Généralités

Organochlorés

Organophosphorés

Polluants Organiques Persistants

Carbamates

Fongicides

Pyréthrinoides

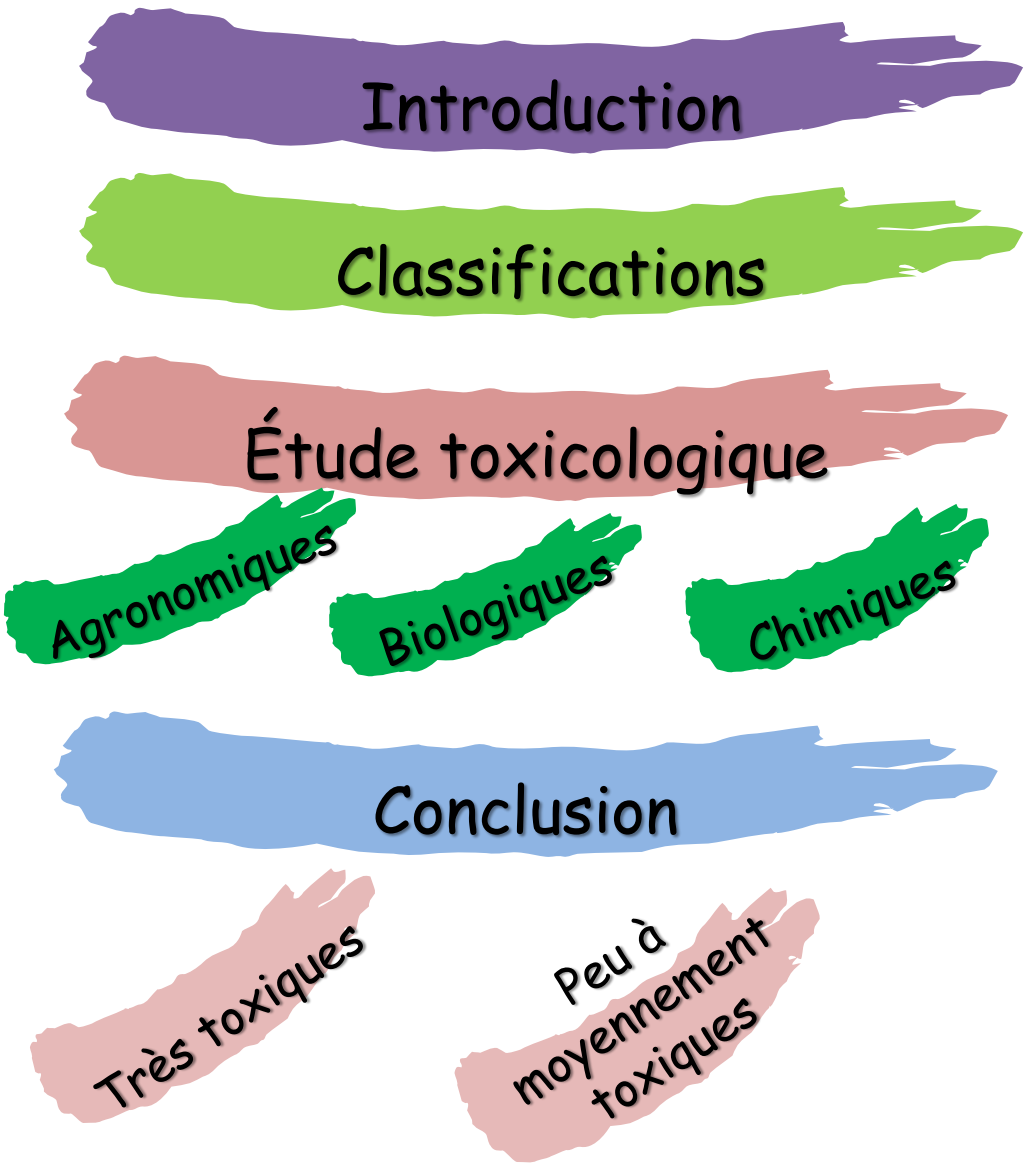
Rodenticides

Herbicides

Dr KERKOUB F.

