

Le présent rapport exprime les vues collectives d'un groupe international d'experts et ne représente pas nécessairement les décisions ou la politique officiellement adoptées par le Programme des Nations Unies pour l'Environnement, l'Organisation internationale du Travail ou l'Organisation mondiale de la Santé.

Critères d'hygiène de l'environnement 39

PARAQUAT ET DIQUAT

Publié sous la triple égide
du Programme des Nations Unies pour l'Environnement,
de l'Organisation internationale du Travail
et de l'Organisation mondiale de la Santé.



Organisation mondiale de la Santé
Genève, 1986

Le *Programme international sur la sécurité des substances chimiques (IPCS)* est un organisme qui relève à la fois du Programme des Nations Unies pour l'Environnement, de l'Organisation internationale du Travail et de l'Organisation mondiale de la Santé. Son principal objectif est d'effectuer et de diffuser des évaluations relatives aux effets des produits chimiques sur la santé de l'homme et sur la qualité de l'environnement. Comme activités annexes, il faut citer la mise au point de méthodes épidémiologiques, de méthodes expérimentales de laboratoire et de méthodes d'évaluation des risques dont l'utilisation permettrait d'obtenir des résultats comparables au plan international, ainsi que le développement des personnels en matière de toxicologie. Par ailleurs, l'IPCS travaille à l'élaboration de méthodes pratiques permettant de faire face aux accidents associés aux produits chimiques, assure la coordination des essais de laboratoire et des études épidémiologiques et s'emploie à promouvoir les recherches sur les mécanismes de l'action biologique des produits chimiques.

ISBN 92 4

© Organisation mondiale de la Santé, 1986

Les publications de l'Organisation mondiale de la Santé bénéficient de la protection prévue par les dispositions du Protocole N° 2 de la Convention universelle pour la Protection de Droit d'Auteur. Pour toute reproduction ou traduction partielle ou intégrale, une autorisation doit être demandée au Bureau des Publications, Organisation mondiale de la Santé, Genève, Suisse. L'Organisation mondiale de la Santé sera toujours très heureuse de recevoir des demandes à cet effet.

Les appellations employées dans cette publication et la présentation des données qui y figurent n'impliquent de la part du Secrétariat de l'Organisation mondiale de la Santé aucune prise de position quant au statut juridique des pays, territoires, villes ou zones, ou de leurs autorités, ni quant au tracé de leurs frontières ou limites.

La mention de firmes et de produits commerciaux n'implique pas que ces firmes et produits commerciaux sont agréés ou recommandés par l'Organisation mondiale de la Santé de préférence à d'autres. Sauf erreur ou omission, une majuscule initiale indique qu'il s'agit d'un nom déposé.

TABLE DES MATIERES

	<u>Page</u>
CRITERES D'HYGIENE DE L'ENVIRONNEMENT POUR LE PARAQUAT ET LE DIQUAT	
<u>PARAQUAT</u>	
1. RESUME ET RECOMMANDATIONS	15
1.1 Résumé	15
1.1.1 Propriétés générales	15
1.1.2 Distribution et transformation dans l'environnement - effets environnementaux	15
1.1.3 Cinétique et métabolisme	16
1.1.4 Effets sur les animaux d'expérience	17
1.1.5 Effets sur l'homme	17
1.2 Recommandations	18
1.2.1 Généralités	18
1.2.2 Prévention et traitement	18
1.2.3 Travaux expérimentaux	19
2. IDENTITE, PROPRIETES ET METHODES D'ANALYSE	21
2.1 Identité	21
2.2 Propriétés chimico-physiques	21
2.3 Méthodes d'analyse	22
3. SOURCES ENVIRONNEMENTALES	27
3.1 Introduction	27
3.1.1 Technologie industrielle	27
3.1.2 Impuretés	27
3.2 Production et utilisations	28
3.3 Mécanisme de l'action herbicide	31
4. DISTRIBUTION ET TRANSPORT DANS L'ENVIRONNEMENT	33
4.1 Dégradation photochimique	33
4.1.1 Dégradation photochimique à la surface des plantes	33
4.1.2 Dégradation photochimique du paraquat sur le sol et à la surface d'autres minéraux	34
4.2 Dégradation bactérienne	35
4.3 Adsorption et transformation dans l'environnement	35
4.3.1 Sol	35

	<u>Page</u>
4.3.2 Eau	39
4.3.3 Air	41
4.3.4 Plantes	43
4.3.5 Animaux	46
5. ACTIVITE BIOLOGIQUE DES RESIDUS	49
5.1 Organismes terricoles	49
5.2 Effets des résidus sur le rendement des cultures	49
5.3 Effets sur les poissons et autres organismes aquatiques	50
5.4 Effets sur les oiseaux	51
6. CINETIQUE ET METABOLISME	53
6.1 Expérimentation animale	53
6.1.1 Absorption	53
6.1.1.1 Absorption orale	53
6.1.1.2 Absorption pulmonaire	54
6.1.1.3 Absorption cutanée	54
6.1.2 Distribution	55
6.1.3 Métabolisation et excrétion	60
6.2 Observations chez l'homme	61
6.2.1 Observations de cas non mortels d'intoxication par ingestion de paraquat	61
6.2.2 Observations de cas mortels d'intoxication par ingestion de paraquat	62
6.2.3 Importance de la concentration du paraquat en cas d'intoxication	62
6.3 Mécanismes biochimiques	64
7. EFFETS SUR L'ANIMAL	69
7.1 Effets sur les animaux d'expérience	69
7.1.1 Appareil respiratoire	69
7.1.1.1 Etudes d'anatomopathologie pulmonaire	69
7.1.1.2 Différences interspécifiques en matière de lésions pulmonaires	74
7.1.1.3 Etudes sur la fonction pulmonaire	75
7.1.2 Appareil rénal	76
7.1.3 Voies digestives et foie	76
7.1.4 Peau et yeux	77
7.1.5 Autres systèmes et appareils	78

	<u>Page</u>
7.1.6 Effets sur la reproduction, embryotoxicité et tératogénicité	78
7.1.6.1 Effets sur la reproduction. . .	78
7.1.6.2 Embryotoxicité et tératogénicité	79
7.1.7 Mutagénicité	79
7.1.8 Cancérogénicité.	80
7.2 Effets sur les animaux d'élevage.	81
7.3 Relation dose-effets pour le paraquat	81
7.4 Méthodes pour abaisser la toxicité du paraquat.	84
7.5 Relation entre l'âge, le sexe et la toxicité. .	84
8. EFFETS SUR L'HOMME	85
8.1 Intoxications accidentelles ou volontaires. . .	85
8.1.1 Observations	85
8.1.2 Distribution des cas d'intoxication par le paraquat.	87
8.1.3 Voies de pénétration	87
8.1.4 Formulations	87
8.1.5 Dose	87
8.1.6 Observations cliniques et anatomo- pathologiques relatives à des cas mortels d'intoxication par le paraquat .	88
8.1.6.1 Appareil respiratoire	88
8.1.6.2 Appareil rénal.	91
8.1.6.3 Appareil gastro-intestinal, foie et pancréas	91
8.1.6.4 Appareil cardio-vasculaire. . .	91
8.1.6.5 Système nerveux central	92
8.1.6.6 Surrénales.	92
8.1.6.7 Grossesse	92
8.1.7 Rétablissement des suites d'une intoxi- cation par le paraquat	93
8.2 Exposition professionnelle.	93
8.2.1 Etudes épidémiologiques et observations.	93
8.2.1.1 Agents pulvérisateurs	93
8.2.1.2 Ouvriers préparant les formulations.	99
8.2.2 Cas d'intoxication professionnelle et effets caustiques locaux	100
8.2.2.1 Ingestion	100
8.2.2.2 Absorption cutanée.	101
8.2.2.3 Effets locaux au niveau de la peau et des ongles.	102
8.2.2.4 Lésions oculaires	103

	<u>Page</u>
8.2.2.5 Inhalation.	103
8.3 Utilisation de marijuana contaminée par le paraquat.	103
8.4 Directives pour le traitement des intoxications par le paraquat	104
9. EVALUATION DES DANGERS POUR LA SANTE DE L'HOMME ET DES EFFETS SUR L'ENVIRONNEMENT.	107
9.1 Exposition.	107
9.2 Intoxication par le paraquat.	109
9.2.1 Ingestion suicidaire	109
9.2.2 Intoxication accidentelle.	109
9.2.3 Intoxication professionnelle	110
9.3 Exposition professionnelle.	110
9.4 Effets.	111
9.4.1 Toxicité du paraquat pour les animaux. .	111
9.4.2 Dosage du paraquat dans les liquides et les tissus biologiques	111
9.5 Evaluations antérieures de la part d'organismes internationaux.	112
9.6 Conclusions	112
BIBLIOGRAPHIE.	115

DIQUAT

1.	RESUME ET RECOMMANDATIONS.	149
1.1	Résumé.	149
1.1.1	Propriétés générales	149
1.1.2	Distribution et transformation dans l'environnement - effets environnementaux	149
1.1.3	Cinétique et métabolisme	150
1.1.4	Effets sur les animaux d'expérience. . .	151
1.1.5	Effets sur l'homme	151
1.2	Recommandations	152
1.2.1	Généralités.	152
1.2.2	Prévention et traitement	152
1.2.3	Travaux expérimentaux.	152
2.	PROPRIETES ET METHODES D'ANALYSE	153
2.1	Propriétés chimico-physiques.	153
2.2	Méthodes d'analyse.	154
3.	SOURCES ENVIRONNEMENTALES.	157
3.1	Production et utilisations.	157
4.	DISTRIBUTION DANS L'ENVIRONNEMENT, CONCENTRATIONS ENVIRONNEMENTALES ET EXPOSITIONS CORRESPONDANTES . .	159
4.1	Dégradation photochimique et microbienne du diquat.	159
4.1.1	Dégradation photochimique.	159
4.1.2	Dégradation microbienne.	160
4.2	Adsorption du diquat, concentration des résidus et exposition au niveau du sol.	160
4.2.1	Adsorption du diquat sur les particules du sol	160
4.2.2	Concentration des résidus de diquat dans le sol.	161
4.2.3	Effets des résidus de diquat sur l'activité biologique des sols, sur les végétaux et sur les rendements	162
4.3	Transformation du diquat, concentration des résidus et effets sur les organismes aquatiques et sur les cultures	162
4.3.1	Transformation du diquat et concentration des résidus dans l'eau	162

	<u>Page</u>
4.3.2 Effets des résidus de diquat sur les organismes aquatiques et les cultures. .	163
4.4 Exposition au diquat et concentration des résidus dans les plantes et chez les animaux. .	164
4.4.1 Plantes.	164
4.4.2 Animaux.	167
4.5 Concentration atmosphérique du diquat et exposition des travailleurs	168
5. CINETIQUE ET METABOLISME	171
5.1 Expérimentation animale	171
5.1.1 Absorption	171
5.1.2 Distribution	171
5.1.3 Métabolisation et excrétion.	174
5.2 Observations chez l'homme	175
6. EFFETS SUR LES ANIMAUX	177
6.1 Effets sur les animaux d'expérience	177
6.1.1 Appareil gastro-intestinal et foie . . .	177
6.1.2 Appareil rénal	178
6.1.3 Yeux et peau	179
6.1.4 Appareil respiratoire.	181
6.1.5 Système nerveux.	181
6.1.6 Effets sur la reproduction, embryotoxicité et tératogénicité	181
6.1.6.1 Effets sur la reproduction. . .	181
6.1.6.2 Embryotoxicité et tératogénicité	182
6.1.7 Mutagénicité	182
6.1.8 Cancérogénicité.	183
6.2 Effets sur les animaux d'élevage.	183
6.3 Relations dose-effets pour le diquat.	184
7. EFFETS SUR L'HOMME	189
7.1 Observations.	189
7.2 Effets sur les travailleurs agricoles	191
7.3 Premiers soins et traitement médical.	192
8. EVALUATION DES DANGERS POUR LA SANTE DE L'HOMME ET DES EFFETS SUR L'ENVIRONNEMENT.	193
8.1 Exposition.	193

	<u>Page</u>
8.1.1 Contribution relative du sol, de l'eau, de l'air et des aliments à l'apport total de diquat.	193
8.1.2 Exposition du grand public	194
8.1.3 Exposition professionnelle	195
8.2 Effets.	195
8.2.1 Toxicité du diquat pour les animaux. . .	195
8.3 Evaluations antérieures du diquat de la part d'organismes internationaux	196
8.4 Conclusions	197
BIBLIOGRAPHIE.	199

GRUPE DE TRAVAIL DES CRITERES D'HYGIENE DE L'ENVIRONNEMENT
POUR LE PARAQUAT ET LE DIQUAT

Membres

- Dr D.A. Akintonwa, Department of Biochemistry, College of
Medical Sciences, University of Calabar, Calabar, Nigéria
Dr A. Bainova, Institut d'hygiène et de médecine du travail,
Académie de médecine, Sofia, Bulgarie (Rapporteur)
Dr J. Bus, Chemical Industry Institute of Toxicology, Research
Triangle Park, Caroline du Nord, Etats-Unis d'Amérique
Dr R. Davies, Pialba, Queensland, Australie (Président)
Dr G.R. FitzGerald, Ardkeen Hospital, Waterford, Irlande
Dr S.K. Kashyap, National Institute of Occupational Health
(Indian Council of Medical Research), Meghaninagar,
Ahmedabad, Inde
Dr L.L. Smith, ICI Central Toxicology Laboratory, Alderley
Park, Macclesfield, Cheshire, Angleterre

Représentants d'autres Organisations

- Dr M.A. Arellano-Parra, Association latino-américaine des
centres anti-poison
Mme M.Th. van der Venne, Commission des Communautés
européennes, Direction Santé et Sécurité, Luxembourg

Observateur

- M. G. Willis, Groupement international d'associations
nationales de fabricants de produits agrochimiques (GIFAP)

Secrétariat

- Dr J. Cabral, Centre international de recherche sur le cancer,
Lyon, France
Dr M. Gilbert, Registre international des substances chimiques
potentiellement toxiques, Programme des Nations Unies pour
l'environnement, Genève, Suisse
Dr K.W. Jager, Division de l'hygiène du milieu, Programme
international sur la sécurité des substances chimiques,
Organisation mondiale de la Santé, Genève, Suisse
(Secrétaire)
Mme A. Sundén, Registre international des substances chimiques
potentiellement toxiques, Programme des Nations Unies pour
l'environnement, Genève, Suisse

- Dr M. Vandekar, Division de la biologie des vecteurs et de la lutte antivectorielle, Développement et sécurité d'emploi des pesticides, Organisation mondiale de la Santé, Genève, Suisse
- Dr C. Xintaras, Division des maladies non transmissibles, Bureau de la médecine du travail, Organisation mondiale de la Santé, Genève, Suisse

AVERTISSEMENT AUX LECTEURS DES DOCUMENTS SUR LES CRITERES

Bien que tout ait été mis en oeuvre pour que les renseignements contenus dans les documents de critères soient présentés avec le plus d'exactitude possible sans en retarder indûment la publication, il est possible que des erreurs se soient glissées dans les textes déjà publiés ou apparaissent dans des publications ultérieures. Dans l'intérêt de tous les utilisateurs des documents de critères relatifs à l'hygiène de l'environnement, les lecteurs sont priés de bien vouloir indiquer à l'Administrateur du Programme international sur la sécurité des substances chimiques, Organisation mondiale de la Santé, Genève, Suisse, les erreurs qu'ils ont pu relever afin qu'elles puissent faire l'objet de rectificatifs qui seront joints aux volumes ultérieurs.

En outre, tous les spécialistes des questions abordées dans les présents documents de critères sont priés de bien vouloir communiquer au Secrétariat de l'OMS toutes les données publiées importantes qui auraient pu être omises par inadvertance et dont la publication serait de nature à modifier l'évaluation des risques pour la santé résultant de l'exposition à l'agent en cause. Ces données pourront ainsi être prises en considération lors de la mise à jour et du réexamen des conclusions exprimées dans les présents documents.

* * *

On peut se procurer un profil de données détaillé et un fichier juridique en s'adressant au Registre international des substances chimiques potentiellement toxiques, Palais des Nations, 1211 Genève 10, Suisse (Tél. N° 98 84 00 - 98 58 50).

CRITERES D'HYGIENE DE L'ENVIRONNEMENT POUR LE PARAQUAT ET LE DIQUAT

Pour donner suite aux recommandations de la Conférence des Nations Unies sur l'environnement humain, tenue à Stockholm en 1972 et à un certain nombre de Résolutions de l'Assemblée mondiale de la Santé (WHA23.60, WHA24.47, WHA25.58, WHA26.68) et du Conseil d'administration du Programme des Nations Unies pour l'Environnement (UNEP/GC/10, 3 juillet 1973), on a lancé en 1973 un programme sur l'évaluation des effets qu'exerce sur la santé la pollution de l'environnement. Connu sous le nom de Programme OMS des Critères d'hygiène de l'environnement, ce programme est mis en oeuvre avec l'appui du Fonds du PNUÉ pour l'Environnement. En 1980, le Programme des Critères d'hygiène de l'environnement a été incorporé dans le Programme international sur la sécurité des substances chimiques (PCS) et a abouti à la publication d'une série de documents portant sur les critères d'hygiène de l'environnement.

Un Groupe de travail OMS sur les critères d'hygiène de l'environnement pour le paraquat et le diquat s'est réuni à Genève du 5 au 10 décembre 1983. M. M. Mercier a ouvert la réunion au nom du Directeur général. Après avoir étudié et révisé l'avant-projet, le Groupe de travail a procédé à l'évaluation des risques qui découlent pour la santé de l'exposition à ces produits.

Les avant-projets du présent document sont l'oeuvre du Dr A. Bainova (Bulgarie).

Que tous ceux qui ont contribué à la préparation et à la mise au point définitive du présent document soient remerciés comme il convient.

* * *

La publication de ce document de la série des Critères d'hygiène de l'environnement a été financée en partie par le Department of Health and Human Services des Etats-Unis d'Amérique, au titre d'un contrat conclu avec un centre collaborateur de l'OMS pour les effets de l'environnement sur la santé, et le National Institute of Environmental Health Sciences, Research Triangle Park (Caroline du Nord, Etats-Unis d'Amérique).

PARAQUAT

1. RESUME ET RECOMMANDATIONS

1.1 Résumé

1.1.1 Propriétés générales

Le paraquat (diméthyl-1,1' bipyridinium-4,4') est un herbicide de contact non sélectif. Il est fabriqué dans plusieurs pays dont la Chine (Province de Taiwan), les Etats-Unis d'Amérique, l'Italie, le Japon et le Royaume-Uni et il est utilisé partout dans le monde, dans environ 130 pays. Comme il n'est pas fabriqué sous contrôle strict, il peut contenir des impuretés, plus toxiques que le produit lui-même. Il est utilisé presque exclusivement sous forme de dichlorure et la formulation contient en général des agents tensio-actifs mouillants.

Les propriétés herbicides et toxicologiques sont liées à la capture d'un électron par le cation, avec formation d'un radical libre qui réagit sur l'oxygène moléculaire en redonnant le cation initial et en formant simultanément un anion superoxyde. Ce radical oxygéné peut entraîner, directement ou indirectement, la mort des cellules.

Il est possible de déceler la présence du paraquat grâce à sa tendance à former un radical. Il existe de nombreuses méthodes d'analyse.

1.1.2 Distribution et transformation dans l'environnement - effets environnementaux

Le paraquat déposé à la surface des végétaux subit une dégradation photochimique qui donne naissance à des composés moins toxiques que le produit initial.

Lorsqu'il atteint le sol, le paraquat est rapidement et énergiquement adsorbé à la surface des minéraux argileux présents. Ce phénomène enlève au produit son pouvoir herbicide. Alors que le paraquat libre est dégradé par toute une série de micro-organismes terricoles, la dégradation est relativement lente quand le paraquat est solidement adsorbé. Des études prolongées sur le terrain ont fait ressortir un taux de dégradation compris entre 5 et 10% par an. Quand il est énergiquement lié, le paraquat n'a pas d'effet indésirable sur la microfauve terricole et il ne perturbe pas les phénomènes microbiens au niveau du sol.

Les résidus de paraquat sont rapidement éliminés de l'eau par adsorption, d'une part sur les mauvaises herbes et, de façon plus énergique, sur la vase. La toxicité du paraquat

est faible pour les poissons et il n'existe pas d'effet cumulatif. Aux doses normales utilisées pour la destruction des mauvaises herbes, le paraquat n'est pas nocif pour les organismes aquatiques. Toutefois, lorsque ces mauvaises herbes sont très abondantes, il faut veiller à n'en détruire qu'une partie, en limitant les doses employées, car la décomposition ultérieure des plantes consommant de l'oxygène, elle peut rapidement entraîner une baisse de la teneur en oxygène dissous qui risque d'être dangereuse pour les poissons. L'eau traitée ne doit pas être employée pour l'irrigation par aspersion pendant les 10 jours suivants.

Le paraquat n'est pas volatil et l'on a montré qu'après pulvérisation, sa concentration atmosphérique était très faible. Dans des conditions de travail normales, l'exposition du personnel travaillant à l'épandage du produit ou à la récolte est nettement inférieure aux valeurs-seuils actuelles et celle des passant ou des personnes qui vivent "sous le vent" du lieu d'épandage est encore plus faible.

Dans des conditions d'utilisation normale, le paraquat n'a pas d'effet nocif sur les oiseaux.

On ne devrait observer des résidus appréciables de paraquat que lorsqu'on pulvérise directement le produit sur les cultures. Aucun effet toxique n'a été constaté chez les bovins que l'on avait laissé paître dans des pâturages 4 h après application du produit aux doses normales. Les résidus trouvés ultérieurement dans les produits d'origine animale sont très faibles.

1.1.3 Cinétique et métabolisme

Si l'ingestion de paraquat peut donner lieu à l'absorption de quantités toxiques de produit, la plus grande partie du paraquat ingérée est éliminée telle quelle dans les matières fécales. Il peut également y avoir absorption percutanée, spécialement lorsque la peau est lésée. Les effets toxiques du paraquat s'expliquent en grande partie par une réaction métaboliquement catalysée d'oxydo-réduction comportant un transfert monoélectronique qui entraîne un appauvrissement en NADPH cellulaire et la production de formes oxydées potentiellement toxiques, comme le radical superoxyde.

Après absorption, le paraquat se répartit dans la quasi-totalité des organes et des tissus organiques, par l'intermédiaire de la circulation sanguine, mais il ne s'accumule de façon durable dans aucun tissu. Une accumulation sélective s'opère au niveau du poumon à partir du paraquat contenu dans le plasma, selon un mécanisme consommant de l'énergie. Par suite, cet organe contient des concentrations plus élevées que les autres tissus. Comme l'élimination du paraquat absorbé se fait principalement par voie

rénale, une insuffisance rénale précoce consécutive à la fixation de doses toxiques exerce une influence sensible sur l'élimination et la distribution du paraquat et sur son accumulation au niveau pulmonaire.

1.1.4 Effets sur les animaux d'expérience

On peut déterminer des lésions pulmonaires caractéristiques en rapport avec la dose chez le rat, la souris, le chien et le singé, mais non chez le lapin, le cobaye et le hamster. La toxicité du produit se caractérise par l'apparition initiale d'un oedème pulmonaire et des lésions au niveau de l'épithélium alvéolaire, pouvant évoluer vers une fibrose. L'exposition à de fortes doses peut en outre avoir des effets toxiques, moins graves, pour d'autres organes, principalement le foie et le rein. Au niveau du système nerveux, de l'appareil cardio-vasculaire, du sang, des glandes surrénales et de l'appareil reproducteur mâle, des effets toxiques, minimes, ne s'observent qu'à fortes doses.

Des études prolongées sur le rat et la souris n'ont pas révélé d'effets tératogènes ni cancérogènes. Les études de mutagénicité in vitro n'ont pas été concluantes bien qu'elles semblent généralement indiquer la possibilité d'une faible activité; en revanche, les études in vivo sont négatives.

1.1.5 Effets sur l'homme

L'exposition professionnelle au paraquat n'entraîne aucun danger pour la santé si les précautions d'emploi sont suivies et si l'on procède en respectant les règles de sécurité. C'est ce qu'ont montré plusieurs études sur l'évaluation des risques potentiels, à court ou à long terme. Cependant, on a fait état de lésions au niveau des ongles, d'épistaxis et de lésions cutanées à terme qui sont généralement considérées comme la preuve qu'il convient de revoir les méthodes de travail.

Dans le petit nombre de cas d'intoxication par le paraquat imputés à une exposition professionnelle, on peut expliquer l'accident par l'association de plusieurs facteurs, à savoir la contamination de la peau par du produit concentré, l'emploi de solutions insuffisamment diluées, l'utilisation d'un équipement défaillant, une fausse manoeuvre (par exemple lorsque l'opérateur actionne le pulvérisateur alors que la buse est fermée) ou l'absence de mesures prises en cas de contamination de la peau ou des vêtements. Des lésions oculaires ou cutanées sont possibles en cas de projection de produit concentré.

Il existe un grand nombre de rapports sur des cas d'intoxication, volontaires ou accidentelles, par le

paraquat. A l'exception de quelques rares cas où on s'était servi à tort de liquide concentré contre les poux du corps, les intoxications sont la conséquence de l'ingestion du produit liquide ou, dans quelques cas, de granulés.

On peut distinguer deux cas d'intoxication mortelle : une intoxication fulminante aiguë entraînant la mort en quelques jours et une forme moins brutale, durant plusieurs semaines et aboutissant à une fibrose pulmonaire létale. Selon la gravité de l'intoxication, divers organes dont le rein et le foie peuvent être atteints. En cas d'ingestion de liquide concentré, on observe généralement des lésions étendues au niveau du rhinopharynx et de l'oesophage.

En cas d'ingestion, un traitement d'urgence doit être instauré dans les moindres délais, sans attendre l'arrivée du patient à l'hôpital.

Le traitement des intoxications par le paraquat est extrêmement décevant, le taux de mortalité reste élevé. Dans des cas moins graves, sans atteinte pulmonaire, le rétablissement est toujours complet.

La possibilité d'un rétablissement dépend nettement de la dose ingérée et de la durée qui s'écoule entre l'ingestion et la mise en route du traitement d'urgence.

1.2 Recommandations

1.2.1 Généralités

Pour autant qu'on puisse y parvenir en pratique, il convient de limiter la fourniture du produit liquide à 20% aux seuls agriculteurs, horticulteurs et autres professionnels expérimentés, convenablement encadrés et travaillant avec un matériel bien entretenu.

On s'efforcera au maximum d'éviter de transvaser le produit ou de le reconditionner dans des récipients mal étiquetés.

La recherche doit se poursuivre pour mettre au point un produit commercial plus sûr et réduire l'incidence des cas d'intoxication mortelle.

D'ailleurs, un registre des cas d'intoxication devrait exister à l'échelle nationale pour toutes les catégories de produits chimiques, paraquat y compris, dont la teneur serait communiquée aux organismes internationaux comme l'OMS.

1.2.2 Prévention et traitement

A noter que les personnes atteintes de lésions cutanées (préexistantes ou consécutives à une contamination par le paraquat) ne doivent pas prendre part à l'épandage du produit tant qu'elles ne sont pas guéries.

Il faut par ailleurs insister sur le fait que le traitement des cas d'intoxication par le paraquat doit être mis en oeuvre aussi vite que possible. Les chances de rétablissement en cas d'exposition à une dose en principe mortelle sont maximales quand le traitement débute dans les 5-6 h suivant l'intoxication.

1.2.3 Travaux expérimentaux

Des recherches complémentaires s'imposent au sujet du mécanisme de rétention du paraquat, notamment au niveau pulmonaire, et sur les lésions corrélatives au niveau moléculaire.

D'après les données présentées au Groupe de travail, on n'observe pas, dans les conditions pratiques, de saturation de la capacité d'échange cationique dans les sols. Par conséquent, il est improbable que le paraquat directement disponible puisse comporter une phytotoxicité résiduelle. Il est recommandé que les données sur ce point soient publiées.

Les études de mutagénicité et de cancérogénicité effectuées à ce jour semblent indiquer, de façon générale, que le paraquat n'a probablement pas d'effet génotoxique chez l'homme; des données plus détaillées seraient pourtant nécessaires pour qu'on puisse se prononcer catégoriquement.

Le Groupe a été informé que de nouvelles études de toxicité et de cancérogénicité à long terme viennent d'être achevées; il recommande que les résultats en soient portés à la disposition de tous, par la voie des publications destinées au grand public.

2. IDENTITE, PROPRIETES ET METHODES D'ANALYSE

2.1 Identité

Le paraquat est un herbicide de contact non sélectif du type ammonium quaternaire (dipyridyle). En pratique, le terme désigne tout produit de qualité technique : le dichlorure de diméthyl-1,1' bipyridinium-4,4' ($C_{12}H_{14}N_2Cl_2$) et le diméthylsulfate diméthyl-1,1' bipyridinium-4,4' ($C_{12}H_{14}N_2[CH_3SO_4]_2$).

2.2 Propriétés physico-chimiques

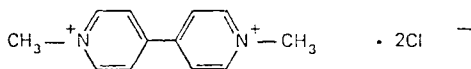
Les sels purs de paraquat sont blancs tandis que les produits de qualité technique sont jaunes. Il s'agit de poudres cristallines, sans odeur, hygroscopiques et de masse moléculaire relative égale à 257,2 pour le paraquat-dichlorure et à 408,5 pour le paraquat-diméthylsulfate. La masse moléculaire relative de l'ion paraquat est de 186,2 (Summers, 1980). On trouvera au Tableau 1 ci-dessous quelques autres propriétés physiques du paraquat-dichlorure, le sel le plus utilisé dans les formulations herbicides.

Tableau 1. Propriétés physiques du paraquat^a

Densité à 20°C	1,240 - 1,260
Point de fusion	175 - 180°C
Point d'ébullition	environ 300°C avec décomposition
Solubilité dans l'eau à 20°C	700 g/litre
pH de la formulation liquide	6,5 - 7,5
Tension de vapeur	non mesurable

^a D'après Worthing (1979).

Le paraquat est légèrement soluble dans l'alcool et pratiquement insoluble dans les solvants organiques (Haley, 1979). La formule développée du paraquat (diméthyl-1,1' bipyridinium-4,4', dichlorure) est la suivante :



Le paraquat n'est pas explosif et il est ininflammable en formulation aqueuse. Il corrode les métaux et il est incompatible avec les agents mouillants de la catégorie des alkylarylsulfonates. Il est stable en solution acide ou neutre mais s'hydrolyse facilement en milieu alcalin.

Le paraquat est facilement réduit à l'état de cation, par perte d'un seul électron. Le potentiel d'oxydo-réduction correspondant à cette réaction est de 446mV. Cette propriété chimique l'a fait utiliser dès 1933 comme indicateur redox, sous le nom de méthyl-viologène (Summers, 1980).

2.3 Méthodes d'analyse

Les méthodes d'analyse utilisables pour le dosage du paraquat ont fait l'objet de mises au point de Haley (1979) et de Summers (1980). Les techniques couramment utilisées de nos jours sont indiquées au Tableau 2. Les dosages spectrophotométriques reposent sur la réaction du paraquat avec l'hydrosulfite de sodium en solution aqueuse à 1% dans la soude 0,1 N. En mesurant l'absorbance du cation bleu ainsi obtenu, à 600 nm, on peut calculer la concentration du paraquat. La présence de diquat n'est pas gênante car le radical cationique correspondant est de couleur verte. Pour doser les résidus (par exemple à des concentrations inférieures à 1 mg/kg), on effectue en général les mesures à 396 nm pour le radical paraquat et à 379 nm pour le radical diquat, l'absorption étant plus forte à ces longueurs d'onde. Calderbank & Yuen (1965) ont mis au point une méthode de chromatographie sur colonne/spectrophotométrie qui a donné de bons résultats pour le dosage du paraquat dans le sol, les tissus biologiques et les denrées alimentaires. La sensibilité est de 0,01 mg/kg. On a par ailleurs utilisé avec de bons résultats la chromatographie en phase gazeuse et la chromatographie en phase liquide sous haute pression (CLHP). Pryde & Darby (1975) ont proposé d'utiliser la chromatographie CLHP avec détecteur UV pour doser le paraquat dans les urines, qui permet une sensibilité de 100 µg/litre.

La comparaison de la chromatographie en couche mince aux méthodes spectrophotométriques pour le dosage du paraquat dans les tissus humains a montré que la première méthode donnait de moins bons résultats par suite de l'abondance dans les tissus de substances gênantes (Tsunenari et al., 1975; Haley, 1979). Les résultats du dosage spectrophotométrique du paraquat, après réduction par l'hydrosulfite de sodium, ont été publiés (Leary, 1978) pour des échantillons de sol, de végétaux et de tissus biologiques, le seuil de sensibilité étant de 0,01 mg/kg pour un échantillon de 50 g.

La comparaison des méthodes colorimétriques, des techniques de chromatographie gaz-liquide et des titrages

Tableau 2. Méthodes d'analyse du paraquat

Matrice	Technique	Seuils de détection ^a	Références
Sol	spectrophotométrie	0,01 mg/kg	Calderbank & Yuen (1965)
	spectrophotométrie	-	Leary (1978)
	spectrophotométrie	0,5 mg/kg	Pope & Benner (1974)
	chromatographie en phase gazeuse	0,01 mg/kg	Khan (1974)
	chromatographie en phase gazeuse	0,01 mg/kg	Payne et al. (1974)
Eau	spectrophotométrie	0,01 mg/litre	Calderbank & Yuen (1965)
	chromatographie en phase gazeuse	0,01 mg/litre	Soderquist & Crosby (1972)
	chromatographie en phase gazeuse	0,01 mg/litre	Khan (1974)
	chromatographie en phase gazeuse	0,01 mg/litre	Payne et al. (1974)
	chromatographie en phase gazeuse	10 mg/litre	Ukai et al. (1977)
	spectrophotométrie	-	Pope & Benner (1974)
Air	spectrophotométrie	0,01 mg/m ³	Calderbank & Yuen (1965)
	chromatographie en phase gazeuse	0,5 µg/m ³	Seiber & Woodrow (1981)
Tissus biologiques	spectrophotométrie	0,01 µg/ml	Calderbank & Yuen (1965)
	spectrophotométrie	0,01 µg/ml	Berry & Grove (1971)
	spectrophotométrie	0,01 µg/ml	Beyer (1970)
	chromatographie en phase gazeuse	0,03 µg/ml	van Dijk et al. (1977)
	chromatographie en phase gazeuse/ spectrophotométrie de masse	0,025 µg/m ³	Draffon et al. (1977)
	titrage radio-immunologique	0,12 µg/ml	Levitt (1979)
Végétaux	titrage radio-immunologique	0,10 µg/ml	Proudfoot et al. (1979)
	spectrophotométrie	0,01 mg/kg	Calderbank & Yuen (1965)
	spectrophotométrie	0,01 - 1 mg/kg	Dickes (1979)
	chromatographie en phase gazeuse chromatographie en phase gazeuse	0,01 - 1 mg/kg	Paschal et al. (1979) Harrington (1979)

^a Les valeurs indiquées correspondent aux seuils de détection dans les solutions de titrage.

radio-immunologiques (Levitt, 1979; Stewart et al., 1979) ont montré que cette dernière méthode avait l'avantage d'être rapide et de présenter une sensibilité satisfaisante pour le dosage du paraquat dans le sérum, l'urine et les tissus organiques de sujets intoxiqués. Le seuil de sensibilité varie selon que le dosage du paraquat est effectué dans le sol, l'eau ou des échantillons d'origine animale ou végétale, en fonction de la taille de l'échantillon, de sa pureté et du taux d'extraction de l'ion paraquat.

a) Sol

Les méthodes d'analyse utilisées sont la spectrophotométrie (Calderbank & Yuen, 1965; Leary, 1978) et la chromatographie en phase gazeuse (Khan, 1974; Payne et al., 1974).

b) Eau

Le dosage du paraquat dans l'eau a été effectué en traitant la lentille d'eau (Lemna minor) par l'échantillon étudié et en comparant le temps nécessaire pour déterminer une chlorose à l'aide d'échantillons de concentration connue. Cette méthode permet de doser les résidus d'herbicides dans les mares et les cours d'eau, avec une sensibilité de 0,075 mg/litre. L'étude de la chlorose chez Phaseolus vulgaris ou chez Lemna polyrihza serait plus sensible que les analyses chimiques (Haley, 1979).

Une autre méthode utilisée par O'Brien & Prendeville (1978) pour le dosage du paraquat dans l'eau consiste à suivre les variations de la perméabilité des membranes cellulaires, dont témoigne la fuite d'électrolytes à partir de frondes traitées de Lemna minor. La plus faible concentration décelable était de l'ordre de 1,8 μg -1,7 μg de cation paraquat par ml au bout de 3 h de traitement et de 180 ng/ml et 17 ng/ml après 72 h d'exposition à la lumière.

Ukai et al. (1977) ont mis au point une méthode de chromatographie en phase gazeuse pour le dosage du paraquat dans l'eau qui comporte une sensibilité de 10-90 $\mu\text{g}/\text{ml}$ dans l'eau et utilise comme étalon interne la p-anisidine. Pope & Benner (1974) ont également utilisé une méthode spectrophotométrique.

c) Ambiances professionnelles

Après pulvérisation ou poudrage, le paraquat est absorbé sur un système filtre/"sorbant". Le paraquat absorbé est dissous puis dosé par spectrophotométrie, selon l'une des méthodes classiques (Calderbank & Yuen, 1965; Staiff et al., 1975; Anderson et al., 1981). Carlstrom (1971) s'est servi

d'une méthode colorimétrique pour l'analyse de formulations de paraquat. Seiber & Woodrow (1981) ont mis au point une méthode de chromatographie en phase gazeuse sélective pour l'azote qui permet de doser le paraquat dans les particules atmosphériques.

d) Plantes

On considère que la méthode de Calderbank & Yuen (1965) est la meilleure pour doser le paraquat dans les cultures, les végétaux traités et les denrées alimentaires. Selon la plante cultivée, le seuil de détection de la méthode spectrophotométrique va de 0,01 à 0,1 mg/kg. Une méthode de chromatographie en phase gazeuse a été proposée par Dickes (1979) pour doser les résidus de paraquat dans les aliments. Une technique de chromatographie gaz-liquide (Paschal et al., 1979) appliquée à l'extraction de paraquat dans des échantillons de 1 g de graines de tournesol a donné une relation linéaire entre le signal et la concentration, entre 0 et 20 µg/g. On a proposé d'appliquer la méthode à l'analyse des herbicides dans des produits végétaux. Une autre technique chromatographique utilisée pour le dosage du paraquat dans le bois (Harrington, 1979) repose sur la libération du chlorure de méthyle après pyrolyse.

e) Produits biologiques

La technique spectrophotométrique utilisée par l'ICI pour le dosage des résidus de paraquat dans le lait (ICI, 1972) comporte un seuil de détection de 0,01 mg/litre d'échantillon. L'analyse du plasma (ou du sérum) et de l'urine des sujets intoxiqués par le paraquat est importante pour le diagnostic et le pronostic. Tompsett (1970) a décrit une méthode qui permet d'analyser des échantillons biologiques provenant de sujets intoxiqués par suite d'une ingestion accidentelle par voie orale. Dans la technique de Beyer (1970), le paraquat extrait du sang, de l'urine ou des selles est séparé par un acide fort sur résine échangeuse de cations et, après traitement par l'hydrosulfite de sodium, le dosage se fait par spectrophotométrie du complexe obtenu qui absorbe à 391 nm. La méthode a une sensibilité de 0,01 µg d'ion par ml dans un prélèvement d'urine de 250 ml. Une méthode similaire décrite par Pickova (1978) pour le dosage du paraquat dans l'urine de patients comportait une sensibilité de 30 µg pour un échantillon de 50-500 ml. Des techniques de chromatographie en phase gazeuse ont été utilisées avec succès (Dijk, van et al., 1977; Draffon et al., 1977).

Le titrage radio-immunologique utilisant le paraquat marqué au tritium (^3H) s'est montré suffisamment sensible

pour l'analyse du plasma, de l'urine et des tissus biologiques (ICI, 1979). Les anticorps anti-paraquat préparés sur lapin ont été soumis à une épreuve de sensibilité selon une technique de séparation sur charbon actif (Levitt, 1979). Les résultats ont montré que les anticorps étaient bien spécifiques de l'herbicide. La comparaison du titrage radio-immunologique et de la chromatographie de partage gaz-liquide (Levitt, 1979; Proudfoot et al., 1979) a montré que la première méthode était extrêmement sensible. Elle n'exige que 30 min au total. Une série de 50 échantillons de sérum provenant de sujets intoxiqués par le paraquat ont été analysés en parallèle par titrage radio-immunologique et par colorimétrie (Stewart et al., 1979); les deux méthodes ont fourni des résultats très voisins.

Tsunenari et al. (1975) se sont servi de 7 méthodes d'analyse pour le dosage du paraquat en vue du diagnostic d'intoxications accidentelles ou volontaires (suicides ou homicides). Pour les épreuves qualitatives, on a associé la colorimétrie à la chromatographie en couche mince en présence d'hydrosulfite, tandis que, pour les dosages, on a associé la chromatographie sur colonne échangeuse d'ions à la colorimétrie ou à la chromatographie en phase gazeuse. Tsunenari et al. (1981) ont par ailleurs étudié l'influence de la putréfaction sur le dosage du paraquat dans les pièces d'autopsie. Même à un stade avancé de décomposition, la détection du produit est restée possible.

3. SOURCES ENVIRONNEMENTALES

3.1 Introduction

3.1.1 Technologie industrielle

Le paraquat n'existe pas à l'état naturel. La synthèse est due à Weidel & Russo qui ont publié leurs travaux en 1882 (Summers, 1980). Les propriétés herbicides du produit n'ont été découvertes qu'en 1955. La préparation se fait par couplage de deux noyaux pyridine en présence de sodium dans l'ammonium anhydre et préparation d'un ammonium quaternaire par réaction du chlorure de méthyle sur le bipyridinium-4,4' (Fig. 1).

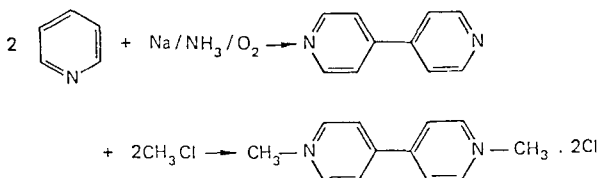


Fig. 1. Synthèse du paraquat (Calderbank & Slade, 1976).

Quand le bipyridinium est chauffé à reflux en présence d'iodure de méthyle, on obtient l'iodure correspondant. Haley (1979) ainsi que Summers (1980) ont publié des mises au point très complètes sur les méthodes jusqu'alors publiées au sujet de la synthèse du paraquat et de la séparation et de la purification des sels de bipyridinium. Les rendements possibles varient de 20 à 96% de produit pur.

La première spécialité commerciale de paraquat homologuée en vue de son utilisation en agriculture a été le Gramoxone®.

3.1.2 Impuretés

Les solutions aqueuses de paraquat utilisées comme herbicides doivent correspondre au Code de spécification FAO 56/13/S/6 (FAO, 1973). Ce cas exige une description de la matière active de la formulation, des impuretés, des propriétés physico-chimiques et des méthodes de dosage des différents constituants. La seule impureté autorisée dans le paraquat est le bipyridinium-4,4' dans la proportion maximale de 0,25% par rapport au paraquat.

3.2 Production et utilisations

Plusieurs pays sont producteurs de paraquat, à savoir la Chine (Province de Taiwan), les Etats-Unis d'Amérique, l'Italie et le Royaume-Uni. Des formulations contenant cette matière active (principalement sous forme de paraquat-dichlorure) sont utilisées dans le monde entier par plus de 130 pays. Le paraquat-diméthylphosphate est utilisé en URSS. Depuis son introduction en agriculture en 1962, le paraquat est largement employé pour la destruction des mauvaises herbes et comme matière hygroscopique. Dans de nombreux pays, on se contente d'importer la matière active technique et l'on prépare les formulations de paraquat sur place. On ne dispose pas de statistique sur la production mondiale de paraquat.

Le paraquat-dichlorure technique existe sous forme de concentré liquide ou de granulés. On se sert de granulés solubles dans l'eau contenant du paraquat (25 g/kg) et du diquat (25 g/kg) qui sont utilisés pour la destruction des mauvaises herbes dans les jardins privés. Le paraquat est vendu sous toute une série de noms de marque qui sont récapitulés au Tableau 3.

Le Gramoxone® est une solution aqueuse foncée qui contient du paraquat-dichlorure à la concentration de 200 ± 10 g/litre. Sa masse volumique est de 1,1 à 20°C et le point de cristallisation se situe entre -5 et 10°C. Ce produit n'est pas inflammable et, dans des conditions atmosphériques normales, il présente une bonne stabilité dans son conditionnement d'origine en polyéthylène. La formulation est incompatible avec les agents tensio-actifs anioniques et elle se décompose en cas d'exposition à l'ultraviolet. Le Gramoxone® est très corrosif vis-à-vis de l'aluminium tandis que le zinc, le fer et le fer-blanc sont plus résistants.

Le paraquat est un herbicide agissant exclusivement par contact et qui permet de détruire les plantes adventices à larges feuilles ou du type graminées. La pulvérisation doit se faire au moment où les mauvaises herbes sont jeunes et mesurent moins de 30 cm de haut. Il détruit tous les tissus verts mais il est sans action sur les parties ligneuses parvenues à maturité. Le paraquat est utilisé dans les plantations (bananiers, cocotiers, caféiers, palmiers à huile, hêvéas, etc.) et pour le traitement des agrumes, des pommes, des prunes, de la vigne et du thé. Dans certaines cultures (pommes de terre, ananas, canne à sucre, tournesol), il est utilisé comme produit desséchant; c'est également un défoliant utilisé dans la culture du coton. L'épandage se fait autour des arbres dans les vergers et dans l'intervalle des rangées dans les cultures en lignes.

Tableau 3. Spécialités contenant du paraquat^a

Produits	Pays	Teneur en paraquat (P/V pour les liquides, P/P pour les solides)
Dextrone X	Royaume-Uni	20%
Dexuron	Royaume-Uni	10%, contient également du diuron
Duanti	Allemagne, Rép. Féd. d'	2,5%, contient également du diquat
Dukatalon	Israël	9%, contient également du diquat
Esgram	Royaume-Uni	20%
Frankol Prompt	Allemagne, Rép. Féd. d'	10%, contient également du diuron
Gramazin	Italie	10%, contient également de la simazine
Gramixel	Allemagne, Rép. Féd. d'	10%, contient également du diuron
Gramanol	Royaume-Uni, Irlande, Belgique, Grèce, Moyen Orient	14%, contient également du monolinuron
Gramoxone	monde entier	20%
Gramoxone S	monde entier	20%
Gramoxone W	spécialité abandonnée	20%
Gramoxone ZU	Pays-Bas, Belgique	20%
Gramuron	Afrique, Italie	10%, contient également du diuron
Katalon	Israël	20%

Tableau 3. (suite)

Produits	Pays	Teneur en paraquat (P/V pour les liquides, P/P pour les solides)
Ortho Paraquat CL	Etats-Unis d'Amérique	24,6% (2 lb/US gal)
Ortho Spot Weed & Grass Killer	Etats-Unis d'Amérique	0,2% (Solid Stream Aerosol)
Orvar	Royaume-Uni	5%
Paracol	Malaisie, Indonésie, Philippines, Chili, Pérou	10%, contient également du diquat
Paradi	Australie	10%, contient également du diquat
Pathclear	Royaume-Uni, Nouvelle-Zélande	2,5%, contient également du diquat 1' amino-3 triazole et de la simazine
Preeglone	Danemark, Norvège	2,5%, contient également du diquat
Preeglone	Belgique, Espagne, France	12%, contient également du diquat
Preeglone Extra	Nouvelle-Zélande	9%, contient également du diquat
Priglone	France, Suisse	12%, contient également du diquat
Seythe	Royaume-Uni	20%
Spray Seed	Australie	10%, contient également du diquat
Terraklene	Danemark, France, Irlande, Royaume-Uni, Suisse	10%, contient également de la simazine
Tota-Col	très grand nombre de pays	10%, contient également du diuron
Tryquat	Australie	10%, contient également du diquat
Weedol	Irlande, Pays-Bas, Royaume-Uni	2,5%, contient également du diquat
Weedrite	Canada	2,5%
Weedrite Aerosol	Canada	0,44%

a D'après Fletcher (1975).

Le paraquat peut être utilisé pour la destruction des mauvaises herbes sur des terres non cultivées - sites industriels, voies ferrées, bords des routes, etc. - mais il faut utiliser des concentrations plus élevées. On se sert fréquemment de Gramoxone S® pour la destruction des mauvaises herbes aquatiques.

La dose d'emploi est généralement comprise entre 250 et 1500 g/ha (1,1-7,1 litres de Gramoxone®) mais elle peut être portée à 2200 g d'herbicide à l'hectare pour le désherbage et le déchaumage. En pratique, les dilutions varient de 1 à 5 g de paraquat par litre d'eau. L'épandage se fait sur le sol au moyen de pulvérisateurs (à l'exclusion de brumisateurs) à raison de 200-500 litres de solution par hectare.

3.3 Mécanisme de l'action herbicide

L'action herbicide du paraquat s'explique par une réaction cyclique d'oxydo-réduction dans laquelle un seul électron est transféré sur la molécule initiale. Le paraquat est réduit à l'état de radical paraquat, lequel s'oxyde immédiatement en présence d'oxygène moléculaire pour redonner la molécule initiale et des radicaux superoxydes (O_2^-) (Conning et al., 1969). Dès 1960, Mees a montré que l'oxygène était indispensable à l'action herbicide du paraquat et indiqué l'importance, pour l'effet toxique, de la réaction cyclique d'oxydo-réduction et de la formation de O_2^- . Le paraquat s'est révélé non toxique pour des feuilles de végétaux incubées en anaérobiose, malgré la poursuite de réactions de photosynthèse capables de former des radicaux paraquat. En revanche, l'exposition à l'air des produits incubés en anaérobiose entraînait l'apparition immédiate d'une action toxique. Par la suite, Dodge (1971) a confirmé que les chloroplastes isolés sont capables de former le radical paraquat en anaérobiose. Une étude de Yougman & Dodge (1979) a confirmé le rôle essentiel de la production de O_2^- dans l'action herbicide. Ces chercheurs ont constaté que la phytotoxicité du paraquat pour les cotylédons des végétaux était moins intense en présence d'un chélate cuivre-pénicillamine. Ce chélate possédait une activité similaire à celle de la superoxyde-dismutase (EC 1.15.1.1) (Lengfelder & Elstner, 1978), enzyme qui détoxifie le superoxyde O_2^- (McCord & Fridovich, 1969).

La production de O_2^- peut donner naissance à de nombreuses réactions susceptibles d'être cytotoxiques, notamment à la peroxydation des lipides qui lèse les membranes (Bus & Gibson, 1979). En faisant incuber des feuilles en présence de paraquat, on a observé une stimulation rapide de la formation d'aldéhyde malonique, laquelle est un indicateur de la peroxydation des lipides (Dodge, 1971).

4. DISTRIBUTION ET TRANSPORT DANS L'ENVIRONNEMENT

4.1 Dégradation photochimique

4.1.1 Dégradation photochimique à la surface des plantes

En pratique agricole, une grande partie du paraquat pulvérisé se dépose initialement à la surface des végétaux. Slade (1965, 1966) a pulvérisé des gouttelettes de paraquat-dichlorure sur des plants de maïs, de tomate et de haricot. Des dosages répétés à intervalles de 100 jours ont montré que la dégradation était provoquée par une décomposition photochimique à la surface des feuilles et non pas par des réactions métaboliques. Parmi les produits de dégradation isolée de plants traités par le paraquat-dichlorure marqué au carbone-14, ils ont trouvé du chlorure de carboxyl-4 méthyl-1 ¹⁴C-pyridinium et du ¹⁴C-chlorhydrate de méthylamine. Mais ils n'ont pas trouvé de ¹⁴CO₂ qui aurait constitué un produit de décomposition photochimique. La dégradation photochimique du paraquat-dichlorure s'est poursuivie après la mort des plants (Fig. 2). Aucun transport des produits de photodégradation du paraquat n'est intervenu à partir des feuilles desséchées des plants et ces produits n'ont pas non plus été retrouvés dans les cultures (céréalières et fruitières) traitées par le paraquat pendant trois ou quatre saisons consécutives en vue de la destruction des plantes adventices (Calderbank, 1966).

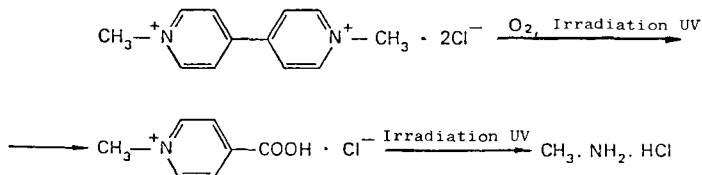


Fig. 2. Dégradation photochimique du paraquat-dichlorure (Slade, 1965).

