologie du CHU de Limoges, en collaboration avec une coopérative fruitière limousine, la société PERLIM* chez dix arboriculteurs.

IV-1-Buts de l'étude

Les pesticides sont très largement utilisés en agriculture et en arboriculture car ils améliorent considérablement le rendement obtenu et l'aspect des fruits, qui sont préservés des agressions extérieures (piqûres d'insectes, champignons). Cependant, ce sont des produits chimiques et certains d'entre eux (DDT et organochlorés) se sont révélés dangereux pour l'homme.

Actuellement, il existe des normes concernant les taux résiduels de pesticides dans les fruits et légumes et les taux de pesticides dans l'air ambiant mais aucune norme n'existe en ce qui concerne les concentrations biologiques chez les utilisateurs de pesticides, exception faite de pesticides dont le danger est reconnu : DDT, lindane.

Cette étude est préliminaire à l'établissement du protocole d'une étude de plus grande ampleur qui aurait essentiellement deux objectifs :

- dans un premier temps, d'évaluer l'exposition des arboriculteurs aux pesticides par des dosages urinaires ;
- dans un second temps, d'estimer l'efficacité des différents moyens de protection utilisés par ces professionnels ;

Un but à plus long terme, qui nécessiterait des études complémentaires, serait de déterminer les taux maximum acceptables des différents pesticides dans les urines, dans la perspective d'une surveillance biologique des arboriculteurs.

IV-2-Réalisation de l'étude

IV-2-1-Population étudiée

Cette étude a été réalisée chez dix arboriculteurs qui sont particulièrement exposés aux pesticides. Les participants étaient tous volontaires et l'enquête anonyme.

IV-2-2-Choix du pesticide étudié

Le captane a été choisi parmi les nombreux pesticides utilisés en raison de sa large utilisation par les arboriculteurs concernés. Son emploi est préconisé par le « programme indicatif de protection intégrée du pommier Golden », (document diffusé par la coopérative) dans la lutte contre :

- la tavelure, la suie pendant la période de fructification;
- les maladies de la conservation de la pomme quinze jours avant la récolte ;
- les chancres à Nectria après la cueillette, bien que la substance ne soit pas homologuée pour l'usage contre ce parasite. Cependant l'emploi de ce produit semble intéressant et limite les apports de cuivre, néfastes à la microfaune du sol.

IV-2-3-Méthodologie d'enquête

Cette enquête se divise en deux parties complémentaires :

- une partie analytique pure destinée à déterminer des taux urinaires de captane et de ses principaux métabolites avant et après manipulation du produit,
- un questionnaire destiné d'une part à apporter des précisions sur les conditions d'emploi du pesticide et d'autre part à connaître les troubles éventuels consécutifs à la manipulation du captane.

a-prélèvements :

→ Nature :

Seuls des prélèvements urinaires ont été réalisés. Des prélèvements sanguins auraient été intéressants mais leur mise en oeuvre pratique était trop contraignante par rapport à l'importance des renseignements fournis.

→ Nombre et moment :

Un prélèvement a été réalisé avant toute utilisation de captane, c'est à dire avant la préparation de la solution si la personne prépare elle-même la solution ou avant la pulvérisation si le mélange est réalisé par un tiers.

Un second prélèvement a été effectué une heure après la fin de la pulvérisation. Ce prélèvement correspond au pic d'élimination du captane. Il a été recommandé aux participants de ne pas uriner entre le début de la manipulation et ce deuxième prélèvement.

Le troisième et dernier prélèvement a été réalisé 24 heures après la fin de la pulvérisation, en concordance avec les études déjà réalisées (WINTERLIN et col., 1986).

→ Conservation :

Les prélèvements ont été conservés au réfrigérateur pendant une semaine pour des raisons pratiques puis congelés à -20°C jusqu'à leur analyse.

b- questionnaire:

Il a été divisé en trois parties :

→ Généralités :

L'âge, l'activité principale de l'exploitation, le nombre de salariés, le poste occupé, le nombre annuel de traitements antiparasitaires réalisés personnellement pour dresser le profil général de l'utilisateur.

→ Utilisation du captane :

- la fréquence d'utilisation et la date de la dernière application qui vont rendre compte de l'intensité de l'exposition chronique et de l'exposition aiguë de l'arboriculteur,

- les conditions d'utilisation du pesticide :

- . lieu de préparation de la solution,
- . matériel utilisé,

. moyens de protections utilisés, qui vont avoir une importance pour interpréter les résultats des analyses mais qui vont de plus témoigner de la sensibilisation du participant aux mesures de prévention contre la toxicité des pesticides.

→ Troubles ressentis après l'application du captane :

- type de trouble,
- moment,
- importance : a-t-il conduit à consulter un médecin, à effectuer des examens complémentaires ?

c-déroulement pratique :

Chaque participant a reçu une enveloppe contenant :

- une lettre expliquant le but de l'expérience, les modalités des prélèvements urinaires et comment remplir le questionnaire,
- trois flacons stériles numérotés de 1 à 3 pour effectuer les prélèvements urinaires,
- un questionnaire à ne remplir qu'après la manipulation du captane.

IV-2-4-Matériel et méthode de dosage

→ Produits et réactifs

Le captane et le tétrahydrophthalimide (THPI) ont été achetés chez Cluzeau Info-Labo (Sainte-Foy la Grande) et la 3,3'-diaminophényl sulfone (APS) chez Aldrich (Saint Quentin Fallavier, France).

L'acétonitrile et le méthanol, de qualité CLHP, sont fournis par Carlo Erba (Milan, Italie), le diéthyl éther, de qualité Normapur, par Prolabo (Paris, France)

L'eau désionisée est préparée au laboratoire par un système à osmose inverse (Millipore, Bedford, MA, Etats-Unis).

→ Solutions mères et solutions de travail

Des solutions mères de captane, de THPI et d'APS sont préparées à une concentration de 1 g/l dans le méthanol puis conservées à 4°C à l'obscurité. Des solutions de travail de captane et de THPI à la concentration de 10 mg/l sont préparées extemporanément pour chaque série d'analyses, par dilution dans l'eau désionisée. L'étalon interne est préparé à une concentration de 100 mg/l par dilution de la solution mère dans du méthanol.

→ Chromatographie liquide

L'appareillage est constitué de deux pompes à gradient basse pression LC 200 et d'un injecteur automatique équipé d'une boucle de 50 µl, avec passeur automatique d'échantillons séries 200 (Perkin-Elmer, Saint-Quentin en Yvelines, France).

- d'une colonne (150 x 4,6 mm D.I.) remplie de phase Nucléosil C 18, 5 µm (LC-Packings, Touzart et Matignon, Courtaboeuf, France),

- d'un gradient de 5 à 80 % d'acétonitrile dans l'eau désionisée comme phase mobile, délivrée à un débit de 1 ml/min.

→ Spectrométrie de masse

Le spectromètre de masse est un modèle API 100 (Sciex, Foster City, Canada), équipé d'une source APCI. La température de la sonde de nébulisation est de 500°C, la tension d'orifice de -10V. Les débits de gaz de nébulisation et de gaz rideau étaient respectivement de 1,59 et 1,23 l/min. Le filtrage des masses est réalisé en mode fragmentométrique (selected ion monitoring = SIM) sur les ions négatifs de rapports m/z suivants :

- captane : 150,1 ; 300

- THPI : 150,1

- APS : 290,2.

La tension appliquée sur le multiplicateur d'électrons est de 2200 V.

→ Extraction

Dans un tube en verre de 18 ml sont introduits successivement :

- 5 ml d'urine
- 100 µl d'étalon interne à 100 mg/l
- 8 ml de diéthyl éther.

Le mélange est agité par retournement pendant 25 minutes, centrifugé et la phase organique décantée dans un autre tube en verre, à fond conique.

Après évaporation de l'éther à 30° C, sous un faible courant d'azote, le résidu sec est repris par 50 µl du mélange eau désionisée-acétonitrile (85/15 ; v : v). Quarante microlitres sont injectés dans le système chromatographique.

