

UNIVERSITE DE LIMOGES
FACULTE DE MEDECINE

ANNEE 1999

THESE N° 110/1

**INTOXICATION AU PARAQUAT
REVUE DE LA LITTERATURE
à propos d'un cas**



THESE
POUR LE DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN MEDECINE

présentée et soutenue publiquement le 16 mars 1999

PAR

Catherine MAIGNAN

née le 29 mars 1968 à Annecy le Vieux (Haute Savoie)

EXAMINATEURS DE LA THESE

Monsieur le PROFESSEUR PIVA

Monsieur le DOCTEUR CHEVALLIER
Monsieur le PROFESSEUR DUMONT
Monsieur le PROFESSEUR MERLE

Monsieur le DOCTEUR KARAM
Monsieur le PROFESSEUR LACHÂTRE

PRESIDENT

DIRECTEUR
JUGE
JUGE

MEMBRE INVITE
MEMBRE INVITE

UNIVERSITÉ de LIMOGES

Faculté de Médecine

DOYEN DE LA FACULTE
ASSESEURS

Monsieur le Professeur Claude PIVA
Monsieur le Professeur Jean-Claude VANDROUX
Monsieur le Professeur François DENIS

PROFESSEURS DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS

ADENIS Jean-Paul (C.S.)	OPHTALMOLOGIE
ALAIN Luc (C.S.)	CHIRURGIE INFANTILE
ALDIGIER Jean-Claude	NEPHROLOGIE
ARCHAMBEAUD Françoise (C.S.)	MEDECINE INTERNE
ARNAUD Jean-Paul (C. S.)	CHIRURGIE ORTHOPEDIQUE ET TRAUMATOLOGIQUE
BARTHE Dominique	HISTOLOGIE - EMBRYOLOGIE CYTOGENETIQUE
BAUDET Jean (C. S.)	CLINIQUE OBSTETRICALE ET GYNECOLOGIE
BEDANE Christophe	DERMATOLOGIE
BENSAID Julien (C. S.)	CLINIQUE MEDICALE CARDIOLOGIQUE
BERTIN Philippe	THERAPEUTIQUE
BESSEDE Jean-Pierre	O. R. L.
BONNAUD François (C. S.)	PNEUMOLOGIE
BONNETBLANC Jean-Marie (C.S.)	DERMATOLOGIE
BORDESSOULE Dominique (C.S.)	HEMATOLOGIE ET TRANSFUSION
BOULESTEIX Jean (C.S.)	PEDIATRIE
BOUTROS-TONI Fernand	BIostatistique ET INFORMATIQUE MEDICALE
BRETON Jean-Christian	BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLECULAIRE
CATANZANO Gilbert	ANATOMIE ET CYTOLOGIE PATHOLOGIQUES
CLAVERE Pierre	RADIOTHERAPIE
CHRISTIDES Constantin	CHIRURGIE THORACIQUE ET CARDIO-VASCULAIRE
COGNE Michel	IMMUNOLOGIE
COLOMBEAU Pierre (C.S.)	UROLOGIE
CORNU Isabelle	CHIRURGIE THORACIQUE ET CARDIO-VASCULAIRE

CUBERTAFOND Pierre (C.S.)	CLINIQUE DE CHIRURGIE DIGESTIVE
DARDE Marie-Laure (C.S.)	PARASITOLOGIE
DE LUMLEY WOODYEAR Lionel (C.S.)	PEDIATRIE
DENIS François (C.S.)	BACTERIOLOGIE - VIROLOGIE
DESCOTTES Bernard (C.S.)	ANATOMIE
DUDOGNON Bernard (C.S.)	REEDUCATION FONCTIONNELLE
DUMAS Michel (C.S.)	NEUROLOGIE
DUMAS Jean-Philippe	UROLOGIE
DUMONT Daniel	MEDECINE DU TRAVAIL
DUPUY Jean-Paul (C.S.)	RADIOLOGIE ET IMAGERIE MEDICALE
FEISS Pierre (C.S.)	ANESTHESIOLOGIE ET REANIMATION CHIRURGICALE
GAINANT Alain	CHIRURGIE DIGESTIVE
GAROUX Roger (C.S.)	PEDOPSYCHIATRIE
GASTINNE Hervé (C.S.)	REANIMATION MEDICALE
GAY Roger	REANIMATION MEDICALE
HUGON Jacques (C.S.)	HISTOLOGIE - EMBRYOLOGIE CYTOGENETIQUE
LABROUSSE Claude	REEDUCATION FONCTIONNELLE
LABROUSSE François (C.S.)	ANATOMIE ET CYTOLOGIE PATHOLOGIQUES
LASKAR Marc (C.S.)	CHIRURGIE THORACIQUE ET CARDIO-VASCULAIRE
LAUBIE Bernard	ENDOCRINOLOGIE ET MALADIES METABOLIQUES
LEGER Jean-Marie (C.S.)	PSYCHIATRIE D'ADULTES
LEROUX-ROBERT Claude (C.S.)	NEPHROLOGIE
MABIT Christian	ANATOMIE - CHIRURGIE ORTHOPEDIQUE ET TRAUMATOLOGIQUE
MELLONI Boris	PNEUMOLOGIE
MENIER Robert (C.S.)	PHYSIOLOGIE
MERLE Louis	PHARMACOLOGIE
MOREAU Jean-Jacques (C.S.)	NEUROCHIRURGIE
MOULIES Dominique	CHIRURGIE INFANTILE
NATHAN-DENIZOT Nathalie	ANESTHESIOLOGIE ET REANIMATION CHIRURGICALE
PECOUT Claude (C.S.)	CHIRURGIE ORTHOPEDIQUE ET TRAUMATOLOGIQUE

PERDRISOT Rémy	BIOPHYSIQUE ET TRAITEMENT DE L'IMAGE
PILLEGRAND Bernard (C.S.)	HEPATO-GASTRO-ENTEROLOGIE
PIVA Claude (C.S.)	MEDECINE LEGALE
PRALORAN Vincent (C.S.)	HEMATOLOGIE ET TRANSFUSION
RAVON Robert (C.S.)	NEUROCHIRURGIE
RIGAUD Michel (C.S.)	BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLECULAIRE
ROUSSEAU Jacques (C.S.)	RADIOLOGIE ET IMAGERIE MEDICALE
SALLE Jean-Yves	MEDECINE PHYSIQUE ET READAPTATION
SAUTEREAU Denis	HEPATO-GASTRO-ENTEROLOGIE
SAUVAGE Jean-Pierre (C.S.)	O. R. L.
TREVES Richard (C.S.)	RHUMATOLOGIE
TUBIANA-MATHIEU Nicole (C.S.)	CANCEROLOGIE
VALLAT Jean-Michel	NEUROLOGIE
VALLEIX Denis	ANATOMIE
VANDROUX Jean-Claude (C.S.)	BIOPHYSIQUE ET TRAITEMENT DE L'IMAGE
VERGNENEGRE Alain	EPIDEMIOLOGIE - ECONOMIE DE LA SANTE - PREVENTION
VIDAL Élisabeth (C.S.)	MEDECINE INTERNE
VIGNON Philippe	REANIMATION MEDICALE
VIROT Patrice	CARDIOLOGIE
WEINBRECK Pierre (C.S.)	MALADIES INFECTIEUSES

(C.S. = Chef de Service)

*Je dédie cette thèse, à Eric,
avec tout mon amour.
Je le remercie tout particulièrement, pour
m'avoir soutenue et aidée
pendant la rédaction de ce travail.*

A notre Président de thèse,

A Monsieur le professeur PIVA,

Nous le remercions du grand honneur qu'il nous fait de bien vouloir présider cette thèse.

Nous avons pu bénéficier de la qualité de son enseignement au cours de nos études.

Qu'il veuille bien trouver ici, l'expression de notre haute considération et de notre profond respect.

A notre jury de thèse,

A Monsieur le professeur DUMONT,

Nous le remercions d'avoir accepté de juger ce travail.

Nous avons été très sensibles à la qualité de son accueil lorsque ce travail lui a été proposé et durant notre stage effectué au service des urgences.

A Monsieur le professeur GASTINNE,

Nous le remercions tout particulièrement d'avoir accepté de juger ce travail.

Soyez assuré de notre reconnaissance pour votre disponibilité.

A notre Directeur de thèse,

A Monsieur le Docteur CHEVALLIER,

Nous le remercions de nous avoir confié ce travail
et d'y avoir apporté des corrections pendant
sa préparation .

A Monsieur le Docteur KARAM,

Nous avons apprécié l'aide qu'il nous a apportée
pour les corrections répétées de ce travail
et sa grande disponibilité.

Nous leur sommes reconnaissants pour leur enseignement et pour
l'accueil qu'ils nous ont réservé durant notre stage en réanimation.
Qu'ils trouvent ici l'expression de notre reconnaissance.

A Monsieur le Professeur LACHATRE,

Nous avons été très sensible à l'intérêt
qu'il a témoigné pour ce travail.

Nous le remercions de sa présence et
de sa participation, à son élaboration.

A mes beaux parents,

*Qu'ils trouvent dans ces quelques mots
l'expression de mon affection et mes remerciements
pour leur dévouement sans faille.*

*A Camille et Christiane,
Avec toutes mes amitiées.*

PREMIERE PARTIE

DESCRIPTION, UTILISATION ET PROPRIETES DU PARAQUAT

1 - STRUCTURE ET PROPRIETES PHYSICO-CHIMIQUES

A - RAPPELS SUR LA STRUCTURE

La structure de la molécule du paraquat a été découverte par WEIBEL et ROSSO en 1882 (143). Et c'est en 1955 que les chercheurs de la station Jealott's Hill, laboratoire de la firme ICI, découvrirent les propriétés herbicides du paraquat. Il a également été utilisé comme défoliant durant la guerre du Vietnam.

Le paraquat est un ammonium quaternaire de poids moléculaire 186.2 grammes.

de formule brute : $C_{12}H_{14}N_2$

sa formule développée est : 1,1' diméthyl-4,4' dipyridyle



Les deux groupements méthyl sont situés en position para (1,1') d'un ammonium quaternaire formé par deux cycles pyridine unis en 4,4'.

Le paraquat est commercialisé en France sous forme de dichlorure : $C_{12}H_{14}N_2Cl_2$ de poids moléculaire 257.2 grammes.

Les deux cycles pyridine sont coplanaires et cette condition est nécessaire pour obtenir une action herbicide.

Il est composé de deux noyaux pyridyles ce qui en fait un composé dipyridylé, tout comme le diquat, également commercialisé pour ses propriétés herbicides :

C₁₂ H₁₄ N₂ Br₂ : 1,1'éthylène-2,2'bipyridilium dibromide.

Fabrication : le dichlorure de paraquat est obtenu par réaction de la pyridine dans du sodium et de l'ammoniaque. La bipyridine ainsi obtenue devient dichlorure de 1,1'diméthyl-4,4'bipyridilium par réaction avec du dichlorure de méthyl.

B - PROPRIETES PHYSICO-CHIMIQUES

1 - propriétés physiques

Le paraquat se présente sous forme de cristaux incolores

point de fusion : 175-180 degrés

point d'ébullition : 300 ° environ avec décomposition

solubilité : très soluble dans l'eau (à 20° : 700 g/l)

légèrement soluble dans les alcools

insoluble dans les hydrocarbures

photodégradable : sensibilité aux radiations solaires comprises entre 290 et 310 nm (forte luminosité)

produit non volatil, non inflammable, non explosif (70)

pH des formulations liquides : 6.5 à 7.5

2 - propriétés chimiques

Les propriétés d'oxydoréduction du paraquat sont remarquables : stable en solution acide et neutre, il s'oxyde en solution basique.

Avant d'être découvert et utilisé comme herbicide, le paraquat a été utilisé comme indicateur d'oxydoréduction sous le nom de méthyl viologène.

En effet, Michaelis et Hill ont démontré, en 1933, que la réduction du paraquat donne un radical libre hydrosoluble bleu-violet stable en milieu basique. Cette réaction est, de plus, parfaitement réversible.

Le potentiel d'oxydoréduction (- 446 mV) est très bas.

La grande facilité qu'a le paraquat à être réduit le rend très corrosif pour les métaux, et impose un conditionnement plastique.

Le paraquat a donc la propriété de gagner ou perdre un électron, et cette propriété va expliquer son action délétère au niveau de la plante, mais aussi au niveau des cellules humaines.

2 - UTILISATION DU PARAQUAT

A - PRESENTATIONS COMMERCIALES EN FRANCE

Le paraquat est commercialisé sous forme de solutions liquides contenant du dichlorure de diméthyl-1,1'bipyridilium-4,4' à différentes concentrations.

La firme ICI (Imperial Chemical Industries), en Angleterre, est la première à avoir commercialisé le produit en 1962 (143). La firme SOPRA (filiale de ZENECA) est détentrice du brevet en France. Celui étant déposé depuis plus de 20 ans, le paraquat appartient désormais au domaine public et le produit commercialisé se présente à ce jour sous de nombreuses dénominations commerciales.

liste des formulations commerciales les plus usitées :

- pour le paraquat dosé à 40 g/litre :

CALLIQUAT	(Firme Calliope)
PYRIQUAT SPECIAL	(Firme Interphyto)
SUZAXONE 40	(Firme Produits De France)
TRADIAQUAT 40	(Firme Tradi-Agri)
PYRILAB spécial	(Firme Rhone poulenc)

- pour le paraquat dosé à 100 g/litre :

SPEEDER	(Firme Sopra)
R - BIX	(Firme Sopra)

uniquement en vente aux Antilles

- pour le paraquat dosé à 40 g/l associé à d'autres herbicides :
aminotriazole (240 g/l) et thiocyanate d'ammonium (215 g/l)

ILLICO	(Firme CFPI)
GIROR	(Firme Sopra)

- pour le paraquat dosé à 100 g/l associé à d'autres herbicides :
diquat à 50 g/l

GRAMOXONE PLUS	(Firme Sopra)
simazine à 400 g/l	
TERRAKLENE	(Firme Sopra)
diuron à 300 g/l	
TOTA-COL C	(Firme Sopra)

Le SPEEDER et le GRAMOXONE PLUS présentent une formulation épaissie.

La présence d'une substance émétique odorante et d'un répulsif est obligatoire pour chacune des spécialités depuis 1978 en France.

Le produit commercialisé est conditionné dans des récipients rigides, étanches, de 2 litres ou de 5 litres en polyéthylène haute densité et clairement étiquetés.

B - METHODES D'UTILISATION

L'efficacité du traitement herbicide dépend de la qualité de la pulvérisation, le produit devant être réparti uniformément sur les plants à éliminer, en évitant au maximum la diffusion sur les zones alentour.

1 - dosages pour pulvérisation

Le produit commercialisé ne s'emploie jamais pur. La dilution est calculée en fonction du type de plantes traitées et de la concentration initiale de la spécialité.

Selon l'arrêté du 25/08/87, la quantité nécessaire de spécialité doit être diluée dans l'eau de manière à obtenir un minimum de 150 litres de bouillie par hectare traité.

2 - méthodes de pulvérisation

La pulvérisation en France est principalement mécanique et nécessite un certain nombre de précautions pour l'utilisateur et pour l'écosystème.

a - pulvérisation mécanique

Le pulvérisateur équipé d'une citerne à grande capacité est fixé sur le tracteur.

Il est recommandé de verser le produit commercialisé en premier dans le pulvérisateur, en évitant les projections, et ensuite de rincer avec soin le bidon avec de l'eau à jet de faible pression, puis d'ajouter la quantité d'eau voulue pour obtenir la concentration recommandée, en fonction du type de culture traitée.

De plus, il est indiqué sur la notice d'utilisation :

pour obtenir de grosses gouttes non sensibles à la dérive, s'équiper de jets à fente à 120 ° ou de buses miroir.

La pression de pulvérisation doit être de 1 bar maximum.

Certains usages comme un traitement entre les rangs de semis nécessitent l'emploi de caches de protection pour éviter les projections sur les cultures voisines.

b - pulvérisation manuelle

La pulvérisation manuelle est très pratiquée dans les pays en voie de développement et s'emploie encore en Europe lorsque les zones à traiter sont inaccessibles ou lorsque les surfaces à traiter sont de faible superficie.