La vitesse de décomposition dépendait de l'intensité des rayons ultraviolets, de longueur d'onde comprise entre 285 et 310 mμ pendant la journée. En cas de fort ensoleillement, les deux tiers environ de l'herbicide épandu se décomposaient dans un délai de 3 semaines. Des analyses ont été pratiquées

périodiquement, sur une durée allant jusqu'à 4 mois, sur des végétaux directement traités au paraquat (1,12 kg/ha). La concentration des résidus était comprise entre 5 et 200 mg/kg. Pour le chlorure de carboxyl-4 méthyl-1 pyridinium, elle allait de 0,02 à 5 mg/kg (environ 7% des résidus de paraquat ont été retrouvés sur les feuilles desséchées). La toxicité du carboxyl-4 méthyl-1 pyridinium était faible pour les mammifères, la DL₅₀ aiguë par voie orale dépassant 5000 mg/kg de poids corporel chez le rat (FAO/OMS, 1971).

Le produit de dégradation photochimique du paraquat-diméthylsulfate était le méthylsulfate de carboxy-4 méthyl-1 pyridinium (Fig.3).

Une épreuve d'alimentation (Broadhurst et al., 1966) pratiquée pendant 90 jours sur des rats a montré que ce produit n'était pas toxique à la concentration de 20 000-5000 mg/kg.

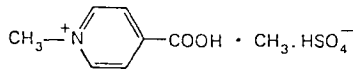


Fig. 3. Méthylsulfate de carboxy-4 méthyl-1 pyridinium (FAO/OMS, 1971).

4.1.2 Dégradation photochimique du paraquat sur le sol et à la surface d'autres minéraux

Slade (1966) a montré qu'une décomposition semblable à celle qui intervient à la surface des végétaux se produit quand on expose directement à la lumière solaire du paraquat déposé par touches circulaires sur du gel de silice. Après pulvérisation de ¹⁴C-paraquat-dichlorure sur le sol dénudé d'un champ pendant une période très ensoleillée, on a retrouvé des traces de chlorure de carboxy-4 méthyl-1 pyridinium pendant quelques semaines dans la couche superficielle du sol, sur 2 ou 3 cm de profondeur (Calderbank & Slade, 1976). Une mesure de radio-activité a montré que la quantité totale de résidus contenus dans le sol ne diminuait pas sensiblement sur une durée de 6-18 mois de sorte que, dans la pratique agricole, il faut considérer comme négligeable la dégradation par les UV de l'herbicide qui pénètre dans le sol.

Les principaux produits intermédiaires de la dégradation photochimique du paraquat à la surface des plantes ou sur le sol sont peu toxiques. Ils se décomposent facilement et ne devraient pas avoir d'effet nocif sur l'environnement.

4.2 Dégradation bactérienne

La dégradation bactérienne du paraquat a fait l'objet d'une mise au point très complète de Haley (1979). Baldwin et al. (1966) ont repéré de nombreux micro-organismes terricoles capables de dégrader le paraquat. L'herbicide a été décomposé par Corynebacterium fascians, Clostridium pasteurianum et Lipomyces starkeyi. Plusieurs autres micro-organismes dégradent le paraquat (Smith et al., 1976; Tchipilska, 1980) mais Lipomyces starkeyi est le plus actif (Burns & Audus, 1970). D'après ces derniers chercheurs, la dégradation microbiologique n'est possible que pendant une brève durée après l'épandage du paraquat sur le sol. Une fois qu'il est adsorbé à la surface de matériaux argileux, le paraquat devient inaccessible aux micro-organismes. Par suite, la dégradation microbienne du paraquat est relativement lente dans les champs.

Diverses études sur la présence du chlorure de carboxy-4 méthyl-1 pyridinium dans le sol ont montré que le produit radio-marqué se décompose facilement en diverses substances chimiques, dont le dioxyde de carbone. Aucune quantité appréciable de résidus n'a été trouvée dans les plantes ayant fixé le produit présent dans le sol. Wright & Cain (1970) ont isolé dans le sol Achromobacter D qui avait utilisé le chlorure de carboxy-4 méthyl-1 pyridinium ainsi que la méthylamine provenant du groupement N-méthyle de la molécule. D'après les besoins en NADH et en oxygène, il semble qu'il puisse y avoir une coupure oxydante directe du cycle partiellement réduit pour donner un dialdéhyde qui est ensuite hydrolysé en formiate, en méthylamine et en dialdéhyde succinique. Les produits finals de la dégradation microbienne du noyau pyridine étaient d'ailleurs du formiate, du succinate et du dioxyde de carbone.

4.3 Adsorption et transformation dans l'environnement

4.3.1 Sol

Une caractéristique très importante du paraquat, qui supprime toute action de ce produit sur l'environnement, consiste dans sa liaison rapide et totale aux sols argileux. La désorption de l'herbicide à partir des particules du sol, aux fins de l'analyse chimique, nécessite la destruction des particules minérales par chauffage à reflux en présence d'acide sulfurique concentré. L'adsorption énergétique du paraquat sur l'argile a été attribuée à la planéité et au caractère hautement polarisable de cet ion (Coats et al., 1966; Knight & Denny, 1970). Weber et al. (1965) ont indiqué que l'adsorption est apparemment du type "échange d'ions" et

qu'elle est très rapide, la vitesse dépendant de la vitesse d'entrée en contact de l'ion paraquat avec les particules adsorbantes.

Dans des sols riches en matières organiques, la plus faible efficacité de sites d'adsorption de ces matières fait que la redistribution du paraquat est retardée sans qu'il perde son pouvoir herbicide. A cet égard, Khan (1980) a fait état d'épreuves qui révèlent une remarquable affinité des substances humiques contenues dans le sol pour l'ion paraquat. Ces substances intensifient la dégradation des pesticides selon des voies non biologiques.

On a montré que dans un sol contenant 98% de matières organiques, l'effet herbicide du paraquat, épandu à raison de 1,12 ou de 2,24 kg par ha, persiste 16 à 29 jours; mais ce type de sol n'est pas répandu dans la nature. Burns & Audus (1970) ont étudié la migration du paraquat dans le sol entre les substances organiques et les particules minérales argileuses. Le passage du paraquat de la fraction organique à la fraction minérale, à travers une membrane, a atteint la proportion de 90% au bout de 6 h. Pour les 10% restants, il a fallu environ 2 jours. Aucune trace de paraquat n'a été retrouvée dans la fraction organique au bout de 4 jours. A des concentrations élevées (plus de 20 mg/kg en solution à l'équilibre), la capacité totale d'adsorption du paraquat était supérieure à la normale dans des sols riches en matières organiques, par comparaison à des sols pauvres.

Mithyanta & Perur (1975) ont étudié des échantillons de 4 sols différents traités par le paraquat conformément à divers protocoles expérimentaux. Au bout de 24 h, on procédait à une extraction par une solution aqueuse de chlorure d'ammonium. Le taux d'extraction ainsi obtenu était compris entre 4,8 et 66,9% selon le type de sol et les conditions expérimentales. Des données sur la persistance du paraquat dans le sol ont également été réunies par Coats et al. (1966), Knight & Tomlinson (1967), Knight & Denny (1970) et Burns & Audus (1970).

Comme on l'a vu à la section 4.2, le paraquat libre est dégradé par toute une série de micro-organismes, mais cette dégradation est relativement lente lorsque le paraquat est solidement adsorbé. Dans des études réalisées sur diverses parcelles, la dégradation s'est montrée très lente, voire indécélable (Riley et al., 1976). En revanche, dans des études prolongées effectuées sur le terrain, on a noté des taux de dégradation de 5 à 10% par an. Ces valeurs sont supérieures au taux nécessaire pour empêcher une saturation de la capacité de désactivation des sols.

Dans une étude prolongée effectuée sur un sol limoneux, on a traité plusieurs parcelles par le paraquat à raison de 0, 90, 198 ou 720 kg/ha, le produit étant incorporé sur une

profondeur de 15 cm. Les taux précédents représentent respectivement 0, 50, 110 et 400% de la capacité d'absorption des sols lorsque celle-ci est élevée (Gowman et al., 1980; Wilkinson, 1980; Riley, 1981). Sur une durée de 7 ans, les résidus de paraquat ont été éliminés dans la proportion de 5% par an ($P = 0,05$) dans les parcelles traitées à raison de 90 kg/ha et de 7% par an ($P = 0,01$) pour les taux de 198 et 720 kg/ha. L'écart entre ces deux taux (5 et 7%) était significatif ($P = 0,01$).

Lors d'une autre étude de longue durée effectuée sur un limon sablonneux, les parcelles ont été traitées chaque année pendant 12 ans à raison de 4,4 kg de paraquat par hectare (Hance et al., 1980). La disparition des résidus de paraquat dans le sol s'est effectuée dans la proportion d'environ 10% par an, la quantité de résidu ayant tendance à se stabiliser quand le taux d'épandage était égal au taux de dégradation. Les données relatives aux 4 dernières années (portant la durée totale de l'étude à 16 ans) ont confirmé les premiers résultats (Hance, données non publiées).

Une certaine quantité de paraquat a pu être récupérée plusieurs années après son épandage à partir de formes énergiquement liées, par attaque chimique du sol des parcelles traitées. On a estimé que la limite d'adsorption du paraquat, à partir de laquelle un nouveau traitement entraînerait l'apparition d'une action phytotoxique, était élevée. Par définition, la capacité d'adsorption d'un sol, vis-à-vis du paraquat, est élevée lorsque ce dernier peut être adsorbé sans avoir d'effet phytotoxique; cette capacité a été mesurée pour plusieurs types de sol plus ou moins riches en matière argileuse et en substances organiques (Knight & Tomlinson, 1967). On a également procédé à des analyses mécaniques et mesuré le pH et la teneur en matières organiques. Quels que soient les sols étudiés, on a constaté qu'il faudrait, dans l'hypothèse d'un taux d'épandage de 1 kg/ha par an, 30 à 1440 années pour saturer la couche superficielle de 15 cm au niveau des sites d'adsorption énergiques. Les conditions de l'étude excluaient toute dégradation ou toute métabolisation du paraquat dans le sol. Riley et al. (1976) ont étudié les risques liés à l'épandage continu de paraquat à raison de 0,1-2 kg d'ion par ha dans l'hypothèse d'une contamination du sol par 10 à 100% de la quantité épandue. Ils ont constaté que les résidus de paraquat lié n'étaient pas absorbés par les organismes vivants. Ces résidus n'avaient aucun effet sur les micro-arthropodes ni sur les micro-organismes. L'épandage continu de l'herbicide sur différents sols a été étudié par ailleurs par Pestemer et al. (1979). Les DE_{50}^a entraînant

^a DE_{50} = dose efficace médiane.

une action phytotoxique sur la laitue étaient comprises entre 0,01 et 98-1930 mg de paraquat par litre de solution gélosée selon la nature du sol; les résidus de paraquat dans divers échantillons de sol avaient une concentration allant de 31 à 57,6 mg/kg. Selon certaines observations (Hance et al., 1980), les résidus de paraquat énergiquement liés sont dégradés dans le sol, sous l'action des bactéries, à raison de 5-10% par an. On a noté une corrélation entre l'importance des résidus de paraquat, le nombre de traitements, les doses utilisées et la profondeur à laquelle les échantillons de sol sont prélevés.

Comme on l'a vu, l'adsorption du paraquat est importante sur l'argile, mais des quantités appréciables d'herbicide peuvent également être adsorbées et inactivées par les sols extrêmement sablonneux, ainsi qu'il ressort d'études effectuées en Afrique du Sud dans un vignoble où le sol contenait seulement 1% d'argile (Riley et al., 1973). Sur une durée de 8 ans, les 20 et quelques épandages pratiqués (représentant une dose totale de 15,6 kg de paraquat par hectare) ont entraîné une saturation, dans la proportion d'environ 20%, de la capacité (élevée) d'adsorption du paraquat par le sol au niveau de la couche superficielle, sur une profondeur de 2,5 cm. Les épreuves pratiquées sur le terrain ou en serre sur diverses plantes ont montré que les résidus de paraquat n'étaient pas phytotoxiques. Aucune trace de paraquat n'a été décelée dans les feuilles, le raisin et les sarments, respectivement ($< 0,05$, $< 0,03$, $< 0,03$ mg/kg).

La phytotoxicité du paraquat libre permet d'en déceler facilement la présence à faible concentration. Cinq études ont été effectuées à quatre endroits différents par Newman & Wilkinson (1971). Dans 4 de ces études, on a effectué un seul et unique épandage de paraquat à raison de 112 kg/ha à des endroits cultivés normalement. En présence de ce taux élevé de valeur tout à fait anormale, on a observé une phytotoxicité résiduelle de courte durée. Sur les parcelles laissées ensuite au repos, les pousses ont mis plusieurs mois à apparaître quand le sol était de nature minérale et plus longtemps encore quand il était de nature organique. Après culture, aucun signe de phytotoxicité n'a plus été constaté. Lors du cinquième essai, on a épandu au total 565 kg de paraquat par hectare, en 5 doses réparties sur 4 ans et demi. La parcelle a ensuite été laissée au repos, à part la culture périodique de la couche superficielle de 20 mm pour préparer un lit de semences. C'est dans ces conditions qu'on a pu constater une phytotoxicité vis-à-vis des pousses de ray-grass et qu'on a pu doser le paraquat libre dans la couche superficielle au moyen de l'épreuve biologique sur Lemna minor. La phytotoxicité se limitait à la couche superficielle. Le paraquat libre entraîné par lessivage à l'extérieur de cette

couche de 2,5 cm avait été adsorbé par les couches plus profondes, ce qui a été confirmé par l'absence de phytotoxicité résiduelle lorsque la parcelle a été cultivée sur une plus grande profondeur.

Toutefois, les situations extrêmes qui correspondent à l'emploi expérimental de doses anormalement élevées ne se rencontrent pas en pratique et servent uniquement à montrer les conséquences qui peuvent découler pour l'environnement de l'utilisation de doses manifestement excessives. Dans ces conditions, aucun effet nocif ne devrait être constaté sur l'environnement quand on se sert du paraquat aux doses habituelles.

Le déversement accidentel du produit est probablement la cause la plus probable de la présence de résidus de paraquat à forte concentration. Les 200 g de paraquat qui sont contenus dans un litre de Gramoxone® seraient complètement inactivés par l'addition de 10 kg de bentonite, l'addition de minéraux argileux de ce type constituant un autre procédé d'inactivation, parallèlement à la mise en culture et au mélange de la couche contaminée avec d'autres sols. On a également obtenu une dégradation du paraquat dans un délai de 1 jour après simulation d'un déversement accidentel de produit et traitement de la zone contaminée par un alcali ou le borohydrure de sodium (Staiff et al., 1981).

4.3.2 Eau

Les effets écologiques du paraquat présent dans l'eau ont été étudiés dans le cadre de l'emploi de ce produit comme herbicide aquatique, en principe à la concentration de 1 mg/litre (Newman & Way, 1966; Grzenda et al., 1966). Après épandage, la teneur de l'eau tombe à environ la moitié de la valeur initiale dans les 36 h pour atteindre, en moins de 2 semaines, une valeur inférieure à 0,01 mg/litre. L'analyse d'échantillons de mauvaises herbes, 4 jours après l'épandage du paraquat, a révélé la présence de résidus, à la concentration d'environ 25 mg/kg, ce qui donne à penser que l'élimination du paraquat s'explique essentiellement par son absorption par les plantes adventices. L'analyse des résidus contenus dans la vase 5 mois et demi après le traitement a montré que 36% de la dose appliquée persistait à ce niveau, principalement (70%) dans les 2,5 cm supérieurs. Dans la vase, le paraquat était adsorbé sur les minéraux. Comme il est fréquent que la vase contienne des éléments organiques, les résidus sont peut-être plus facilement dégradables par les bactéries. Par comparaison avec d'autres produits, le paraquat semble constituer l'herbicide de choix pour son utilisation future dans les eaux d'approvisionnement public étant donné son élimination rapide (dans les 6-14 jours suivant le

traitement) (Grzenda et al., 1966). Aucune désorption des résidus n'a été constatée à partir des sédiments du fond; en outre, la vase prélevée au fond d'un lac traité par le paraquat et contenant des résidus inactivés n'a exercé aucun effet toxique sur des pousses d'orge qui y avaient germé (Way et al., 1971).

Wauchope (1979) a étudié le destin des pesticides dans l'eau s'écoulant des champs après la pluie. Pour la plupart des formulations, la perte totale représentait au maximum 1,5% de la quantité épanchée, sauf en cas de pluie particulièrement forte dans un délai de 1-2 mois après le traitement. Presque tous les pesticides étudiés étaient éliminés à la suite du ruissellement; seuls les pesticides se liant énergiquement aux particules argileuses, comme c'est le cas du paraquat, étaient capturés par les sédiments déposés par suite du ruissellement. L'absence d'élimination du paraquat par les eaux de ruissellement a également été étudiée par Smith et al. (1978).

Grover et al. (1980) ont comparé l'efficacité de différents traitements herbicides dans une série de fossés d'irrigation. A la dose relativement faible de 2,2 kg/ha, le paraquat a éliminé toute la végétation aquatique de 1973 à 1976, assurant ainsi un écoulement satisfaisant sans contamination de l'environnement. L'eau qui contient de petites quantités de résidus de paraquat en est rapidement débarrassée au contact du sol, l'adsorption étant irréversible (Knight & Tomlinson, 1967; Calderbank, 1972). Ainsi, l'eau traitée peut être utilisée en toute sécurité pour l'irrigation par ruissellement à condition de laisser s'écouler 10 jours entre le traitement de l'eau et son utilisation, le temps que le paraquat cesse d'être captable par les racines des plantes. Cependant, en cas d'irrigation prolongée, il faut veiller à ce que la concentration des résidus soit nettement inférieure à 0,1 mg/litre, encore qu'une phytotoxicité soit improbable au-dessous de 0,5 mg de paraquat par litre (Calderbank, 1972).

Coats et al. (1966) ont traité des mares expérimentales d'une superficie de 0,1 ha par le paraquat de façon à obtenir des concentrations de 0,4 mg/litre. Dans l'une de ces mares, le sol a été remué à deux reprises au bout de 24 h. L'analyse de l'eau sur une durée de plusieurs semaines a montré que la concentration tombait pendant ce délai de 0,4 à 0,01 mg/litre, sauf dans le cas où le fond de la mare était agité, auquel cas la concentration du paraquat est passée de 0,75 à moins de 0,01 mg/litre au bout de 8-12 jours. Dans les quatre expériences effectuées par Calderbank (1972) sans aucune agitation de l'eau, la concentration initiale de 0,5-1 mg/litre est rapidement tombée à environ 0,1 mg/litre dans les 4-7 jours suivants. Cette baisse de concentration s'expliquait par l'adsorption rapide du paraquat et sa concentration par les plantes aquatiques. Les mauvaises herbes en voie de

décomposition ont entraîné le produit dans la vase (Tableau 4) sans qu'il repasse ultérieurement dans l'eau (Way et al., 1971).

Earnest (1971) a traité une mare par le paraquat à la concentration initiale de 1,14 mg/litre. Aucun résidu n'était décelable dans l'eau au bout de 16 jours (seuil de détection : 0,01 mg/litre; dans la vase, la concentration atteignait 1,13 mg/kg au bout de 3 h et 3,25 mg/kg au bout de 99 jours. Ces données ont été confirmées par Grover et al. (1980).

Grover et al. (1980) ont étudié l'eau de fossés d'irrigation. Trois jours après le traitement à raison de 2,2 kg de paraquat par hectare, la concentration du produit dans l'eau s'écoulant dans les fossés traités était inférieure à 0,01 mg/litre tandis que la concentration des résidus de paraquat dans cette même eau allait de 0,002 à 0,034 mg/litre dans des échantillons prélevés 3-5 jours après applications foliaires du produit.

Tableau 4. Résidus de paraquat dans l'eau, les mauvaises herbes et la vase^a

		Nombre de jours après traitement					
		1	4	16	32	175	420
Essai 1	eau (mg/litre)	0,31	0,12	ND			
	mauvaises herbes (mg/kg)	13,70	25,80	21,0	0,55		
	vase (mg/kg)	3,70	-	-	-	57,1	20,1
Essai 2	eau (mg/litre)	0,37	ND	ND	ND	-	-
	mauvaises herbes (mg/kg)	25,50	40,0	37,8	27,8	-	-
	vase (mg/kg)	ND	0,97	0,23	0,32	6,6	0,96

^a D'après Way et al. (1971)

ND - non décelable.

4.3.3 Air

Le paraquat n'est pas volatil. Aucune perte appréciable n'a été observée après 64 jours d'exposition de dépôts secs de ¹⁴C-paraquat-chlorure à la température ambiante (Coats et al., 1966). L'exposition atmosphérique est donc sans importance lors de la pulvérisation du paraquat et au moment de la récolte; la principale voie d'exposition professionnelle est la voie cutanée (Chester & Woollen, 1982; Staiff et al., 1975).

La concentration atmosphérique du paraquat a été mesurée pendant l'été par Makovskii (1972) selon la méthode de Calderbank & Yuen (1965). On avait utilisé du paraquat comme herbicide ou desséchant en solution aqueuse à 0,25-0,35% de façon à obtenir une dose de 1-1,3 kg/ha. La concentration des aérosols était variable selon la méthode de pulvérisation et le lieu de travail (Tableau 5). En appliquant la même méthode d'analyse, Staiff et al. (1975) ont étudié 35 endroits (champs ou jardins) où l'on avait répandu du paraquat en se servant de pulvérisateurs tractés dans le premier cas ou de pulvérisateurs à main. Les concentrations d'emploi étaient de 0,15% pour l'épandage dans les champs et de 0,44% pour l'épandage dans les jardins. Dans les deux cas, l'exposition par voie respiratoire a été inférieure au seuil de détection (0,001 mg de paraquat par heure).

Tableau 5. Concentration atmosphérique totale du paraquat (mg/m³) sur les lieux de travail^a

	Lieu d'échantillonnage	Nombre d'échantillons	Concentration moyenne $\pm \sigma$
Zone de travail	zone de remplissage du pulvérisateur	28	0,13 \pm 0,03
	cabine du tracteur (dans la direction du vent)	16	0,37 \pm 0,07
	cabine du tracteur (contre le vent)	16	0,55 \pm 0,01
	pulvérisation manuelle	16	0,18 \pm 0,04
Champ traité	au bout de 5 min	16	0,05 \pm 0,01
	au bout de 10 min	32	< 0,01
	au bout de 20 min	16	0
Distance au champ traité	200 m	8	0,08 \pm 0,01
	400 m	8	0,04 \pm 0,01

^a D'après Makovskii (1972).

Du paraquat a été pulvérisé dans des plantations de coton parvenu à maturité (Seiber & Woodrow, 1981) à la dose de 0,94 kg/ha. La concentration atmosphérique du paraquat, mesurée à diverses distances sous le vent, diminuait régulièrement passant de 4,31 et 10,7 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ à 1 mètre (valeurs extrapolées à partir des moyennes sur plusieurs intervalles) à moins de 50 ng/m³ à 400 mètres dans la même direction. Quarante cinq pour cent des particules d'aérosols avaient un diamètre compris entre 0,01 et 4 μm . Les autres

(55%) avaient un diamètre médian de 12 μm . Les échantillons prélevés sous le vent 2-4 h après pulvérisation contenaient 1-10% de la quantité dispersée mais, au bout de 5-7 h, aucune trace de paraquat n'a été retrouvée dans l'air.

Une étude réalisée en Malaisie dans les plantations a montré que l'exposition moyenne totale des agents pulvérisateurs au paraquat atmosphérique était de 0,97 $\mu\text{g}/\text{m}^3$. Cette valeur est inférieure à la valeur-seuil actuellement en vigueur (Chester & Woollen, 1982). Wojack et al. (1983) ont indiqué que l'exposition atmosphérique totale, après pulvérisation de paraquat dans des champs de tomates et des plantations d'agrumes était comprise entre 0 et 0,070 mg/h. Cette valeur représentait moins de 0,1% de l'exposition totale du corps (12,16 - 168,59 mg/h) dans l'ensemble des études.

Lors de la récolte mécanique de coton desséché au moyen de paraquat, la concentration maximale du produit retenu dans les poussières atmosphériques était de 1245 ng/m^3 à l'extérieur de la cabine du tracteur et de 516 ng/m^3 à l'intérieur de la cabine laissée ouverte. Quand on fermait la porte de la cabine, la concentration tombait à 13,7 ng/m^3 . Les matières particulaires retenues sur un échantillonneur étaient constituées de produits végétaux desséchés et de poussières de sol. La classification granulométrique au moyen d'un impacteur à cascade a permis d'établir que 57% des particules de paraquat avaient un diamètre médian égal à 4 μm , 23% un diamètre de 12 μm et 11% un diamètre de 3 μm . La récolte du coton donne lieu à des concentrations de paraquat (du fait de la production de particules) au niveau du champ comparables à celles qu'on observe directement sous le vent du champ lors de la pulvérisation. Compte tenu de la concentration atmosphérique maximale de paraquat au moment de la récolte (0,0012 mg/m^3) le calcul montre que l'exposition maximale, pour un ouvrier travaillant à la récolte 8 h par jour, est de 0,01 mg/jour (Seiber & Woodrow, 1981).

La concentration maximale admissible a été fixée pour le paraquat à 0,01 mg/m^3 en Bulgarie (1972), à 0,1 mg/m^3 en République fédérale d'Allemagne (1982), à 0,02 mg/m^3 en Hongrie (1978) tandis que, aux Etats-Unis d'Amérique, on utilise une valeur-seuil égale à 0,1 mg/m^3 (1982).

4.3.4 Plantes

Lors des réunions conjointes FAO/OMS sur les résidus de pesticides, le cas des résidus de paraquat sur les plantes a été examiné à plusieurs reprises (FAO/OMS, 1971, 1973, 1983). Les quantités de résidus observées après utilisation du paraquat comme desséchant sont récapitulées aux Tableaux 6 et 7 (Calderbank, 1968).

Tableau 6. Résidus de paraquat (mg/kg) dans le coton
10 jours après dessiccation par utilisation
d'une dose de 0,55 kg/ha^a

Fraction analysée	Quantité de paraquat trouvée
Coton brut - capsules et corps étrangers	2,00
Graines, après égrenage	0,18
Graines, après second égrenage mécanique	0,08
Graines, après traitement acide	0,05
Linters	3,00
Corps étrangers	3,70
Capsules	0,13
Huile brute	ND
Farine de graines	0,02

^a D'après Calderbank (1968).

Coats et al. (1966) ont indiqué que du ¹⁴C-paraquat pulvérisé sur du blé, sous forme de solution à 1%, passait à l'intérieur de la plante, allant jusqu'aux racines. Slade (1966) a étudié la dégradation du ¹⁴C-paraquat-dichlorure ainsi que ses produits de dégradation photochimique dans les plantes. La perte était maximale dans les tomates, les fèves et le maïs lorsque le paraquat restait déposé à la surface des feuilles pendant une journée ensoleillée.

Dans des pommes de terre traitées par le paraquat comme desséchant, Makovskii (1972) a trouvé un résidu de 0,05 mg/kg, restant inchangé après cuisson des pommes de terre à l'eau. Aucun résidu (seuil de détection : 0,01 mg/kg n'a été trouvé dans divers fruits (pommes, agrumes, prunes, poires), dans le thé ni dans les céréales. Des analyses pratiquées sur des graines de tournesol, après traitement des plantes par le paraquat à la dose de 0,25 ou de 0,5 kg/ha, on a retrouvé des résidus atteignant la concentration de 0,9 mg/kg dans la graine entière, 1,2 mg/kg dans la farine de tournesol tandis qu'aucun résidu n'était retrouvé dans l'huile de tournesol (Anonyme, 1979). Par conséquent, l'emploi de farine de tournesol dans l'alimentation de la volaille, des bêtes

Tableau 7. Résidus de paraquat (mg/kg) dans des plantes vivrières 3-21 jours après dessiccation^a

Plante	Dose (lb/acre)	Quantité de paraquat trouvée
Orge	0,50 - 1,00	3 - 10
Blé	0,50 - 1,00	1 - 2,5
Maïs	0,50 - 1,20	ND - 0,2
Riz (non décortiqué)	0,15 - 0,54	0,7 - 22
Riz (décortiqué ou poli)	0,15 - 0,54	ND - 0,2
Pois, haricot, graine de tournesol	0,35 - 1,20	ND - 0,2
Graine de sorgo	0,25 - 1,00	0,1 - 0,4
Coton (brut)	0,50 - 1,00	2 - 3
Pomme de terre	0,50 - 1,50	0,02 - 0,13
Oignon	0,50 - 2,00	ND - 0,05
Jus de canne à sucre	0,50 - 2,00	ND
Huiles de graines oléagineuses (tournesol, colza, sésame, coton)	jusqu'à 1,20	ND

^a D'après Calderbank (1968).

laitières et des autres types de bétail ne risque pas d'entraîner la présence de paraquat à une concentration supérieure aux normes en vigueur.

Seiber et al. (1979) ont dosé les résidus de paraquat dans du coton traité (feuilles et capsules du plan vivant, fibres et graines du coton après la récolte, déchets d'égrenage et constituants fibreux et autres). Les déchets d'égrenage ont été analysés sur une durée de 5 mois de stockage à l'air libre. Le paraquat avait été utilisé à la dose de 0,21 ou de 2,0 kg/ha. Les résultats sont résumés au Tableau 8. La dégradation minime du paraquat dans les plantes étudiées a été confirmée par Hills et al. (1981).

Tableau 8. Résidus de paraquat (mg/kg)
dans les plants de coton^a

Produit	Nombre de jours après traitement	Feuilles	Fibres	Produits Graines non fibreux
Plants de coton	2	13,1	22,10	0,06
sur pied	6	8,2	3,80	0,06
Coton-graine				
stocké sur place	18		7,15	0,25
après la récolte	49		4,85	0,18
Déchets d'égrenage	49		2,7	9,3
	119		5,3	10,1
	171		5,8	9,7

^a D'après Seiber et al. (1979).

On ne devrait trouver des résidus de paraquat en quantités appréciables que lorsqu'une plante cultivée est traitée directement.

Après pulvérisation de paraquat dans des champs de marijuana en vue de leur destruction, on a retrouvé des résidus d'insecticide dans 7,4% des 54 échantillons recueillis en 1976 et dans 19,6% des 46 échantillons recueillis en 1977 (Smith, 1978; Patrick, 1980).

4.3.5. Animaux

Stevens & Walley (1966) ont étudié les effets et le devenir du ¹⁴C-paraquat administré par voie orale à des bovins à raison de 8 mg/kg de poids corporel. Sept jours après l'administration de cette dose unique, le lait des vaches contenait 0,03-0,08 g/litre de paraquat et leurs urines, 2,4 g/litre. L'excrétion totale du paraquat dans le lait représentait seulement 0,01% de la dose ingérée. Chez les vaches à qui l'on a fait ingérer quotidiennement, pendant 3 semaines, 8 mg de paraquat par kg, on a retrouvé dans le lait une quantité de résidus inférieure à 0,01 mg/litre (FAO/OMS, 1977). Des bovins mis à paître dans des prés que l'on venait de traiter par pulvérisation de paraquat à la dose de 1,12 kg/ha n'ont subi aucun effet toxique sur une durée de 4 semaines (Calderbank et al., 1968). Au cours des 2 premières semaines où ces animaux mangeaient du fourrage ainsi desséché, on a estimé que la quantité ingérée chaque

jour correspondait à environ la moitié de la DL₅₀ aiguë par voie orale (36-54 mg/kg de poids corporel). La concentration du paraquat dans le fourrage, qui était de l'ordre de 400 mg/kg le lendemain de la pulvérisation, est tombée à 200 mg/kg 14 jours plus tard, puis à 135-214 mg/kg au bout de 14-35 jours. Au cours de la période étudiée, la teneur du fourrage en chlorure de carboxyl-4 méthyl-1 pyridinium était de 5,1-3,4 mg/kg. A la 4^e semaine de l'étude, la concentration de l'herbicide atteignait 0,01-0,19 mg/litre dans l'urine des animaux et 0,9-42 mg/kg dans leurs excréments. C'est uniquement le lendemain de la pulvérisation qu'on a trouvé des résidus de paraquat (à la concentration de 0,02 mg/litre) dans le lait de 2 des vaches ainsi exposées tandis qu'aucun résidu n'a été décelé (< 0,005 mg/litre) par la suite. Chez un animal abattu, les seuls viscères contenant du paraquat étaient le rein (0,03 mg/kg) et l'estomac (0,05 mg/kg).

Le destin du paraquat chez les gros animaux est examiné beaucoup plus en détail dans les évaluations effectuées lors de la réunion conjointe FAO/OMS de 1976 sur les résidus de pesticides (FAO/OMS, 1977).

On a donné à manger à des lapins de la luzerne traitée au paraquat, aux doses normales (Lavaur et al., 1979). Immédiatement après la pulvérisation de l'herbicide, la concentration des résidus s'élevait à 272 mg/kg (de luzerne desséchée). Au bout de 24 h et de 48 h, elle s'élevait respectivement à 114 et à 62 mg/kg. Chez les lapins ainsi exposés, aucun symptôme général de toxicité ni aucune lésion gastro-intestinale n'ont été observés.

Chez des poules à qui l'on a donné à boire pendant 14 jours de l'eau contenant du paraquat à la concentration de 40 mg/litre, on a constaté la présence de paraquat dans les oeufs, jusqu'à une concentration de 0,1 mg/kg mais qui est retombée à moins de 0,005 mg/kg 6 jours après l'arrêt du traitement (Fletcher, 1967). Les oeufs de poules nourries au grain à teneur en paraquat de 10 mg/kg en renfermaient des résidus, de concentration inférieure à 0,025 mg/kg.

5. ACTIVITE BIOLOGIQUE DES RESIDUS

5.1 Organismes terricoles

Haley (1979) a publié une mise au point relative aux effets du paraquat sur les micro-organismes et les champignons terricoles, tandis que Tu & Bollen (1968), Curry (1970), Radaelli & Martelli (1971), Roslycky (1977) ainsi que Smith et al. (1981a) en ont étudié les effets sur l'effectif et la composition des populations microbiennes terricoles, la respiration microbienne totale au niveau du sol, la vitesse de dégradation des substances organiques et le nombre de micro-organismes présents dans le sol. Aucun de ces auteurs n'a observé d'effet écologique nocif résultant d'un traitement par le paraquat à une dose normale ou excessive (allant jusqu'à 32 fois la dose normale), encore que, dans certains cas, ils aient observé l'inhibition ou l'activation temporaire de la nitrification et, aux concentrations intermédiaires, certains effets microbiologiques de caractère bimodal (Tu & Bollen, 1968; Tchipilska, 1980).

Aux doses normales, le paraquat n'a exercé aucun effet nocif sur la formation des endomycorhizes (Smith et al., 1981a), sur la population bactérienne totale, sur les actinomycètes ou les champignons (Roslycky, 1977; Haley, 1979; Tchipilska, 1980; Smith et al., 1981a) ni sur 24 espèces différentes d'organismes terricoles prélevés dans 2 parcelles à la profondeur de 3,8 cm (Curry, 1970).

Curry (1970) ainsi que Riley et al. (1976) ont étudié de façon approfondie les effets du paraquat, à des doses normales ou élevées, sur les populations de micro-arthropodes et de lombrics à divers stades des pratiques culturales. L'herbicide n'exerçait aucun effet nocif ni répulsif vis-à-vis des vers de terre et aucune observation n'a témoigné d'un effet toxique ni d'une accumulation du paraquat chez les diverses espèces examinées. Quand la concentration des résidus dans la couche superficielle du sol, sur une profondeur de 2,5 cm, atteignait 20 mg/kg, la concentration maximale observée chez Allolobophora caliginosa, qui vit à proximité de la surface, a été de 3,2 mg/kg (concentration rapportée au poids de l'organisme vivant). Des lombrics provenant de parcelles traitées par le paraquat à fortes doses ont éliminé les résidus de paraquat dans un délai de 36 h après avoir été placés dans un sol non contaminé.

5.2 Effets des résidus sur le rendement des cultures

L'absence d'effet nocif des résidus de paraquat sur la croissance et le rendement des cultures pratiquées sur un sol traité par cet herbicide a été démontrée par Knight &

Tomlinson (1967), Damanakis et al. (1970), Newman & Wilkinson (1971) ainsi que par Riley et al. (1976). On sait que la capacité d'inactivation du paraquat est extrêmement variable selon les sols. Diverses expériences ont été effectuées sur des sols ayant une faible capacité d'adsorption, sur un même sol soumis à des applications multiples (section 4.3.1) et à des concentrations extrêmement élevées. L'absence de toute publication ou observation faisant état d'effets phytotoxiques à long terme confirme le résultat des études effectuées en laboratoire ou en serre.

5.3 Effets sur les poissons et autres organismes aquatiques

Bien que la CL_{50} vis-à-vis des poissons soit inégale (67-110 mg/litre au bout de 24 h, 38-62 mg/litre au bout de 48 h et plus de 25-32 mg/litre au bout de 96 h), l'herbicide comporte une marge de sécurité importante pour les poissons, dans les eaux chaudes comme dans les eaux froides (Calderbank, 1972). Sa toxicité est variable selon les espèces, la taille des poissons et la dureté de l'eau. Chez un grand nombre d'espèces aquatiques, le taux de survie est de 100% à 96 mg/litre au bout de 96 h, bien que la baisse de concentration d'oxygène consécutive à la décomposition des herbes aquatiques puisse être dangereuse dans les cas extrêmes. La truite arc-en-ciel a toléré une concentration de paraquat atteignant 1 mg/litre lors d'épreuves de toxicité prolongées et, au bout de 16 jours d'exposition répétée, le taux de mortalité atteignait seulement 30% (Calderbank & Slade, 1976). A la fin de l'épreuve, la concentration de l'herbicide chez la truite arc-en-ciel s'élevait à 0,54 mg/kg. Lors d'une épreuve d'exposition pendant 7 jours au paraquat à la concentration de 1 mg/litre, on a retrouvé l'herbicide dans l'intestin (0,41 mg/kg) et le foie (0,35 mg/kg) des poissons, à l'exclusion de leur chair (< 0,025 mg/kg). Chez des gastéropodes aquatiques recueillis dans 2 fossés, 12 semaines après un traitement de l'eau par le paraquat à la concentration de 1 mg/litre, on a décelé l'herbicide à la concentration de 0,43 mg/kg. Des poissons (jeunes carpes) exposés au paraquat se sont montrés plus sensibles en présence de végétation aquatique (Singh & Yadav, 1978) par suite de l'abaissement de la teneur de l'eau en oxygène. En présence d'une végétation abondante, l'oxygène consommé par la décomposition des herbes aquatiques peut ramener à un niveau dangereusement faible la quantité d'oxygène disponible pour les organismes aquatiques. Pour éviter ce phénomène, il faut dans la mesure du possible procéder à l'épandage de paraquat avant que la végétation aquatique soit dense et seulement sur un tronçon du cours d'eau ou dans un secteur du lac à la fois (FAO/OMS, 1973).

5.4 Effets sur les oiseaux

Le paraquat est moins toxique pour les oiseaux que pour les mammifères. Chez la poule, la DL₅₀ aiguë par voie orale atteint 262-380 mg/kg de poids corporel (Tableau 11). Chez le col-vert, la DL₅₀ aiguë est respectivement de 200 et de 600 mg/kg de poids corporel selon que l'herbicide est administré par voie orale ou par voie percutanée sur 24 h (application sur les pattes) (Hudson et al., 1979). Chez le canard, le faisan et la caille, la CL₅₀ du paraquat, incorporée dans la nourriture, atteint au moins 1000 mg/kg de nourriture (Summers, 1980); a priori, les résidus présents sur la végétation après pulvérisation de l'herbicide ne devraient pas mettre les oiseaux en danger.

La pulvérisation directe de paraquat sur des oeufs de poule faisane, avant incubation, à l'occasion d'un traitement à des doses atteignant 2 kg/ha, n'a eu aucun effet sur le taux d'éclosion des oeufs ni sur les organes reproducteurs de ces oiseaux (Newman & Edwards, 1980). Dans une étude similaire effectuée sur des oeufs de caille japonaise, la pulvérisation de paraquat à la dose de 3 kg/ha au maximum n'a pas davantage modifié le taux d'éclosion des oeufs ni le développement des organes reproducteurs (Edwards et al., 1979). Dans ces conditions, la pulvérisation de paraquat à des doses normales ne devrait avoir aucun effet nocif, même quand l'herbicide atteint directement les oeufs.

Des populations d'oiseaux ont été suivies attentivement pendant 5 ans dans une exploitation agricole du Royaume-Uni où l'on utilisait le paraquat à des doses nettement supérieures à la normale; sur l'ensemble des terres arables, ce produit était pulvérisé à raison de 0,6 kg/ha par an. Il était pulvérisé au-dessous des haies et le long des clôtures. La population d'oiseaux sauvages est tout à fait abondante dans cette exploitation, avec 40 espèces dont plusieurs espèces d'oiseaux nichant au sol (Edwards, 1979). Pour la plupart de ces espèces, la densité était au moins égale à la moyenne nationale observée au Royaume-Uni.

Dans ce même pays, le Ministry of Agriculture, Fisheries and Food a procédé à des études détaillées sur les morts de mammifères ou d'oiseaux susceptibles d'avoir été provoquées par des pesticides. Pour la période 1971-81, on a constaté que l'emploi normal des pesticides n'avait exercé aucun effet nocif sur les mammifères et les oiseaux (MAFF, 1980a; 1981). Le Ministère a donc pu conclure en ces termes : "Beaucoup croient que l'emploi, normal ou intempestif, du paraquat est responsable d'un très grand nombre de victimes parmi la faune. Rien dans les enquêtes effectuées ne vient confirmer cette opinion..." (MAFF, 1980b).

6. CINETIQUE ET METABOLISME

6.1 Expérimentation animale

6.1.1 Absorption

6.1.1.1 Absorption orale

Daniel & Gage (1966) ont étudié l'absorption de ^{14}C -paraquat après administration d'une dose unique à des rats, par voie orale ou sous-cutanée. Environ 76-90% des doses administrées par voie orale ont été retrouvées dans les matières fécales et 11-20% dans les urines; la majeure partie de la dose administrée par voie sous-cutanée (73-88%) a été retrouvée dans les urines, et seulement 2-14,2% dans les excréments. Cette observation, ainsi que l'absence d'une excrétion biliaire appréciable, témoigne d'une faible proportion du paraquat au niveau intestinal. Ce faible taux d'absorption a été confirmé par Litchfield et al. (1973) ainsi que par Conning et al. (1969). Chez des rats, des cobayes et des singes à qui l'on avait administré une dose de ^{14}C -paraquat correspondant à la DL_{50} , on a noté une faible valeur de la concentration sérique de pointe (2,1-4,8 mg/litre) (Murray & Gibson, 1974). Le taux de radio-activité a atteint son maximum 30-60 min après l'administration de l'herbicide et il est ensuite resté relativement constant pendant 32 h. L'administration d'une dose de 126 mg/kg de poids corporel a été suivie chez le rat d'un taux sérique de 4,8-4,7 mg/litre.

Chez des chiens à jeun, de faibles doses de paraquat administrées par voie orale ont été absorbées rapidement mais incomplètement, la concentration plasmatique de pointe étant atteinte 75 min plus tard (Bennett et al., 1976). Une dose de 0,12 mg/kg de poids corporel administrée par voie orale a été absorbée à hauteur de 46-66% dans les 6 h. Pour des doses comprises entre 2 et 5 mg/kg, cette proportion a seulement atteint 22-38% et 25-28% respectivement. Chez le chien, des observations témoignant de liens avec la dose, ainsi que les résultats d'une auto-radiographie du corps entier semble indiquer que l'absorption est facilitée au niveau de l'intestin grêle. Certains agents tensio-actifs non ioniques (0,001%) ont augmenté le transport du ^{14}C -paraquat sur muqueuse gastrique isolée, mais il semble, d'après les résultats de l'étude histologique, que ce phénomène s'explique par la lésion des membranes des cellules épithéliales (Walters et al., 1981).

6.1.1.2 Absorption pulmonaire

L'absorption du paraquat au niveau pulmonaire, après instillation ou inhalation, a été décrite dans plusieurs études (Gage, 1968a; Kimbrough & Gaines, 1970; Seidenfeld et al., 1978; Popenoe, 1979). La fixation du ^{14}C -paraquat après injection intratrachéenne de 1,86 nmol dans un poumon a été étudiée par Charles et al. (1978) dans un poumon de rat isolé et perfusé. La sortie de ^{14}C -paraquat se faisait selon un modèle biphasique comportant une phase rapide (demi-vie de 2,65 min) et une phase lente (demi-vie de 356 min). On a avancé l'idée que la phase lente correspondait à un compartiment de réserve, expliquant peut-être la toxicité pulmonaire du paraquat. Diverses doses de ^3H -paraquat (10^{-5} - 10^{-12} g) ont été directement introduites, après incorporation dans 0,1 ml de sérum physiologique, dans la bronche gauche de rats (Wyatt et al., 1981). quinze minutes après l'instillation de 10^{-8} g de ^3H -paraquat, 90% de l'ion ont pu être retrouvés dans les tissus et les urines, 50% dans les poumons. A des doses supérieures ou égales à 10^{-5} g, on a observé des altérations anatomo-pathologiques au niveau du poumon, similaires à celles qu'on observe après intoxication par voie générale. Zavala & Rhodes (1978) ont indiqué que le poumon de lapin est extrêmement sensible au paraquat instillé par voie intrabronchique à des doses allant de 0,1 g à 1 pg, modérément sensible au paraquat administré par voie intraveineuse (25 mg/kg de poids corporel) et résistant à l'herbicide administré par voie intrapéritonéale ou sous-cutanée (25 mg/kg de poids corporel).

6.1.1.3 Absorption cutanée

L'absorption du paraquat par voie cutanée a été étudiée, chez l'homme et chez les animaux, selon une technique in vitro (Walker et al., 1983). On a montré que chez l'homme, la peau est imperméable au paraquat avec une constante de perméabilité extrêmement faible (0,73). De plus, la peau humaine s'est montrée au moins 40 fois moins perméable à ce produit que celle des animaux étudiés (rat, lapin et cobaye). Il n'existe pas d'étude in vivo sur le taux d'absorption percutanée du paraquat. En revanche, les observations d'une toxicité dermique proportionnée à la dose chez les animaux d'expérience et les cas d'intoxication percutanée relevés chez l'homme fournissent certaines données qualitatives sur l'absorption cutanée du paraquat (ce point sera repris plus à fond à la section 8.2.2.2).

6.1.2 Distribution

Vu que la toxicité du paraquat se manifeste principalement par des lésions pulmonaires, il est intéressant de faire observer que la concentration et la rétention du paraquat dans les tissus pulmonaires ont des valeurs relativement élevées par rapport aux autres tissus, après administration du produit par voie orale, intraveineuse, intrapéritonéale, sous-cutanée ou intrabronchique, chez le rat, le cobaye et le singe (Sharp et al., 1972; Ilett et al., 1974; Murray & Gibson, 1974; Kurisaki & Sato, 1979; Waddell & Marlowe, 1980). On a signalé une relation entre la concentration pulmonaire du paraquat et la toxicité du produit ou les lésions qu'il détermine au niveau du poumon (Sharp et al., 1972; Ilett et al., 1974; Waddell & Marlowe, 1980; Wyatt et al., 1981). Certaines des observations de ces auteurs sont résumées aux Tableaux 9 et 10.

Des doses toxiques de paraquat ont été administrées à des rats, par voie orale ou intraveineuse (Sharp et al., 1972). La concentration du produit dans le sang total était la même que dans le plasma. La distribution de l'herbicide dans les divers tissus a ensuite été étudiée pendant 10-18 jours. C'est dans le poumon que la rétention a été maximale, de sorte que la concentration du produit y était la plus élevée 4 h après son administration. Du 4^e au 10^e jour, la concentration pulmonaire du paraquat est restée 30-80 fois plus élevée que la concentration plasmatique. Les fortes concentrations de paraquat dans les tissus pulmonaires ont été confirmées par Ilett et al. (1974) chez des rats et des lapins ayant reçu 20 mg de ¹⁴C-paraquat par kg de poids corporel, par voie intraveineuse. Malgré la localisation sélective de l'herbicide chez le lapin, au niveau pulmonaire, la concentration a diminué beaucoup plus rapidement dans les poumons du lapin que dans ceux du rat. Le lapin n'a manifesté aucun signe histologique ou biochimique de lésion pulmonaire et Ilett et al. (1974) n'ont pas observé de signe de lésion covalente du paraquat dans les tissus pulmonaires. Après lavage abondant du précipité tissulaire à l'acide trichloracétique dilué, seules des quantités infimes de ¹⁴C-paraquat ont été décelées dans les protéines du cerveau, du coeur, du rein, du foie, du poumon et du plasma.

Des études auto-radiographiques ont été effectuées au moyen du ¹⁴C-paraquat chez des souris et des rats (Litchfield et al., 1973). Du paraquat a été observé dans la quasi-totalité des organes 10 min après l'injection intraveineuse du produit à la dose de 20 mg/kg de poids corporel. Waddell & Marlowe (1980) ont obtenu des résultats similaires à l'auto-radiographie chez des souris, après injection intraveineuse de 288-338 µg de ³H-paraquat-dichlorure/kg de

Tableau 9. Distribution du paraquat dans les tissus

Voie d'entrée	Dose	Espèce	Durée écoulée depuis l'administration	Tissu	Concentration				
1. Intrabronchique	10 ng	rat	60 min	plasma	0,0092 µg/litre				
				poumon	5,2 ng				
				rein	0,052 ng				
				foie	-				
				coeur	-				
				cerveau	-				
2. Intraveineuse	20 mg/kg	rat	24 h	plasma	0,7 mg/litre				
				poumon	8,0 mg/kg				
				rein	1,45 mg/kg				
				foie	0,48 µg/g				
				coeur	0,75 mg/kg				
				cerveau	-				
3. Intraveineuse	20 mg/kg	rat	24 h	plasma	ND				
				poumon	11,36 µmol/kg				
				rein	1,93 µmol/kg				
				foie	0,90 µmol/kg				
				coeur	1,13 µmol/kg				
				cerveau	0,87 µmol/kg				
								plasma	0,28 µmol/litre
								poumon	7,9 nm/g
				rein	5,25 µmol/kg				
				foie	1,59 µmol/kg				
				coeur	1,52 µmol/kg				
				cerveau	0,49 µmol/kg				

Tableau 9. (suite)

Voie d'entrée	Dose	Espèce	Durée écoulée depuis l'administration	Tissu	Concentration
4. Intrapéritonéale	15 mg/kg	rat	24 h	plasma	0,32 µmol/litre
				poumon	26,28 µg/kg
				rein	10,4 µmol/kg
				foie	5,04 µmol/kg
				coeur	4,59 nmol/kg
cerveau	1,22 µmol/kg				
5. Orale	126 mg/kg	rat	16 h	plasma	0,90 mg/litre
				poumon	5,0 mg/kg
				rein	7,00 mg/kg
				foie	2,1 mg/kg
				coeur	2,7 mg/kg
cerveau	-				
1. D'après Wyatt et al. (1981).	22 mg/kg	cobaye	16 h	plasma	0,03 mg/litre
				poumon	1,29 mg/kg
				rein	1,99 mg/kg
				foie	0,08 mg/kg
				coeur	0,31 mg/kg
cerveau	-				

1. D'après Wyatt et al. (1981).
2. D'après Sharp et al. (1972).
3. D'après Ilett et al. (1974).
4. D'après Maling et al. (1978).
5. D'après Murray & Gibson (1974).

Tableau 10. Distribution du paraquat dans les tissus (en mg/kg de tissu - poids tissulaire moyen)

Voie d'entrée	Dose (mg/kg)	Espèce	Durée écoulée depuis l'administration	Poumon	Rein	Foie	Coeur	Plasma
1. Orale	126	rat	1 h	3,3	27,5	2,0	1,8	4,7
			4 h	3,7	4,5	4,4	0,9	0,8
			32 h	13,6	9,4	5,7	2,8	1,1
			64 h	1,7	1,0	7,7	0,2	0,1
2. Intraveineuse	20	rat	1 h	9,0	25,0	5,0	-	6,0
			4 h	8,0	6,0	2,0	-	0,3
			24 h	6,0	1,0	0,4	-	0,07
			2 jours	4,0	0,8	0,3	-	0,05

1. D'après Murray & Gibson (1974).

2. D'après Sharp et al. (1972).

poids corporel. L'auto-radiographie cellulaire a montré que le paraquat était presque exclusivement cantonné aux cellules présentant la distribution des cellules alvéolaires de type II. On sait que ces cellules sont sensibles à la toxicité du paraquat (Kimbrough & Gaines, 1970). Waddell & Marlowe (1980) ont estimé qu'il était improbable que les produits radio-actifs soient liés aux constituants cellulaires.