IV-3-Résultats

IV-3-1-Questionnaire

L'étude a porté sur des petites exploitations dont le nombre de salarié n'excède pas deux, c'est pourquoi tous les participants déclarent occuper un poste de travail **varié** et appliquer **eux-mêmes les 20 à 30** traitements antiparasitaires annuels. Seul l'arboriculteur V n'applique lui même qu'un nombre inférieur à 20 de traitements sur un total de plus de 30 par an. La **culture du pommier** constitue l'activité principale de toutes les exploitations à l'exception des questionnaires VII, (qui déclare une activité importante d'élevage), et VIII, pour lequel cette question n'a pas de réponse.

Dans tous les cas le captane est décrit comme **utilisé souvent**. Il est toujours employé sous forme de **poudre mouillable** à partir de laquelle une solution est préparée par le participant **lui-même**. La plupart du temps le mélange est réalisé **en plein air**, sauf dans les questionnaires II et III où il est fait à l'intérieur. Le matériel d'épandage utilisé est le plus souvent un **pulvérisateur axial classique** de contenance **de 1000 l** (sauf pour le V et VII respectivement 1500 et 400 l).

Les autres réponses, d'une grande variabilité entre les arboriculteurs, sont exposées dans les tableaux 7 et 8.

Sujet n°	I	II	III	IV	V	VI	VII	VIII	IX	X
temps de travail dans l'exploitation	5 ans	8 ans	8 ans	9 ans	15 ans	9 ans	4 ans	5 ans	13 ans	7 ans
âge	45 ans	31 ans	34 ans	34 ans	36 ans	42 ans	38 ans	51 ans	36 ans	32 ans
décal depuis la dernière utilisation de captane avant l'essai	8 jours	10 jours	22 jours	7 jours	?	15 jours	7 jours	10 jours	22 jours	8 jours
produits ajoutés dans la préparation de captane	sulfate de magnésie	-	-	calcium	calcium	-	-	calcium	-	-
autres pesticides utilisés dans les sept jours avant l'essai	-	-	dithianon phosalone	phosalone terfufen-pyrad	+ ?	dithianon	-	dithianon fénazaquin	dithianon phosalone	tebufen-pyrad
protection sur le tracteur	cabine non étanche	cabine étanche avec filtre à charbon actif	cabine non étanche	cabine étanche sans filtre à charbon actif	cabine étanche avec filtre à charbon actif	sans cabine	sans cabine	sans cabine	cabine étanche avec filtre à charbon actif	cabine non étanche
protection personnelle pendant la préparation et l'application	-	masque + gants	masque à cartouche vapeur organique	masque + gants	masque à filtre charbon actif	-	-	masque à charbon actif + gants	-	masque
après chaque application . lavage mains . douche	+ +	+ +	+ +	+ +	+ -	+ +	+ +	+ -	+ -	+ -

Tableau 7 : Résultats du questionnaire captane : conditions d'utilisation du produit.

	I	II	III	IV	V	VI	VII	VIII	IX	X
gêne ressentie . pendant la préparation . pendant l'application . quelques heures après l'application . dans les jours qui suivent l'application	+ - + -	- - + -	- + + -	- - + -	- - - -	- - - -	- - - -	- - - -	- - + -	+ - - -
nature de la gêne	. irritation des yeux . gêne respiratoire	. irritation des yeux . gêne respiratoire . troubles digestifs	. gêne respiratoire . irritation cutanée	. gêne respiratoire	-	-	-	-	. irritation de la gorge	. gêne respiratoire

Tableau 8 : Résultats du questionnaire captane : troubles ressentis à la manipulation du produit.

IV-3-2-Performance de la méthode analytique

La méthode de dosage du captane et du THPI par LC-MS, décrite précédemment, n'a pu faire l'objet d'une validation analytique complète, faute de disponibilité suffisante de l'appareillage analytique.

Le rendement d'extraction des analytes à partir de l'urine surchargée à 50 ng/ml et à 200 ng/ml est de 34 % et de 24 % pour le THPI et de 89 % et de 59 % pour le captane, respectivement.

La limite de détection est de 10 ng/ml d'urine pour le captane et de 5 ng/ml pour le THPI.

Les gammes d'étalonnage, pondérées par l'inverse de la concentration (1/C), sont linéaires jusqu'à 500 ng/ml :

- $r = 0,999$ ($n = 8$) pour le captane

- $r = 0,984$ ($n = 8$) pour le THPI.

La répétabilité de la méthode de dosage, définie à partir de l'extraction et du dosage, le même jour, de six aliquots d'une même urine surchargée à 10 ng/ml de captane et de THPI est respectivement de 10,0 % et de 15,94 %.

Cette méthode se révèle donc légèrement moins sensible que celle de VAN WELIE et col. (1991) qui a permis d'atteindre une limite de détection de 2,7 ng/ml pour le THPI par CGL avec détection thermoionique ; elle est par contre aussi sensible que les techniques de ONLEY (1976) et SCHOEN et WINTERLIN (1982) utilisant respectivement la CGL avec détection par capture d'électrons et avec détection thermoionique.

IV-3-3-Concentrations urinaires de captane et THPI

Les résultats du dosage du captane et du THPI dans les urines sont exposés dans le tableau 9.

Tableau 9 : Concentrations (ng/ml) du captane et du THPI dans les urines des arboriculteurs.

		Captane	THPI
Sujet I	urine 1	< 10 ng/ml	< 10 ng/ml
	urine 2	< 10 ng/ml	< 10 ng/ml
	urine 3	< 10 ng/ml	< 10 ng/ml
Sujet II	urine 1	< 10 ng/ml	< 10 ng/ml
	urine 2	< 10 ng/ml	< 10 ng/ml
	urine 3	< 10 ng/ml	< 10 ng/ml
Sujet III	urine 1	< 10 ng/ml	< 10 ng/ml
	urine 2	< 10 ng/ml	< 10 ng/ml
	urine 3	< 10 ng/ml	< 10 ng/ml
Sujet IV	urine 1	< 10 ng/ml	26 ng/ml
	urine 2	< 10 ng/ml	33 ng/ml
	urine 3	< 10 ng/ml	20 ng/ml
Sujet V	urine 1	< 10 ng/ml	< 10 ng/ml
	urine 2	< 10 ng/ml	< 10 ng/ml
	urine 3	< 10 ng/ml	< 10 ng/ml
Sujet VI	urine 1	< 10 ng/ml	< 10 ng/ml
	urine 2	< 10 ng/ml	< 10 ng/ml
	urine 3	< 10 ng/ml	< 10 ng/ml
Sujet VII	urine 1	< 10 ng/ml	< 10 ng/ml
	urine 2	< 10 ng/ml	77 ng/ml
	urine 3	< 10 ng/ml	30 ng/ml

Sujet VIII	urine 1	< 10 ng/ml	< 10 ng/ml
	urine 2	< 10 ng/ml	< 10 ng/ml
	urine 3	< 10 ng/ml	< 10 ng/ml
Sujet IX	urine 1	< 10 ng/ml	< 10 ng/ml
	urine 2	< 10 ng/ml	< 10 ng/ml
	urine 3	< 10 ng/ml	< 10 ng/ml
Sujet X	urine 1	< 10 ng/ml	< 10 ng/ml
	urine 2	< 10 ng/ml	< 10 ng/ml
	urine 3	< 10 ng/ml	< 10 ng/ml

IV-4-Discussion

Même si le faible nombre de participants et les conditions d'utilisation très variables du captane rendent d'emblée l'interprétation des résultats délicate, nous tenterons de dégager quelques points de discussion.

Plus de la moitié des arboriculteurs ressent une gêne après manipulation du captane, la plupart du temps quelques heures après application du produit. Parmi les quatre personnes (V, VI, VII, VIII) affirmant ne ressentir aucun trouble, deux (VI et VII) n'utilisent aucun moyen de protection pendant les différentes étapes du traitement. On peut penser qu'elles ne se protègent pas en raison de l'absence de trouble. Les deux autres arboriculteurs (V et VIII) sont en revanche bien protégés puisque le premier utilise un tracteur à cabine étanche avec filtre à charbon actif pendant l'épandage et des gants pendant la préparation de la solution et le second des gants et un masque à charbon actif pendant les deux étapes.

