

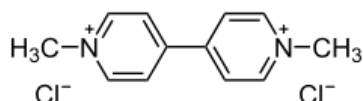
# Paraquat

Fiche toxicologique n°182

## Généralités

Edition 2012

Formule :



## Substance(s)

Formule Chimique	Détails
C <sub>12</sub> H <sub>14</sub> N <sub>2</sub>	Nom : <b>1,1-Diméthyl-4,4'-bipyridinium</b>
	Numéro CAS : <b>4685-14-7</b>
	Numéro CE : <b>225-141-7</b>
	Numéro index : <b>613-006-00-9</b>
	Synonymes : <b>1,1'-Diméthyl-4,4'-bipyridyldiylum, 1,1'-Diméthyl-4,4'-bipyridilium</b>
	Nom : <b>Dichlorure de 1,1'-diméthyl-4,4'-bipyridinium</b>
	Numéro CAS : <b>1910-42-5</b>
	Numéro CE : <b>217-615-7</b>
	Numéro index : <b>613-090-00-7</b>
	Synonymes : <b>Paraquat-dichlorure</b>
	Nom : <b>Di(méthylsulfate) de 1,1'-diméthyl-4,4'-bipyridinium</b>
	Numéro CAS : <b>2074-50-2</b>
	Numéro CE : <b>218-196-3</b>
	Numéro index : <b>613-090-00-7</b>
	Synonymes : <b>Paraquat-di(méthylsulfate), Paraquat-bis(méthylsulfate)</b>

## Etiquette



Dichlorure de paraquat

### Danger

- H330 - Mortel par inhalation
- H311 - Toxique par contact cutané
- H301 - Toxique en cas d'ingestion

- H372 - Risque avéré d'effets graves pour les organes à la suite d'expositions répétées ou d'une exposition prolongée
- H319 - Provoque une sévère irritation des yeux
- H335 - Peut irriter les voies respiratoires
- H315 - Provoque une irritation cutanée
- H410 - Très toxique pour les organismes aquatiques, entraîne des effets néfastes à long terme

Les conseils de prudence P sont sélectionnés selon les critères de l'annexe 1 du règlement CE n° 1272/2008.

217-615-7

Selon l'annexe VI du règlement CLP.

**ATTENTION : pour les mentions de danger H301, H311, H330 et H372 se reporter à la section "Réglementation".**

## Caractéristiques

### Utilisations

[1 à 3]

Le paraquat est un herbicide appartenant à la famille des ammoniums quaternaires (bipyridiles), précédemment commercialisé sous forme de dichlorure ou de di(méthylsulfate) et qui a été largement utilisé dans l'agriculture française jusqu'en 2007.

Les préparations autorisées étaient des solutions aqueuses renfermant au maximum 40g/L de paraquat sous forme de dichlorure, ou de spécialités contenant du paraquat-chlorure en association avec d'autres matières actives (simazine, diuron ou diquat). Ces préparations étaient colorées en bleu et dénaturées par addition d'une substance répulsive odorante et d'un émétique, et l'emploi se faisait sous forme de pulvérisation.

Depuis le 11 juillet 2007, cette substance active est interdite à la suite de l'arrêt T-229/04 du Tribunal de première instance des Communautés européennes, annulant la directive 2003/112/CE qui autorisait l'usage du paraquat dans tous les États membres de l'Union européenne.

En France, cette substance active n'est pas autorisée dans la composition de préparations bénéficiant d'une autorisation de mise sur le marché. L'avis paru au Journal officiel du 4 août 2007 retire les autorisations de mise sur le marché des produits phytopharmaceutiques contenant du paraquat (R BIX (AMM n° 8700169)), pour tous les usages agricoles et non agricoles, sans délai d'écoulement des stocks que ce soit pour la distribution ou l'utilisation des stocks existants.

### Propriétés physiques

[1, 3, 4]

Le paraquat-chlorure se présente sous la forme de cristaux incolores et inodores et n'est pas volatil. Il est très soluble dans l'eau (environ 70 g/100 mL à 20 °C), légèrement soluble dans l'éthanol et l'acétone et insoluble dans les hydrocarbures.

Nom Substance	Détails
Paraquat-chlorure	Formule <b>C 12H 14N 2</b>
	N° CAS <b>1910-42-5</b>
	Etat Physique <b>Solide</b>
	Masse molaire <b>257,2</b>
	Densité <b>env. 1,25</b>

### Propriétés chimiques

[1 à 5]

Le paraquat se décompose aux environs de 300 °C. Il est stable en milieu acide ou neutre, instable en milieu basique. Avec la soude, comme avec les agents réducteurs (zinc, dithionite de sodium), la réaction conduit à la formation d'un radical libre soluble dans l'eau et de couleur bleue intense.

Le paraquat et ses sels se décomposent à la lumière ultraviolette.

Les solutions concentrées de paraquat attaquent les métaux usuels tels qu'acier, fer-blanc, fer galvanisé et aluminium.

Les argiles à montmorillonite et les tensio-actifs anioniques inactivent le paraquat.

## VLEP et mesurages

## Valeurs Limites d'Exposition Professionnelle

[6, 7]

Des valeurs limites d'exposition professionnelle (VLEP) dans l'air des lieux de travail ont été établies pour le paraquat.