Aucune trace de paraquat n'a été retrouvée dans le rein, le cerveau, le foie ou le poumon de rat à qui l'on avait administré du paraquat pendant 8 semaines, par incorporation de l'herbicide dans leur nourriture à la concentration de 50 mg/kg. A la concentration de 120 mg/kg, on a trouvé des traces du produit dans le poumon, le rein, l'appareil digestif et le cerveau (Litchfield et al., 1973). A 250 mg/kg, l'herbicide a été retrouvé dans les tissus dans un délai de 2 semaines. Tout au long des 8 semaines de l'étude, aucune différence n'a été constatée entre les deux sexes ni aucun signe clair d'accumulation. Dans la semaine suivant le retour à une alimentation normale, le paraquat n'a été décelé dans aucun des tissus examinés. Des altérations histologiques ont été constatées dans les poumons de tous les animaux ayant reçu du paraquat à la concentration de 250 mg/kg de nourriture.

Rose et al. (1974a) ont mis en évidence dans des coupes de poumon de rat une accumulation de paraquat selon un mécanisme consommant de l'énergie et obéissant à une cinétique de saturation. Les mêmes chercheurs ont également examiné la capacité du paraquat à s'accumuler in vitro dans des coupes préparées à partir d'autres organes (Rose & Smith, 1977). Une accumulation de l'herbicide a été constatée dans le cas du cerveau, des surrénales et du rein mais il se fixait en quantités inférieures de 10% aux quantités observées dans les coupes de poumon. Les auteurs ont étudié la fixation du paraquat au niveau pulmonaire chez diverses espèces (rat, lapin, chien, singe, homme). Dans les poumons, ils ont constaté que le paraquat s'accumulait autant chez l'homme que chez le rat et qu'il existait une relation entre la concentration de paraquat dans les différents territoires pulmonaires et l'apparition de lésions microscopiques. On a montré par ailleurs que le paraquat sortait moins vite du tissu pulmonaire qu'il ne s'accumulait dans des coupes de poumon (Smith et al., 1981). Sa sortie des coupes de poumon préparées à partir de rats ayant reçu l'herbicide par voie intraveineuse obéissait à une cinétique biphasique. Une phase rapide (demi-vie de 20 min) était suivie d'une phase lente répondant à une cinétique du premier ordre et caractérisée par une demi-vie de 17 h. La demi-vie in vitro était sensiblement la même que celle qu'on observe in vivo après injection intraveineuse du produit à des rats.

6.1.3 Métabolisation et excrétion

Le paraquat participe dans une très large mesure à des réactions cycliques d'oxydo-réduction. Le radical libre résultant d'une réduction (par transfert monoélectronique) au niveau tissulaire, s'oxyde rapidement en présence d'oxygène moléculaire en redonnant le composé initial (section 6.3). Cela explique que, globalement, le paraquat soit pour l'essentiel excrété tel quel dans les urines après son administration par voie orale à des rats (Murray & Gibson, 1974).

Daniel & Gage (1966) ont indiqué que le paraquat était métabolisé par la microflore intestinale après administration par voie orale à des rats. Cette observation n'a pas été confirmée dans les études ultérieures (Murray & Gibson, 1974) et a été attribuée par la suite à un problème de méthodologie (FAO/OMS, 1977).

Les concentrations urinaires du paraquat sont relativement faibles après administration du produit par voie orale (Daniel & Gage, 1966; Murray & Gibson, 1974; Sharp et al., 1972; Maling et al., 1978); on peut les utiliser pour apprécier l'élimination du produit.

Sharp et al. (1972) ont indiqué que le paraquat s'éliminait du plasma de rat, après injection par voie intraveineuse, selon une courbe biphasique. La phase initiale, rapide, avait une demi-vie de 20-30 min tandis que la phase lente avait une demi-vie de 56 h. Murray & Gibson (1974) ont également constaté une élimination prolongée du paraquat après son administration par voie orale à des rats, des cobayes et des singes. Chez toutes les espèces étudiées, l'excrétion urinaire et l'excrétion fécale étaient d'importance égale. Dans les excréments, on retrouvait principalement le paraquat non absorbé. L'élimination prolongée du paraquat chez tous les animaux étudiés est le signe d'une rétention de l'herbicide dans l'organisme.

Après administration de paraquat par voie intraveineuse à des rats, environ 75-79% de la dose administrée ont été excrétés dans les urines dans un délai de 6 h (Maling et al., 1978). On a pu mettre au point un modèle à trois compartiments qui rend compte de l'élimination de plasma du paraquat administré par voie intraveineuse à la dose de 5 mg/kg. La clairance totale a été estimée à $8,39 \pm 0,54$ ml/kg par minute (Maling et al., 1978). La concentration relativement élevée du paraquat dans les parois du duodénum et du jéjunum donne à penser que l'herbicide est sécrété dans la bile, hypothèse qui est corroborée par l'observation de radio-activité dans les intestins de souris soumises à des études d'autoradiographie du corps entier (Waddell & Marlowe, 1980).

Comme le paraquat absorbé est principalement éliminé par voie rénale, la survenue précoce d'une insuffisance rénale a forcément une influence marquée sur l'élimination et la distribution du paraquat, en particulier sur son accumulation dans les poumons. Hawksworth et al. (1981) se sont servis du chien comme modèle pour évaluer l'influence d'une insuffisance rénale provoquée par le paraquat sur la cinétique de l'élimination de ce produit. Après injection par voie intraveineuse de traces de ^{14}C -paraquat (30-50 $\mu\text{g}/\text{kg}$ de poids corporel) à des chiens, on a pu rendre compte de la cinétique de distribution par un modèle tricompartemental. Pour obtenir un bon ajustement, il a fallu prélever des échantillons dans le compartiment central (plasma) pendant au moins 24 h après l'administration du produit. La simulation de la concentration de paraquat dans les compartiments périphériques a suggéré l'existence de deux compartiments, l'un d'eux (le rein) se caractérisant par une fixation et une élimination rapides et l'autre (le poumon) par une fixation lente. La clairance rénale du paraquat était sensiblement égale à la clairance pour l'ensemble de l'organisme, ce qui montre que l'élimination du paraquat se fait principalement par voie rénale. L'excrétion urinaire d'une dose administrée par voie intraveineuse s'est révélée rapide puisqu'environ 80-90% de la dose étaient éliminés au cours des 6 premières heures. En revanche, l'injection intraveineuse d'une dose toxique élevée de paraquat (20 mg/kg de poids corporel) a entraîné une diminution sensible de la clairance rénale, qui est passée de 73 ml/min à 18 ml/min au bout de 2 1/2 h et à 2 ml/min au bout de 6 h. Ces observations donnent à penser que la lésion des tubules rénaux pourraient contribuer à l'accumulation pulmonaire du paraquat.

6.2 Observations chez l'homme

6.2.1 Observations de cas non mortels d'intoxication par ingestion de paraquat

Tompsett (1970) a rapporté un cas d'ingestion de 45 g de Weedol (contenant 2,5% de paraquat). Lors de l'hospitalisation du patient, les produits d'aspiration gastrique contenaient 0,215 g de paraquat par litre et les urines 0,148 g/litre. Au bout de 2-4 h, la concentration du paraquat était tombée à 5,1 mg/litre dans les urines et à 0,4 mg/litre dans le sérum mais la concentration urinaire était encore de 0,95 mg/litre 16-24 h après l'hospitalisation tandis qu'aucune trace de paraquat n'était plus retrouvée dans le sérum. Dans une autre étude, on a décelé la présence du paraquat dans les urines pendant les 15 jours suivant l'intoxication tandis que,

au même moment, la concentration sérique était inférieure à la limite décelable par l'analyse chimique (Fletcher, 1975).

L'élimination cumulée du paraquat dans les matières fécales et les urines d'un patient a été suivie pendant 7 jours par van Dijk et al. (1975). L'élimination fécale est passée de 340 mg le premier jour à 530 mg au bout de 7 jours tandis que l'excrétion urinaire cumulée atteignait 60 mg le premier jour pour s'élever à 75 mg au bout de 7 jours. On a calculé que 87 mg seulement de paraquat avait été absorbé, sur une quantité totale ingérée de 637 mg, comme l'a montré l'analyse des urines, des matières fécales et des produits de dialyse. Chez ce patient, moins de 14% du paraquat ingéré avait été absorbé dans les voies digestives.

6.2.2 Observations de cas mortels d'intoxication par ingestion de paraquat

Il est bien établi que l'atteinte pulmonaire mortelle est en général précédée ou accompagnée d'une insuffisance rénale. Ce dernier phénomène contribue à la rétention du paraquat dans les tissus organiques. Cependant, Fairshter et al. (1979) n'ont observé qu'une faible concentration de paraquat (inférieure à 0,09 mg/kg dans plusieurs organes de patients qui ont succombé 3 semaines après avoir ingéré cet herbicide.

La détection, à l'autopsie, de paraquat dans la bile d'une patiente décédée, à la concentration de 27 mg/litre, permet de penser qu'une partie du paraquat éliminé par voie fécale tire son origine d'une excrétion biliaire (Dijk et al., 1975).

6.2.3 Importance de la concentration du paraquat en cas d'intoxication

Le paraquat apparaît dans les urines, à des concentrations mesurables, non seulement après ingestion mais également après absorption cutanée consécutive à une exposition professionnelle excessive. Le dosage du paraquat dans les urines et le sérum constitue une donnée biologique importante pour apprécier l'exposition et poser le diagnostic et le pronostic en cas d'intoxication humaine.

Wright et al. (1978) ont étudié l'excrétion urinaire du paraquat sur 16 patients (dont 7 ont trouvé la mort). La quantité totale de paraquat excrétée allait de 0,6 mg à 386 mg. La vitesse d'excrétion diminuait rapidement au cours des 48 h suivant l'ingestion du produit, mais moins rapidement chez les sujets qui sont finalement décédés. Tous les sujets chez qui l'excrétion de paraquat a atteint au moins 1 mg/h pendant une période d'au moins 8 h après l'ingestion, sont décédés.

La concentration plasmatique du paraquat a été mesurée par chromatographie en phase gazeuse, titrage radio-immunologique et colorimétrie chez 79 sujets intoxiqués par cet herbicide (Proudfoot & Stewart, 1979). Après l'ingestion (au cours des 35 premières heures), la concentration plasmatique était constamment beaucoup plus élevée chez les patients qui ont finalement succombé (Fig. 4). La survie était probable chaque

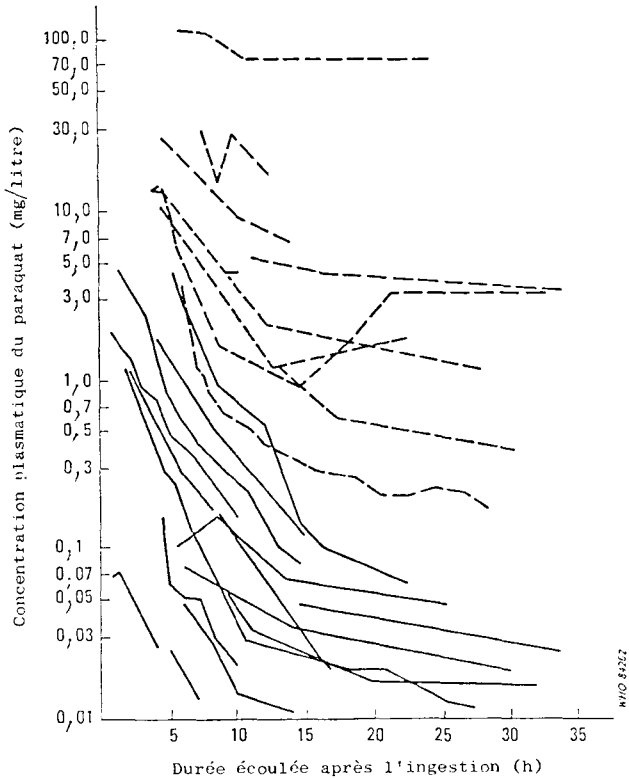


Fig. 4. Evolution de la concentration plasmatique du paraquat chez 25 patients (Proudfoot, 1979). Les courbes en tiretés correspondent aux cas mortels et les courbes en traits pleins à la survie.

fois que la concentration plasmatique du paraquat ne dépassait pas 2,0, 0,6, 0,3, 0,16 et 0,10 mg/litre au bout de 4 h, 6 h, 10 h, 16 h et 24 h respectivement après l'intoxication. Lorsque la concentration plasmatique restait supérieure à 0,3 mg/litre à 15 h, une issue fatale était probable, en dépit du traitement. Ces conclusions ont été corroborées par les études effectuées sur 28 patients par Bismuth et al. (1982).

6.3 Mécanismes biochimiques

Le mécanisme qui est à la base de la toxicité du paraquat a été largement étudié. Il existe plusieurs mises au point ou monographies sur le mécanisme biochimique de la toxicité du paraquat chez les végétaux (Calderbank, 1968), les bactéries (Fridovich & Hassan, 1979) et les animaux (Bus et al., 1976; Autor, 1977; Smith et al., 1979; Bus & Gibson, sous presse).

On sait depuis longtemps que, dans les systèmes biologiques, le paraquat participe à des réactions cycliques d'oxydo-réduction. Le composé est facilement réduit (par transfert monoélectronique) dans les tissus et forme un radical libre. En aérobiose, ce radical libre est cependant immédiatement oxydé par l'oxygène moléculaire, en donnant naissance à un radical superoxyde (O_2^-). Le paraquat ainsi réoxydé est capable d'accepter un nouvel électron de sorte que les réactions par transfert d'électron se poursuivent selon un processus catalytique (Fig. 5). Les recherches sur les mécanismes expliquant la toxicité du paraquat ont permis d'identifier au moins deux conséquences partiellement toxiques de la réduction cyclique d'oxydo-réduction : a) la production de O_2^- , et b) la réduction intracellulaire du paraquat, essentiellement compensée par l'oxydation du NADPH cellulaire. La production de O_2^- peut aboutir à la formation de formes plus toxiques d'oxygène réduit, le peroxyde d'hydrogène (H_2O_2) et des radicaux hydroxyles (OH^\bullet). Des radicaux hydroxyles ont été mis en cause dans l'initiation de lésions membranaires par peroxydation des lipides, dépolymérisation de

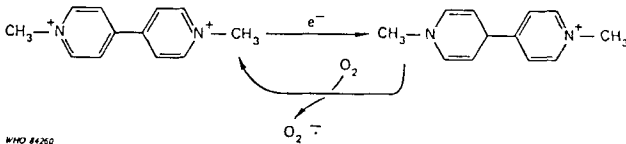


Fig. 5. Oxydo-réduction du paraquat.

l'acide hyaluronique, inactivation des protéines et endommagement de l'ADN (Hassan & Fridovich, 1980). D'un autre côté, une déplétion en NADPH peut perturber des phénomènes biochimiques importants, qui nécessitent la présence de ce dinucléotide-phosphate, par exemple la synthèse des acides gras (Smith et al., 1979).

L'importance de l'oxygène moléculaire et le rôle potentiel de l'ion O_2^- dans ces réactions ont été mis en évidence dans les études sur les plantes (section 3.3), les bactéries ainsi que dans des systèmes mammaliens, in vitro et in vivo. Dans des cultures d'Escherichia coli, Hassan & Fridovich (1977, 1978, 1979) ont démontré que le paraquat stimulait la respiration même en présence de cyanure, ce qui peut s'expliquer presque entièrement par la formation, sous la dépendance du NADPH, de O_2^- . Cette interprétation de la toxicité du paraquat chez les bactéries a été corroborée par des observations selon lesquelles des bactéries à forte activité de superoxyde-dismutase, enzyme qui détoxifie O_2^- , résistaient à l'action toxique du paraquat (Hassan & Fridovich, 1977, 1978; Moody & Hassan, 1982).

Des études in vitro portant sur des préparations de foie et de poumon provenant de diverses espèces animales ont confirmé l'hypothèse selon laquelle des réactions cycliques d'oxydo-réduction du paraquat et la production corrélative de O_2^- et de H_2O_2 ont également lieu dans les systèmes mammaliens (Gage, 1968b; Ilett et al., 1974; Montgomery, 1976, 1977; Steffen & Netter, 1979; Talcott et al., 1979). Bus et al. (1974) ont indiqué que la réduction monoélectronique du paraquat dans les systèmes mammaliens était catalysée par la cytochrome P-450 réductase microsomienne et le NADPH. Une autre observation qui confirme le rôle potentiel de l'oxygène moléculaire dans la toxicité du paraquat est que, chez les animaux, cette toxicité est rentablement renforcée in vivo en présence d'une tension d'oxygène élevée (Fischer et al., 1973b; Autor, 1974; Bus & Gibson, 1975; Witschi et al., 1977; Kehrer et al., 1979; Keeling et al., 1981).

Les études in vivo effectuées par Bus et al. (1974) ont donné à penser que la stimulation de la peroxydation lipidique, qui dépend de la réaction cyclique d'oxydo-réduction du paraquat et de la production corrélative de O_2^- jouait un rôle important dans la toxicité de ce produit vis-à-vis des systèmes mammaliens. Une autre observation qui corrobore cette hypothèse est que les animaux qui reçoivent une nourriture carencée en sélénium ou en vitamine E, de façon à affaiblir les défenses cellulaires contre les oxydants, étaient nettement plus sensibles à l'action toxique du paraquat que les animaux témoins (Bus et al., 1975; Omaye et al., 1978). En revanche, diverses autres études ont montré que le paraquat inhibait la peroxydation des lipides

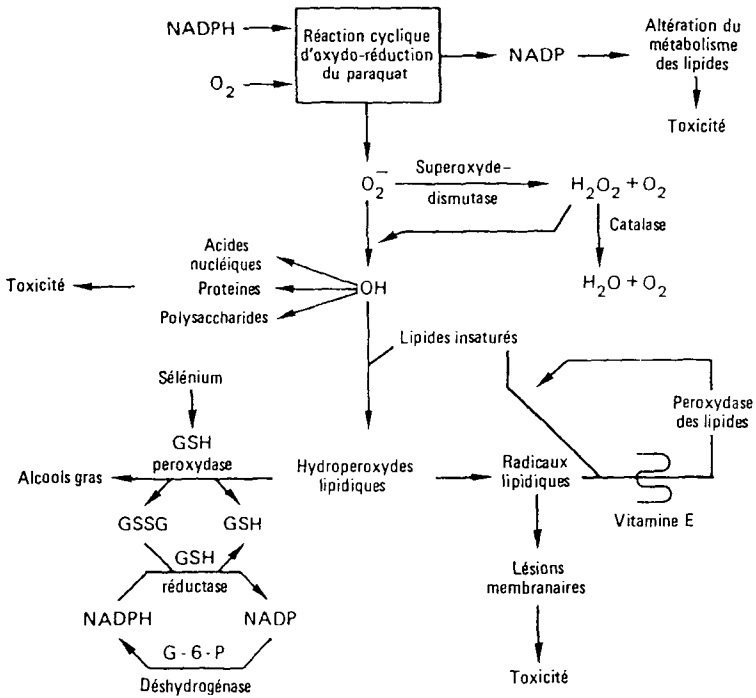
microsomiens in vitro (Ilett et al., 1974; Montgomery & Niewoehner, 1979; Steffen & Netter, 1979; Kornburst & Mavis, 1980). Toutefois, des études ultérieures ont montré que le paraquat stimulait cette peroxydation quand on maintenait une source suffisante d'électrons (NADPH) et une tension suffisante d'oxygène in vitro (Trush et al., 1981, 1982).

En dépit des observations décrites ci-dessus, l'hypothèse selon laquelle la peroxydation des lipides constituerait le principal mécanisme toxique in vivo n'a pas été confirmée de façon concluante. L'évaluation directe des lésions provoquées in vivo par la peroxydation des lipides sous l'action du paraquat grâce au dosage du dialdéhyde malonique tissulaire ou par la mesure d'exhalation d'éthane, deux marqueurs des lésions associées à la peroxydation, a largement échoué (Reddy et al., 1977; Shu et al., 1979; Steffen et al., 1980). Des essais visant à inhiber la toxicité du paraquat par l'administration de divers anti-oxydants n'ont pas davantage réussi (Fairshter, 1981).

Les radicaux superoxydes engendrés par la réaction cyclique d'oxydo-réduction du paraquat peuvent déterminer d'autres modifications biochimiques que l'initiation de réactions de peroxydation. Ross et al. (1979) ont montré que le paraquat augmentait le nombre de cassures des brins d'ADN dans les nymphoblastes de souris en culture. De plus, on a signalé que le paraquat provoque une stimulation, dépendante de ces superoxydes, de la guanylate-cyclase (EC 4.6.1.2) dans le foie de rat (Viseley et al., 1979) et le poumon de cobaye (Giri & Krishna, 1980). Ces chercheurs ont émis l'hypothèse que l'augmentation du GMP cyclique pourrait stimuler les altérations fibro-prolifératives pulmonaires qui caractérisent l'action toxique du paraquat (section 7.1.1.1). Dans d'autres études, on a également constaté que le paraquat renforçait la synthèse du collagène dans le poumon de rat (Hollinger & Chvapil, 1977; Greenberg et al., 1978; Thompson & Patrick, 1978; Hussain & Bhatnagar, 1979).

On a également avancé l'idée que les réactions cycliques d'oxydo-réduction du paraquat aboutissaient à renforcer l'oxydation du NADPH cellulaire (Brigelius et al., 1981; Keeling et al., 1982). Chez des rats à qui l'on administrait du paraquat, on a observé une augmentation rapide, au niveau pulmonaire, de l'activité des enzymes intervenant dans la voie des pentoses, ce qui semble indiquer une demande accrue de NADPH (Fisher et al., 1975; Rose et al., 1976). La diminution de la synthèse des acides gras, sous l'action du paraquat, dans des coupes de poumon (Smith et al., 1979) a apporté une confirmation à cette hypothèse, vu que cette synthèse nécessite du NADPH. Le dosage direct du NADPH dans les poumons a confirmé que l'exposition au paraquat diminue la concentration pulmonaire du NADPH dans les poumons de rat

(Witschi et al., 1977; Smith et al., 1979). Ces observations ont conduit Smith et al. (1979) à l'idée que l'oxydation du NADPH, outre qu'elle interrompt des mécanismes physiologiques vitaux tels que la synthèse des acides gras, rend en outre les tissus plus sensibles à la peroxydation lipidique en diminuant les équivalents de NADPH nécessaires au fonctionnement d'une enzyme anti-oxydante, la glutathion-peroxydase (EC 1.11.1.9) (Fig. 6).



WHO 861454

Fig. 6. Mécanisme bio-chimique proposé pour expliquer la toxicité du paraquat (Bus & Gibson, 1982).

7. EFFETS SUR L'ANIMAL

7.1 Effets sur les animaux d'expérience

7.1.1 Appareil respiratoire

Des études de toxicité conduites sur le rat, la souris, le chien et le singe (Clark et al., 1966; Kimbrough & Gaines, 1970; Murray & Gibson, 1972; Makovskii, 1972; Kelly et al., 1978) ont montré que le paraquat exerce un effet spécifique sur le poumon (Tableau 11). Des altérations irréversibles se sont produites à ce niveau par suite de l'administration du produit quelle que soit la voie utilisée - parentérale (Fisher et al., 1973a; Robertson, 1973; Hunsdorfer & Rose, 1980), orale (Clark et al., 1966; Bainova, 1969a; Kimbrough, 1974; Tsutsui et al., 1976; Dikshith et al., 1979), cutanée (Howe & Wright, 1965; Bainova, 1969b; Makovskii, 1972) ou par inhalation (Gage, 1968b; Bainova, 1971; Makovskii, 1972; Seidenfeld et al., 1978).

Clark et al. (1966) ont indiqué que, chez les rats, l'administration par voie orale d'une seule dose de paraquat était suivie, dans les premiers temps, d'une respiration haletante profonde et rapide mais que, quelques jours après administration d'une ou de plusieurs doses toxiques, la respiration devenait de plus en plus difficile tandis que les poils de l'animal, autour de la gueule et des naseaux étaient souillés par un liquide brunâtre. L'oedème alvéolaire étendu observé en cas d'intoxication grave entraîne l'hypoxie, la cyanose et la dyspnée. La survenue progressive d'une fibrose pulmonaire s'accompagne d'une respiration difficile et haletante et d'une hyperpnée (Smith et al., 1973).

L'exposition de rats au paraquat en aérosols très concentrés s'accompagne d'une dépression respiratoire. Au bout de 2-3 h, les animaux étudiés sont atteints de dyspnée et de cyanose; ils deviennent inactifs et manifestent des signes d'irritation oculaire et nasale locale (Gage, 1968a).

7.1.1.1 Etudes d'anatomopathologie pulmonaire

L'examen macroscopique du poumon a montré que la nature et la gravité des lésions dépendaient de la dose de paraquat et de la durée écoulée entre l'exposition des animaux et leur sacrifice (ou leur mort). Le poids du poumon (organe frais) augmentait après une seule administration par suite d'un oedème et d'hémorragies. La pathogénie des lésions pulmonaires provoquées par le paraquat a été bien caractérisée et a fait l'objet d'une mise au point de Smith & Heath (1976). L'action toxique aiguë du paraquat au niveau des poumons

Tableau 11. Effets sur les animaux d'expérience d'une exposition répétée au paraquat, par voie orale, par voie cutanée ou par inhalation

Espèce	Dose	Durée	Effets observés	Références
Rat	nourriture - 125 mg/kg	2 ans	aucun effet toxique	Howe & Wright (1965)
Chien	nourriture - 50 mg/kg		aucun effet toxique	
Rat	nourriture - 0,25 mg/kg	27 jours	mort; altérations histologiques pulmonaires	Clark et al. (1966)
Rat	nourriture - 300, 400, 500, 600, 700 mg/kg	90 jours	effets toxiques cumulatifs; facteur de chronicité (Hayes) égal à 5,2; altérations histologiques pulmonaires	Kimbrough & Gaines (1970)
Rat	voie orale - 4, 9, 25 mg/kg de poids corporel par jour	30 jours	inhibition de l'activité de la choline-estérase, augmentation de l'activité sérique de l'ALAT; altérations biochimiques et histologiques au niveau du poulmon, du rein et du foie	Bainova (1969, 1975)
Rat	voie orale - 1,3, 2,6 mg/kg de poids corporel par jour	4 1/2 mois	augmentation de l'activité sérique de l'ALAT et de la G-6-P-isomérase; altérations biochimiques et histologiques au niveau du poulmon, du rein et du foie	Bainova (1969, 1975)
Rat	voie orale - 3, 3, 1,3, 0,13 mg/kg de poids corporel par jour	1 an	les doses élevées se sont montrées toxiques pour les deux espèces étudiées; il ne semble pas exister de concentration sans effet nocif	Makovskii (1972)
Cobaye	voie orale - 1,0, 0,4, 0,04 mg/kg de poids corporel par jour		0,13 mg/kg de poids corporel pour le rat et 0,04 mg/kg pour le cobaye	

Tableau 11. (Suite)

Espèce	Dose	Durée	Effets observés	Références
Rat	nourriture - 20-30 mg/kg de poids corporel par jour	30 jours	altérations histologiques et altérations pulmonaires visibles au microscope optique et au microscope électronique	Kimbrough (1974)
Souris	nourriture - 25, 50, 70 mg/kg	80 semaines	mort; altérations histologiques et cliniques proportionnées à la dose au niveau du poumon, du foie, du rein et des autres organes étudiés	FAO/OMS (1973)
Rat	voie orale - 25, 50, 100 mg/kg de poids corporel	1-5 jours	perte de poids corporel; augmentation de l'activité sérique de la LPH et de l'ASAT; aucune modification des paramètres hématologiques; altérations histologiques dans le poumon, le rein, le foie et le myocarde	Tsutsui et al. (1976)
Rat	eau de boisson - 1,3, 2,6 mg/litre	2 ans	augmentation de la mortalité; altérations histologiques au niveau du poumon, mais minimes à la plus faible concentration	Bainova & Vulcheva (1977)
Lapin	voie cutanée - 2,8, 4,5, 7, 14 mg/kg de poids corporel par jour	20 jours	irritation cutanée; mortalité et effets toxiques à 7 et 14 mg/kg/jour. DL50 égale à 4,5 mg/kg par jour; dose sans effet nocif décelable : 2,8 mg/kg/jour	Clark et al. (1966)
Rat	voie cutanée - 2, 5, 15, 30, 45 mg/kg de poids corporel par jour	21 jours	irritation cutanée; mortalité et effets toxiques à 5-45 mg/kg/jour; altérations histologiques au niveau du poumon, du rein, du foie et du myocarde; DL50 à 15 mg/kg/jour; dose sans effet nocif décelable : 2 mg/kg/jour	Bainova (1969a)

Tableau 11. (Suite)

Espèce	Dose	Durée	Effets observés	Références
Lapin	voie cutanée - de 1,56 à 50 mg/kg par jour (sous pansement occlusif), de 2,4 à 192 mg/kg de poids corporel par jour (sans pansement occlusif)	20 jours	irritation cutanée; mortalité et effets toxiques à 3,13-192 mg/kg/jour; DL ₅₀ à 4,5 mg/kg/jour avec pansement occlusif et 24 mg/kg/jour sans pansement occlusif; dose sans effet nocif décelable : 1,56 et 2,4 mg/kg/jour avec et sans pansement occlusif respectivement	McElligott (1972)
Rat	inhalation ^a - 0,75 mg/m ³ 0,4, 0,1, 0,06 mg/m ³ 0,003 mg/m ³ 6 h par jour	4 jours 15 jours 60 jours	aux concentrations élevées (0,40 et 0,75 mg/m ³), altérations histologiques pulmonaires; dose sans effet nocif décelable comprise entre 0,003 et 0,06 mg/m ³ pour 6 h d'exposition par jour; valeur-seuil : 0,1 mg/m ³ de paraquat en aérosol	Gage (1968)
Rat	inhalation ^a - 1,1, 0,05 mg/m ³ 6 h par jour	4 1/2 mois	altérations biochimiques, histochimiques et histologiques au niveau du poumon à 1,1 mg/m ³ ; dose sans effet nocif décelable inférieure à 0,05 mg/m ³ de paraquat en aérosol	Bainova et al. (1972)
Lapin	inhalation ^a - 10 mg de paraquat dans 100 ml d'eau pour l'aérosol. 2 h par jour	3 mois	aucune altération clinique, fonctionnelle ou histologique au niveau pulmonaire; pas d'effet toxique	Scindenfeld et al. (1978)

^a Paraquat en aérosol respirable.

comporte chez les animaux deux phases (Smith & Heath, 1976). Lors de la phase initiale "destructrice", les cellules épithéliales alvéolaires subissent des lésions étendues et, du fait de leur désintégration ultérieure, la membrane basale se trouve souvent complètement dénudée. Un oedème pulmonaire caractérisait également la phase de destruction et atteignait fréquemment une gravité suffisante pour entraîner la mort des animaux. L'état de ceux qui ont survécu à la phase destructrice initiale, de la fin du premier jour à la fin du quatrième jour après surexposition aiguë au paraquat, a évolué vers une phase qui a été qualifiée de "proliférative". Au cours de cette phase, on a observé une infiltration pulmonaire de profibroblastes qui se sont rapidement différenciés en fibroblastes entraînant, dans certains cas, une fibrose progressive. L'issue histopathologique de cette seconde phase peut cependant dépendre du mode d'administration de l'herbicide. L'administration répétée de faibles doses de paraquat, qui entraînait des lésions moins sévères au niveau des cellules épithéliales alvéolaires, pouvait en outre déterminer une hyperplasie des cellules de type II. Cette réaction correspond peut-être à une tentative de réparation spontanée de l'épithélium pulmonaire lésé.

Après administration d'une dose élevée unique de paraquat à des animaux, les premières altérations ultrastructurales observées portaient sur les cellules épithéliales alvéolaires de type I, dans les 4-6 h environ suivant l'exposition, et se caractérisaient en général par une hypertrophie des cellules et des mitochondries, une augmentation du nombre de ces dernières et l'apparition de granules foncés dans le cytoplasme. Après administration d'une forte dose (correspondant à au moins la DL₅₀ approximative), les lésions des cellules de type I ont souvent progressé vers une désintégration cellulaire totale, laissant apparaître des zones dénudées de membrane basale (Kimbrough & Gaines, 1970; Smith et al., 1973; Smith & Heath, 1974; Vijeyaratnam & Corrin, 1971; Klika et al., 1980).

Cependant, contrairement aux effets qu'on observe sur les pneumocytes de type I, les cellules endothéliales capillaires ont manifesté une résistance remarquable à l'action toxique du paraquat (Sykes et al., 1977).

Des lésions ultrastructurales au niveau des pneumocytes alvéolaires de type II ont également été observées peu après l'administration d'une dose unique de paraquat mais, en général, ces lésions ne se sont pas manifestées avant l'apparition des premières lésions au niveau des cellules de type I (Kimbrough & Gaines, 1970). En général, après administration d'une forte dose de paraquat, on a noté dans les 8 à 24 h l'apparition de mitochondries hypertrophiées et de lésions au niveau des corps lamellaires (Robertson, 1973;

Robertson et al., 1976). Une détérioration progressive des cellules de type II s'est poursuivie aboutissant à la dénucléation totale de la membrane basale des alvéoles et à l'apparition d'espaces alvéolaires remplis de débris (Vijeyaratnam & Corrin, 1971). L'infiltration par les fibroblastes et leur prolifération peuvent déterminer une fibrose qui oblitère la structure alvéolaire (Smith & Heath, 1974).

Vijeyaratnam & Corrin (1971) ont observé que les parties moins atteintes du poumon semblent reconstituer leur épithélium 7-14 jours après administration d'une dose unique de paraquat. L'examen au microscope électronique a montré que les alvéoles étaient tapissées de cellules épithéliales prismatiques d'aspect très analogue aux pneumocytes II, à cette différence près qu'il n'existe pas, en général, de corps lamellaires. Des phénomènes semblables ont également été observés par d'autres chercheurs qui ont incorporé du paraquat à l'alimentation d'animaux (Kimbrough & Linder, 1973) ou en ont administré de façon répétée par voie intrapéritonéale (Smith et al., 1974). C'est ainsi que chez des animaux à qui l'on avait administré une dose de paraquat suffisante pour tuer uniquement les pneumocytes I, les pneumocytes survivants de type II ont réparé l'épithélium lésé en proliférant et en se différenciant ultérieurement en cellules épithéliales de type I. Le paraquat inhalé en aérosol a déterminé une nécrose initiale avec desquamation de l'épithélium et une hyperplasie des pneumocytes II, une prolifération des fibroblastes et une intensification de la synthèse du collagène chez des souris (Popenoe, 1979).

Des altérations histo-chimiques ont été relevées chez les rats exposés à un aérosol de paraquat respirable, à la concentration de 1,9 ou de 1,1 mg/m³ pendant 6 h par jour et 6 jours par semaine sur une durée totale de 4 1/2 mois. L'activité histo-enzymatique de la NAD-lactico-déshydrogénase-diaphorase, de la β -glucuronidase (EC 3.2.1.31) et de la phosphatase acide (EC 3.1.3.2) était accrue dans les cellules épithéliales et dans les territoires pulmonaires présentant une réaction inflammatoire (Bainova et al., 1972). Les altérations étaient en rapport avec la concentration; cependant, l'activité de la succinate-déshydrogénase (EC 1.3.99.1) et de l'aspartate-estérase était apparemment moins intense par rapport aux témoins (Bainova et al., 1972).

7.1.1.2 Différences interspécifiques en matière de lésions pulmonaires

Butler & Kleinerman (1971) ont injecté à des lapins, par voie intrapéritonéale, une dose totale allant de 2 à 100 mg/kg de poids corporel. On a noté une atrophie du thymus mais, dans la plupart des cas, les poumons manifestaient seulement

des anomalies histologiques faibles et occasionnelles mal corrélées avec les signes cliniques de l'intoxication par le paraquat. L'étude a confirmé la résistance du lapin aux lésions pulmonaires provoquées par cet herbicide (Clark et al., 1966) et l'on n'a observé aucun signe d'atteinte pulmonaire de quelque type que ce soit; aucune lésion pulmonaire appréciable n'a non plus été constatée chez des lapins 30 jours après l'ingestion de paraquat en solution dans de l'eau distillée à la dose de 11 mg/kg (Dikshith et al., 1979). Cependant, certains animaux ont manifesté une fibrose pulmonaire et un emphysème ainsi que quelques altérations au niveau de tous les organes parenchymateux (Mehani, 1972; Zavale & Rhodes, 1978; Dikshith et al., 1979). Le lapin s'est également montré moins sensible que le rat en cas d'exposition par inhalation (Gage 1968a; Seidenfeld et al., 1978).

D'après Murray & Gibson (1972) ainsi que d'après Hundsorfer & Rose (1980), des cobayes exposés par voie orale ou sous-cutanée n'ont pas contracté le même type de fibrose pulmonaire évolutive que les rats intoxiqués par le paraquat. Chez des hamsters, l'administration d'une seule dose n'a pas déterminé de lésion pulmonaire tandis qu'une exposition prolongée a abouti à une fibrose (Butler, 1975).

En conclusion, les études de toxicité pulmonaire montrent qu'on peut induire une fibrose pulmonaire caractéristique d'intensité proportionnée à la dose chez le rat, la souris, le chien et le singe (Murray & Gibson, 1972), mais non chez le lapin, le cobaye ni le hamster.

7.1.1.3 Etudes sur la fonction pulmonaire

Des lapins exposés à un aérosol de 200 mg de paraquat dans 100 ml d'eau distillée (Seidenfeld et al., 1978) ont survécu à plus de 3 expositions mais ont manifesté une baisse sensible de la tension de l'oxygène artériel et une élévation du gradient alvéolo-artériel de l'oxygène; la compliance spécifique a diminué tandis que la fréquence respiratoire et la capacité résiduelle fonctionnelle augmentaient. Lam et al. (1980) ont administré du paraquat à des rats à la dose de 27 mg/kg de poids corporel par voie intrapéritonéale et de 0,5 mg/kg par voie intrachéenne. Au bout de 12 h, ils ont observé une baisse de la capacité pulmonaire totale, de la capacité résiduelle fonctionnelle, de la capacité vitale, du volume résiduel et du volume alvéolaire. Ces anomalies ont subsisté 72 h. L'administration orale de paraquat à des rats, à des doses allant de 1 à 13,5 mg/kg de poids corporel, a entraîné des altérations de la fonction pulmonaire au bout de 24 h.

Ainsi, les études cliniques, fonctionnelles et anatomo-pathologiques, après exposition unique ou répétée, montrent

que les diverses modalités d'atteinte pulmonaire provoquée par le paraquat dépendent de l'importance de la dose et du mode d'administration (Seidenfeld et al., 1978; Restuccia et al., 1974).

7.1.2 Appareil rénal

Dans les intoxications par le paraquat, les lésions rénales précèdent souvent les signes de détresse respiratoire (Clark et al., 1966; Butler & Kleinerman, 1971; Murray & Gibson, 1972) (Tableau 11). Le paraquat est excrété principalement dans les urines et la concentration de l'herbicide dans les reins est relativement élevée (section 6.1). L'examen anatomo-pathologique et histologique macroscopique de rats, de cobayes, de lapins et de chiens intoxiqués par le paraquat a révélé une vacuolisation des tubes rénaux contournés et une nécrose des tubes proximaux (Bainova, 1969a; Murray & Gibson, 1972; Tsutsui et al., 1976). La dégénérescence des cellules tubulaires proximales a par ailleurs été confirmée par l'examen en microscopie, optique ou électronique (Fowler & Brooks, 1971; Marek et al., 1981).

Le paraquat est activement sécrété par le système de base de transport rénal. Le paraquat est extrêmement néphrotoxique, sa toxicité semblant se cantonner à la partie proximale du néphron (Ecker et al., 1975; Gibson & Cagen, 1977; Lock & Ishmael, 1979; Purser & Rose, 1979).

7.1.3 Voies digestives et foie

Les signes cliniques consécutifs à une intoxication par voie orale, aiguë ou chronique (Kimbrough & Gaines, 1970; Murray & Gibson, 1972; Bainova, 1969a) ou à une injection intrapéritonéale (Butler & Kleinerman, 1971) sont une diarrhée et une perte de poids corporel transitoires, une baisse de la quantité d'aliments consommés et une déshydratation. Certains des animaux d'expérience ont été pris de vomissements immédiatement après l'administration du paraquat. Une contamination cutanée résiduelle à la suite des études de toxicité cutanée conduites sur des lapins (McElligott, 1972) a déterminé chez ces animaux une ulcération prononcée de la langue et le refus de s'alimenter. Les effets irritants nocifs étaient atténués chez les animaux dont on avait restreint la liberté de mouvement après décontamination de la peau.

Plusieurs rapports font état d'une atteinte hépatique consécutive à l'exposition au paraquat à fortes doses (Clark et al., 1966; Bainova, 1969a; Murray & Gibson, 1972; Tsutsui et al., 1976; Gibson & Cagen, 1977; Cagen et al., 1976). On a décrit une nécrose centrolobulaire des hépatocytes avec prolifération des cellules de Kupffer et des canaux biliaires.

De façon générale, les lésions hépatiques chez les animaux d'expérience sont sans gravité par comparaison aux lésions rénales et pulmonaires. L'activité des enzymes sériques (ASAT, ALAT, LAP) n'était augmentée qu'en cas d'administration massive de paraquat (Giri et al., 1979).

7.1.4 Peau et yeux

L'herbicide peut déterminer une irritation locale de la peau et des yeux. Clark et al. (1966) n'ont observé une irritation cutanée chez des lapins que lorsque le paraquat était appliqué en solution aqueuse sous pansement occlusif (dose totale 1,56, 5,0 et 6,25 mg d'ion par kg de poids corporel). Chez des souris et des rats, l'application de solution de paraquat à 5-20 g/litre, lors d'épreuves de toxicité cutanée isolées ou répétées pendant 21 jours, a provoqué une dermatite toxique de gravité proportionnée à la dose se manifestant par un érythème, un oedème, une desquamation et une nécrose (Bainova, 1969b). L'application répétée, pendant 20 jours, de doses allant de 1,56 à 50 mg/kg sous pansement occlusif (McElligott, 1972) a déterminé un érythème local et la formation de croûtes. Les altérations histologiques consistaient en une parakératose accompagnée, çà et là, de pustules dans l'épaisseur de l'épiderme. Dans des études sur le cobaye, Fodri et al. (1977) ont signalé une irritation cutanée à terme.

Aucune sensibilisation cutanée au paraquat n'a été observée dans les études effectuées sur des cobayes (Bainova, 1969b; Fodri et al., 1977).

Chez des lapins, l'instillation dans l'oeil de solution diluée de paraquat (jusqu'à la concentration de 500 g/litre) a déterminé dans les 24 h une inflammation oculaire qui s'est poursuivie pendant 96 h (Clark et al., 1966). Sinow & Wei (1973) ont introduit dans l'oeil de lapin du paraquat en solution à la concentration de 62,5, 125, 250, 500 ou 1000 g/litre. Aux deux concentrations les plus faibles (62,5 et 125 g/litre), le paraquat a déterminé des réactions intenses au niveau de la conjonctive; aux doses plus élevées (250-500 g/litre), l'herbicide a provoqué une iritis et un pannus, tandis que la concentration la plus élevée (500 g/litre) déterminait une opacification de la cornée, une iritis et une conjonctivite. Tous les lapins à qui l'on a administré 0,2 ml de paraquat à la concentration de 1000 g/litre dans un oeil ou 0,2 ml de paraquat à la concentration de 500 g/litre dans les deux yeux sont morts dans les 6 jours suivants (Sinow & Wei, 1973).

L'application aux diverses concentrations, tant au niveau de la conjonctive qu'à celui de la peau, a déterminé une intoxication générale (Sinow & Wei, 1973; Clark et al., 1966;

Bainova, 1969b; Kimbrough & Gaines, 1970; Makovskii, 1972; McElligott, 1972), des lésions pulmonaires, rénales et hépatiques et la mort.

7.1.5 Autres systèmes et appareils

Aucun effet fonctionnel, histologique ou biochimique spécifique n'a été signalé dans les autres systèmes ou appareils au niveau desquels on a étudié l'action du paraquat; c'est un fait d'importance primordiale pour l'évaluation de la toxicité de cet herbicide. L'administration de doses létales à des rats a été suivie de l'apparition de symptômes témoignant de perturbations neurologiques - une baisse de l'activité motrice, un manque de coordination, une ataxie et une parésie des pattes arrières (Smith et al., 1973). On a également noté, en association avec des doses létales ou sublétales, une atteinte du myocarde (Tsutsui et al., 1974), une anémie hémolytique (Bainova, 1969a), une élévation de l'hémosidérine splénique (Bainova et al., 1972) et une augmentation de la concentration plasmatique des corticoïdes (Rose et al., 1974b).

7.1.6 Effets sur la reproduction, embryotoxicité et tératogénicité

7.1.6.1 Effets sur la reproduction

Certaines altérations histologiques au niveau des testicules ont été signalées dans quelques études consacrées à la toxicité du paraquat. Butler & Kleinerman (1971) ont observé des cellules polynucléaires géantes dans les tubes séminifères de lapin. Après avoir administré pendant 60 jours du paraquat par voie orale à des rats mâles, à raison de 4 mg/kg de poids corporel, l'examen des testicules n'a révélé aucune différence significative en ce qui concerne le nombre ou la mobilité des spermatozoïdes et l'étude d'homogénats de testicule à la recherche d'anomalies biochimiques au niveau de certaines enzymes a donné des résultats négatifs. L'activité histo-enzymatique de la lactico-déshydrogénase, de la succinate-déshydrogénase, de la DPN-diaphorase, de la phosphatase alcaline et de la phosphatase acide n'était pas différente chez les animaux traités et chez les témoins et l'examen histologique des cellules des tubes séminifères n'a révélé aucune anomalie quantitative ni qualitative.

Une étude de reproduction sur 3 générations a été effectuée sur des rats exposés au paraquat par incorporation de l'ion dans leur nourriture à raison de 100 mg/kg (FAO/OMS, 1973). Aucune anomalie appréciable n'a été constatée en ce qui concerne la fécondité, la fertilité, la morbidité ou la mortalité néonatales, ni aucun signe de gonadotoxicité ou

d'atteinte structurale ou fonctionnelle. Chez les rejetons des animaux exposés, la fonction pulmonaire était normale.

Clegg (1979) a publié une mise au point sur les études de cancérogénicité et de reproduction effectuées dans le cadre de la sécurité d'emploi des pesticides.

7.1.6.2 Embryotoxicité et tératogénicité

L'administration orale ou intrapéritonéale de fortes doses de paraquat à des rattes et à des souris, à des époques diverses de la gestation, a exercé une action toxique appréciable sur ces femelles, comme en témoignait l'augmentation des taux de mortalité (Bainova & Vulcheva, 1974; Bus et al., 1975). L'examen des foetus dans les groupes les plus exposés a montré une baisse de poids foetal, un retard dans l'ossification des sternèbres et une augmentation du taux de résorption chez les souris, par suite de l'intoxication des femelles gravides. Le caractère minime des effets embryotoxiques semblait dû pour une part à la difficulté du passage transplacentaire, mise en évidence par la valeur relativement faible de la concentration du paraquat dans les tissus d'embryon par rapport aux tissus de la mère (Bus et al., 1975). L'absence d'action embryotoxique spécifique a également été observée et rapportée dans d'autres études portant sur des rats (Khera et al., 1968; Luty et al., 1978), des souris (Selyes et al., 1980) et des lapines (FAO/OMS, 1973).

Dans une étude sur la toxicité périnatale du paraquat, Bus & Gibson (1975) ont administré cet herbicide à des souris gravides, à partir du 8^e jour de la gestation, par incorporation du produit dans leur eau de boisson à raison de 50 ou de 100 mg/litre, le même traitement étant administré aux souriceaux jusqu'au 42^e jour suivant leur naissance. Ce traitement n'a pas modifié le taux de croissance post-natal mais le taux de mortalité chez les souris exposées à la concentration de 100 mg/litre a augmenté, atteignant 33% au cours des 7 premiers jours suivant la naissance. En outre, on a noté que le paraquat, à la même concentration, rendait les souriceaux nettement plus sensibles à l'action toxique de l'oxygène le 1^{er}, le 28^e et le 43^e jour après leur naissance.

7.1.7 Mutagénicité

On a constaté que le paraquat avait, dans divers systèmes d'épreuves in vitro et in vivo, une activité génotoxique minime, voire nulle. Dans des études où l'on a obtenu de faibles résultats positifs (Moody & Hassan, 1982; Parry, 1977, 1973; Tweats, 1975; Benigni et al., 1979; Bignami & Grebelli, 1979), il s'agissait uniquement d'études in vitro, la génotoxicité du paraquat s'accompagnant d'une cytotoxicité

élevée. La meilleure explication de ces résultats a été fournie par Moody & Hassan (1982) qui, en utilisant des systèmes bactériens d'épreuve (Salmonella typhimurium TA 98 et TA 100), ont montré que la mutagénicité du paraquat était médiatisée par la formation de superoxyde. Pourtant, d'autres chercheurs (Andersen et al., 1972; Levin et al., 1982) n'ont observé aucune activité mutagène dans des systèmes bactériens d'épreuve. En outre, le paraquat ne s'est pas montré mutagène vis-à-vis des leucocytes humains, de même que lors d'épreuves cytogénétiques in vivo sur de la moelle de souris (Selyes & Paldy, 1978) et dans des épreuves de létalité dominantes, également sur des souris (Pasi et al., 1974; Anderson et al., 1976).

7.1.8 Cancérogénicité

Une étude de cancérogénicité a été exécutée sur des souris à qui l'on a donné à manger pendant 80 semaines une nourriture contenant du paraquat à raison de 25, 50 et 75 mg/kg par jour (FAO/OMS, 1973). La prise de poids a été ralentie chez certains animaux recevant du paraquat mais les animaux qui sont morts au cours de l'étude ont succombé à une affection respiratoire. L'examen clinique et histopathologique a montré que le paraquat n'était pas tumorigène chez la souris.

Des rats à qui l'on a fait boire pendant deux ans une eau contenant du paraquat à raison de 1,3 ou de 2,6 mg/litre n'ont manifesté aucune altération histopathologique au niveau du poumon, du foie, du rein et du myocarde. Les lésions pulmonaires étaient en rapport avec la dose; on a noté une inflammation, une atélectasie, une prolifération réactionnelle de l'épithélium, une fibrose pulmonaire et une adénomatosé pulmonaire, mais aucun signe de croissance tumorale ni d'atypie (Bainova & Vulcheva, 1977). Aucune augmentation de l'incidence des tumeurs n'a non plus été signalée dans une étude de deux ans portant sur des rats qui recevaient des aliments contenant du paraquat à la concentration maximale de 250 mg/kg (soit 12,5 mg/kg de poids corporel par jour) (FAO/OMS, 1971).

Bainova & Vulcheva (1977) n'ont décelé aucun signe de tumorigénicité lors d'une étude de deux ans sur des rats à qui l'on donnait à boire une eau contenant du paraquat à raison de 1,3 ou de 2,6 mg/litre (Tableau 11).

Alors qu'ils étudiaient la cancérogénicité de l'uréthane chez les souris, Bojan et al. (1978) ont également essayé d'évaluer l'influence du paraquat sur les tumeurs pulmonaires induites par l'uréthane. Les résultats de cette étude ne semblent pas intéressants pour évaluer l'action cancérogène éventuelle du paraquat.

7.2 Effets sur les animaux d'élevage

Les effets du paraquat sur les animaux d'élevage ont été étudiés à la section 4.3.5. La DL₅₀ a été établie pour la poule, la dinde, la vache et le mouton (Howe & Wright, 1965; Clark et al., 1966; Smalley, 1973). Les doses massives ont entraîné chez ces animaux des convulsions, des troubles neurologiques puis la mort, consécutive à une défaillance respiratoire.

Les animaux domestiques peuvent ingérer du paraquat quand ils paissent dans des champs où cet herbicide a été directement pulvérisé ou entraîné par dérive aérienne, lorsqu'ils boivent de l'eau contaminée par du paraquat utilisé comme herbicide aquatique ou qu'ils se nourrissent de végétaux traités au paraquat. Aucun effet indésirable n'a été observé chez des moutons et des veaux qui ont eu à boire pendant 1 mois de l'eau contenant du paraquat à des concentrations atteignant 20 mg/litre (Howe & Wright, 1965; Calderbank, 1972), tandis que, chez une vache à qui l'on avait administré les 2/3 de la DL₅₀ de ¹⁴C-paraquat, la concentration de ce produit dans le lait de l'animal n'a pas dépassé 0,1 mg/litre. Des essais pratiques ont montré que les bovins ne souffraient d'aucun effet toxique lorsqu'ils étaient lâchés dans un pâturage après pulvérisation de paraquat à la dose de 0,45 kg/ha. La même expérience a révélé chez des chevaux la présence de lésions locales au niveau de la bouche et l'intensification des sécrétions muqueuses dans la même situation (Calderbank et al., 1968). Les risques courus par les animaux mis à paître après pulvérisation de paraquat dépendent de la densité du fourrage, de la dose d'herbicide et de la durée écoulée depuis la pulvérisation.

