

UNIVERSITE HENRI POINCARÉ -

NANCY

FACULTE DE MEDECINE

LABORATOIRE D'HYGIENE

ET DE RECHERCHE

EN SANTE PUBLIQUE

11 Bis, Rue Gabriel Péri

B.P. 288

54515 VANDOEUVRE CEDEX

Tél. : **83.50.36.36**

Télécopie : 83.57.90.75

AGENCE DE L'EAU RHIN-MEUSE

"Le **Longeau**"

Route de Lessy

ROZERIEULLES

B.P. n°19

57160 MOULINS LES METZ



DETERMINATION DES CONCENTRATIONS

DE PESTICIDES UTILISES SUR LE COLZA

DANS LE COURS AVAL DE LA MOSELLE

PLAN

	PAGE
Mise au point de méthodes de dosages dans l'eau de pesticides utilisés sur le colza de la Moselle - Rapport	1/13
I - METHODES CHROMATOGRAPHIQUES TESTEES	2/13
1- 1. Chromatographie en phase gazeuse couplée de la spectrométrie de masse	2/ 13
1- 1.1. Matériel utilisé	2/13
1- 1.2. Méthode chromatographique utilisée	2/ 13
1- 1.3. Résultats obtenus	2/13
I - 2. Chromatographie liquide haute performance avec détecteur UV et barrette de diodes	3/ 13
1- 2.1. Matériel utilisé	3/13
1- 2.2. Méthode utilisée	3/13
1- 2.3. Résultats obtenus	4/ 13
1 - 3. Discussion	4/ 13
II - METHODES D'EXTRACTION TESTEES	5/13
II- 1. Extraction effectuée sur de l'eau de source de minéralisation moyenne dopée en pesticides	5/ 13
II - 1.1. Premier type : extraction liquide/liquide	5/13
II - 1.2. Deuxième type : extraction liquide/solide sur C 18	5/ 13
II - 1.3. Résultats	5/13
II - 2. Extraction effectuée sur de l'eau de Moselle prélevée à MESSEIN dopée en pesticides	8/13
III - METHODES SPECIFIQUES	10/13
III- 1. Méthodes testées par notre laboratoire	10/ 13
Trifluralin	10/ 13
Napropamide	10/ 13
Carbofuran	10/ 13
Terbuphos	10/ 13
III - 2. Méthodes fournies par les industriels	10/ 13
III - 2.1. Fluazyfop	10/ 13
III -2.2. Propaquizafop (CGA 233 380)	11/13
DISCUSSION	12/13
RESULTATS	
ANNEXES	

Liste de produits phytosanitaires à doser dans l'eau

Trifluraline, Napropamide, Carbofuran, Terbuphos, Isoproturon, Chlortoluron, Diuron, Linuron, Carbendazime, Benomyl, Metazachlor, Fluazyfop, Propaquizafop

I - METHODES CHROMATOGRAPHIQUES TESTEES

I- 1. Chromatographie en phase gazeuse couplée de la spectrométrie de masse

I- 1.1. Matériel utilisé

Chromatographe en phase gazeuse 3400 VARIAN équipé d'un passeur automatique 8100, d'un injecteur à froid, d'une colonne DB5 30 m et d'un détecteur de masse SATURN.

I- 1.2. Méthode chromatographique utilisée

Programmation de la température de l'injecteur

Température initiale : 60°C pendant 0, 1 mn
↗ 250°C à raison de 180°C par mn
250% pendant le reste de l'analyse

Volume de l'extrait injecté : 1 µl

Programmation de la température du four

Température initiale : 100°C pendant 1 mn
↗ 300°C à raison de 10°C par mn

Température de la ligne de transfert : 260°C

Domaine d'acquisition du détecteur de masse de 40 à 450 m/z
Mode : impact électronique.

I- 1.3. Résultats obtenus

Les résultats obtenus pour l'ensemble des pesticides à étudier, avec cette méthode sont rassemblés dans le tableau I

Tableau I : Principales grandeurs caractéristiques du dosage de produits phytosanitaires en GC-MS.