Substance	Pays	VLEP 8h (ppm)	VLEP 8h (mg/m <sup>3</sup> )
Paraquat	France (circulaire - VLEP indicative)	-	0,1
Paraquat	Etats-Unis (ACGIH) (TLV-TWA)	-	0,1 (fraction respirable)
Paraquat	Etats-Unis (ACGIH) (TLV-TWA)	-	0,5

## Méthodes d'évaluation de l'exposition professionnelle

[19]

Prélèvement de la fraction inhalable des particules de paraquat en suspension dans l'air sur un filtre-membrane en polytétrafluoroéthylène. Le paraquat est extrait à l'eau puis analysé par chromatographie en phase liquide à haute performance avec détection UV (mais l'utilisation d'un détecteur à fluorescence est suggérée pour augmenter la sensibilité analytique).

## Incendie - Explosion

[1, 5]

Les sels de paraquat et leurs solutions aqueuses ne sont pas inflammables. Toutefois, s'il est commercialisé en solution dans des solvants organiques, les risques d'incendie ou d'explosion dépendent de la nature des solvants utilisés.

En cas d'incendie où sont impliqués les sels de paraquat, les agents d'extinction préconisés sont le dioxyde de carbone, les mousses, les poudres chimiques et l'eau pulvérisée.

En raison de la toxicité des fumées émises lors de la combustion du paraquat (monoxyde de carbone, oxydes d'azote...), les intervenants qualifiés seront équipés d'appareils de protection respiratoire autonomes isolants et de combinaisons de protection chimique.

## Pathologie - Toxicologie

### Toxicocinétique - Métabolisme

[8 à 12, 14]

**Le paraquat est absorbé par les voies respiratoires, digestives et cutanées chez l'animal.. La pénétration percutanée est faible in vitro (épiderme humain) et l'absorption pulmonaire est considérée comme négligeable lors de l'application en agriculture. La paraquat n'est pas métabolisé. L'élimination se fait par les voies digestives et rénales.**

### Chez l'animal

#### Absorption

Chez le rat, l'absorption orale après administration unique d'une faible dose de paraquat (1 mg/kg) par gavage est rapide et faible (environ 10 % avec un pic plasmatique 1 heure après administration). L'administration répétée (1 mg/kg pendant 14 jours) modifie peu le niveau de l'absorption. Lors d'administration unique d'une forte dose (50 mg/kg), on observe une saturation de l'absorption orale chez le mâle.

Une étude *in vitro*, sur épiderme humain, montre une faible pénétration percutanée du paraquat (0,5 %).

#### Distribution

Après administration de paraquat radiomarqué, la distribution tissulaire est large avec une forte diffusion dans les poumons, les reins et le foie.

72 heures après administration, la radioactivité résiduelle dans la carcasse et les organes représente moins de 1 % de la radioactivité administrée, et est principalement localisée dans les poumons. Cette concentration dans le parenchyme pulmonaire résulte d'un processus de transport actif du paraquat dans les pneumocytes II.

Après une administration unique par voie sous-cutanée de 13,4 mg/kg de paraquat radiomarqué, la distribution dans l'organisme est large, principalement dans les reins, les poumons, le cœur, le foie et le cerveau. Des études mécanistiques suggèrent que le paraquat passe la barrière hémato-encéphalique par un mécanisme de transport actif d'acides aminés.

#### Métabolisme

Le paraquat est très peu métabolisé chez le rat. Après administration orale d'une faible dose (1 mg/kg) ou d'une forte dose (50 mg/kg) de paraquat radiomarqué, l'excrétion de la partie absorbée se fait majoritairement sous forme inchangée dans les urines. Les métabolites constituent moins de 1 % de la dose administrée.

Par ailleurs, le paraquat subit dans les cellules un cycle d'oxydoréductions qui aboutit à la production d'espèces réactives de l'oxygène à l'origine d'une peroxydation des lipides membranaires et de la consommation du glutathion et surtout du NADPH intracellulaires.

#### Excrétion

Après administration orale d'une dose unique de 1 ou 50 mg/kg d'ion paraquat, l'élimination est rapide et se fait majoritairement dans les fèces (plus de 90 % de la dose administrée est éliminée en 72 heures). La faible proportion de paraquat absorbée (10 %) est éliminée par voie urinaire.

Les études de toxicocinétique issues de la littérature publiée, réalisées chez d'autres espèces indiquent une faible variabilité interespèce.

## Chez l'homme

Le paraquat est faiblement (5 %) mais rapidement absorbé par voie digestive ; le pic plasmatique est atteint en 2 à 4 heures. L'absorption cutanée de solutions diluées est faible lorsque le contact est bref et la peau non lésée. L'absorption pulmonaire lors de l'application en agriculture est considérée comme négligeable parce que la granulométrie des aérosols produits par les dispositifs de dispersion utilisés ne permet pas de pénétration du paraquat dans le poumon profond. La cinétique plasmatique est bi-exponentielle avec une demi-vie de distribution de 5 heures et une demi-vie d'élimination de 84 heures. Le paraquat n'est pas métabolisé. L'élimination est digestive (cycle entéro-hépatique possible) et rénale par filtration glomérulaire et sécrétion tubulaire.

## Surveillance biologique de l'exposition

Le dosage du paraquat urinaire en fin de poste et fin de semaine peut être utile pour apprécier l'intensité de l'exposition en milieu professionnel, ce d'autant que le passage percutané est non négligeable. Ce paramètre est absent des urines des sujets non exposés.

Le dosage du paraquat sanguin n'est pas utilisé lors d'expositions chroniques mais est utile lors d'intoxication aiguë ; il a alors une valeur pronostique.

Il n'existe pas de valeur guide pour ces paramètres.