Dans des pâturages où l'on avait pulvérisé du paraquat à raison de 200-400 mg/kg, on a pu faire paître du bétail sans effet nocif apparent, et aucun résidu d'insecticide n'a été décelé dans la viande ni dans le lait (Calderbank et al., 1968).

Toutefois, il convient de laisser tous les animaux domestiques à l'écart des zones qui viennent d'être traitées et de veiller, lorsqu'on traite des cultures par le paraquat, à ce que les résidus ne dépassent pas les concentrations maximales admises.

7.3 Relation dose-effet pour le paraquat

Les valeurs de la DL₅₀ du paraquat, en cas d'exposition ignée, sont indiquées pour diverses espèces aux Tableaux 12 et 3. Les études de toxicité aiguë relatives aux sels du paraquat (dichlorure, diméthylsulfate, diméthylphosphate)

Tableau 12. DL₅₀ (mg/kg de poids corporel) et CL₅₀ (mg/m³) du paraquat chez diverses espèces

Espèces/ sexe	DL ₅₀ par voie orale	DL ₅₀ par voie cutanée	CL ₅₀ par inhalation - aérosol respirable de paraquat
Rat	200 ^a		1 ^c
Rat (F)	100 ^e	90 ^e	10 ^f
Rat (M)	110 ^e	80 ^e	10 ^f
Rat	126 ⁱ	350 ^g	6 ^g
Souris		62 ^d	
Lapin		500 ^a	
Lapin		236 ^b	
Lapin		240 ^h	
Cobaye	40 - 80 ^a		
Cobaye (M)	30 ^b		
Cobaye	22 ⁱ		
Cobaye	42 ^g	319 ^g	4 ^g
Singe	50 ⁱ		
Chat	40 - 50 ^a		
Chat (F)	35 ^b		
Poule	300 - 380 ^a		
Poule	262 ^b		
Dinde	250 - 280 ^j	environ 375 ^j	
Vache	50 - 75 ^a		
Mouton	50 - 75 ^a		

- ^a Howe & Wright (1965).
^b Clark et al. (1966).
^c Gage (1968).
^d Bainova (1971).
^e Kimbrough & Gaines (1970).
^f Bainova & Vulcheva (1972).
^g Makovskii (1972).
^h McElligott (1972).
ⁱ Murray & Gibson (1972).
^j Smalley (1973).

n'ont révélé aucune différence appréciable entre la DL₅₀ par voie orale et par voie intrapéritonéale chez le rat (Clark et al., 1966; Makovskii, 1972).

Tableau 13. DL₅₀ du paraquat (mg/kg de poids corporel)
après administration par voie parentérale

Espèces/ sexe	Voie sous-cutanée	Voie intrapéritonéale	Voie intraveineuse
Rat (F)		19 ^a	
Rat	22 ^b		
Souris		30 ^c	50 ^d
Cobaye (F)		3 ^a	
Cobaye	5 ^b		
Dinde		100 ^e	20 ^e

- ^a Clark et al. (1966).
- ^b Makovskii (1972).
- ^c Smalley (1973).
- ^d Ecker et al. (1975).
- ^e Bus et al. (1975).

Aucune différence significative n'a été notée entre les mesures de la DL₅₀ par voie orale pour la même espèce mais dans différents laboratoires, tandis que la DL₅₀ orale aiguë varie selon les espèces étudiées.

Les effets d'une exposition répétée au paraquat sont résumés au Tableau 11. On a administré du paraquat, par voie orale ou par incorporation à leur nourriture, à des rats, des souris, des cobayes et des chiens. Apparemment, les cobayes étaient extrêmement sensibles (Makovskii, 1972). D'après Kimbrough & Gaines (1970), Makovskii (1972) ainsi que Bainova (1975), l'herbicide exerce une action toxique cumulative modérée. Lors de la Réunion conjointe FAO/OMS (1976), la dose sans effet nocif décelable a été fixée à 1,5 mg/kg de poids corporel par jour pour le rat et à 1,25 mg/kg de poids corporel par jour pour le chien. Comme on le voit au Tableau 11, des effets ont été notés à des doses plus faibles dans d'autres études.

Le cobaye, le singe, les bovins et l'homme sont plus sensibles au paraquat par voie gastro-intestinale, tandis que l'inverse est vrai pour le rat et les oiseaux.

7.4 Méthodes pour abaisser la toxicité du paraquat

Elles ont été étudiées à l'occasion des normes visant à éviter les intoxications de l'homme par le paraquat. Clark (1971) a montré que la bentonite et la terre de Fuller fixent convenablement le paraquat administré par voie orale ou en empêchent l'absorption au niveau des voies digestives. Staiff et al. (1973) ont signalé que l'Amerlite avait une forte capacité d'absorption. Smith et al. (1974) ont montré que la concentration plasmatique du paraquat était considérablement abaissée après l'administration simultanée à des rats de purgatifs et de bentonite en suspension; ces animaux ont survécu à une dose qui tuait normalement 90-100% des rats. La capacité d'absorption de six produits a été étudiée par Okonek et al. (1982) qui ont montré que le charbon actif était le plus efficace à cet égard chez des rats ayant ingéré du paraquat.

Une autre façon de diminuer l'absorption du paraquat consiste à introduire un émétique dans les formulations concentrées. Kawai et al. (1980) ont étudié la protection ainsi assurée chez des chiens, mâles et femelles, à jeun ou non à qui ils ont administré du paraquat contenant un émétique. La quantité de paraquat éliminée par vomissements représentait 61-86% de la dose administrée par voie orale. Dans le groupe à qui l'on a administré du paraquat sans additif, la concentration sanguine de l'herbicide s'élevait en moyenne à 44 mg/litre, tandis qu'en cas d'addition d'un émétique, elle était de 0,26 mg/litre.

7.5 Relation entre l'âge, le sexe et la toxicité

Rien ne prouve que le paraquat soit plus toxique pour l'un des deux sexes chez les animaux d'expérience adultes (section 7.3). De jeunes rats ont manifesté une plus grande résistance que des rats plus âgés et certains auteurs ont établi un parallèle entre ce phénomène et la résistance des jeunes rats à la toxicité de l'oxygène. Smith & Rose (1977b) ont constaté une surmortalité cumulative, à hauteur de 40%, chez des rats pesant 180 g par rapport à d'autres rats pesant 50 g, après administration par voie orale de paraquat à la dose de 680 μ mol/kg de poids corporel. D'après Smith & Rose (1977b), cette différence de toxicité du paraquat s'explique par la fonction rénale, qui n'est pas identique chez le rat jeune et le rat adulte.

8. EFFETS SUR L'HOMME

8.1 Intoxications accidentelles ou volontaires

8.1.1 Observations

Les premiers cas de mortalité consécutifs à une intoxication aiguë par le paraquat se sont produits en 1964 et ont été rapportés en 1966 (Bullivant, 1966). En 1977, on avait signalé 600 décès résultant de l'ingestion, accidentelle ou volontaire, de paraquat. Le nombre de cas d'intoxication accidentelle est relativement faible par rapport au nombre de tentatives de suicide. Vu que les conditions imposées ou la pratique suivie pour la notification des cas d'intoxication sont différentes dans les nombreux pays où l'on utilise du paraquat, il est difficile, voire impossible, de cerner l'ampleur du problème. Quelques rapports représentatifs sur des intoxications aiguës par le paraquat sont résumés au Tableau 14.

Les cas les plus anciens d'intoxication étaient accidentels pour la plupart (Fennelly et al., 1968; Matthew et al., 1968; Masterson & Roche, 1970; Malone et al., 1971). Ces cas semblent avoir pour principale origine l'habitude de transvaser des formulations liquides dans de petits récipients non marqués ou incorrectement marqués, par exemple des bouteilles de bière, de vin ou de soda.

Depuis quelques années, on observe une proportion accrue d'intoxications suicidaires (Fletcher, 1975; Carson & Carson, 1976; Fitzgerald et al., 1978a; Bramley & Hart, 1983). Cette progression des intoxications volontaires par rapport aux intoxications accidentelles se reflète également dans le plus grand pourcentage de cas mortels, la plus courte durée de survie et la présence de concentrations plus élevées dans les tissus et les liquides organiques (Connolly et al., 1975; McGeown, 1975; Park et al., 1975; Carson & Carson, 1976; Howard, 1979a; Sugaya et al., 1980; Bismuth et al., 1982).

Si, dans leur très grande majorité, les cas d'intoxication sont consécutifs à l'ingestion du produit, on a signalé un petit nombre de cas mortels à la suite d'une intoxication accidentelle par voie cutanée à l'occasion de l'emploi de concentrés liquides (200 g/litre) pour tuer les poux du corps (Ongom et al., 1974; Binns, 1976). Quelques autres cas, mortels ou non, ont été rapportés à la suite d'une contamination de la peau (McDonagh & Martin, 1970; Kimura et al., 1980).

Tableau 14. Observations d'intoxications aiguës par le paraquat, accidentelles ou volontaires

	Nombre de cas	Cas mortels	Cas non mortels	Taux de létalité	Références
19		12	7	63%	Malone et al. (1971)
24	3 cas accidentels 19 tentatives de suicide 2 homicides	10	14	42%	Connolly et al. (1975)
25	10 cas accidentels	17	8	68%	McGeown (1975)
31	7 cas accidentels 21 tentatives de suicide 3 homicides	18	13	58%	Park et al. (1975).
33	7 cas accidentels 19 tentatives de suicide	26	7	79%	Carson & Carson (1976)
16		7	9	44%	Wright et al. (1978)
136	77 tentatives de suicide	92	44	68%	Fitzgerald et al. (1978)
10		10	0	100%	Natori et al. (1979)
188		59	119	37%	Higginbottom et al. (1979)
79		28	51	35%	Proudfoot et al. (1979)
68	68 tentatives de suicide	41	27	66%	Howard (1979)
6	6 tentatives de suicide	5	1	83%	Sugaya et al. (1980)
28	12 tentatives de suicide	17	11	61%	Bismuth et al. (1982)
262	95% d'intoxications volontaires	94 (36%)	168 (64%)	36%	Bramley & Hart (1983)

8.1.2 Distribution des cas d'intoxication par le paraquat

Des cas d'intoxication aiguë par le paraquat ont été signalés dans les pays suivants : République fédérale d'Allemagne (Grundies et al., 1971; Hofman & Frohberg, 1972; Fletcher, 1975; Fischer & Kahler, 1979), Angleterre, Irlande, Ecosse et Pays-Bas (Fletcher, 1975), Bulgarie (Mircev, 1976), Danemark (Pederson et al., 1981), Etats-Unis d'Amérique (Kimbrough, 1974; Dearden et al., 1978; Stephens et al., 1981), France (Faure et al., 1973; Gervais et al., 1975; Bismuth et al., 1982; Efthymiou, 1983), Hongrie (Farago et al., 1981), Pologne (Firlik, 1978), Suisse (Schlatter, 1976) et Yougoslavie (Vucinovic, 1978). Récemment, on a également signalé un certain nombre d'intoxications par le paraquat au Japon, principalement lors de tentatives de suicide (Takahashi et al., 1978; Natori et al., 1979; Tomura et al., 1979; Kimura et al., 1980; Matsumoto et al., 1981). Cette liste n'est nullement exhaustive; en fait, ces cas d'intoxication s'observent partout dans le monde.

8.1.3 Voies de pénétration

Le mode d'intoxication de loin le plus fréquent consiste dans l'ingestion de l'herbicide. En Israël, on a signalé un cas inhabituel d'injection sous-cutanée de 1 ml de paraquat par un agriculteur saisi de folie (Almog & Tal, 1967). Des cas d'intoxication cutanée ont été signalés à la section 8.1.1. Aucun décès consécutif à l'inhalation du produit n'a été observé.

8.1.4 Formulations

Les noms de spécialités du paraquat sont énumérés au Tableau 3. Les formulations liquides concentrées sont responsables d'un plus grand nombre d'intoxications (également plus sévères) que les granulés, moins riches en paraquat (McGeown, 1975; Park et al., 1975; Fitzgerald & Barnville, 1978; Wright et al., 1978; Higginbottom et al., 1979; Howard, 1979a).

8.1.5 Dose

On considère que la dose létale minimale de paraquat est de l'ordre de 35 mg/kg de poids corporel pour l'homme (Pederson et al., 1981; Bismuth et al., 1982).

Les symptômes d'intoxication dépendent de la dose absorbée. Il est difficile d'estimer cette dose a posteriori car, bien souvent, les patients recrachent une partie du

concentré de paraquat ou sont atteints de vomissements abondants après avoir avalé l'herbicide. Certains patients ont apparemment survécu à l'ingestion de 50-100 ml de Gramoxone® (10-20 g de paraquat) tandis que d'autres ont succombé après avoir seulement avalé deux sachets de Weedol (2,5 g de paraquat) (Tableau 15).

Howard (1979) a établi la relation qui existe entre la dose ingérée, le temps écoulé entre l'ingestion du paraquat et la mise en route du traitement, et l'issue de 68 cas d'intoxications volontaires.

8.1.6 Observations cliniques et anatomo-pathologiques relatives à des cas mortels d'intoxication par le paraquat

Les cas d'intoxication mortelle peuvent être subdivisés comme suit :

- a) cas d'intoxication aiguë fulminante consécutive à l'absorption d'une dose massive entraînant une intoxication généralisée et la mort par l'association d'un oedème pulmonaire aigu, d'une oligurie, d'une insuffisance hépato-cellulaire et surrénale et de troubles biochimiques (mort survenant généralement dans un délai de 1-4 jours);
- b) cas d'intoxication moins massive avec apparition plus lente d'insuffisances organiques; le décès est consécutif à un oedème pulmonaire, à une médiastinite et à des complications du traitement (McGeown, 1975; Fitzgerald et al., 1978a);
- c) fibrose pulmonaire tardive (mort intervenant dans un délai de 4 jours à plusieurs semaines).

8.1.6.1 Appareil respiratoire

a) Données cliniques

Peu après l'ingestion de l'herbicide, on observe une douleur et un oedème au niveau de l'oropharynx suivis, dans un délai de quelques jours, d'exudation, d'ulcération et de desquamation des muqueuses, parfois avec formation de pseudomembranes, qui aboutissent dans certains cas à une desquamation complète de l'oropharynx et de l'oesophage (Malone et al., 1971). En cas d'intoxication grave, un oedème pulmonaire s'installe rapidement en entraînant une dégradation clinique et fonctionnelle suivie de la mort. Une intoxication moins intense, mais finalement mortelle, détermine une fibrose

Tableau 15. Rétablissement après une intoxication par le paraquat ayant entraîné un dysfonctionnement pulmonaire

Dose de paraquat	Principaux organes atteints	Observations	Références
50 ml	rein, foie, poumon	vomissements; douleurs d'estomac; altérations des paramètres urinaires et sériques	Grundies et al. (1971)
15 ml environ	poumon	nausées; lésions jugales; image thoracique : mauvaise aération pulmonaire au niveau de la base	Lloyd (1969)
10 ml environ	rein, poumon	oligurie; altération de la fonction rénale; râles basaux; image thoracique : petites effusions pleurales bilatérales, atélectasie limitée; altération de la fonction pulmonaire	Fisher et al. (1971)
dose non précisée	rein, foie, poumon	oligurie; altération des paramètres sériques et urinaires; légères anomalies de la fonction respiratoire	Fennelly et al. (1971)
30 ml environ	rein, foie, myocarde, poumon	nausées; oligurie; altération de l'EKG; image thoracique : agrandissement des empreintes vasculaires	Galloway & Petrie (1972)
paraquat en granulés	rein, foie, poumon	14 cas d'atteinte orale, rénale, pulmonaire ou hépatique bénigne	Fitzgerald & Barnville (1978)
50 ml	rein, foie, poumon	vomissements; diarrhées; douleurs abdominales; altération des paramètres sériques et urinaires; dyspnée avec baisse de la capacité vitale forcée; image thoracique : altérations périvasculaires étendues	Rose (1980)

pulmonaire évolutive en quelques jours à plusieurs semaines, accompagnée d'une dyspnée de plus en plus sévère et d'une défaillance pulmonaire par hypoxémie. Un oedème pulmonaire est possible par suite d'une surcharge liquidienne chez les patients atteints d'oligurie. Parfois on observe une médiastinite et un pneumothorax (Dearden et al., 1978; Kimura et al., 1980).

Les épreuves de la fonction pulmonaire reflètent la pathologie sous-jacente - hypoxémie, réduction des volumes pulmonaires, valeur élevée du gradient artério-alvéolaire d'oxygène et altération des échanges gazeux (Cooke et al., 1973; Higginbottom et al., 1979). Parfois, la radiographie du thorax montre un oedème pulmonaire bilatéral, des opacités pulmonaires par coalescence et, ultérieurement, des altérations consécutives caractérisant la fibrose pulmonaire (Davidson & McPherson, 1972).

b) Anatomo-pathologie

A l'autopsie, les poumons ne sont pas normalement collabés et la cavité pleurale contient une petite quantité de liquide. Dans les cas de fibrose pulmonaire, les poumons sont lourds, fermes, de couleur violet sombre et de consistance caoutchouteuse. On observe des zones de condensation et une baisse de l'aération essentiellement au niveau des bases. Un emphysème et une atélectasie sont fréquents.

Les études histologiques après biopsie pulmonaire ou nécropsie, montrent un oedème pulmonaire, des hémorragies et une atélectasie dus à des infiltrations pulmonaires, une perte de cellules épithéliales au niveau des alvéoles et, à un stade ultérieur, une fibrose interstitielle et intra-alvéolaire (Smith & Heath, 1976).

Au cours des 7 premiers jours suivant l'intoxication d'un sujet par le paraquat, on a noté une perte de cellules épithéliales alvéolaires accompagnée d'altérations ou de la perte de pneumocytes I et II, une prolifération de fibroblastes et de cellules polymorphes, l'arrêt de la sécrétion de surfactant et l'épaississement des cloisons alvéolaires sous l'effet de la fibrose interstitielle (Toner et al., 1970). Ultérieurement (2-3 semaines), on a constaté une fibrose pulmonaire et des anomalies endothéliales. Dearden et al. (1978) ont publié une mise au point sur les résultats de l'étude histologique ou de l'étude au microscope électronique des poumons humains. Apparemment, la perméabilité capillaire est renforcée soit par la présence de vésicules qui forment des canaux transendothéliaux, soit par l'éclatement des cellules endothéliales.

8.1.6.2 Appareil rénal

Une insuffisance rénale aiguë entraînant une oligurie est fréquente en cas d'intoxication grave. Comme autres manifestations moins sévères, on peut citer une altération de la fonction rénale qui disparaît parfois avant que la fibrose pulmonaire évoluée (Beebejaun et al., 1971; Fisher et al., 1971; Fletcher, 1975; Natori et al., 1979; Grant et al., 1980). On peut aussi observer une protéinurie avec cylindres hyalins, globules rouges et globules blancs. Les lésions tubulaires se traduisent par une glycosurie, une aminoacidurie et une fuite excessive de phosphore, de sodium et d'acide urique (Vaziri et al., 1979).

A l'autopsie, on observe une hypertrophie des reins, de couleur pâle et de consistance molle, avec nécrose tubulaire étendue, tous signes évocateurs d'une atteinte toxique (Beebejaun et al., 1971). Parfois, on note une nécrose des tubes proximaux ainsi qu'une dilatation considérable des tubules distaux (Shuzui, 1980).

8.1.6.3 Appareil gastro-intestinal, foie et pancréas

Les premiers symptômes qui suivent l'ingestion de paraquat sont des nausées, des vomissements, des douleurs abdominales hautes et une diarrhée. La perforation de l'oesophage est rare (Ackrill et al., 1978; Natori et al., 1979).

L'ingestion massive de paraquat a déterminé des lésions hépatiques graves (Ward et al., 1976; Grant et al., 1980) accompagnées d'une acidose métabolique évolutive (Shuzui, 1980; Sugaya et al., 1980). On a décrit une dégénérescence graisseuse des hépatocytes de la région périportale et une nécrose cellulaire sporadique de la région centrale des lobules hépatiques (Matsumoto et al., 1980). Une cholestase et une inflammation portale sont possibles (Matsumoto et al., 1981). On a également observé un oedème, accompagné de dégénérescence ou de nécrose, des canaux biliaires, tant intra-qu'extra-hépatiques et de la vésicule biliaire (Mullick et al., 1981).

Après intoxication sévère par le paraquat, Takayama et al. (1978) ont observé une stase au niveau du canal pancréatique avec élévation de l'amylase sérique.

8.1.6.4 Appareil cardio-vasculaire

On a décrit quelques cas de myocardite toxique après ingestion de paraquat (Bullivant, 1966; Malone et al., 1971; Copland et al., 1974; Grant et al., 1980).

Takahashi et al. (1978) ont observé une nécrose fibrinoïde des petites artères au niveau du pancréas, du rein et du foie, 3-6 jours après ingestion.

8.1.6.5 Système nerveux central

L'ingestion de très fortes doses de paraquat a provoqué de l'anxiété, des convulsions, une ataxie et un affaiblissement de l'état de vigilance (Grant et al., 1980; Mukada et al., 1978). Une leuco-encéphalopathie hémorragique atteignait la totalité du système nerveux central, intéressant presque exclusivement la substance blanche. Des hémorragies et une démyélinisation focales s'observaient à différents stades, ainsi qu'une méningite hémorragique.

8.1.6.6 Surrénales

Une nécrose du cortex des surrénales peut contribuer à la mort en cas d'intoxication sévère par le paraquat, la gravité des lésions étant apparemment en rapport avec la dose (Nagy, 1970; McGeown, 1975; Fitzgerald et al., 1977a; Takahashi et al., 1978).

8.1.6.7 Grossesse

Une femme qui avait accidentellement avalé du paraquat à la 28^e semaine de grossesse (Fennelly et al., 1968) est morte 20 jours plus tard. L'examen anatomo-pathologique macroscopique n'a révélé aucune anomalie dans les organes fœtaux.

Au 7^e mois de sa grossesse, une femme a volontairement avalé environ 60 ml de paraquat technique (Takeuchi et al., 1980) et en a vomi environ la moitié. Une oligurie, un ictère et une toux productive se sont progressivement installés; les battements du cœur ont disparu chez le fœtus le 13^e jour, le fœtus mort étant expulsé le jour suivant. La mère a succombé le 17^e jour après l'intoxication. Les poumons du fœtus mort étaient remplis de liquide amniotique; pour suppléer à un apport d'oxygène insuffisant, le fœtus avait commencé à respirer in utero. Aucun symptôme d'intoxication par le paraquat n'a été noté dans son organisme.

Une observation publiée par Musson & Porter (1982) sur l'ingestion de paraquat par une femme enceinte de 20 semaines a confirmé que ce produit ne comporte pas de risque tératogène chez l'homme. La grossesse a pu se poursuivre après le traitement de la future mère. L'enfant a été suivi jusqu'à l'âge de 3 ans et a montré un état clinique satisfaisant avec des épreuves de laboratoire, un développement et un comportement normaux.

8.1.7 Rétablissement des suites d'une intoxication par le paraquat

Dans la plus importante série étudiée (68-188 cas) (Fitzgerald et al., 1978a; Higginbottom et al., 1979; Howard, 1979a; Proudfoot et al., 1979), on a noté des taux de survie allant de 32 à 65% (Tableau 14). Les facteurs qui régissent le rétablissement des suites d'une intoxication par le paraquat ont été étudiés par Fletcher (1975), McGeown (1975), Fitzgerald & Barnville (1978), Howard (1979a) ainsi que par Bismuth et al. (1982) et sont indiqués au Tableau 16.

Les victimes d'une intoxication par le paraquat qui échappent aux grandes complications pulmonaires se rétablissent en général complètement dans un délai de quelques semaines. Les manifestations rénales, gastro-intestinales et hépatiques disparaissent avec le retour à la normale (Fisher et al., 1971; Beebeejaun et al., 1971; Grundies et al., 1971; Galloways & Petrie, 1972).

De petites anomalies radiographiques et fonctionnelles pulmonaires sont possibles à titre transitoire et n'ont qu'un lien douteux avec les lésions pulmonaires déterminées par le paraquat. Certains patients ont pu se rétablir en dépit de graves anomalies pulmonaires (Tableau 15). Chez 5 survivants, Schlatter (1976) n'a signalé aucun signe de trouble pulmonaire résiduel. Fitzgerald et al. (1979a) ont suivi, pendant au moins un an, 13 sujets ayant survécu à une intoxication par le paraquat en vue de déterminer la fréquence des incapacités pulmonaires résiduelles. Sur 11 adultes, 5 (des non fumeurs dans tous les cas) ne montraient aucun signe clinique, radiologique ni fonctionnel de dysfonctionnement pulmonaire; les 4 autres (tous des fumeurs) ont été jugés normaux à l'examen clinique et à l'examen radiographique du thorax mais ils présentaient un léger déficit de la fonction pulmonaire, tandis que les 2 derniers étaient déjà atteints d'une incapacité respiratoire avant l'intoxication par le paraquat. Chez 1 patient seulement, on a observé de nouvelles infiltrations persistantes susceptibles d'être attribuées à des lésions pulmonaires définitives provoquées par l'herbicide. Aucune anomalie n'a été découverte chez les 2 enfants étudiés.

8.2 Exposition professionnelle

8.2.1 Etudes épidémiologiques et observations

8.2.1.1 Agents pulvérisateurs

Le paraquat est utilisé en agriculture depuis le début des années 60 et plusieurs enquêtes ont été consacrées aux agents

Tableau 16 Facteurs déterminant le rétablissement des suites d'une intoxication par le paraquat

N°	Facteur	Observations
1.	Voie de pénétration	La plupart des intoxications par le paraquat sont consécutives à l'ingestion du produit; cette dernière a des conséquences généralement moins graves quand elle intervient après un repas; la contamination cutanée par une formulation liquide concentrée est dangereuse; l'intoxication par inhalation est en général bénigne
2.	Dose	La dose est rarement connue mais, pour les survivants, elle est généralement inférieure à 6 g de paraquat qui sont fréquemment recrachés ou vomis après l'ingestion
3.	Intention	Des taux de mortalité élevés sont observés en cas de tentatives de suicide ou d'homicide; les survivants sont beaucoup plus nombreux en cas d'intoxication accidentelle
4.	Formulation ingérée	Le taux de mortalité est élevé après ingestion de liquide concentré; en majorité, les survivants s'étaient intoxiqués avec une formulation diluée ou granulaire
5.	Moment de l'instauration du traitement	Le traitement doit être mis en route dans les plus brefs délais; un retard supérieur à 2-5 h réduit les chances de survie; les patients hospitalisés plusieurs jours après avoir ingéré du paraquat ont fort peu de chances de se rétablir
6.	Diminution de l'absorption gastro-intestinale	Elle est fréquente en cas de vomissements, de l'emploi d'une substance émétique, d'un lavage d'estomac, de l'administration d'adsorbant (tel que de la terre de Fuller ou de la bentonite), à une ou plusieurs reprises, ou de diarrhée forcée; le traitement doit être instauré aussi vite que possible; un délai supérieur à 5 h nuit à la bonne élimination du paraquat; il faut veiller à éviter les complications (aspiration de terre de Fuller, perforation de l'oesophage)
7.	Concentration sanguine du paraquat	La Figure 6 (section 6.2.3) montre la valeur pronostique de la concentration plasmatique du paraquat
8.	Concentration urinaire du paraquat	Le rétablissement est improbable chez les sujets qui excrètent plus de 1 mg de paraquat par heure, 8 h ou plus après l'ingestion
9.	Fonction rénale	Les patients atteints de lésion rénale ou d'une insuffisance rénale sévère sont en général condamnés
10.	Diurèse forcée	A ne pas instituer en cas de lésions rénales accompagnées d'oligurie; des précautions s'imposent pendant les 24 h
11.	Hémodialyse	Importante quand une diurèse forcée est impossible à mettre en oeuvre

pulvérisateurs (Swan, 1969; Hearn & Kier, 1971; Makovskii, 1972; Staiff et al., 1975; Seiber & Woodrow, 1981; Howard, 1979b, 1980, 1982; Chester & Ward, 1981; Howard et al., 1981; Chester & Woollen, 1982; Wojcek et al., 1983). Certaines de ces études avaient pour objet l'évaluation clinique des effets nocifs éventuels, d'autres l'estimation de l'exposition par inhalation ou par voie cutanée. Certaines des études les plus récentes sont résumées au Tableau 17 qui permet notamment deux conclusions :

- a) la principale voie d'exposition au paraquat pour les travailleurs agricoles est la voie cutanée; l'exposition par voie respiratoire est négligeable.
- b) le cas d'exposition le plus grave (parmi les cas étudiés) a été associé à l'emploi d'un pulvérisateur à dos.

Tableau 17. Comparaison de l'exposition cutanée et de l'exposition par inhalation dans le cadre de diverses méthodes d'épandage

Méthodes d'épandage	Exposition cutanée (mg/h)	Exposition respiratoire (mg/n)
Pulvérisateur à main ^a	66 (12,1 - 169,8)	$(0,45 - 1,3) \cdot 10^{-3}$
Pulvérisateur monté sur véhicule ^b	0,4 (0,1 - 3,4)	$0 - 2 \cdot 10^{-3}$
Epandage aérien ^c		
a) baliseur*	0,1 - 2,4	$0 - 47 \cdot 10^{-3}$
b) pilote	0,5 - 0,1	$0 - 0,6 \cdot 10^{-3}$
c) ouvrier effectuant le mélange/chargement	0,18	$1,3 - 1,5 \cdot 10^{-3}$

^a D'après Chester & Woolen (1982)

^b D'après Staiff et al. (1975)

^c D'après Chester & Ward (1981)

* Ouvrier dirigeant les manoeuvres de l'aéronef à l'aide de fanions.

Dans les plantations d'hévéas, en Malaisie, il est probable que l'exposition est plus intense que dans la plupart des autres situations (Swan, 1969). La destruction des plantes adventices doit être conduite en permanence pendant 10 mois de l'année et l'herbicide est répandu par des ouvriers utilisant un pulvérisateur à dos pendant toute la durée du poste de travail, 6 jours par semaine. La température élevée, la forte humidité, ainsi que la faible protection apportée aux ouvriers par leurs vêtements légers renforcent le risque d'exposition cutanée. Des études ont été effectuées en vue d'estimer l'efficacité des mesures de protection, sur une équipe de 6 pulvérisateurs en 1965 et sur 4 équipes en 1967. Les intéressés ont pulvérisé pendant 12 semaines un produit dilué contenant du paraquat à la concentration de 0,5 g/litre. On a veillé au respect des règles d'hygiène individuelle. Chaque homme a subi un examen physique approfondi et des échantillons d'urine ont été prélevés avant le début des opérations de pulvérisation et une fois par semaine tout au long de l'étude. Des analyses ont été effectuées selon la méthode de Calderbank & Yuen (1965). Des clichés du thorax ont été réalisés avant le début de l'étude, ainsi qu'au bout de la 6^e et de la 12^e semaine.

Pendant les 2 études, on a procédé au total à 528 analyses d'urine. Du paraquat a été trouvé 131 fois, avec une concentration maximale de 0,32 mg/litre lors de la première étude et de 0,15 mg/litre lors de la seconde. La teneur moyenne des urines en paraquat était de 0,04 mg/litre pour l'étude de 1965 et de 0,006 mg/litre pour celle de 1967. Après l'arrêt des opérations de pulvérisation, ces valeurs ont régulièrement diminué, le paraquat devenant impossible à déceler au bout d'une semaine, à une exception près. La conclusion a été que l'exposition au paraquat ne comportait aucun danger.

Les deux études ont montré qu'environ la moitié des hommes concernés avaient été atteints d'une irritation cutanée et oculaire légère mais s'étaient rapidement rétablis à la suite de leur traitement. Deux cas de dermatite scrotale ont été observés chez des ouvriers qui portaient des pantalons constamment imbibés de solution pour pulvérisation. On a en outre noté deux cas d'épistaxis. Tous les clichés du thorax étaient normaux.

Hearn & Keir (1971) ont mené pendant plusieurs années une étude sur 296 ouvriers d'une plantation de canne à sucre, à la Trinité. Cette enquête a montré que la contamination massive par le paraquat, à la concentration de 1-2 g/litre, provoque des lésions au niveau des ongles, allant d'un changement local de couleur à la chute des ongles. La distribution caractéristique des lésions - affectant l'index, le médium et l'annulaire de la main utilisée par l'ouvrier - ont conduit à incriminer des fuites du pulvérisateur à dos et un manque

d'hygiène personnelle. A part deux cas de dermatite de contact des mains, aucune irritation n'a été signalée au niveau cutané, oculaire ou nasal, et aucun effet général n'a non plus été constaté.

Des données comparables ont été recueillies par Makovskii (1972) qui a étudié, à la saison chaude, plusieurs groupes de travailleurs pulvérisant du paraquat comme herbicide et desséchant dans des champs de coton. Ces ouvriers étaient exposés à un aérosol contenant 0,13-0,55 mg de paraquat par mètre cube d'air. L'exposition cutanée était faible, avec une quantité de paraquat ne dépassant pas 0,05-0,08 mg sur les mains et le visage. Les ouvriers concernés ne se sont plaints d'aucun symptôme et leur examen clinique ainsi que les épreuves complémentaires n'ont pas fait apparaître d'écart significatif par rapport aux sujets appariés d'un groupe témoin.

Aux Etats-Unis d'Amérique (Staiff et al., 1975), on a étudié l'exposition du personnel chargé de faire fonctionner des pulvérisateurs montés sur tracteur dans des vergers. On utilisait environ 4,6 litres de paraquat en concentré liquide (291 g/litre) mis en solution dans 935 litres d'eau à l'heure. En outre, on a étudié l'exposition de volontaires qui se servaient de bombes d'aérosol contenant une solution de paraquat (4,4 g/litre) pour le traitement des cours et des jardins. La contamination cutanée a été mesurée en fixant sur le corps ou les vêtements des intéressés un tampon adsorbant de cellulose et en leur demandant de se rincer les mains dans de l'eau contenue dans un sac en polyéthylène. Les cartouches filtrantes des masques portés par les sujets étudiés contenaient des filtres spéciaux.

Au total, on a recueilli pendant et après les opérations de pulvérisation 230 tampons permettant de mesurer l'exposition cutanée et respiratoire, 95 échantillons d'eau de rinçage et 130 échantillons d'urine. Tous ces prélèvements ont été analysés. Ils correspondaient au total à 35 situations différentes pour l'épandage de l'herbicide. L'exposition des ouvriers employés dans les champs allait d'environ 0,40 mg/h (exposition cutanée) à moins de 0,001 mg/h (inhalation). Dans le cas des personnes ayant pulvérisé le produit dans des cours ou des jardins, l'exposition allait de 0,29 mg/h (exposition cutanée) à moins de 0,001 mg/h (inhalation).

Dans la quasi-totalité des cas, l'exposition cutanée concernait les mains. Les quantités de paraquat inhalées étaient généralement inférieures au seuil de sensibilité de la méthode d'analyse employée. Aucune quantité mesurable de paraquat n'a été trouvée dans les échantillons d'urine (seuil de détection : 0,02 mg/litre). Cette étude a confirmé l'innocuité générale du paraquat quand il est correctement utilisé.

On a également étudié les dangers potentiels à long terme associés à l'emploi de cet herbicide. Howard et al. (1981) ont étudié l'état de santé de 27 pulvérisateurs exposés au paraquat de nombreux mois chaque année depuis, en moyenne, 5,3 ans et ils ont effectué une comparaison avec deux groupes témoins de sujets non exposés comprenant l'un 23 ouvriers d'usine, l'autre 24 ouvriers employés à des travaux divers. On a observé quelques lésions cutanées explicables par une mauvaise technique de pulvérisation et un cas de lésion oculaire. Les ouvriers ont subi un examen clinique complet et des épreuves de la fonction pulmonaire, hépatique et rénale. Aucune différence significative n'a été constatée entre les divers groupes, quel que soit le paramètre en cause, de sorte que les auteurs ont conclu que l'utilisation prolongée du paraquat ne semblait pas avoir d'effet nocif sur la santé.

Une formulation de paraquat (240 g/litre) diluée dans 300 fois son volume d'eau a été pulvérisée pendant 2 h sur un sol recouvert de mauvaises herbes (Kawai & Yoshida, 1981). Aucune irritation oculaire ni cutanée n'a été signalée. L'urine des ouvriers, qui portaient des masques de gaze, contenait 1,4-2,7 µg de paraquat 24 h après la pulvérisation de l'herbicide. Chez des ouvriers équipés d'un masque à haute performance, aucune trace de paraquat n'a été trouvée dans les urines. Lors des opérations de pulvérisation, l'aérosol de paraquat contenait 11-33 µg d'herbicide par mètre cube d'air. L'exposition cutanée totale était de l'ordre de 0,22 mg. Les auteurs ont étudié l'intérêt d'un équipement protecteur visant à réduire les contacts de la peau avec le paraquat et à éviter l'inhalation d'aérosols.

Des estimations quantitatives de l'exposition par voie cutanée ou respiratoire ont été effectuées pour 26 ouvriers employés dans des plantations, en Malaisie (Chester & Woollen, 1982). On a constaté que l'exposition cutanée moyenne correspondait à 1,1 mg/kg de poids corporel par heure. L'exposition totale individuelle représentait au maximum l'équivalent de 2,8 mg/kg de poids corporel par heure tandis que l'exposition respiratoire moyenne était de 0,24-0,97 µg de paraquat par mètre cube d'air. Les ouvriers employés au transport ou à la pulvérisation du paraquat étaient exposés, au maximum, à 1% de la valeur-seuil fixée par le paraquat respirable, laquelle est de 0,1 mg/m³. La concentration urinaire du paraquat était généralement inférieure à 0,05 mg/litre.

En Thaïlande, une étude a été effectuée sur un groupe de 14 ouvriers se servant de pulvérisateurs à dos de grand volume, de type classique, et d'épandeurs de faible volume à disques rotatifs fonctionnant respectivement à la concentration (en ion paraquat) de 1,5 et de 20 g/litre (Howard, 1982). On a observé une irritation de la peau, au niveau des zones non protégées, qui était intense chez les ouvriers

utilisant le produit concentré (brûlures caustiques au niveau des pieds). Dans les deux cas, la concentration urinaire du paraquat 14 jours après les travaux de pulvérisation était notablement plus élevée (10,21-0,73 mg/litre) chez les sujets non protégés et l'on a observé une évolution en hausse de cette concentration au fur et à mesure de l'étude. Aucun signe de toxicité générale n'a été constaté chez les pulvérisateurs lors d'un examen clinique et radiologique effectué une semaine après la fin des travaux. L'auteur a conclu que la concentration de la solution pour pulvérisation ne doit pas dépasser 5 g d'ion paraquat par litre dans le cas d'un équipement à main.

A la suite de pulvérisation de paraquat dans des cultures de tomates, aux Etats-Unis d'Amérique, on a montré que l'exposition totale du corps était de 168,59 mg par heure (Wojeck et al., 1983). L'utilisation de tracteurs à cabine fermée ou d'un tracteur à garde au sol importante ramenait l'exposition totale du corps au paraquat à 26,91 ou à 18,38 mg/h respectivement. L'exposition du corps entier chez des ouvriers pulvérisant du paraquat dans deux plantations d'agrumes au moyen d'un appareil tracté était proportionnelle à la concentration du paraquat dans la citerne (on utilisait dans ces plantations des dilutions de paraquat égales à 1,1 et à 0,7 g/litre); à ces deux concentrations respectives, l'exposition a été évaluée à 28,50 et 12,16 mg/h. Dans toutes les situations étudiées, l'exposition par voie respiratoire représentait constamment une faible fraction (moins de 0,1%) de l'exposition du corps entier. L'exposition se faisait principalement par voie cutanée.

8.2.1.2 Ouvriers préparant les formulations

Des groupes d'ouvriers exposés lors de la fabrication de formulations ont été étudiés par Howard (1979b). Le premier groupe, en Angleterre, comprenait 18 ouvriers exposés à des formulations de paraquat liquide ou en poudre depuis 5 ans en moyenne, à raison de 37,5 h par semaine. Le second groupe, en Malaisie, comprenait également 18 sujets de sexe masculin exposés à des formulations liquides concentrées depuis 2,3 ans en moyenne, à raison de 42 h par semaine. Les vêtements de ces ouvriers leur assuraient une protection partielle. Pourtant, en Malaisie, les intéressés ne portaient ni gants, ni tablier en caoutchouc, ni lunettes. Les dossiers médicaux et les examens dermatologiques ont révélé des éruptions cutanées aiguës, une lésion des ongles, un épistaxis, une blépharite et un retard à la cicatrisation chez 12-66% de ces travailleurs. Des effets caustiques à terme ont souvent été observés dans le groupe de Malaisie où le souci de la sécurité et de l'hygiène était moins poussé. L'examen clinique n'a

révélé aucun signe de dermatite de contact chronique, d'hyperkératose ou d'eczéma.

8.2.2 Cas d'intoxication professionnelle et effets caustiques locaux

Hayes & Vaughan (1977) ont recensé les cas de mortalités imputables aux pesticides aux Etats-Unis d'Amérique. De 1956 à 1973, aucun décès attribuable au paraquat n'a été enregistré dans l'agriculture; mais en 1974, 4 cas mortels ont été associés à cet herbicide, sans qu'on sache avec certitude s'il s'agissait de cas d'intoxication accidentelle, suicidaire ou professionnelle. Conso (1979) a rapporté 17 cas d'irritation cutanée et oculaire, sans épistaxis ni autre signe d'atteinte générale, chez des ouvriers exposés au paraquat en France. Bismuth et al. (1983) ont étudié quelques cas d'intoxication par le paraquat à la suite d'une contamination cutanée et d'une irritation oculaire.

D'après les observations dont on dispose, il semble que lorsque le produit est utilisé correctement et aux dilutions recommandées, il n'y a pas à craindre d'effets généraux consécutifs à une exposition par voie orale, par inhalation ou par voie cutanée. Une irritation cutanée et oculaire ne se produit que lorsqu'on néglige les mesures de protection.

Cependant, il faut insister sur la gravité des conséquences qui peuvent découler de négligences dans la manipulation du paraquat. Fitzgerald et al. (1978a) ont résumé les observations cliniques et les observations anatomopathologiques faites au sujet de 13 accidents provoqués par le paraquat chez des ouvriers agricoles, dont 6 ont trouvé la mort. Dans 5 de ces cas, le produit avait été avalé.

8.2.2.1 Ingestion

Il peut y avoir ingestion accidentelle de paraquat quand on transvase des concentrés liquides dans des récipients non marqués, à proximité des zones de travail (Kawatomi et al., 1979); les conséquences risquent d'être graves lorsque les opérateurs essaient de déboucher des conduites ou des buses de l'appareillage de pulvérisation en soufflant ou en aspirant. Sur les 6 cas mortels étudiés par Fitzgerald et al. (1978a), 3 étaient imputables à l'ingestion de Gramoxone® par l'opérateur qui avait aspiré le produit à la sortie d'un pulvérisateur. Dans un cas non mortel, l'ouvrier avait de même aspiré le produit au niveau d'une buse d'un appareil contenant du paraquat dilué; dans un autre cas, le manipulateur qui avait soufflé dans une buse, pour la nettoyer, s'en est tiré avec des signes d'intoxication mineurs. La projection sur le visage de solution diluée, par le vent, et la projection de

produit concentré dans la bouche expliquent probablement les signes observés au niveau de la bouche, de la langue et de la gorge. C'est parce qu'il avait fumé alors qu'il avait les mains souillées par du paraquat qu'un agriculteur a été atteint d'irritation oropharyngée, de nausées et d'asthénie (Mourin, 1967).

3.2.2.2 Absorption cutanée

Une intoxication cutanée aiguë par le paraquat a été décrite par Fitzgerald et al. (1978a). L'emploi d'un pulvérisateur qui fuyait, par un opérateur atteint d'une dermatite étendue grave, a probablement entraîné l'absorption mortelle de paraquat à travers la peau lésée. Jaros (1978) a décrit des cas de contamination du cou, du dos et des jambes chez un ouvrier utilisant un vieux pulvérisateur à dos qui fuyait pour épandre une solution concentrée de paraquat (50 au lieu de 5 g/litre). Après 4 h de travail, il s'est plaint d'une sensation de brûlure au cou et au scrotum. Lors de son hospitalisation, 6 jours plus tard, on a noté une toux et des troubles respiratoires. Trois jours plus tard, le patient succombait à une insuffisance rénale et respiratoire. L'auteur a insisté sur la nécessité de précautions dans la manipulation du paraquat. Jaros et al. (1978) ont étudié plusieurs autres cas d'intoxication par le paraquat survenus en Tchécoslovaquie lors de l'épandage de ce produit.

Des lésions cutanées graves, suivies de mort par insuffisance respiratoire, sont apparues chez une femme (Newhouse et al., 1978) 8 semaines après le contact initial avec cet herbicide. La dermatite toxique a commencé par des égratignures aux bras et aux jambes provoquées par les branches d'arbres fruitiers. L'intéressée avait souvent négligé de porter des vêtements protecteurs ou de prendre une douche après les pulvérisations. Au cours des 4 semaines qui ont précédé la première hospitalisation, elle a été atteinte d'ulcères et de troubles respiratoires associés à une anorexie. La peau lésée et égratignée était ainsi exposée au paraquat. Une radiographie pulmonaire et une biopsie à l'aiguille ont révélé des lésions pulmonaires. Dix-sept jours après sa sortie d'hôpital, sans qu'aucun diagnostic précis ait été posé, la patiente a de nouveau dû être hospitalisée et est morte 2 semaines plus tard des suites d'une insuffisance pulmonaire, hépatique et rénale évolutive. Plus récemment, Levin et al. (1979) ont décrit l'examen clinique et anatomopathologique d'un patient ayant succombé à une hypoxie après exposition cutanée répétée à du paraquat (28 g/litre) et à du diquat (29 g/litre) en dilution eau dans l'huile - contrairement à la pratique admise. L'ouvrier s'était servi d'un pulvérisateur qui fuyait. Un ulcère caractéristique est

apparu au point de contact avec le paraquat. En outre, on a observé des lésions pulmonaires. Waight & Wheather (1979) ont rapporté un cas mortel d'intoxication cutanée par le paraquat après contact prolongé avec une formulation concentrée qui fuyait d'un flacon porté dans poche revolver. Wohlfahrt (1982) a étudié les circonstances d'intoxications graves par le paraquat par suite de l'absorption cutanée du produit chez des ouvriers agricoles travaillant sous les tropiques. Trois accidents mortels ont suivi la contamination de la peau; l'une des victimes se servait du paraquat contre la gale et une autre contre les poux. Dans tous les cas, la peau était couverte de phlyctènes et ulcérée. Les patients ont succombé à une insuffisance respiratoire évolutive 4 à 7 jours après l'accident. Cependant, on a fait observer que chacun de ces 3 pulvérisateurs était porteur de lésions cutanées beaucoup plus graves que ce n'aurait été le cas s'ils avaient utilisé les dilutions habituelles et que, dans l'un des cas, la présence d'ulcérations à la bouche et à la gorge donnait à penser que le produit avait également été ingéré (Davies, 1982).

8.2.2.3 Effets locaux au niveau de la peau et des ongles

Le paraquat exerce des effets cutanés à retardement. Un bref contact avec des formulations liquides ainsi qu'une exposition répétée à des solutions diluées ont déterminé une irritation cutanée, une desquamation et, finalement, une nécrose au point de contact (Ongom et al., 1974; Binns, 1976; Newhouse et al., 1978; Waight & Wheather, 1979; Levin et al., 1979; Horiuchi et al., 1980). Des effets cutanés nocifs ont été rapportés (Howard, 1982) chez des ouvriers ayant pulvérisé du paraquat nu-pieds sans porter de vêtements protecteurs. La formation de phlyctènes et d'ulcères sur la peau était due à des contacts excessifs et à un manque d'hygiène personnelle. Horiuchi & Ando (1980) ont procédé à des tests au moyen d'un timbre cutané chez 60 sujets atteints d'une dermatite de contact due au Gramoxone®. Chez 8 patients (13,3%) on a constaté des réactions allergiques au test. Dans une autre enquête portant sur 52 sujets, 11 d'entre eux ont manifesté une réponse positive à un timbre cutané avec exposition à la lumière.

Des lésions aux ongles ont également été signalées après expositions fréquentes à du paraquat concentré lors de la fabrication de l'herbicide ou de la préparation des dilutions d'emploi (Samman & Johnston, 1969; Howard, 1979b). Le produit qui fuit des pulvérisateurs ne peut provoquer de lésions au niveau des ongles qu'en cas de contamination massive (Hearn & Keir, 1971). Un changement de couleur et un ramollissement de la base de l'ongle apparaissent, de façon asymétrique, en même temps qu'une infection qui persiste généralement une fois que

l'ongle est tombé; cependant, quelques mois après arrêt de l'exposition au paraquat, les ongles repoussent normalement.

8.2.2.4 Lésions oculaires

Plusieurs études ont montré que les projections de paraquat concentré dans l'oeil sont dangereuses (Swan, 1969; Schlatter, 1976; Howard, 1979b, 1980; Deveckova & Myalik, 1980). En plus d'une irritation oculaire et d'une blépharite, on observe parfois dans un délai de une semaine des lésions oculaires plus graves comme la destruction de la conjonctive, palpébrale et scléroticale et de l'épithélium cornéen (Cant & Lewis, 1968). On a également observé une uvéite antérieure. Joyce (1969) a rapporté un cas de nécrose conjonctivale après projection de paraquat dans les yeux à la suite d'une pulvérisation par temps venteux. Dans un second cas, une kératite évolutive s'accompagnait d'opacités cornéennes étendues. Des lésions conjonctivales graves ainsi qu'une kératite et une perte d'acuité visuelle ont été signalées chez 3 ouvriers par Watanabe et al. (1979) et chez un autre par Okawada et al. (1980). Les yeux avaient immédiatement été lavés à l'eau mais les lésions ont progressé et ont nécessité un traitement pendant plus de 3 semaines.

8.2.2.5 Inhalation

L'inhalation de gouttelettes lors de la pulvérisation du paraquat dans des conditions normales ne semble pas constituer un grave danger pour la santé (Howard, 1980), et ce type d'exposition professionnelle n'a comme seul effet connu qu'un épistaxis et une irritation nasale et laryngée (Swan, 1969; Howard, 1979b). Un équipement de pulvérisation de type classique ne produit qu'une faible fraction de gouttelettes "respirables", c'est-à-dire de diamètre inférieur à 5-7 μm , et l'analyse chimique d'aérosol de paraquat ou de matières particulaires prélevées dans des zones de travail montre qu'elles correspondent en général à une concentration nettement inférieure à la valeur-seuil. Pourtant, il existe quelques rapports (Malone et al., 1971; Mircev, 1976; Bismuth et al., 1982) qui font état d'effets nocifs à la suite d'une exposition par inhalation.

8.3 Utilisation de marijuana contaminée par le paraquat

Aux Etats-Unis d'Amérique, on a constaté que la marijuana sur laquelle on a pulvérisé du paraquat (pour essayer de détruire la plante) peut parfois être fournie aux toxicomanes. Des concentrations de paraquat atteignant 461 mg/kg

ont été signalées dans la marijuana (Liddle et al., 1980). On s'est à juste titre inquiété à l'idée que, chez les fumeurs, le contaminant risquait d'être plus dangereux que la marijuana elle-même. Les données disponibles ne permettent pas une conclusion tranchée. Cependant, on sait que le paraquat est pyrolysé à 300°C et l'on a montré (Smith, 1978) que dans des cigarettes de marijuana contaminées à la concentration de 1000 mg/kg (ce qui représente 1 mg en admettant que la cigarette pèse 1 g), la quantité de paraquat non pyrolysée, et par conséquent susceptible d'être inhalée, représentait seulement 0,26 µg. Dans ces conditions, la quantité de paraquat inhalée par un gros consommateur de marijuana contaminée n'est pas suffisante pour déterminer des lésions. En l'absence d'études toxicologiques approfondies, il n'est pas possible d'affirmer catégoriquement que tous les produits de pyrolyse du paraquat ne sont pas nocifs pour le poumon. Cependant, on ne connaît pas de cas de lésion confirmée attribuable à la consommation de marijuana contaminée.

8.4 Directives pour le traitement des intoxications par le paraquat

Deux mesures sont particulièrement importantes : la neutralisation immédiate du paraquat ingéré au moyen de terre de Fuller à 15%, de bentonite ou de charbon activé et l'élimination urgente du toxique en faisant vomir la victime ou, si possible, en procédant à un lavage d'estomac. L'urgence de ces mesures est telle que lorsque le transport de la victime à l'hôpital risque de retarder l'instauration du traitement d'au moins 1 heure, il faut parfois le confier à du personnel paramédical, infirmière ou autre. Le délai ne doit en aucun cas dépasser 4-5 h. De plus, la terre de Fuller doit être administrée en même temps qu'un purgatif énergique, par exemple du sulfate de magnésium, ou du mannitol.