La majorité des échantillons urinaires, quelque soit l'étape, ne présente pas de taux de captane et de THPI supérieurs à 10 ng/ml. Ceci est en contradiction avec l'étude de WINTERLIN qui a mis en évidence l'existence d'un taux de base de THPI avant exposition avoisinant les 25 ng/ml, le dosage du captane n'ayant pas été réalisé (WINTERLIN et col., 1986). En revanche, VAN WELIE n'avait pas mis en évidence de taux de THPI supérieur à 3 ng/ml chez les personnes non exposées au captane (VAN WELIE et col., 1991).

Seulement quatre prélèvements (patients IV et VII) comportent des résidus de captane et/ou de THPI. Remarquons que pour ces deux participants (IV et VII) la dernière manipulation s'est faite seulement sept jours avant l'essai. Ce faible délai entre les deux opérations pourrait expliquer les résultats obtenus puisque pour six autres manipulateurs le délai a au moins été de quinze jours. Cependant les arboriculteurs I et X n'ont observé qu'une période de huit jours entre les deux traitements sans que des résidus n'aient été détectés dans leurs urines. La durée du traitement, qui aurait pu fournir des renseignements sur l'intensité de l'exposition n'est pas connue. La concentration utilisée par chaque arboriculteur n'est pas connue mais on peut penser que le programme indicatif de protection intégrée du pommier est respecté. Il préconise l'utilisation de 180 grammes de spécialité commerciale de captane par hectolitre d'eau, ce qui correspond à une concentration d'environ 1,5 g/l.

Le sujet IV présente uniquement des résidus urinaires de THPI : les taux obtenus (26 ; 33 et 20 ng/ml) sont relativement voisins de ceux obtenus par WINTERLIN en 1986, soit 24 à 45 ng/ml avant exposition et de 33 à 59 ng/ml après exposition (WINTERLIN et col., 1986). Le taux reste stable avant et à la fin de l'exposition. Cela évoquerait le taux de base décrit par WINTERLIN si le taux ne décroissait 24 heures après l'exposition. Or, la dernière utilisation décrite par l'arboriculteur remonte à 7 jours avant l'essai. Cependant une manipulation fortuite de captane avant l'essai (manutention d'emballages, nettoyage de cuve) permettrait d'expliquer le taux urinaire initial de THPI (26 ng/ml). Il est également envisageable que les applications précédentes, du fait des demi-vie du captane sur le feuillage et dans l'air de 9 jours et 21 jours, aient conduit à une exposition si d'autres travaux ont été réalisés dans le verger entre les deux épandages.

L'arboriculteur IV figure malgré tout parmi ceux ayant mis en œuvre le plus de moyens de protection puisqu'il utilisait des gants et un masque pendant la préparation, un tracteur muni d'une cabine et déclarait se laver les mains et prendre une douche après chaque manipulation de captane. Il s'est plaint d'une gêne respiratoire mais il est impossible de la relier aux taux urinaires déterminés.

Le sujet VII présente des taux urinaires de THPI de 77 et 30 ng/ml, respectivement une heure après la fin de la pulvérisation et le lendemain de l'exposition. Ces taux correspondent à peu près à ceux rapportés par WINTERLIN. Il est possible que ces résultats soient cohérents et reflètent l'élimination d'un produit ayant une demi-vie relativement courte dans les milieux biologiques.

La personne VII ne se plaint d'aucun trouble pendant ou après manipulation du captane et déclare n'utiliser aucune protection particulière en dehors d'un lavage des mains et d'une douche après chaque épandage. Ce qui semble en faveur de l'hypothèse d'une exposition réelle.

La méthode analytique méritant d'être améliorée et validée, l'intérêt des résultats porte plus sur la présence ou l'absence des produits recherchés que sur les taux mesurés.

Le nombre important de résultats négatifs impose néanmoins une réflexion sur le protocole et les conditions de dosage des deux produits.

On peut penser que la limite de détection de la méthode analytique est insuffisante. Une étude précédente permet d'envisager cette possibilité puisque des taux de THPI de l'ordre de 7 ng/ml ont été retrouvés dans les urines d'arboriculteurs exposés au captane (VAN WELIE et col., 1991). Malheureusement les conditions expérimentales n'étant que rapidement exposées, il est difficile de comparer ces résultats avec ceux de notre étude. Cependant il serait difficile d'expliquer les résultats positifs obtenus chez deux manipulateurs travaillant dans des conditions relativement voisines de celles de leurs collègues. De plus une étude américaine a déterminé des taux de THPI de l'ordre de 60 ng/ml après exposition, ce qui correspond à peu près à ceux retrouvés dans les urines de ces deux arboriculteurs limousins.

Il serait également intéressant de pouvoir comparer les quantités de pesticides manipulées par chaque travailleur ainsi que les taux auxquels ils ont réellement été exposés (patches, analyse d'air). Une exposition moindre de certains pourrait expliquer des taux inférieurs à 10 ng/ml.

Des erreurs sur les moments de prélèvements peuvent avoir été commises. Néanmoins, elles ne peuvent être que ponctuelles et ne peuvent donc pas expliquer les huit essais ne comportant pas de résidus à des taux supérieurs à 10 ng/ml.

Les conditions de conservation des échantillons utilisées dans l'étude n'ont peut être pas été suffisamment rigoureuses. Les prélèvements ont été conservés à - 20° C pendant environ 18 mois. Mais une étude américaine ayant conservé de tels prélèvements dans les mêmes conditions a effectué des dosages réguliers pendant la période de conservation. Les taux de captane et de THPI déterminés ont été inchangés au cours du temps et aucune dégradation de ces deux produits n'a été observée (WINTERLIN et col., 1986). En revanche, les échantillons urinaires des arboriculteurs limousins ont pour des raisons pratiques, été conservés pendant une semaine au réfrigérateur avant d'être congelés. Or dans toutes les autres études relatives au captane les prélèvements ont été

congelés immédiatement après recueil. Il est donc possible qu'une dégradation des produits ait eu lieu pendant la conservation au réfrigérateur. Aucune donnée quant à son existence et son intensité n'a pu être recueillie.

Enfin, la circonstance privilégiée d'exposition au captane pourrait être l'éclaircissage des arbres ou la cueillette des fruits, comme le suggère une étude déjà citée (WINTERLIN et col., 1984) qui n'avait pu mettre en évidence des résidus de captane et de THPI chez les sujets ayant réalisé l'épandage, contrairement aux ramasseurs chez qui les taux urinaires de THPI étaient de l'ordre de 60 ng/ml.

IV-5-Protocole d'étude idéal

Ainsi, au vu des résultats obtenus et des études épidémiologiques antérieures, tentons de mettre au point le protocole d'une prochaine étude relative au captane :

→ Etude chez des volontaires sains :

L'étude préliminaire chez des volontaires sains recommandée par WOOLLEN serait susceptible de donner des renseignements importants quant aux moments de prélèvements, aux taux de résidus qui peuvent être attendus dans les urines et aux variations individuelles (WOOLLEN B.H., 1993). Pourtant, la difficulté de la mise en place pratique d'une telle étude liée au problème éthique posé rend sa réalisation impossible.

→ Choix de la population :

Il serait intéressant d'inclure systématiquement dans l'étude tous les arboriculteurs travaillant pour une même coopérative fruitière. Il est malheureusement probable pour pour des raisons techniques cela ne puisse être fait, auquel cas un maximum de participants doit être recruté afin de rendre possible l'interprétation des résultats. Les circonstances d'exposition à étudier doivent impérativement inclure l'éclaircissage et la cueillette.

→ Questionnaire :

Aucun questionnaire n'a été mis en place dans les études antérieures américaines. Cela tient certainement à la nature plus homogène et plus intensive de l'arboriculture aux Etats-Unis (moyens

de protection utilisés, postes fixes de travail, quantités appliquées) (WINTERLIN et col., 1984 ; WINTERLIN et col., 1986). Cependant dans une étude qui porterait sur des personnes travaillant de façon très diversifiée, il est important de connaître les habitudes de travail particulières à chacun. Des questions concernant le nombre de traitements annuels du captane, le temps de manipulation du captane (de la préparation de la solution à la fin de l'application), la concentration de la solution utilisée, un éventuel travail dans les vergers entre les deux traitements sont essentielles. Il nous paraît par ailleurs important de connaître les troubles ressentis à la manipulation du captane afin, par exemple, de les comparer aux taux de résidus obtenus.