L'appareil se compose d'un réservoir en matière plastique placé sur le dos de l'agriculteur, auquel est relié un tuyau muni d'une lance de pulvérisation.

Le débit est contrôlé au moyen d'un levier actionné également par l'agriculteur. Une pression de pulvérisation inférieure à 1 bar est imposée pour obtenir de grosses gouttelettes d'un diamètre supérieur à $7\mu\text{m}$.

C - TYPES DE CULTURES TRAITEES

1 - en Europe

Cinq millions d'hectares sont traités avec l'herbicide chaque année (143).

Le paraquat est utilisé :

- pour le désherbage des vignes, arbres fruitiers, pépinières de plantes ligneuses, cassissiers, groseilliers, arbres et arbustes d'ornement, conifères de forêt, feuillus de forêt, à la dose de 800 grammes par hectare (g/ha).
- pour la destruction des luzernes, des prairies à ressemer, ou des cultures intermédiaires à la dose de 600 g/ha.
- pour le nettoyage des tours de champs et abords des serres à la dose de 500 g/ha.
- pour le désherbage des pommes de terre jusqu'à 20 % des levées à la dose de 300 g/ha.
- pour la destruction des rejets de la vigne à la dose de 200 g/ha.

2 - autres pays

Le paraquat s'utilise également :

- pour le désherbage des champs de coton et des vergers en Californie.
- pour le désherbage des plantations de canne à sucre, de bananiers ou d'ananas dans les DOM et TOM.

- pour le désherbage des plantations de caoutchouc en Malaisie par exemple.
- pour le désherbage des plantations de café, de thé.

D - INTERET DES HERBICIDES ET DU PARAQUAT EN AGRICULTURE

Les herbicides sont devenus irremplaçables en agriculture. Ils évitent la prolifération de plantes nuisibles (adventices), donc améliorent les rendements.

Leur usage a également occasionné de véritables modifications des techniques de culture en évitant le labourage entre les semis. Ceci a transformé l'agriculture dans des zones à faible pluviométrie et permis les semis dans des zones escarpées soumises à l'érosion des sols.

1 - intérêt des herbicides

Le désherbage manuel est pratiqué depuis des siècles pour éviter deux phénomènes néfastes pour les cultures :

- la concurrence entre la plante cultivée et l'adventice en matière de rendement et de consommation en eau.
- la transmission de parasites véhiculée par l'adventice.

L'utilisation des herbicides remplace le désherbage manuel, permettant des gains de temps, et une diminution de la main d'oeuvre nécessaire.

2 - intérêt du paraquat

Cet herbicide possède des caractéristiques remarquables rendant son usage irremplaçable :

- rapidité d'action : 10 minutes après la pulvérisation, le processus de destruction de la plante est engagé.

ceci est particulièrement intéressant pour :

- la destruction des rejets de la vigne en période de gel nocturne. L'élimination des rejets quasi immédiate évite le gel complet du cep de vigne.

- éliminer rapidement les mauvaises herbes ou une culture intermédiaire sur un lit de semence afin de pouvoir semer plus vite dans de bonnes conditions.
- permettre de semer à nouveau sans labourage, seulement deux heures après le traitement chimique, sans attendre que les plants à éliminer soient détruits, et ce sans affecter la pousse des semis.

- souplesse d'utilisation : une application 10 minutes avant une pluie garantit le résultat de l'herbicide.

Le paraquat peut également être utilisé pendant la phase de croissance des cultures en traitement localisé :

- pour détruire les adventices entre les rangées de plantes semées (utilisation de caches spéciaux).
- pour réduire le nombre de jeunes plants.

- indépendance par rapport à la luminosité : le traitement herbicide est efficace quelque soit la luminosité.

Le traitement par faible luminosité ralentit l'action du produit, mais permet une répartition plus uniforme sur les plants à détruire.

- conservation de la qualité des sols :
 - permet d'éviter de travailler le sol sur terrain accidenté, limitant l'érosion des sols et rendant l'agriculture possible sur ce type de terrain.
 - pour les pays de sécheresse, évite le labourage qui fait s'évaporer l'eau des sols et induit la formation d'une croûte dure à la surface des terres labourées, gênante pour la repousse.

3 - PROPRIETES ECO-TOXICOLOGIQUES DU PARAQUAT

A - MECANISMES D'ACTION DU PARAQUAT SUR LES PLANTES

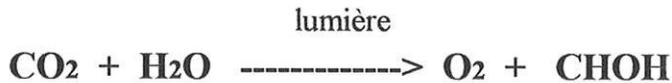
Le paraquat est un herbicide de contact : pulvérisé sur la plante, il va exercer son action sur la partie feuillue de celle ci en inhibant la photosynthèse au niveau du chloroplaste (129). L'absorption du produit se fait au niveau des cuticules et des stomates des feuilles. Les parties ligneuses et les racines des plantes ne seront donc pas affectées (143); les feuilles traitées vont se dessécher et tomber.

La présence de lumière augmente fortement cette rapidité d'action, la photosynthèse étant plus intense. A l'inverse, dans l'obscurité, l'action est beaucoup plus lente mais aussi plus complète grâce à une pénétration plus en profondeur.

Le paraquat est un herbicide non sélectif : il détruit tous les types de plantes pourvues de feuilles avec une efficacité accrue sur les graminées (129).

1 - rappels sur le processus de photosynthèse

L'action du paraquat est intimement liée au mécanisme de la photosynthèse. Celle-ci se déroule au niveau du chloroplaste de la plante.



Sous l'action de la lumière, le gaz carbonique et l'eau sont transformés par la plante en matière organique (CHOH) et en oxygène. Il se produit une réaction d'oxydoréduction avec transfert d'électrons de H₂O vers CHOH.

déroulement du processus :

Il se produit d'abord une réaction d'oxydation de l'eau :



La chlorophylle du chloroplaste transforme la lumière en énergie nécessaire à cette réaction (192).



Le NADPH récupère les électrons libres fournis par l'oxydation de l'eau et s'oxyde à son tour pour apporter les électrons au niveau du cycle de Calvin de la cellule (synthèse de matière organique CHO₂H).

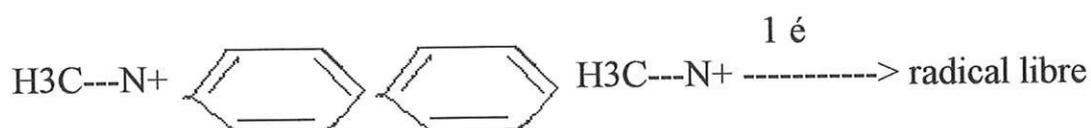
Le NADPH joue donc un rôle capital au niveau de la photosynthèse en assurant le transport des électrons dans le cytoplasme du chloroplaste, étape nécessaire au déroulement d'une succession de réactions d'oxydoréduction dont la résultante en est la formation de chaînes carbonées, base de la matière organique.

2 - mode d'action biochimique

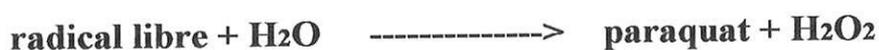
Le paraquat interrompt la photosynthèse et donc la synthèse chlorophyllienne en inhibant la chaîne de transport de l'électron (108,33).

explication du processus :

La chlorophylle de la plante capte l'énergie solaire et réduit le paraquat comme H₂O précédemment (192).



Puis le radical libre pénètre dans la cellule et est réoxydé par l'H₂O du cytoplasme cellulaire pour donner la molécule de paraquat et du peroxyde d'hydrogène (33).



Le bipyridyle peut à nouveau entrer dans le processus d'oxydoréduction cellulaire et induire la formation de nouvelles molécules de H₂O₂.

De plus, le paraquat interfère avec l'action du NADPH car l'électron libre n'est plus transporté vers le NADPH. Le NADPH est un maillon nécessaire à la formation de chaînes carbonées par transport d'électrons. Donc, l'herbicide stoppe la voie normale de synthèse de chaînes carbonées.

en résumé : le paraquat oriente l'énergie photosynthétique vers la production d'un composant toxique pour la cellule en détournant le système de transport d'électron effectué par le NADPH (203).

A ce stade, deux hypothèses sont évoquées dans la littérature :

selon la première théorie : le peroxyde d'hydrogène formé en quantités importantes va détruire les phospholipides membranaires et microsomaux, et provoquer des ruptures membranaires précédant la destruction cellulaire (33,192).

La plante possède néanmoins une catalase qui tente d'empêcher la formation du peroxyde d'hydrogène, mais en vain.

selon la seconde théorie : ce serait plutôt par le biais de la déplétion en NADPH que se produirait l'action délétère sur le chloroplaste.

Dans le cas de l'exposition au paraquat, il se produit une sénescence accélérée de la plante avec arrêt de la photosynthèse. Ce processus a été rapproché de celui observé naturellement à l'automne. La chute des feuilles caduques est due à l'arrêt de la photosynthèse. En effet, la réaction photochimique stoppe d'elle-même, avec la diminution de l'intensité lumineuse induisant une absence d'énergie photosynthétique.

La rapidité d'action du paraquat dépend donc de l'intensité du processus de photosynthèse, lui-même variant avec l'ensoleillement.

B - LES VOIES DE DEGRADATION DES DIPYRIDYLES

1 - effet de la lumière

Lors d'une pulvérisation, la fraction du paraquat non absorbée par les adventices subit une dégradation par l'action de la lumière.

Il se décompose sur un support inerte en méthylamine, qui existe à l'état spontané dans les plantes, et en 4-carboxy-1 pyridium, peu toxique.

Déposé par pulvérisation sur un caillou ou l'écorce d'un arbre, le paraquat est dégradé à 66 % en trois semaines (guide Sopra).

2 - action des micro organismes

Le 4-carboxy-1 pyridium est ensuite soumis à une biodégradation par métabolisation, réalisée par de nombreuses espèces de micro-organismes du sol : champignons (*pénicillium* sp, *aspergillus* sp), levures (*lipomyces*), bactéries (*clostridium* ...). En fait, il n'existerait plus de forme active de paraquat dans la plante au bout de 24 heures, ce qui en fait un produit à faible rémanence.

3 - inactivation par le sol

La fraction des matières actives ayant échappé à la photolyse et à la biodégradation qui parvient à la surface du sol est immédiatement inactivée de façon irréversible (180,70).

Cette propriété est due à l'adsorption très forte par les colloïdes, en particulier par les argiles (kaolinites, monmorillites), et les hydroxydes de fer et d'aluminium.

La plupart des sols sont capables d'adsorber des centaines de kilogrammes de matières actives; même les sols agricoles les plus pauvres en argile inactivent les dipyridylés en quantités très supérieures à celles résultant d'un usage agricole normal (143).

valeurs types de la capacité d'inactivation

types de sols	mg de paraquat adsorbable par kg de sol
- sols argileux	300 à 3000
- sols limoneux	100 à 1000
- sols sableux	20 à 200

Ainsi, une destruction de plants par le paraquat peut permettre un nouveau semis rapidement, dans un délai de 2 heures à 3 jours selon la nature des sols.

Le labourage avant semis n'est pas nécessaire.

Les résidus de l'herbicide, après fixation sur les colloïdes, ne sont pas toxiques pour le sol (149). Le paraquat peut persister durant 6 mois dans le sol (EISLER 1990) (70).

C - ACTION SUR LA FAUNE, L'EAU ET LA VIE AQUATIQUE

1 - action sur la faune

L'inactivation par les colloïdes du sol des dipyridylés les rend biologiquement inactifs sur les vers de terre ou les micro-arthropodes constitutifs de la vie des sols.

Des études sur les différentes espèces de la micro-faune des sols ont montré que deux mois, six mois, un an après l'application de doses doubles (2 kg/ha) ou massives (100 kg/ha) de paraquat, on n'observait pas de disparition d'espèces ou d'effet toxique sur l'une d'entre-elles.

Pour les abeilles et autres arthropodes, aucun risque létal n'a pu être observé en laboratoire.

De même, les oiseaux adultes ou leurs oeufs ne sont pas menacés par un contact direct par pulvérisation.

Pour la faune terrestre, la principale source d'exposition est l'ingestion d'aliments (herbes par exemple) ayant été pulvérisés par du paraquat. Le risque d'intoxication chronique a été évalué en administrant à des animaux une alimentation contenant des proportions connues de l'herbicide. Les enquêtes réalisées en France et en GB n'ont jamais permis de déceler un risque pour le gibier (cervidés, sanglier, lapin, faisan, perdrix, pigeons, passereaux) aux quantités utilisées pour le traitement des sols. Pour les bovins, après pâture d'une prairie traitée au paraquat, une grande majorité des résidus passe dans les matières fécales et est ensuite fixée par les colloïdes du sol. Il est cependant recommandé de tenir le bétail éloigné des zones traitées pendant au moins deux jours après l'application.

Seul le lièvre peut être intoxiqué par le paraquat en consommant des plantes humidifiées juste après le traitement ou en léchant son pelage après avoir traversé des champs fraîchement traités et non ressuyés. Des travaux réalisés par l'INRA, L'ONC, et la firme SOPRA ont permis de définir des consignes simples à l'attention des agriculteurs pour éviter ce phénomène :

- traiter sur une végétation ressuyée pour faciliter le séchage rapide des pulvérisations.
- ajouter systématiquement 20 kg/ha de sulfate d'ammoniaque à effet répulsif.
- traiter de l'intérieur vers l'extérieur des parcelles pour chasser les animaux vers les zones non traitées en leur évitant de traverser une végétation humide des suites de la pulvérisation.

2 - action sur l'eau et la vie aquatique

Le paraquat n'est pas retrouvé dans la phase aqueuse du sol et ne présente donc aucun risque de pollution des nappes phréatiques par percolation. Pour des quantités allant jusqu'à 200 kg de paraquat par hectare, l'herbicide est indétectable dans l'eau de lessivage du sol.

En cas d'entraînement des argiles vers les cours d'eau par érosion, les dipyridylés fixés ne sont pas libérés, et ne présentent donc pas de risque biologique (143).

Pulvérisé par accident sur des eaux de surface, le paraquat disparaît rapidement par photolyse, métabolisation par la végétation aquatique, et adsorption par les colloïdes en suspension contenus dans l'eau.

Des plants transgéniques de tabac peuvent être utilisés pour mesurer les quantités de pesticides présentes dans les eaux contaminées (61). Ceci est possible par l'adjonction d'un gène anti-paraquat exprimé par la plante en présence de paraquat, et mesure par technique ELISA de l'activité de ce gène.

Concernant la vie aquatique, l'étude d'un poisson (crapet arlequin) a permis d'établir une concentration létale pour 50 % des poissons de 13 mg de paraquat par litre durant 96 heures.

La faible toxicité pour les poissons, jointe à l'absence d'entraînement vers les eaux de surface, fait que les dipyridylés ne représentent aucun danger particulier pour les organismes aquatiques. L'effet biologique d'une dérive de pulvérisation accidentelle a été étudié et a permis de conclure à l'absence d'effet néfaste pour la faune aquatique.

Des taux faibles de paraquat dans l'eau peuvent néanmoins affecter la croissance de algues vertes (70).

3 - résidus dans les cultures et l'alimentation

Les méthodes spectrométriques et ELISA ont été appliquées pour déterminer la présence de paraquat dans les organismes bovins, ou les fruits et légumes (152).

Du paraquat a été, par exemple, retrouvé dans le lait et, à ce sujet, il est recommandé d'éloigner les bovins des surfaces traitées durant 24 heures (152).

La teneur maximale en résidus de pesticides pour les fruits et légumes est fixée à 0.05 mg/kg par décret du 25/08/1987.

Néanmoins, certaines enquêtes concluent qu'il n'y a pas de résidus décelables dans les végétaux, à l'exception des cas suivants :

- la partie traitée et nécrosée de la plante a été récoltée.
- aspersion accidentelle de la culture et récolte immédiate.

4 - élimination des conditionnements

Des études de 1980 sur l'élimination des conditionnements recommandent l'incinération des emballages vides.

Actuellement, il est plutôt conseillé de rincer trois fois les emballages avec un nettoyant, de les percer pour les rendre inutilisables et de les confier au service de collecte des ordures ménagères si le volume est inférieur à 1100 litres par semaine. Si le volume des emballages dépasse 1100 litres/semaine il est indiqué d'avoir recours à un service de collecte spécifique (guide Sopra).