Pesticides	Temps de rétention mn	Masses spécifiques à rechercher	Seuil de détection dans l'extrait (µg/l)	Reproductibilité de la méthode c v (%)
Trifluraline	47	264- 290- 306	20	7
Napropamide	13,6	100- 127- 270	15	9
Carbofuran	9,3	131 - 149 - 164	20	7
Terbuphos	9,9	57-97-231	25	3
Isoproturon	11,3	146 - 191 - 206	100	11
Chlortoluron	12,0	72-132-212	300	5
Diuron	13,0	72-187-232	300	6
Linuron	11,8	61- 160- 248	25	17
Carbendazime*				
Benomyl*				
Metazachlor	12,6	132 - 133 - 209	18	8
Fluazyfop (butyl)	14,4	254 - 282 - 384 (383)	25	6
Propaquizafop*				

* Composés non détectés par cette méthode.

I - 2. Chromatographie liquide haute performance avec détecteur UV et barrette de diodes

I-2.1. Matériel utilisé

1 - H. P. L.C. - UV barrette de diodes (VARIAN)

Volume injecté : 80 µl
Colonne ODS - 80 TM (VARIAN) 25 cm
Elution avec gradient

2 - H. P.L.C. - UV barrette de diodes (WATERS)

Volume injecté : 250 µl
- Colonne ODS - 80 TM (VARIAN) 25 cm
- Elution avec gradient

I- 2.2. Méthode utilisée

Méthode avec gradient d'éluant

Composition de l'éluant :

- Eluant A : 1 l d'eau ultrapure
100 ml d'acétonitrile (qualité grade pour HPLC - SDS)
2 ml d'acide orthophosphorique

Eluant B : 1 l d'acétonitrile
100 ml d'eau ultrapure
2 ml d'acide orthophosphorique

t = 0mn 100 % de A - 0%deB
t = 40mn 0 % de A - 100 % de B

Détection :

UV : 234 nm
Barrette de diodes 190 - 367 nm

I- 2.3. Résultats obtenus

Les résultats obtenus pour l'ensemble des pesticides à étudier, avec cette méthode sont rassemblés dans le tableau II.

Tableau II : Principales grandeurs caractéristiques du dosage de produits phytosanitaires en HPLC UV (barrette de diode)

Pesticides	Temps de rétention mn	Seuil de détection µg/l dans l'extrait	Reproductibilité de la méthode chromatographique cv %
Trifluralin	40,9	20	0,5
Napropamide	31,9	3	0,5
Carbofuran	24,0	50	2
Terbuphos*			
Isoproturon	27,4	5	0,3
Chlortoluron	26,3	20	0,9
Diuron	28,0	20	0,6
Linuron	31,4	30	0,7
Carbendazime	10,6	20	3,6
Benomyl	6,2	25	5
Metazachlor	27,5	40	2
Fluazyfop (butyl)	40,0	25	2
Propaquizafop	38,3	5	0,5

* Composes non détectés par cette méthode

I- 3. Discussion

Parmi les 13 molécules étudiées, 9 peuvent être dosées par les deux méthodes proposées de façon plus ou moins reproductibles et avec des seuils de détection plus ou moins bas.

Trois substances n'ont pas été détectées en GC-MS, il s'agit de la carbendazim, du Benomyl et du propaquizafop. Ces trois substances seront alors dosées par HPLC-UV.

Une seule substance n'a pas été visible en HPLC-UV et par contre donne de bons résultats en GC-MS, il s'agit du Terbuphos. Ce composé sera donc dose par cette dernière méthode.

En ce qui concerne les autres substances, pour se prononcer sur la méthode de dosage, il est préférable d'attendre les résultats concernant toute la méthode de dosage : extraction de l'eau plus dosage chromatographique.

En effet, les deux méthodes d'extraction testées : extraction liquide/liquide et extraction liquide/solide donne pour la première un extrait de dichlorométhane compatible avec la méthode GC-MS et pour la deuxième un extrait dans le méthanol compatible avec la méthode HPLC-UV.

Cependant, il est toujours possible si c'est nécessaire d'évaporer le solvant de l'extrait et de reprendre le résidu par celui qui est compatible avec la méthode chromatographique, mais ces étapes supplémentaires peuvent entraîner des pertes de produits et diminuer les rendements d'extraction.

II - METHODES D'EXTRACTION TESTEES

II - 1. Extraction effectuée sur de l'eau de source de minéralisation moyenne dopée en pesticides

A de l'eau de source, est ajoutée un petit volume d'une solution concentrée de pesticides dans du méthanol.