## Toxicité expérimentale

### Toxicité aiguë

[ 8 à 11 ]

**Le paraquat est toxique par voie orale et par voie cutanée et très toxique par inhalation, les poumons sont le principal organe cible. Il est irritant cutané et oculaire, et n'est pas sensibilisant par contact cutané.**

#### Toxicité systémique

Le paraquat est toxique par voie orale, les DL50 sont comprises entre 30 et 300 mg/kg chez l'animal (rat, souris, lapin, cochon d'Inde, poulet, chat et singe). Les organes cibles identifiés chez le rat, chez lequel les DL50 sont de 93,4 mg/kg et 113,5 mg/kg chez la femelle et le mâle respectivement, sont les poumons, le foie et le tractus gastro-intestinal.

Dans une étude chez le rat, la DL50 par voie cutanée est supérieure à 660 mg/kg. À cette dose, une forte irritation cutanée au lieu d'application a été observée mais aucun décès ni signe clinique de toxicité générale n'ont été rapportés.

Dans d'autres études, les DL50 par voie cutanée avoisinent les 200 mg/kg, ce qui a conduit à classer le paraquat comme toxique par voie cutanée.

Le paraquat est très toxique par inhalation. La CL50 chez le rat est comprise entre 0,6 et 1,4 mg/L pour une exposition de 4 heures. Une irritation du tractus respiratoire a été observée à toutes les doses testées ainsi que des lésions pulmonaires et le décès de tous les animaux exposés à la dose supérieure (1,4 mg/L).

#### Irritation

Chez le lapin, le paraquat est irritant pour la peau et pour les yeux.

#### Sensibilisation

Le paraquat n'est pas sensibilisant par contact cutané dans un test de Magnusson & Kligman réalisé chez le cobaye.

## Toxicité subchronique, chronique

[ 8 à 11 ]

**Lors des études expérimentales relatives à la toxicité subchronique et chronique du paraquat par voie orale, les principaux organes cibles sont les poumons, les yeux et les reins.**

Des études de toxicité à court et moyen terme via l'alimentation, réalisées chez le rat, la souris et le chien ont mis en évidence une diminution du gain de poids corporel et des lésions pulmonaires (hypertrophie de l'épithélium alvéolaire) chez toutes les espèces pour une exposition de 90 jours, à partir de 14,2 mg/kg/j chez le rat, 25,9 mg/kg/j chez la souris et de 1,75 mg/kg/j chez le chien.

Les doses sans effet toxique pour une exposition de 90 jours sont de 4,74 mg/kg/j chez le rat, de 8,33 mg/kg pc/j chez la souris et de 0,55 mg/kg/j chez le chien.

Dans une étude de 1 an via l'alimentation chez le chien, une hypertrophie de l'épithélium alvéolaire est également observée à partir de 0,93 mg/kg/j associée à d'autres lésions pulmonaires (inflammation granulomateuse et érythrophagocytose dans les ganglions lymphatiques bronchiaux), à cette dose sont de plus notés un érythème lingual et une augmentation des phosphatases alcalines. À la dose maximale testée (1,51 mg/kg/j), les lésions pulmonaires sont plus sévères et des signes cliniques respiratoires (hyperpnée, murmure vésiculaire augmenté) sont également observés.

La dose sans effet toxique issue de cette étude est de 0,45 mg/kg/j.

Dans une étude vie durant chez le rat, via l'alimentation (dose maximale testée 7,5 mg/kg/j), des cataractes ainsi que des lésions pulmonaires non néoplasiques (hyperplasies adénomateuses localisées et fibrose interstitielle) sont observées à partir de 3,75 mg/kg/j. À la plus forte dose, une diminution de la consommation alimentaire et une augmentation du poids relatif des poumons sont également observées dans les deux sexes ainsi qu'une augmentation des hydrocéphalies chez les femelles sacrifiées en fin d'étude.

La dose sans effet toxique issue de cette étude est de 1,25 mg/kg/j.

Dans une seconde étude de 2 ans chez le rat, via l'alimentation (dose maximale testée 11,1 mg/kg/j), des cataractes et des lésions pulmonaires sont également observées aux deux plus fortes doses.

La dose sans effet toxique établie dans cette étude est de 0,77 mg/kg/j chez le mâle et 0,97 mg/kg/j chez la femelle.

Chez la souris, l'administration de paraquat vie durant, via l'alimentation, entraîne des effets rénaux (lésions des tubules proximaux et dilatation du bassinet) aux deux plus fortes doses (5,6 et 18,7 mg/kg/j). À la plus forte dose, des lésions pulmonaires sont également observées.

La dose sans effet toxique déterminée dans cette étude est de 1,5 mg/kg/j.

Des études mécanistiques ont montré que la toxicité du paraquat repose sur un stress oxydant. Le paraquat subit des réactions d'oxydoréduction qui provoquent d'une part, la transformation de l'oxygène moléculaire en anion superoxyde, à l'origine de lésions cellulaires par peroxydation des lipides membranaires et d'autre part, une déplétion du NADPH cellulaire. D'autres études ont permis d'expliquer la concentration du paraquat dans les poumons. Il s'agit d'un mécanisme de transport actif des polyamines dans les pneumocytes II, ce qui fait du poumon l'organe cible principal du paraquat.

Après exposition au paraquat par voie cutanée pendant 3 semaines (6 heures par jour, 7 jours par semaine), la dose sans effet toxique a été fixée à 1,15 mg/kg/j. À partir de 2,6 mg/kg/j, des irritations cutanées sont observées au site d'administration. Aucun signe de toxicité systémique n'a été noté jusqu'à la dose maximale testée de 6 mg/kg/j.