DEUXIEME PARTIE

EPIDEMIOLOGIE ET PREVENTION

1 - EPIDEMIOLOGIE

A - GENERALITES

Nous ne disposons pas, à ce jour, de données chiffrées exhaustives concernant les intoxications humaines au paraquat. A ce jour, environ cent trente pays dans le monde sont concernés par ce problème, et en particulier les pays sous développés où le paraquat est largement utilisé pour les besoins spécifiques de l'agriculture (148,70).

Néanmoins, on peut estimer que dans le monde surviennent vingt cinq millions d'épisodes d'intoxication annuels chez les agriculteurs (144).

Parmi ces causes d'intoxication, on retrouve les pesticides eux-mêmes incluant herbicides, insecticides, fongicides, rodenticides, mollusquicides, et autres substances.

Les intoxications aux pesticides comptent trois millions de cas chaque année dans le monde, avec deux cent vingt mille morts par an environ, 95 % des cas de décès survenant dans les pays sous développés.

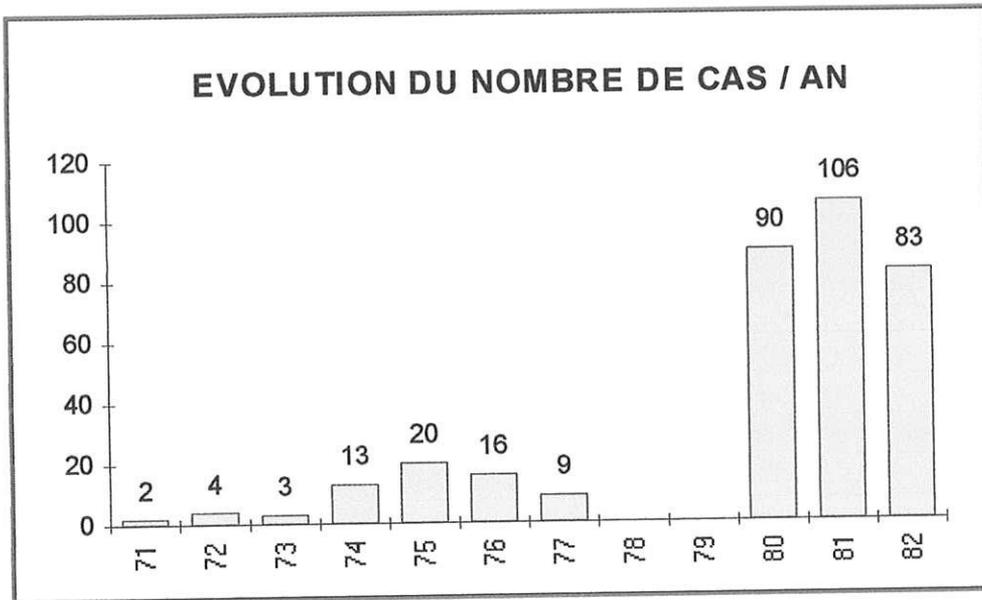
Après le rappel de quelques données concernant la France, l'étude de deux nations britanniques (Angleterre et Pays de Galles) nous apporte l'exemple de deux pays développés européens relativement peu touchés (moins de 0.01 % du nombre total des intoxications implique des pesticides) (210). Nous développerons ensuite plusieurs études traitées dans la littérature concernant des expositions, professionnelles ou non, dans plusieurs régions du globe, nous permettant d'apporter des données chiffrées mais aussi d'appréhender le problème de l'intoxication au paraquat sous ses différentes facettes.

L'étude de ces exemples est étroitement corrélée à celle des différentes voies d'absorption du produit qui seront approfondies dans la quatrième partie.

B - INTOXICATION AU PARAQUAT EN EUROPE

1 - en France

Le nombre de cas d'intoxication au paraquat est recensé depuis 1970 par les centres anti-poisons.



On observe une recrudescence du nombre des intoxications dans le début des années 1980.

Actuellement, on estime à environ 60 le nombre de cas annuels.

On peut remarquer que les départements d'outre mer sont relativement plus touchés que la métropole :

Pour la seule île de la REUNION, on dénombrait :

- 20 cas de 1979 à 1981
- 20 cas de 1981 à 1983
- 46 cas de 1983 à 1986

Au CHRU de POINTE A PITRE, ont été admis :

- 31 cas entre 1987 et 1994 (92).

Le pourcentage de décès est de 58%.

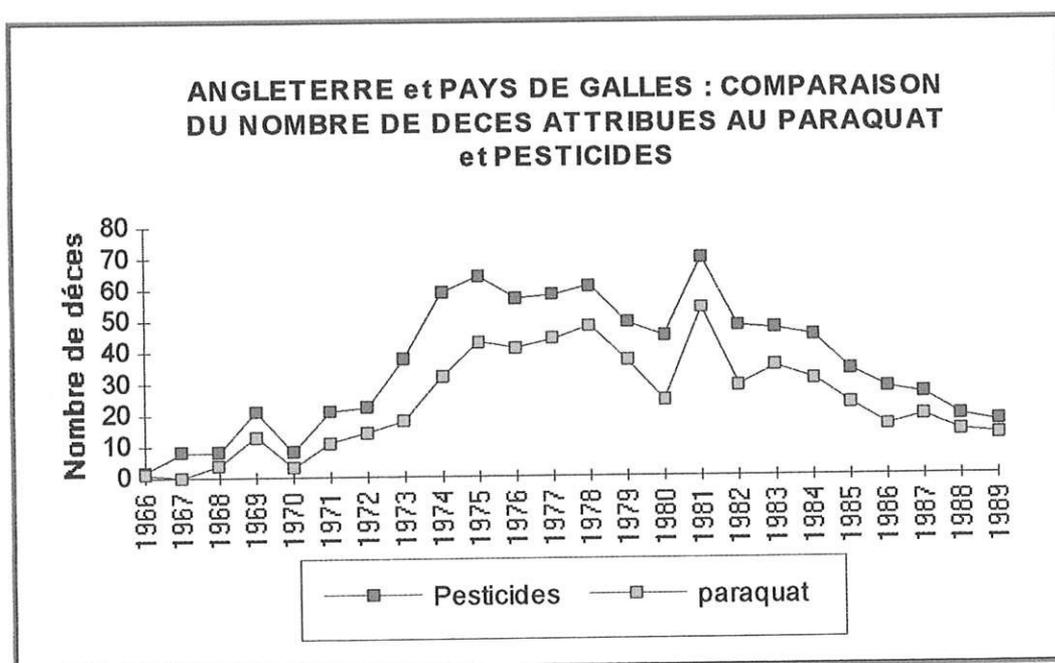
2 - en Angleterre et au Pays de Galles

Depuis 1945, les décès par intoxication aux pesticides sont recensés par les « Coroners » (officiers d'état civil chargés d'instruire les morts violentes) et collectés par l'OPCS (Office of Population Censures and Surveys) (98,144).

Ceci permet une approche statistique globale pour ce pays reportée, dans le graphique ci-dessous.

Le premier cas d'intoxication au paraquat a pu être recensé en 1966.

En 1967, on comptait : 0.66 morts/million d'habitants/an.



Le tableau figurant ci-après comptabilise le nombre des décès attribués aux pesticides en général (de 1945-1991), et au paraquat pour les années 1990-1991.

Il permet d'établir, avec une constance entre les années 1967 et 1991, le profil de l'intoxication aux pesticides :

- homme de plus de 40 ans ayant des vellétés suicidaires et peu fréquemment une utilisation professionnelle du produit comme agriculteur ou horticulteur.

De plus, l'étude des années 1990 et 1991 montre qu'il n'existe pas de corrélation étroite entre le taux plasmatique de paraquat et la quantité de paraquat absorbée (144).

A titre préventif, les concentrations en paraquat des herbicides commercialisés ont été diminuées. Ceci a permis de réduire le nombre des intoxications accidentelles graves, mais reste sans effet sur le nombre de décès par suicide où de plus grandes quantités de solution sont absorbées. Ce constat avait déjà été établi par PROUDFOOT et DUGALL entre 1981 et 1986 : 6 décès sur 10 intoxications au paraquat avaient eu lieu après ingestion d'un produit faiblement concentré (20%).

Concernant les enfants, la mortalité recensée est faible car l'absorption est accidentelle, provenant le plus souvent d'une méprise quant au contenu d'un flacon lors du transvasement du paraquat. En général, l'inappétence de la solution a pour effet de limiter le volume absorbé.

	1945-1989		1990-1991	
Nombre d'intoxications	87385		environ 1100	
Part des intoxications * aux pesticides * au paraquat	1012 (12%) 570 depuis 1967		44 (3 à 5 %) 33 (environ 1%)	
Etiologie des intoxications	Pesticides Avant 1967	Pesticides Après 1967	Pesticide	Paraquat
* Suicides	73%	68%	66%	69%
* Accidents et homicides	27%	13%	7%	6%
* Causes indéterminées	-	19%	27%	24%
sexe ratio	2.4 hommes pour 1 femme		2.4 homme pour 1 femme	
répartition par âge pour les intoxications aux pesticides	> 44 ans : 64% pour la période 1974 - 1989 < 25 ans : 10 % < 10 ans : 1 cas en 1974		> 44 ans : 80 < 20 ans : 5% < 17 ans : 1 cas	
circonstances de l'intoxication au paraquat			51%	
* usage domestique			15%	
* agriculteurs			6%	
* combinée à l'alcool				
méthode de mesure du paraquat :			66%	
* quantitative			21%	
* qualitative				

3 - EN FINLANDE

Le profil type de l'intoxication est similaire pour le sexe ratio et l'âge (homme de 20 à 40 ans) (144).

Après étude dans les hôpitaux du pays, il apparaît que 85% des enfants admis pour suspicion d'intoxication aux pesticides étaient asymptomatiques ou avaient des symptômes que l'on ne pouvait pas attribuer à une exposition aux pesticides. Ceci rendant le diagnostic particulièrement difficile (144).

C - INTOXICATION AU PARAQUAT NON EUROPEENNE

1 - quelques chiffres

Au Japon : en 1967 on dénombrait 11 morts/million d'hab/an (149).

en 1986 plus de 2000 décès étaient recensés (150).

L'analyse de 1000 cas d'intoxication au paraquat sur 13 ans retrouve une mortalité de 76 %.

Aux îles Fidji : en 1967 on dénombrait 47 morts/million d'hab/an (149).

Pour la ville de Mexico : en 1988 et 1989 ont recensait
20 morts/million d'hab/an.

Ces chiffres particulièrement élevés peuvent être comparés à ceux ci :

USA : 0.004 morts/million d'hab/an

GB : 0.66 morts/million d'hab/an (chiffre déjà cité)

IRLANDE : 2.7 morts/million d'hab/an

2 - exposition professionnelle

L'utilisation du paraquat est essentiellement réservée à un usage professionnel; mais, sous cette dénomination « exposition professionnelle », nous allons envisager les caractéristiques particulières d'une exposition quotidienne au produit observée par exemple pour les ouvriers agricoles des plantations, ou pour le personnel des manufactures de paraquat.

Chacune des études détaillées présentées est un exemple de la diversification des circonstances pouvant conduire à une intoxication à l'herbicide.

a - COSTA RICA

Cette étude a été réalisée en 1997, d'après 400 cas de décès collectés entre 1980 et 1992 dans certains hôpitaux du pays (148).

15 cas ont été retenus car tous concernaient des agriculteurs exposés sur leur lieu de travail à une intoxication mortelle involontaire. Pour chacun des cas, il a été procédé à une autopsie.

De ce travail, il ressort que :

- 5 ouvriers avaient absorbé une gorgée de paraquat.
- 5 ouvriers avaient absorbé moins d'une gorgée de paraquat.
- 3 ouvriers avaient été exposés au produit en pulvérisant les champs.
- 2 ouvriers avaient une porte d'entrée cutanée du produit par des excoriations au niveau des jambes.

L'analyse post-mortem des tissus a permis de retrouver dans tous les cas des lésions caractéristiques au niveau du tractus gastro intestinal, des poumons, des reins, du foie, et le plus souvent, des traces de paraquat dans les urines et le sang.

Discussion d'après ces constatations :

- une quantité de la solution de paraquat (de concentration non connue) inférieure à une gorgée absorbée accidentellement peut être mortelle.
- des cas d'intoxication systémique pour une porte d'entrée cutanée ou respiratoire ont pu être objectivés par l'analyse des tissus post-mortem.

Pour ces 5 cas, le diagnostic a été retardé car le paraquat n'a pas pu être immédiatement identifié comme étant l'agent responsable du tableau clinique.

D'une façon générale, 50 % des intoxications mortelles au paraquat au COSTA RICA ne sont pas intentionnelles (200).

Le paraquat est responsable de 86 % des décès dus aux pesticides dans ce pays (200).

b - CALIFORNIE

Une étude très complète a été réalisée entre 1971 et 1985 pour évaluer les risques d'exposition professionnelle au paraquat, et la morbidité qui en résulte (54).

La CALIFORNIE est le seul état disposant à la fois d'informations sur la quantité de produit délivrée et sur l'état clinique des utilisateurs.

Les agriculteurs sont tenus de déclarer au California Department of Food and Agriculture (CDFA) la quantité de l'herbicide utilisée (en 1985, 635 256 pounds de paraquat ont été déversées sur 1 735 239 acres). Les ouvriers agricoles doivent également signaler la présence d'une gêne fonctionnelle quelqu'en soit sa nature.

L'ensemble des cas suspects de maladie professionnelle est collecté par le CDFA.

Cette étude a permis de dénombrer 231 cas d'exposition professionnelle. Les symptômes décrits par les travailleurs sont répertoriés depuis 1977. Les paramètres pris en compte sont :

l'âge, le type d'agriculture, la saison, le type de manipulation du produit, la nature du travail, et les parties du corps en contact avec le paraquat.

Les résultats sont répertoriés dans le tableau suivant, distinguant pour chaque paramètre la survenue de signes locaux ou de manifestations systémiques.

characteristics of occupational paraquat-related illnesses
(California, 1971 -1985)

factor/characteristic	local/irritant N = 142		systémic N = 89		TOTAL N = 231	
	n	%	n	%	n	%
<u>age</u>						
17 - 24	50	37.6	39	45.9	89	40.8
25 - 34	38	28.6	18	21.2	56	25.7
35 - 44	26	19.6	12	14.1	38	17.4
45 - 54	13	9.8	8	9.4	21	9.6
55 - 64	5	3.8	7	8.2	12	5.5
> 65	1	0.8	1	1.2	2	0.9
<u>california région</u>						
san joaquin valley	89	64	45	51.1	134	59
south coast	13	9.4	13	14.8	26	11.5
central coast	15	10.8	8	9.1	23	10.1
sacramento valley	14	10.1	8	9.1	22	9.7
north coast	6	4.3	9	10.2	15	6.6
desert	2	1.5	5	5.7	7	3.1
<u>commodities</u>						
agricultural	31	21.8	23	25.8	54	23.4
open land	21	14.8	24	27	45	19.5
nut trees	24	16.9	12	13.5	36	15.6
flesh-fruit trees	22	15.5	9	10.1	31	13.4
grapes	22	15.5	8	9.0	30	13.0
other crops	14	9.9	8	9.0	22	9.5
nonagricultural	8	5.6	5	5.6	13	5.6
<u>season of onset</u>						
winter	40	28.2	17	19.1	57	24.7
spring	47	33.1	34	38.2	81	35.1
summer	35	24.7	23	25.8	58	25.1
fall	20	14.1	15	16.9	35	15.2
<u>job activity</u>						
applicators	96	67.6	47	54.7	143	62.7
mixer /loader	18	12.7	11	12.8	29	12.7
other agricultural	10	7	15	17.4	25	11.0
clean /fix	10	7	6	7.0	16	7.0
manufacture	8	5.6	1	1.2	9	4.0
firemen ,storage	0	0	0	7.0	6	2.6
<u>factor causal in contact with paraquat</u>						
spray equipment						
unclear	66	47.5	22	25.6	88	39.1
environment	34	24.5	34	39.5	68	30.2
other	15	10.8	13	15.1	28	12.4
routine spraying	11	7.9	14	16.3	25	11.1
	13	9.4	3	3.5	16	7.1
<u>body part in contact with paraquat</u>						
face	81	57.0	15	17.7	96	42.3
unclear	15	10.6	62	72.9	77	33.9
upper extremities	22	15.5	3	3.5	25	11.0
trunk	12	8.5	3	3.5	15	6.6
lower extremities	11	7.8	1	1.2	12	5.3
multiple parts	1	0.7	1	1.2	2	0.9

Les manifestations systémiques et locales constatées sont également répertoriées en fonction des signes cliniques les plus fréquemment retrouvés.