Sur cette eau dopée, deux types d'extraction sont pratiqués.

II - 1.1. ~~Premier type : extraction liquide/liquide~~

500 ml d'eau dopée sont extraits par 3 fois 50 ml de dichlorométhane. L'agitation est effectuée de façon automatique sur "Agitelec" pendant 20 mn.

L'extrait obtenu est ensuite séché plusieurs heures au congélateur puis concentre sous courant d'azote (TURBO VAP).

Les extraits sont ensuite analysés par GC-MS (méthode décrite paragraphe I- 1.2.).

II - 1.2. Deuxième type : extraction liquide/solide sur Cl 8

Pour réaliser les extractions, nous avons utilisé l'Auto Trace SPE Workstation qui permet l'automatisation. La séquence d'extraction était la suivante :

conditionnement de la colonne (passage de 10 ml de dichlorométhane, 10 ml de méthanol et 10 ml d'eau) ; débit = 15 ml/min.
percolation de 500 ml d'échantillon sur la colonne ; débit = 10 ml/min.
séchage de la colonne pendant 20 mn,
élution à l'aide de 3 ml de méthanol ; débit = 5 ml/min.
rinçage,
séchage de la colonne.

Après élution, les extraits sont évaporés sous courant d'azote à 1 ml.

Les extraits sont ensuite analysés par HPLC-UV (barrette de diode) - méthode décrite paragraphe I- 2.2.

II - 1.3. Résultats

Les résultats sont présentés dans les tableaux III et IV

Tableau III : Etude des rendements d'extraction surcharge effectuée dans de l'eau de source
Extraction liquide/liquide du dichlorométhane - pH de l'eau - analyse des extraits par GC-MS
 n : nombre d'essais

Pesticides	Concentration réelle dans l'eau µg/l	Concentration trouvée µg/l	Rendement moyen en %
Trifluraline	0,434 0,30	0,393 0,647 (n = 3) (n = 3) (n = 3)	91
Napropamide	0,339 0,606	0,329 0,781 (n = 2) (n = 3) (n = 3)	98
Carbofuran	2,251 3,376 4,5	0,924 3,072 3,96 (n = 3) (n = 3) (n = 3)	87
Isoproturon	0,5 1,0 2,0 4,0	0,27 0,58 1,32 2,48 (n = 3) (n = 3) (n = 3) (n = 3)	60
Chlortoluron	1,5 2,0 4,0	0,45 1,16 2,60 (n = 3) (n = 3) (n = 3)	52
Diuron	2 4	0,86 2,28 (n = 3) (n = 3) n	50
Linuron	1,5 2,0 4,0	0,455 1,76 3,28 (n = 3) (n = 3) (n = 3)	86
Metazachlor	0,534 2,362 3,15	0,669 2,196 2,898 (n = 3) (n = 3) (n = 3)	89
Fluazyfop (butyl)	0,552 1,654 2,204	0,490 1,835 2,446 (n = 3) (n = 3) (n = 3)	109
Terbuphos	0,5 2 4	0,43 1,78 3,32 (n = 3) (n = 3) (n = 3)	87

Tableau IV : Etude des rendements d'extraction
Surcharge effectuée dans une eau de source de minéralisation
moyenne
Extraction liquide/solide sur C18 - pH de l'eau - analyse des extraits
par HPLC-UV - barrette de diode
n : nombre d'essais

Pesticides	Concentration réelle dans l'eau $\mu\text{g/l}$	Concentration trouvée $\mu\text{g/l}$	Rendement moyen en %
Trifluraline	0,224 0,430 0,670 0,9	0,254 (n=2) 0,254 (n=3) 0,540 (n=2) 0,620	66
Napropamide	0,378 0,506 0,674	0,458 (n=2) 0,458 (n=2) 0,38 (n=3) 0,547 (n=2)	84
Carbofuran	2,254 3,376 4,5	0,637 (n=3) 0,637 (n=2) 2,23 (n=3) 3,05 (n=2)	73
Isoproturon	0,124 0,622 1,555	0,264 (n=1) 0,264 (n=1) 0,572 (n=1) 1,353	99
Chlortoluron	0,138 0,276 0,880 3,450	0,098 (n=1) 0,098 (n=1) 1,34 (n=1)(n=1) 3,004 (n=1)(n=1)	96
Diuron	0,063 0,828	0,17 (n=1) 0,17 (n=1) 0,858 (n=1) 0,858 (n=1)	108
Linuron	0,073 0,356 0,712	0,068 (n=1) 0,068 (n=1) 0,394 (n=1) 0,718 (n=1)	95
Carbendazime	0,498 0,580	0,28 (n=1) 0,28 (n=1) 0,58 (n=1)	97
Benomyl	Voir remarque ci-dessous		
Metazachlor	0,584 2,362 3,15	0,057 (n=3) 0,057 (n=2) 1,381 (n=3) 1,986 (n=2)	63
Fluazyfop (butyl)	0,552 1,054	0,488 (n=3) 0,488 (n=2) 0,498 (n=3) 0,498 (n=2)	47
Propaquizafop	0,40 0,54	0,32 (n=2) 0,32 (n=2) 0,44 (n=2)	83