Une étude de toxicité par inhalation a été réalisée chez le rat. Après 3 semaines d'exposition au paraquat (6 heures par jour, 5 jours par semaine), la dose sans effet toxique est de 0,01 µg/L. Une exposition à la dose intermédiaire (0,1 µg/L) entraîne des lésions histopathologiques de l'appareil respiratoire supérieur (ulcération, inflammation et kératinisation du larynx) de tous les animaux testés. À la dose supérieure (0,5 µg/L), une atteinte de l'épithélium alvéolaire est également observée chez la plupart des animaux.

## Effets ototoxiques

## Effets génotoxiques

[8 à 11]

**Des résultats positifs sont observés in vitro et in vivo à fortes doses, le paraquat n'apparaît génotoxique in vivo qu'au-delà d'un seuil où les mécanismes de défense cellulaire sont saturés.**

### In vitro

Des résultats négatifs sont obtenus dans des tests de mutation génique sur bactéries (*Salmonella typhimurium* et *Escherichia coli*) avec et sans activation métabolique. Un test de mutation génique sur cellules de lymphomes de souris montre des résultats équivoques. Un test de synthèse non programmée de l'ADN (UDS) sur hépatocytes de rat est négatif avec ou sans activation métabolique. Des résultats positifs sont observés, à des concentrations cytotoxiques, dans un test d'aberration chromosomique sur lymphocytes humains et dans un test d'échange des chromatides sœurs sur fibroblastes pulmonaires de hamster chinois.

### In vivo

Des résultats négatifs sont obtenus dans un test du micronoyau sur moelle osseuse de souris après administration orale. D'autres tests du micronoyau ont donné des résultats positifs après administration intrapéritonéale à forte dose.

Un test cytogénétique sur cellule de moelle osseuse de rat s'est avéré négatif ainsi qu'un test de synthèse non programmée de l'ADN (UDS) sur hépatocytes de rat.

Un test de mutation dominante létale chez la souris s'est également avéré négatif.

Au regard de ces résultats, le paraquat peut induire des dommages chromosomiques. Ces effets sont imputés au stress oxydant induit par le paraquat. À forte concentration, les mécanismes de défense cellulaire sont saturés, il y a un excès d'espèces réactives de l'oxygène (ERO) qui réagissent avec les différents substrats biologiques dont l'ADN. Pour ce mode d'action génotoxique, un seuil est admis en deçà duquel les ERO sont rapidement détoxifiées.

## Effets cancérogènes

[8 à 11]

**Le paraquat n'apparaît pas comme étant cancérogène chez le rat et la souris.**

Chez le rat, dans trois études, l'administration de paraquat vie durant via l'alimentation (dose maximale testée 11,1 mg/kg/j) n'a pas mis en évidence d'effet cancérogène. De même, aucun effet néoplasique n'a été observé dans deux études vie durant, via l'alimentation, chez la souris (dose maximale testée 18,7 mg/kg/j).

## Effets sur la reproduction

[8 à 11]

**Le paraquat n'entraîne pas de modification des paramètres de la reproduction et n'est pas tératogène. Des effets fœtotoxiques sont observés uniquement en présence de toxicité maternelle.**

## Fertilité

Trois études sur 3 générations chez le rat via l'alimentation ont été réalisées. Les paramètres de la reproduction n'ont pas été modifiés jusqu'à la dose maximale testée de 25,3 mg/kg/j. À cette dose, une forte toxicité systémique est observée chez les parents (augmentation de la mortalité, diminution du poids corporel, détresse respiratoire, lésions pulmonaires sévères) et les descendants (baisse du poids corporel et retards d'ossification). Aux doses intermédiaires, des lésions pulmonaires sont observées (histiocytose alvéolaire localisée, hyperplasie de l'épithélium alvéolaire).

La dose sans effet toxique pour les parents et les descendants la plus faible issue de ces études est de 1,67 mg/kg/j.

## Développement

Dans deux études de toxicité sur le développement réalisées chez le rat, par gavage, le paraquat ne s'est pas avéré tératogène.

Dans une première étude, une toxicité fœtale (diminution du poids corporel, retard d'ossification) est observée en présence de toxicité maternelle (diminution du poids corporel, signes cliniques) aux deux plus fortes doses (4 et 10 mg/kg/j). Les doses sans effets toxiques pour les mères et pour le développement sont toutes deux fixées à 1 mg/kg/j.

Dans une seconde étude, des effets fœtotoxiques (diminution du poids corporel et augmentation de la mortalité fœtale) sont observés en présence de toxicité maternelle (diminution du gain de poids corporel) à la dose maximale testée de 8 mg/kg/j.

La dose sans effet toxique pour les mères et pour le développement est de 3 mg/kg/j.

Chez la souris, deux études de toxicité sur le développement par gavage n'ont montré d'effet fœtal (diminution du poids corporel fœtal, retard d'ossification notamment de l'astragale, augmentation des altérations squelettiques) qu'en présence de toxicité maternelle.

Les doses sans effet toxique pour les mères et pour le développement les plus basses issues de ces études sont de 1 mg/kg/j.

## Neurotoxicité

[12, 13]

**La toxicité du paraquat pour le système nerveux dopaminergique a été démontrée dans de nombreuses études chez l'animal. Une exposition des organismes en développement peut entraîner des effets cliniques à l'âge adulte.**

Bien qu'aucun effet neurotoxique n'ait été observé dans les tests expérimentaux réglementairement exigés, de nombreuses études *in vitro* et *in vivo* ont mis en évidence une neurotoxicité du paraquat sur le système dopaminergique.