→ Echantillons :

Les **prélèvements urinaires** sont primordiaux. Il serait peut être judicieux de demander aux arboriculteurs d'effectuer tous le traitement, l'éclaircissage ou la cueillette le même jour afin de minimiser les erreurs sur les moments de prélèvement. Cela permettrait d'autre part de faciliter la congélation immédiate après recueil qui apparaît capitale. Les temps de prélèvements peuvent être conservés, en ajoutant peut être un quatrième recueil une semaine après l'essai ce qui permettrait de surveiller la décroissance des taux de résidus et leur retour aux taux de base décrit par WINTERLIN.

Des **prélèvements** par l'intermédiaire de **patches** au niveau des habits ainsi que des **prélèvements d'air** semblent, après analyse des études américaines, occuper une part non négligeable dans l'évaluation de l'exposition. La mise en place de tels prélèvements nécessite tout de même des équipements particuliers conduisant à un investissement financier plus important.

→ Produits analysés :

Il nous paraît prématuré de considérer comme WINTERLIN le THPI comme marqueur unique du captane et de ne doser que ce produit. C'est pourquoi trois dosages devraient être effectués : ceux du **captane** et du **THPI**, déjà effectués dans cette étude préliminaire, et celui du **TTCA** qui nécessitera une mise au point, bien qu'une étude n'ait pas retrouvé de TTCA dans tous les prélèvements renfermant du THPI (VAN WELIE et col., 1991).

→ Méthode analytique :

Etant donné le faible nombre de prélèvements urinaires dans lesquels du THPI a pu être mis en évidence et l'absence de captane dans tous, une technique à la fois plus sensible pour ces deux analytes (en particulier avec un meilleur rendement d'extraction) et permettant le dosage simultané du TTCA, métabolite terminal du captane, se révèle nécessaire à une surveillance efficace des populations exposées.

Néanmoins, les procédures analytiques publiées à ce jour montrent que le dosage simultané du THPI et du TTCA est très difficile à réaliser avec une bonne sensibilité (ONLEY J.H., 1976 ; VAN WELIE et col., 1991)

A défaut, des techniques séparées, spécifiques à chaque analyte pourraient être envisagées du fait du volume généralement suffisant (> ou = à 10 ml) des prélèvements urinaires.

Bien que la plupart des méthodes de dosage des métabolites du captane publiées à ce jour fassent appel à la chromatographie en phase gazeuse, couplée à différents types de détecteurs (thermo-ioniques, à capture d'électrons, spectromètres de masse), il est probable que la méthode qui sera développée pour la suite de cette étude fera à nouveau appel au couplage chromatographie liquide – spectrométrie de masse. En effet, lors des études de mise au point, ce couplage s'était révélé plus sensible que les divers couplages de chromatographie gazeuse testés, dans les conditions du laboratoire.

CONCLUSION GENERALE

Cette étude a permis de mettre en évidence la présence fréquente de troubles fonctionnels après manipulation du captane puisque six arboriculteurs sur les dix se plaignaient au moins d'une gêne respiratoire ou pharyngée. Les travailleurs semblent conscients du problème de toxicité chronique engendrée par l'utilisation de produits chimiques pendant de longues années (4 à 15 ans). Cependant, rares sont ceux utilisant les moyens de protection les mieux adaptés à chaque étape de la manipulation du captane (gants + masque à cartouche filtrante pendant la préparation, cabine étanche avec filtre à charbon actif pendant l'épandage, lavage des mains + douche après manipulation).

L'absence de taux résiduels de captane ou de THPI supérieur ou égal à 10 ng/ml dans la plupart des prélèvements n'est pas synonyme d'absence d'exposition. Des effets à long terme sur l'organisme humain d'un pesticide mutagène et cancérigène chez l'animal ne peuvent donc être exclus. Aussi est-il important de suivre régulièrement en médecine du travail ces personnes exposées grâce à un questionnaire étoffé (troubles ressentis, ancienneté, intensité, durée et moments des troubles, imputabilité au captane). Les résultats positifs de l'étude ainsi que ceux des études épidémiologiques antérieures permettent tout de même d'espérer pouvoir évaluer l'exposition au captane par un dosage urinaire de marqueurs (Captane, THPI, TTCA). Il serait donc intéressant de mettre en place une autre étude, portant sur un nombre important sujets exposés suivis de témoins non exposés afin de réaliser des groupes d'étude pour une meilleure exploitation des résultats. Une congélation immédiate des urines paraît primordiale afin de stopper la dégradation des analytes et une meilleure détection limite de la méthode analytique serait souhaitable. L'évaluation de l'exposition peut également être complétée par des dosages de résidus, au niveau de patches fixés sur les habits, ainsi que dans l'air respiré par les manipulateurs.

Ainsi, une meilleure évaluation de l'exposition et sa corrélation à des troubles cliniques précis fourniront à la médecine du travail des éléments de la surveillance des risques liés à la toxicité chronique de ces produits chimiques chez les travailleurs exposés.

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

ACGIH (1991)

1991-1992 Threshold limit values for chemical substances and physical agents and biological exposure indices.

American Conference of Governmental Hygienists. Cincinnati, Ohio.

AFEE (1981)

Rapport n° 2 : les pesticides organochlorés.

Association française pour l'étude des eaux ; Paris.

BATES M.N., HANNAH D.J., BUCKLAND S.J., TAUCHER J.A.,

VAN MAANEN T. (1994)

Chlorinated organic contaminants in breast milk of New-Zealand Women.

Environmental Health Perspectives Supplements ; 102 (1) : 211-217.

BHATNAGAR V.K., PATEL J.S., VARIYA M.R., VENKAIAH K., SHAH M.P.,

KASHYAP S.K. (1992)

Levels of organochlorine insecticides in human blood from Ahmedabad (rural), India.

Bull. Environ. Contam. Toxicol. ; 48 : 302-307.

BIKRAM C., SANKARANARAYAN T., YADAVA R.L., NARASIMHAM M.V.V.L.

(1992)

Residues of chlorinated hydrocarbon insecticides in human blood from Jaipur (India).

J. Com. Dis. ; 24 (3) : 185-187.

BONIN M-B. (1994)

Evaluation générale des risques liés à l'usage des pesticides en Limousin.

Thèse : Médecine. Limoges.

BOYD E. (1969)

Dietary protein and pesticide toxicity in male weanling rats.

Bull. Org. Mond. Santé ; 40 : 801-805.

BUKS D., MARTY J.P., CASIDA J. (1986)

Percutaneous absorption of malathion in the guinea pig : effect of repeated topical application.

Fd. Chem. Toxic. ; 10 : 919-922.

CAMPS M., PLANAS J., GOMEZ-CATALAN J., SABROSO M., TO-FIGUERAS J., CORBELLA J. (1989)

Organochlorine residues in human adipose tissue in Spain : study of an agrarian area.

Bull. Environ. Contam. Toxicol. ; 42 : 195-201.

CHIDIAC P., GOLDBERG M.T. (1987)

Lack of induction of nuclear aberrations by captan in mouse duodenum.

Environ. Mutagen., 9 (3) : 297-306

COUCH R.C., SIEGEL H.R. ; DOROUGH H.W. (1977)

Fate of captan and folpet in rats and their effects on isolated liver nuclei.

Pesticide Biochemistry and Physiology ; 7 : 547-558.

COYE M.J., LOWE J.A., MADDY K.J. (1986)

Biological monitoring of agriculture workers exposed to pesticides : II. Monitoring of intact pesticides and their metabolites.

Journal of Occupational Medicine ; 28 : 628-636.

DALVI R.R. (1988)

Involvement of glutathione in the reduction of captan-induced in vivo inhibition of mono oxygenases and liver toxicity in the rat.