Remarque :

Différents ajouts de Benomyl dans l'eau ont été effectués : 200 µg/l, 400 µg/l, 800 µg/l.

Dans l'extrait, nous avons retrouvé uniquement de la Carbendazime aux concentrations respectives de 125 µg/l, 266 µg/l, 576 µg/l traduisant une transformation du Benomyl en carbendazime avec un rendement de 100 %.

II - 2. Extraction effectuée sur de l'eau de Moselle prélevée à MESSEIN dopée en pesticides

Les méthodes d'extraction utilisées sont celles décrites au paragraphe II - 1.

Tableau V : Etude des rendements d'extraction
Surcharges effectuées dans de l'eau de Moselle.
Extraction liquide/liquide du dichlorométhane - pH de l'eau -
Analyse des extraits par GC-MS
n = nombre d'essais

Pesticides	Concentration réelle dans l'eau µg/l	Concentration trouvée µg/l	Rendement moyen en %
Trifluraline	0,6 3	0,504 3,43 (n = 3) (n = 3)	99
Napropamide	0,6 3	0,36 2,79 (n = 3) (n = 3) n	77
Carbofuran	0,6 3	0,52 2,70 (n = 3) (n = 3)	88
Isoproturon	0,5 2	0,29 1,96 (n = 3) (n = 3) n	78
Chlortoluron	0,5 2	c 0,9 1,68 (n = 3) (n = 3) n =	84
Diuron	0,5 2	< 0,9 2,14 (n = 3) (n = 3) n =	107
Linuron	0,5 2	0,54 2,08 (n = 3) (n = 3) n	108
Metazachlor	0,6 3	0,43 3,06 (n = 3) (n = 3) n	87
Fluazyfop (butyl)	0,6 3	0,52 3,21 (n = 3) (n = 3) n	97
Terbuphos	0,5 3	0,53 2,70 (n = 3) (n = 3)	96

**Tableau VI : Etude des rendements d'extraction
Surcharges effectuées dans de l'eau de Moselle.
Extraction liquide/solide sur C18 - pH de l'eau -
Analyse des extraits par HPLC-UV (barrette de diodes)
n = nombre d'essais**

Pesticides	Concentration réelle dans l'eau $\mu\text{g/l}$	Concentration trouvée $\mu\text{g/l}$	Rendement moyen en %
Trifluraline	0,112 0,224	0,069 (n=2) 0,118 (n=2)	58
Napropamide	0,085 0,17	0,09 (n=2) 0,15 (n=2)	99
Carbofuran	0,162 2,25	0,72 (n=2) 1,39 (n=1)	63
Isoproturon	0,188 0,75	0,26 (n=1) 0,370 (n=2) 0,67 (n=1)	109
Chlortoluron	0,162 0,324 0,648	0,162 (n=1) 0,295 (n=1) 0,554 (n=2)	92
Diuron	0,374 1,496	0,384 0,972 (n=2)	70
Linuron	0,262 0,524 1,05	0,257 (n=2) 0,440 (n=1) 0,956	91
Carbendazime	0,434 0,87	0,451 (n=1) 1,01 (n=1)	110
Metazachlor	0,386 1,574	0,32 (n=2) 0,346 (n=2) (n=1)	32
Fluazyfop (butyl)	0,135 0,27	0,107 (n=1) 0,211 (n=1)	79
Propaquizafop	0,067 0,134	0,055 (n=2) 0,127 (n=2)	89
CGA 287-746	0,466 0,93 1,868	0,354 (n=1) 0,56 (n=2) 1,083 (n=1)	65
CGA 287-422	0,432 0,862 1,724	0,643 (n=1) 0,41 (n=1) 1,15 (n=2)	88

III - METHODES SPECIFIQUES

Dans ce paragraphe, nous définirons les méthodes spécifiques comme étant les méthodes testées dans notre laboratoire pour certains composés avant la présente étude (Trifluraline, Napropamide, Carbofuran, Terbuphos) et les méthodes conseillées par les industriels (Fluazyfop, Propaquizafop).