Le paraquat a été plus spécifiquement étudié comme une étiologie possible de maladie de Parkinson, en raison d'une structure chimique proche de la méthylphényltétrahydropyridine (MPTP), substance chimique connue comme pouvant induire un syndrome parkinsonien. Bien que le paraquat et le MPTP aient une structure chimique similaire, ils ne partagent cependant pas le même mode d'action.

Dans une étude réalisée chez des souris mâles, l'administration de paraquat (doses testées 0,07 et 0,36 mg/kg/j) au 10<sup>e</sup> et au 11<sup>e</sup> jour après la naissance par voie orale n'a entraîné aucune toxicité systémique ni incidence sur le gain de poids. À l'âge de 2 et 4 mois, une baisse de l'activité générale est observée aux deux doses testées. Les teneurs en dopamine dans les structures nigro-striées sont diminuées à la plus forte dose, alors que l'administration de paraquat ne modifie pas les teneurs en sérotonine.

Dans une autre étude, l'administration intrapéritonéale de 0,3 mg/kg/j de paraquat entre le 5<sup>e</sup> et le 19<sup>e</sup> jour après la naissance entraîne une diminution du nombre des neurones dopaminergiques et une baisse des teneurs en dopamine sans affecter les teneurs en sérotonine. Dans cette étude, il a été de plus montré que l'exposition combinée de paraquat et de manèbe (fongicide) produit un effet synergique au niveau des structures nigro-striées. Ainsi, des expositions à faible dose sur de jeunes souris ont engendré des symptômes et des lésions neurologiques à l'âge adulte.

Le stress oxydant, induit par le paraquat, produit des espèces réactives de l'oxygène qui seraient à l'origine de l'apoptose des neurones des structures nigro-striées. La présence de fer en quantité plus importante dans les neurones dopaminergiques serait responsable de la mort sélective de ces derniers.

Sur la base de ces résultats expérimentaux, certains auteurs considèrent le paraquat comme une étiologie possible de maladie de Parkinson chez l'homme.

## Toxicité sur l'Homme

***Le paraquat est une substance très irritante pour la peau, les phanères et les muqueuses, mais provoque surtout des intoxications aiguës souvent mortelles du fait d'une atteinte pulmonaire irréversible.***

Les données publiées concernent les effets rapportés chez l'homme lors de l'exposition aux préparations commerciales. La présence de co-formulants dans les préparations est susceptible de modifier sensiblement le profil toxicologique observé chez l'animal à partir des études effectuées sur la substance active seule.

## Toxicité aiguë

[15, 16]

### **Exposition par inhalation**

L'inhalation aiguë d'aérosols de paraquat lors de l'épandage n'est jamais responsable d'une intoxication systémique notable. En revanche des signes d'irritation des voies aériennes supérieures, épistaxis, douleurs buccopharyngées et toux sont rapportés dans la littérature.

### **Exposition par contact cutané**

Le contact prolongé de solutions concentrées avec la peau peut provoquer des brûlures caustiques ; quand la peau est lésée, le passage systémique important est susceptible d'entraîner une intoxication grave.

Un ramollissement des ongles, une décoloration, l'apparition de stries blanchâtres et une chute de l'ongle sans repousse ont été rapportés lors d'une exposition professionnelle à des solutions concentrées de l'association paraquat-diquat.

### **Exposition oculaire**

L'exposition oculaire peut entraîner larmoiement et conjonctivite de gravité mineure, si un lavage prolongé est rapidement mis en œuvre ; des cas d'inflammation oculaire sévère d'apparition retardée ont été observés avec des produits associant le paraquat et le diquat.

### **Exposition par voie orale**

Le paraquat possède une toxicité systémique extrêmement élevée par ingestion. Les organes cibles sont le rein, le foie et de façon retardée le poumon. L'atteinte caustique gastro-intestinale, se manifestant par des vomissements et une diarrhée, des ulcérations des muqueuses constitue les premiers signes. S'installent ensuite une insuffisance rénale, une atteinte hépatique, des troubles du rythme cardiaque, un coma. Le décès survient dans un tableau de défaillance multiviscérale. Si le sujet survit à la phase aiguë, une fibrose pulmonaire se développe progressivement dans les 2 à 4 semaines suivant le début de l'intoxication, entraînant une hypoxie mortelle.

## Toxicité chronique

[15, 17, 18]

Des dermatites de contact ainsi qu'une atrophie unguéale ont été décrits lors d'expositions professionnelles répétées. Un cas de photosensibilisation au paraquat, documenté par des tests épicutanés, a été observé chez un agriculteur ; la dermatose s'accompagnait d'une hyperéosinophilie et d'une élévation des enzymes hépatiques ; l'arrêt de l'exposition a permis une guérison complète et la réutilisation ultérieure de paraquat a entraîné une rechute immédiate de la dermatose et de l'hépatite.

Des épistaxis fréquentes, des douleurs pharyngées traduisent l'irritation des voies aériennes supérieures. Plusieurs études épidémiologiques suggèrent un lien entre l'exposition professionnelle au paraquat chez les agriculteurs et la survenue de maladie de Parkinson ou de syndromes parkinsoniens ; cependant ces études comportent de nombreuses limites, comme la difficulté à mesurer l'exposition, la co-exposition à de multiples produits, la prise en compte de facteurs de confusion.

## Effets génotoxiques

Pas de donnée.

## Effets cancérogènes

Pas de donnée.

## Effets sur la reproduction

Pas de donnée.