Aucune lésion pulmonaire n'a pu être établie.

manifestations systémiques	59 cas	manifestations locales	81 cas
nausées diarrhées vomissements	46 cas	<u>lésions oculaires</u>	40 cas
		brûlures , démangeaisons	27.5 %
		rougeur	
		altération de l'acuité visuelle	12 %
dyspnée	10 cas	<u>lésions cutanées</u>	33 cas
crampes abdominales , perte de poids	12 cas	rash et irritation	69.7 %
douleurs musculaires , fièvre		prurit	21.2 %
		oedème local	15.2 %
maux de tête	14 cas	<u>irritation respiratoire</u>	8 cas
		epistaxis	87.5 %

Conséquences : 55 des 231 cas ont entraîné un arrêt de travail variant de 1 à 30 jours, avec une moyenne de 2 jours.

11 cas ont nécessité une hospitalisation variant de 1 à 17 jours. Pour 10 cas sur 11, il s'agissait d'une affection systémique avec une durée moyenne d'hospitalisation de 7 jours.

Conclusions de cette étude :

- elle établit l'existence d'un risque professionnel lié à l'utilisation du paraquat.
- elle a permis de dénombrer un nombre important de manifestations systémiques liées à une exposition durable.
- elle identifie l'activité la plus exposée comme étant celle en rapport avec la vaporisation du produit.
- elle confirme que la solution de paraquat diluée à 2 % environ peut entraîner des lésions caustiques et irritantes; le visage étant dans cette étude la zone la plus exposée.
- enfin, 60 % des ouvriers touchés sont âgés de 17 à 24 ans.

c - par pulvérisation en MALAISIE ,SRI LANKA et au NICARAGUA

Trois études réalisées dans trois pays différents évaluent l'incidence des manifestations locales dans le cas où le paraquat est utilisé uniquement sous forme diluée (de 0.8 g/l à 2g/l) pour la pulvérisation manuelle des zones à désherber.

Les gouttelettes émises par ce type d'équipement sont d'un diamètre supérieur à 7 μm (pour une pression de pulvérisation préconisée inférieure à 1 bar) et ne peuvent pas, en principe, pénétrer dans l'alvéole pulmonaire.

Il est établi que les gouttelettes de diamètre de 5 à 7 μm peuvent entraîner des lésions par inhalation en pénétrant directement dans l'alvéole pulmonaire.

■ en MALAISIE

L'étude de SWANN sur la santé des travailleurs malaisiens, dans les plantations de caoutchouc, conclue que les moyens de protection (port de vêtements adaptés) sont suffisants pour éviter toute absorption systémique (68).

HOWARD confirme cette constatation d'après l'étude de 27 ouvriers agricoles exposés depuis 3 à 5 ans (68).

■ au SRI LANKA

70 ouvriers agricole exposés au paraquat sur une période de 5 à 20 ans ont été comparés à un groupe de travailleurs non exposés au pesticide (68).

Aucun d'entre eux ne portait des vêtements de protection (simplement tee-shirt et shorts); tous étaient pieds nus.

Tous ont eu un examen de la fonction pulmonaire (clinique, RP et spirométrie), de la peau, et du système nerveux. Un examen biologique sanguin comprenant fonction rénale, transaminases, concentration en hémoglobine et volume érythrocytaire et une recherche quantitative de paraquat urinaire ont également été effectués.

résultats :

- sur le plan pulmonaire : les spirométries et les RP étaient comparables dans les deux groupes.
- sur le plan biologique : la concentration en paraquat urinaire retrouvée était nulle avec une méthode de détection dont le seuil est fixé à 0.03 $\mu\text{g/l}$.

Les concentrations plasmatiques en paraquat étant toujours inférieures aux concentrations urinaires, on peut estimer que les concentrations plasmatiques éventuelles étaient inférieures à 0.03 µg/l. D'après l'expérimentation animale, ce taux est trop bas pour entraîner des lésions pulmonaires.

Le reste du bilan et en particulier les ASAT était comparables dans les deux groupes.

- sur le plan clinique :

- Au point de vue neurologique, aucun syndrome «Parkinson like» n'a été retrouvé. Les maux de tête ont été ressentis par 21.8% des ouvriers exposés contre 15.8 % des personnes du groupe témoin. Compte tenu de la fréquence de ce symptôme, la différence n'a pas été jugée significative.

- Au point de vue cutané, 23 % des utilisateurs de paraquat avaient des lésions de la peau et 10 % avaient des altérations des ongles.

Conclusion : cette étude confirme l'absence de manifestations systémiques mais dénombre des lésions cutanées et des phanères dans de fortes proportions.

■ NICARAGUA

Entre 1987 et 1988, 15 plantations de bananes employant 2300 ouvriers ont été visitées (200).

Les protections respiratoires et les gants ne sont pas utilisés à cause du climat tropical. Les agriculteurs portent des bottes, des pantalons longs et des tee-shirts.

La pulvérisation est quotidienne, occupant toute la journée de l'ouvrier agricole durant les 6 mois de la saison des pluies.

134 « sprayers », 100 hommes et 34 femmes, avec au moins deux années d'exposition ont été comparés à 152 ouvriers (88 hommes et 64 femmes) non exposés.

Certains signes locaux ont été retrouvés dans les proportions suivantes :

- 53% rashes cutanés ou brûlures
- 25% epistaxis
- 58% lésions des ongles
- 42% projections oculaires

L'hypothèse de cette étude est que les travailleurs ayant déjà été sujets à des manifestations locales sont plus sujets à une insuffisance respiratoire chronique.

Un questionnaire du British Médical Research Council (BMRC) sera remis à chaque sujet concernant les 3 grades de dyspnée (le grade 3 correspondant à une bronchite chronique de plus de 3 mois dans les deux dernières années).

Le groupe des sprayers a été divisé en deux sous groupes :

A : faible exposition, pour ceux qui n'ont pas de lésions locales.

B : forte exposition, pour ceux présentant des lésions locales.

résultats : par rapport au groupe témoin :

- les dyspnées de grade 2 sont 2 fois plus nombreuses dans le groupe B et 1.6 fois plus nombreuses dans le groupe A.
- pour la dyspnée de grade 3, le taux est 4.6 fois plus important dans le groupe B et 2.8 fois plus important dans le groupe A.

Conclusions : il existe une corrélation étroite entre l'intensité de l'exposition et la gravité de la dyspnée ressentie. La présence de manifestations locales est un facteur aggravant de cette dyspnée.

Par contre, ceci n'a pas pu être objectivé par des spirométries mesurant FVC et FEV. Les résultats spirométriques n'indiquant pas de différences significatives entre les deux groupes concernant ces paramètres.

d - cas particulier des manufactures de TAIWAN

Vingt ouvriers d'une usine de fabrication du paraquat sur 550 employés ont présenté des lésions cutanées au niveau des zones découvertes (face, cou, dos des mains, avant bras) (191).

L'analyse histologique a montré l'évolution de cette kératose vers une maladie de BOWEN dans 14 cas et pour 6 cas vers un carcinome. Durant la fabrication du paraquat, de nombreux isomères tels que 2;2' 3;3' et 3;4' dipyridyles sont également formés, libérés dans l'eau et rejetés à l'extérieur de l'usine.

Le rôle mutagène de ces composés a été démontré in vitro mais l'expérimentation animale n'a pas été entreprise.

Ceci pose le problème de la génotoxicité des composés dipyridylés et du paraquat en particulier.

Dix sept ouvriers provenant de certaines des 28 manufactures de paraquat ont développé des lésions hyperkératosiques de la peau (194).

Cette fois, les processus responsables semblent être la cristallisation et la centrifugation par le biais de la formation de vapeurs chargées en paraquat à 0.025 %.

On peut s'interroger sur l'apparition de lésions respiratoires chez ces employés, les vapeurs inhalées quotidiennement contenant des gouttelettes de paraquat d'un diamètre inférieur à 10 μm .

Une meilleure ventilation des locaux et le port de protections respiratoires sont des mesures préventives à proposer aux ouvriers dans l'attente d'études sur les risques pulmonaires liés à la particularité de cette exposition.

Le port de gants semble absolument nécessaire.

e - conclusions

Des exemples fournis par les études réalisées dans différents pays, il est possible de déduire que l'exposition professionnelle au paraquat est assortie d'une mortalité et d'une morbidité certaines et revêt les caractéristiques suivantes :

- ✗ le caractère involontaire de l'intoxication prime
- ✗ les hommes jeunes sont particulièrement concernés
- ✗ des intoxications mortelles ont été constatées pour des portes d'entrées cutanées ou respiratoires
- ✗ un grand nombre de lésions cutanées et oculaires a été objectivé chez les «sprayers» utilisant une formulation très diluée du paraquat sur de longues périodes sans protections spécifiques.
- ✗ à ce jour, aucune anomalie spirométrique n'a pu être mise en évidence, même si les dyspnées de grade 3 sont en plus grand nombre chez les «sprayers».
- ✗ la génotoxicité du paraquat a été démontrée in vitro et mérite des investigations complémentaires.

3 - exposition non professionnelle

Sous cette dénomination, nous envisagerons des circonstances d'intoxication indépendantes d'un usage quotidien du produit.

a - MEXICO

La première étude réalisée dans cette ville a permis de comptabiliser 25 cas entre janvier 1988 et avril 1990 pour une population de 315000 habitants (environ 20 cas /million d'hab/an) (149).

On a relevé : 80 % d'hommes.

64% de décès.

75% d'intention de suicide avec parfois adjonction d'alcool.

Dans 100 % des cas, la solution ingérée avait été transvasée.

Dans 80 % des cas, les dilutions du produit n'étaient pas connues par l'utilisateur et par la famille.

Pour 16 cas, on a pu obtenir des informations complémentaires :

les 12 hommes étaient tous des ouvriers agricoles

les 4 femmes étaient mariées à des agriculteurs

le produit était stocké à la maison et parfois même sous le lit.

dans 8 cas seulement, le produit avait été acheté dans un magasin spécialisé, mais il avait été transvasé et ne portait pas d'étiquette.

b - CALIFORNIE

En 1991, à deux reprises, à deux jours d'intervalle, un mélange de paraquat et d'eau a été pulvérisé d'un hélicoptère sur des champs à proximité d'un centre commercial et d'un quartier résidentiel.

L'action défoliante de l'herbicide a été visible dans un rayon de ½ mile incluant les habitations et commerces.

Le California Department of Health and Services (CDHS) a été alerté et a conduit une surveillance des résidents pour déterminer s'il existait des conséquences sur la santé des habitants résultant de cette pulvérisation.

Habituellement, les gouttelettes produites par les différents types de pulvérisateurs ont un diamètre supérieur à 7 µm. Dans ce cas particulier, le trajet effectué par ces gouttelettes est très long avant d'atteindre le sol et on peut craindre

une diminution de leur diamètre (si l'humidité de l'air est faible), et donc des lésions pulmonaires d'inhalation.

Dans les 15 jours qui ont suivi le traitement agricole, tous les habitants ont été invités à remplir un questionnaire concernant les symptômes ressentis et la perception ou non d'une odeur désagréable.

Les résultats ont été comparés à ceux obtenus pour une communauté non exposée.

résultats : ● le groupe exposé a présenté 10 symptômes avec un risque significativement plus élevé :
vertiges, maux de tête, nausées, diarrhées, irritations oculaires, rhinite, irritation des voies aériennes, dyspnée, sibilances et fatigue anormale.

Fièvre et nausées étaient respectivement 12 fois et 3.75 fois plus élevées que dans le groupe non exposé.

● les personnes ayant constaté une odeur anormale présentent davantage de symptômes que les autres; la perception d'une odeur pouvant être considérée comme un facteur de gravité.

Conclusion : il est possible que le diamètre des gouttelettes inhalées ait été supérieur à $7\mu\text{m}$ car aucune lésion pulmonaire n'a été constatée.

Après inhalation, le paraquat a diffusé dans la circulation sanguine et entraîné les signes systémiques constatés précédemment.

c - quand la fin justifie les moyens ?

Cette anecdote a été publiée en 1997 aux USA (147).

L'histoire concerne la famille d'un homme travaillant dans une exploitation agricole.

Sa quatrième épouse (en instance de divorce) a été admise à l'hôpital pour douleurs dorsales, gastro-entérite et dyspnée évoluant depuis 5 jours.

Des examens radiologiques et biologiques usuels n'ont rien décelé de particulier. Au troisième jour d'hospitalisation, (J8), on assiste à la survenue d'une pharyngite puis un oedème pulmonaire s'installe avec infiltration pulmonaire.

Le décès à J19 est attribué à «une insuffisance respiratoire due à une pneumopathie bilatérale sévère provoquée par des micro-organismes de nature indéterminée ».

Une analyse anatomopathologique du tissu pulmonaire indique des lésions de fibrose similaires à celles dues au paraquat. Le dosage du paraquat dans les tissus post-mortem n'a pas été réalisé.

Huit années plus tard, la cinquième femme de l'agriculteur âgée de 35 ans débute une procédure de divorce. Elle est à son tour hospitalisée pour nausées, vomissements, hématemèse. Son examen clinique un mois plus tôt était strictement normal. Elle décède le 22^{ième} jour. L'évolution a été marquée par la survenue d'un ulcère duodénal, d'une pancréatite, d'un ulcère du pharynx et d'une infection respiratoire.

Les enquêteurs, alertés par ce second décès familial, ordonnent une autopsie avec recherche de toxiques. On retrouvera finalement du paraquat, six mois après le décès, dans les tissus fixés au formol.

A son tour, la mère de cet homme âgée de 79 ans est décédée sans hospitalisation pour « choc cardiogénique dû à une insuffisance coronaire sur athérosclérose ».

Là encore, l'analyse anatomopathologique du tissu pulmonaire et la recherche de paraquat 2 mois après le décès permettront de rétablir la cause de la mort.

L'homme a été condamné pour homicide volontaire de sa cinquième épouse et de sa mère; la preuve de l'homicide de sa quatrième épouse n'ayant jamais pu être établie.

Discussion : dans ces cas, les quantités de paraquat ingérées sont faibles. On peut parfois observer une administration quotidienne du toxique (170).

Ainsi, la femme d'un homme hospitalisé pour pneumopathie apportait chaque jour à l'hôpital des compléments alimentaires additionnés de paraquat à son mari. Le personnel hospitalier a été alerté par ses précautions d'hygiène. En effet, elle nettoyait avec soigneusement tous les emballages alimentaires vides et remportait chez elle tous les restes de nourritures même en très petites quantités.

Le goût du paraquat peut être masqué dans des liquides chauds ou de la nourriture épicée.

d - conclusions

Pour les intoxications au paraquat de nature domestique, on retrouve les caractéristiques européennes :

homme jeune ayant des velléités suicidaires

Toutefois, la banalisation du produit, mal stocké, transvasé, et sa méconnaissance sont particulièrement évidentes dans l'exemple de Mexico.

L'accident ayant impliqué un groupe de population important décrit bien la méconnaissance de la potentialité des effets nocifs du produit.

Enfin la constatation d'homicides doit alerter sur l'utilisation possible de l'herbicide dans ce but. Dans l'exemple, le caractère inhabituel de cette pratique n'a pas permis aux médecins d'envisager la causalité du paraquat.

2 - PREVENTION

A - GENERALITES

L'utilisation banalisée et intensive du paraquat se prête mal à des mesures draconiennes de sécurité. De plus, le souci constant de l'amélioration de la productivité dans les plantations des pays sous développés et les enjeux économiques sont peu propices à une prise en compte de l'état de santé des ouvriers agricoles.

Néanmoins, l'effort particulier consacré à la prévention réalisée de façon conjointe par la firme ZENECA et le gouvernement malaisien mérite d'être souligné.