III - 1. Méthodes testées par notre laboratoire

Ces méthodes sont celles décrites dans la note technique de la réponse de l'appel d'offres et sont rassemblées ci-dessous :

Trifluralin

Extraction liquide-liquide à l'hexane et dosage par chromatographie en phase gazeuse couplée à un détecteur à capture d'électrons (GC-ECD)

Napropamide

Extraction liquide-liquide au dichlorométhane ou extraction liquide-solide sur C₁₈ et dosage par GC-TSD ou chromatographie liquide haute performance avec détection UV (HPLC-UV)

Carbofuran

Extraction liquide-liquide avec mélange dichlorométhane/hexane 50/50 (V/V) et dosage par GC-TSD

Terbuphos

Extraction liquide-liquide avec mélange dichlorométhane/hexane 50/50 (V/V) et dosage par GC-TSD.

Leurs performances sont les suivantes

PESTICIDES	SEUIL DE DETECTION DANS L'EXTRAIT (µg/l)	RENDEMENT D'EXTRACTION (%)
Trifluraline	2	98
Napropamide	100	80
Carbofuran	25	100
Terbuphos	10	76

III - 2. Méthodes fournies par les industriels

III - 2.1. Fluazyfop

Méthode conseillée

L'échantillon d'eau acidifié est déposé sur une colonne C₁₈ à un débit de 30 ml/mn. La colonne est ensuite lavée, séchée, puis élue avec de l'acétonitrile et du méthanol.

Les éluats sont ensuite concentrés et analysés en HPLC-UV (270 nm)

Cette méthode est très proche de celle que nous avons utilisée décrite précédemment : extraction liquide/solide sur C₁₈ et HPLC-UV (barrette de diodes). Nous ne l'avons donc pas testée spécifiquement, les deux méthodes multirésidus testées donnant des résultats acceptables.

Remarque : la méthode préconisée par la société SOPRA permet de doser le fluazyfop dans l'eau. Or, la molécule qui nous est parvenue comme étalon est du fluazyfop butyl. Ceci explique nos rendements d'extraction corrects à pH neutre.

III - 2.2. Propaquizafop (CGA 233 380)*Méthode conseillée*

Les échantillons d'eau sont **acidifiés** à pH 2,5 et extraits au dichlorométhane. La phase organique est évaporée et le résidu est hydrolysé dans une solution d'hydroxyde de sodium méthanolique, pour convertir le propaquizafop et son métabolite CGA 287 422 en 6chloro2-méthoxy quinoxaline (CGA 289 746).

Le composé à analyser est transféré dans l'isooctane pour purification et quantification par chromatographie en phase gazeuse avec un détecteur NPD.

Cette méthode comprend donc :

- une étape d'extraction,
- une étape de dérivation,
- une étape de purification.

Devant une méthode aussi lourde à mettre en oeuvre, nous avons tout d'abord appliqué nos méthodes multirésidus à ce composé.

Ce composé, comme nous l'avons vu au paragraphe I - 1. ne donne pas de réponse en chromatographie en phase gazeuse (d'où la nécessité d'une dérivation pour utiliser cette technique).

Par contre, il absorbe en UV.

Les résultats obtenus sont présentés dans le tableau II : le seuil de détection est de 5 µg/l d'extrait, la reproductibilité de la méthode chromatographique est de 0,5 %, la linéarité de la réponse a été testée de 5 µg/l à 1 mg/l :

Cette molécule est donc **dosable** par HPLC-UV.

En ce qui concerne l'extraction, celle pratiquée sur **C18** dans des conditions identiques à celles de l'analyse multirésidus donne des rendements de 83 % pour l'eau de source et de 89 % pour l'eau de Moselle.