## Réglementation

Rappel : La réglementation citée est celle en vigueur à la date d'édition de cette fiche : 3<sup>e</sup> trimestre 2012

Les textes cités se rapportent essentiellement à la prévention du risque en milieu professionnel et sont issus du Code du travail et du Code de la sécurité sociale. Les rubriques "Protection de la population", "Protection de l'environnement" et "Transport" ainsi que les textes relatifs aux produits phytopharmaceutiques ne sont que très partiellement renseignées. Pour plus d'information, se renseigner auprès des ministères concernés.

## Sécurité et santé au travail

### Mesures de prévention des risques chimiques (agents chimiques dangereux)

- Articles R. 4412-1 à R. 4412-57 du Code du travail.
- Circulaire DRT du ministère du travail n° 12 du 24 mai 2006 (non parue au JO).

### Aération et assainissement des locaux

- Articles R. 4222-1 à R. 4222-26 du Code du travail.
- Circulaire du ministère du Travail du 9 mai 1985 (non parue au JO).
- Arrêtés des 8 et 9 octobre 1987 (JO du 22 octobre 1987) et du 24 décembre 1993 (JO du 29 décembre 1993) relatifs aux contrôles des installations.

### Valeurs limites d'exposition professionnelle (Françaises)

- Circulaire du 13 mai 1987 modifiant la circulaire du ministère du Travail du 19 juillet 1982 (non parues au JO).

### Maladies à caractère professionnel

- Articles L. 461-6 et D. 461-1 et annexe du Code de la sécurité sociale : déclaration médicale de ces affections.

### Maladies professionnelles

- Article L. 461-4 du Code de la sécurité sociale : déclaration obligatoire d'emploi à la Caisse primaire d'assurance maladie et à l'inspection du travail ; tableau n° 65.

### Entreprises extérieures

- Article R. 4512-7 du Code du travail et arrêté du 19 mars 1993 (JO du 27 mars 1993) fixant la liste des travaux dangereux pour lesquels il est établi par écrit un plan de prévention.
- Arrêté du 10 mai 1994 fixant dans les établissements agricoles visés à l'article L. 231-1 du Code du travail, la liste des travaux dangereux pour lesquels il est établi par écrit un plan de prévention en application de l'article R. 237-8 dudit Code.

### Classification et étiquetage

#### a) **Substance** paraquat et de ses sels :

Le règlement CLP (règlement (CE) n° 1272/2008 du Parlement européen et du Conseil du 16 décembre 2008 (JOUE L 353 du 31 décembre 2008)) introduit dans l'Union européenne le système général harmonisé de classification et d'étiquetage ou SGH. La classification et l'étiquetage du paraquat, harmonisés selon les deux systèmes (règlement et directive 67/548/CEE) figurent dans l'annexe VI du règlement CLP. La classification est :

- selon le règlement de la Commission (CE) n° 790/2009 du 10 août 2009 modifiant le règlement (CE) n° 1272/2008
  - Toxicité aiguë, catégorie 2 (par inhalation) (\*) ; H330
  - Toxicité spécifique pour certains organes cibles - Exposition répétée, catégorie de danger 1 ; H372 (\*\*)
  - Toxicité aiguë (par voie orale), catégorie 3 (\*) ; H301
  - Toxicité aiguë (par voie cutanée), catégorie 3 (\*) ; H311
  - Lésions oculaires graves/irritation oculaire, catégorie 2 ; H319
  - Toxicité spécifique pour certains organes cibles, exposition unique, catégorie 3 : irritation des voies respiratoires ; H335
  - Corrosion/irritation cutanée, catégorie 2 ; H315
  - Dangers pour le milieu aquatique. Danger aigu, catégorie 1 ; H400
  - Dangers pour le milieu aquatique. Danger chronique, catégorie 1 ; H410

(\*) Cette classification est considérée comme une classification minimale ; La classification dans une catégorie plus sévère doit être appliquée si des données accessibles le justifient. Par ailleurs, il est possible d'affiner la classification minimum sur la base du tableau de conversion présenté en Annexe VII du règlement CLP quand l'état physique de la substance utilisée dans l'essai de toxicité aiguë par inhalation est connu. Dans ce cas, cette classification doit remplacer la classification minimale.

(\*\*) Selon les règles de classification préexistante, la classification s'appliquait pour une voie d'exposition donnée uniquement dans les cas où il existait des données justifiant la classification en fonction de cette voie. Le règlement CLP prévoit que la voie d'exposition ne doit être indiquée dans la mention de danger que s'il est formellement prouvé qu'aucune autre voie ne peut conduire au même danger. Faute d'informations sur les voies d'exposition non classées (absence de données ou absence d'effet), la classification préexistante a été convertie en classification CLP mais sans précision de voie d'exposition.

- selon la directive 67/548/CEE (31<sup>e</sup> ATP = directive 2009/2/CE de la Commission du 15 janvier 2009)
  - Très Toxique ; R 26
  - Toxique ; R 48/25
  - Toxique ; R 24/25
  - Irritant ; R 36/37/38
  - Dangereux pour l'environnement ; R 50 - 53

#### b) **mélanges** (préparations) contenant du paraquat ou de ses sels :

- Règlement (CE) n° 1272/2008 modifié

Les lots de mélanges classés, étiquetés et emballés selon la directive 1999/45/CE peuvent continuer à circuler sur le marché jusqu'au 1er juin 2017 sans réétiquetage ni réemballage conforme au CLP.