J. Environ. Sci. Health B. ; 23 (2) : 171-178.

DE BAUN J.R., MIAULLIS J.B., KNARR J., MIHAILOVSKI A., MENN J.J. (1974)

The fate of N-trichloro ¹⁴ C methylthio-4-cyclohexane-1,2-dicarboximide (¹⁴C captane) in the rat .

Xenobiotica ; 14 : 101-110.

ENGST R., RAAB M. (1973)

The metabolism of phtalimide-derived fungicides in food-chemistry and toxicology.

Nahrung ; 17 : 731-738.

FENG J.Y., LIN B.Y. (1987)

Cytogenic effects of an agricultural antibiotic, captan, on mouse bone marrow and testicular cells.

Environ. Res. ; 43 (2) : 359-363.

FENSKE R.A., BIRNBAUM S.G., METHNER N.M., SOTO R. (1989)

Methods for assessing field workers hand exposure to pesticides during peach harvesting.

Bull. Environ. Contam. Toxicol. ; 43 : 805-813.

FERRER A., BONA M.A., CASTELLANO M., TO-FIGUERAS J., BRUNET M. (1992)

Organochlorine residues in human adipose tissue of the population of Zaragoza (Spain).

Bull. Environ. Contam. Toxicol. ; 48 : 561-566.

FOURNIER J. (1988)

Chimie des pesticides.

Edité par les Editions des Trois Montiers. Roiffé, Vienne.

FRANKLIN C.A., FENSKE R.A., GREENHALGH R., MATHIEU L., DENLEY H.V.,

LEFFINGWELL J.T., SPEAR R.C. (1981)

Correlation of urinary pesticide metabolite excretion with estimated dermal contact in the course of occupational exposition to guthion.

Journal of Toxicology and Environnemental Health ; 7 : 715-731.

GLASKO J.V. (1970)

Incidences des maladies et fonctions des yeux chez les personnes manipulant des substances toxiques dans les fermes des régions de Donetsk.

Gigiena truda i Prof Sobolev ; 14 : 34-37.

HAYES W.J. (1983)

Pesticide chemistry. Human welfare and the environment.

Edité par Pergamon Press. Oxford.

HE F. (1993)

Biological monitoring of occupational pesticides exposure.

Int. Arch. Occup. Environ. Health ; 65 : 69-76.

HILL R.H., TO T., HOLLER J.S., FAST D.M., SMITH S.J., NEEDHAM L.L., BINDER S.
(1989)

Residues of chlorinated phenols and phenoxy acid herbicides in the urine of Arkansas children.

Arch. Environ. Contam. Toxicol. ; 18 : 469-474.

JITUNARI F., ASAKAWA F., TAKEDA N., SUNA S., MANABE Y. (1995)

Chlordane compounds and metabolite residues in termite control workers' blood.

Bull. Environ. Contam. Toxicol. ; 54 : 855-862.

KNAAK J.B., JACKSON T., FREDRICKSON A.S., RIVERA L., HADDY K.T.,
AKESSON N.B. (1980)

Safety effectiveness of closed-transfer, mixing loading and application equipment in preventing exposure to pesticides.

Arch. Environ. Contam. Toxicol. ; 9 : 231-245.

KRONENBERG J., FUHREMANN T., JOHNSON D. (1988)

Percutaneous absorption and excretion of alachlor in rhesus monkeys.

Fundamental and Applied Toxicology ; 10 : 664-671.

KUKLA D., WIEBE L.A. (1995)

Method for determination of captan in milk and bovine tissue samples by gas chromatography with mass-selective detection.

Journal of Agricultural and Food Chemistry ; 43 (5) : 1224-1229.

KURTTIO P., VARTIAINEN T., SAVOLAINEN K. (1990)

Environnemental and biological monitoring of exposure to ethylenebisdithiocarbamate fungicides and ethylenethiourea.

British Journal of Industrial Medicine ; 47 : 203-206.

KUTZ F.W., COOK B.T., CARTER-POKRAS O.D., BRODY D., MURPHY R.S. (1992)

Selected pesticide residues and metabolites in urine from a survey of the U.S. general population.

Journal of Toxicology and Environmental Health ; 37 : 277-291.

LAFARGE-FRAYSSINET C., DECLOITRE F. (1982)

Modulatory effect on the pesticide captan on the immune response in rats and mice.

J. Immunopharmacol. ; 4 : 43-52.

LENTZA-RIZOS C. (1990)

Ethylenethiourea (ETU) in relation to use of ethylenebisdithiocarbamate (EBDC) fungicides.

Reviews of Environmental Contamination and Toxicology ; 115 : 1-37.

LISI P., CARAFFINI S., ASSALVE D. (1986)

A test series for pesticides dermatitis.

Contact Dermatitis ; 15 : 266-269.

NIGG H.N., STAMPER J.H. (1989)

Biological monitoring for pesticide dose determination : historical perspectives, current practices and new approaches.

Biological Monitoring for Pesticide Exposure.

(Edited by WANG R.G.M., FRANKLIN C.A., HONEYCLITT R.C., REINERT J.)

Asc Symposium Series n° 382.

American Chemical Society ; Washington DC.

ONLEY J.H. (1976)

Gas-liquid chromatographic determination of captan and two metabolites in milk and meat.
Journal of the AOAC ; 40 (3) : 679-682.

PILINSKAIA M.A. (1983)

Cytogenetic action of the pesticides captan and benomyl in a lymphocyte culture of human peripheral blood in the absence and presence of a system of metabolic activation.
Tsitol Genet. ; 17 : 30-34.

RAPPE A. (1992)

Pesticides et santé, les pesticides en balance.
Edité par l'Association Pharmaceutique Belge. Bruxelles, Belgique.

REUBER M.D. (1989)

Carcinogenicity of captan.
J. Environ. Pathol. Toxicol. Oncol. ; 9 : 127-143.

RUMAGA R., CALERO S., FOMSGAARD I., LACAYO M.L., MARTINEZ V.,
PITTY J. (1993)

Levels of organochlorine residues in blood plasma from three populations in Nicaragua.
Bull. Environ. Contam. Toxicol. ; 51 : 153-159.

SASAKI K., ISHIZAKA T., SUSUKI T., TAKEDA M., UCHIYAMA M. (1991)

Organochlorine chemicals in skin lipids as an index of their accumulation in the human body.
Arch. Environ. Contam. Toxicol. ; 21 : 190-194.

SCHARDEIN J-L. (1985)

Chemically induced birth defects.
Edité par Dekker Ed. New York et Bâle.

SCHOEN S.R., WINTERLIN W.L. (1982)

Gas chromatographic determination of the captan metabolite tetrahydrophthalimide in urine.
J. Assoc. Off. Anal. Chem. ; 65 (6) : 1382-1384.

SEIDLER H., HAERTIG M., SCHAACK W., ENGST R. (1971)

Studies on the metabolism of some insecticides and fungicides in the rat.

3.Excretion, distribution and metabolism of ³⁵S captan.

Nahrung ; 15 : 177-185.

SHEHATA H., MONTEIRON N., GUTHRIE F. (1988)

In vitro penetration of pesticides through human newborn foreskin.

Toxicology letters ; 40 : 233-239.

STEHR-GREEN P.A., FARRAR J.A., BURSE V.W., ROYCE W.G., WOHLLEN J.C.

(1988)

A survey of measured levels and dietary sources of selected organochlorine pesticide residues and metabolites in human sera from a rural population.

Am. J. Public Health ; 78 : 828-830.

STEHR-GREEN P.A. (1989)

Demographic and seasonal influences on human serum pesticide residue levels.

J. Toxicol. Environ. Health ; 27 : 405-421.

VAN DOORN R., DELBRESSINE L.P.C., LEIJDEKKERES G.H., VERTIN P.G.,

HENDERSON P.T. (1981)

Identification and determination of 2-thiothiazolidine-4-carboxylic acid in urine of workers exposed to carbon disulfide.

Arch. Toxicol. ; 47 : 51-58.

VAN DOORN R., LEIJEDEKKERS C-M., NOSSENT S.M., HENDERSON P.T. (1982)

Excretion of TTCA in human urine of after administration of disulfiram.