Cours 5ème année pharmacie

Sommaire


Introduction
Classifications
Étude toxicologique
Agronomiques
Biologiques
Chimiques
Conclusion
Très toxiques
Peu à moyennement toxiques

Introduction

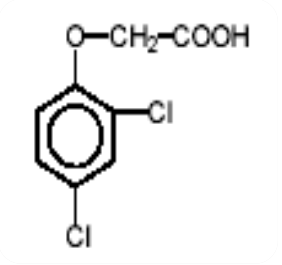
Herbicides = désherbants € phytocides

Substance chimique **naturelle** ou **de synthèse** dont le rôle est de **détruire** ou de **limiter** la croissance de certains végétaux (herbacés ou ligneux) dans le but de protection des cultures contre les **adventices** (mauvaises herbes).

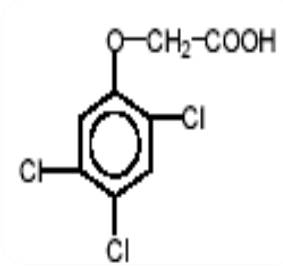
Historique …

Allemagne 1850 Mélange de sel et de jus de Lime

1970-1980
Guerre du Vietnam



2-4D Acide 2,4 Dichloro Phénoxyacétique

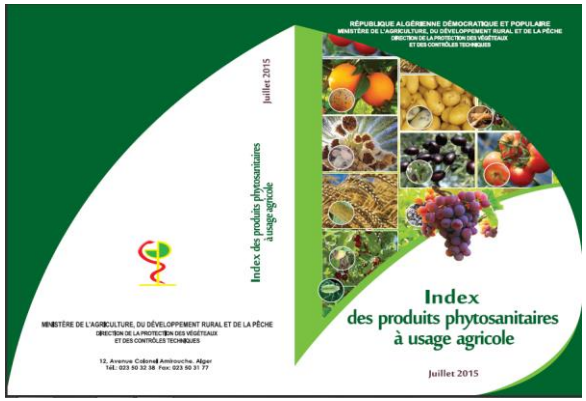


2.4.5-T Acide 2, 4,5 Trichloro Phénoxyacétique

- L'Agent orange (phythormone de synthèse) pour la défoliation de la jungle vietnamienne
-80 millions de L épandés
-Cancer du foie , tératogenèse, « phocomélie » et chloracnée =apparus des années après l'arrêt de l'épandage (biopersistance)
- Mélange du 2,4D 2,4,5 T
-présence d'impuretés de synthèse => 2,3,7,8-tétrachlorodioxine
(la dioxine la plus toxique)
- Produit interdit dans la plupart des pays

Situation actuelle…

50 % du tonnage total des produits phytosanitaires utilisés.



Dans le monde..

- **France /angleterre**: une gamme relativement restreinte d'herbicides pour optimiser leur production ligneuse
- **la Suisse et la Suède** ont complètement banni leur usage.
- **Le Québec** est actuellement la seule province canadienne à n'autoriser aucun herbicide en milieu forestier.

En algérie..

Nombre de spécialités herbicide dans l'index phytosanitaire Algérien en 2015 est **152**

Glyphosate	**2,4 D ester**
Diuron	**Paraquat**
Metribuzine	Métaldehyde
Aminotriazol	Propachlore
Oxyfluorfen	Licitine de soja

Classifications

Agronomiques

- **Séléctivité:**

✓ **Sélectif: =>** efficace que sur certaines adventices et non pas la culture

- **sélectivité physiologique** : la plante cultivée est capable de se débarrasser de l'herbicide
- **sélectivité de position** : certains herbicides ne descendent pas dans le sol

✓ **Total:** efficace sur les deux.