L'hospitalisation est indispensable, soit immédiatement, soit après l'administration de premiers soins.

Chez une personne qui a avalé une dose létale, le principal facteur qui conditionne la survie est la mise en route précoce du traitement.

Selon les moyens locaux, les patients admis à l'hôpital après le traitement initial reçoivent un traitement complémentaire visant à neutraliser le paraquat dans les voies digestives (terre de Fuller, bentonite, charbon actif) ou à en assurer l'excrétion (purgatifs, mannitol à 10%, lavement). En outre, on peut tenter d'éliminer le paraquat absorbé de la circulation (hémoperfusion, hémodialyse) ou d'en faciliter l'excrétion par le rein (diurèse forcée).

Dans les centres où l'on dispose de moyens d'analyse, le dosage du paraquat dans les urines ou, ce qui est l'idéal,

dans le plasma peut orienter l'intensité du traitement ou permettre d'établir le pronostic.

De nombreux traitements, tels que l'emploi des corticoïdes, un traitement immuno-dépresseur, l'administration de vitamines, de bêta-bloquants ou d'agents alkylants, d'alphatocophérol, de superoxyde-dismutase et/ou de glutathionperoxydase (Autor, 1974, 1977) se sont révélés à peu près sans intérêt dans les cas d'intoxication humaine par le paraquat (Fletcher, 1975; Fairshter et al., 1976; Schlatter, 1976; Brown et al., 1981; Bismuth et al., 1982). Une oxygénothérapie est à éviter sauf pour le confort du patient.

On notera que, comme c'est le cas pour la grande majorité des produits chimiques, il n'existe pas d'antidote spécifique.

Des précautions s'imposent dans la mise en oeuvre de la plupart de ces traitements car il existe un risque de complications graves : une perforation de l'oesophage en cas de tubage gastrique, une sérieuse perturbation du chimisme sanguin lorsqu'on détermine une diarrhée intense et une surcharge liquidienne en cas de diurèse forcée (McGeown, 1975).

Malgré cet arsenal de méthodes, les unes simples, les autres complexes, le traitement des intoxications par le paraquat est extrêmement décevant et le taux de mortalité reste élevé.

En cas de contaminations oculaire et cutanée, il faut procéder d'urgence à un lavage abondant à l'eau (courante de préférence) et le poursuivre au moins 10 min (ce délai étant contrôlé sur une montre). Un traitement médical est indispensable chaque fois que les yeux sont atteints. En cas de contamination cutanée par un produit concentré ou de contamination massive et/ou prolongée par un produit dilué (particulièrement lorsqu'on observe des signes d'irritation cutanée), le patient doit être dirigé sur un hôpital en vue du traitement de l'intoxication générale.

9. EVALUATION DES DANGERS POUR LA SANTE DE L'HOMME ET DES EFFETS SUR L'ENVIRONNEMENT

9.1 Exposition

Introduction

Le paraquat est un herbicide de contact ou un produit desséchant qui est employé en agriculture pour détruire les plantes adventices dans diverses situations. Il est utilisé sous forme de pulvérisation aqueuse de sorte qu'une exposition humaine est possible par suite de la présence du produit dans l'air, sur les plantes, dans le sol ou dans l'eau.

Dégradation du paraquat

Une dégradation photochimique intervient lorsque les plantes traitées par le paraquat sont exposées à la lumière normale du jour et elle se poursuit lorsque les plantes sont mortes (section 4.1.1). Les produits formés ont été identifiés et l'on a constaté qu'ils étaient peu toxiques. Une dégradation a également lieu à la surface du sol sous l'action des ultraviolets mais la photodécomposition du paraquat dans le sol est négligeable par comparaison avec l'adsorption du produit sur les particules argileuses. Les micro-organismes dégradent rapidement le paraquat libre tandis que la dégradation chimique du paraquat adsorbé est relativement lente.

Sol

Le paraquat se lie rapidement et solidement aux matériaux argileux contenus dans le sol. Le paraquat adsorbé est biologiquement inactif et, dans la pratique agricole normale, on ne devrait observer aucun produit métabolique ni produit de décomposition nocif (sections 4.3 et 5.1). Dans des essais de pulvérisation répétée, on a trouvé des quantités variables de résidus de paraquat dans le sol, allant de 22 à 58 mg/kg. Dans les conditions pratiques, le paraquat résiduel subit une lente redistribution. Des études prolongées sur le terrain ont montré que le taux de dégradation va de 5 à 10% par an, ce qui suffit à empêcher que la capacité de désactivation du sol soit saturée. Aux doses d'emploi normales ou élevées, aucun effet indésirable n'est à prévoir en ce qui concerne la microflore et les autres organismes terricoles ni en ce qui concerne la croissance des cultures (section 4.3.1).

Eau

Après utilisation du paraquat comme herbicide aquatique à la dose normale de 1 mg/litre, on a constaté que la concentration du paraquat tombait à environ la moitié de sa valeur initiale dans les 36 h et à moins de 0,01 mg/litre en moins de 2 semaines (section 4.3.2). Le risque de phytotoxicité est quasi nul si l'on prévoit un intervalle de 10 jours entre le traitement de l'eau par le paraquat et son utilisation pour l'irrigation, étant donné que les résidus de paraquat dans l'eau disparaissent rapidement.

Utilisé normalement pour la destruction des mauvaises herbes aquatiques, le paraquat n'est pas nocif pour les organismes aquatiques. Cependant, des précautions s'imposent lorsqu'on épand du paraquat dans des eaux encombrées par la végétation car l'oxygène consommé lors de la décomposition ultérieure de mauvaises herbes risque de réduire l'oxygène dissous dans l'eau au point de mettre en danger les poissons et les autres organismes aquatiques.

Air

Le paraquat n'est pas volatil de sorte que l'inhalation de vapeurs de paraquat ne fait pas problème en pratique. Cependant, des gouttelettes de solution de paraquat peuvent être présentes dans l'air lorsqu'on pulvérise le produit à partir d'un aéronef, d'un pulvérisateur à dos ou d'un pulvérisateur tracté. En pratique, la concentration (atmosphérique totale) du paraquat en aérosol varie selon la méthode de pulvérisation, jusqu'à atteindre 0,55 mg/m³. La quantité de paraquat atmosphérique respirable s'est révélée négligeable dans des conditions normales d'emploi (section 8.2.1).

La quantité de paraquat adsorbée sur les particules de poussières atmosphériques correspond à une concentration allant de 0,0004 à 0,001 mg/m³. La liaison du paraquat aux particules de poussières est si énergétique que l'inhalation de ces poussières ne détermine aucun effet toxique chez le rat.

Aliments

L'examen de végétaux traités par le paraquat (section 4.3.4) ou de produits d'origine animale provenant d'animaux alimentés à l'aide de ces végétaux (section 4.3.5) a montré que la quantité de résidus était faible de sorte que les résidus de paraquat présents dans les aliments du fait de son utilisation comme herbicide ou comme desséchant, ne font normalement courir aucun risque. Le paraquat ne donne pas lieu à une bioconcentration (section 5) et l'on n'a pas constaté d'accumulation dans la chaîne alimentaire.

Contamination environnementale

Une exposition au paraquat est possible par temps venteux du fait de la dérive des gouttelettes pulvérisées; cependant, les études réalisées sur le terrain montrent que la concentration atmosphérique du paraquat diminue sensiblement dès qu'on s'éloigne de quelques mètres par rapport à la zone où le produit est pulvérisé (section 4.3.3). Du fait de la liaison rapide et totale du paraquat aux particules d'argiles présentes dans le sol, la contamination des eaux d'approvisionnement public - soit à partir des eaux de ruissellement, soit du fait de la percolation du produit à travers le sol jusqu'à la nappe phréatique - ne constitue pas un problème environnemental (sections 4.3.1 et 4.3.2). On a en outre montré que le paraquat n'exerce aucun effet nocif sur les oiseaux (sections 5.3 et 5.4).

9.2 Intoxication par le paraquat

L'emploi incorrect du paraquat est à l'origine de nombreux décès dans le monde entier, principalement à la suite de l'ingestion de préparations non diluées.

9.2.1 Ingestion suicidaire

La plupart des intoxications par le paraquat sont dues à l'ingestion de concentré liquide avec l'intention de se donner la mort, et le taux de mortalité est alors élevé. L'ingestion de granulés de paraquat est moins courante et détermine en général une intoxication moins grave, encore qu'elle soit parfois mortelle. Le paraquat a également été utilisé dans une intention d'homicide (section 8.1).

9.2.2 Intoxication accidentelle

L'intoxication à la suite de l'ingestion accidentelle de paraquat est moins fréquente et résulte généralement de la conservation de concentrés liquides dans des récipients inappropriés, en particulier des bouteilles de bière ou de soda. Le taux de mortalité est plus faible que dans le cas des tentatives de suicide. Chez les enfants, l'intoxication est généralement accidentelle. La législation imposant le contrôle de la vente des concentrés liquides a réduit les cas d'ingestion accidentelle dans certains pays (section 8.1).

Un petit nombre de cas mortels consécutifs à l'intoxication accidentelle par voie cutanée ont été signalés après application de concentré liquide de paraquat (200 g/litre) sur la peau pour tuer les poux du corps.

9.2.3 Intoxication professionnelle

Il existe des cas d'intoxication grave qui résultent d'un comportement inadapté ou d'accident dans la manipulation du paraquat. Une ingestion, mortelle ou non, se produit quand les opérateurs utilisant un pulvérisateur à main essaient de déboucher la buse de pulvérisation ou la conduite de sortie de l'appareil en aspirant par la bouche. Dans certains des cas graves, les auteurs ont suspecté une tentative de suicide dissimulée. Une intoxication mortelle par contacts cutanés massifs avec du paraquat dilué a été rapportée chez un ouvrier qui était atteint de dermatite sévère et se servait d'un pulvérisateur qui fuyait (section 8.2.2).

Une intoxication mortelle par voie générale peut résulter d'un contact continu avec des vêtements imbibés de paraquat ou à la suite de projections de liquide concentré sur la peau. Ces projections peuvent provoquer des lésions oculaires et cutanées graves (sections 8.2.1 et 8.2.2). Le même type de problème est possible lorsqu'on utilise du paraquat mal dilué (par exemple dans le cas des applications à très bas volume).

9.3 Exposition professionnelle

Il existe plusieurs études sur l'exposition au paraquat en agriculture, dans des conditions normales d'emploi. L'exposition professionnelle est possible par voie orale ou cutanée et par inhalation. Les gouttes d'aérosol et les particules de poussière sont de relativement grandes dimensions et se déposent en majeure partie dans les voies respiratoires supérieures (section 8.2.1).

Le risque d'exposition cutanée pour les ouvriers travaillant dans les champs (section 8.2.1) est étroitement subordonné aux conditions de travail. En cas d'utilisation d'un tracteur pour pulvériser le produit sur des tomates ou des agrumes, on a constaté que l'exposition était de 12-168 mg/h. Dans d'autres études, des ouvriers travaillant dans les champs ont été exposés par voie cutanée à la dose d'environ 0,40 mg/h tandis que, chez des personnes pulvérisant le produit dans leur jardin, l'exposition était de 0,29 mg/h. Dans toutes les études réalisées, l'exposition par voie respiratoire n'a jamais dépassé 0,01 mg/h. Chez les personnes professionnellement exposées, la concentration urinaire du paraquat était souvent inférieure à 0,01 mg/litre, bien qu'on ait observé des valeurs atteignant 0,73 mg/litre en climat tropical quand le paraquat était incorrectement utilisé en agriculture.

Des effets cutanés locaux (dermite de contact, dermite d'irritation ou photo-allergie) retardent la cicatrisation, et une atteinte des ongles a été observée chez des ouvriers travaillant à la fabrication de l'herbicide ou le manipulant incorrectement. Une blépharite et un épistaxis sont possible du fait de l'action irritante tardive du paraquat. Ces accidents illustrent la nécessité d'une hygiène personnelle rigoureuse et du strict respect de méthodes de manipulation garantissant la sécurité des opérateurs.

9.4 Effets

9.4.1 Toxicité du paraquat pour les animaux

La toxicité pulmonaire préférentielle aiguë du paraquat chez l'homme a été confirmée dans de nombreuses études sur les animaux. A fortes doses, on note des effets toxiques minimes au niveau, principalement, du foie et du rein, ainsi que dans d'autres systèmes et appareils - système nerveux, appareil cardio-vasculaire, sang, surrénales et appareil reproducteur chez l'homme. En revanche, aucun effet toxique n'a été observé aux faibles doses. Une solution concentrée de paraquat est irritante à la fois pour la peau et les yeux. Dans une étude FAO/OMS (1976), l'effet sans effet nocif décelable a été fixé à 30 mg de paraquat-dichlorure par kg de nourriture chez des rats, soit l'équivalent de 1,5 mg/kg de poids corporel, et 50 mg/kg de nourriture chez des chiens, soit l'équivalent de 1,25 mg/kg de poids corporel par jour. D'autres travaux sur les animaux ont montré que le paraquat n'est ni tératogène ni cancérigène (sections 7.1.6 et 7.1.8). Les études de mutagénicité in vitro n'ont pas été concluantes mais, de façon générale, elles témoignent d'une faible activité potentielle alors que les études in vivo ont donné des résultats négatifs (section 7.1.7). Ainsi, les résultats de l'expérimentation animale permettent de penser qu'une faible exposition au paraquat ne devrait pas avoir d'effet toxique chez l'homme.

9.4.2 Dosage du paraquat dans les liquides et les tissus biologiques

Le dosage du paraquat dans les produits de lavage d'estomac, le sérum et les urines sont utiles pour la prise en charge des intoxications (section 6.2). La concentration urinaire diminue rapidement au cours des premières 24 h suivant l'exposition et elle peut se stabiliser à une faible valeur pendant quelques semaines. Le dosage du paraquat dans les urines peut présenter un intérêt pour la conduite des études épidémiologiques.

9.5 Evaluations antérieures de la part d'organismes internationaux

Lors des réunions conjointes FAO/OMS sur les résidus de pesticides, le cas des résidus de paraquat et de leur toxicité a été examiné à plusieurs reprises (FAO/OMS 1971, 1973, 1977, 1979, 1982, 1983). En 1972, on a estimé à 0-0,002 mg/kg de poids corporel la dose journalière admissible (DJA) pour l'homme, compte tenu de l'absence d'effet nocif observé à la dose de 1,50 mg/kg de poids corporel par jour chez le rat et de 1,25 mg/kg de poids corporel chez le chien. Par suite de la crainte d'une toxicité pulmonaire et rénale du produit, cette DJA a été modifiée lors de la réunion de 1982 où l'on a adopté une DJA provisoire égale à 0-0,001 mg de paraquat-dichlorure par kg de poids corporel (soit 0,0007 mg d'ion paraquat par kg de poids corporel). Cependant, la dose sans effet nocif décelable est restée fixée à 1,5 mg/kg de poids corporel par jour chez le rat (FAO/OMS, 1983).

Lors des mêmes réunions, on a recommandé des valeurs maximales pour les quantités de résidus de paraquat admises (tolérances) dans les denrées alimentaires d'origine végétale ou animale.

Dans la série des Fiches d'information sur les pesticides de l'OMS/FAO, il en existe une sur le paraquat (OMS/FAO, 1978). Après une brève étude de l'utilisation et la toxicité du paraquat et de l'exposition à cet herbicide, des conseils pratiques sont donnés sur l'étiquetage, la sécurité de manipulation, le transport, le stockage, l'élimination, la décontamination, le choix, la formation et la surveillance médicale du personnel, les premiers soins et le traitement médical.

Il existe des normes fixées par les organismes réglementaires nationaux dans 12 pays (République fédérale d'Allemagne, Argentine, Brésil, Etats-Unis d'Amérique, Inde, Japon, Kenya, Mexique, Royaume-Uni, Suède, Tchécoslovaquie et URSS) ainsi que dans le cadre de la CEE; elles figurent dans le fichier juridique (RISCPT 1983) du Registre international des substances chimiques potentiellement toxiques.

9.6 Conclusions

Sur la base des observations qui précèdent, on peut formuler les conclusions suivantes :

Grand public

Les résidus de paraquat contenus dans les aliments et l'eau de boisson ne devraient pas menacer la santé de la population quand ce produit est utilisé de façon normale.

Cette absence probable de risque quand le paraquat est utilisé normalement, sous forme de solution diluée, est à rapprocher des risques potentiels sérieux pouvant découler de la manipulation du paraquat concentré.

Les intoxications accidentelles par le paraquat résultent essentiellement de l'ingestion de liquide concentré qui a été transvasé dans des flacons ou autres récipients non étiquetés et conservé sans les précautions nécessaires.

Le nombre de suicides par le paraquat est extrêmement préoccupant. On en ignore le nombre exact. Bien que les raisons qui poussent un individu à se suicider soient nombreuses et complexes et que le paraquat ne représente qu'un moyen d'y parvenir, parmi de nombreux autres, l'intensité et la durée des douleurs qui accompagnent ce mode de suicide sont telles qu'il paraît justifié de faire tout ce qui est raisonnablement possible pour réduire l'attrait du paraquat et sa disponibilité à cette fin.

Exposition professionnelle

Moyennant l'adoption de pratiques de travail rationnelles, notamment des précautions dans l'emploi du produit, des mesures d'hygiène et un encadrement suffisant, l'exposition professionnelle lors de la fabrication de la matière active et de la formulation, de même que lors de l'épandage, est sans danger. En revanche, il faut manipuler avec le plus grand soin le produit concentré, avant dilution, car il existe alors un risque de contamination oculaire et cutanée (avec possibilité d'absorption cutanée ultérieure).

La concentration du paraquat dans le produit pulvérisé ne doit pas dépasser 5 g d'ion paraquat par litre pour éviter les lésions de la peau et l'absorption cutanée de l'herbicide. Son utilisation pour les applications à très bas volume au moyen de pulvérisateurs à main est à déconseiller.

Environnement

Dans le sol, le paraquat se lie rapidement et solidement aux particules argileuses de sorte qu'une phytotoxicité résiduelle du paraquat restant libre est improbable. On a montré que le produit est peu toxique pour les oiseaux. Dans des conditions normales d'utilisation, le paraquat est faiblement toxique pour les organismes aquatiques mais un problème peut se poser du fait de l'appauvrissement de l'eau en oxygène par suite de la décomposition des mauvaises herbes. Le paraquat ne semble pas constituer un danger pour l'environnement.

BIBLIOGRAPHIE

- ACKRILL, P., HASLETON, P.S., & RALSTON, A.J. (1978) Oesophageal perforation due to paraquat. Br. med. J., 1: 1252-1253.
- ALMOG, C. & TAL, E. (1967) Death from paraquat after subcutaneous injection. Br. med. J., 3: 721.
- ANDERSEN, K.J., LEIGHTY, E.G., & TAKAHASHI, M.T. (1972) Evaluation of herbicides for possible mutagenic properties. J. agric. food Chem., 20: 649-656.
- ANDERSON, D., MCGREGOR, D.B., & PURCHASE, I.F.H. (1976) Dominant lethal studies with diquat and paraquat in male CD-1 mice. Mutat. Res., 40: 349-358.
- ANDERSON, C.C., GUNDERSON, E.C., & COULSON, D.M. (1981) Sampling and analytical methodology for workplace chemicals hazards. ACS Symp. Ser., 149: 3-19.
- ANONYMOUS (1979) Paraquat. FAO Plant Prod. Prot. Pap., 15(Suppl.): 181-183.
- AUTOR, A.P. (1974) Reduction of paraquat toxicity by superoxide dismutase. Life Sci., 14: 1309-1319.
- AUTOR, A.P., réd. (1977) Biochemical mechanisms of paraquat toxicity, New York, Academic Press, pp. 39-55.
- BAINOVA, A. (1969a) [Toxicité orale chronique des herbicides contenant le groupement bipyridinium.] Hig. Zdrav., 12: 325-332 (en bulgare).
- BAINOVA, A. (1969b) [Evaluation expérimentale de l'action cutanée des herbicides contenant le groupement bipyridinium.] Letopisi HEI, 9: 25-30 (en bulgare).
- BAINOVA, A. (1971) [Détermination des zones de toxicité aiguës ou chroniques après exposition par inhalation au Gramoxone et au Réglone, contenant le groupement bipyridinium.] Letopisi HEI, 28: 59-62 (en bulgare).
- BAINOVA, A. (1975) [Action cumulative du Gramoxone et du Réglone.] In: Problemi na Higienata, Sofia, Medizina i Fizkultuna, Vol. 1, pp. 31-38 (en bulgare).

BAINOVA, A. & VULCHEVA, V. (1972) Experimental substantiation of Gramoxone MAC in working areas. In: Works of Research Institute of Hygiene & Labour Protection, Sofia, Medizinia i Fizkultuna, Vol. 23, pp. 71-77.

BAINOVA, A. & VULCHEVA, V. (1974) [Evaluation expérimentale de l'action sur les glandes sexuelles des produits contenant le groupement bipyridinium.] In: Works of Research Institute of Hygiene & Labour Protection, Sofia, Medizinia i Fizkultuna, Vol. 22, pp. 111-122 (en bulgare).

BAINOVA, A. & VULCHEVA, V. (1977) Lung changes after chronic paraquat intoxication. C. R. Acad. Bulgar. Sci., 30: 1788-1790.

BAINOVA, A., ZLATEVA, M., & VULCHEVA, V. (1972) [Toxicité chronique des herbicides contenant le groupement bipyridinium, après exposition par inhalation.] Hig. Zdrav., 15: 25-31 (en bulgare).

BALDWIN, B.C., BRAY, M.F., & GEOGHEGAN, M.J. (1966) The microbial decomposition of paraquat. Biochem. J., 101: 15.

BEEBEEJAUN, A.R., BEEVERS, G., & ROGERS, W.N. (1971) Paraquat poisoning. Prolonged excretion. Clin. Toxicol., 4: 397-407.

BENIGNI, R., BIGNAMI, A., CARERA, A., CONTI, G., CONTI, R., GREBELLI, E., DOGLIOTTI, E., GUALANDI, G., NOVELLETO, A., & ORTALI, V.A. (1979) Mutational studies with diquat and paraquat in vitro. Mutat. Res., 68: 183-193.

BENNETT, P.N., DAVIES, D.S., & HAWKSWORTH, G.M. (1976) In vivo adsorption studies with paraquat and diquat in the dog. Proceedings of the British Pharmaceutical Society, 15-16 July, England, 284 pp.

BERRY, D.J. & GROVE, J. (1971) The determination of paraquat (1,1-dimethyl-4,4-dipyridylum cation) in urine. Clin. Chim. Acta, 34: 5-11.

BEYER, K.H. (1970) [Dosage et toxicologie du paraquat.] Dtsch Apoth.-Ztg, 110: 633-635 (en allemand).

BIGNAMI, M. & GREBELLI, R.A. (1979) A simplified method for the induction of 8-azaguanine resistance in S. typhimurium. Toxicol. Lett., 3: 169-175.

BINNS, C.W. (1976) A deadly cure for lice. Papua New Guinea med. J., 19: 105-107.

BISMUTH, C., GARNIER, R., DALLY, S., FOURNIER, P.E., & SCHERRMANN, J.M. (1982) Prognosis and treatment of paraquat poisoning. A review of 28 cases. J. Toxicol. clin. Toxicol., 19: 461-474.

BISMUTH, C., DALLY, S., & PONTAL, P.-G. (1983) Prognostic factors and therapeutic results of paraquat poisoning. Concerning 28 cases. Arch. Mal. prof., 44(1): 38-41.

BOJAN, F., NAGY, A., & HERMAN, K. (1978) Effect of butylated hydroxytoluene and paraquat on urethane tumorigenesis in mouse lung. Bull. environ. Contam. Toxicol., 20: 573-576.

BRAMLEY, A. & HART, T.B. (1983) Paraquat poisoning in the United Kingdom. Hum. Toxicol., 2(2): 417.

BRIGELIUS, R. & ANWER, M.S. (1981) Increased biliary GSSG-secretion and loss of hepatic glutathione in isolated rat liver after paraquat treatment. Res. Commun. chem. Pathol. Pharmacol., 31: 493-502.

BRIGELIUS, R., HASHEM, A., & LENGFELDER, E. (1981) Paraquat-induced alterations of phospholipids and GSSG release in the isolated perfused rat liver and the effect of SOD-active copper complexes. Biochem. Pharmacol., 30: 349-354.

BROWN, E., BRANDENBURGER, A., & MALING, H.M. (1980) Effects of paraquat and related herbicides on the acetylcholinesterase of rat lung. Biochem. Pharmacol., 29: 456-466.

BROWN, O., HEITKAMP, U., & SONG, C. (1981) Niacin reduces paraquat toxicity in rats. Science, 212: 1510-1512.

BULLIVANT, C.M. (1966) Accidental poisoning by paraquat. Report of 2 cases in man. Br. med. J., 1: 1272-1273.

BURNS, R.G. & AUDUS, L.J. (1970) Distribution and breakdown of paraquat in soil. Weed Res., 10: 49-58.

BUS, J.S. & GIBSON, J.E. (1975) Postnatal toxicity of chronically administered paraquat in mice and interactions with oxygen and bromobenzene. Toxicol. appl. Pharmacol., 33: 461-470.

BUS, J.S. & GIBSON, J.E. (1979) Lipid peroxidation and its role in toxicity. Rev. Biochem. Toxicol., 1: 125-149.

BUS, J.S. & GIBSON, J.E. (sous presse) Paraquat: a model for

oxidant initiated injury. In: Hook, G.E.R., réd. Pulmonary toxicology, New York, Raven Press.

BUS, J.S., AUST, S.D., & GIBSON, J.E. (1974) Superoxide and singlet oxygen catalysed lipid peroxidation as a possible mechanism for paraquat toxicity. Biochem. biophys. Res. Commun., 58: 749-755.

BUS, J.S., AUST, S.D., & GIBSON, J.E. (1975) Lipid peroxidation as a possible mechanism for paraquat toxicity. Res. Commun. chem. Pathol. Pharmacol., 11: 31-38.

BUS, J.S., CAGEN, S.Z., OLGAARD, M., & GIBSON, J.E. (1976) A mechanism of paraquat toxicity in mice and rats. Toxicol. appl. Pharmacol., 35: 501-513.

BUTLER, C. (1975) Pulmonary interstitial fibrosis from paraquat in the hamster. Arch. Pathol., 99: 503-507.

BUTLER, C. & KLEINERMAN, J. (1971) Paraquat in the rabbit. Br. J. ind. Med., 28: 67-71.

CAGEN, S.Z. & GIBSON, J.E. (1977) Liver damage following paraquat in selenium-deficient and diethyl maleate pretreated mice. Toxicol. appl. Pharmacol., 40: 193-200.

CAGEN, S.Z., JANOFF, A.S., BUS, J.S., & GIBSON, J.E. (1976) Effect of paraquat on liver function in mice. J. Pharmacol. exp. Ther., 198: 222-228.

CALDERBANK, A. (1966) Paraquat residues in fruit. In: Frayer, J.D., réd. Herbicides in British fruit growing, Blackwell, Blackwell Scientific Publications, pp. 135-136.

CALDERBANK, A. (1968) The bipyridylum herbicides. Effects on man. In: Metcalf, R.L., réd. Advances in pest control research, New York, Interscience Publishers, Vol. 8, 224 pp.

CALDERBANK, A. (1972) Environmental considerations in the development of diquat and paraquat as aquatic herbicides. Outlook Agric., 7: 51-54.

CALDERBANK, A. & SLADE, P. (1976) Diquat and paraquat. In: Kearne, P.C. & Kaufman, D.D., réd. Herbicide chemistry, degradation and mode of action, 2^e éd., New York, Dekker, pp. 501-540.

CALDERBANK, A. & YUEN, S.H. (1965) An ion-exchange method

for determining paraquat residues in food crops. Analyst, 90: 99-106.

CALDERBANK, A., MCKENNA, R.H., STEVENS, M.A., & WALLEY, J.K. (1968) Grazing trials on paraquat-treated pasture. J. Sci. Food Agric., 19: 246-250.

CANT, J.S. & LEWIS, R.H. (1968) Ocular damage due to paraquat and diquat. Br. med. J., 2: 224.

CARLSTROM, A.A. (1971) Collaborative check for paraquat in formulations. J. Assoc. Off. Anal. Chem., 54: 718-719.

CARMINES, E.L., CARCHMAN, R.A., & BORZELLECA, J.F. (1981) Investigations into the mechanism of paraquat toxicity utilizing a cell culture system. Toxicol. appl. Pharmacol., 58: 353-362.

CARSON, D.G.L. & CARSON, E.D. (1976) The increasing use of paraquat as a suicide agent. Forensic Sci., 7: 151-160.

CHARLES, J.M., ABOU-DONIA, M.B., & MENZEL, D.B. (1978) Absorption of paraquat from the airways of the perfused rat lung. Toxicology, 8: 59-67.

CHESTER, G. & WARD, R.J. (1981) Paraquat - Occupational exposure and drift hazard evaluation during aerial application to cotton in California, USA, Londres, ICI Ltd (Central Toxicology Laboratory Report No. CTL/P.581).

CHESTER, G. & WOOLLEN, B.H. (1982) Studies of the occupational exposure of Malaysian plantation workers to paraquat. Br. J. ind. Med., 38: 23-33.

CLARK, D.G. (1971) Inhibition of the absorption of paraquat from the gastrointestinal tract by adsorbents. Br. J. ind. Med., 28: 186-188.

CLARK, D.G., McELLIGOTT, T.F., & HURST, E.W. (1966) The toxicity of paraquat. Br. J. ind. Med., 23: 126-133.

CLEGG, D.J. (1979) Animal reproduction and carcinogenicity studies in relation to human safety evaluation. Dev. Toxicol. environ. Sci., 4: 45-59.

COATS, G.E., FUNDERBURK, H.H., Jr, LAWRENCE, J.M., & DAVIS, D.E. (1966) Factors affecting persistence and inactivation of diquat and paraquat. Weed Res., 6: 58-66.

CONNING, D.M., FLETCHER, K., & SWAN, A.A.B. (1969) Paraquat and related bipyridyliums. Br. med. Bull., 25: 245-249.

CONNOLLY, M.E., DAVIES, D.S., DRAFFAN, G.H., BENNETT, P.N., & DOLLERY, C.T. (1975) Clinical experience with paraquat poisoning. In: Fletcher, K., éd. Clinical aspects of paraquat poisoning, Londres, ICI Ltd, pp. 1-11.

CONSO, F. (1979) Paraquat poisoning: experience of poison control centers in France. Vet. hum. Toxicol., 21(Suppl.): 112-113.

COOKE, N.J., FLENLEY, D.C., & MATTHEW, H. (1973) Paraquat poisoning. Serial studies of lung function. Q. J. Med., XLII(168): 683-692.

COPLAND, G.M., KOLIN, A., & SHULMAN, H.S. (1974) Fatal pulmonary intra-alveolar fibrosis after paraquat ingestion. New Engl. J. Med., 291: 290-292.

CURRY, J.F. (1970) The effects of different methods of new sward establishment and the effects of the herbicides paraquat and dalapon on the soil fauna. Pedobiologia, 10: 329-361.

DAMANAKIS, M., BRENNAN, D.S.H., FRYER, J.D., & HOLLY, K. (1970) Absorption and mobility of paraquat on different soil constituents. Weed Res., 10: 264-277.

DANIEL, J.M. & GAGE, J.C. (1966) Absorption and excretion of diquat and paraquat in rats. Br. J. ind. Med., 23: 133-136.

DASTA, J.F. (1978) Paraquat poisoning: a review. Am. J. Hosp. Pharm., 35: 1368-1372.

DASTA, J.F. (1980) Management of paraquat poisonings. Clin. Toxicol. Consultant, 2(1): 11-20.

DAVIDSON, J.K. & MACPHERSON, P. (1972) Pulmonary changes in paraquat poisoning. Clin. Radiol., 23: 18-25.

DAVIES, D.S., HAWKSWORTH, G.M., & BENNETT, P.N. (1977) Paraquat poisoning. Proc. Eur. Soc. Toxicol., 18: 21-26.

DAVIES, R.E. (1982) Skin absorption of paraquat. Med. J. Aust., 7: 222.

DEARDEN, L.C., FAIRSHTER, R.D., MCRAE, D.M., SMITH, W.R., GLASER, F.L., & WILSON, A.F. (1978) Pulmonary ultrastructure

of the late aspects of human paraquat poisoning. Am. J. Pathol., 93: 667-676.

DEVECKOVA, D. & MYALIK, M. (1980) [Brûlures oculaires provoquées par le Gramoxone.] Cesk. Ophthalmol., 36: 7-10 (en Tchèque).

DICKES, G.J. (1979) The application of gas chromatography to food analysis. Talanta, 26: 1065-1099.

DIJK, A. VAN, MAES, R.A.A., DROST, R.H., DOUSE, J.M.C., & HEIJST, A.N.P. VAN (1975) Paraquat poisoning in man. Arch. Toxicol., 34: 129-136.

DIJK, A. VAN, EBBERINK, R., GROOT, G. DE, & MAES, R.A.A. (1977) A rapid and sensitive assay for the determination of paraquat in plasma by gas-liquid chromatography. J. anal. Toxicol., 1: 151-154.

DIKSHITH, T.S.S., DATTA, K.K., RAIZADA, R.B., & KUSHWAH, H.S. (1979) Effect of paraquat dichloride in male rabbits. Indian J. exp. Biol., 17: 926-928.

DODGE, A.D. (1971) The mode of action of the bipyridylum herbicides, paraquat and diquat. Endeavour, 30: 130-135.

DOUZE, J.M.C., DIJK, A. VAN, GIMBERE, J.S.F., HEIJST, A.N.P. VAN, & MAES, R.A.A. (1975) Intensive therapy after paraquat intoxication. In: Fletcher, K., réd. Clinical aspects of paraquat poisoning, Londres, ICI Ltd, pp. 34-45.

DRAFFON, G.H., CLARE, R.A., DAVIES, D.L., HAWKSWORTH, G.M., MURRAY, S., & DAVIES, D.S. (1977) Qualitative determination of the herbicide paraquat in human plasma by gas chromatographic and mass spectrometric methods. J. Chromatogr., 139: 311-320.

EARNEST, R.D. (1971) Effect of paraquat on fish in a Colorado farm pond. Prog. Fish Cult., 33: 27-31.

ECKER, J.L., HOOK, J.B., & GIBSON, J.E. (1975) Nephrotoxicity of paraquat in mice. Toxicol. appl. Pharmacol., 34: 178-186.

EDWARDS, P.J. (1979) Status of common bird population on an intensively managed farm where paraquat has been used extensively, Londres, ICI Plant Protection Division (Report No. RJ 0037/B).

EDWARDS, P.J., NEWMAN, J.F., & WARD, R.J. (1979) Paraquat: effect of spraying eggs on hatchability and reproductive organs of Japanese quail, Coturnix coturnix japonica, Londres, ICI Plant Protection Division (Report No. RJ 0044B).

EFTHYMIU, M.L. (1983) L'actualité toxicologique en matière de lutte chimique antiparasitaire agricole, Tours, France, Faculté de Médecine de Tours.

FAIRSHTER, R.D. (1981) Paraquat toxicity and lipid peroxidation. Arch. intern. Med., 141: 1121-1123.

FAIRSHTER, R.D., ROSEN, S.M., SMITH, W.R., FLAUSER, F.L., MCRAE, D.M., & WILSON, A.F. (1976) Paraquat poisoning. New aspects of therapy. Q.J. Med., 45: 551-565.

FAIRSHTER, R.D., DABIR-VAZIRI, N., SMITH, W.R., GLAUSER, F.L., & WILSON, A.F. (1979) Paraquat poisoning: an analytical toxicologic study of 3 cases. Toxicology, 12: 259-268.

FAO (1973) Diquat and paraquat. FAO specifications for plant protection products, Rome, Organisation des Nations Unies pour l'alimentation et l'agriculture.

FAO/OMS (1971) Paraquat. In: 1970 Evaluation of some pesticide residues in food, Rome, Organisation des Nations Unies pour l'alimentation et l'agriculture.

FAO/OMS (1973) Paraquat. In: 1972 Evaluations of some pesticide residues in food,* Rome, Organisation des Nations Unies pour l'alimentation et l'agriculture.

FAO/OMS (1976) Paraquat. In: 1975 Evaluations of some pesticide residues in food, Rome, Organisation des Nations Unies pour l'alimentation et l'agriculture.

FAO/OMS (1977) Paraquat. In: 1976 Evaluation of some pesticide residues in food, Rome, Organisation des Nations Unies pour l'alimentation et l'agriculture.

FAO/OMS (1979) Paraquat. In: 1978 Evaluations of some pesticide residues in food, Rome, Organisation des Nations Unies pour l'alimentation et l'agriculture.

* Une version française est parue sous le titre : Evaluation de quelques résidus de pesticides dans les denrées alimentaires, 1972 (Organisation mondiale de la Santé, 1975).

FAO/OMS (1982) Paraquat. In: 1981 Evaluations of some pesticide residues in food, Rome, Organisation des Nations Unies pour l'alimentation et l'agriculture.

FAO/OMS (1983) Paraquat. In: 1982 Evaluations of some pesticide residues in food, Rome, Organisation des Nations Unies pour l'alimentation et l'agriculture.

FARAGO, E., HIDEG, Z., & TABATS, G. (1981) [Intoxications mortelles survenues au cours des 6 dernières années, sur la base de statistiques de l'Institut de chimie légale.] Népegészségügy, 62: 376-379 (en hongrois).

FAURE, J., MARKA, C., FAURE, H., YACCOUB, M., & CAN, G. (1973) Données histo-pathologiques et toxicologiques d'une intoxication mortelle par le paraquat. Méd. lég. Dommage, 6: 417-419.

FENNELLY, J.J., GALLAGHER, J.T., & CARROLL, R.J. (1968) Paraquat poisoning in a pregnant woman. Br. med. J., 3: 722-723.

FENNELLY, J.J., FITZGERALD, M.X., & FITZGERALD, O. (1971) Recovery from severe paraquat poisoning following forced diuresis and immunosuppressive therapy. J. Irish Med. Assoc., 64: 69-71.

FIRLIK, M. (1978) [Altérations de l'appareil respiratoire au cours d'une intoxication par le paraquat.] Med. Pr., 29: 325-328 (en polonais).

FISHER, H.K. & KAHLER, J. (1979) [Intoxication mortelle par le paraquat.] Z. Rechtsmed., 84: 61-67 (en allemand).

FISHER, H.K., HUMPHRIES, M., & BAILS, R. (1971) Recovery from renal and pulmonary damage. Ann. intern. Med., 75: 731-736.

FISHER, H.K., CLEMENTS, J.A., & WRIGHT, R.R. (1973a) Pulmonary effects of the herbicide paraquat studied 3 days after injection in rats. J. appl. Physiol., 35: 268-273.

FISHER, H.K., CLEMENTS, J.A., & WRIGHT, R.R. (1973b) Enhancement of oxygen toxicity by the herbicide paraquat. Ann. Rev. respir. Dis., 107: 246-252.

FISHER, H.K., CLEMENTS, J.A., TIERNEY, D.F., & WRIGHT, R.R. (1975) Pulmonary effects of paraquat in the first day after injection. Am. J. Physiol., 228: 1217-1223.

- FITZGERALD, G.R. & BARNIVILLE, G. (1978) Poisoning by granular paraquat. J. Irish Coll. Physicians Surg., 7: 133-136.
- FITZGERALD, G.R., BARNIVILLE, G., FITZPATRICK, P., EDWARDS, H., SILKE, B., CARMODY, M., & O'DWYER, W.F. (1977a) Adrenal abnormalities in paraquat poisoning. Irish J. Med. Sci., 146: 421-423.
- FITZGERALD, G.R., BARNIVILLE, G., SILKE, B., CARMODY, M., & O'DWYER, W.F. (1977b) The kidney in paraquat poisoning. In: Proceedings of the European Dialysis and Transplantation Association, Helsinki 1977.
- FITZGERALD, G.R., BARNIVILLE, G., FLANAGAN, M., SILKE, B., CARMODY, M., & O'DWYER, W.F. (1978a) The changing pattern of paraquat poisoning: an epidemiologic study. J. Irish Med. Assoc., 71: 103-108.
- FITZGERALD, G.R., BARNIVILLE, G., BLACK, J., SILKE, B., CARMODY, M., & O'DWYER, W.F. (1978b) Paraquat poisoning in agricultural workers. J. Irish Med. Assoc., 71: 336-342.
- FITZGERALD, G.R., BARNIVILLE, G., GIBNEY, R.T.N., & FITZGERALD, M.X. (1979a) Clinical, radiological and pulmonary function assessment in 13 long-term survivors of paraquat poisoning. Thorax, 34: 414-415.
- FITZGERALD, G.R., BARNIVILLE, G., DICKSTEIN, K., CARMODY, M., & O'DWYER, W.F. (1979b) Experience with Fuller's Earth in paraquat poisoning. J. Irish Med. Assoc., 71: 149-152.
- FLETCHER, K. (1967) Production and viability of eggs from hens treated with paraquat. Nature (Lond.), 215: 1407-1408.
- FLETCHER, K. (1974) Paraquat poisoning. In: Ballantyne, B., réd. Proceedings of a Symposium on Forensic Toxicology, Bristol, John Wright, pp. 86-98.
- FLETCHER, K., réd. (1975) Clinical aspects of paraquat poisoning, Londres, ICI Ltd, pp. 1-89.
- FLETCHER, K. & WYATT, I. (1970) The composition of lung lipids after poisoning with paraquat. Br. J. exp. Pathol., 51: 604-609.
- FODRI, Z., SIPOS, K., & BERENCSI, G. (1977) [Etude des effets irritants et allergiques du Gramoxone chez le cobaye.] Egeszsegstudomony, 21: 244-249 (en hongrois).

FOWLER, B.A. & BROOKS, R.E. (1971) Effects of the herbicide paraquat on the ultrastructure of mouse kidney. Am. J. Pathol., 63: 505-512.

FRIDOVICH, I. & HASSAN, H.M. (1979) Paraquat and the exacerbation of oxygen toxicity. Trends biochem. Sci., 4: 113-115.

GAGE, J.C. (1968a) Toxicity of paraquat and diquat aerosols generated by a size-selective cyclone. Effect of particle size distribution. Br. J. ind. Med., 25: 304-314.

GAGE, J.C. (1968b) The action of paraquat and diquat on the respiration of liver cell fractions. Biochem. J., 109: 757-761.

GAGE, J.C. (1969) The inhalation toxicity of paraquat-treated soil, Londres, ICI Ltd (Report No. IHR/252).

GALLOWAY, D.B. & PETRIE, J.C. (1972) Recovery from severe paraquat poisoning. Postgrad. Med. J., 48: 684-686.

GEORGE, K. & GEORGE, M. (1978) Chromosome uncoiling effect of paraquat. Indian J. exp. Biol., 16: 933-937.

GERVAIS, P., DIAMANT-BERGER, O., BESCOT-LIVERSAC, J., GUILLAM, C., & GUYON, F. (1975) Problèmes médico-légaux et médico-sociaux de l'intoxication aiguë par les herbicides du groupe du paraquat. Arch. Mal. prof., 36: 19-36.

GIBSON, J.E. & CAGEN, S.Z. (1977) Paraquat-induced functional changes in kidney and liver. In: Autor, A.P., éd. Biochemical mechanisms of paraquat toxicity, New York, Academic Press, pp. 117-136.

GIRI, S.N. & KRISHNA, G.A. (1980) The effect of paraquat on guanylate cyclase activity in relation to morphological changes in guinea-pig lungs. Lung, 157: 127-134.

GIRI, S.N., CURRY, D.L., HOLLINGER, M.A., & FREYWALD, N. (1979) Effect of paraquat on plasma enzymes, insulin, glucose and liver glycogen in the rat. Environ. Res., 20: 300-308.

GOWMAN, M.E., RILEY, D., & NEWBY, S.E. (1980) Paraquat and Diquat: Longterm high rate trial, Frensham UK. Persistence and movement in soil and glasshouse bioassay, Londres, ICI Ltd (Report RJ0014B).

GRANT, H.C., LANTOS, P.L., & PARKINSON, C. (1980) Cerebral damage in paraquat poisoning. Histopathology, 4: 185-195.

GREENBERG, D.B., LYONS, A., & LAST, J.A. (1978) Paraquat-induced changes in the rat of collagen biosynthesis by rat lung. J. lab. clin. Med., 92: 1033-1042.

GROVER, R., SMITH, A.E., & KORVEN, H.C. (1980) A comparison of chemical and cultural control of weeds in irrigation ditchbanks. Can. J. plant Sci., 60: 185-195.

GRUNDIES, H., KOLMAR, D., & BENNHOLD, I. (1971) [L'intoxication par le paraquat.] Dtsch Med. Wschr., 96: 588-589 (en allemand).

GRZENDA, A.R., NICHOLSON, H.P., & COX, W.S. (1966) Persistence of four herbicides in pond water. J. Am. Water Works Assoc., 58: 326-332.

HALEY, T.J. (1979) Review of the toxicology of paraquat (1,1-dimethyl-4,4-dipyridylum chloride). Clin. Toxicol., 14: 1-46.

HANCE, R.L., BYAST, T.H., & SMITH, P.D. (1980) Apparent decomposition of paraquat in soil. Soil Biol. Biochem., 12: 447-448.

HARRINGTON, K.J. (1979) The detection of paraquat (dichloride) in wood by pyrolysis vapour-phase chromatography. Wood Sci. Technol., 13: 21-28.

HASSAN, H.M. & FRIDOVICH, I. (1977) Regulation of synthesis of superoxide dismutase in Escherichia coli. J. Biol. Chem., 253: 7667-7672.

HASSAN, H.M. & FRIDOVICH, I. (1978) Superoxide radical and the enhancement of oxygen toxicity of paraquat in Escherichia coli. J. Biol. Chem., 253: 8143-8148.

HASSAN, H.M. & FRIDOVICH, I. (1979) Paraquat and Escherichia coli. Mechanism of production of extracellular superoxide radical. J. Biol. Chem., 254: 10846-10852.

HASSAN, H.M. & FRIDOVICH, I. (1980) Superoxide dismutases: detoxication by a free radical. In: Jakoby, W.B., réd. Enzymatic basis of detoxication, New York, Academic Press, Vol. 1, pp. 311-322.

HAWKSWORTH, G.M., BENNETT, P.N., & DAVIES, D.S. (1981) Kinetics of paraquat elimination in the dog. Toxicol. appl. Pharmacol., 57: 139-145.

HAYES, W.J. & VAUGHAN, W.K. (1977) Mortality from pesticides in the United States in 1973 and 1974. Toxicol. appl. Pharmacol., 42: 235-252.

HEARN, C.E.D. & KEIR, W. (1971) Nail damage in spray operators exposed to paraquat. Br. J. ind. Med., 28: 399-403.

HIGGINBOTTOM, T., CROME, P., PARKINSON, C., & NUNN, J. (1979) Further clinical observations on the pulmonary effect of paraquat ingestion. Thorax, 34: 161-165.

HILLS, D.J., CURLEY, R.G., KNUTSON, J.D., SEIBER, J.N., WINTERLIN, W.L., FAUSCHKOLB, R.S., PULMAN, G.S., & ELMORE, C.L. (1981) Composting treatment for cotton gin trasfines. Trans. ASAE, 24: 14-19.

HOFMAN, A. & FROHBERG, H. (1972) [Intoxication par le Gramoxone en République fédérale d'Allemagne.] Dtsch Med. Wschr., 27: 1239-1303 (en allemand).

HOLLINGER, M.A. & CHVAPEL, M. (1977) Effect of paraquat on rat lung prolyl hydroxylase. Res. Commun. chem. Pathol. Pharmacol., 16: 159-162.

HORIUCHI, N. & ANDO, S. (1980) [Dermite de contact due aux pesticides utilisés en agriculture.] Nippon Hifuka Gakkai Zasshi, 90: 289 (en japonais).

HORIUCHI, N., ANDO, S., & KAMBE, Y. (1980) [Dermite de contact due aux pesticides utilisés en agriculture.] Nippon Hifuka Gakkai Zasshi, 90: 27 (en japonais).

HOWARD, J.K. (1979a) Recent experience with paraquat poisoning in Great Britain: a review of 68 cases. Vet. hum. Toxicol., 21: 213-216.

HOWARD, J.K. (1979b) A clinical survey of paraquat formulation workers. Br. J. ind. Med., 36: 220-223.

HOWARD, J.K. (1980) Paraquat: a review of worker exposure in normal usage. J. Soc. Occup. Med., 30: 6-11.

HOWARD, J.K. (1982) Paraquat spraying. Comparative risks from high and low volume application methods. In: Proceedings of 10th Asian Conference on Occupational Health, Singapore, pp. 1-7.

HOWARD, J.K., SAHOPATHY, K.N., & WHITEHEAD, P.A. (1980) An evaluation of the long-term effects of paraquat spraying. Toxicol. Lett. Suppl., 1(Abstr. 068).

HOWARD, J.K., SAHOPATHY, K.N., & WHITEHEAD, P.A. (1981) A study of the health of Malaysian plantation workers with particular reference to paraquat spraymen. Br. J. ind. Med., 38: 110-114.

HOWE, D.J.T. & WRIGHT, N. (1965) The toxicity of paraquat and diquat. In: Proceedings of the 18th New Zealand Weed & Pest Control Conference, pp. 105-114.

HUDSON, R.H., HAEGELE, M.A., & TUCKER, R.K. (1979) Acute oral and percutaneous toxicity of pesticides to mallards: correlations with mammalian toxicity data. Toxicol. appl. Pharmacol., 47: 451-460.

HUNDSDORFER, S. & ROSE, I. (1980) [Altérations pulmonaires induites par le paraquat. Modèle de détresse respiratoire chez des animaux.] Ergeb. exp. Med., 35: 603-609 (en allemand).

HUSSAIN, M.Z. & BHATNAGAR, R.S. (1979) Involvement of superoxide in the paraquat-induced enhancement of lung collagen synthesis in organ culture. Biochem. Biophys. Res. Commun., 89: 71-76.

ICI Ltd (1972) Determination of residues of paraquat in milk, Londres, ICI Ltd (Residue Analytical Method No. 3, PPRAM-3).

ICI Ltd (1979) Analytical method for the determination of paraquat by radioimmunoassay, Londres, ICI Ltd (PHAG).

ILETT, K.F., STRIPP, B., MENARD, R.H., REID, W.D., & GILLETTE, J.R. (1974) Studies on the mechanism of the lung toxicity of paraquat. Comparison of tissue distribution and some biochemical parameters in rats and rabbits. Toxicol. appl. Pharmacol., 28: 216-226.

JAROS, F. (1978) Acute percutaneous paraquat poisoning. Lancet, 1: 275.

JAROS, F., ZUFFA, L., KRATINOVA, R., SKALA, I., & DOMSOVA, A. (1978) [Intoxication percutanée aiguë par le Gramoxone.] Pr. Léč., 7: 260-262 (en tchèque).

JOYCE, M. (1969) Ocular damage caused by paraquat. Br. J. Ophthalmol., 53: 688-690.

- KAWAI, M. & YOSHIDA, M. (1981) [Exposition au paraquat du personnel de pulvérisation.] Nippon Doshu Eisei Zasshi, 28: 353-359 (en japonais).
- KAWAI, S., UEDA, K., KOYAMA, K., & OGASAWARA, S. (1980) [Etudes sur le traitement préventif des intoxications par le paraquat-dichlorure - 2^e partie.] Nippon Noson Igakkai Zasshi, 29: 546-547 (en japonais).
- KAWATOMI, M., KOGA, H., YOKOYAMA, K., FUJIMATSU, S., MATSUMOTO, T., FUKUDA, H., & IHIZAKI, T. (1979) [Etude nécropsique d'un sujet ayant succombé à une intoxication par le paraquat.] Nippon Naiko Gakkai Zasshi, 68: 1332-1333 (en japonais).
- KEELING, P.L., PRATT, I.S., ALDRIDGE, W.N., & SMITH, L.L. (1981) The enhancement of paraquat toxicity in rats by 85% oxygen: lethality and cell-specific lung damage. Br. J. exp. Pathol., 62: 643-654.
- KEELING, P.L., SMITH, L.L., & ALDRIDGE, W.N. (1982) The formation of mixed disulfides in rat lung following paraquat administration. Biochem. Biophys. Acta, 716: 249-257.
- KEHRER, J.P., HASCHEK, W.M., & WITSCHI, H. (1979) The influence of hyperoxia on the acute toxicity of paraquat and diquat. Drug Chem. Toxicol., 2: 397-408.
- KELLY, D.F., MORGAN, D.G., DARKE, P.G.G., GIBBS, C., PEARSON, H., & WEAVER, M.Q. (1978) Pathology of acute respiratory distress in the dog associated with paraquat poisoning. J. comp. Pathol., 88: 275-293.
- KHAN, S.U. (1974) Determination of diquat and paraquat residues in soil by gas chromatography. J. agric. food Chem., 22: 863-867.
- KHAN, S.U. (1980) Determining the role of humic substances in the fate of pesticides in the environment. J. environ. Sci. Health, 15: 1071-1090.
- KHERA, K.S., WHITTA, L.K., & CLEGG, D.J. (1968) Embryopathic effects of diquat and paraquat in rats. Ind. Med. Surg., 37: 257-261.
- KIMBROUGH, R.D. (1974) Toxic effect of the herbicide paraquat. Chest, 65: 706-708.