B - POUR LES PROFESSIONNELS EXPOSES

1 - mesures gouvernementales

Depuis 1993 est mis en place, en INDONESIE, un programme d'action volontaire de responsabilisation dont le but est : « l'atteinte validée d'améliorations de performance » (143).

L'action mobilise 100 personnes des gouvernements locaux et du gouvernement central d'une part et 206 employés de la firme ZENECA d'autre part.

Le développement de cette coopération va permettre de conduire des actions de :

- production et distribution de documentation officielle auprès des médecins et centres médicaux.
- réunions d'informations pour les utilisateurs
- affichage publicitaire
- diffusion de l'information à la radio par des experts scientifiques et universitaires
- formation avec entraînement à la manipulation du paraquat
- démonstrations sur le terrain
 - utilisation et nettoyage des matériels de pulvérisation
 - rappel des techniques de pulvérisation
 - connaissance des dosages
 - étiquetage des flacons après transvasement
 - conduite à tenir en urgence en cas d'intoxication

Des discussions sont organisées entre médecins et représentants de l'administration centrale pour évaluer les impacts du paraquat sur la santé et l'environnement.

En retour, la qualité de cette information a été évaluée par sondage effectués auprès de 5000 groupes d'agriculteurs déjà formés. Il en ressort que la connaissance du paraquat est renforcée avec respect des techniques de pulvérisation et une hygiène renforcée. On note aussi une meilleure manipulation du produit en matière de sécurité et de respect des dosages.

2 - index de sécurité

L'agence de protection pour l'environnement américaine a établi le MOS (Margin Of Safety) pour les travailleurs utilisant le paraquat (56).

Pour un MOS =100, il n'est pas constaté de lésions oculaires ou cutanées.

Les ouvriers utilisant une protection respiratoire ont un MOS=320 donc une protection très suffisante pour éviter tout effet nocif.

Par contre, l'absence de protection respiratoire fait chuter le MOS à 60 et expose donc les ouvriers à des complications.

Le MOS est enfin inférieur à 1 dans le cas de pulvérisation de gouttelettes de diamètre inférieur à 7 μm ; le risque de lésions pulmonaire par inhalation est majeur.

3 - mesures générales

Aux USA, l'utilisation du paraquat est restreinte au personnel entraîné (108).

- respect des conditions de pulvérisation par hélicoptère :
 - éloignement des zones d'habitation
 - interdiction en présence de vent
 En France, l'épandage aérien est interdit par décret du 25/08/87

- respect des consignes de sécurité pour une pulvérisation manuelle :
 - maintien du bon état des pulvérisateurs
 - remplacer le matériel défectueux en particulier en présence des fuites.
 - port de vêtement de protection, pantalons étanches, gants, bottes
 - protections respiratoires recommandées.
 - éviction temporaire (lésions caustiques dues au paraquat) ou définitive des ouvriers présentant des lésions cutanées (eczéma)

Une surveillance clinique, biologique et radiographique (RP) annuelle des personnels exposés serait souhaitable.

C - HORS DU CADRE PROFESSIONNEL

L'ingestion accidentelle ou intentionnelle du produit stocké à domicile a conduit à modifier sa présentation commerciale pour éviter d'une part les confusions et d'autre part limiter la gravité des intoxications volontaires.

Récemment, l'instauration de conditions de délivrance limite la détention du produit aux professionnels de l'agriculture uniquement.

1 - études sur la présentation commerciale du produit

Des efforts importants ont été consacrés à la modification de la concentration, du conditionnement, et de la formulation de la solution commerciale.

a - modification de la concentration

Au JAPON, où le nombre d'intoxications intentionnelles est particulièrement important, la concentration en paraquat a été diminuée de 24 % à 5 % dans les formulations commercialisés depuis 1986 (79). Cependant, il a été ajouté du diquat à 7 % pour que le produit final conserve ses propriétés herbicides (150,186). Le nouvel herbicide conserve plus de la moitié de sa toxicité antérieure, du fait de l'action combinée du paraquat et du diquat, et ceci n'a pas permis de diminuer le nombre de décès par ingestion volontaire.

En FRANCE, la concentration maximum pour les formulations liquides est fixée à 40 g/l d'après arrêté du 25/08/87. Trois spécialités commerciales échappent à cette règle avec un dosage à 100g/l : R-BIX, SPEEDER et GRAMOXONE PLUS car la consistance en gel fluide visqueux verdâtre et nauséabond limiterait les possibilités d'éclaboussures et les confusions avec un liquide alimentaire. De plus, l'épaississement de la solution et le conditionnement dans un flacon à goulot large diminuerait la quantité ingérée en cas d'intoxication volontaire (impossibilité de boire dans le flacon d'origine; difficulté de le transvaser dans une bouteille à goulot étroit)

b - étude de nouveaux conditionnements

La mise en place de flacons de sécurité similaires à ceux des produits ménagers est à l'étude, mais le transvasement fréquent de la solution en limiterait l'efficacité (Firme Sopra).

c - modifications de la formulation

- adjonction en 1975 en ANGLETERRE et en 1978 en FRANCE d'une substance nauséabonde et d'un émétique destinés à empêcher la confusion avec un liquide de boisson et à faciliter le rejet rapide du produit en cas d'ingestion. L'introduction d'un émétique a porté le pourcentage de vomissements précoces de 60,70 % à 98 % (211). D'après une étude réalisée en 1984 en GRANDE BRETAGNE ceci ne semble pas avoir amélioré le pronostic des patients intoxiqués (211).

- adjonction d'un colorant bleu-vert pour limiter les confusions (anciennement rouge-brun)
 - formulation en granulés (non commercialisée en France) (136)
 - formulation épaissie (r-bix speeder et gramoxone plus)

2 - législation et conditions de délivrance du paraquat

a - législation

L'arrêté de 1987 fixe les obligations suivantes :

- Le volume de conditionnement est de 5 litres minimum
- La pulvérisation doit tenir compte des conditions climatiques pour éviter les projections sur cultures voisines.
- Les précautions avant et après l'emploi doivent figurer sur l'emballage avec des caractères de grosseur au moins égale à ceux utilisés pour les modalités d'emploi.
- Le directeur général de la concurrence de la consommation et de la répression des fraudes et le directeur général de l'alimentation sont chargés de vérifier de l'exécution de cet arrêté.

Le décret 88-12320 relatif au classement des substances vénéneuses ainsi que le décret 88-1231 du 31/12/88 prévoient l'affichage tête de mort sur les emballages et le classement du paraquat substance toxique avec inscription « *T toxique* » obligatoire.

Le produit est classé :

- R 24/25 : toxique par contact avec la peau et ingestion
- R 36/37/38 : irritant pour les yeux, les voies respiratoires et la peau

De nouvelles dispositions sont attendues en juillet 99. Actuellement, la classification est en cours de réévaluation, et plusieurs spécialités vont certainement être classées T + (TRES TOXIQUE).

b - conditions de délivrance

Depuis 1996, seuls les exploitants agricoles en activité peuvent acquérir du paraquat. Ils doivent expliquer au professionnel de la vente l'usage qu'il comptent faire du produit et le lieu de pulvérisation.

Si le motif de l'achat ne correspond pas à l'utilisation du paraquat un autre désherbant sera conseillé. Le nom de l'acheteur, sa profession, ses coordonnées ainsi que la dose de paraquat et la date de la vente sont consignées dans un registre prévu à cet effet, coté et paraphé par le maire ou le commissaire de police et conservé, durant dix ans.

Des consignes générales sont affichées chez les commerçants à l'intention des personnes habilitées à détenir le produit (annexe 1).

3 - exemple de présentation commerciale d'un produit français : le GRAMOXONE PLUS

L'étude de cette spécialité commerciale très répandue (existant depuis 1988, en remplacement du gramoxone 2000) nous permet d'analyser concrètement les efforts réalisés pour la prévention par une meilleure information délivrée à l'utilisateur.

De façon très récente, l'étiquette apposée sur les bidons transparents de 2 litres et de 5 litres a été modifiée.

Désormais, la tête de mort et la mention T (Toxique) apparaissent clairement.

De même l'inscription :

AVANT TOUTE UTILISATION, LIRE LES PRECAUTIONS D'EMPLOI

est aujourd'hui encadrée et davantage visible (annexe 2).

De plus, les consignes de sécurité sont fixées à deux reprises, au dos et sur la première page du livret explicatif pour permettre leur lecture (annexe 3).

Néanmoins, sur une photographie du livret explicatif du produit, on peut voir un agriculteur utilisant un appareil à pulvérisation manuelle. On peut regretter que cette personne ne porte ni gants ni protection respiratoire ou oculaire alors que ceci est vivement conseillé (annexe 4).

TROISIEME PARTIE

METHODES DE MESURES DU PARAQUAT ET FACTEURS PRONOSTIQUES

Le dosage du paraquat dans le sang, urine, ou les tissus fait appel à de nombreuses techniques complémentaires, différentes par leur sensibilité, spécificité, mais aussi par la complexité des instruments de mesure nécessaires et la rapidité d'obtention des taux de paraquat.

L'intérêt principal de ces dosages est de pouvoir apporter un facteur pronostique global dans un délai très court après l'absorption du produit.

Ils permettent également d'évaluer les chances de survie de façon plus ciblée après un temps de latence plus ou moins long ou lorsque l'heure d'ingestion du paraquat n'est pas connue.

1 - METHODES DE MESURES DU PARAQUAT

A - DOSAGES QUALITATIFS

Ces méthodes permettent de détecter très simplement la présence de paraquat dans l'organisme. Elles utilisent les propriétés d'oxydoréduction du paraquat : En milieu alcalin et sous l'action d'un réactif (sulfate de sodium ou dithionite), un radical bleu stable est formé affirmant la présence de paraquat dans l'organisme.

L'intérêt des tests qualitatifs est d'établir très tôt une intoxication au paraquat. S'ils s'avèrent positifs, ces tests seront complétés par des dosages quantitatifs permettant d'évaluer la gravité de l'intoxication.

1 - test au sulfate de sodium

Test urinaire élaboré par TOMPSETT en 1970

La réaction met en présence :

200 grammes de bicarbonate de soude

200 grammes de sulfate de sodium

10 ml d'urine

Résultat : en présence de paraquat, la solution vire au bleu.

Sensibilité : très faible, seuil de détection de 20 à 50 mg de paraquat par litre d'urine.

Avantage : le sulfate de sodium est un réactif très stable disponible dans tous les laboratoires.

Intérêt limité : ce test ne permet de détecter que des intoxications massives au paraquat pour lesquelles le pronostic est très réservé.

2 - tests au dithionite de sodium

a - test de BERRY et GROVE

Test urinaire élaboré en 1971 (220)

La réaction met en présence :

2 ml de solution à 1% de dithionite de sodium

10 ml d'urine

Résultats :

coloration bleue de la solution en présence de paraquat

coloration verte de la solution en présence de diquat

Sensibilité :

1 mg de paraquat par litre d'urines claires

1.5 mg de paraquat par litre d'urines troubles

Inconvénients :

Une agitation trop forte de la solution entraîne une disparition rapide de la coloration bleue ou verte par oxydation du radical par l'oxygène de l'air.

Ce test permet difficilement d'identifier le composé bipyridylé responsable de l'intoxication.

Oxydation possible du réactif durant le stockage.

Avantage : test réalisé en 10 minutes.

Intérêt :

Permet d'affirmer très rapidement une intoxication aux dipyridylés quelque soit sa gravité à condition de disposer au laboratoire d'un réactif non oxydé.

b - test de WIDDOP

Utilise trois réactifs conditionnés dans une capsule de gélatine (140).

La réaction met en présence :

- une capsule de 1 g de gélatine composée des trois réactifs dans les proportions suivantes :

10 g de dithionite de sodium

6 g de tampon de pH 9

25 g de bicarbonate de sodium

- 10 ml d'urines

Résultats :

coloration bleue ou verte selon le composé dipyridylé retrouvé

Avantage :

le conditionnement permet de disposer d'un réactif stable immédiatement disponible et simplifie les manipulations.

Intérêt :

détermination en 10 minutes d'une intoxication aux dipyridylés avec une sensibilité intéressante (identique à précédemment).

c - test de SCHERMANN-GALLIOT

Test urinaire élaboré en 1983 (212)

La réaction met en présence :

0.5 ml de la solution de dithionite de sodium à 1%

1 ml d'urine

Résultat : coloration bleue

Sensibilité : 0.25 à 0.5 mg de paraquat par litre d'urine

Inconvénients :

- les colorations bleu pale ou vert bleu pale obtenues pour de faibles concentrations sont difficiles à distinguer ne permettant pas d'identifier le dipyridylé responsable de l'intoxication
- oxydation du réactif possible

Intérêt :

- test très sensible pouvant être couplé à une échelle colorimétrique pour disposer d'un index pronostique très utile à ce stade.

d - test de SCHERMANN - HOUZE

Ce test utilise les réactifs précédents conditionnés dans une capsule de gélatine (213)

Intérêt :

Ce test conserve la même sensibilité mais pallie au risque d'oxydation des réactifs. Le couplage à une échelle colorimétrique est également possible.

B - DOSAGES QUANTITATIFS

Ils permettent une détermination plus précise des taux de paraquat dans les liquides biologiques, ceci étant indispensable pour obtenir rapidement un facteur pronostique.

La solubilité du paraquat dans les milieux biologiques est inhérente à sa structure chimique, mais peut gêner la réalisation de certaines techniques qui seront donc précédées par une phase d'extraction du paraquat du liquide à analyser.

1 - méthodes avec extraction du milieu biologique

a - techniques d'extraction

Elles visent à extraire de l'échantillon à analyser soit des composants du liquide (protéines par exemple) interférant avec la mesure du paraquat, soit le paraquat lui-même.

1 - la défécation

Le but de cette technique est de déprotéiniser l'échantillon de sang à analyser en le mettant en contact avec l'un des composé suivant :

- acide trichloroacétique
- chloroforme
- éthanol
- sulfate d'ammonium

Résultat :

les protéines forment un précipité. L'échantillon est ensuite purifié pour être débarrassé de ce précipité.

2 - purification sur résines échangeuses d'ions

Elle peut se faire sans étape préalable pour l'urine et après défécation pour le sang.

Principe :

L'échantillon à analyser est mis en contact avec une résine échangeuse d'ions composée de plusieurs colonnes. Le paraquat se fixe sur la résine. Enfin, les colonnes sont lavées pour éliminer les impuretés.

3 - extraction par formation de paires d'ions

L'échantillon à doser est mis en présence d'un composé hydrophobe, le dodécyl sulfate de sodium. Le paraquat réagit avec ce composé par la formation de paires d'ions. Le complexe ainsi formé est ensuite dégradé dans une solution aqueuse de NaCl et le paraquat seul élément hydrosoluble est isolé pour être dosé.

4 - extraction par passage de l'échantillon à analyser dans des colonnes de cyanopropyl

b - méthodes de dosage

■ méthode colorimétrique

La technique nécessite une phase d'extraction préalable.

Sensibilité : 0.05 µg/ml

Inconvénients :

- longs délais de mise en oeuvre (3 à 24 heures)
- nécessite une grande habileté de manipulation
- équipements coûteux
- possibilités d'interférences avec le diquat

■ méthode au dithionite avec extraction par colonnes de cyanopropyl

Cette méthode élaborée en 1993 par NORMAN B utilise une phase d'extraction simplifiée selon un nouveau procédé pour le dosage du paraquat dans le sérum (184).

Le matériel utilisé est simple et permet une amélioration significative du coût. L'analyse se fait à partir d'un échantillon de 5 ml et peut être utilisée pour l'analyse toxicocinétique du paraquat chez des petits animaux pour lesquels seulement de petites quantités de sérum peuvent être obtenues.

Détail de la réaction :

5 ml de l'échantillon sont passés dans une colonne contenant 1 ml de cyanopropyl et 15 ml de réservoir.

Le filtrat est neutralisé avec 0.25 μ l d'une solution de NaOH puis mis en présence de dithionite de sodium avec formation d'un radical bleu. La couleur obtenue est mesurée par différence d'absorbance (A₃₉₅₋₄₆₀) selon une technique colorimétrique.