- **Migration**:

✓ **contact:** détruit les surfaces de la plante avec lesquels il entre en contact, il n'est pas véhiculé par la sève. Ex: Paraquat

✓**Systémique**: véhiculés dans la plante par la sève ex: Glyphosate

- **Pénétration:**

- **foliaire (post levée=> curatif) =>** phythormones de synthèse
- **racinaire (présemis, post plantation, post semis => préventif) (**herbicide appliqué sur le sol et absorbé par les racines)

Biologiques

Classifications

- **Physiologie de la plante**

✓ **Photosynthèse:**,

•**Perméabilité membranaire** dinitrophénols (dinoterbe)

- **Biosynthèse des constituants cellulaires**

- Acides aminés : - Lipides:

- **Croissance**

Division cellulaire:

Élongation cellulaire; *2,4-D*

Classifications

Chimiques

Minéraux

- Chlorate de Na
- Sulfate ferreux
- Cyanure de calcium ($Ca(CN)_2$)
- Borates…
- Arsenites de sodium

Organiques

- Dérivées de bipyridilium
- Phythormones
- Urées substituées
- Triazines
- Dérivés nitrophénoliques
- Dérivées de l'acide carbamique …

Étude toxicologique

Toxicité aigue

Tableau III. – Critères de classification européenne pour la toxicité aiguë.

	Toxicité orale (DL 50 en mg/kg)	Toxicité dermique (DL 50 en mg/kg)	Toxicité par inhalation (CL 50 en mg/L)
nocif	200 < DL 50 < 2 000 mg/kg	400 < DL 50 < 2 000 mg/kg	1 < CL 50 < 5 mg/L/4 heures* 2 < CL 50 < 20 mg/L/4 heures**
toxique	25 < DL 50 < 200 mg/kg	50 < DL 50 < 400 mg/kg	0,25 < CL 50 < 1 mg/L/4 heures* 0,5 < CL 50 < 2 mg/L/4 heures**
très toxique	DL 50 < 25 mg/kg	DL 50 < 50 mg/kg	CL 50 < 0,25 mg/L/4 heures* CL 50 < 0,5 mg/L/4 heures**

Étude toxicologique

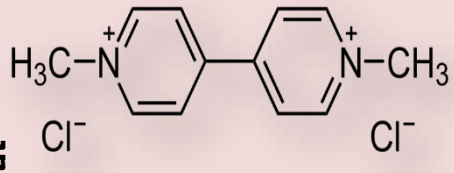
Très toxiques

- Ammonium quaternaire
- Chlorate de sodium / potassium — **Méthémoglobinisant**
- Dérivés nitrophénoliques — **Hypersudation et fièvre toxique**
- Benzonitriles — **Toxicité semblable aux nitrophénoliques**
- Arsénite de sodium — **Toxicité de l'As (mais ils ne sont plus utilisés)**

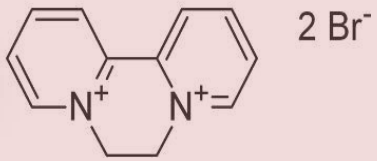
Étude toxicologique

Ammonium quaternaire (DIPYRIDYLÉS)

- **Produits**: paraquat, diquat
- **Structure:**

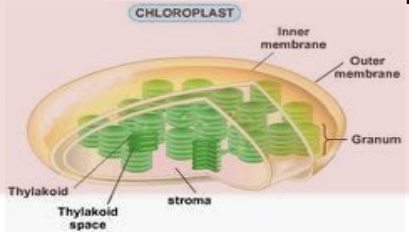


Paraquat — **1,1 diméthyl 4,4' bipyridylium**



Diquat — **1,1'-ethylène-2,2' bipyridylium**

- **Découverte**: années 50
- **Propriétés**: herbicides de contact, action rapide, total, non séléctif, dégradation rapide => cpsé peu polluant
- **Méc action sur la plante:** accepteur des électrons photosynthétiques (photosystèm I) => inh de la photosynthèse + destruction de la chlorophylle



✓ **Cinétique:**

-Absorption:

Digestive : (5-10%) faible mais rapide.

Ingestion volontaire ou accidentelle +++

Percutanée: (professionnel) (0.3%).

Respiratoire : ~ 0 (particules> 5µm) (en cas de pulvérisation).