- KIMBROUGH, R.D. & GAINES, T.B. (1970) Toxicity of paraquat in rats and its effect on rat lungs. Toxicol. appl. Pharmacol., 17: 679-690.
- KIMBROUGH, R.D. & LINDER, R.E. (1973) The ultrastructure of the paraquat lung lesion in the rat. Environ. Res., 6: 265-273.
- KIMURA, M., SUZUKI, E., & OHNISHI, H. (1980) [Etude nécropsique d'un nourrisson intoxiqué par le paraquat-dichlorure.] Shoni ka Rinsho, 33: 732-734 (en japonais).
- KLIKA, E., KUNC, L., ANTALIKOVA, K., & KUNCOVA, M. (1980) The morphology of the lung in the albino rat after paraquat administration. Folia Morphol., 28: 188-191.
- KNIGHT, B.A.G. & DENNY, P.J. (1970) The interaction of paraquat with soil: adsorption by an expanding lattice clay mineral. Weed Res., 10: 40-48.
- KNIGHT, B.A.G. & TOMLINSON, T.E. (1967) The interaction of paraquat (1,1'-dimethyl-4,4'-dipyridylum dichloride) with mineral soils. J. soil Sci., 18: 223-243.
- KORNBRUST, D.J. & MAVIS, R.D. (1980) The effect of paraquat on microsomal lipid peroxidation in vitro and in vivo. Toxicol. appl. Pharmacol., 53: 323-332.
- KURISAKI, E. & SATO, H. (1979) [Etudes toxicologiques sur les herbicides. Distribution dans l'organisme du rat du paraquat-dichlorure et du diquat-dibromure.] Nippon Hoigaki Zasshi, 33: 656 (en japonais).
- LAM, H.F., TAKEZAWA, J., GUPTA, B.N., & STEE, E.W. van (1980) A comparison of the effects of paraquat and diquat on lung compliance, lung volumes and single breath. Toxicology, 18: 111-123.
- LAVAU, E., SION, G., GROLLEAU, G., & CARPENTER-LESECK, J. (1979) Etude comparée de l'action du diquat et du paraquat sur la muqueuse digestive de la souris, du rat, et du lapin. Ann. Zool. Ecol. anim., 11: 159-169.
- LEARY, J.B. (1978) Diquat and paraquat. In: Zweig, G. & Sherma, J., éd. Analytical methods for pesticides and growth regulators, New York, Academic Press, pp. 321-325.
- LENGFELDER, E. & ELSTNER, E.F. (1978) Determination of the superoxide dismutating activity of D-penicillamine copper. Hoppe-Seyler's Z. Physiol. Chem., 359: 751-757.

LEVIN, P.J., KLAFF, L.J., ROSE, A.G., & FERGUSON, A.D. (1979) Pulmonary effects of contact exposure to paraquat: a clinical and experimental study. Thorax, 34: 150-160.

LEVIN, D.E., HOLLSTEIN, M., CHRISTMAN, M.F., SCHWIERS, E.A., & AMES, B.N. (1982) A new Salmonella tester strain (TA 102) with AT base pairs at the site of mutation detects oxidative mutagens. Proc. Natl Acad. Sci. USA, 79: 7445-7449.

LEVITT, T. (1979) Determinations of paraquat in clinical practice using radioimmunoassay. Proc. Anal. Div. Chem. Soc., 16: 72-76.

LIDDLE, J.A., NEEDHAM, L.L., ROLLEN, Z.J., ROARK, B.R., & BAYSE, D.D. (1980) Characterization of the contamination of marijuana with paraquat. Bull. environ. Contam. Toxicol., 24: 49-53.

LITCHFIELD, M.H., DANIEL, J.W., & LONGSHAW, S. (1973) The tissue distribution of the bipyridylum herbicides diquat and paraquat in rats and mice. Toxicology, 1: 155-165.

LLOYD, E.L. (1969) Recovery after taking Weedol. Br. med. J., 2(5650): 189.

LOCK, E.A. (1979) The effect of paraquat and diquat on renal function in the rat. Toxicol. appl. Pharmacol., 48: 327-336.

LOCK, E.A. & ISHMAEL, J. (1979) The acute toxic effects of paraquat and diquat on the rat kidney. Toxicol. appl. Pharmacol., 50: 67-76.

LOTT, P.F., LOTT, J.W., & DOMS, D.J. (1978) The determination of paraquat. J. chromatogr. Sci., 16: 390-395.

LUTY, S., CISAK, E., LATUSZYNSKA, J., & PRZYLEPA, E. (1978) [Effet du paraquat sur le développement embryonnaire et post-embryonnaire du rat.] Bromatol. Chem. Toksykol., 11: 159-165 (en polonais).

MAFF (1980a) Agricultural Development and Advisory Service 'Pesticide science' reference book 1980, Lowestoft, Angletterre, Ministry of Agriculture, Fisheries & Food, pp. 69-76

MAFF (1980b) Pest Infestation Control Laboratory Report 1977-1979, Lowestoft, Angletterre, Ministry of Agriculture, Fisheries & Food, pp. 143-153.

MAFF (1981) Agricultural Development and Advisory Service 'Pesticide science' reference book 1981, Lowestoft, Angleterre, Ministry of Agriculture, Fisheries & Food, pp. 21-27 and 55-63.

MAKOVSKII, V.N. (1972) [Etudes toxicologiques et hygiéniques sur le diquat et le paraquat, herbicides à groupement bipyridinium.] Referat, Vinnize, USSR, pp. 1-23 (Thèse de doctorat) (en russe).

MALING, H.M., SAUL, W., WILLIAMS, M.A., BROWN, E.A.B., & GILLETTE, J.R. (1978) Reduced body clearance as the major mechanisms of the potentiation of β_2 -adrenergic agonists of paraquat lethality in rat. Toxicol. appl. Pharmacol., 43: 57-72.

MALONE, J.D.G., CARMODY, M., & KEOGH, B. (1971) Paraquat poisoning. A review of nineteen cases. J. Irish Med. Assoc., 64: 59-68.

MAREK, J., VELENSKA, Z., & HASKOVCOVA, I. (1981) [Altérations rénales au cours de la phase aiguë d'une intoxication par le paraquat, chez le rat.] Sb. Lék., 83: 100-104 (en tchèque).

MASTERSON, J.G. & ROCHE, W.J. (1970) Fatal paraquat poisoning. J. Irish Med. Assoc., 63: 261-264.

MATSUMOTO, T., MATSUMORI, H., KUWABARA, N., FUKUDA, Y., & ARIWA, R. (1980) [Etude histo-pathologique du foie dans les intoxications par le paraquat. Analyse de 14 études nécropsiques, eu égard plus spécialement aux lésions du canal biliaire.] Acta pathol. Jpn., 30: 859-870 (en japonais).

MATSUMOTO, S., MATSUMORI, H., KUWABARA, N., FUKUDA, Y., & ARIWA, R. (1981) [Etudes histo-pathologiques sur l'atteinte du canal biliaire par le paraquat.] Kanzo, 22: 309 (en japonais).

MATTHEW, H., LOGAN, A., WOODRUFF, M.F.A., & HEARD, B. (1968) Paraquat poisoning. Lung transplantation. Br. med. J., 3: 759-763.

MCCORD, J.M. & FRIDOVICH, I. (1969) Superoxide dismutase - an enzymic function for erythrocyte hemoglobin (hemocuprein). J. Biol. Chem., 244: 6049-6055.

MCDONAGH, B.J. & MARTIN, J. (1970) Paraquat poisoning in children. Arch. Dis. Child., 45: 425-427.

- MCELLIGOTT, T.F. (1972) The dermal toxicity of paraquat. Differences due to techniques of application. Toxicol. appl. Pharmacol., 21: 361-368.
- MCGEOWN, M.G. (1975) Clinical aspects of paraquat poisoning. In: Fletcher, K., réd., Clinical aspects of paraquat poisoning, Londres, ICI Ltd, pp. 12-21.
- MEEES, G.C. (1960) Experiments on the herbicidal action of 1,1'-ethylene-2,2'dipyridylum dibromide. Ann. appl. Biol., 48: 601-612.
- MEHANI, S. (1972) The toxic effect of paraquat in rabbits and rats. Ain Shams med. J., 23: 599-601.
- MIRCEV, N. (1976) [Intoxication aiguë par le Gramoxone (paraquat).] Vatreshni Bolesti, 16: 99-101 (en bulgare).
- MITHYANTHA, M.S. & PERUR, N.G. (1975) Paraquat retention by soils. Mysore J. agric. Sci., 9: 276-282.
- MONTGOMERY, M.R. (1976) Interaction of paraquat with the pulmonary microsomal fatty acid desaturase system. Toxicol. appl. Pharmacol., 36: 543-554.
- MONTGOMERY, M.R. (1977) Paraquat toxicity and pulmonary superoxide dismutase: an enzymic deficiency of lung microsomes. Res. Commun. chem. Pathol. Pharmacol., 16: 155-158.
- MONTGOMERY, M.R. & NIEWOEHNER, D.E. (1979) Oxidant-induced alterations in pulmonary microsomal mixed-function oxidation. Acute effects of paraquat and ozone. J. environ. Sci. Health, 13: 205-219.
- MOODY, C.S. & HASSAN, H.M. (1982) Mutagenicity of oxygen free radicals. Proc. Natl Acad. Sci., 79: 2855-2859.
- MOURIN, K.A. (1967) Paraquat poisoning. Br. med. J., 4: 486.
- MUKADA, T., SASANO, N., & SATO, K. (1978) [Observations nécropsiques dans un cas d'intoxication aiguë par le paraquat comportant un purpura cérébral étendu.] Tohoku J. exp. Med., 125: 253-263 (en japonais).
- MULLICK, F.G., TSHAK, K.G., MAHABIR, K., & STROMEYER, F.W. (1981) Hepatic injury associated with paraquat toxicity in humans. Liver, 1: 209-221.

MURRAY, R.E. & GIBSON, J.E. (1972) A comparative study of paraquat intoxication in rats, guinea pigs and monkeys. Exp. mol. Pathol., 17: 317-325.

MURRAY, R.E. & GIBSON, J.E. (1974) Paraquat disposition in rats, guinea pigs and monkeys. Toxicol. appl. Pharmacol., 27: 283-291.

MUSSON, F.A. & PORTER, C.A. (1982) Effect of ingestion of paraquat on a 20-week gestation fetus. Postgrad. Med. J., 58: 731-732.

NAGY, A. (1970) Paraquat and adrenal cortical necrosis. Br. med. J. 2: 669.

NATORI, H., KOIKE, M., & KIRA, S. (1979) [Insuffisance respiratoire provoquée par un herbicide, le paraquat.] Gendai Iryo, 11: 1175-1182 (en japonais).

NEWHOUSE, M., MCEVOY, D., & ROSENTHAL, D. (1978) Percutaneous paraquat absorption. Arch. Dermatol., 114: 1516-1519.

NEWMAN, J.F. & EDWARDS, P.J. (1980) Paraquat: effect on spraying eggs on hatchability and on the reproductive organs of the chicks of pheasant, Phasianus colchicus, Londres, ICI Ltd (ICI Plant Protection Division Report No. RJ 0090B).

NEWMAN, J.F. & WAY, J.M. (1966) Some ecological observations on the use of paraquat and diquat as aquatic herbicides. Proceedings of the 8th British Weed Control Conference, Vol. 2, pp. 582-585.

NEWMAN, J.F. & WILKINSON, W.W. (1971) The effect of excess quantities of paraquat in soil on the growth of vegetation, Londres, ICI Ltd (Report No TMJ 606 A).

O'BRIEN, M.C. & PRENDEVILLE, G.N. (1978) A rapid sensitive bioassay for determination of paraquat and diquat in water. Weed Res., 18: 301-303.

OGATA, M., HASEGAWA, T., & UEDA, K. (1978) [Action du paraquat-dichlorure et du dithiocarbamate de diméthyle sur le système de conversion et la superoxyde-dismutase mitochondrien.] Samgyo Igaku, 20: 551-552 (en japonais).

OKAWADA, N., YAGASAKI, K., & KONDO, T. (1980) [Lésions oculaires provoquées par un pesticide utilisé en agriculture.] Nippon Noson Igakkai Zasshi, 29: 550-551 (en japonais).

OKONEK, S., WEILEMANN, L.S., MAJDANDZIC, J., SETYADHARME, H., REINECKE, H.J., BALDAMUS, C.A., LOHMAN, J., BONZEL, K.E., & THON, T. (1982) Successful treatment of paraquat poisoning. Activated charcoal per os and, continuous hemoperfusion. J. Toxicol. clin. Toxicol., 19: 807-819.

OMAYE, S.T., REDDY, K.A., & CROSS, C.E. (1978) Enhanced lung toxicity of paraquat in selenium-deficient rats. Toxicol. appl. Pharmacol., 43: 237-247.

OMS/FAO (1978) Fiches d'information sur les pesticides N°4, Rev. 1 - Paraquat, Genève, Organisation mondiale de la Santé (Rapport non publié VBC/DS/75.4 Rev.1 (8/78)).

ONGOM, V.L., OWOR, R., & TONUSANGE, E.T. (1974) Paraquat (Gramoxone) used as a pediculocide. In: Bagshore, A.F., réd. The uses and abuses of drugs and chemicals in tropical Africa, Nairobi, East Africa Literature Bureau, pp. 229-233.

PARK, J., PROUDFOOT, A.T., & PRESCOTT, L.F. (1975) Paraquat poisoning. A clinical review of 31 cases. In: Fletcher, K., réd., Clinical aspects of paraquat poisoning, Londres, ICI Ltd, pp. 46-53.

PARRY, J.M. (1973) The induction of gene conversion in yeast by herbicide preparations. Mutat. Res., 21: 83-91.

PARRY, J.M. (1977) The use of yeast for the detection of environmental mutagens using a fluctuation test. Mutat. Res., 46: 165-176.

PASCHAL, D.C., NEEDHAM, L.L., ROLLEN, Z.J., & LIDDLE, J.A. (1979) Determination of paraquat in sunflower seeds by reversed-phase high performance liquid chromatography. J. Chromatogr., 171: 85-90.

PASI, A., EMBREE, J.W., EISENLORD, G.H., & HINE, C.H. (1974) Assessment of the mutagenic properties of diquat and paraquat in the murine dominant lethal test. Mutat. Res., 26: 171-175.

PATRICK, G.B. (1980) Marijuana and the lung. Postgrad. med. J., 67: 110-118.

PAYNE, W.L., POPE, J.D., & BENNER, J.E. (1974) Integrated method for trifluralen, diphenamid and paraquat in soil and runoff from agricultural land. J. agric. food Chem., 22: 79-82.

PEDERSEN, G., PEDERSEN, A., GREGERSEN, M., & KAMPE, B.

(1981) [Intoxication par le paraquat.] Ugeskr. Laeg., 143: 1202-1206 (en danois).

PESTEMER, VON W., NOLTING, H.G., & LUNDEHN, Y.-R. (1979) [Effets possibles d'un traitement répété par le paraquat sur la teneur du sol en résidus.] Nachrichtenbl. Dtsch Pflanzenschutzdz., 31: 166-170 (en allemand).

PICKOVA, J. (1978) [Dosage du paraquat dans les urines.] Pr. Lék., 30: 266-267 (en tchèque).

POPE, J.D. & BENNER, J.E. (1974) Colorimetric determination of paraquat residues in soil and water. J. AOHC, 57: 202-204.

POPENOE, D. (1979) Effects of paraquat aerosol on mouse lung. Arch. Pathol. lab. Med., 103: 331-334.

PROUDFOOT, A.T., STEWART, M.S., LEVITT, T., & WIDDOP, B. (1979) Paraquat poisoning: significance of plasma-paraquat concentrations. Lancet, 2(8138): 330-332.

PRYDE, A. & DARBY, F.J. (1975) The analysis of paraquat in the urine by high speed liquid chromatography. J. Chromatogr., 115: 107-109.

PURSER, D.A. & ROSE, M.S. (1979) The toxicity and renal handling of paraquat in Cynomolgus monkeys. Toxicology, 15: 31-41.

RADAELLI, L. & MARTELLI, M. (1971) Residual toxicity of paraquat absorbed on soil. Agrochimica, 15: 344-350.

REDDY, K.A., LITOV, R.E., & OMAJE, S.T. (1977) Effect of pre-treatment with anti-inflammatory agents on paraquat toxicity in the rat. Res. Commun. chem. Pathol. Pharmacol., 17: 87-100.

RESTUCCIA, A., FOGLINI, A., & DE ALENTIS NANNINI, D. (1974) Paraquat toxicity for rabbits. Vet. Ital., 25: 555-565.

RILEY, D. (1981) The fate and effect of paraquat and diquat residues in soil. In: Proceedings for the National Spray Seed Conference 1981, Albury, New South Wales, Australia.

RILEY, D., WILKINSON, W., & TUCKER, B.V. (1976) Biological unavailability of bound paraquat residues in soil. In: Kaufman, D.P., Still, G.G., Paulson, G.D., & Bandal, S.K., réd. Bound and conjugated pesticide residues, pp. 301-353 (ACS Symposium Series No. 29).

RISCPT (1983) Fichier juridique du RISCPT 1983, Vol. I & II, Genève, Registre international des substances chimiques potentiellement toxiques, Programme des Nations Unies pour l'environnement.

ROBERTSON, B. (1973) Paraquat poisoning as an experimental model of the idiopathic respiratory distress syndrome. Bull. Phys. Pathol. Res., 9: 1433-1452.

ROBERTSON, B., GROSSMANN, G., & IVEMARK, B. (1976) The alveolar lining layer in experimental paraquat poisoning. Acta pathol. microbiol. Scand. Section A, 84: 40-46.

ROSE, J. (1980) Paraquat poisoning. Lancet, 2(8200): 924.

ROSE, M.S. & SMITH, L.L. (1977) The relevance of paraquat accumulation by tissues. In: Autor, A.P., réd., Biochemical mechanisms of paraquat toxicity, New York, Academic Press, pp. 71-91.

ROSE, M.S., SMITH, L.L., & WYATT, I. (1974a) Evidence of energy-dependent accumulation of paraquat in rat lung. Nature (Lond.), 252: 314-315.

ROSE, M.S., CRABTREE, H.C., FLETCHER, K., & WYATT, I. (1974b) Biochemical effects of diquat and paraquat. Disturbance of the control of corticosteroid synthesis in rat adrenal and subsequent effects on the control of live glycogen utilization. Biochem. J., 138: 437-443.

ROSE, M.S., SMITH, L.L., & WYATT, I. (1976) The relevance of pentose-phosphate pathway stimulation in rat lung to the mechanisms of paraquat toxicity. Biochem. Pharmacol., 25: 1763-1767.

ROSLYCKY, E.B. (1977) Response of soil microbiota to selected herbicide treatments. Can. J. Microbiol., 23: 426-433.

ROSS, W.E., BLOCK, E.R., & CHANG, R.Y. (1979) Paraquat-induced DNA damage in mammalian cells. Biochem. biophys. Res. Commun., 91: 1302-1308.

SAITO, K., PARKER, W.B., GARDNER, D.E., & MENZEL, D.B. (1979) Paraquat accumulation by cultured lung cells. Pharmacology, 21(Abstr. 218): 392.

SAMMAN, P.D. & JOHNSTON, E.N. (1969) Nail damage associated with handling of paraquat and diquat. Br. med. J., 1: 818-819.

SCHLATTER, I. (1976) [Intoxication par un herbicide, le paraquat.] Schweiz. Rundsch. Med., 65: 837-843 (en allemand).

SEIBER, J.N. & WOODROW, J.E. (1981) Sampling and analysis of airborne residues of paraquat in treated cotton field environments. Arch. environ. Contam. Toxicol., 10: 133-149.

SEIBER, J.N., WINTERLIN, W.L., & MCCHESENEY, B. (1979) Residues of toxaphene, DEE, and paraquat in plant parts and gin waste from treated cotton fields. Arch. environ. Contam. Toxicol., 8: 125-137.

SEIDENFELD, J.J., WYKOFF, D., ZAVALA, D.C., & RICHARDSON, J.B. (1978) Paraquat lung injury in rabbits. Br. J. ind. Med., 35: 245-247.

SELECT COMMITTEE ON NARCOTICS ABUSE & CONTROL (1980) The use of paraquat to eradicate illicit marihuana crops and the health implications of paraquat-contaminated marihuana on the US market. A report of the 96-Congress, Washington DC, US Government Printing Office, pp. 1-97 (SCNAC-96-1-16).

SELYPES, A. & PALDY, A. (1978) The examination of the mutagenic effect of two pesticides: Krezonit E and Gramoxone. Proc. Hung. Ann. Meet. Biochem., 18: 77-78.

SELYPES, A., NAGYMAJTENYI, L., & BERENCSEI, G. (1980) Mutagenic and embryotoxic effects of paraquat and diquat. Bull. environ. Contam. Toxicol., 25: 513-517.

SHARP, C.W., OTTOLENGHI, A., & POSNER, A.S. (1972) Correlation of paraquat toxicity with tissue concentration and weight loss of the rat. Toxicol. appl. Pharmacol., 22: 241-251.

SHU, H., TALCOTT, R.E., RICE, S.A., & WEI, E.T. (1979) Lipid peroxidation and paraquat toxicity. Biochem. Pharmacol., 28: 327-331.

SHUZUI, T. (1980) [Etude nécropsique d'un cas d'intoxication par le paraquat.] Mie Igaku, 23: 518-521 (en japonais).

SINGH, S.P. & YADAV, N.K. (1978) Toxicity of some herbicides to maior carp fingerlings. Indian J. Ecol., 5: 141-147.

SINOW, J. & WEI, E. (1973) Ocular toxicity of paraquat. Bull. environ. Contam. Toxicol., 9: 163-168.

SLADE, P. (1965) Photochemical degradation of paraquat. Nature (Lond.), 207: 515.

SLADE, P. (1966) The fate of paraquat applied to plants. Weed Res., 6: 158-167.

SMALLEY, H.E. (1973) Toxicity and hazard of the herbicide paraquat in turkeys. Poultry Sci., 52: 1625-1629.

SMITH, R.J. (1978) Poisoned pot becomes burning issue in high places. Science, 200: 417-418.

SMITH, P. & HEATH, D. (1974) The ultrastructure and time sequence of the early stages of paraquat lung in rats. J. Pathol., 114: 177-184.

SMITH, P. & HEATH, D. (1976) Paraquat. Clin. Rev. Toxicol., 4: 411-445.

SMITH, L.L. & ROSE, M.S. (1977a) A comparison of the effects of paraquat and diquat on the water content of rat lung and the incorporation of thymidine into lung DNA. Toxicology, 8: 223-230.

SMITH, L.L. & ROSE, M.S. (1977b) Biochemical changes in lungs exposed to paraquat. In: Autor, A.P., éd. Biochemical mechanisms of paraquat toxicity, New York, Academic Press.

SMITH, P., HEATH, D., & RAY, J.M. (1973) The pathogenesis and structure of paraquat-induced pulmonary fibrosis in rats. J. Pathol., 114: 57-67.

SMITH, L.L., WRIGHT, A., WYATT, I., & ROSE, M.S. (1974) Effective treatment for paraquat poisoning in rats and its relevance to treatment of paraquat poisoning in man. Br. med. J., 4: 569-571.

SMITH, S.N., LYON, A.J., & SAHID, I.B. (1976) The breakdown of paraquat and diquat by soil fungi. New Phytol., 77: 735-740.

SMITH, C.N., LEONARD, R.A., LANGDALE, G.W., & BAILEY, G.W. (1978) Transport of agricultural chemicals from small upland Piedmont watersheds, Springfield, Virginia, National Technical Information Service, p. 386 (Report PB-285, 134).

SMITH, L.L., ROSE, M.S., & WYATT, I. (1979) The pathology and biochemistry of paraquat. In: Oxygen free radicals and tissue damage, Amsterdam, North Holland, Excerpta Medica, pp. 321-341 (Série de la Fondation Ciba, N°65 - nouvelle série).

SMITH, T.F., NOACK, A.J., & COSH, S.M. (1981a) The effect of

some herbicides on vesicular-arbuscular endophyte abundance in the soil and on infection of host roots. Pestic. Sci., 12: 91-97.

SMITH, L.L., WYATT, I., & ROSE, M.S. (1981b) Factors affecting the efflux of paraquat from rat lung slices. Toxicology, 19: 197-207.

SODERQUIST, C.J. & CROSBY, D.G. (1972) The gas chromatographic determination of paraquat in water. Bull. environ. Contam. Toxicol., 8: 363-368.

STAIFF, D.C., IRLE, G.K., & FELSENSTEIN, W.C. (1973) Screening of various adsorbents for protection against paraquat poisoning. Bull. environ. Contam. Toxicol., 10: 193-199.

STAIFF, D.C., COMER, S.W., ARMSTRONG, J.F., & WOLFE, H.R. (1975) Exposure to the herbicide paraquat. Bull. environ. Contam. Toxicol., 14: 334-340.

STAIFF, D.C., BUTLER, L.C., & DAVIS, J.E. (1981) A field study of the chemical degradation of paraquat dichloride following simulated spillage on soil. Bull. environ. Contam. Toxicol., 26: 16-21.

STEFFEN, C. & NETTER, K.J. (1979) On the mechanism of paraquat action on microsomal oxygen reduction and its relation to lipid peroxidation. Toxicol. appl. Pharmacol., 47: 593-602.

STEFFEN, C., MULIAWAN, H., & KAPPUS, H. (1980) Lack of in vivo lipid peroxidation in experimental paraquat poisoning. Arch. Pharmacol., 310(3): 241-243.

STEPHENS, D.S., WALKER, D.H., SCHAFFNER, W., KAPLOWITZ, L.G., BRASHEAR, R.H., ROBERTS, R., & SPICKARD, W.A. (1981) Pseudodiphtheria: prominent pharyngeal membrane associated with fetal paraquat ingestion. Ann. intern. Med., 94: 202-204.

STEVENS, M.A. & WALLEY, J.K. (1966) Tissue and milk residues arising from the ingestion of single doses of diquat and paraquat by cattle. J. Sci. Food Agric., 17: 472-475.

STEWART, M.J., LEVITT, T., & JARVIE, D.R. (1979) Emergency estimations of paraquat in plasma. A comparison of the RIA and ion pair/colorimetric methods. Clin. Chim. Acta, 94: 253-257.

SUGAYA, H., OHE, T., UENO, T., KAWASHIMA, T., SUGITA, T.,

MAEHARA, M., HISANCHI, T., IORI, M., HARADA, H., & SHIGEMATA, S. (1980) [Etude clinique de 6 cas d'intoxication par le paraquat-dichlorure.] Nippon Naika Gakkai Zasshi, 69: 876 (en japonais).

SUMMERS, L.A. (1980) The bipyridylum herbicides, Londres, New York, Toronto, Sydney, San Francisco, Academic Press, pp. 1-449.

SWAN, A.A.B. (1969) Exposure of spray operators to paraquat. Br. J. ind. Med., 26: 322-329.

SYKES, B.J., PURCHASE, I.F.H., & SMITH, L.L. (1977) Pulmonary ultrastructure after oral and intravenous dosage of paraquat to rats. J. Pathol., 121: 233-241.

TAKAHASHI, T., YAMAMOTO, K., SAWAI, T., OKUDO, T., MUKODA, T., MINAGAWA, N., & SUGAYA, H. (1978) [Etude nécropsique de 5 cas d'intoxication par le paraquat-dichlorure, plus particulièrement des lésions des organes parenchymateux.] Nippon Byorigakkai Kaishi, 67: 138-139 (en japonais).

TAKAYAMA, K., TAKEUCHI, K., SUGA, E., IWABUCHI, K., & TOMICHI, N. (1978) [Etude nécropsique d'un cas d'intoxication par le paraquat-dichlorure.] Nippon Byorigakkai Kaishi, 67: 139 (en japonais).

TAKEUCHI, K., TAKAYAMA, K., TOMICHI, N., KAN, E., YAGAWA, K., & IWABUCHI, K. (1980) [Intoxication d'une femme enceinte par le paraquat.] Nippon Byorigakkai Kaishi, 18: 747-752 (en japonais).

TALCOTT, R.E., SHU, H., & WEI, E.T. (1979) Dissociation of microsomal oxygen reduction and lipid peroxidation with the electron acceptors, paraquat and menadione. Biochem. Pharmacol., 26: 665-671.

TCHIPILSKA, L.N. (1980) [Influence de certains pesticides sur les micro-organismes terricoles dans le cadre de l'évaluation hygiénique du sol.] Referat, Sofia, pp. 1-39 (Thèse de doctorat) (en bulgare).

THOMPSON, W.D. & PATRICK, R.S. (1978) Collagen propyl hydroxylase levels in experimental paraquat poisoning. Br. J. exp. Pathol., 59: 288-291.

TOMPSETT, S.L. (1970) Paraquat poisoning. Acta pharmacol. toxicol., 28: 346-358.

TOMURA, M., ETO, K., SAGARA, K., & SATO, T. (1979) [Un cas de trouble du fonctionnement hépatique et rénal.] Kanzo, 20: 1016 (en japonais).

TONER, P.G., VETTERS, J.M., SPILG, W.G.S., & HARLAND, W.A. (1970) Fine structure of the lung lesion in a case of paraquat poisoning. J. Pathol., 102: 182-185.

TRUSH, M.A., MIMNAUGH, E.G., GINSBURG, E., & GRAM, T.E. (1981) In vitro stimulation by paraquat of reactive oxygen-mediated lipid peroxidation in rat lung microsomes. Toxicol. appl. Pharmacol., 60(2): 279-286.

TRUSH, M.A., MIMNAUGH, E.G., GINSBURG, E., & GRAM, T.E. (1982) Studies on the in vitro interaction of mitomycin C, nitrofurantoin, and paraquat with pulmonary microsomes. Stimulation of reactive oxygen-dependent lipid peroxidation. Biochem. Pharmacol., 31(21): 3335-3346.

TSUNENARI, S., MUTO, H., SASAKI, S., SUGITA, H., & KANDA, M. (1975) [Etudes toxicologiques médico-légales d'un herbicide (Gramoxone).] Jpn. J. leg. Med., 29: 88-102 (en japonais).

TSUNENARI, S., YONEMITSU, K., UCHIMURA, Y., & KANDA, M. (1981) The influence of putrefactive changes on the determination of paraquat in autopsy materials. Forensic Sci. Int., 17: 51-56.

TSUTSUI, Y., NAKABAYASHI, H., SUZUKI, H., & OGURA, K. (1976) [Etudes sur la toxicité du paraquat - 1^{ère} partie.] Nippon Noson Igakkai Zasshi, 25: 614-621 (en japonais).

TU, C.M. & BOLLEN, W.B. (1968) Effect of paraquat on microbial activities in soils. Weed Res., 8: 28-37.

TWEATS, D.J. (1975) The effect of R (drug resistance) factors on the detection of mutagens by E. coli K 12, Bruxelles, Belgique, Rapport annuel d'Euratom, Sciences biologiques, 316 pp.

TYBURCZYK, W., BORKOWSKA, I., CHORAGIEWICZ, H., & KLIMEK, K. (1979) [Effet du paraquat sur certaines épreuves biochimiques chez le rat.] Bromatol. Chem. Toksykol., 12: 283-288 (en polonais).

UKAI, S., HIROSE, K., & KAWASE, S. (1977) [Chromatographie gazeuse des produits de réduction de deux herbicides, le diquat et le paraquat.] Eisei Kagaku, 23: 32-38 (en japonais).

US CONGRESSIONAL HEARING (1979) Health implications of paraquat-contaminated marihuana. Select Committee on Narcotics Abuse & Control, House of Representatives. Hearing of the 96th Congress, Washington DC, US Government Printing Office, pp. 1-103 (SCNAC-96-1-3).

VALE, J.A. (1977) Paraquat poisoning. Nurs. Times, 73: 154-155.

VAZIRI, N.D., NESS, R.L., FAIRSHTER, R.D., SMITH, W.R., & ROSEN, S.M. (1979) Nephrotoxicity of paraquat in man. Arch. intern. Med., 139: 172-174.

VESELEY, D.L., WATSON, B., & LEVEY, G.A. (1979) Activation of liver guanylate cyclase by paraquat: possible role of superoxide anion. J. Pharmacol. exp. Ther., 209: 162-164.

VIJEYARATNAM, G.S. & CORRIN, B. (1971) Experimental paraquat poisoning: a histological and electron-optical study of the changes in the lung. J. Pathol., 103: 123-129.

VUCINOVIC, V. (1978) [Quatre cas d'intoxication par le paraquat.] Arch. Hig. Rada, 29: 261-265 (en serbo-croate).

WADDELL, W.J. & MARLOWE, C. (1980) Tissue and cellular disposition of paraquat in mice. Toxicol. appl. Pharmacol., 56: 127-140.

WRIGHT, J.J.J. & WHEATHER, R.H. (1979) Fatal percutaneous paraquat poisoning. J. Am. Med. Assoc., 242: 472.

WALKER, M., DUGARD, P.H., & SCOTT, R.C. (1983) Absorption through human and laboratory animal skins: in vitro comparison. Acta pharm. Suec., 20(1): 52-53.

WALTERS, K.A., DUGAR, P.H., & FLORENCE, A.T. (1981) Non-ionic surfactants and gastric mucosal transport of paraquat. J. Pharm. Pharmacol., 33: 207-213.

WARD, C.D., STONES, D.P.A., CONNELL, H., CULLEN, D.R., & WATKIN, J.I. (1976) Paraquat poisoning. Lancet, 1(7971): 1247.

WATANABE, I., SAKAI, K., TOYAMA, K., UENO, M., & WATANABE, M. (1979) [Au sujet de trois cas de troubles oculaires provoqués par le Gramoxone, herbicide contenant 24% de paraquat-dichlorure.] Ganka Rinsho Iho, 73: 1244-1246 (en japonais).

- WAUCHOPE, R.D. (1979) Pesticides in runoff water. Agric. Res., 27: 11.
- WAY, J.M., NEWMAN, J.F., MOORE, N.W., & KNAGGS, F.W. (1971) Some ecological effects of the use of paraquat for the control of weeds in small lakes. J. appl. Ecology, 8: 509-532.
- WEBER, J.B., PERRY, P.W., & UPCHURCH, R.P. (1965) The influence of temperature and time on the adsorption of paraquat, diquat, 2,4-D and prometon by clays, charcoal and on anion-exchange resin. Soil Sci. Am. Soc. Proc., 29: 678-688.
- WILKINSON, W. (1980) Paraquat and diquat: Longterm high rate trial, Frensham UK. Management of site, effects on crops and weeds and residues in crops, Londres, ICI Ltd (Report RJ0013B).
- WITSCHI, H.P., KACEW, S., HIRAI, K., & COTE, M.G. (1977) In vivo oxidation of reduced nicotine amide-adenine dinucleotide phosphate by paraquat and diquat in rat lung. Chem. Biol. Interactions., 19: 143-160.
- WOHLFAHRT, D.J. (1982) Fatal paraquat poisoning after skin absorption. Med. J. Aust., 1: 512-513.
- WOJECK, G.A., PRICE, J.F., NIGG, A.N., & STAMPER, J.H. (1983) Worker exposure to paraquat and diquat. Arch. environ. Contam. Toxicol., 12: 65-70.
- WORTHING, C.R. (1979) The pesticide manual, Croydon, Angleterre, British Crop Protection Council (BCPC Publications).
- WRIGHT, K.A. & CAIN, M. (1970) Microbial degradation of 4-carboxy-1-methylpyridinium chloride, a photolytic product of paraquat. Biochem. J., 118: 52.
- WRIGHT, N., YEOMAN, W.B., & HALE, K.A. (1978) Assessment of severity of paraquat poisoning. Br. med. J., 2: 396-397.
- WYATT, I., DOSS, A.W., ZAVALA, D.C., & SMITH, L.L. (1981) Intrabronchial instillation of paraquat in rats: lung morphology and retention study. Br. J. ind. Med., 38: 42-48.
- YOSHIDA, K., TANAKA, Y., IKUNUMA, T., TERUKIMATSU, S., KUSANO, E., ASANO, Y., & HOSODA, S. (1980) [Etude d'un cas de survie après intoxication par le paraquat.] Nippon Nuika Gakkai Zasshi, 69: 1487-1489 (en japonais).

YOUNGMAN, R.J. & DODGE, A.D. (1979) [Mécanisme d'action du paraquat. Inhibition de l'effet herbicide par un chélate de cuivre exerçant une action de type superoxyde-dismutase.] Z. Naturforsch. (Teil C), 34: 1032-1035 (en allemand).

ZAVALA, D.C. & RHODES, M.L. (1978) An effect of paraquat on the lungs of rabbits. Its implications in smoking contaminated marijuana. Chest, 74: 418-420.

DIQUAT

DIQUAT

1. RESUME ET RECOMMANDATIONS

1. Résumé

1.1.1 Propriétés générales

Le diquat (dihydro-6,7 dipyrido [1,2-a 2. 1,2'-c] pyrazidiinium ou dihydro-9,10 diazono-8-a, 10-a phénanthrène) est un herbicide de contact non sélectif. Il est principalement vendu sous forme d'une solution à 20% p/v dans de nombreux pays et il est fabriqué au Royaume-Uni. Il est exclusivement fabriqué sous forme de dibromure et sa formulation contient généralement des agents mouillants.

L'action herbicide du diquat tient à sa capacité d'accepter un seul électron et de former ainsi un radical qui réagit sur l'oxygène moléculaire en redonnant le diquat et, parallèlement, un anion superoxyde. Ce radical oxygéné peut déterminer la mort des cellules directement ou indirectement.

Il est possible de déceler le composé par suite de sa capacité à former un radical. On dispose de techniques d'analyse à cet effet.

1.1.2 Distribution et transformation dans l'environnement, effets environnementaux

Le diquat est rapidement décomposé par voie photochimique en solution aqueuse et sur les surfaces. Les principaux produits de dégradation dans l'eau ont été identifiés et ils présentent pour le rat une moindre toxicité aiguë par voie orale que le diquat lui-même. La dégradation photochimique du diquat sur les plantes est plus complexe que dans l'eau. Sur du blé ou de l'orge desséchés par le diquat, le produit lui-même ne représente normalement pas le composé le plus important. Les principaux produits de dégradation photochimique ont été identifiés et sont peu toxiques vis-à-vis des mammifères. Il n'existe pas d'autre produit de dégradation important qui soit bien défini.

Les ruminants excrètent rapidement le diquat ainsi que ses produits de décomposition photochimique, une très faible quantité passant dans le lait et dans les tissus. Par conséquent, les résidus ont une très faible concentration dans les produits d'origine animale. L'ingestion du diquat et de ses produits de dégradation photochimique à des concentrations supérieures à celles qu'on observe en pratique n'ont déterminé aucun effet nocif chez des ruminants.

Le diquat qui parvient jusqu'au sol est rapidement et énergiquement adsorbé sur les minéraux argileux. Ce phénomène enlève au diquat son activité herbicide. Si le diquat libre est dégradé par toute une série de micro-organismes terricoles, la dégradation du diquat solidement adsorbé est relativement lente. Dans des études réalisées sur des parcelles, la dégradation du diquat dans le sol est extrêmement lente, voire inappréciable. En revanche, les études prolongées réalisées dans des champs ont permis d'observer des taux de dégradation de l'ordre de 5-10% par an. Cette proportion est supérieure au taux nécessaire en pratique normale pour éviter la saturation de la capacité de désactivation des sols agricoles/ horticoles. Le diquat solidement lié n'a aucun effet nocif sur la microfaune ni sur les processus microbiens à l'intérieur du sol.

Les résidus de diquat disparaissent rapidement de l'eau par adsorption, soit sur les plantes adventices aquatiques, soit, de façon plus intense, sur la vase. Le diquat est peu toxique vis-à-vis des poissons et ne s'accumule pas dans leur organisme. Utilisé dans des conditions normales pour la destruction des mauvaises herbes aquatiques, il n'est pas nocif à l'égard des organismes aquatiques. Cependant, il faut veiller, lorsqu'on utilise du diquat pour détruire la végétation aquatique, à ne traiter qu'une partie de cette dernière car l'oxygène consommé par la décomposition ultérieure des mauvaises herbes risque de ramener le taux d'oxygène dissous dans l'eau à une valeur dangereuse pour la survie des poissons. L'eau traitée par le diquat ne doit pas être utilisée pour l'irrigation par aspersion avant 10 jours.

Le diquat n'est pas volatil et on a montré que la concentration du diquat atmosphérique était très faible lors des opérations de pulvérisation.

1.1.3 Cinétique et métabolisme

L'absorption du diquat est médiocre dans les voies digestives et au niveau de la peau. Le principal métabolite du diquat est la diquat-monopyridone; la dipyridone a moins d'importance. Ces deux métabolites sont considérablement moins toxiques que le diquat lui-même. Selon l'espèce et la voie d'administration, la dose administrée est métabolisée dans une proportion variable mais inférieure à 20%. Le métabolisme du diquat semble résulter principalement de l'action de la microflore gastro-intestinale.

Par comparaison avec le paraquat, l'accumulation du diquat dans les poumons est beaucoup moins importante, le diquat ayant une certaine préférence pour les reins. Ces derniers constituent la principale voie d'excrétion mais l'excrétion

biliaire constitue une voie très importante chez certaines espèces animales.

1.1.4 Effets sur les animaux d'expérience

Le diquat est moins toxique que le paraquat et ne détermine pas la pathologie pulmonaire caractéristique des intoxications par le paraquat. L'intoxication par le diquat entraîne des troubles gastro-intestinaux, avec vomissements, diarrhée verte et distension abdominale par suite d'une forte accumulation d'eau dans la lumière intestinale, ainsi qu'une hémococoncentration progressive qui peut évoluer vers la léthargie, le coma et la mort. A fortes doses, on a observé une légère toxicité du produit pour le foie, les reins, le système nerveux et les glandes endocrines.

Le diquat a déterminé des cataractes après exposition prolongée par voie orale, encore que cet effet n'ait pas été rapporté chez l'homme. Il est moins irritant pour la peau, les membranes et l'oeil que le paraquat et on ne lui connaît pas d'action sensibilisante.

Le diquat n'est ni tératogène ni cancérigène.

Les épreuves de mutagénicité in vitro n'ont pas été concluantes, encore qu'elles témoignent en général d'une activité qui reste faible, tandis que les études in vivo ont donné des résultats négatifs. Des études d'alimentation à long terme conduites sur des rats ont permis de fixer à 0,75 mg d'ion diquat par kg de poids corporel et par jour la dose sans effet nocif décelable.

1.1.5 Effets sur l'homme

L'exposition professionnelle au diquat ne fait courir aucun risque à la santé des intéressés si les recommandations d'emploi sont suivies et si les consignes de sécurité sont respectées.

Les intoxications par le diquat, à la suite de l'ingestion accidentelle ou volontaire du produit, sont beaucoup moins fréquentes que dans le cas du paraquat. Le diquat détermine un syndrome clinique grave du même ordre, à deux différences importantes près : a) la diarrhée constitue un symptôme dominant, et b) on a décrit une fibrose pulmonaire.

Les accidents sont généralement dus à l'ingestion de diquat transvasé.

Pour l'homme, la dose mortelle semble être de l'ordre de 6-12 g de diquat-dibromure. Chez les ouvriers agricoles, on a rapporté des cas d'inflammation et d'hémorragie au niveau de la muqueuse nasale ainsi qu'une atteinte des ongles et l'allongement de la durée de cicatrisation.

1.2 Recommandations

1.2.1 Généralités

Pour autant qu'on puisse y parvenir en pratique, il convient de limiter la fourniture du produit liquide à 20% aux seuls agriculteurs, horticulteurs et autres professionnels expérimentés, convenablement encadrés et travaillant avec un matériel bien entretenu.

On s'efforcera au maximum d'éviter de transvaser le produit ou de le reconditionner dans des récipients mal étiquetés.

1.2.2 Prévention et traitement

Il faut attirer l'attention sur le fait que les personnes atteintes de lésions cutanées (pré-existantes ou consécutives à une contamination par le diquat) ne doivent pas participer à l'épandage du produit tant qu'elles ne sont pas guéries.

Il faut par ailleurs insister sur le fait que le traitement des cas d'intoxication par le diquat doit être mis en oeuvre aussi vite que possible. Les chances de rétablissement en cas d'exposition à une dose en principe mortelle sont maximales quand le traitement débute dans les 5-6 h suivant l'intoxication.

1.2.3 Travaux expérimentaux

Les études de mutagénicité et de cancérogénicité effectuées à ce jour semblent indiquer, de façon générale, que le diquat n'a probablement pas d'effets génotoxiques chez l'homme; des données plus détaillées seraient pourtant nécessaires pour qu'on puisse se prononcer catégoriquement.

2. PROPRIETES ET METHODES D'ANALYSE

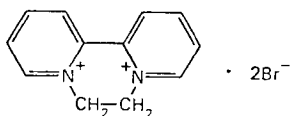
2.1 Propriétés physico-chimiques

Le diquat est un herbicide de contact non sélectif et un produit de dessiccation contenant un groupement bipyridinium. Il est principalement livré en solution aqueuse (dihydro-6,7 dipyrido (1,2-a: 1,2'-c) pyrazidiinium ou dihydro-9,10 diazonia-8a, 10a phénanthrène) - dibromure ($C_{12}H_{12}N_2 \cdot Br_2$) et possède une masse moléculaire relative de 184,2, sur la base du cation. Le produit de référence analytique couramment disponible est le diquat-dibromure monohydraté qui est une poudre cristalline jaune pâle inodore. Certaines autres propriétés physiques du diquat-dibromure sont indiquées au Tableau 1. Il est légèrement soluble dans l'alcool et pratiquement insoluble dans les solvants organiques apolaires (Summers, 1980). Le diquat n'est pas explosif et il n'est pas inflammable en solution aqueuse.

Tableau 1. Propriétés physiques du diquat-dibromure

Densité à 20°C	1,200
Point de fusion	180°C
Point d'ébullition	environ 300°C avec décomposition
Solubilité dans l'eau à 20°C	700 g/litre
pH de la formulation liquide	6,0 - 7,0
Vitesse d'évaporation	sans objet
Tension de vapeur	non mesurable

Le diquat est stable en solution neutre ou acide mais il est hydrolysé par les alcalis. Il est inactivé par l'argile inerte ou par les agents tensio-actifs anioniques. Le diquat-dibromure a la structure chimique ci-dessous :



En général, le diquat est commercialisé sous forme d'une solution aqueuse de dibromure, vendu sous le nom de Réglone® (200 g d'ion par litre). C'est un liquide brun-rouge foncé contenant des agents mouillants et qui reste longtemps stable, dans des conditions atmosphériques normales, dans les récipients en polyéthylène dans lesquels il est livré.

Dans les jardins domestiques, on se sert de granulés hydrosolubles contenant 2,5% de diquat et 2,5% de paraquat. Le diquat est vendu sous plusieurs noms de spécialité : Deiquat, Aquacide, Dextrone, Reglox, Weedtrim-D (Vanholder et al., 1981). Fletcher (1975) a dressé la liste des formes commerciales de diquat, qui associent fréquemment à ce produit du paraquat ou d'autres herbicides.

2.2 Méthodes d'analyse

La mise en évidence du diquat s'appuie sur sa réduction à l'état de radical libre en présence de dithionite de sodium (Summers, 1980). Calderbank & Yuen (1966) ont mis au point une technique de chromatographie sur colonne qui permet un dosage colorimétrique du diquat dans les denrées alimentaires et les tissus biologiques. La sensibilité de la méthode est variable mais peut atteindre 0,01 mg/kg. Williams et al. (1976) ont publié une épreuve immunologique applicable au diquat. La plus faible quantité décelable avec cette technique est de 60 mg/ml. Pyl & Giebelmann (1978) ont proposé une technique de chromatographie en couche mince pour le dosage du diquat, qui a un seuil de détection égal à 0,5-1 µg.

Sol

Pour doser les résidus de diquat dans le sol, on a fait appel à la spectrophotométrie (ICI, 1972), avec un seuil de détection de l'ordre de 0,1 mg/kg, variable selon l'échantillon. Une technique d'extraction utilisable dans le cadre du dosage spectrophotométrique du diquat a été publiée par Leary (1978).

Eau

Les résidus de diquat dans l'eau sont dosés par une technique spectrophotométrique ayant un seuil de détection inférieur à 0,001-0,01 mg/litre (ICI, 1972a). Benecke (1977) s'est servi de l'inhibition des mouvements des trichomes des algues par le diquat, cette inhibition étant repérée par une technique photoélectrique. On peut ainsi déceler sans difficulté une quantité de 1 µg de diquat dans l'échantillon étudié. Une épreuve biologique sur Lemna minor a été

rapportée par O'Brien & Prendeville (1978) pour le dosage du diquat dans l'eau. La plus faible concentration ainsi décelable variait entre 1,8 µg/ml après 3 h de traitement et 0,00018 µg/ml au bout de 72 h.

Végétaux et denrées alimentaires

La méthode de Calderbank & Yuen (1966) a été utilisée pour doser le diquat dans les cultures et les tissus animaux, avec un seuil de détection variable selon l'échantillon, entre 0,1 et 0,01 mg/kg (ICI, 1972b). Leary (1978) a mis au point une technique spectrophotométrique pour le dosage du diquat dans les plantes cultivées et les tissus animaux (mais non valable pour le sang total). Pour un échantillon de 50 g, le seuil de détection était de 0,01 mg/kg.

Une méthode de chromatographie en phase gazeuse a été publiée par King (1978) pour le dosage des résidus de diquat. Le seuil de détection était de 0,01 mg/kg. L'utilisation de la chromatographie en phase gazeuse pour la recherche du diquat dans les denrées alimentaires a été étudiée par Dickes (1979).

Tissus biologiques

La méthode d'analyse permettant de doser les résidus de diquat dans le lait est une technique spectrophotométrique (ICI, 1972a) qui a un seuil de détection égal à 0,01 mg/litre. Tompsett (1970) a décrit une technique d'échange de cations qui permet un dosage colorimétrique du diquat dans les tissus et les liquides biologiques de sujets intoxiqués par cet herbicide. Cette technique est semblable à celles qu'on utilise pour le paraquat, mais elle est plus longue à mettre en oeuvre. Leary (1978) a publié une technique spectrophotométrique utilisable pour doser le diquat dans le sérum, les urines et les tissus biologiques.

Ukai et al. (1977) ont proposé une méthode de chromatographie en phase gazeuse pour l'analyse des herbicides contenant du diquat-dibromure et du paraquat-dichlorure aux fins d'expertise médico-légale. La méthode a donné toute satisfaction pour le dosage simultané du diquat et du paraquat à la concentration de 10-90 mg/litre.

3. SOURCES ENVIRONNEMENTALES

3.1 Production et utilisations

Fabriqué au Royaume-Uni, le diquat n'existe pas à l'état naturel. Il est produit par copulation oxydante de deux molécules de pyridine en présence de nickel de Raney chauffé comme catalyseur, la réaction produisant du dipyridinium-2,2'. La réaction sur le dibromure d'éthylène en milieu aqueux fournit ensuite le diquat.

On utilise des formulations de diquat-dibromure dans plus de 100 pays répartis dans le monde entier, principalement comme produit de dessiccation mais également comme désherbant. Dans de nombreux pays, la formulation est préparée localement avec la matière active importée. Il n'existe pas de statistique sur la production et les utilisations au niveau mondial.

Le diquat est employé pour détruire les mauvaises herbes à larges feuilles dans les cultures et les plantes adventices aquatiques, flottantes ou submergées, pour détruire les fanes de pommes de terre et pour dessécher les plantes à graines (riz, tournesol, etc.). Les doses d'emploi sont en général de l'ordre de 0,56-0,84 kg/ha pour la destruction des fanes de pommes de terre, 0,42-1,96 kg/ha pour la dessiccation des plantes à graines, la dessiccation du riz avant récolte et la destruction des mauvaises herbes avant récolte (haricot, betterave, chou, oignon, etc.), 0,42-1,12 kg/ha pour la destruction des mauvaises herbes aquatiques et 0,28-0,84 kg/ha pour la destruction des mauvaises herbes en pré-levée. Les dilutions d'emploi varient entre 1 et 5 g/litre d'eau. La pulvérisation du produit se fait au moyen de pulvérisateurs au sol (à l'exclusion de brumiseurs) à la dose de 200-500 litres de solution à l'hectare et, dans certains pays, par épandage aérien à raison de 40-50 litres de solution par hectare.