Sensibilité : 0.05 mg/l; seuil de détection 0.23 μ g

Avantages :

- dosage possible si le sérum est lactescent ou ictérique sans modification des taux de paraquat retrouvés.
- l'hémolyse de l'échantillon n'affecte pas le dosage à la condition que celle-ci ne soit pas visible macroscopiquement (dans ce cas, on observe une majoration des taux de 0.7 μ g quelle que soit la concentration en paraquat retrouvée).
- peu d'interférence avec de faibles concentrations de diquat (élévation modérée des taux de paraquat)
- n'utilise pas de solvants toxiques exposant le personnel et l'environnement.

Inconvénient :

virage possible de la coloration bleue pour des concentrations très élevées.

■ méthodes spectrophotométriques

◇ test urinaire de KUO

Elaboré en 1990, ce test permet une détermination simple rapide (en 20 minutes) et peu coûteuse du taux de paraquat par une méthode spectrométrique, et permet une approche pronostique à partir de la détermination du taux urinaire (209).

La technique nécessite une phase d'extraction préalable et seulement un faible volume d'urines.

Détail de la technique :

8 ml d'urine sont passés sur une résine échangeuse d'ions à la vitesse de 2 ml/mn.

Les 2 premiers ml sont éliminés sur les 6 ml restants le pH est porté à 12.5 par adjonction de NAOH.

Puis 5 ml d'eau distillée sont ajoutés; la solution obtenue est centrifugée pendant 5 minutes. Enfin, 1 ml est prélevé et mis à réagir avec 0.1 ml de dithionite; l'absorbance du mélange est déterminée par spectrophotométrie d'ordre zéro ou de second ordre selon le taux de paraquat retrouvé dans l'urine.

Seuil de détection : il varie en fonction du spectrophotomètre utilisé

- 1 mg/l pour le spot test
- 0.05 mg/l pour le spectrophotomètre d'ordre zéro
- 0.005 mg/l pour le spectrophotomètre de second ordre

Inconvénient :

le radical libre formé par la réaction du paraquat avec le dithionite n'est stable que durant 5 à 10 minutes.

Intérêt :

cette méthode peut être une aide au diagnostique et au pronostique lorsque le dosage sanguin ne peut pas être effectué immédiatement à l'hôpital qui ne dispose pas d'équipements suffisants.

✧ méthode de KESARI

Cette technique a été décrite en 1997 pour la mesure des taux de paraquat dans les aliments et les liquides biologiques. Cette méthode spectrophotométrique utilise le glucose pour réduire le paraquat en un radical libre stable (202).

Détail de la méthode :

2 ml du liquide à analyser sont mis en contact avec 1 ml d'une solution de EDTA à 5 % (pour éviter les interférences avec des ions métalliques) et avec 1 ml d'une solution d'acide trichloroacétique à 1% (pour fixer les protéines); le mélange est ensuite passé dans une colonne contenant un gel de silice. Le paraquat est absorbé par le gel de silice. Par lavage, il est isolé pour être analysé par spectrophotométrie.

Spécificité :

aucune interférence avec d'autres pesticides ou des ions métal

Sensibilité : 1.0 à 12 µg /10 ml

Avantages :

- méthode plus sensible et plus sélective que les autres méthodes spectrophotométriques
- constitue une bonne alternative à des méthodes nécessitant des matériels plus sophistiqués et plus coûteux (chromatographie).
- utilise le glucose comme réactif, produit facilement disponible, peu coûteux et non toxique. Le glucose permet d'obtenir un radical libre du paraquat très stable et accroît la sensibilité de détection (les auteurs ne peuvent pas expliquer cette constatation).

✧ méthode de TSUNG LI KUO

Méthode élaborée en 1995 pour permettre le dosage dans le sang, l'urine et les tissus post-mortem (152). Deux ml de sang, 10 ml d'urine ou de liquide formolé sont nécessaires pour ce dosage effectué en 30 minutes.

Détail de la réaction :

L'extraction se fait au moyen de colonnes de cyanopropyl.

Le filtrat est ensuite neutralisé avec 2 ml d'une solution de NaOH puis mis à réagir avec le dithionite.

Le taux de paraquat est déterminé par spectrophotométrie avec une précision qui varie selon le type de spectrophotomètre utilisé.

Sensibilité :

0.01 à 0.05 mg/l pour le spectrophotomètre conventionnel

0.001 à 0.005 mg/l pour le spectrophotomètre de second ordre

Avantages :

- technique aussi sensible que la méthode radioimmunologique et plus performante que la chromatographie liquide haute performance ou gazeuse
- méthode utile pour quantifier de très petites concentrations à partir de 0.02 mg/l (détermination tardive, petites quantités de paraquat ingérées, suivi thérapeutique)

✧ autres méthodes spectrophotométriques

Elles utilisent d'autres réactifs par ex : acide ascorbique en milieu alcalin, éthanol, acétone et gomme arabique. Tétraiodomercurate et tétraiodobismuthate ont également été utilisés pour isoler le paraquat par précipitation, mais ces réactifs sont toxiques.

■ méthodes chromatographiques

Elles nécessitent la succession d'un nombre important d'étapes et une grande habileté de manipulation.

L'inconvénient majeur de ces techniques est d'employer des matériels sophistiqués et coûteux, qui ne sont pas disponibles dans tous les centres hospitaliers.

Mais elles présentent l'avantage de donner une détermination précise et sans interférence avec le diquat ou avec les traitements initiés cités pour chaque technique.

Le temps nécessaire à la réaction varie selon les méthodes utilisées de plusieurs heures à une demi-heure; les volumes d'échantillons nécessaires aux dosages sont de l'ordre de 1 ml.

✧ en phase gazeuse

Technique décrite en 1977 par DRAFFAN

Elle permet de doser le paraquat dans le sang, les tissus post-mortem, le sol et les liquides biologiques (204).

Elle nécessite une phase d'extraction par défécation

Détail de la réaction :

- mélange de 1 ml de plasma avec 1 ml d'une solution aqueuse de 1,1'-diéthyl-4,4' dipyridyl et 1 ml d'une solution d'acide trichloroacétique à 25 %, puis centrifugation.
- le surnageant composé des protéines précipitées est dilué dans 5 ml d'une solution d'acide trichloroacétique à 5%.
- neutralisation avec une solution de NaOH. Puis 150 mg de NaBH₄(borhydre de sodium) sont ajoutés pour former un radical libre stable.
- la mixture est laissée à température ambiante durant 60 à 90 minutes. Le radical est extrait du mélange, puis asséché par du nitrogène.
- enfin le produit est a nouveau dilué pour être analysé dans un appareil de chromatographie gazeuse.

Sensibilité : 0.025 mg/l

Inconvénient : longs délais de mise en oeuvre (plusieurs heures)

Avantage :

permet une détermination dans une grande variété d'échantillons.

✧ liquide haute performance

● GILL et QUA décrivent en 1983 une méthode de chromatographie liquide haute performance qui permet de quantifier le paraquat urinaire. Cette méthode ne permet pas la mesure du paraquat dans le sang (208). L'extraction du paraquat de l'échantillon à doser a été simplifiée et se fait au moyen de cartouches contenant de la silice.

Détail de la réaction :

1 ml d'urine est alcalinisé et passé dans la cartouche pré-traitée. Après lavage de la cartouche avec 3 ml d'eau et 3 ml de méthanol, l'herbicide à doser est purifié avec 5 ml d'acide méthanique.

Le filtrat est enfin asséché. Le résidu est dissous dans 500 μ l de solvant, et injecté dans les colonnes du HPLC.

Avantages : permet l'analyse simultanée de diquat et de paraquat

● Méthode décrite par CROES en 1993 pour la mesure de la paraquatémie (202):

Détail de la réaction : de nombreuses étapes vont se succéder

- mélange de 1 ml de sang avec 0.2 ml d'eau distillée et 0.2 ml d'une solution d'ammoniaque
- détermination approximative du taux de paraquat au moyen du dithionite pour calculer la quantité nécessaire de 1,1'-diéthyl-4,4'bipyridyl cation qu'il faut rajouter
- prétraitement des colonnes
- extraction des échantillons
- évaporation sous un courant de N₂ pour obtenir un résidu sec
- dilution du résidu sec dans 0.1 ml de solvant du HPLC

Seuil de détection : 0.025 μ g/ml

Avantages :

méthode sensible et reproductible
pas d'interférences de la mesure avec les anticoagulants et les myorelaxants (souvent utilisés pour le traitement).

● méthode de ITO de détermination dans les tissus post-mortem décrite en 1997(189).

Cette méthode a permis la mesure de taux de paraquat dans les résidus musculaires et la moelle des os de lapins jusqu'à 2 ans après leur enterrement. La concentration retrouvée dans le muscle est inchangée durant les 6 premiers mois. Les mesures au niveau de la moelle des os montrent une lente dégression durant les 12 premiers mois.

Au bout de 2 ans les concentrations varient de 1.5 à 43.3 μ g/g. Le paraquat a également été retrouvé dans le sol autour des cadavres dès leur enfouissement et durant toute la période étudiée.

Technique de mesure :

Elle nécessite une phase d'extraction par colonne SEP PACK précédée de plusieurs applications d'acide perchlorique à 3 % avec centrifugation après chaque adjonction.

L'échantillon à analyser est ensuite asséché et passé dans le HLPC après dilution dans 250 μ l de solvant.

Résultat :

les concentrations retrouvées dans les deux types de tissus étudiés étaient proches des concentrations sanguines avant la mort des lapins. Ces tissus peuvent donc être utilisés pour des analyses tardives et des déterminations post-mortem de la cause du décès.

✧ en couche mince

Méthode décrite par IKEBUCHI en 1988, permettant une détermination en moins d'une demi-heure (205).

Sensibilité : 0.05 à 1 μ g/ml

Détail de la réaction :

- prétraitement des colonnes
- 1 ml de plasma ou d'urines est alcalinisé avec 0.2 ml d'une solution concentrée d'ammoniaque et passé 3 fois dans les colonnes à la vitesse de 5 ml/mn.
- élution du filtrat avec 3 ml d'acide éthanol
- puis assèchement jusqu'à obtention d'un résidu sec
- dissolution du résidu dans 0.25 ml d'eau distillée et 0.25 ml de solution standard
- après centrifugation durant 5 minutes la solution est analysée dans le chromatographe à couche mince

Avantage :

pas d'interférence de la mesure avec des traitements par charbon activé et hemoperfusion.

2 - méthodes sans extraction du milieu biologique

a - méthode radio immunologique

Cette technique de dosage est basée sur la compétition entre l'antigène (AG) à doser et un AG radiomarqué vis à vis d'un anticorps (AC) spécifique (214,219).

Description : le paraquat est marqué radioactivement soit avec :

- du tritium, technique décrite par LEVITT en 1977
- de l'iode radioactif, technique décrite par FATORI et HUNTER en 1980

L'échantillon à doser est mélangé avec une quantité connue de paraquat titré.

On ajoute ensuite un antisérum contenant des AC en quantité telle qu'il ne pourra pas fixer la totalité des AG.

Il se produit alors des complexes AG/AC entre le paraquat non marqué et l'antisérum, et des complexes paraquat titré/antisérum si la quantité d'antisérum est importante.

Le paraquat titré reste donc en suspension dans la solution et sera quantifié par un appareil à scintillation.

On compare le résultat aux dosages effectués avec une gamme de paraquat standard de concentrations connues.

Sensibilité :

0.25 µg/l pour la méthode de LEVITT

0.6 µg/l pour la méthode de FATORI et HUNTER

Limites de détection :

dans le plasma 6 µg/l

dans l'urine 0.3 mg/l

dans les tissus 0.1mg/l

Temps nécessaire à la réaction :

20 minutes pour la méthode de FATORI

2 heures pour la méthode de LEVITT

Avantages :

volume des échantillons très faible : 10 à 100 µlitre

très faible pourcentage de réactions croisées avec le diquat (0.1 %)

Inconvénients :

- technique mal adaptée à une utilisation peu fréquente et discontinue car elle nécessite un équipement sophistiqué et une autorisation de détention des radioéléments.
- faible durée de vie des radioéléments et exposition du personnel à la radioactivité
- technique coûteuse
- le dosage ne peut pas être effectué en urgence

b - dosage enzymatique ELISA

Cette méthode est également basée sur une réaction AG/AC, mais elle utilise des marqueurs enzymatiques (215). Des AC de lapin ont été utilisés en premier, et ont été remplacés par des AC monoclonaux beaucoup plus performants

Sensibilité : 0.1 à 10 µg/l

Temps nécessaire à la mesure : 2 heures environ

Avantages :

absence de réactions croisées avec le diquat ne nécessite pas de laboratoire spécialisé, et peut être effectuée à l'hôpital d'accueil dans la majorité des cas

c - méthode immunologique avec marquage fluorescent

Cette technique utilise du paraquat marqué à la fluoresceïne et des AC de haute affinité pour le paraquat (206).

Description :

La méthode immunologique dépend en grande partie de la spécificité et de la sensibilité des AC. Des moutons ont été immunisés par injection de paraquat et tous ont développé une réponse par la production d'AC.

L'échantillon à analyser est mis en présence de paraquat marqué à la fluoresceïne et des AC de mouton. Après liaisons paraquat /AC puis paraquat marqué /AC, du paraquat marqué reste en suspension dans la solution.

Après centrifugation, le surnageant est quantifié dans un spectromètre à scintillation.

Sensibilité : 20 µg/l

Temps nécessaire à la réaction : 20 minutes

Avantages :

- équipement conventionnel de coût raisonnable
- réactifs stables pouvant répondre à une utilisation occasionnelle
- ne nécessite pas un personnel entraîné
- absence de réactions croisées avec le diquat

d - autres méthodes

Nous citerons simplement deux méthodes non utilisées :

La technique de COLBERT et NOXON de 1988 utilise l'appareillage ABBOTT TDX habituellement réservé à la mesure de la digoxinémie pour doser le paraquat (216).

REPETTO en 1985 décrivait au congrès de l'association européenne des centres antitoxiques une méthode par antibiogramme évoquée dans une thèse précédente (PARINI 1985).

C - CONCLUSIONS

Les dosages qualitatifs, chronologiquement plus anciens, conservent tout leur intérêt pour établir le plus tôt possible et très rapidement le diagnostic d'intoxication au paraquat.

Il est néanmoins nécessaire de recourir à une détermination quantitative du taux sanguin de paraquat pour établir un facteur pronostique et évaluer l'efficacité des traitements.

Les méthodes quantitatives sont nombreuses et le choix de l'une d'entre-elle devra être fait en fonction de plusieurs paramètres :

- matériels de mesure disponibles à l'hôpital accueil
- sensibilité des taux attendue
- temps nécessaire à l'obtention du dosage
- interférences possibles avec d'autres substances

Le tableau récapitulatif de SCHERMANN énonce les méthodes proposées pour le dosage du toxique dans les milieux biologiques en 1983 et compare les délais d'exécution, sensibilité et spécificité des différentes méthodes (212).

Plusieurs techniques plus récentes n'apparaissent pas dans ce tableau et un second tableau a été réalisé selon le même modèle.

La technique d'extraction simplifiée au moyen de colonnes de cyanopropyl mérite d'être soulignée, car elle représente un apport très intéressant. En effet, il s'agit d'un procédé facile à mettre en oeuvre, permettant une détermination très précise et rapide sur différents types de prélèvements fournis en petites quantités.

DOSAGE DU PARAQUAT DANS LES MILIEUX BIOLOGIQUES EN 1983

METHODES		DELAI D'EXECUTION	SENSIBILITE	SPECIFICITE
avec extraction	colorimétrie	3 à 24 heures	100ng/ml	interferences avec diquat
	chromatographie en phase gazeuse	3 à 24 heures	100ng/ml	+
	CHLP	6 heures	100ng/ml	++
	CPG couplée à la spectrométrie de masse	24 heures	25 ng/ml	+++
sans extraction	radioimmunologie			
	*LEVITT *FATORI	1 heure 20 minutes	5 ng/ml 10 ng/ml	+++ +++

NOUVELLES METHODES DE MESURE

METHODES		DELAI D'EXECUTION	SENSIBILITE	SPECIFICITE
avec extraction	colorimétrie avec extraction par cyanopropyl		0.05mg/l	+ (peu d'interferences avec le diquat)
	méthodes spectrométriques	30 minutes	1 à 12 µg/l	+++
	*KESARI *T LI KUO		0.01 à 0.0005 mg/l	++
	chromatographie en couche mince		moins de 30 minutes	++ ++
sans extraction	ELISA	2 heures	0.1 à 10µg/l	+++
	marquage fluorescent	20 minutes	20 µg/l	+++

2 - FACTEURS PRONOSTIQUES

Une fois le diagnostic établi, l'intérêt des facteurs pronostiques est d'évaluer le plus tôt possible la sévérité de l'intoxication avant toute thérapeutique. Ils permettent également d'apprécier la réponse des patients aux différents traitements instaurés durant l'évolution.