Pic plasm: 2-4 h

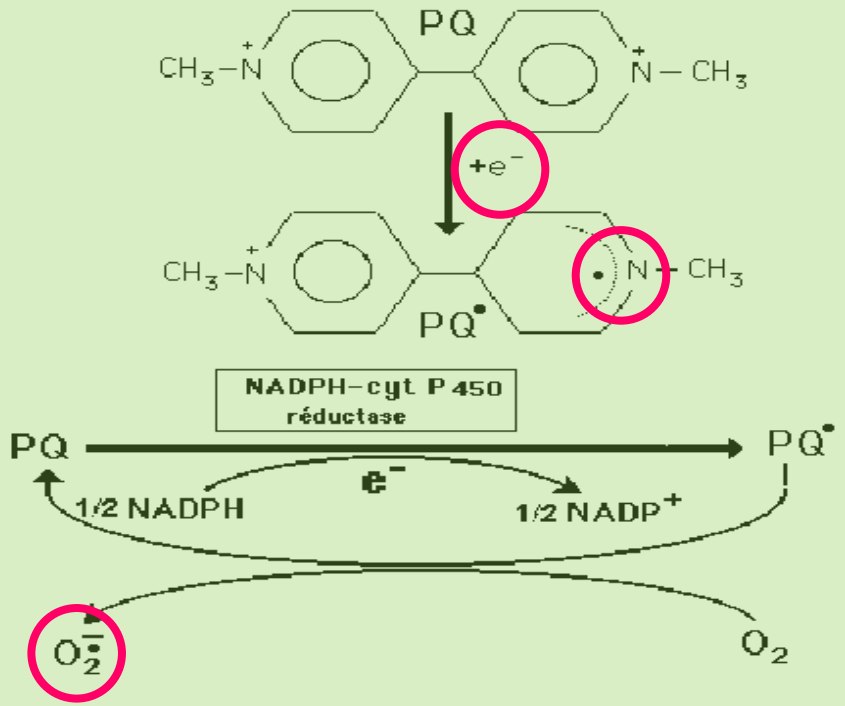
-Distribution: large (tissus vascularisés) affinité +++ poumons ([C]pulm 15 x > [C]plasm

-Élimination: rénale > 95% s/f inchangé (T1/2 =12H)

Étude toxicologique

Ammonium quaternaire (DIPYRIDYLÉS)

✓ **Mécanisme d'action toxique :**

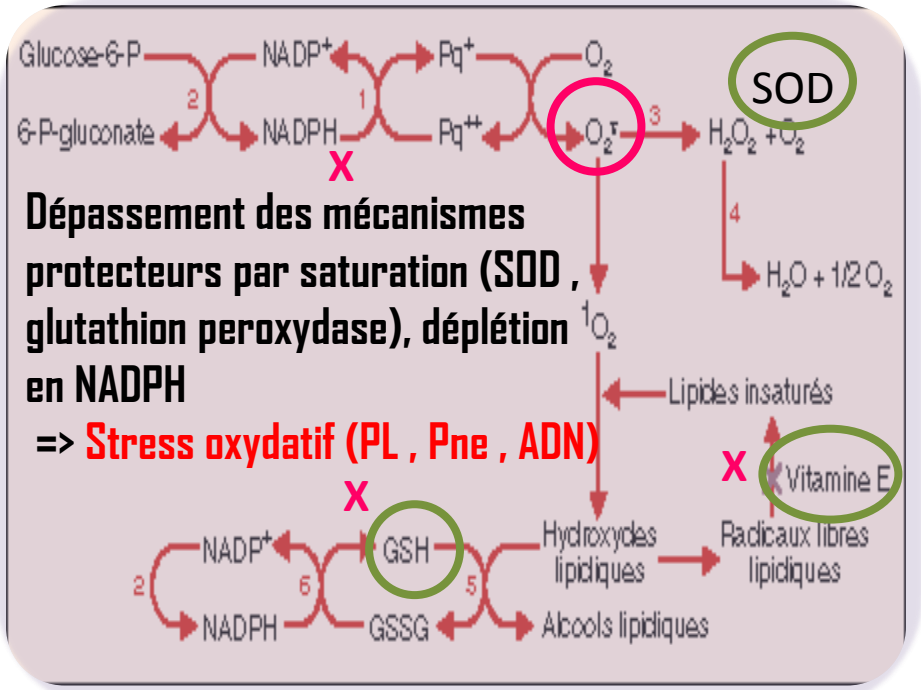


1- Formation Radical PQ* / NADPH-cyt P450 Réd^{ase}

2- Régénération du paraquat avec:

Formation d'ERO (anion super oxydes ($O_2^{-\circ}$).