## Interdiction / Limitations d'emploi

### Produits phytopharmaceutiques

- Le paraquat est actuellement interdit sur la liste des matières actives autorisées au niveau de l'Union européenne et au niveau français.

Pour plus d'information, consulter le ministère chargé de l'agriculture.

## Protection de la population

Se reporter aux règlements modifiés (CE) 1907/2006 (REACH) et (CE) 1272/2008 (CLP). Pour plus d'information, consulter les services du ministère chargé de la santé.

## Protection de l'environnement

Installations classées pour la protection de l'environnement : les installations ayant des activités, ou utilisant des substances, présentant un risque pour l'environnement peuvent être soumises au régime ICPE.

Pour consulter des informations thématiques sur les installations classées, veuillez consulter le site (<https://aida.ineris.fr>) ou le ministère chargé de l'environnement et ses services (DREAL (Directions Régionales de l'Environnement, de l'Aménagement et du logement) ou les CCI (Chambres de Commerce et d'Industrie)).

## Transport

Se reporter entre autre à l'Accord européen relatif au transport international des marchandises dangereuses par route (dit " Accord ADR ") en vigueur (<https://unece.org/fr/about-adr>). Pour plus d'information, consulter les services du ministère chargé du transport.

## Recommandations

En raison de la toxicité élevée du paraquat et de ses sels pour la santé et l'environnement, des mesures rigoureuses de prévention se sont imposées lors de son utilisation. Le paraquat était le plus souvent délivré sous forme de spécialités commerciales ; les recommandations de stockage et d'utilisation devaient prendre en compte leur composition et leur forme physique, et sont toujours d'actualité.

## Au point de vue technique

### Stockage

- Stocker le paraquat dans des locaux frais, bien ventilés, à l'abri de la chaleur, des matériaux incompatibles (bases, oxydants forts, sels de métaux, UV...) et de la lumière. Le sol de ces locaux doit être incombustible, imperméable et être réalisé de façon à permettre le lavage et l'évacuation contrôlée des eaux de nettoyage.
- Conservé de préférence la substance dans son emballage d'origine soigneusement fermé et correctement étiqueté. Si le transvasement ne peut être évité, reproduction de l'étiquette sur le nouvel emballage.
- Des appareils de protection respiratoire autonomes isolants doivent être prévus à proximité des locaux pour les interventions d'urgence.
- Les spécialités commerciales phytopharmaceutiques doivent être conservées dans leur emballage d'origine dans des locaux frais et ventilés, sans denrées alimentaires et hors de portée des enfants.

### Manipulation

Les prescriptions relatives aux locaux de stockage sont applicables aux ateliers où était manipulé le paraquat. En outre :

- Instruire le personnel des risques présentés par la substance, des précautions à observer et des mesures à prendre en cas d'accident.
- Entreposer dans les locaux de travail des quantités ne dépassant pas celles nécessaires au travail d'une journée.
- Ne pas fumer, boire ou manger sur les lieux de travail.
- L'application des spécialités phytopharmaceutiques devait être faite en respectant scrupuleusement les consignes du fabricant pour assurer la protection des applicateurs, des consommateurs et de l'environnement.
- Lors de l'application par pulvérisation, éviter l'inhalation d'aérosol. Le port d'un équipement individuel approprié est nécessaire : combinaison de travail, gants, bottes, lunettes de sécurité à protections latérales, appareil de protection respiratoire (APR) ; faire fonctionner le pulvérisateur sous faible pression (inférieure à 1 bar) pour ne pas former de trop fines gouttes. Ne pas traiter par forte chaleur, contre le vent ou par vent violent.
- Éviter tout contact avec le produit. Mettre à disposition du personnel des vêtements de protection, des gants et des lunettes de sécurité.
- Observer une hygiène corporelle et vestimentaire strictes : lavage soigneux des mains et du visage à l'eau et au savon après manipulation, passage à la douche et changement de vêtements après le travail, rangement séparé des vêtements de travail qui doivent être régulièrement lavés et entretenus.
- Les appareils servant à l'application du produit doivent être vidés et nettoyés sur les lieux de travail.
- Ne jamais procéder à des travaux sur ou dans les cuves contenant ou ayant contenu du paraquat sans prendre les précautions d'usage [20].
- Ne pas rejeter à l'égout ou dans le milieu naturel les eaux polluées par le paraquat.
- En cas de déversement accidentel, récupération du produit puis lavage à grande eau de la surface ayant été souillée.
- Conservation des déchets, y compris des emballages vides et des eaux de nettoyage du matériel, dans des récipients spécialement prévus à cet effet, convenablement étiquetés. Élimination des déchets dans les conditions autorisées par la réglementation.

## Au point de vue médical

- À l'embauchage, éloigner les personnes ayant des affections pulmonaires ou des dermatoses chroniques (qui pourraient favoriser la pénétration du produit).
- Aux examens périodiques, rechercher les lésions cutanées, unguéales et des signes d'intolérance (troubles digestifs, épistaxis...). Une surveillance pulmonaire clinique est nécessaire, complétée par des épreuves fonctionnelles respiratoires.
- En cas de projections oculaires ou cutanées, laver immédiatement à grande eau pendant dix minutes. Retirer les vêtements souillés. Même en l'absence de signes, montrer les victimes de projections oculaires à un ophtalmologiste.