On peut distinguer deux grands types d'indices prédictifs selon que l'heure d'ingestion du paraquat est connue ou non.

A FACTEURS PRONOSTIQUES CORRELES A LA DUREE

Ils permettent d'évaluer le pronostic, d'après la connaissance du taux de paraquat à un temps « t » donné : la durée de l'intoxication est absolument nécessaire à l'interprétation des taux retrouvés, le paraquat quittant très rapidement la circulation sanguine pour se fixer sur les tissus.

Ils ont été élaborés d'après des constatations cliniques et permettent d'apprécier très tôt la gravité de l'intoxication.

1 - urinaires

Le test de SCHERMANN GALLIOT de 1983 peut être couplé à une échelle colorimétrique pour disposer d'un index pronostique précoce (212).

Ce test établit une corrélation entre la coloration des urines ou le taux urinaire dans les 24 premières heures et les chances de survie d'après l'observation de 35 patients.

Ainsi une absence de coloration, ou une coloration bleue pale est assortie de 100% de survie, ceci correspondant à des taux de paraquat inférieurs à 0.5 mg/litre. A l'inverse, pour des colorations bleu encre et bleu azur, le décès a été noté dans 100% des cas (taux supérieur à 10 mg/l). Une coloration bleue clair montre un pronostic incertain.

TABLEAU DE L'INDEX COLORIMETRIQUE

CONCENTRATION en mg/l	TEST au dithionite	Evolution
de 100 à 1000	bleu encre	100 % décès
de 10 à 100	bleu d'azur	100 % décès
de 1 à 10	bleu clair	90 % décès
de 0.5 à 1	bleu pale	80 % décès
de 0.1 à 0.5	incolore	0 % décès

La recherche d'un facteur pronostique à partir d'un taux urinaire a également été entreprise par SCHERMANN et al en 1983 qui avaient constaté : le taux urinaire des patients survivants est le plus souvent inférieur à 1mg/l (209).

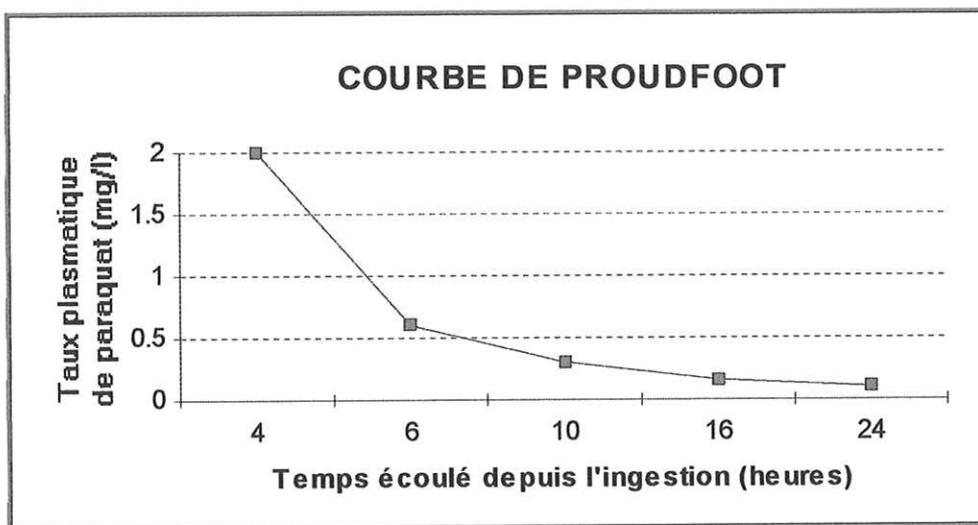
KUO, en 1990, propose d'établir une correspondance entre les taux urinaires et sanguins à partir du constat suivant : à la 24 ième heure suivant l'intoxication, le pronostique est comparable pour des taux sanguins de 0.02 à 0.1 mg/l et des taux urinaires de 0.1 à 0.5 mg/l (209).

2 - plasmatiques

Nous citerons un certain nombre d'études, classées chronologiquement.

a - courbe de PROUDFOOT de 1979

D'après l'étude de 79 patients, PROUDFOOT a réalisé une courbe construite à l'aide de 5 points de coordonnées : (4 ; 2) ; (6 ; 0.6) ; (10 ; 0.3) ; (16 ; 0.16) ; (24 ; 0.1) (210).



Résultats :

tous les patients dont les concentrations plasmatiques en fonction du temps sont en dessous de la courbe survivent

tous les patients dont les concentrations plasmatiques en fonction du temps sont au dessus de la courbe décèdent.

Donc, pour un patient ayant une concentration plasmatique de 2mg/l à la sixième heure suivant l'ingestion, on peut supposer qu'il va décéder si on s'en réfère à cette étude.

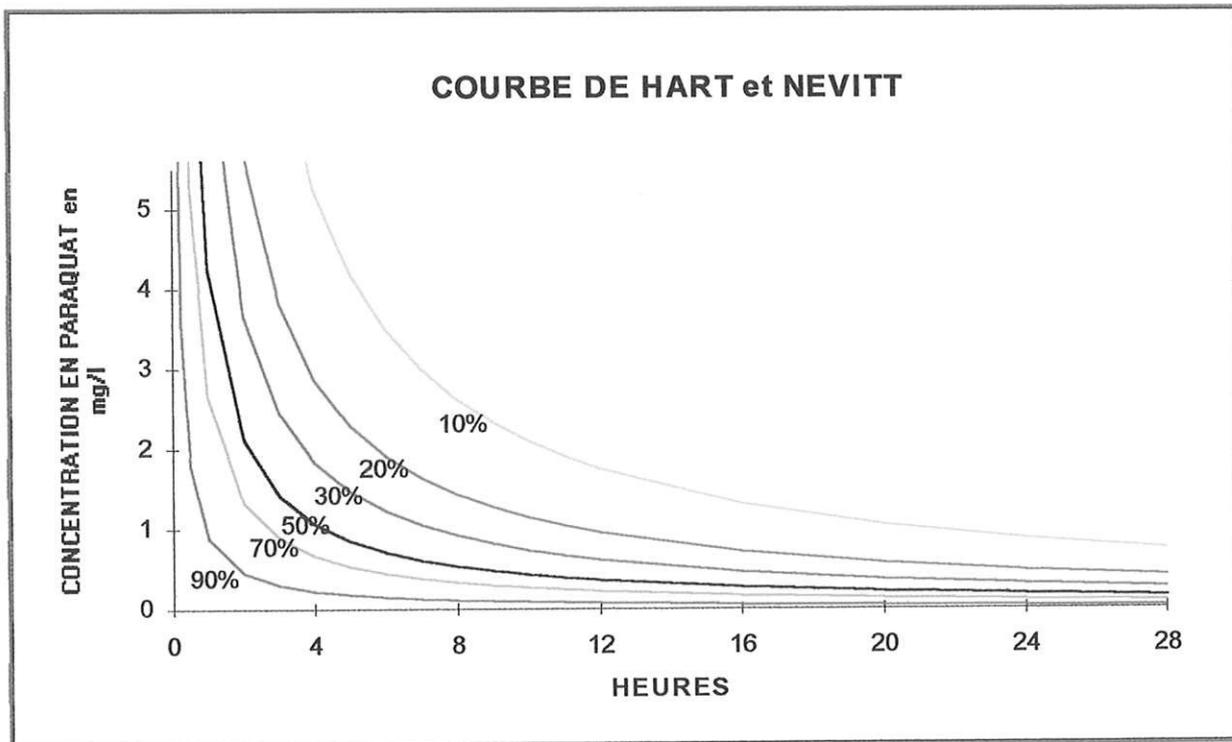
SCHERMANN et GALLOT en 1983 ont apporté des précisions supplémentaires à cette courbe à partir de l'étude des 8 premières heures (212):

- une concentration supérieure à 10mg /l implique le décès rapide du patient par choc cardiogénique
- une concentration située au dessus de la courbe mais inférieure à 10 mg/l entraîne un décès plus tardif et le plus souvent par fibrose pulmonaire.

b - courbes de HART et NEVITT de 1984

Les auteurs, d'après l'étude de 219 patients, reproduisent le même type de courbe. Ils proposent un pronostic moins tranché en construisant un ensemble de courbes, et en attribuant à chacune d'entre elles une probabilité de survie. Une courbe similaire à celle de PROUDFOOT correspond, dans cette étude, à 50% de probabilité de survie (93).

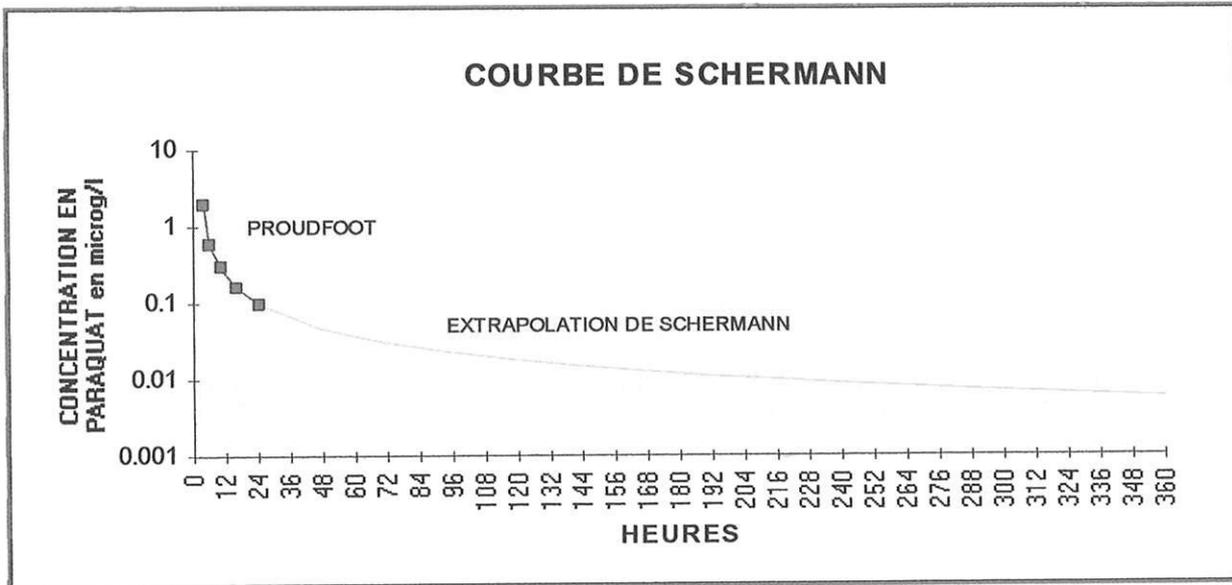
L'estimation de survie est prolongée jusqu'à la 28 ième heure.



c - courbe de SCHERMANN de 1987

Cette étude confirme et prolonge la courbe de PROUDFOOT de la 24 ième heure au 15 ième jour suivant l'ingestion d'après l'étude de 30 patients (213).

L'auteur montre que si on construit une courbe hyperbolique de la 24 ième heure au 15 ième jour on propose un pronostic fiable pour 27 des 30 patients étudiés.



Résultats :

Cette courbe permet de séparer les patients survivants situés au dessous de la courbe des patients qui décéderont situés au dessus de la courbe.

Intérêt :

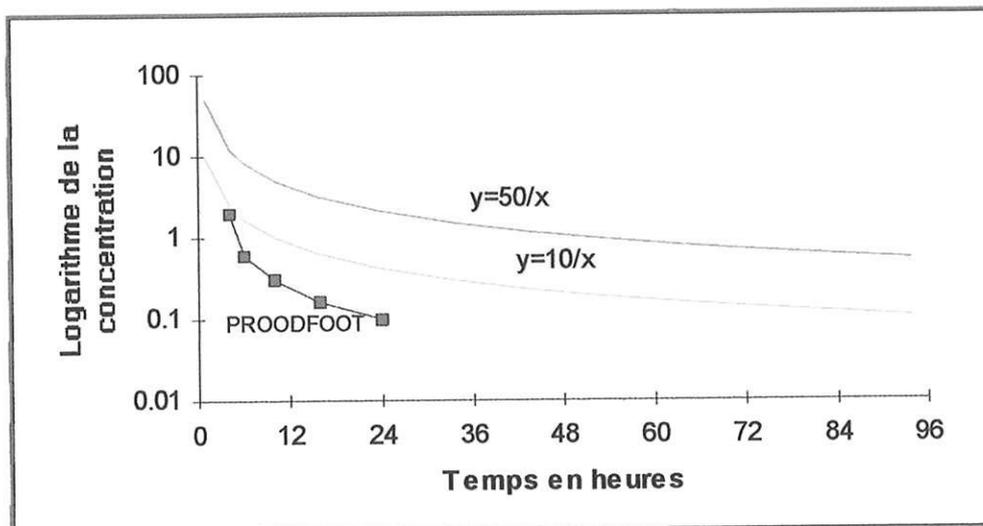
Permet de situer les chances de survie de patients ayant eu une prise en charge tardive.

Permet d'évaluer le bénéfice d'un traitement.

d - courbes de SAWADA de 1988

L'auteur établit une relation entre le temps écoulé depuis l'ingestion (en heures) et le logarithme de la concentration (en mg/l) (221).

On peut construire un ensemble de courbes d'équation $y = A/x$.



A représente l'index de sévérité de l'intoxication.

Pour $A=10$, le tracé inclue celui de la courbe de PROUDFOOT.

e - indice biologique de YAMAGUCHI et COL

Cet index prend en compte les dosages biochimiques sanguins et le délai de prise en charge selon le calcul suivant (218) :

$$X = \frac{[K^+] \times [HCO_3^-]}{\text{créatinémie}}$$

La concentration est exprimée en Meq/l; la créatinémie en $\mu\text{moles/l}$.
Puis il faut calculer Y de la façon suivante :

$$Y = 1500 - (399 \times \log T)$$

T est exprimé en heures

Résultats :

si $Y > X$ on observe 90% de survie

si $Y < X$ il faut calculer Z selon la formule suivante :

$$Z = 930 - (399 \times \log T)$$

si $X > Z$ on observe 30% de survie

si $X < Z$ on observe 3% de survie

f - détermination du TIP

Le TIP est le Toxicological Index of Paraquat.

Une nouvelle approche de la sévérité des intoxications au paraquat a été décrite en 1993 à partir de l'étude de 128 patients (82).