Radicaux hydroxylés (OH°).



c'est le métabolisme du paraquat, très hydrophile qui conditionne sa toxicité par stress oxydatif

Mortalité de 33-50% des cas.

Étude toxicologique

Ammonium quaternaire (DIPYRIDYLÉS)

✓ **Symptomatologie :**

- **Toxicité aigue :**

1ère phase : Lésions caustiques Bucco pharyngées et Digestives, DNV (à cause des ammoniums quaternaires)

la présence d'émétiques systématiquement ajoutés aux solutions commerciales concentrées = **vomissements**

2eme Phase (24 H) Insuffisance rénale aigue.
Cytolyse hépatique souvent modérée.

3eme Phase : Plusieurs jours (5 jrs)

Fibrose pulmonaire **extensive et irréversible**=> hypoxémie réfractaire(Décès en 5 a 30 jours en fct de la dose ingérée)

Facteurs:

-grande vascularisation du poumon,
-capacité à fixer le toxique,
-possiblité d'auto-entretenir le cycle oxydoréducteur du paraquat grâce à l'oxygène.
- La fibrose qu'il produit est certainement due à sa cytotoxicité locale + activation des macrophages

- **Toxicité chronique :**

- Dermites de contact/Rhinite avec épistaxis et toux/Atteinte unguéale
- Cancérogenèse/ Tératogenèse : négatives
- **Fœtotoxicité**

- **Cas du DIQUAT:**

- Moins utilisé => Intoxications moins nombreuses
- Mode d'action identique.
- Moins Toxique.
- Pas de fibrose pulmonaire => pas d'accumulation

Étude toxicologique

Ammonium quaternaire (DIPYRIDYLÉS)

✓ **Traitement :** précoce +++

- **Evacuateur :**
- LG abondant (malgré lésions corrosives et la faible absorption)
- Charbon activé à répétition
- **Terre de fuller ou bentonite** (150g/l) : terre dans le but de réduire l'absorption intestinale et de réaliser une dégradation du paraquat semblable à celle qui se produit dans le sol
- **Symptomatique :**
- **Oxygène** : Avec prudence (?) un facteur d'aggravation des lésions
- **Recours à l'O2 => décès proche**
- **Antioxydants :** vit C, Vit E, N-Acetylcystéine (précurseur de la synthèse du glutathion)
- **Epurateur : diurèse** peu efficace (précocité de la fixation tissulaire => taux intracellulaire > taux plasmatiques)

Le traitement des intoxications au paraquat est extrêmement **décevant**
D'un mécanisme d'action radicalaire particulier, il est extrêmement rebelle à tous les traitements imaginables
efficacité est étroitement liée à la **rapidité de sa mise en œuvre**

Étude toxicologique

Ammonium quaternaire (DIPYRIDYLÉS)

✓ **Analyse**

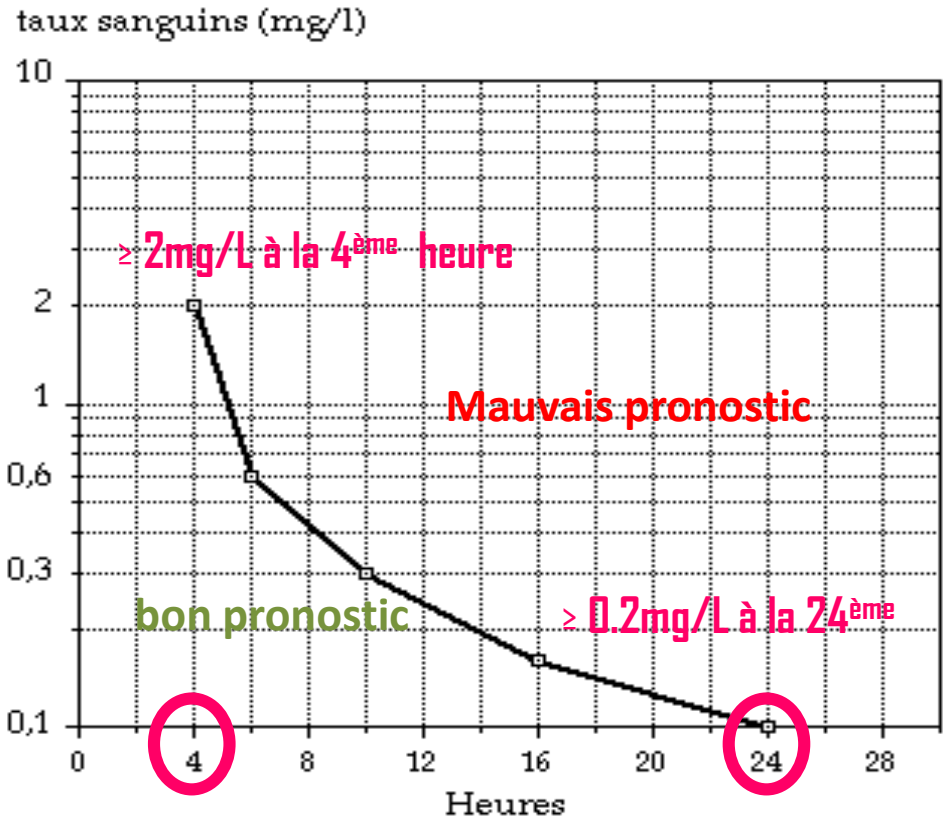
Le paraquat, très hydrosoluble, est difficile à extraire et à concentrer et ses taux sériques sont assez rapidement faibles.