Conning et al. (1969) ont résumé le mécanisme d'action herbicide du diquat. La lumière et l'oxygène sont indispensables à cette action qui s'exerce uniquement sur les parties vertes de la plante. Le blocage de la photosynthèse s'explique par la perturbation du transport d'électrons qui intervient normalement dans cette synthèse du fait d'une réaction cyclique d'oxydo-réduction monoélectronique, comme on l'a vu pour le paraquat (Paraquat, section 3.3).

4. DISTRIBUTION DANS L'ENVIRONNEMENT, CONCENTRATIONS ENVIRONNEMENTALES ET EXPOSITIONS CORRESPONDANTES

4.1 Dégradation photochimique et microbienne du diquat

4.1.1 Dégradation photochimique

En pratique agricole, la majeure partie du diquat pulvérisé se dépose initialement à la surface des plantes tandis qu'une partie se dépose sur le sol. D'après Black et al. (1966), la dégradation photochimique explique la baisse rapide de concentration du diquat après sa pulvérisation sur les graminées. Après pulvérisation à la dose de 0,284 kg/ha, la concentration du produit était de 12-48 mg de diquat par kg de graminées desséchées le premier jour, de 2,5-10,9 mg/kg au bout de 3-4 jours et de 1,0-5,7 mg/kg 7 jours après le traitement. La dégradation photochimique se révèle plus rapide dans le cas du diquat que dans celui du paraquat. La longueur d'onde correspondant au maximum d'absorption est plus élevée pour le diquat (310 nm) que pour le paraquat (256 nm) ce qui explique en partie la rapidité de la décomposition photochimique dans le cas du diquat. On a identifié les principaux produits de dégradation qui se montrent peu toxiques par voie orale pour le rat et ne semblent pas menacer l'environnement (Black et al., 1966). Cavell (1979) a suivi pendant 40 h la dégradation photochimique du diquat marqué (^{14}C -diquat) en solution aqueuse aérée. La décomposition du diquat s'est poursuivie après la mort des végétaux et les produits de dégradation sont restés fixés sur les feuilles desséchées. Les produits de dégradation photochimique du diquat (Cavell, 1979) sont indiqués sur la Figure 1.

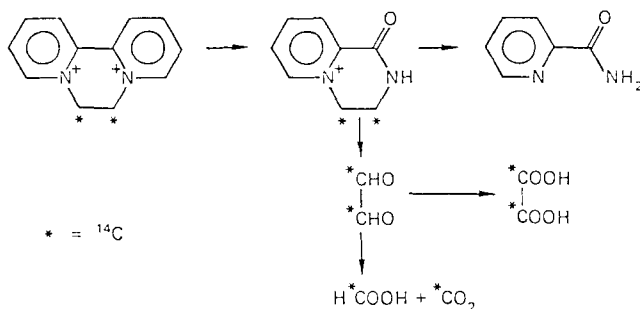


Fig. 1 Dégradation photochimique du diquat

4.1.2 Dégradation microbienne

La dégradation photochimique du diquat sur les plantes est plus rapide que sa dégradation dans le sol sous l'action des bactéries. La dégradation microbienne du diquat solidement lié dans le sol est lente mais elle est plus rapide dans les terres cultivées. Smith et al. (1976) ont étudié la dégradation du diquat sous l'action des champignons du sol. La dégradation du ^{14}C -diquat en $^{14}\text{CO}_2$ sous l'action d'Aspergillus niger a été étudiée à l'aide de 4 systèmes fongiques différents. La forte concentration intracellulaire de l'herbicide et une incapacité à pousser en présence de faibles concentrations de diquat dans le milieu caractérise les espèces incapables de décomposer le diquat. Dans les conditions du laboratoire, la dégradation du diquat par Pseudomonas a démarré au bout de 3 jours (Tchopiliska, 1980). Sur le terrain, elle a débuté au bout de 10 jours, présentant des caractéristiques variables selon la température ambiante, ainsi que l'aération et la nature du sol.

C'est à la dégradation photochimique rapide du diquat qu'on attribue le fait qu'aucun effet nocif appréciable n'ait été observé chez des ruminants nourris dans des prairies traitées par le diquat ni pour la population générale, consommant des plants cultivés et de l'eau traitée par cet herbicide.

4.2 Adsorption du diquat, concentration des résidus et exposition au niveau du sol

4.2.1 Adsorption du diquat sur les particules du sol

Le diquat se lie facilement aux particules argileuses contenues dans le sol. Le taux d'adsorption dépend de l'importance des contacts entre le diquat et les minéraux adsorbants, de la nature du sol et de la concentration initiale de l'herbicide. Weber et al. (1965) ont étudié l'influence de la température et de la durée d'exposition sur l'adsorption du diquat par la montmorillonite, la kaolinite, le charbon de bois et une résine échangeuse d'anions en tampon-phosphate à pH 6,0. Le diquat faisait l'objet d'une adsorption préférentielle sur les particules argileuses selon un mécanisme d'échange d'ions. L'adsorption était limitée par la capacité d'échange de cations des systèmes d'épreuve étudiés. Coats et al. (1966) ont montré que la capacité d'adsorption de la kaolinite est de l'ordre de 2 g/kg et celle de la bentonite d'environ 80-100 g/kg.

A la concentration de 0,1 mg/kg de sol, le diquat n'a pas sensiblement diminué le rendement (en poids sec) du blé cultivé sur ce sol (Coats et al., 1966). Apparemment, le diquat

était trop énergiquement adsorbé à la surface et entre les feuilles de la bentonite pour être disponible pour le plant de blé, alors que le sol avait été traité à la dose de 50 g/kg. L'étude de l'adsorption du diquat sur des sols sablonneux (Tucker et al., 1967) a montré que la liaison de l'herbicide est inégale selon la structure particulière du sol.

4.2.2 Concentration des résidus de diquat dans le sol

Makovskii (1972) a publié les résultats de l'étude des résidus de diquat dans le sol de différentes parcelles, traitées chaque année pendant une durée de 7 ans. Trois ou quatre traitements étaient pratiqués par saison, à la dose d'environ 27,5 kg de diquat par hectare. Des échantillons étaient prélevés à différentes profondeurs dans le sol : 0-10 cm, 10-20 cm et 20-30 cm. On a constaté que la concentration totale des résidus de diquat était d'environ 5,4 mg/kg de sol, avec des valeurs moyennes respectives de 3,9 1,3 et 0,2 mg/kg dans les 3 couches indiquées. Aucun résidu n'a été découvert dans les plantes et les agrumes prélevés dans les parcelles traitées à différentes époques. Dans d'autres études, on a recherché la présence de résidus de diquat dans le sol 1 jour, 8 jours et 15 jours après la pulvérisation de Réglone® à raison de 0,8 ou de 0,4 litre/ha (Tchipilska, 1980). Le premier jour, on a observé une concentration résiduelle de 0,400 et 0,126 mg/kg respectivement; le 8^e et le 15^e jour, la concentration des résidus dans les parcelles traitées était inférieure à 0,1 mg/kg.

Comme il l'est indiqué à la section 4.1.2, le diquat libre est dégradé par toute une série de micro-organismes. Si la dégradation du diquat est relativement lente quand il est solidement adsorbé, les résultats d'études prolongées en plein champ font en revanche apparaître des taux de dégradation de l'ordre de 5-10% par an. Cette valeur est supérieure au taux nécessaire pour éviter que la capacité de désactivation des sols ne soit saturée.

Dans un essai prolongé sur un sol limoneux, on a traité des parcelles aux doses de 0, 90, 198 et 720 kg de diquat par hectare, l'herbicide étant incorporé jusqu'à une profondeur de 15 cm. Ces doses équivalaient à 0, 50, 110 et 400% de la capacité d'absorption énergétique des sols (Gowman et al., 1980; Wilkinson, 1980; Riley, 1981). Sur la durée totale de 7 ans, la concentration du diquat résiduel a diminué de 5% par an ($P = 0,05$) sur les parcelles traitées à la dose de 90 kg/ha et de 7% par an ($P = 0,01$) sur les parcelles traitées à raison de 198 ou de 720 kg/ha. La différence entre ces deux taux était significative ($P = 0,01$).

4.2.3 Effets des résidus de diquat sur l'activité biologique des sols, sur les végétaux et sur les rendements

Tchopiliska (1980) a effectué une mise au point approfondie relative aux effets du diquat, à diverses concentrations, sur les micro-organismes (microflore saprophyte et pathogène ou champignons). La croissance de Staphylococcus aureus était inhibée tandis que celle de Scenedesmus acutus était stimulée. Smith et al. (1981) ont étudié les effets du diquat, appliqué à une dose représentant 0,5 à 32 fois la concentration recommandée en agriculture, sur l'abondance dans le sol des spores des endophytes vésiculaires-arbusculaires et sur l'infection des racines des plants de blé. Aux doses normales, aucun écart appréciable n'a été observé dans la formation et le fonctionnement des endomycorrhizes. A des concentrations de diquat plus élevées, on a relevé une perte de potassium et de phosphate chez les champignons.

Coats et al. (1966) ont étudié la fixation et le passage du ¹⁴C-diquat du sol au blé. Aucun métabolite n'a été trouvé dans ce végétal.

Le diquat ne semble pas perturber notablement l'activité microbienne importante pour la fertilité du sol. Il ne semble pas non plus que le diquat, aux doses d'emploi recommandées, ait des effets résiduels sur la croissance des cultures. En outre, une fois qu'il est solidement adsorbé dans le sol, le diquat ne retrouve pas une forme biologiquement active de sorte que, en pratique, un déversement accidentel du produit constitue probablement la seule cause expliquant la présence de résidus d'herbicide ayant localement une phytotoxicité élevée.

4.3 Transformation du diquat, concentration des résidus et effets sur les organismes aquatiques et sur les cultures

4.3.1 Transformation du diquat et concentration des résidus dans l'eau

Dans une eau stagnante, la concentration du diquat qui est initialement de 0,5-1,0 mg/litre est rapidement tombée à 0,1-0,3 mg/litre au bout de 4-7 jours (Calderbank, 1972; Calderbank & Slade, 1976). Dans des expériences sur le terrain, la concentration est passée d'une valeur initiale de 1,0, 0,8 ou 0,5 mg/litre à 0,03-0,003 mg/litre au bout de 7-14 jours. Cette disparition rapide du diquat des eaux traitées s'explique par sa fixation rapide par les mauvaises herbes aquatiques. Deux espèces de plantes adventices aquatiques (Myriophyllum spicatum et Callitriche stagnalis)

ont été plongées dans une eau contenant du diquat à raison de 1,0 mg/litre. La concentration de l'herbicide est rapidement tombée à 0,14-0,03 mg/litre au bout de 6 à 14 jours après son épandage. A la fin de l'expérience, la teneur en résidus des mauvaises herbes était comprise entre 6,2 et 17,4 mg/kg. En plus de la fixation du diquat par les plantes adventices, sa disparition des eaux traitées s'explique par une photodégradation à proximité de la surface de l'eau et une adsorption sur la vase. Lors d'essais pratiques réalisés dans des étangs d'une superficie de 1010 m², avec une concentration initiale de 2 mg de diquat par litre d'eau, aucun résidu n'a été retrouvé dans l'eau au bout de 8 jours (Calderbank, 1972; Calderbank & Slade, 1976).

Dans l'eau de mares qui avaient été traitées par le diquat à la dose de 2,5 mg/litre (Grzenda et al., 1966), on a trouvé une concentration résiduelle de 0,01-0,08 mg/litre 7 à 9 jours après l'épandage de l'herbicide et aucune trace au bout de 14-30 jours. La conclusion des auteurs est que, par comparaison avec d'autres herbicides, le diquat offre les plus grandes possibilités d'utilisation dans les sources d'eau potable.

Les études effectuées dans des mares, des étangs grands ou petits, des canaux et des réservoirs montrent que le diquat disparaît rapidement des eaux traitées (Calderbank, 1972). Son absorption par les mauvaises herbes aquatiques explique sa grande efficacité. La décomposition des herbes aquatiques mortes est rapide et le diquat adsorbé sur la vase ne passe pas dans l'eau. La pulvérisation de paraquat et de diquat, à la dose de 1,1 kg/ha pour chacun de ces herbicides (Grover et al., 1980) s'est révélée très efficace pour le désherbage des fossés d'irrigation, et la concentration résiduelle des deux herbicides a rapidement diminué.

4.3.2 Effets des résidus de diquat sur les organismes aquatiques et les cultures

La toxicité du diquat pour les poissons est variable selon l'espèce, la taille des poissons et la dureté de l'eau. La CL₅₀ varie de 12 à 90 mg/litre sur 24 h, de 6 à 44 mg/litre sur 48 h et de 4 à 36 mg/litre sur 96 h (Calderbank, 1972). L'étude des effets du diquat sur les poissons, les invertébrés aquatiques, les micro-organismes terricoles qui vivent au fond des lacs et le phytoplancton montre que, aux doses habituellement utilisées pour la destruction des mauvaises herbes aquatiques, l'herbicide est sans action sur la faune des estuaires, les huîtres, les crevettes, les insectes d'eau ou les organismes dont se nourrissent les poissons (Calderbank, 1972; Atkinson, 1973). A des concentrations comprises entre 1 et 100 mg/litre, le diquat s'est apparemment montré moins

toxique que le paraquat, le diuron, la simazine et le dalapon pour les jeunes carpes (Singh & Yadev, 1978). Reish et al. (1979) ont recensé les effets du diquat sur les organismes marins; ils n'ont constaté aucune bioaccumulation dans la faune estuarielle et pélagique. Le diquat est peu toxique pour les poissons; le principal risque encouru par les poissons et les organismes aquatiques du fait de son emploi pour la destruction des mauvaises herbes aquatiques tient à la désoxygénation de l'eau qui résulte de la décomposition de ces mauvaises herbes.

Des truites exposées au diquat à la concentration de 1 mg/litre pendant 7 jours se sont révélées contenir des résidus à la concentration de 0,3-0,4 mg/kg dans l'intestin, le foie et les reins et de 0,1-0,3 mg/kg dans la peau et les branchies. Aucun résidu n'a été décelé dans les muscles, la rate et le coeur (Calderbank, 1972). Après exposition pendant 16 jours au diquat à la concentration de 1 mg/litre, des truites contenaient des résidus à raison de 0,5-0,6 mg/kg, lesquels ont disparu une fois que ces poissons ont été remis dans une eau non contaminée.

Par suite du caractère irréversible de l'adsorption, les petites quantités de résidus contenus dans l'eau disparaissent au contact avec le sol. Par suite, l'herbicide n'est plus disponible pour les racines des végétaux. En revanche, dans les expériences d'irrigation par aspersion, l'utilisation d'une eau contenant 0,1-0,5 mg de diquat par litre (Calderbank, 1972) a entraîné la formation de résidus de diquat dans les plantes cultivées (tomate, laitue, betterave à sucre) à des concentrations variables allant de moins de 0,01 mg/kg à 0,04-0,07 mg/kg. Par suite, lorsqu'on utilise pour ce type d'irrigation des eaux traitées par l'herbicide, il est conseillé d'attendre 10 jours après le traitement pour que la teneur résiduelle de l'eau en diquat tombe à une valeur acceptable.

La concentration maximale des résidus de diquat dans une eau destinée à la boisson était de 0,03-0,01 mg/litre aux points d'admission dans le réseau public de distribution 2 à 4 jours après le traitement de l'eau; 10 jours après l'utilisation du diquat comme dés herbant aquatique, plus aucun résidu n'était décelable. Le plus souvent, les quantités de résidus étaient inférieures au seuil de détection de la méthode d'analyse appliquée.

4.4 Exposition au diquat et concentration des résidus dans les plantes et chez les animaux

4.4.1 Plantes

Le diquat est très utilisé comme produit de dessiccation

du fourrage ensilé. Aux doses recommandées de 1,5-3,0 litres de Réglone® par hectare, la concentration des résidus de diquat était très faible (Riley & Gratton, 1974). Après la dessiccation des plantes fourragères en pré-récolte, elle allait de moins de 0,05 mg/kg à 50 mg/kg, restant le plus souvent inférieure à 25 mg de diquat par kg (FAO/OMS, 1971, 1973). Dans les prairies traitées à la dose de 0,258-0,515 mg/ha, les résidus de diquat dans des échantillons prélevés à différents intervalles après la pulvérisation de l'herbicide étaient relativement abondants au bout de 1 jour (12-65 mg/kg) mais nettement moins (1,0-6,5 mg/kg) au bout de 7 jours (Black et al., 1966). Lors d'un essai poursuivi pendant 4 ans après pulvérisation de diquat à la dose de 0,190, 0,258 ou 0,540 mg/ha, on a observé diverses valeurs pour la concentration du diquat dans le fourrage ensilé : 1,4, 3,6, 9,3 et 13,3-26,8 mg/kg. Ces différences s'expliquaient par les conditions atmosphériques au moment de la dessiccation et l'importance corrélative de la dégradation photochimique du diquat. Ce phénomène fait qu'il faut prévoir une variation du simple ou double pour la concentration des résidus de diquat dans le fourrage traité.

L'utilisation du diquat pour la dessiccation des graines de colza, avant leur récolte, n'a pas donné lieu à la présence de résidus décelables dans l'huile extraite de ces graines et n'a donné naissance qu'à une petite quantité de résidus (0,3-2 mg/kg) dans le tourteau. Du ¹⁴C-diquat avait été pulvérisé sur le colza 3-14 jours avant la récolte, à la dose de 0,3-1,1 kg/ha. Aucun résidu de diquat ou de ces produits de photodégradation n'a été décelé dans l'huile de colza quand la récolte a eu lieu 7 jours après la dessiccation, tandis qu'une très faible quantité de résidus (0,02-0,003 mg/kg) était retrouvée quand la récolte avait lieu 14 jours après le traitement par le diquat. La teneur du tourteau en résidus de diquat variait de 1,49 à 10,2 mg/kg 14 jours après le traitement, et une proportion importante de ces résidus était formée de diquat non modifié (FAO/OMS, 1973). Dembinski et al. (1971) ont signalé la présence de 2 mg de résidus de diquat par kg dans des graines de tournesol desséchées au moyen de Réglone®.

Makovskii (1972) a indiqué la concentration des résidus de diquat dans des plantes adventices traitées par la Réglone®. Après pulvérisation de cet herbicide à la dose de 0,5 l,0 ou 1,3 litres /ha, les résidus dans les mauvaises herbes desséchées avaient une concentration allant de 34 à 74 mg/kg 1 h plus tard, de 15 à 26 mg/kg au bout de 1 jour, de traces indécélables à 10 mg/kg au bout de 4 jours, de 2,8 à 3,5 mg/kg au bout de 2 semaines, de 1,9 à 2,3 mg/kg au bout de 4 semaines et de traces indécélables à 1,7 mg/kg au bout de 6 semaines. La dégradation du diquat dans les plantes était plus rapide

que celle du paraquat. Dans les pommes de terre, la teneur en résidus ne dépassait pas 0,08 mg/kg après utilisation de cet herbicide comme défanant, tandis que sa concentration dans des fruits (pomme, poire, prune, agrumes), le thé et les céréales était inférieure au seuil de détection (0,01 mg/kg) après emploi du diquat comme désherbant. Des échantillons de pommes de terre achetées dans des boutiques (Andersson & Josefsson, 1982) ont été analysés en vue de la recherche des résidus de diquat. Dans 20 des 23 échantillons provenant de maraîchers travaillant pour la distribution commerciale, les résidus avaient une concentration comprise entre 0,004 et 0,039 mg/kg. Aucun des échantillons ne contenait une quantité supérieure à la tolérance fixée pour les pommes de terre en Suède, soit 0,1 mg/kg.

La concentration des résidus du diquat a été étudiée plus en détail lors des Réunions conjointes sur les résidus de pesticides (FAO/OMS, 1971, 1973). Les concentrations trouvées dans certaines plantes ont été résumées et publiées par la FAO/OMS (1977a). Certains de ces résultats sont indiqués au Tableau 2.

Les valeurs trouvées dans 6 pays pour la concentration des résidus de diquat dans le blé desséché montrent que cette concentration est en moyenne de 0,5 mg/kg (FAO, 1979).

Tableau 2. Concentration des résidus de diquat dans certaines plantes^a

Plante	Dose de diquat (kg/ha)	Concentration moyenne des résidus (mg/kg)
Blé (grain, farine)	0,6 - 1,0	0,61, 0,22
Riz (non décortiqué, poli)	0,2 - 0,4	0,89, 0,07
Sorgo (grain)	0,4 - 0,6	0,81
Coton (graine)	0,4 - 1,0	0,37
Pomme de terre	0,6 - 1,0	0,03
Haricot	0,3 - 1,0	0,10
Pois	0,3 - 1,0	0,05
Betterave à sucre (jus)	0,3 - 0,8	< 0,01

^a D'après FAO/OMS (1977a).

4.4.2 Animaux

Black et al. (1966) ont étudié des moutons et des bovins nourris à l'aide de fourrage ensilé contenant des résidus de diquat à une concentration pouvant atteindre 13 mg/kg. La quantité totale de diquat excrétée dans les urines a été de 0,19-0,65 mg en 8 jours. Aucun résidu de diquat n'a été retrouvé dans le cerveau, le foie et les reins des moutons ni dans la viande ou les organes de bovins qui avaient été nourris pendant 1 mois au moyen de fourrage traité. Aucun résidu (< 0,003 mg/litre) n'a été trouvé non plus dans le lait recueilli 1 jour sur 2 pendant 2 semaines.

Des études ont été effectuées par Dembinski et al. (1971) sur des animaux à qui l'on donnait à manger des graines de tournesol contenant environ 0,20 mg de diquat par kg. Alors que la quantité de diquat consommée par les bovins pendant 257 jours allait de 11,2 à 184,2 mg, aucun résidu de l'herbicide n'a été décelé dans les échantillons de lait analysés. Des moutons (béliers castrés) qui ont eu à manger pendant 141 jours des graines de tournesol broyées contenant environ 0,20 mg de diquat par kg ont consommé une quantité totale estimée à 14,1 mg de diquat par animal. Aucun résidu n'a été trouvé dans le cerveau, le foie et ni les reins de ces animaux, ni dans la viande, les poumons et les reins de bouvillons à qui l'on avait donné à manger du tournesol fourrager desséché au diquat. Lors d'études d'alimentation de longue durée où les animaux ont eu à manger du fourrage ensilé, du foin, de la luzerne, du trèfle, de la paille d'orge et des graines de tournesol contenant des résidus de diquat à la concentration de 0,2-50 mg/kg, on a constaté que les résidus de diquat dans le lait et dans la viande avaient une concentration respectivement inférieure à 0,007 mg/litre et 0,0006 mg/kg (FAO/OMS, 1971, 1973, 1977a,b). Calderbank (1972) a étudié l'influence du diquat contenu dans l'eau de boisson et dans l'herbe des pâturages sur des animaux d'élevage; aucun effet nocif n'a été constaté chez les bovins et les moutons examinés et seules de très petites quantités de résidus ont été retrouvées dans le lait, la viande et les viscères analysés.

Lavour et al. (1979) ont étudié l'influence sur des lapins de la luzerne traitée par le diquat. Immédiatement après pulvérisation du diquat, la concentration de ce produit dans la luzerne était de 211 mg/kg de substance sèche. Au bout de 24 h et de 48 h, la concentration des résidus était tombée à 97 et 25 mg/kg respectivement. Aucun signe d'intoxication ni d'atteinte gastro-intestinale n'a été observé chez les lapins nourris à la luzerne à teneur plus ou moins importante en résidus de diquat. Cependant, dans certaines circonstances,

une négligence dans l'emploi du diquat peut entraîner des effets nocifs pour les animaux. On a signalé des cas d'intoxication de moutons, de bovins et de porcs (Schultz et al., 1976) à la suite de l'épandage aérien de Réglone® pour la dessiccation des graines de colza. L'évolution clinique de l'intoxication et les causes de l'accident ont montré qu'il importe que cet épandage soit effectué correctement.

On trouvera une étude plus détaillée du destin des résidus de diquat chez les animaux exposés dans un rapport de la FAO/OMS (1977a,b).

4.5 Concentration atmosphérique du diquat et exposition des travailleurs

Des expériences conduites avec du ¹⁴C-diquat ont montré que cet herbicide n'est pas volatil (Coats et al., 1966). Après pulvérisation d'un aérosol, la concentration atmosphérique du diquat a été mesurée par Makovskii (1972) selon la méthode de Calderbank & Yuen (1966). Les doses utilisées étaient de 1,0-1,3 kg de diquat par ha, les dilutions d'emploi contenant 2,5 et 3,3 g de matière active par litre; la concentration atmosphérique du diquat était maximale dans la cabine du tracteur lorsque la porte était laissée ouverte et que la pulvérisation se faisait dans le sens du vent (Tableau 3). La concentration atmosphérique du diquat a rapidement diminué 10-20 min après la fin des opérations de pulvérisation.

Tableau 3. Concentrations atmosphériques du diquat dans les zones de travail^a

Lieu d'échantillonnage		Nombre d'échantillons	Concentration moyenne (mg/m ³ ± σ)
Zone de travail	chargement du pulvérisateur	20	0,12 ± 0,03
	cabine du tracteur (dans le sens du vent)	8	0,56 ± 0,10
	cabine du tracteur (contre le vent)	8	0,17 ± 0,04
	pulvérisation manuelle	16	0,25 ± 0,04
Champ traité	au bout de 5 min	8	0,20 ± 0,03
	au bout de 10 min	24	0,06 ± 0,01
	au bout de 20 min	8	ND
Distance au champ traité	200 m	8	0,09 ± 0,01
	400 m	8	ND

^a D'après Makovskii (1972).

Wojeck et al. (1983) ont rapporté une étude où l'on a dosé le diquat dans des échantillons d'air prélevés à proximité de la zone de respiration d'ouvriers utilisant ce produit pour détruire les mauvaises herbes aquatiques. L'exposition ainsi subie par voie respiratoire correspondait à des quantités inférieures au seuil de détection des méthodes d'analyse chimique.

En Bulgarie et en URSS, la concentration maximale admissible est fixée pour le diquat à $0,1 \text{ mg/m}^3$ d'aérosol. Aux Etats-Unis d'Amérique et au Royaume-Uni, la valeur limite (TLV) fixée pour le diquat dans les ambiances professionnelles est de $0,5 \text{ mg}$ de diquat par m^3 (1982), valeur qui n'est pas atteinte dans des conditions normales d'utilisation.

5. CINÉTIQUE ET MÉTABOLISME

5.1 Expérimentation animale

5.1.1 Absorption

Absorption orale

Daniel & Gage (1966) ont étudié l'absorption de ^{14}C -diquat-dibromure et de ^{14}C -diquat-dichlorure après administration d'une dose unique à des rats, par voie orale ou sous-cutanée. Environ 90-97% du dibromure administré par voie orale et 84-90% du dichlorure ont été retrouvés dans les excréments et 4-11% des deux sels dans les urines. Après injection sous-cutanée de ^{14}C -diquat (10 mg/kg de poids corporel) à des rats, 87% de la dose administrée ont été excrétés dans les urines et 5% dans les matières fécales, dans un délai de 4 jours. Les urines contenaient principalement du diquat non modifié (75% de la dose) ainsi que de la diquat-monopyridone (environ 3% de la dose) et de la diquat-dipyridone (environ 6% de la dose) (FAO/OMS, 1978).

La faible absorption de diquat dans les voies digestives a été confirmée par Litchfield et al. (1973) chez le rat et par Black et al. (1966), Stevens & Walley (1966) et Dembinski et al. (1971) chez des animaux d'élevage.

Absorption pulmonaire

La fixation du ^{14}C -diquat dans le poumon de rat perfusé, après injection intratrachéenne, a été étudiée par Charles et al. (1978) ainsi que par Charles & Menzel (1979). L'élimination du ^{14}C -diquat des voies aériennes a été rapide dans une première phase, avant de se ralentir. Les résultats montrent que l'absorption et l'élimination du diquat des voies aériennes du rat obéit à une cinétique biphasique.

Absorption cutanée

Il n'existe aucune donnée sur la vitesse de résorption du diquat par la peau. Les études sur les rapports entre la dose de diquat et la toxicité percutanée semblent indiquer qu'une absorption cutanée est possible.

5.1.2 Distribution

Bien que le paraquat et le diquat aient des propriétés physico-chimiques et herbicides comparables, seul le paraquat détermine des lésions pulmonaires. D'après Sharp et al.

(1972), la concentration pulmonaire et musculaire du diquat était nettement plus faible que la concentration obtenue par injection intra-veineuse de paraquat, à une dose identique de 20 mg/kg de poids corporel. Le Tableau 4 indique la distribution des deux herbicides dans les principaux viscères et dans les muscles.

Le diquat présente une concentration plus élevée dans le rein et le foie mais nettement plus faible dans le poumon (Tableau 4). En outre, la concentration du paraquat apparaît 2-8 fois plus élevée que celle du diquat dans le coeur, les surrénales, la rate, l'estomac, l'iléon, les testicules et le thymus. La concentration plasmatique est semblable pour ces deux herbicides à groupement bipyridinium.

Tableau 4. Rapport de la concentration tissulaire du paraquat à celle du diquat chez le rat^a

Organe	Nombre de jours après injection intraveineuse				
	1	3	5	7	10
Poumon	8	33	12	10	20
Muscle	2	13	10	7	16
Rein	0,9	0,9	0,9	0,3	0,25
Foie	0,4	0,7	0,7	0,5	0,2

^a D'après Sharp et al. (1972).

Litchfield et al. (1973) ont procédé à l'injection intra-veineuse de ¹⁴C-diquat, sous forme de cation, à des souris, à raison de 50 mg par kg de poids corporel. Des autoradiographies du corps entier ont été effectuées 10 min, 1 h, 24 h et 72 h plus tard. La radio-activité avait une localisation sélective au niveau de la vésicule biliaire mais elle était également présente dans les tissus cartilagineux, le foie et les voies digestives. Une faible radio-activité a été observée dans le cerveau et la moelle épinière. Une heure après l'injection, la quantité présente dans les urines et dans l'épithélium intestinal avait augmenté. Au bout de 24 h, l'excrétion de diquat était à peu près terminée mais on continuait d'observer une certaine radio-activité dans le gros intestin et l'intestin grêle ainsi que dans la vésicule.

Litchfield et al. (1973) ont également déterminé la concentration du diquat dans divers tissus de rats, mâles et femelles, à qui l'on a donné pendant 8 semaines une nourriture contenant du diquat-dibromure monohydraté à la concentration de 250 mg/kg pendant 2,4 ou 8 semaines. Des teneurs élevées (0,18-1,17 mg/kg) ont été observées dans le rein et le gros intestin; dans les poumons, elles allaient de moins de 0,05 à 0,53 mg/kg, se situaient entre 0,07 et 0,22 mg/kg dans le foie et étaient négligeables dans le cerveau, les muscles et le sang. A toutes les phases de l'étude, la concentration pulmonaire du diquat s'est montrée plus faible que celle du paraquat, avec des valeurs moyennes sur 8 semaines de 1,7 mg/kg pour le paraquat et de 0,2 mg/kg pour le diquat (pour une quantité administrée de 250 mg/kg d'aliments). Aucune différence n'a été observée entre les deux sexes. Dans la semaine suivant le retour à une alimentation normale, la concentration du diquat est tombée au-dessous du seuil décelable dans tous les tissus examinés.

La concentration rénale du diquat est restée élevée pendant les 30 h suivant l'administration par voie orale de diquat ou de paraquat à des rats, à raison de 680 $\mu\text{mol/kg}$ (Rose & Smith, 1977, 1977a). Aucune augmentation significative des teneurs n'a été observée pour le diquat dans le poumon, le foie, le cerveau, les surrénales, les muscles et le plasma. Ces résultats confirment qu'il n'y a pas accumulation pulmonaire de diquat après ingestion du produit. Rose & Smith (1977) ont par ailleurs incubé des coupes pulmonaires de rat dans du paraquat et du diquat (10^{-5}M). Contrairement au paraquat, le diquat ne s'est pas accumulé dans ces coupes et il n'a présenté aucune accumulation appréciable dans des coupes d'autres tissus, à l'exception des coupes de rein. Ces observations ont été confirmées par Lock (1979).

Matsuura et al. (1978) ont étudié la distribution du diquat et du paraquat, administrés à des rats en quantités correspondant à la DL_{50} . Deux heures et 24 h après l'administration du produit, le diquat avait une concentration plus élevée dans le rein, le foie et le poumon que dans le cerveau, le coeur, les voies digestives et le sang. A toxicité équivalente, le diquat avait une concentration pulmonaire apparemment plus faible que celle du paraquat. Dans une étude comparable portant sur la distribution de doses de diquat et de paraquat correspondant à la DL_{50} ou à la moitié de celle-ci, Kurisaki & Sato (1979) ont déterminé la concentration tissulaire des deux produits entre la 2^e et la 48^e heure, ainsi qu'entre le 2^e et le 9^e jour après l'exposition. La distribution observée au niveau du poumon, du coeur, du cerveau, du foie et du rein des rats exposés était en accord avec les données antérieurement publiées.

D'après ce qui précède, il apparaît que le diquat ne per-

siste pas aussi longtemps que le paraquat dans l'organisme du rat et qu'il ne s'accumule pas dans le poumon.

5.1.3 Métabolisme et excrétion

Selon Daniel & Gage (1966), la quantité de ^{14}C -diquat excrétée chez le rat dans la bile au cours des 24 h suivant l'administration d'une dose orale de 1,2-64 mg/kg de poids corporel correspondait à 1,1-4,8% de la dose administrée. De petites quantités ont été décelées dans les urines mais environ 70% du diquat se retrouvaient dans les matières fécales. Dans d'autres études (FAO/OMS, 1978), la vitesse de métabolisation du diquat chez le rat a été nettement plus faible que ne l'avaient précédemment indiqué Daniel & Gage (1966). L'excrétion biliaire, urinaire et fécale d'herbicides à groupement bipyridinium marqués au carbone-14 a été étudiée par Hugues et al. (1973) chez le rat, le cobaye et le lapin. Du ^{14}C -diquat-dichlorure a été injecté par voie intrapéritonéale à raison de 40 $\mu\text{mol/kg}$ de poids corporel chez le rat, 13 $\mu\text{mol/kg}$ chez le cobaye et 14 $\mu\text{mol/kg}$ chez le lapin. La majeure partie du diquat injecté (82% chez le rat, 64% chez le lapin) s'est retrouvée dans les urines. La dose administrée était métabolisée à hauteur de 18% chez le lapin, de 5% chez le cobaye et de moins de 1% chez le rat. Les métabolites étaient similaires chez les trois espèces. La proportion excrétée dans la bile était d'environ 1,4% chez le rat, 4,8% chez le cobaye et 2,9% chez le lapin.

Stevens & Walley (1966) ont administré du ^{14}C -diquat-dibromure à des bovins, par voie orale, à raison de 4, 8 ou 20 mg/kg de poids corporel. D'après la radio-activité observée dans le lait des vaches, la quantité de diquat excrétée par cette voie représentait 0,04-0,15% de la dose ingérée. De très faibles quantités de diquat (0,01 mg/kg) ont été retrouvées dans le tissu musculaire 2-8 jours après l'administration du produit. Du ^{14}C -diquat-dibromure a été administré par voie orale à un taurillon à la dose de 10 mg/kg. Environ 2,6% de la dose ont été excrétés dans les urines tandis que la majeure partie était excrétée dans les matières fécales. Vingt-quatre heures après l'administration du produit, les résidus avaient une concentration de 0,66 mg/kg dans le rein, 0,20 mg/kg dans le cœur et la peau, 0,19 mg/kg dans le foie, 0,03 mg/kg dans le poumon, les testicules et le sérum et 0,006 mg/kg dans les muscles.

Des études sur le rat rapportées par la FAO/OMS (1978) ont été conduites par administration de ^{14}C -diquat, soit par voie orale à la concentration de 45 mg/kg de poids corporel, soit par voie sous-cutanée à raison de 10 mg/kg de poids corporel. Dans le cas de la voie orale, 6% et 89% respectivement du produit ont été excrétés dans les urines et les

matières fécales dans un délai de 4 jours, l'essentiel de l'excrétion se faisant au cours des 2 premiers jours. Le diquat non modifié était le principal constituant observé tant dans les urines (5% de la dose) que dans les fèces (environ 57% de la dose). A peu près 5% de la dose orale ont été excrétés sous forme de diquat-monopyridone, principalement dans les fèces, tandis que la diquat-dipyridone était apparemment le principal métabolite urinaire. Après injection sous-cutanée, les rats ont éliminé 87% de la dose dans les urines et 5% dans les matières fécales, dans un délai de 4 jours. Les urines contenaient 75% de la dose sous forme de diquat, environ 3% sous forme de diquat-monopyridone et environ 6% sous forme de diquat-dipyridone. Des études in vitro ont montré que, au cours d'une période d'incubation de 24 h, la microflore fécale du rat est capable de métaboliser environ 10% du diquat ajouté, avec formation d'une certaine quantité de diquat-monopyridone. Si l'on rapproche cette observation de la rareté des métabolites observés après injection intrapéritonéale, il semble que le diquat soit métabolisé par la microflore digestive.

Chez le rat, la DL₅₀ orale de diquat-monopyridone s'est révélée supérieure à 4000 mg/kg de poids corporel. L'administration de diquat-monopyridone par voie orale à raison de 1000 mg/kg de poids corporel par jour pendant 2 semaines n'a déterminé chez cet animal aucune modification sur le plan clinique, hématologique, biochimique ou histopathologique. Dans d'autres études, aucun effet nocif n'a été révélé chez des rats après injection sous-cutanée de diquat-monopyridone ou dipyridone, mais 9 animaux sur 10 à qui l'on avait injecté la dose équivalente (16 mg/kg de poids corporel) de diquat sont morts au 14^e jour après l'injection (FAO/OMS, 1978).

5.2 Observations chez l'homme

Feldman & Maibach (1974) ont étudié la pénétration cutanée de 12 insecticides et herbicides marqués au carbone-14. La vitesse d'absorption cutanée du diquat s'est révélée très faible chez l'homme. Aucune autre étude n'a été publiée au sujet de la cinétique du diquat chez les volontaires, mais on dispose d'observations consécutives à l'ingestion accidentelle ou volontaire de l'herbicide (section 7). L'analyse toxicologique pratiquée au moment de l'hospitalisation d'un patient qui avait avalé 20 ml de Réglone® a révélé une concentration sérique de diquat égale à 0,4 mg/litre (Vanholder et al., 1981). Lors de l'examen nécropsique pratiqué le 5^e jour après l'ingestion, on a trouvé environ 0,20 mg de diquat par kg dans le foie, le rein, les muscles ainsi que l'humeur aqueuse et le corps vitré.

6. EFFETS SUR LES ANIMAUX

6.1 Effets sur les animaux d'expérience

6.1.1 Appareil gastro-intestinal et foie

L'étude des signes cliniques d'une intoxication orale aiguë par le diquat (Verbetskii & Pushkar, 1968; Clark & Hurst, 1970; Crabtree et al., 1977; Cobb & Grimshaw, 1979) a montré que les troubles gastro-intestinaux constituent le principal syndrome consécutif à l'intoxication et la principale cause de décès. Aussi bien chez le rat que chez le cobaye, les signes cliniques d'une intoxication aiguë par voie orale (Verbetskii & Pushkar, 1968) étaient d'intensité variable selon la dose. Aux doses supérieures à la DL₅₀, des signes d'intoxication sont apparus au bout de 6-12 h; aux doses plus faibles, les signes étaient moins nets et sont apparus au bout de 1-2 jours. La majeure partie des animaux sont morts 3 à 9 jours après l'administration de l'herbicide par voie orale. Les animaux ont perdu 7-35% de leurs poids corporel initial. Au cours des premières 24 h suivant l'administration orale, à des rats, de 900 µmol de diquat par kg de poids corporel (l'équivalent de la DL₅₀), on a constaté une diminution de la quantité d'eau bue par les animaux (Crabtree et al., 1977). Les rats étaient déprimés, avaient le poil hérissé et manquaient d'appétit. Au bout de 24 h, leurs excréments contenaient des mucosités, avaient un aspect filamenteux et présentaient une couleur jaune-vert ou vert-pré caractéristique, due à la réduction du diquat par les bactéries intestinales. Cette couleur peut être reproduite in vitro en utilisant des matières fécales fraîches recueillies dans l'intestin et des isoléments bactériens intestinaux se reproduisant activement (Clark & Hurst, 1970).

Chez des rats, une intoxication aiguë par le diquat a donné lieu à une accumulation appréciable d'eau dans la lumière intestinale, proportionnée à la dose, et à une hémoc concentration progressive (Crabtree et al., 1977). La conclusion est que le diquat a un effet nocif sur la distribution de l'eau dans l'organisme. Une excrétion liquidienne rapide après intoxication orale par le diquat donne à penser que cet herbicide a une action directe sur les muqueuses stomacales et intestinales. Des singes à qui l'on avait administré par voie orale l'ion diquat à raison de 100, 200, 300 ou 400 mg/kg de poids corporel (Cobb & Grimshaw, 1979) ont été atteints de vomissements dans les 2 h et de diarrhée dans les 12 h suivantes. Les animaux les plus gravement atteints sont tombés en léthargie puis dans le coma, avant un effondrement des

fonctions vitales suivi de la mort 12-84 h après l'administration du produit. Chez les singes qui ont succombé au cours de cette étude, on a relevé une augmentation du nombre de polynucléaires ainsi qu'une élévation de l'urée sérique, du glucose plasmatique et des transaminases sériques (ALAT et ASAT). L'examen histologique a révélé une distension des voies digestives et notamment une hypertrophie du caecum; la muqueuse de l'estomac était ulcérée tandis que le gros intestin et l'intestin grêle étaient congestionnés. Des zones étendues de l'estomac et de l'intestin montraient une nécrose et une exfoliation de l'épithélium de la muqueuse. La sous-muqueuse était infiltrée de lymphocytes, de monocytes et de polynucléaires. Ces altérations étaient particulièrement intenses au niveau des villosités intestinales. Les singes sont morts par suite d'une destruction de l'épithélium de revêtement des voies digestives, associée à des lésions rénales.

Foie

Le foie était modérément atteint chez les animaux d'expérience soumis à une intoxication aiguë ou répétée par le diquat. Parfois, les doses élevées ont déterminé des lésions histologiques (Verbetskii & Pushkar, 1968; Bainova, 1975), mais aucun signe d'hépatite toxique n'a été décrit. Gage (1968a) a signalé que l'activité de la NADPH-oxydase était stimulée dans les microsomes hépatiques du rat après exposition au diquat in vitro

6.1.2 Appareil rénal

La principale voie d'élimination du diquat est la voie rénale. De fortes doses de diquat provoquent des altérations histologiques et biochimiques au niveau des reins, mais l'atteinte se fait principalement sentir au niveau de la fonction excrétoire rénale (Lock & Ishmael, 1979).

Des lésions rénales après intoxication aiguë ou répétée par le diquat ont été signalées par Verbetskii & Pushkar (1968), Bainova (1969), Cobb & Grimshaw (1979), Lock (1979) et Lock & Ishmael (1979). Les études ont porté sur des rats, des cobayes et des singes soumis à une intoxication orale par le diquat. Administré à la dose de 680 $\mu\text{mol/kg}$ à des rats, l'herbicide a déterminé au bout de 6-24 h une augmentation notable de la diurèse, de la protéinurie et de la glucosurie. Des épreuves biochimiques in vitro ont révélé une baisse de l'accumulation, par les coupes de cortex rénal, de la N'-méthylnicotinamide, celle de l' amino-4 hippurate restant inchangée, ce qui semble témoigner d'une compétition au niveau du système de transport des bases. Une stimulation de la voie

des pentoses et une inhibition de la synthèse des acides gras ont été observées quand on a ajouté du diquat à des coupes de cortex rénal in vitro. Ces modifications n'ont pas été constatées quand les coupes de cortex rénal provenaient de rats précédemment exposés au diquat (Lock, 1979).

Lock (1979) a en outre étudié les modifications de divers paramètres et la clairance rénale du diquat chez le rat, après administration orale de doses toxiques (680 et 900 $\mu\text{mol/kg}$ de poids corporel). Le diquat n'était pas lié aux protéines plasmatiques. Une sécrétion rénale active a été confirmée par le fait que la clairance rénale du diquat était légèrement plus rapide que celle de l'inuline. Chez des rats ayant reçu par voie orale une dose de diquat correspondant à 540 $\mu\text{mol/kg}$ de poids corporel, la clairance rénale a diminué au bout de 24 h. En revanche, on a estimé que l'altération de la fonction rénale sous l'effet du diquat (Lock, 1979) constituait un phénomène secondaire, dû à la redistribution de l'eau résultant de l'intoxication aiguë.

Des altérations histopathologiques ont été signalées dans les reins d'animaux intoxiqués par l'herbicide à fortes doses (Verbetskii & Pushkar, 1968; Cobb & Grimshaw, 1979; Lock & Ishmael, 1979). On a noté une hyperémie des papilles rénales, une dégénérescence et une nécrose de l'épithélium des tubes contournés, proximaux et distaux, une exfoliation des cellules épithéliales et une pycnose nucléaire.

6.1.3 Yeux et peau

Irritation oculaire

L'irritation locale déterminée par le diquat est moins prononcée que dans le cas du paraquat. Une goutte de solution à 20% a entraîné une légère irritation conjonctivale chez le lapin, persistant 2 jours (Clark & Hurst, 1970). Une solution de diquat à 40% a provoqué une irritation conjonctivale modérée.

Cataracte

L'incorporation de diquat dans leur nourriture a déterminé la cataracte tant chez les rats que chez les chiens (Howe & Wright, 1965). Par contre, des rats qui ont reçu pendant toute leur vie une nourriture contenant 7,5 mg de diquat/kg ont été épargnés par la cataracte tandis que, chez les chiens, une concentration de 70 mg de diquat par kg de nourriture correspondait à la concentration sans effet nocif décelable. D'après Clark & Hurst (1970), des rats ont contracté une cataracte au cours d'une étude où ils recevaient une nourriture contenant au moins 50 mg de diquat par kg. Dans un autre

groupe, le diquat incorporé aux aliments à la concentration de 1 g/kg a déterminé des opacités oculaires au cours des 6 premiers mois tandis que, à raison de 100 et 50 mg/kg, il n'a déterminé que de légères opacités en fin de période d'étude chez quelques-uns des animaux exposés. A la concentration de 10 mg/kg, l'incorporation de diquat dans les aliments de rats n'a pas déterminé de cataracte chez ces animaux.

Une cataracte bilatérale a été découverte au bout de 10-11 mois chez tous les chiens à qui l'on administrait par voie orale du diquat à la dose de 15 mg/kg de poids corporel par jour. A la dose de 5 mg/kg, le diquat a déterminé des opacités oculaires au bout de 17 mois tandis que des doses de 1,7, 0,8 ou 0,4 mg/kg de poids corporel par jour restaient sans effet au bout de 3-4 ans.

Dans une étude où l'on a donné pendant 2 ans à manger à des rats une nourriture contenant 15, 25 et 75 mg de diquat par kg, seules les deux doses les plus élevées ont déterminé une cataracte (FAO/OMS, 1978).

Pirie & Rees (1970) ont confirmé l'apparition d'une cataracte chez des rats exposés au diquat-dibromure par incorporation de ce sel à leurs aliments à raison de 0,5-0,75 g/kg. Des observations in vivo ont systématiquement montré que l'atteinte commence par une opacité au niveau du cortex postérieur immédiatement sous la capsule postérieure du cristallin. Le stade suivant consistait en une cataracte nucléaire caractérisée visible à l'oeil nu. Au stade final, l'opacification devenait totale, accompagnant une rétraction du cristallin. Cette étude histologique a montré que la cataracte sous-capsulaire postérieure initiale provenait de lésions des cellules épithéliales. La concentration sanguine de diquat chez les rats ainsi atteints était inférieure à 2,2 μ M. Aucune accumulation de diquat n'a été observée dans le cristallin de ces animaux. Le mécanisme de l'action cataractogène spécifique du diquat est mal connu encore que des études in vitro aient montré que la réduction du diquat par le cristallin est catalysée par une enzyme, la glutathion-réductase (EC 1.6.4.2), le NADPH constituant l'unité de pouvoir réducteur. La perte d'acide ascorbique dans les milieux transparents de l'oeil chez les rats exposés au diquat expliquerait le maintien d'une concentration normale du glutathion dans le cristallin.

Effets cutanés locaux

Une seule application de diquat sur la peau de souris (Bainova, 1969a) ou de lapins (Clark & Hurst, 1970) n'a provoqué aucune irritation locale. L'application quotidienne d'une solution aqueuse de diquat à 1% sur la peau de rats a déterminé un léger érythème au point de contact au cours des

dix premiers jours, tandis que l'application quotidienne de diquat à raison de 20 mg/kg de poids corporel sur la peau de lapin a déterminé un érythème modéré, un épaississement de la peau et la formation de quelques croûtes (Clark & Hurst, 1970). Le diquat s'est montré dépourvu d'action sensibilisante (Bainova, 1969a).

6.1.4 Appareil respiratoire

L'effet du diquat sur l'appareil respiratoire a été étudié après exposition par voie parentérale (Hawkins et al., 1979; Lam et al., 1980), orale (Verbetskii & Pushkar, 1968; Bainova, 1969; Bainova & Vulcheva, 1978), intratrachéenne (Lam et al., 1980), ainsi que par inhalation (Gage, 1968; Bainova et al., 1972). A la différence du paraquat, aucun effet spécifique n'a été observé au niveau des poumons encore qu'une dyspnée soit survenue chez les animaux soumis à une intoxication aiguë sévère par le diquat.

6.1.5 Système nerveux

Une dépression générale et une léthargie constituent des symptômes extrêmement fréquents après l'administration de fortes doses de diquat à des cobayes et à des rats (Verbetskii & Pushkar, 1968; Clark & Hurst, 1970; Crabtree et al., 1977) ou à des singes (Cobb & Grimshaw, 1979).

6.1.6 Effets sur la reproduction, embryotoxicité et tératogénicité

6.1.6.1 Effets sur la reproduction

Un examen biochimique et histologique des testicules a été effectué chez des rats mâles à qui l'on avait administré par voie orale, pendant 60 jours, du diquat-dibromure à la dose de 6,5 mg/kg de poids corporel (Bainova & Vulcheva, 1974). Aucune modification significative n'a été observée en ce qui concerne le nombre et la mobilité des spermatozoïdes, les tubes séminifères, les cellules basales, ni dans l'activité de plusieurs enzymes.

Une étude poursuivie sur deux générations de rats a été effectuée par incorporation de diquat à leur nourriture, à raison de 125 ou de 500 mg/kg. A la plus forte des concentrations (500 mg/kg), on a observé une perte de poids corporel aux générations F_{1a}, F_{1b}, F_{2a} et F_{2b}, ainsi qu'une augmentation des cataractes aux générations F_{1b} et F_{2b} au bout de 91-280 jours d'exposition. A la plus faible concentration (125 mg/kg), une perte de poids a été notée aux

génération F_{1b} et F_{2b}, mais aucune opacité du cristallin (FAO/OMS, 1973).

6.1.6.2 Embryotoxicité et tératogénicité

On a indiqué que le diquat perturbe le développement prénatal des rats (Khera et al., 1968). Bus et al. (1975) ont étudié la toxicité foetale et la tératogénicité de cet herbicide chez le rat en administrant par voie intraveineuse 15 mg de diquat par kg de poids corporel du 7^e au 21^e jour de la gestation. Ce traitement a provoqué 57% de cas de résorption foetale, contre 7,6% dans le cas du paraquat. La fréquence des cas mortels chez la mère a été pratiquement identique. Après administration de ¹⁴C-diquat et de ¹⁴C-paraquat à des rattes par voie intraveineuse, à la dose de 15 mg/kg de poids corporel le 13^e, le 16^e et le 21^e jour de la gestation, on a observé chez le foetus une augmentation de la radio-activité au niveau pulmonaire avec le paraquat, tandis que le diquat s'est montré plus toxique que le paraquat pour le foetus. Dans une mise au point publiée en 1979 par la FAO/OMS, on a indiqué que le diquat-dibromure monohydraté n'avait aucun effet nocif sur le foetus quand il était administré par voie orale à des lapines gestantes, à raison de 1,25, 2,5 ou 5,0 mg/kg. Dans des groupes de rattes ayant reçu tout au long de la gestation une nourriture contenant 125 ou 500 mg de cation diquat par kg, une baisse de poids corporel du foetus n'a été observée qu'à la concentration la plus élevée. On a également constaté une légère augmentation de l'incidence des pétéchies.

Des études de tératogénicité ont été rapportées par Selyes et al. (1980) au sujet de la souris. Une dose unique de diquat a été injectée par voie intrapéritonéale, à raison de 2,7 et de 11 mg/kg de poids corporel, le 9^e, le 10^e, le 11^e et le 12^e jour de la gestation. Le nombre de foetus morts a sensiblement augmenté de même que la létalité post-implantationnelle : le poids moyen des embryons était plus faible et, si aucune malformation congénitale n'a été relevée, on a observé des signes de retard dans l'ossification, par exemple au niveau des fontanelles, plus étendues, des sutures de la boîte crânienne, du sternum et des phalanges et un aplatissement des noyaux ventraux des vertèbres. L'effet embryotoxique du diquat à fortes doses a été ainsi confirmé chez la souris, mais aucune aberration chromosomique n'a été observée dans les cellules hépatiques des embryons des souris ainsi exposées au diquat.