Toxicology Letters ; 12 : 59-64.

VAN WELIE R.T.H., VAN DUYN P., LAMME E.K., JÄGER P., VAN BAAR B.L.M.,
VERMEULEN N.P.E. (1991)

Determination of tetrahydrophtalimide and 2-thiothiazolidine-4-carboxylic acid, urinary
metabolites of the fungicide captan, in rats and humans.

Int. Arch. Occup. Environ. Health ; 63 : 181-186.

VINOCOUR M., LEWIS R.A. (1985)

Initiation of transcription in nuclei is inhibited by captan.

Chem. Biol. Interact. ; 56 : 289-301.

WANG X.Q., GAO P.Y., LIN Y.Z., CHEN C.M. (1988)

Studies on hexacyclohexane and DDT contents in human cerumen and their relationships to
cancer mortality.

Biomed. Environ. Sci. ; 1 : 136-151.

WAGNER S.L., DURAND L.R., INMAN R.D., KIIGEMAGI U., DEINZER M.L. (1991)

Residues of pentachlorophenol and other chlorinated contaminants in human tissus : analysis
by electron capture gas chromatography and electron capture negative ion mass
spectrometry.

Arch. Environ. Contam. Toxicol. ; 21 : 596-606.

WHO (1989)

Levels of PCBs, PCDDs and PCDFs in breast milk.

Environmental Health Organization Regional Office for Europe ; Copenhagen.

WHO Study Group (1982)

Recommended health-based limits in occupational exposure to pesticides.

Technical report Series 677.

World Health Organization ; Geneva.

WHO Task Group (1989)

Environmental Health Criteria 91.

Aldrin and dieldrin.

World Health Organization ; Geneva.

WINTERLIN W.L., KILGORE W.W., MOURER C.R., SCHOEN S.R. (1984)

Worker reentry studies for captan applied to strawberries in California.

J. Agricol. Food Chem. ; 32 : 664-672.

WINTERLIN W.L., KILGORE W.W., HALL G., HODAPP D. (1986)

Worker reentry into captan-treated groupe fields in California.

Arch. Environ. Contam. Toxicol. ; 15 : 301-311.

WOOLLEN B.H. (1993)

Biological monitoring for pesticide absorption.

Ann. Occup. Hyg. ; 35 : 525-540.

ZWEIG G., GAO R., POPENDORF W.J. (1983)

Simultaneous dermal exposure to captan and benomyl by strawberry harvesters.

J. Agricol. Food Chem. ; 31 : 1109-1115.

TABLE DES MATIERES

INTRODUCTION	p 5
I-GENERALITES SUR LES PRODUITS PHYTOSANITAIRES	p 6
I-1-Buts de leur emploi	p 6
I-2-Historique	p 6
I-3-Principaux ennemis des cultures	p 8
I-3-1-Parasites animaux	p 8
I-3-2-Parasites végétaux	p 9
I-3-3-Parasites protistes	p 9
I-4-Classification des pesticides	p 10
I-4-1-Les fongicides	p 11
I-4-2-Les herbicides	p 14
I-4-3-Les insecticides	p 19
I-5-Législation	p 26
I-5-1-Mise sur le marché	p 27
a-nécessité d'une homologation ou d'une autorisation provisoire de vente	p 27
b-retrait d'homologation	p 28
c-produits normalisés	p 28
I-5-2-Vente de produits antiparasitaires	p 28
a-règles strictes de commercialisation	p 28
b-règles strictes d'étiquetage	p29
I-5-3-Utilisateurs, consommateurs, environnement : protection par la loi .	p 30
a-protection des utilisateurs	p 30
b-protection des consommateurs	p 33
c-protection de l'environnement	p 34

II-METHODES D'ETUDE DE LA TOXICITE CHRONIQUE DES PRODUITS PHYTOSANITAIRES CHEZ L'HOMME	p 36
II-1-Toxicité chronique	p 36
II-1-1-Définition	p 36
II-1-2-Effets sur différents systèmes de l'organisme	p 37
II-2-Evaluation de l'exposition	p 45
II-2-1-Principe de l'évaluation environnementale	p 45
II-2-2- Principe de l'évaluation biologique	p 47
a-mesure de l'effet biochimique du pesticide	p 47
b-mesure du taux de pesticide ou de ses métabolites dans les milieux biologiques	p 48
II-2-3-Protocoles d'étude	p 57
a-étude en population générale	p 58
b-études en population exposée	p 60
c-études exposés-non exposés	p 62
II-3-Facteurs de la toxicité chronique	p 62
II-3-1-Facteurs relatifs au produit	p 63
II-3-2-Facteurs liés au manipulateur	p 64
II-3-3-Facteurs extérieurs	p 65
 III-LE CAPTANE	 p 67
III-1-Généralités	p 67
III-1-1-Nature et utilisations	p 67
III-1-2-Synthèse	p 67
III-1-3-Produits commerciaux à base de captane	p 68

III-2-Métabolisme	p 71
III-2-1-Absorption	p 71
III-2-2-Distribution, métabolisation et élimination	p 73
III-2-3-Persistance dans le milieu extérieur	p 75
III-3-Dosage du captane et de ses métabolites dans les liquides biologiques ..	p 76
III-4-Toxicité	P 80
III-4-1-Effets du captane sur le matériel génétique	p 80
III-4-2-Carcinogénicité	p 81
III-4-3-Effets dermatologiques	p 82
III-5-Revue des études d'exposition chez l'homme	p 82

IV-SURVEILLANCE DE L'EXPOSITION AU CAPTANE CHEZ LES ARBORICULTEURS EN LIMOUSIN : ETUDE PRELIMINAIRE

ARBORICULTEURS EN LIMOUSIN : ETUDE PRELIMINAIRE	p 87
IV-1-Buts de l'étude	p 87
IV-2-Matériel et méthodes	p 88
IV-2-1-Population étudiée	p 88
IV-2-2-Choix du pesticide étudié	p 88
IV-2-3-Méthodologie d'enquête	p 48
a-prélèvements	p 88
b-questionnaire	p 89
c-déroulement pratique	p 90
IV-2-4-Matériel et méthodes de dosage	p 90
IV-3-Résultats	p 92
IV-3-1-Questionnaire	p 92

IV-3-2-Performance de la méthode analytique	p 95
IV-3-3-Concentrations urinaires de captane et de THPI	p 96
IV-4-Discussion	p 97
IV-5-Protocole d'étude idéal	p 100
CONCLUSION GENERALE	p 103
REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES	p 104

ANNEXES

Annexe 1 : lettre explicative distribuée aux arboriculteurs

Annexe 2 : questionnaire distribué aux arboriculteurs

Annexe 3 : exemples de tracés chromatographiques

ANNEXES

Annexe 1

Limoges, le 22 juin 1995

Messieurs,

Nous vous remercions d'avoir accepté de participer à cette étude réalisée par le Service de Toxicologie du C.H.U. de Limoges en collaboration avec la société PERLIM, et concernant une dizaine d'arboriculteurs en Limousin.

Cette étude anonyme d'exposition aux pesticides a pour but d'évaluer l'efficacité des moyens de protection utilisés lors de l'application des pesticides. Pour ce faire des dosages urinaires d'un produit très largement utilisé, le **captane**, seront effectués sur des urines que nous vous demandons de recueillir avant et après l'application de ce produit.

Il vous sera également demandé de compléter un petit questionnaire sur les conditions d'utilisation, les moyens de protection et les effets éventuellement ressentis pendant ou après les manipulations du captane.

Comment recueillir les prélèvements ?

une boîte contenant 3 flacons numérotés 1-2-3 vous sera remise par Monsieur Bernard LONGPRÉ.

* le premier prélèvement :

Il doit être fait avant toute manipulation du captane c'est-à-dire :

- avant la préparation de la solution si vous préparez vous-même le produit,
- avant la pulvérisation si la préparation a été réalisée par une autre personne.

Urinez directement dans le flacon portant le n° 1 et placez le au réfrigérateur.

*** le deuxième prélèvement :**

Il est à réaliser une heure après la fin de la pulvérisation.