Ces rendements d'extraction nous paraissent tout-a-fait corrects.

La Société CIBA nous a fait parvenir en plus du propaquizafop deux produits de dégradation : CGA 287 422 et CGA 289 746.

Ces deux produits sont aussi **dosables** par HPLC-UV et les rendements d'extraction obtenus dans l'eau de Moselle sont respectivement 88 % et 65 % (tableau VI).

Bien que ces résultats nous paraissent tout-a-fait acceptables, nous avons testé la méthode d'extraction préconisée par la Société CIBA pour ces trois composés.

Les résultats obtenus figurent dans le tableau ci-dessous.

Pesticides	Concentration réelle dans l'eau µg/l	Concentration trouvée µg/l	Rendement moyen en %
Propaquizafop	1,2 2,4	1,56 2,04	100
CGA 287 422	2,14 4,3	1,15 1,80	48
CGA 289 746	2,32 4,66	0,26 0,62	12

Le rendement d'extraction pour le propaquizafop est excellent. Par contre, il est nettement mauvais pour le CGA 289 746.

DISCUSSION

D'après les seuils de détection obtenus avec chaque méthode analytique (GC-MS ; HPLC UV, méthodes spécifiques) et les rendements d'extraction obtenus sur deux eaux de qualité différente : eau de source de minéralisation moyenne et eau de Moselle (COT : 2,7 mg/l ; MES : 9,6 mg/l), nous pouvons avoir une idée approximative des seuils de détection et des rendements d'extraction que l'on peut atteindre.

Ils sont rassemblés respectivement dans les tableaux VII et VIII.

Tableau VII : Ordre de grandeur des seuils de détection dans l'eau de certains pesticides en µg/l

PESTICIDES	METHODES SPECIFIQUES	EXTRACTION LIQUIDE/LIQUIDE GC-MS	EXTRACTION LIQUIDE/SOLIDE HPLC-UV
Trifluraline	0,004	0,04	0,07
Napropamide	0,25	0,04	0,007
Carbofuran	0,05	0,05	0,15
Terbuphos	0,03	0,05	
Isoproturon		0,3	0,01
Chlortoluron		0,9	0,04
Diuron		0,9	0,05
Linuron		0,07	0,07
Carbendazime			0,04
Metazachlor		0,04	0,19
Fluazyfop (butyl)		0,05	0,09
Propaquizafop	0,01		0,01

Tableau VIII : Ordre de grandeur des rendements d'extraction de l'eau de certains pesticides en %

PESTICIDES	METHODES SPECIFIQUES	EXTRACTION LIQUIDE/LIQUIDE GC-MS	EXTRACTION LIQUIDE/SOLIDE HPLC-UV
Trifluraline	98	95	62
Napropamide	80	88	92
Carbofuran	100	88	68
Terbuphos	76	92	
Isoproturon		69	104
Chlortoluron		68	94
Diuron		78	89
Linuron		97	93
Carbendazime			103
Metazachlor		88	48
Fluazyfop (butyl)		103	63
Propaquizafop	100		86

D'après ces deux tableaux récapitulatifs, seuils de détection, rendements d'extraction, à notre avis, les méthodes spécifiques ne méritent pas d'être retenues. Elles ne seront utilisées qu'en cas d'interférences dans les autres méthodes de dosage.

Sur un même prélèvement d'eau pour chaque campagne, nous proposons d'effectuer les deux méthodes de dosage multiresidus testées :

extraction liquide-liquide au dichlorométhane et dosage en GC-MS,
extraction liquide-solide sur C₁₈ et dosage en HPLC-UV.

Dans un premier temps,

en extraction liquide-liquide ; GC-MS, seront recherches et éventuellement doses : Trifluraline, Carbofuran, Terbuphos, Metazachlor, Fluazyfop (butyl),

en extraction liquide-solide ; HPLC-UV, seront recherches et éventuellement doses : Napropamide, Isoproturon, Chlortoluron, Diuron, Linuron, Carbendazime, propaquizafop et ses sous-produits.

Dans un deuxième temps, les résultats trouvés lors de l'étape précédente seront, à chaque fois que ce sera possible (molécule dosable par les deux méthodes) confirmés par l'autre méthode.

En ce qui concerne le benomyl, sa transformation rapide au contact de l'eau nous rend impossible son dosage.