- En cas d'ingestion, quelle que soit la quantité, faire vomir le plus rapidement possible (la présence d'un émétique dans les formulations commerciales facilite le vomissement). Puis faire absorber au plus vite plusieurs cuillerées à soupe de terre absorbante ou à défaut du charbon activé.
- Transférer la victime en milieu hospitalier où elle subira une nouvelle évacuation digestive et l'ingestion de terre à foulon. Une fibroscopie digestive sera réalisée afin de faire un bilan des lésions caustiques.
- Une recherche semi-quantitative de paraquat dans les urines sera effectuée au plus tôt afin de confirmer la réalité de l'intoxication et de donner une première appréciation de sa gravité ; cette analyse sera complétée par un dosage sanguin dont le résultat sera comparé à des courbes de référence. Ceci permettra d'évaluer le risque de fibrose et de guider le traitement.
- L'administration d'oxygène doit être évitée et retardée au maximum. Ce geste provoque une aggravation de la fibrose.

## Bibliographie

- 1 | Paraquat. In : HSDB. NLM, 2010 ([www.toxnet.nlm.nih.gov/](http://www.toxnet.nlm.nih.gov/)).
- 2 | Arrêt du Tribunal de première instance dans l'affaire T-229/04.
- 3 | Review report for the active substance paraquat finalised in the Standing Committee on the Food Chain and Animal Health at its meeting on 3 October 2003 in view of the inclusion of paraquat in Annex I of Directive 91/414/EEC.
- 4 | Paraquat. Fiche d'information sur les pesticides n° 4. Genève, Organisation mondiale de la santé et Organisation pour l'alimentation et l'agriculture, 1975.
- 5 | Kirk-Othmer - Encyclopedia of Chemical Technology, 3<sup>rd</sup> ed. vol. 12. New York : Wiley-Interscience ; 1978 : pp. 338-340.
- 6 | Paraquat - Aide-mémoire technique « Les valeurs limites d'exposition professionnelle aux agents chimiques en France ». ED 984. INRS ( [www.inrs.fr](http://www.inrs.fr) ).
- 7 | Paraquat. In : Documentation of the threshold limit values and biological exposure indices. Cincinnati : ACGIH ; 2011.
- 8 | Review report for the active substance paraquat. Finalised in the Standing Committee on the Food Chain and Animal Health at its meeting on 3 October 2003 in view of the inclusion of paraquat in Annex I of Directive 91/414/EEC SANCO/10382/2002 -final 3 October 2003 ([ec.europa.eu/sanco\\_pesticides/public/index.cfm?event=activesubstance.detail](http://ec.europa.eu/sanco_pesticides/public/index.cfm?event=activesubstance.detail)).
- 9 | Paraquat - ECCO-meetings - Volume 3, Annex B. European Commission Peer Review Programme, September 1996.
- 10 | Paraquat - JMPR Evaluations 2003 evaluations Part II Toxicological, IPCS INCHEM, 2003 ( [www.inchem.org/documents/pds/pds/pest4\\_e.htm](http://www.inchem.org/documents/pds/pds/pest4_e.htm) ).
- 11 | Reregistration Eligibility Decision (RED), Paraquat Dichloride, List A, Case 0262, United States Environmental Protection Agency, August 1997. ( [www.epa.gov/oppsrrd1/REDs/0262red.pdf](http://www.epa.gov/oppsrrd1/REDs/0262red.pdf) ).
- 12 | Development of Health Criteria for School Site Risk Assessment Pursuant to Health and Safety Code Section 901(g) : Child-Specific Reference Dose (chRD) for Paraquat Final Draft Report. California Environmental protection Agency, Office of Environmental Health Hazard Assessment August 2010. ([oehha.ca.gov/public\\_info/public/kids/pdf/081210paraquat.pdf](http://oehha.ca.gov/public_info/public/kids/pdf/081210paraquat.pdf)).
- 13 | Pesticide exposure and Parkinson's disease : BfR sees association but no causal relationship BfR Expert Opinion No. 033/2006, The German Federal Institute for Risk Assessment (BfR) 27 June 2006 ( [www.bfr.bund.de/cm/349/pesticide\\_exposure\\_and\\_parkinsons\\_disease\\_bfr\\_sees\\_association\\_but\\_no\\_causal\\_relationship.pdf](http://www.bfr.bund.de/cm/349/pesticide_exposure_and_parkinsons_disease_bfr_sees_association_but_no_causal_relationship.pdf) ).
- 14 | Flesch F, Tournoud C et al. In : « Intoxications aiguës en réanimation », 1999, 2<sup>e</sup> éd, Arnette, Rueil Malmaison.
- 15 | WHO. Paraquat. Poison Information Monograph. ( [www.inchem.org/pages/pims.html](http://www.inchem.org/pages/pims.html) )
- 16 | Intoxications par des préparations herbicides contenant du paraquat. Étude rétrospective des observations notifiées au système français de toxicovigilance (2004-2006). Septembre 2007. ( [www.centres-antipoison.net/CCTV/index.html](http://www.centres-antipoison.net/CCTV/index.html) ).
- 17 | Tanner CM, Kamel F et al. - Rotenone, paraquat and Parkinson's disease. *Environ Health Persp*, 2011, 119, 6, 866-872.
- 18 | Vilaplana J et al. - Phototoxic contact dermatitis with toxic hepatitis due to the percutaneous absorption of paraquat. *Contact Dermatitis*, 1993, 29, 3 : 163-164.
- 19 | Paraquat. Method 5003, Issue 2. In : NIOSH Manual of Analytical Methods (NMAM), 4<sup>th</sup> edition. NIOSH, 1994 ( [www.cdc.gov/niosh/nmam](http://www.cdc.gov/niosh/nmam) ).
- 20 | Cuves et réservoirs. Recommandation CNAMTS R 435. Paris : INRS ; 2008.