Pour la validité des résultats, il serait préférable de ne pas uriner entre le début de la manipulation du captane et le prélèvement, si possible.

Procédez de la même façon que précédemment en utilisant le flacon n° 2.

*** le troisième prélèvement :**

Effectuez ce prélèvement 24 h après le prélèvement n° 2.

Procédez de la même façon que pour les deux précédents en utilisant le flacon n° 3.

Comment conserver les prélèvements ?

Conservez les bien au réfrigérateur jusqu'à ce que Monsieur LONGPRÉ fasse la collecte.

Comment remplir le questionnaire ?

Le questionnaire vous sera remis en même temps que la (boîte) contenant les flacons. Nous vous recommandons d'en prendre connaissance mais de ne le remplir qu'après la fin des prélèvements, en présence de Monsieur LONGPRÉ. Il pourra en effet vous aider en répondant aux interrogations que vous pourriez vous poser à la lecture de certaines questions.

Encore merci pour votre aide,

Melle D. BARDE

Dr P. MARQUET

ETUDE D'EXPOSITION AU CAPTANE

QUESTIONNAIRE

- Depuis quand travaillez-vous dans l'exploitation ?
- Activité principale de l'exploitation ?
- Nombre de salariés ?
- Poste de travail occupé ?
- Age ?
- Nombre de traitements antiparasitaires (fongicides, desherbants, insecticides) par AN ?

- | | | |
|--|---------|--------------------------|
| → qui sont appliqués dans l'exploitation | < 20 | <input type="checkbox"/> |
| | 20 à 30 | <input type="checkbox"/> |
| | > 30 | <input type="checkbox"/> |
| → que vous appliquerez <u>VOUS MEME</u> | < 20 | <input type="checkbox"/> |
| | 20 à 30 | <input type="checkbox"/> |
| | > 30 | <input type="checkbox"/> |

- LE CAPTANE :

- | | | |
|--|----------|--------------------------|
| * <u>Est-ce un produit que vous utilisez ?</u> | jamais | <input type="checkbox"/> |
| | rarement | <input type="checkbox"/> |
| | parfois | <input type="checkbox"/> |
| | souvent | <input type="checkbox"/> |

* Quand l'avez vous utilisé pour la dernière fois ?

* Aujourd'hui avez-vous préparé vous même le mélange à pulvériser ?

oui non

Si oui : où se fait la préparation ?

à l'intérieur à l'extérieur

quelle marque et quelle forme (liquide, poudre...) de CAPTANE utilisez-vous ?

qu'utilisez-vous d'autre pour faire le mélange ?

* L'application du produit

- fréquence sur les 7 derniers jours

tous les jours

1 jour sur 2

1 fois ou 2 seulement

- moyen utilisé

• type de pulvérisateur (préciser) :

• tracteur :

avec cabine étanche

sans cabine étanche

sans cabine

* Utilisez-vous des moyens de protection ?

- pendant la préparation : oui

non

- pendant l'application : oui

non

Si oui : Portez-vous : un masque

des gants

des lunettes

une combinaison étanche

* Après chaque application :

Vous vous lavez les mains :	oui	<input type="checkbox"/>
	non	<input type="checkbox"/>
Vous prenez une douche :	oui	<input type="checkbox"/>
	non	<input type="checkbox"/>

* Avez-vous utilisé d'autres produits que le CAPTANE durant les 7 derniers jours ?

oui	<input type="checkbox"/>	non	<input type="checkbox"/>
-----	--------------------------	-----	--------------------------

* Ressentez vous une gêne ?

- pendant la préparation :	oui	<input type="checkbox"/>	non	<input type="checkbox"/>
- pendant l'application :	oui	<input type="checkbox"/>	non	<input type="checkbox"/>
- dans les heures qui suivent l'application :	oui	<input type="checkbox"/>	non	<input type="checkbox"/>
- dans les jours qui suivent l'application :	oui	<input type="checkbox"/>	non	<input type="checkbox"/>

Si oui : vous vous plaignez souvent :

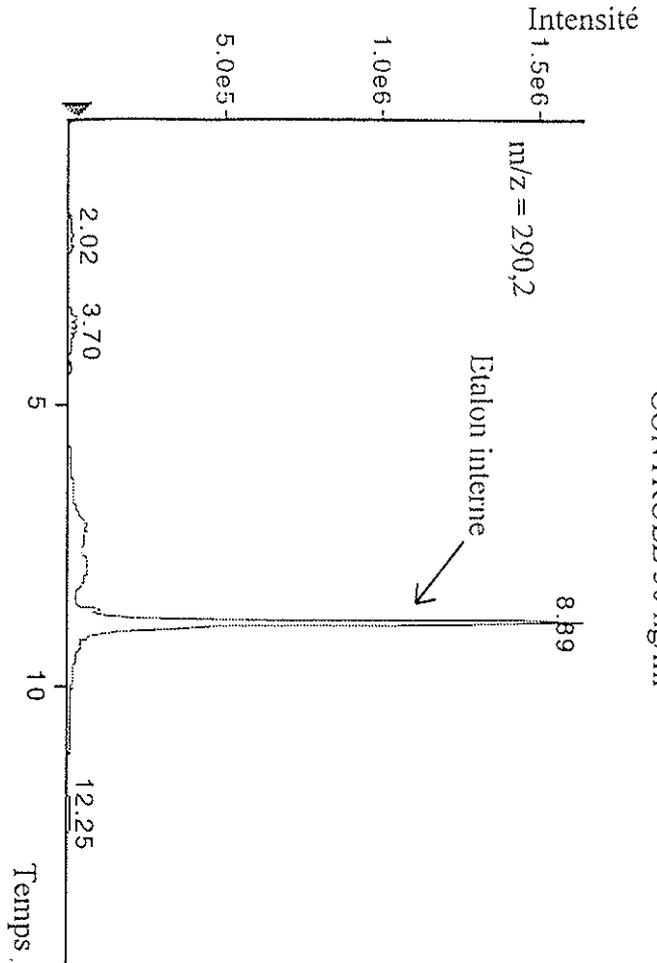
- de maux de tête :	oui	<input type="checkbox"/>	non	<input type="checkbox"/>
- d'irritation de la peau :	oui	<input type="checkbox"/>	non	<input type="checkbox"/>
- d'irritation des yeux :	oui	<input type="checkbox"/>	non	<input type="checkbox"/>
- de gêne respiratoire :	oui	<input type="checkbox"/>	non	<input type="checkbox"/>
- de signes digestifs :	oui	<input type="checkbox"/>	non	<input type="checkbox"/>
- de fatigue :	oui	<input type="checkbox"/>	non	<input type="checkbox"/>
- de malaise :	oui	<input type="checkbox"/>	non	<input type="checkbox"/>

Ces troubles vous ont-ils déjà conduit :