- **Dépistage :** Test coloré au Dithionite de Na en ½ alcalin sur (urines, CG ou solution commerciale → **Coloration bleu** lecture à 603 nm pour des valeurs >1mg/l)
- **Dosage :** Sang / Urines en urgence / méth: Immunologiques, HPLC (UV-VIS (DAD),

-**Pronostic** de l'intoxication établi P/R à la courbe de Proudfoot : ≥ **2mg/L à la 4ème heure**

ou ≥ **0.2mg/L à la 24ème**

MORT



Étude toxicologique

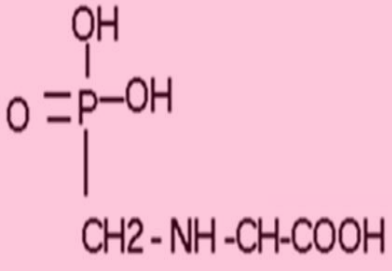
Peu à moyennement toxiques

- Phythormones de synthèse
- Glyphosate
- Diazines et triazines
- Urées substituées — Méthémoglobinisant
- Aminotriazoles — Toxicité thyroidienne
- Sulfate ferreux et carbamates

Étude toxicologique

Glyphosate

✓ **Structure:**



Structure proche des organophosphorés, mais pas d'action sur les cholinestérases.

- **Propriétés :** non sélectif à spectre très large et à action systémique

Très largement utilisé dans le monde **Round Up®**

-Contient 15% d'un tensioactif anionique type polyoxyethylene-amine favorisant l'application.

-Coût faible et efficacité élevée

- **Mécanisme d'Action herbicide:**

  -Inhibition enzymatique indispensable à la synthèse des acides aminées ≈.

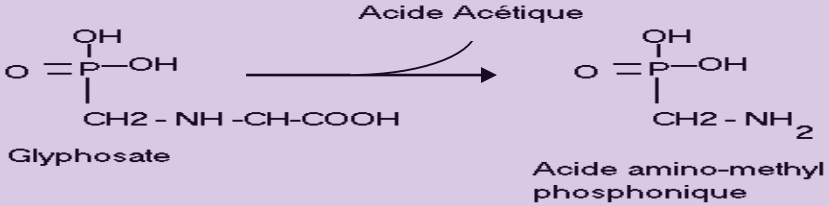
✓ **Cinétique**

Absorption :

-Orale : 2-5% (déglutition des particules d'aérosol)

-Cutanée : Accessoire

-Pulmonaire : nulle (taille gouttelettes).



- Glyphosate et son métabolite **AMPA** sont **dosables** ds les milieux bio.