6.1.7 Mutagénicité

Les études sur l'action génotoxique du diquat sont assez

contradictoires. L'épreuve d'Ames a donné des résultats négatifs, avec ou sans activation métabolique (Anderson et al., 1972; Benigni et al., 1979; Levin et al., 1982). Les épreuves de létalité dominante réalisées chez la souris par divers auteurs avec plusieurs doses d'herbicide, ont donné des résultats négatifs (Pasi et al., 1974; Pasi & Embree, 1975; Anderson et al., 1976). Selyes et al. (1980) ont injecté par voie intrapéritonéale 22 mg de diquat par kg (DL₅₀) tandis que les souris d'un autre groupe recevaient par voie orale une dose de 90 mg/kg (0,5 DL₅₀). Au bout de 24 et de 38 h, des préparations de moelle osseuse ont été examinées à la recherche d'aberrations chromosomiques; aucune modification statistiquement significative n'a été observée.

En revanche, on a constaté que le diquat déterminait une légère conversion génique chez Saccharomyces cerevisiae (Siebert & Lemperle, 1974). Ahmed et al. (1977) ont indiqué que le diquat provoque des modifications de l'ADN dans des cellules humaines de culture transformées par le virus SV₄₀ avec ou sans activation métabolique ainsi qu'une résistance à l'aza-8 guanine dans l'épreuve sur Salmonella typhimurium (Benigni et al., 1979; Bignami & Crebelli, 1979). Benigni et al. (1979) ont également constaté que le diquat donnait des résultats positifs dans une épreuve de réparation chez S. typhimurium. En outre, ces auteurs ont noté que le diquat augmente les mutations géniques chez Aspergillus nidulans ainsi que la synthèse anarchique de l'ADN dans des cellules humaines épithélioïdes. Ils ont estimé que le diquat pouvait exercer une influence génétique à différents niveaux.

6.1.8 Cancérogénicité

Dans une étude conduite pendant 2 ans sur des rats (Clark & Hurst, 1970), l'incorporation de diquat à la nourriture de ces animaux à des concentrations pouvant atteindre 720 mg/kg n'a exercé aucun effet tumorigène. L'ingestion avec l'eau, pendant 2 ans, de 2 à 4 mg de diquat par kg de poids corporel n'a pas sensiblement modifié l'état de santé ni le taux de mortalité chez des rats (Bainova & Vulcheva, 1978). Certaines altérations histologiques associées à une infiltration interstitielle chronique et à une adénomatosose pulmonaire, ont été observées, spécialement à la dose la plus forte mais à l'exclusion de tout signe de malignité.

6.2 Effets sur les animaux d'élevage

Les effets du diquat sur les animaux d'élevage ont été étudiés dans le cadre de l'utilisation de ce produit soit comme herbicide en milieu aquatique, soit comme agent de dessiccation (Howe & Wright, 1965; Black et al., 1966; Stevens

& Walley, 1966) (section 4.4). La toxicité du diquat s'est montrée sensiblement identique chez les différentes espèces animales étudiées, les bovins étant toutefois apparemment les plus sensibles (DL₅₀ d'environ 30 mg/kg, contre 230 mg/kg chez le rat). L'administration par voie orale d'une dose pouvant atteindre 8 mg/kg n'a déterminé aucun signe de toxicité chez des vaches (Stevens & Walley, 1966), tandis que l'exposition continue d'animaux d'élevage par l'intermédiaire du fourrage, à des doses allant de 0,2 à 330 mg/kg (Calderbank, 1972) n'a déterminé aucune modification clinique ni anatomopathologique.

Calderbank (1972) a recommandé que les animaux domestiques soient tenus à l'écart des champs dans lesquels on vient de pulvériser du diquat et ne boivent pas d'eau récemment traitée par cet herbicide. Quand on se sert de diquat comme agent de dessiccation sur des plantes vivrières, il faut laisser s'écouler au moins 4 jours avant de donner ces plantes à manger au bétail et, lorsqu'on s'en sert pour détruire les mauvaises herbes aquatiques, il faut attendre au moins 7 jours avant d'irriguer les champs avec l'eau ainsi traitée. Il faut respecter les doses recommandées pour la destruction des plantes adventices (Calderbank, 1972).

Des moutons à qui l'on avait donné à boire pendant 1 mois une eau contenant du diquat à une concentration correspondant à une dose quotidienne de 1, 5, 10 ou 20 mg de diquat par kg de poids corporel n'ont manifesté aucun signe témoignant d'une atteinte toxicologique, à en juger par leur croissance, leur consommation de nourriture et leur aspect; il en a été de même dans le cas de veaux exposés à des doses de 5 ou 20 mg de diquat par kg et par jour.

6.3 Relations dose-effet pour le diquat

Les DL₅₀ aiguës du diquat ont été publiées pour diverses espèces par Howe & Wright (1965) ainsi que par Clark & Hurst (1970). La toxicité aiguë des sels de diquat (Tableau 5) n'est pas sensiblement différente et elle est comparable pour les deux sexes.

Le Tableau 6 récapitule les DL₅₀ et les CL₅₀ aiguës par voie orale ou cutanée et par inhalation pour divers animaux d'expérience et animaux domestiques. Il n'existe pas de différence importante d'une espèce à l'autre mais les bovins, les cobayes et les singes se montrent les plus sensibles. Les rares cas d'intoxication aiguë par le diquat chez l'homme n'ont pas fourni suffisamment de données pour qu'on puisse établir la dose létale.

Tableau 5. DL₅₀ (mg/kg) des sels de diquat chez le rat

Diquat	Voie de pénétration	Sexe	DL ₅₀ (mg/kg)
Diquat, dibromure	orale		215 ^b
Diquat, dibromure	orale		210 ^b
Diquat, dibromure	sous-cutanée	F	11 ^a
Diquat, dichlorure	sous-cutanée	F	10 ^a
Diquat, dichlorure	sous-cutanée	M	11 ^a
Diquat, dibromure	sous-cutanée		22 ^b

^a D'après Clark & Hurst (1970).

^b D'après Makovskii (1972).

La relation dose-effet en cas d'exposition répétée au diquat est résumée au Tableau 7, sur la base de diverses études. Des rats, des cobayes et des chiens ont été exposés au diquat par voie orale et par incorporation de l'herbicide dans leur nourriture. Les cobayes se sont révélés relativement sensibles (Makovskii, 1972), sans toutefois que l'herbicide n'exerce des effets toxiques cumulatifs (Bainova, 1969, 1975; Makovskii, 1972) du fait de son élimination relativement rapide de l'organisme et de l'absence d'accumulation tissulaire.

Tableau 6. DL₅₀ (mg/kg) et CL₅₀ (mg/m³) du diquat chez diverses espèces

Espèce	Voie orale (mg/kg)	Voie cutanée (mg/kg)	Inhalation ^a (mg/m ³)
Rat	400 ^b	650 ^f	35 ^f
Rat	281 ^c		83 ^h
Rat	231 ^c		
Rat	215 ^f		
Rat	130 ^g		
Souris	170 ^b	430 ^d	
Souris	125 ^e		
Lapin	190 ^b		
Lapin	101 ^c	> 400 ^e	
Cobaye	123 ^c	400 ^f	38 ^f
Cobaye	environ 100 ^e		
Cobaye	100 ^f		
Poule	400 - 800 ^b		
Poule	200 - 400 ^c		
Chien	> 200 ^b		
Chien	100 - 200 ^c		
Vache	environ 30 ^f		
Vache	30 ^e		
Singe	100 - 300 ⁱ		

- ^a Diquat en aérosol respirable.
^b D'après Howe & Wright (1965).
^c D'après Verbetskii & Pushkar (1968).
^d D'après Bainova (1969a).
^e D'après Clark & Hurst (1970).
^f D'après Makovskii (1972).
^g D'après Bainova (1975).
^h D'après Bainova & Vulcheva (1977).
ⁱ D'après Cobb & Grimshaw (1979).

Tableau 7. Effet, sur des animaux d'expérience, d'une exposition répétée au diquat, par voie orale, par voie cutanée et par inhalation

Espèce	Dose	Durée	Résultats observés	Références
Rat	87,5, 175 et 350 mg d'ion diquat par kg de nourriture	2 ans	cataracte à toutes les concentrations	FAO/OMS (1971)
Rat	7,2, 36, 72, 180, 360 et 720 d'ion diquat par kg de nourriture	2 ans	aucune mort; ralentissement de la croissance chez les mâles en présence de la concentration la plus élevée; cataracte à toutes les concentrations supérieures ou égales à 36 mg d'ion diquat par kg de nourriture; plus aucun cas de cataracte à 7,2 mg/kg	FAO/OMS (1971)
Rat	15, 25 et 75 mg d'ion diquat par kg de nourriture	2 ans	aucune mort; dose "sans effet" cataractogène : 15 mg d'ion diquat par kg de nourriture	FAO/OMS (1978)
Rat	voie orale - 6,5, 13 et 40 mg/kg de poids corporel par jour	30 jours	altérations biochimiques et histologiques proportionnées à la dose, au niveau du rein, du foie, des voies digestives et du poumon;	Bainova (1969, 1975)
	2,1 et 4,3 mg/kg de poids corporel par jour	4 1/2 mois	aucune modification des paramètres hématologiques; élévation de la G-6-P-isomérase sérique; altérations histologiques à 4,3 mg/kg de poids corporel par jour	
Rat	voie orale - 0,2, 2,1 et 5,3 mg/kg de poids corporel par jour	1 an	les doses supérieures se sont montrées toxiques pour les 2 espèces; aucun effet décelable à 0,2 et 0,1 mg/kg de poids corporel par jour pour le rat et le cobaye respectivement	Makovskii (1972)
Cobaye	0,1, 1,0 et 2,5 mg/kg de poids corporel par jour			
Chien	10, 20, 50, 140 et 420 mg d'ion diquat par kg de nourriture	jusqu'à 4 ans	aucun cas de cataracte aux concentrations ne dépassant pas 50 mg/kg; cas de cataracte aux 2 concentrations les plus élevées; taux de mortalité nul; aucun effet sur la croissance	FAO/OMS (1971)

Tableau 7. (suite)

Rat	voie orale - 2 et 4 mg/kg par jour	1 et 2 ans	aucune augmentation du taux de mortalité; altérations histologiques pulmonaires après exposition à la dose de 4 mg/kg par jour, par incorporation de l'herbicide dans l'eau de boisson; dose efficace minimale : 2 mg/kg par jour	Bainova & Vulcheva (1978)
Rat	voie cutanée - 5, 10, 20 et 120 mg/kg par jour	20 jours	légère irritation cutanée; mort et effets toxiques à 10-120 mg/kg par jour; distension des voies digestives aux doses toxiques; altérations histologiques au niveau du rein, de l'appareil digestif, du foie et du poumon aux doses toxiques; DL50 : 35 mg/kg par jour sans pansement occlusif; dose sans effet décelable : 5 mg/kg par jour	Bainova (1969a)
Lapin	voie cutanée - 20 et 40 mg/kg par jour	20 jours	irritation cutanée bénigne; effets toxiques à 40 mg/kg par jour; aucun signe clinique de toxicité à 20 mg/kg par jour; DL50 comprise entre 20 et 40 mg/kg par jour	Clark & Hurst (1970)
Rat	inhalation ₂ - 0,50, 1,60 et 2,0 mg/m ³ , 6 h par jour	15 jours	signes d'irritation et altérations histologiques pulmonaires à 2 mg/m ³ ; aucune anomalie clinique, hématologique ou histologique à 0,50 mg/m ³ ; concentration efficace minimale : diquat en aérosol à 1,0 mg/m ³	Gage (1968)
Rat	inhalation ₂ - 0,32 et 1,90 mg/m ³ , 6 h par jour	4 1/2 mois	altérations histologiques et biochimiques au niveau des poumons à 1,90 mg/m ³ ; concentration efficace minimale : diquat en aérosol à 0,32 mg/m ³	Bainova (1972)
Rat	inhalation ₂ - 0,4, 0,7 et 1,9 mg/m ³ , 4 h par jour	4 mois	signes cliniques d'irritation et effets toxiques à 1,9 mg/m ³ ; chez certains rats, effets en présence de 0,7 mg/m ³ ; concentration efficace minimale : diquat en aérosol à 0,4 mg/m ³	Makovskii (1972)

2 Diquat en aérosol respirable.

7. EFFETS SUR L'HOMME

7.1 Observations

Plusieurs cas d'intoxication aiguë par le diquat dans le grand public sont décrits dans la littérature. Fitzgerald et al (1978) ont observé 5 cas en Irlande, de 1967 à 1977. Vanholder et al. (1981) ont résumé les données concernant l'issue clinique et le traitement de 11 patients intoxiqués par le diquat (dont 6 cas mortels).

a) Intoxication volontaire par le diquat

Schönborn et al. (1971) ont décrit un cas de suicide réussi par la Réglone® chez un homme qui en avait avalé 2 ou 3 gorgées (soit l'équivalent de 15-22 mg de diquat). Des vomissements intenses ont commencé au bout de 2 h et, 2 h plus tard, une diarrhée aqueuse avec émission de selles de couleur jaune-vert caractéristiques. Au cours des 6 h suivantes, le patient a perdu environ 3,5 litres de liquide dans les selles et 4 litres dans les vomissements. L'urine était extrêmement concentrée, avec une hématoците de 55%. L'activité des enzymes sériques a montré une atteinte toxique du foie, tandis qu'on observait une protéinurie et une acidose métabolique. Le 2^e jour, des ulcères sont apparus ainsi qu'une inflammation intense de l'oropharynx et, le 3^e jour, le sujet s'est montré de plus en plus agité, tandis qu'il souffrait d'allucinations optiques, de délire et laissait entendre une respiration striduleuse. Du 4^e au 6^e jour, on a noté une anurie, une hyperthermie, des convulsions généralisées et un coma. Le patient a succombé le 7^e jour à une insuffisance cardiaque et à une thrombocytopénie.

L'autopsie a révélé une nécrose étendue du pharynx et de l'oesophage avec des pétéchies et des zones d'érosion dans les voies digestives; au niveau des poumons, on a observé un oedème accompagné d'hémorragies, de membranes hyalines ainsi que des foyers de bronchopneumonie; une dégénérescence graisseuse a été observée dans le foie et le coeur, ainsi qu'une dégénérescence poussée de l'épithélium tubulaire des reins, accompagnée de nécrose; enfin, les effets centraux constatés s'expliquaient par une insuffisance circulatoire avec oedème et diapédèse hémorragique au niveau cérébral. Le lendemain de l'ingestion du diquat, sa concentration urinaire était de 1,85 mg/litre et sa concentration sanguine de 0,47 mg/litre. Des concentrations plus élevées ont été mesurées à l'autopsie dans les reins, la rate et les poumons (1,19, 1,04 et 0,56 mg/kg respectivement).

Dans un second cas de suicide, la victime avait avalé une quantité inconnue de Réglone® sur une durée de 3 jours (Okonek & Hofmann, 1975). Le lendemain de la seconde ingestion, l'intéressée a été hospitalisée en état de choc et de somnolence, présentant une anurie et une nécrose hémorragique des muqueuses de la bouche, de la gorge et de l'oesophage. Quatre heures après l'hospitalisation, la concentration sérique du diquat atteignait 1,038 mg/litre. Elle est tombée à 0,30 mg/litre après dialyse. La victime a succombé à un collapsus cardio-vasculaire 46 h après son hospitalisation.

Après avoir passé en revue 11 cas, Vanholder et al. (1981) ont estimé que la dose létale de Réglone® correspond à 30-60 ml, soit environ 6-12 g de diquat-dibromure.

Un cas inhabituel d'intoxication par le diquat a été décrit par Narita et al. (1978). Un employé de bureau, après avoir bu abondamment, a avalé environ 200 ml d'une formulation de diquat-dibromure à 30%. Les vomissements ont été accompagnés d'une soif intense, d'une irritation poussée de la bouche, d'une diarrhée et d'une fièvre à 39°C. Au bout de 24 h, le patient a été atteint d'anurie et d'insuffisance rénale aiguë; il était dans un état comateux, incapable de s'exprimer et présentait un myosis et une hyporéflexivité aux stimuli lumineux. Il a succombé à une dyspnée 38 h 1/2 après l'ingestion du diquat. L'autopsie a révélé une insuffisance rénale accompagnée de nécrose tubulaire, d'hémorragies pulmonaires, d'ulcères hémorragiques et de zones d'érosion au niveau de l'estomac ainsi qu'une congestion intense des poumons, des reins, du foie, de l'appareil gastro-intestinal et des glandes surrénales. Des quantités importantes de résidus de diquat ont été trouvées dans les reins, le foie, les poumons et les intestins. Vanholder et al. (1981) ont rapporté 2 tentatives de suicide par la Réglone® (ingestion de 50 ml et de 20 ml). Atteints de vomissements et de diarrhée, les 2 intéressés ont été hospitalisés sur place mais aucun traitement spécifique ne leur a été administré et ils ont quitté l'hôpital dans un état clinique satisfaisant. Cependant, l'installation d'une oligurie progressive quelques heures plus tard les a fait hospitaliser de nouveau. La concentration sérique du diquat était respectivement de 4,5 et de 0,4 mg/litre. Les 2 patients sont morts respectivement 1 jour et 5 jours après avoir avalé de l'herbicide.

b) Intoxication accidentelle par le diquat

Oreopoulos & McEvoy (1969) ont décrit le cas d'un patient qui avait bu accidentellement une gorgée de Réglone® qu'il avait confondue avec du soda. Il a recraché une partie du produit. Au bout de 8-10 h, il souffrait de diarrhée et de

deux ulcères buccaux, mais aucun signe clinique d'atteinte de l'appareil respiratoire, de l'appareil rénal ni du système nerveux central n'a été constatée lors de l'examen à l'hôpital et tous les examens complémentaires ainsi que les épreuves biochimiques ont donné des résultats tombant dans les limites physiologiques normales. Le patient a continué d'excréter du diquat dans ses urines pendant 11 jours. Après avoir subi une diurèse forcée, il a quitté l'hôpital en bonne condition.

Un autre cas d'intoxication aiguë après ingestion accidentelle de moins d'une petite gorgée de diquat a été rapportée par Fel et al. (1976). Nausées, vomissements et diarrhée ont été les premières manifestations de l'intoxication. L'urémie, l'oligurie et l'anurie se sont développées en dépit d'une diurèse forcée pendant 2-3 jours suivant l'accident. L'hémodialyse a donné de meilleurs résultats. Une pneumonie bilatérale a été notée au cours de la 2^e semaine mais elle a cédé à l'administration d'antibiotiques, de sorte que le patient a pu être libéré le 26^e jour en bonne santé.

7.2 Effets sur les travailleurs agricoles

Quelques études ont été consacrées au personnel travaillant à l'épandage du diquat. La concentration atmosphérique du diquat en aérosol a été mesurée par Makovskii (1972) (Tableau 3). L'exposition cutanée des pulvérisateurs était comprise entre 0,05 mg et 0,08 mg sur le visage et les mains au bout de 2-3 h de travail quotidien. Ces ouvriers ne présentaient aucun symptôme et les examens cliniques ou épreuves de laboratoire n'ont révélé aucune différence significative par rapport à des groupes témoins. Wojcek et al. (1973) ont étudié l'exposition d'ouvriers qui pulvérisaient une bouillie à 1,76% au moyen d'un appareil à main pour détruire des jacinthes d'eau ou qui procédaient à l'injection directe dans l'eau d'une bouillie destinée à détruire les hydrillas. Les ouvriers travaillaient 2-5 h par jour et 4 jours par semaine. On a constaté que l'exposition par inhalation était inférieure à 0,01 mg/h. L'exposition cutanée des pulvérisateurs et des pilotes d'hydroglisseurs a été estimée à 1,82-0,20 mg de diquat par heure au cours du traitement des jacinthes d'eau. Dans le cas de la destruction des hydrillas, l'exposition cutanée était respectivement de 0,17 et 0,47 mg/h pour les pulvérisateurs et pour l'ouvrier chargé de préparer la bouillie. Chez tout le personnel étudié, les analyses d'urine ont donné des résultats négatifs (avec des concentrations inférieures à 0,047 mg/litre). L'exposition cutanée au diquat était reliée de façon très directe à la valeur des concentrations d'emploi.

Une inflammation et des hémorragies de la muqueuse nasale ont été observées chez les personnels manipulant du diquat en poudre cristallisée, au laboratoire ou sur le terrain (Clark & Hurst, 1970). Un épistaxis peut se produire pendant l'épandage de diquat en agriculture du fait de l'inhalation de gouttelettes ou de projections accidentelles en cas de négligence dans la manipulation de concentrés liquides. On a relevé une irritation des voies respiratoires supérieures chez un ouvrier qui avait séjourné durablement dans un nuage d'aérosol entraîné par le vent à partir d'une zone où l'on pulvérisait le produit.

D'après Clark & Hurst (1970), lorsqu'une solution de diquat à 20% entre en contact avec la base des ongles, la croissance de ces derniers peut s'en trouver perturbée et l'on observe parfois, après contact prolongé avec le diquat concentré, des taches de coloration anormale, des bandes blanches et la chute de l'ongle. Une fois que l'exposition cesse, les ongles repoussent normalement. Aucun effet nocif n'a été observé au niveau des ongles après utilisation en agriculture d'une bouillie diluée. Les formulations concentrées retardent en outre la cicatrisation des coupures superficielles sur les mains des pulvérisateurs.

Aucune cataracte n'a été observée chez l'homme après exposition au diquat (FAO/OMS, 1978; Hayes, 1982).

7.3 Premiers soins et traitement médical

Ils sont essentiellement les mêmes que dans le cas du paraquat (voir section 8.4, p.103). Voir également OMS/FAO (1979).

8. EVALUATION DES DANGERS POUR LA SANTE DE L'HOMME ET DES EFFETS SUR L'ENVIRONNEMENT

8.1 Exposition

8.1.1 Contribution relative du sol, de l'eau, de l'air et des aliments à l'apport total de diquat

Introduction

Le diquat est un herbicide de contact et un agent de dessiccation qui est utilisé pour détruire les mauvaises herbes en agriculture, dans diverses situations. Il est employé sous forme de bouillie aqueuse de sorte qu'il existe un risque d'exposition pour l'homme par suite de sa présence dans l'air, sur les plantes, dans le sol ou dans l'eau.

Dégradation du diquat

Une dégradation photochimique intervient quand les plantes traitées par le diquat sont exposées à la lumière naturelle et elle se poursuit une fois que les plantes sont mortes. Cette dégradation photochimique est suffisamment rapide à la surface des plantes et sur le sol pour que le diquat soit peu dangereux pour l'environnement.

Sol

Le diquat se lie rapidement et solidement aux particules argileuses contenues dans le sol, de sorte qu'il devient inerte. En pratique agricole normale, on ne devrait rencontrer dans le sol aucun produit de décomposition toxique (section 4.2), le diquat étant moins persistant que le paraquat. Après des épandages répétés, on retrouve des résidus de diquat dans le sol à des concentrations totales allant de 0,2 à 3,9 mg/kg. Lors d'études sur le terrain, on a constaté que ces résidus représentaient moins de 0,1 mg/kg 15 jours après un seul épandage. Même à des doses plus fortes, aucun effet nocif spécifique n'est observé sur les micro-organismes, les champignons ou les invertébrés terricoles et aucun effet phytotoxique n'a été signalé sur les plantes cultivées.

Eau

Après l'emploi de diquat comme herbicide aquatique aux doses normales, on a constaté que la teneur de l'eau en résidus diminuait rapidement et tombait au-dessous du seuil de

détection dans les 7-14 jours (section 4.3). Une action toxique sur les poissons et les autres organismes aquatiques est improbable car, à bref délai, le diquat est photodégradé, absorbé par les mauvaises herbes aquatiques ou adsorbé sur les particules de vase. Cependant, il faut prendre des précautions lorsqu'on pulvérise du diquat dans une eau où prolifèrent les plantes adventices car la décomposition ultérieure de ces dernières risque de désoxygéner l'eau au point de menacer la survie des poissons ou autres organismes aquatiques. Aucune phytotoxicité ne devrait être observée sur les plantes cultivées qui sont irriguées à l'aide d'une eau traitée par le diquat lorsqu'on laisse s'écouler au moins 10 jours avant de réutiliser l'eau.

Air

Le diquat n'est pas volatil. L'exposition par inhalation est cependant possible par l'intermédiaire de poussières contaminées ou d'aérosols mais, le diquat, lorsqu'il est utilisé de bon escient, ne devrait pas entraîner pour le personnel d'exposition importante par inhalation (section 4.5). La concentration atmosphérique totale de diquat dans les zones de pulvérisation allait, selon la méthode utilisée et la durée écoulée depuis l'épandage du produit, de 0,06 à 0,56 mg/m³.

Aliments

Des études poussées sur du fourrage desséché au diquat ont montré que la concentration des résidus tombe très bas en quelques jours. La concentration des résidus de diquat dans des graminées ainsi traitées avant la récolte allait de 0,02 à 25 mg/kg selon la durée écoulée depuis la pulvérisation. Des études ont montré que lorsqu'on se servait de ce fourrage pour l'alimentation de bovins ou de moutons, la concentration des résidus était infime dans le lait, la viande et les viscères (section 4.4). Les résidus sont également peu abondants dans les légumes, les fruits et les céréales. Le produit ne donne pas lieu à une bio-accumulation.

8.1.2 Exposition du grand public

La population générale peut être exposée au diquat par inhalation quand le produit pulvérisé sur les champs est entraîné par le vent mais on pense que ce phénomène est négligeable. Il n'existe pas de publication sur l'apport total de diquat dans la population générale et, là encore, on pense qu'il est négligeable, compte tenu de ce qu'on sait de la teneur des résidus. Les études sur la distribution du diquat dans l'environnement montrent que ce produit ne comporte pas

de risque écologique appréciable. Comme il est rapidement et complètement lié à la fraction argileuse du sol, il ne devrait pas y avoir de contamination des eaux d'approvisionnement, ni par ruissellement à partir des champs traités, ni par percolation à travers le sol jusqu'à la nappe phréatique (section 4.2).

On ne connaît que de rares cas d'intoxication par le diquat (section 7.1). La plupart étaient dus à l'ingestion volontaire de concentrés encore qu'on ait observé quelques cas d'ingestion accidentelle. Le transvasement de concentrés liquides dans des bouteilles de bière, de vin ou de soda qui sont ensuite stockées sans les précautions nécessaires, est extrêmement dangereux.

On estime à 6-12 g la dose létale du diquat-dibromure en cas d'intoxication aiguë de l'homme. Le rétablissement des sujets intoxiqués dépend de la cause de l'ingestion, de la dose absorbée, des lésions rénales et de la promptitude apportée à la mise en route du traitement. Aucun effet nocif à long terme n'a été signalé chez les sujets ayant survécu à une intoxication aiguë par le diquat.

8.1.3 Exposition professionnelle

En milieu professionnel, une exposition est possible par inhalation, par voie cutanée et, dans une certaine mesure, par voie orale. Les aérosols et les particules de poussière se déposent dans les voies respiratoires supérieures. Selon la méthode de pulvérisation, on observe pour les aérosols une concentration de diquat allant de 0,06 à 0,56 mg/m³. A 200-400 m du champ traité, les valeurs correspondantes sont de moins de 0,01 mg/m³ et de 0,09 mg/m³. L'exposition par inhalation s'est révélée très faible par comparaison à l'exposition cutanée (0,17-1,82 mg/h) lors de l'épandage de diquat pour la destruction des mauvaises herbes aquatiques. On a observé une irritation cutanée, un épistaxis, une atteinte des ongles et un allongement de la durée de cicatrisation. Cependant, il n'existe pas dans la littérature d'observations faisant état d'intoxication professionnelle grave ou mortelle, de lésion oculaire aiguë ni de dermite de contact.

8.2 Effets

8.2.1 Toxicité du diquat pour les animaux

Le diquat est moins toxique que le paraquat et il ne détermine pas les atteintes pulmonaires spécifiques qui sont si caractéristiques de l'exposition au paraquat.

Chez les animaux, la toxicité du diquat s'exerce principalement au niveau des voies digestives et détermine une diarrhée entraînant une déshydratation. Aux doses élevées, on a noté des effets toxiques minimes au niveau du foie, du rein, du système nerveux et des glandes endocrines. A des concentrations élevées, le diquat est irritant pour la peau, encore qu'il le soit moins que le paraquat. Une exposition prolongée au diquat a déterminé des cas de cataracte chez des rats et des chiens (section 6.1.3). Aucune observation semblable n'a été faite chez l'homme. Le diquat est embryotoxique mais il n'est pas tératogène chez le rat et la souris ni cancérogène lorsqu'on l'incorpore à la nourriture de rats à des concentrations pouvant atteindre 720 mg/kg d'aliments (sections 6.1.7 et 6.1.8). Les études de mutagénicité in vitro n'ont pas été concluantes encore qu'elles témoignent en général d'une faible activité, tandis que les études in vivo donnent des résultats négatifs (section 6.1.8). Par conséquent, les résultats de l'expérimentation animale permettent de supposer qu'une faible exposition au diquat ne devrait pas avoir d'effet toxique chez l'homme. La dose sans effet nocif décelable a été estimée chez le rat à 0,75 mg d'ion diquat par kg de poids corporel et par jour (FAO/OMS, 1978).

8.3 Evaluations antérieures du diquat de la part d'organismes internationaux

Les données publiées sur la concentration des résidus de diquat et leur toxicité ont été passées en revue lors des réunions conjointes sur les résidus de pesticides en 1970, 1972, 1976, 1977 et 1978 (FAO/OMS 1971, 1973, 1977a,b, 1978, 1979). En 1977, on a estimé que la dose journalière admissible (DJA), exprimée en ion diquat, était pour l'homme de 0-0,008 mg/kg de poids corporel (FAO/OMS, 1978).

Aux mêmes réunions conjointes, des valeurs ont été recommandées pour la teneur maximale en résidus de diquat (tolérances) des denrées alimentaires, d'origine végétale ou animale.

Des normes ont été fixées par les instances nationales compétentes dans 12 pays (République fédérale d'Allemagne, Argentine, Brésil, Etats-Unis d'Amérique, Inde, Japon, Kenya, Mexique, Royaume-Uni, Suède, Tchécoslovaquie et URSS) ainsi que par la CEE; on peut se les procurer auprès du RISCPT (Registre international des substances chimiques potentiellement toxiques) qui les a incorporées à son fichier juridique (RISCPT, 1983).

La série des Fiches d'information sur les pesticides en comporte une sur le diquat (OMS/FAO, 1979). Après une rapide étude de son utilisation, de sa toxicité et de l'exposition à ce produit, des conseils pratiques sont fournis dans les

domaines suivants : étiquetage, sécurité de la manutention, transport, stockage, élimination, décontamination, sélection, formation et surveillance médicale du personnel, premier secours et traitement médical.

8.4 Conclusions

D'après les observations rapportées ci-dessus, on peut formuler les conclusions suivantes :

Grand public

Les résidus de diquat dans les aliments et l'eau de boisson ne devraient pas, lorsque ce composé est utilisé normalement, mettre en danger la santé du grand public.

On a observé quelques cas de décès consécutifs à l'ingestion volontaire de diquat, dans l'intention de se donner la mort. Quelques accidents mortels ont eu lieu après l'ingestion de diquat transvasé dans d'autres récipients. Les effets nocifs sont analogues à ceux que provoquent le paraquat, à l'exception toutefois de la fibrose pulmonaire qui caractérise ce dernier.

Exposition professionnelle

Moyennant une manipulation convenable avec les précautions de sécurité nécessaires, des mesures d'hygiène et de surveillance appropriées, l'exposition professionnelle au diquat lors de la fabrication de la matière active, de la préparation des formulations et de leur épandage ne comporte aucun risque. En revanche, il faut manipuler avec de grandes précautions le produit concentré, avant dilution, car une contamination oculaire ou cutanée (avec le risque corrélatif d'absorption cutanée) est possible en cas de négligence professionnelle.

Environnement

Dans le sol, le diquat se lie rapidement et solidement aux particules argileuses de sorte qu'une cytotoxicité résiduelle imputable au diquat libre est improbable. Dans des conditions normales d'utilisation, le diquat est peu toxique pour les organismes aquatiques encore que la désoxygénation de l'eau par suite de la décomposition des mauvaises herbes puisse faire problème. Le diquat ne semble pas constituer un danger pour l'environnement.

BIBLIOGRAPHIE

- AHMED, F.E., HART, R.W., & LEWIS, N.J. (1977) Pesticide-induced DNA damage and its repair in cultured human cells. Mutat. Res., 42: 161-164.
- ANDERSEN, K.J., LEIGHTY, E.G., & TAKAHASHI, M.T. (1972) Evaluation of herbicides for possible mutagenic properties. J. agric. food Chem., 20: 649-656.
- ANDERSON, D., MCGREGOR, D.B., & PURCHASE, I.F.H. (1976) Dominant lethal studies with diquat and paraquat in male CD-1 mice. Mutat. Res., 40: 349-358.
- ANDERSSON, A. & JOSEFSSON, E. (1982) Residues of diquat in potatoes. Var Föda, 34(Suppl. 3): 223-225.
- ATKINSON, G. (1973) Effects of diquat on the microbiological organisms in the soil of lakes. In: Proceedings of the Pollution Residue Conference, Wairakei, New Zealand, pp. 529-538.
- BAINOVA, A. (1969a) [Toxicité orale chronique des herbicides à groupement bipyridinium.] Hig. Zdrav., 12: 325-332 (en bulgare).
- BAINOVA, A. (1969b) [Evaluation expérimentale de l'effet cutané des herbicides à groupement dipyridinium.] Letopisi HEI, 9: 25-30 (en bulgare).
- BAINOVA, A. (1975) [Action cumulative du Gramoxone et de la Réglone.] In: Problemi na higienata, Sofia, Medicina i Fizkultura, Vol. 1, pp. 31-38 (en bulgare).
- BAINOVA, A. & VULCHEVA, V. (1974) [Evaluation expérimentale de l'essai des herbicides à groupement dipyridinium sur les gonades.] In: Works of the Research Institute of Hygiene and Laboratory Protection, Sofia, Medicina i Fizkultura, Vol. 22, pp. 111-122 (en bulgare).
- BAINOVA, A. & VULCHEVA, V. (1977) [Observations expérimentales justifiant la valeur fixée pour la CMA de Réglone dans les atmosphères de travail.] In: Problemi na higienata, Sofia, Medicina i Fizkultura, Vol. III, pp. 11-17 (en bulgare).
- BAINOVA, A. & VULCHEVA, V. (1978) Chronic action of diquat on the lungs. C. R. Acad. Bulgar Sci., 31: 1369-1372.

BAINOVA A., ZLATEVA, M., & VULCHEVA, V. (1972) [Toxicité chronique par inhalation des herbicides à groupement bipyridinium.] Hig. Zdrav., 15: 25-31 (en bulgare).

BENECKE, G. (1977) [Automatisation d'une épreuve biologique sur algues - Inhibition du mouvement d'une algue bleu-vert (*Phormidium* sp.) par un herbicide, le diquat.] Z. Wasser-Abwasserforsch., 10: 195-197 (en allemand).

BENIGNI, R., BIGNAMI, M., CARERE, A., CONTI, G., CONTI, L., CREBELLI, R., DOGLIOTTI, E., GUALANDI, G., NOVELLETTO, A., & ORTALI, V.A. (1979) Mutational studies with diquat and paraquat in vitro. Mutat. Res., 68: 183-193.

BIGNAMI, M. & CREBELLI, R. (1979) A simplified method for the induction of S-azaguanine resistance in *S. typhimurium*. Toxicol. Lett., 3: 169-175.

BLACK, W.J.M., CALDERBANK, A., DOUGLAS, G., & MCKENNA, R.H. (1966) Residues in herbage and silage and feeding experiments following the use of diquat as a desiccant. J. Sci. Food Agric., 17: 506-509.

BUS, J.S., PREACHE, M.M., CAGEN, S.Z., POSNER, H.S., ELIASON, B.C., SHARP C.W., & GIBSON, J.E. (1975) Fetal toxicity and distribution of paraquat and diquat in mice and rats. Toxicol. appl. Pharmacol., 33: 450-460.

CALDERBANK, A. (1972) Experimental considerations in the development of diquat and paraquat as aquatic herbicides. Outlook Agric., 7: 51-54.

CALDERBANK, A. & SLADE, P. (1976) Diquat and paraquat. In: Kearne, P.C. & Kaufman, D. D. réd. Herbicide chemistry, degradation and mode of action, 2^e éd., New York, Dekker, pp. 501-540.

CALDERBANK, A. & YUEN, H. (1966) An improved method for determining residues of diquat. Analyst, 91: 625-629.

CAVELL, B.D. (1979) Methods used in the study of the photochemical degradation of pesticides. Pestic. Sci., 10: 177-180.

CHARLES, J.M. & MENZEL, D.B. (1979) Influence of atmospheric particles on pulmonary absorption phenomenon. ACS Symp. Ser., 174 (CH 15): 287-301.

CHARLES, J.M., ABOU-DONIA, M.B., & MENZEL, D.B. (1978) Absorption of paraquat and diquat from the airways of perfused rat lung. Toxicology, 8: 59-67.

CLARK, D.G. & HURST, E.W. (1970) The toxicity of diquat. Br. J. ind. Med., 27: 51-55.

COATS, G.E., FUNDERBURK, H.H., LAWRENCE, J.M., & DAVIS, D.E. (1966) Factors affecting persistence and inactivation of diquat and paraquat. Weed Res., 6: 58-66.

COBB, L.M. & GRIMSHAW, P. (1979) Acute toxicity of oral diquat (1,1'-ethylene-2'2'-bipyridylum) in Cynomolgus monkeys. Toxicol. appl. Pharmacol., 51: 277-282.

CONNING, D.M., FLETCHER, K., & SWAN, A.A.B. (1969) Paraquat and related bipyridyls. Br. med. Bull., 25: 245-249.

CRABTREE, H.C., LOCK, E.A., & ROSE, M.S. (1977) Effects of diquat on the gastrointestinal tract of rats. Toxicol. appl. Pharmacol., 41: 585-595.

DANIEL, J.W. & GAGE, J.C. (1966) Absorption and excretion of diquat and paraquat in rats. Br. J. ind. Med., 23: 133-136.

DEMBINSKI, F., PONIKIEWSKA, T., & TRZEBNY, W. (1971) [Utilisation comme fourrage pour les ruminants de graines broyées de tournesol desséchées par la Réglone.] Pamiet. Pulawski Pr., 49: 205-211 (en polonais).

DICKES, G.J. (1979) The application of gas chromatography to food analysis. Talanta, 26: 1065-1099.

FAO/OMS (1971) Diquat. In: 1970 Evaluations of some pesticide residues in food, Rome, Organisation des Nations Unies pour l'Alimentation et l'Agriculture.

FAO/OMS (1973) Diquat. In: 1972 Evaluations of some pesticide residues in food,* Rome, Organisation des Nations Unies pour l'Alimentation et l'Agriculture.

FAO/OMS (1977a) Diquat. In: 1976 Evaluations of some pesticide residues in food, Rome, Organisation des Nations Unies pour l'Alimentation et l'Agriculture.

* Une version française a paru sous le titre : Evaluation de quelques résidus de pesticides dans les denrées alimentaires, 1972 (OMS, 1975).

FAO/OMS (1977b) Pesticide residues in food, Rome, Organisation des Nations Unies pour l'Alimentation et l'Agriculture (FAO Plant Production and Protection Paper, 10).

FAO/OMS (1978) Diquat. In: 1977 Evaluations of some pesticide residues in food, Rome, Organisation des Nations Unies pour l'Alimentation et l'Agriculture.

FAO/OMS (1979) Diquat. In: 1978 Evaluations of some pesticide residues in food, Rome, Organisation des Nations Unies pour l'Alimentation et l'Agriculture.

FAO (1979) Diquat, Rome, Organisation des Nations Unies pour l'Alimentation et l'Agriculture, pp. 101-115 (FAO Plant Production and Protection Paper No. 15, Supplement).

FEL, P., ZALA, I., IZULE, E., & VARGA, L. (1976) [Hémodialyse dans les intoxications par le diquat.] Orv. Metilap, 117: 1773-1774 (en hongrois).

FELDMAN, K.J. & MAIBACH, H.I. (1974) Percutaneous penetration of some pesticides and herbicides in man. Toxicol. appl. Pharmacol., 28: 126-132.

FITZGERALD, G.R., BARNVILLE, G., FLANAGAN, M., SILKE, B., CARMODY, M., & O'DWYER, W.F. (1978) The changing pattern of paraquat poisoning: an epidemiologic study. J. Irish Med. Assoc., 71: 103-108.

FLETCHER, K., réd. (1975) Clinical aspects of paraquat poisoning, Londres, ICI Ltd, pp. 1-89

GAGE, J.C. (1968a) Toxicity of paraquat and diquat aerosols generated by a size-selective cyclone: effect of particle size distribution. Br. J. ind. Med., 25: 304-314.

GAGE, J.C. (1968b) The action of paraquat and diquat on the respiration of the liver cell fractions. Biochem. J., 109: 757-761.

GOWMAN, M.E., REILLY, D., & NEWBY, S.E. (1980) Paraquat and Diquat: Longterm high rate trial, Frensham, United Kingdom. 2. Persistence and movement in soil and glasshouse bioassay, Londres, ICI Ltd (Report RJ0014B).

GROVER, R., SMITH, A.E., & KORVEN, H.C. (1980) A comparison of chemical and cultural control of weeds in irrigation ditchbanks. Can. J. Plant Sci., 60: 185-195.

GRZENDA, A.R., NICHOLSON, H.P., & COX, W.S. (1966) Persistence of four herbicides in pond water. J. Am. Water Works Assoc., 3: 326-332.

HAWKINS, S.F., MEDINA, M.A., & STAVINOHA, W. (1979) The acute in vivo effect of paraquat and diquat on intermediary metabolism in mouse lung. Proc. Fed. Am. Soc. Exp. Biol., 38(3, Pt 1): 582.

HAYES, W.J., Jr (1982) Pesticides studies in man, Baltimore, London, Williams & Wilkins, 561 pp.

HOWE, D.J.T. & WRIGHT, N. (1965) The toxicity of paraquat and diquat. In: Proceedings of the 18th New Zealand Weed & Pest Control Conference, pp. 105-114.

HUGHES, R.D., MILLBURN, P., & WILLIAMS, R.T. (1973) Biliary excretion of some diquatertiary ammonium cations in the rat, guinea-pig and rabbit. Biochem. J., 136: 979-984.

ICI (1972a) Determination of residues of diquat in soil - residue analytical method No. 6, Londres, ICI Ltd (Report No. PPRAM-6).

ICI (1972b) Determination of residues of diquat in milk and water - residue analytical method No.7, Londres, ICI Ltd (Report No. PPRAM-7).

ICI (1972c) Determination of residues of diquat in crops and animal tissues - residue analytical method No. 5, Londres, ICI Ltd (Report No. PPRAM-5).

KHERA, K.S., WHITTA, L.L., & CLEGG, D.J. (1968) Embryopathic effects of diquat and paraquat in rats. Ind. Med. Surg., 37: 257-261.

KING, R.R. (1978) Gas-chromatographic determination of diquat residues in potato tubers. J. agric. food Chem., 26: 1460-1463.

KURISAKI, E. & SATO, H. (1979) [Etudes toxicologiques sur les herbicides : distribution dans l'organisme du rat du paraquat-dichlorure et du diquat-dibromure.] Nippon Hoigaku Zasshi, 33: 656 (en japonais).

LAM, H.F., TAKAZAWA, J., GUPTA, B.N., & STEE, E.W. VAN (1980) A comparison of the effects of paraquat and diquat on lung compliance, lung volume and single-breath diffusing capacity in the rat. Toxicology, 18: 111-123.

- LAVAUUR, E., SION, G., GROLLEAU, G., & CARPENTER-LESECK, J. (1979) Etude comparée de l'action du diquat et du paraquat sur la muqueuse digestive de la souris, du rat et du lapin. Ann. Zool. Ecol. anim., 11: 159-169.
- LEARY, J.B. (1978) Diquat and paraquat. In: Zweig, G. & Sharma, J., réd. Analytical methods for pesticides and plant growth regulators, New York, Academic Press, pp. 321-325.
- LEVIN, D.E., HOLLSTEIN, M., CHRISTMAN, M.F., SCHWIERS, E.A., & AMES, B.N. (1982) A new Salmonella tester strain (TA 102) with AT base pairs at the site of mutation detects oxidative mutagens. Proc. Natl Acad. Sci. US, 79: 7445-7449.
- LITCHFIELD, N.H., DANIEL, J.W., & LONGSHAW, S. (1973) The tissue distribution of the bipyridylum herbicides diquat and paraquat in rats and mice. Toxicology, 1: 155-165.
- LOCK, E.A. (1979) The effect of paraquat and diquat on renal function in the rat. Toxicol. appl. Pharmacol., 48: 327-336.
- LOCK, E.A. & ISHMAEL, J. (1979) The acute toxic effects of paraquat and diquat on the rat kidney. Toxicol. appl. Pharmacol., 50: 67-76.
- MAKOVSKII, V.N. (1972) [Etudes toxicologique et hygiénique sur deux herbicides à groupement dipyridinium, le diquat et le paraquat.] Referat, Vinniza, USSR, pp. 1-23 (Thèse de doctorat) (en russe).
- MATSUURA, N., TAKINAMI, M., KURISAKI, E., & SATOO, H. (1978) [Distribution dans l'organisme du paraquat-dichlorure et du diquat-dibromure.] Fukushima Igakkai Zasshi, 28: 212 (en japonais).
- NARITA, S., MATOJUKU, M., SATO, J., & MORI, H. (1978) [Autopsie de personnes s'étant suicidées par le diquat-dibromure.] Nippon Igakkai Zasshi, 27: 454-455 (en japonais).
- O'BRIEN, M.C. & PRENDEVILLE, G.N. (1978) A rapid sensitive bioassay for determination of paraquat and diquat in water. Weed Res., 18: 301-303.
- OKONEK, S. & HOFMANN, A. (1975) On the question of extracorporeal haemodialysis for diquat intoxication. Arch. Toxicol., 33: 251-257.
- OMS/FAO (1979) Fiches d'information sur les pesticides : Diquat, Genève, Organisation mondiale de la Santé, pp. 1-7

(Rapport non publié VBC/DS/79-40).

OREOPOULOS, D.G. & MCEVOY, J. (1969) Diquat poisoning. Postgrad. med. J., 45: 635-637.

PASI, A. & EMBREE, J.W. (1975) Further comments on the assessment of the mutagenic properties of diquat and paraquat in the murine dominant lethal test. Mutat. Res., 31: 125-126.

PASI, A., EMBREE, J.W., EISENLORD, G.A., & HINE, C.H. (1974) Assessment of the mutagenic properties of diquat and paraquat in the murine dominant lethal test. Mutat. Res., 26: 171-175.

PIRIE, A. & REES, J.R. (1970) Diquat cataract in the rat. Exp. Eye Res., 9: 198-203.

PYL, W. & GIEBELMANN, R. (1978) [Recherche du chlorure de chlorocholine, du diquat et du paraquat.] Arch. vet. Med., 32: 601-602 (en allemand).

REISH, D., ROSSI, S.S., MEARNES, A.J., OSHIDA, P.S., & WILKES, F.G. (1979) Marine and estuarine pollution. J. Water Pollut. Control Fed., 51: 1477-1517.

RILEY, D. (1981) The fate and effect and diquat residues in soil. In: Proceedings of the National Spray Seed Conference 1981, Albury, New South Wales, Australia.

RILEY, D. & GRATTON, R.P. (1974) Unavailability to plants of diquat residues in soils. 10th Tr. Muzhdunar. Kongr. Pochvoved., USSR, 3: 193-203.

RISCPT (1983) Fichier juridique du RISCPT 1983 Vol. I & II, Genève, Registre international des substances chimiques potentiellement toxiques, Programme des Nations Unies pour l'environnement.

ROSE, M.S. & SMITH, L.L. (1977a) The relevance of paraquat accumulation by tissues. In: Autor, P.A., éd. Biochemical mechanisms of paraquat toxicity, New York, Academic Press, pp. 71-91.

ROSE, M.S. & SMITH, L.L. (1977b) Tissue uptake of paraquat and diquat. Gen. Pharmacol., 8: 173-176.

SCHOENBORN, H., SCHUSTER, H.P., & KOESSLING, F.K. (1971) [Observations cliniques et morphologiques dans un cas d'intoxication orale aiguë par la Réglone (diquat).] Arch Toxicol., 27: 204-216 (en allemand).

SCHULTZ, VON O., KIRCHNER, K., MUELLER, P., & ROTHE, R. (1976) [La Réglone (diquat) : une cause d'intoxication chez les moutons, les bovins et les porcs.] Monatsh. Veterinärmed., 31: 647-649 (en allemand).

SELYPES, A., NAGYMAJTENYI, L., & BERENCSI, G. (1980) Mutagenic and embryotoxic effects of paraquat and diquat. Bull. environ. Contam. Toxicol., 25: 513-517.

SHARP, C.W., OTTLENGHI, A., & POSNER, H.S. (1972) Correlation of paraquat toxicity with tissue concentrations and weight loss of the rat. Toxicol. appl. Pharmacol., 22: 241-251.

SIEBERT, D. & LEMPERLE, E. (1974) Genetic effects of herbicides: induction of mitotic gene conversion in Saccharomyces cerevisiae. Mutat. Res., 22: 111-120.

SINGH, S.P. & YADAV, N.K. (1978) Toxicity of some herbicides to maior carp fingerlings. Indian J. Ecol., 5: 141-147.

SMITH, S.N., LYON, A.J., & SAHID, I.B. (1976) The breakdown of paraquat and diquat by soil fungi. New Phytol., 77: 735-740.

SMITH, T.P., NOACK, A., & COSH, S.M. (1981) The effect of some herbicides on vesicular-arbuscular endophyte abundance in the soil and on infection of host roots. Pestic. Sci., 12: 91-97.

STEVENS, M.A. & WALLEY, J.K. (1966) Tissue and milk residues arising from the ingestion of single doses of diquat and paraquat by cattle. J. Sci. Food Agric., 17: 472-475.

SUMMERS, L.A. (1980) The bipyridilium herbicides, Londres, New York, Toronto, San Francisco, Academic Press, pp. 1-449.

TSCHIPILSKA, L.N. (1980) [Influence de certains pesticides sur les micro-organismes terricoles dans le cadre de l'étude hygiénique du sol.] Referat, Sofia, Bulgaria, pp. 1-39 (Thèse de doctorat) (en bulgare).

TOMPSETT, S.L. (1970) Paraquat poisoning. Acta pharmacol. toxicol., 28: 346-358.

TUCKER, V.B., PACK, D.E., & OSPENSON, J.N. (1967) Adsorption of bipyridilium herbicides in soil. J. agric. food Chem., 15: 1005-1008.

UKAI, S., HIROSE, K., & KAWASE, S. (1977) [Etudes de chimie médico-légale sur les médicaments et les produits chimiques. III Chromatographie en phase gazeuse des produits de réduction de deux herbicides, le diquat et le paraquat.] Eisei Kagaku, 23: 32-38 (en japonais).

VANHOLDER, R., COLARDYN, F., RENCK, DE J., PRAET, M., LAMEIRE, N., & RINGOIR, S. (1981) Diquat intoxication. Report of two cases and review of the literature. Am. J. Med., 70: 1267-1271.

VERBETSKII, V.E. & PUSHKAR, M.S. (1968) [Anatomo-pathologie chez les animaux après intoxication aiguë par un herbicide à base de diquat (la Réglone).] In: Some questions concerning human and animal morphology, Medizina, Odessa, pp. 51-52 (en russe).

WEBER, J.B., PERRY, P.W., & UPCHURCH, R.P. (1965) The influence of temperature and time on the adsorption of paraquat, diquat, 2,4-D and prometone by clays, charcoal and anion exchange resin. In: Soil Science Society Proceedings, pp. 678-688.

WILKINSON, W. (1980) Paraquat and Diquat: Longterm high rate trial, Frensham, United Kingdom. 1. Management of site, effects on crops and weeds and residues in crops, Londres, ICI Ltd (Report No. RJ0013B).

WILLIAMS, C.B., LEVISON, S.A., & DANDLIKER, W.B. (1976) Application of immunological techniques to the detection of organic contaminants of environmental concern. In: Proceedings of the University of Montana Annual Conference on Trace Substances & Environmental Health, No. 10, pp. 317-322.

WOJECK, G.A., PRICE, J.F., NIGG, H.N., & STAMPER, J.H. (1983) Worker exposure to paraquat and diquat. Arch. environ. Contam. Toxicol., 12: 65-70.