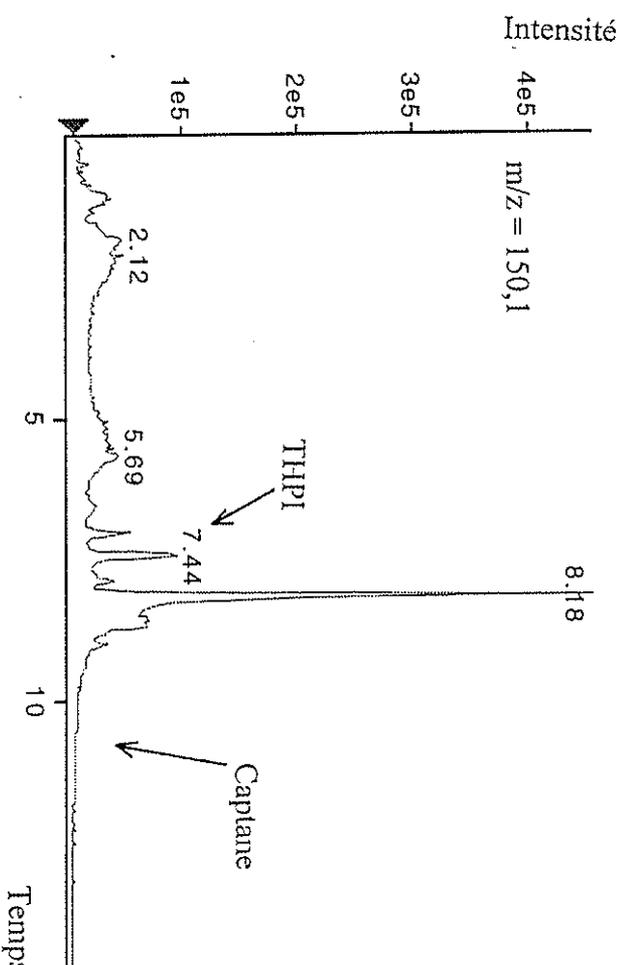
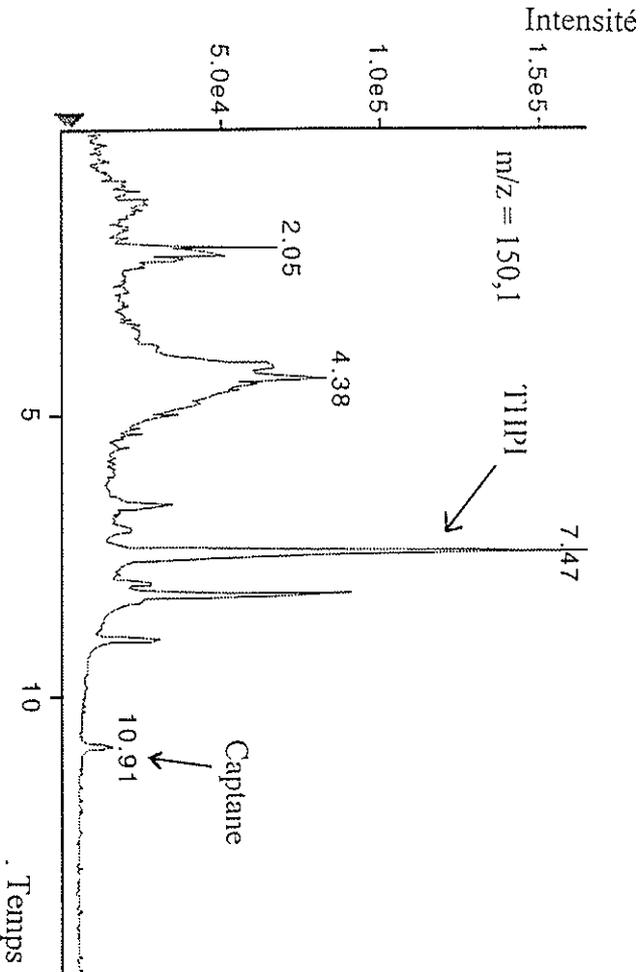
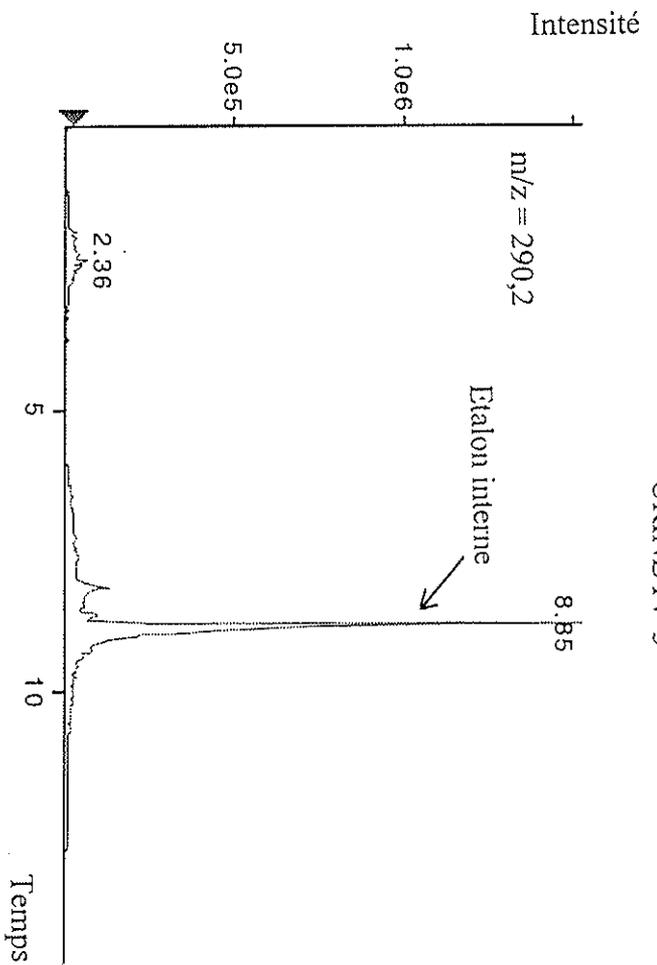
- à consulter un médecin :	oui	<input type="checkbox"/>	non	<input type="checkbox"/>
- à prendre un traitement :	oui	<input type="checkbox"/>	non	<input type="checkbox"/>
- à pratiquer des examens : (prise de sang...)	oui	<input type="checkbox"/>	non	<input type="checkbox"/>

Annexe 3

CONTROLE 50 ng/ml



URINE IV-3



BON A IMPRIMER N° 11

LE PRÉSIDENT DE LA THÈSE



Vu, le Doyen de la Faculté

VU et PERMIS D'IMPRIMER

LE PRÉSIDENT DE L'UNIVERSITÉ

RESUME :

Les pesticides sont de plus en plus utilisés en agriculture : le tonnage des pesticides vendu a quadruplé de 1974 à 1987 en France. L'exposition à ces produits chez les manipulateurs, en relation étroite avec la toxicité chronique est difficile à évaluer. L'objectif de ce travail est de contribuer à la mise au point d'une méthode de surveillance de l'exposition des arboriculteurs, population très exposée, aux pesticides les plus fréquemment employés.

Dans ce but, une étude préliminaire sur l'exposition au captane, fongicide de la famille des dicarboximides, a été menée chez dix arboriculteurs du Limousin utilisant régulièrement ce pesticide pendant toute la période de fructification des pommiers. Les arboriculteurs ont épandu le captane au moyen d'un pulvérisateur classique après avoir, pour la plupart, préparé eux-mêmes la solution.

Pour ces deux étapes, ils ont utilisé leurs moyens de protection habituels, d'importance très variables. Un questionnaire concernant les conditions particulières d'utilisation du produit, ainsi que les troubles ressentis à la manipulation, a été remis aux participants. Des dosages urinaires de captane et de l'un de ces principaux métabolites, le THPI, ont été effectués par chromatographie liquide couplée à la spectrométrie de masse.

Les conditions d'utilisation du captane sont variables (délai entre deux traitements, moyens de protection utilisés). En revanche, six arboriculteurs sur les dix se plaignent d'une gêne, le plus souvent respiratoire ou pharyngée, à l'utilisation de ce pesticide. Sur les trente échantillons d'urine analysés, seuls cinq, correspondant à deux arboriculteurs, présentaient des taux de THPI supérieurs à 10 ng/ml et aucun ne comportait des taux mesurables de captane. Paradoxalement, l'un ne ressentait aucune gêne (mais n'utilisait aucun moyen de protection) et l'autre utilisait les moyens de protection les plus élaborés (mais se plaignait d'une gêne respiratoire quelques heures après la manipulation).

Une discussion des résultats par rapport aux conditions expérimentales et aux études antérieures relatives au captane a permis de définir un protocole optimisé de surveillance qui devra être évalué sur une population plus vaste, incluant les personnels réalisant les opérations d'éclaircissage et de ramassage des fruits (plus exposés que ceux réalisant les pulvérisations selon certains auteurs).

MOTS-CLES :

- Captane.
- Exposition.
- Arboriculteurs.
- Toxicité.
- Dosage.
- Urine.

JURY : Président : Monsieur le Professeur LACHATRE.
Juges : Monsieur le Docteur MARQUET.
Monsieur le Professeur DUMONT.
Madame le Docteur DREYFUSS.
Madame le Docteur DUFRAISSE.