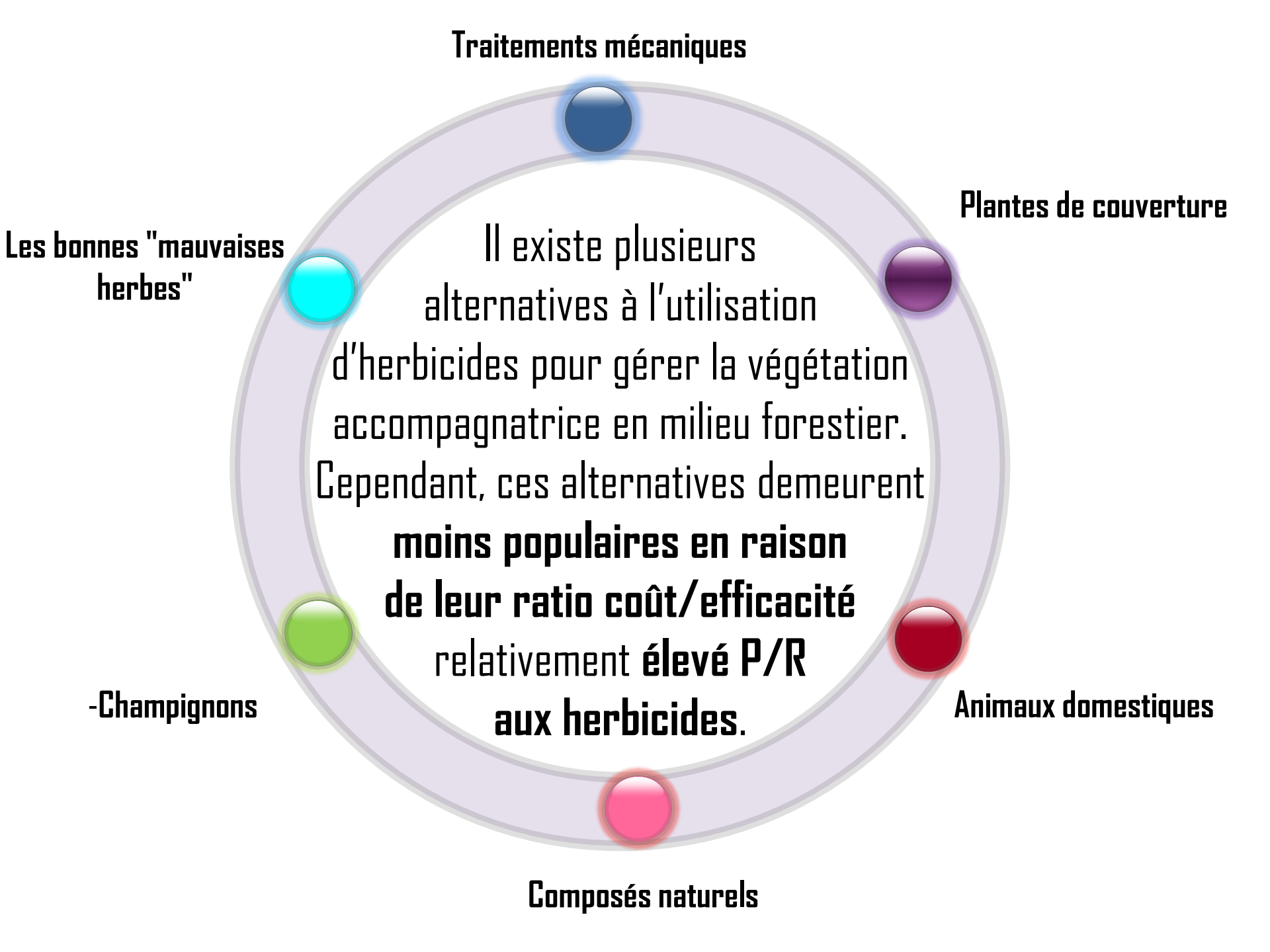
✓**Toxicité**

- très peu d'accidents ont été rapportés.

-TA faible.

- TC = études contrastées, **classé cancérogène probable par CIRC et OMS, retiré dans l'union européenne**

-la toxicité est attribuée essentiellement **à l'additif tensioactif.**


Traitements mécaniques
Plantes de couverture
Les bonnes "mauvaises herbes"
Il existe plusieurs alternatives à l'utilisation d'herbicides pour gérer la végétation accompagnatrice en milieu forestier. Cependant, ces alternatives demeurent **moins populaires en raison de leur ratio coût/efficacité** relativement **élevé P/R aux herbicides**.
-Champignons
Animaux domestiques
Composés naturels