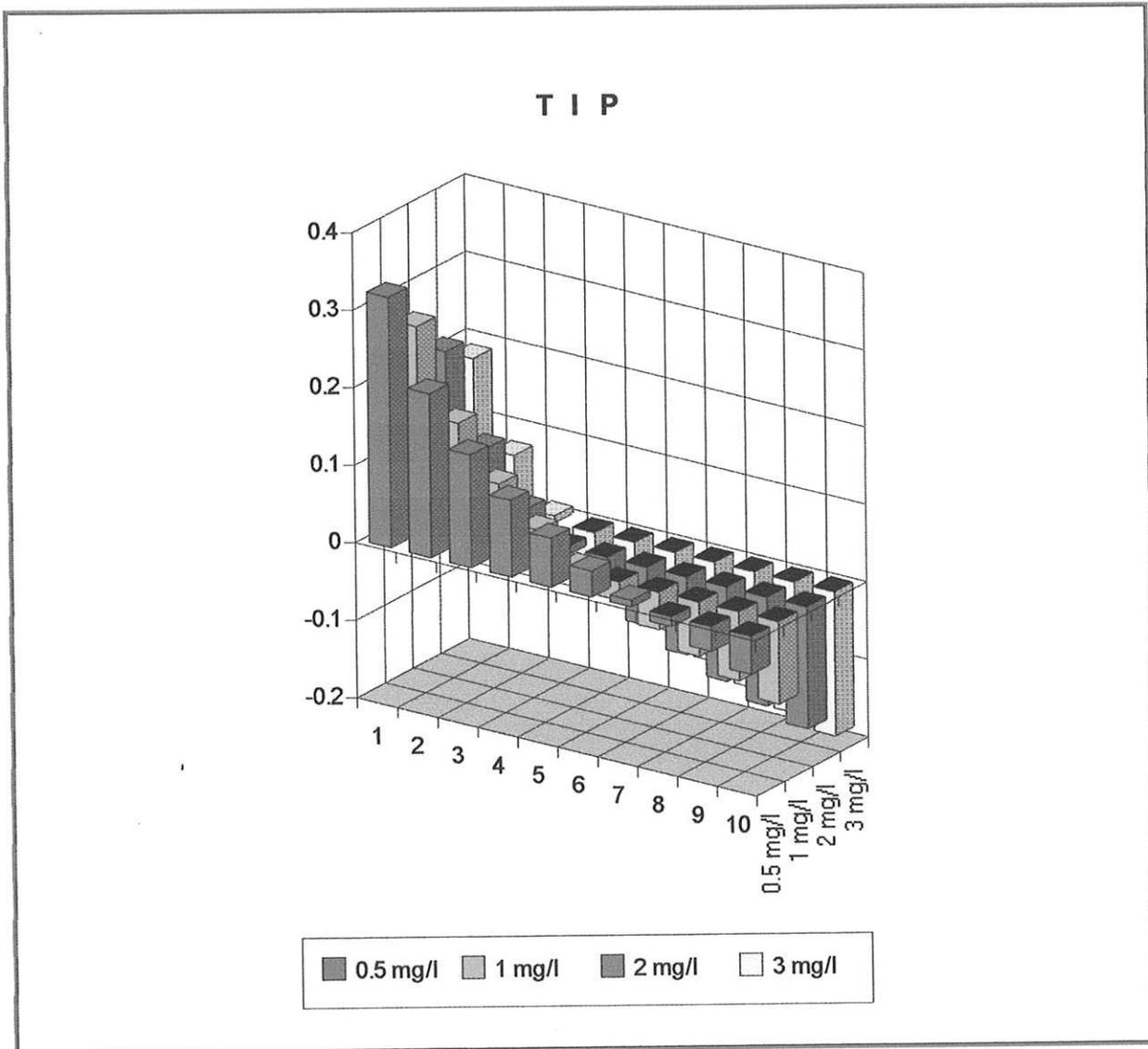
Elle permet de prédire la survie des patients en fonction de la concentration plasmatique en paraquat (en mg/l) à un temps T donné (en heures) fixé par rapport à l'heure d'ingestion, selon l'équation suivante :

$$\text{TIP} : D = 1.3114 - 0.1617 \ln T - 0.5408 \ln [\ln (c \times 1000)]$$

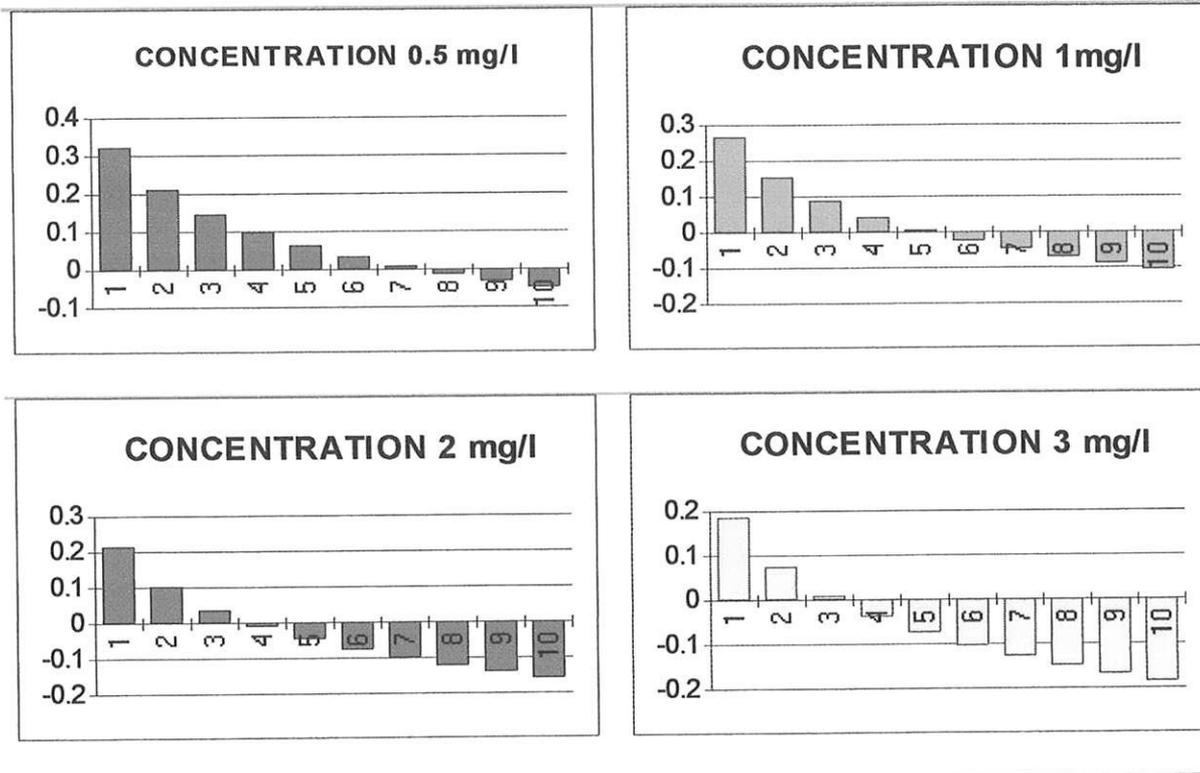
Pour matérialiser cette équation, nous avons construit quatre histogrammes.

Nous avons étudié les dix premières heures suivant l'ingestion du paraquat (en abscisse sur la courbe), et fixé une valeur de concentration plasmatique pour chacun de ces histogrammes :

0.5 mg/l pour série 1 2 mg/l pour série 3
 1 mg/l pour série 2 3 mg/l pour série 4



Les valeurs de D figurent en ordonnée sur la courbe .



Résultats : d'après les auteurs du TIP

- si $D < -0.1$ la probabilité de décès est de 100%
- si $D > 0.1$ la probabilité de survie est de 100%
- si $-0.1 < D < 0.1$ le pronostic est incertain et le patient doit être traité de façon vigoureuse et urgente .

Discussion : l'étude des histogrammes montre que pour une concentration en paraquat de 0.5 mg/l jusqu'à la troisième heure, le D est supérieur à 0.1; donc le patient survivra. De même pour une concentration de 1 mg/l à H1 et H2;

Par contre, pour des concentrations plasmatiques de 2 ou 3 mg/l, le pronostic est réservé si ce taux est découvert au delà de la première heure suivant l'ingestion.

A l'inverse, des concentrations plasmatiques de 1mg/l et à fortiori de 2 et 3 mg/l à la dixième heure annoncent un décès de façon certaine.

Conclusions :

Cette méthode est très intéressante car elle apporte une approche pronostique quantifiée de façon très précoce.

Le calcul de D est rapidement réalisable et peut être renouvelé pour évaluer l'efficacité d'un traitement.

Néanmoins, le calcul du TIP nécessite pour conserver sa valeur prédictive :

- de connaître avec précision l'heure d'ingestion du paraquat.
- de disposer de techniques de mesure de la concentration plasmatique suffisamment précises, car, au delà de la 24 ième heure, les taux de paraquat circulants sont très faibles.

B INDICES PREDICTIFS NON CORRELES AU FACTEUR TEMPS

L'incertitude quant à l'heure exacte de l'intoxication a poussé certains auteurs à élaborer d'autres indices prédictifs du décès fiables et simples à obtenir.

1 - critères de DUVAL et COL

Des critères de létalité et des critères péjoratifs ont été établis en 1989 par les auteurs d'après des constatations cliniques. Ces critères prennent en compte les dosages biochimiques sanguins (217).

✦ critères de létalité :

- créatinémie $\geq 120 \mu\text{mol/l}$
- réserve alcaline $< 22 \text{ mmol/l}$
- leucocytose $> 17000/\text{mm}$
- PCO₂ $< 35 \text{ mm de Hg}$

✦ critères péjoratifs :

- âge $> 35 \text{ ans}$
- leucocytose $> 13\ 000/\text{mm}$
- RA $< 22 \text{ mmol/l}$

Résultats :

Les patients présentant plus de deux critères de létalité et/ou plus d'un critère péjoratif ont une très forte probabilité de décès.

2 - critère de KUO

Elaboré en 1988 d'après l'analyse de 189 patients (55)

L'auteur montre que les patients décèdent si le taux de bilirubine s'élève au delà de 3 mg/l dans la première semaine qui suit l'intoxication.

Ce résultat est basé sur le principe que la toxicité hépatique du paraquat est proportionnelle aux lésions pulmonaires.

3 - critères de KAOJERN et COL

Elaboré en 1990, d'après une étude clinique de 24 patients sur 5 ans, cet index prédictif est indépendant de la concentration en paraquat urinaire ou sanguine (207).

Il prend en compte 3 critères : l'âge, la quantité de paraquat ingérée en ml, et le nombre de globules blancs. La probabilité de décès répond à l'équation suivante :

$$\text{probabilité} = \frac{1}{1 + e^{-z}}$$

avec $z = 6.97 - 0.11 \text{ âge} - 0.032 \text{ quantité ingérée} - 0.0003 \text{ nombre de GB}$

Intérêt : ce calcul peut être fait dès l'admission du patient.

Discussion :

La concentration en paraquat de la solution ingérée n'est pas prise en compte dans ce calcul. Celle-ci pouvant varier du simple au double, une incertitude quant au pronostic est certainement liée à ce fait.

4 - index de RAGOUZY

Cet index a été élaboré en 1996, d'après l'étude de 18 patients admis au service des urgences (93).

Il est basé sur la constatation suivante : le taux de créatinine augmente en fonction de la quantité de paraquat ingéré (47).

Le dosage de la créatinémie dans le sang dans les 24 premières heures répond de façon linéaire à cette équation pour les patients décédés :

$$\text{créat} = 8.3 t + 86.9$$

D'après cette équation, on peut déterminer le taux d'augmentation de la créatinine pour les 5 premières heures :

$$\frac{d \text{ creat}}{dt} = \frac{\text{creat (T5)} - \text{creat (T0)}}{5}$$

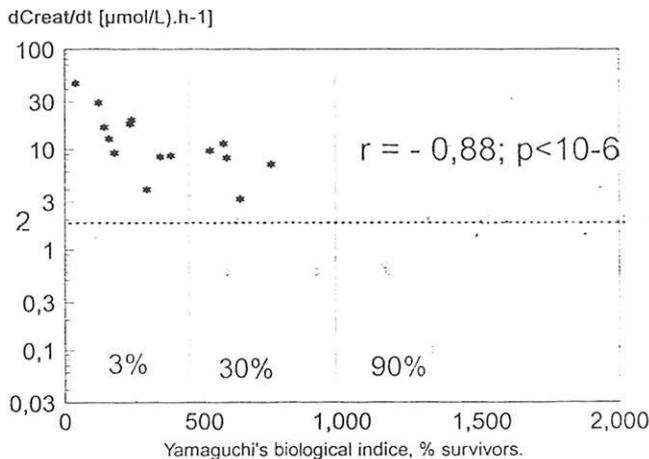
formulé $d\text{creat} / dt$ le taux d'augmentation de la créatinine n'est pas lié à la variable temps et peut être mesuré à n'importe quel stade après l'ingestion du paraquat .

Résultats :

Les patients survivants avaient tous un taux : $dcreat / dt < 3 \mu\text{mol/l}$
 A l'inverse tous ceux dont le taux était supérieur à $3 \mu\text{mol/l}$ sont
 décédés.

Discussion :

L'index prédictif peut être comparé à l'indice biologique de
 Yamamuchi détaillé précédemment :



Les patients pour lesquels la probabilité de survie est donnée à 3 % avec
 l'indice biologique se situent tous à un taux : $dcreat / dt > 3 \mu\text{mol/l}$.
 La corrélation entre les deux indices est donc bien établie pour ces patients.

De même, les patients donnés à 90 % de chances de survie ont bien un
 taux : $dcreat / dt < 3 \mu\text{mol/l}$.

Par contre, il demeure une incertitude quant aux patients donnés à 30 % de
 survie, pour lesquels $dcreat/dt$ est tantôt au dessus tantôt au dessous de la ligne des $3 \mu\text{mol/l}$. Les variabilités de mesure seraient liées à la difficulté de connaître avec
 précision l'heure d'ingestion du paraquat.

$dcreat / dt$ a également été comparé à la mesure de la paraquatémie par une méthode
 colorimétrique.

La comparaison des tracés montre une relation linéaire. Ceci est très
 intéressant, car la mesure des paraquatémies pourrait en théorie être remplacée par la
 mesure beaucoup plus simple de $dcreat/dt$.

Cependant, il a été remarqué en 1995 que les taux de paraquat et de diquat
 interfèrent avec la mesure de la créatinine si celle-ci est effectuée par la réaction de
 JAFFE (114). Il convient donc d'éviter cette méthode.

**QUATRIEME PARTIE
RESULTATS DE L'EXPERIMENTATION ANIMALE;
SIGNES CLINIQUES DE L'INTOXICATION ET DESCRIPTION
DU CAS CLINIQUE**

1 - RESULTATS DE L'EXPERIMENTATION ANIMALE

A - DONNEES GENERALES

Chez le rat, les doses qui entraînent le décès dans 50 % des cas sont :

LD 50 = 80 mg/kg pour une absorption cutanée (54)

LD 50 = 100 mg/kg ou 150 mg/kg² pour une absorption orale (54,56)

LC50 = 1 µg /litre ou 0.13mg / (kg²)² pour une porte d'entrée par inhalation (56)

Une étude prédictive détermine la probabilité de survenue d'effets néfastes chez l'animal (128). Elle établit une dose seuil Rf D en dessous de laquelle aucun effet nuisible n'est observé (NOAEL), et une dose ED50 pour laquelle 50% des animaux ont des effets secondaires :

RfD = 0.45 mg/kg/jour ED50 = 1.1 mg/kg/jour

B - DETERMINATION IMMUNOHISTOCHEMIQUE

Cette détermination à partir de tissus post-mortem de rat nous permet de situer à partir de quel moment le paraquat diffuse dans ces tissus, mais aussi de déterminer la vitesse d'élimination du paraquat. Organes cibles où le paraquat est éliminé et organes de stockage peuvent être distingués.

1 - oesophage et estomac

En 1993 la localisation du paraquat est démontrée immunohistochimiquement dans l'oesophage et l'estomac du rat (102). L'herbicide est présent dans les cellules épithéliales de l'estomac entre la 24 ième heure et le dixième jour qui suivent son absorption, et dans les cellules de la muqueuse oesophagienne entre la douzième heure et le dixième jour.

Il reste à définir si le paraquat est présent dans ces cellules sous forme libre où s'il est lié à des composants cellulaires.

L'estomac et l'oesophage semblent être des réservoirs de l'herbicide avec un relargage secondaire du produit dans la circulation sanguine.

2 - cellules hématopoïétiques

En 1994, NAGAO montre que le paraquat est présent dans les cellules sanguines de la moelle des os, les cellules médullaires du thymus et les cellules de la pulpe rouge de la rate des rats (67).

Le paraquat est présent dans les cellules sanguines de la moelle des os entre la douzième heure et le dixième jour. Il n'est pas démontré que le paraquat interfère avec les concentrations sanguines des différentes lignées.

Le paraquat a été retrouvé dans le thymus et la rate à partir du dixième jour.

3 - peau et yeux

Le paraquat est présent dans les canaux des glandes sébacés et, dans les glandes elles-mêmes, entre trois et dix jours après injection (188).

La peau semblerait jouer un rôle important de stockage et de redistribution dans la circulation sanguine.

Au niveau de la cornée, le paraquat a été retrouvé dès la troisième heure puis entre le troisième et le dixième jour.

Au niveau des fibres nerveuses de la rétine, le paraquat a également été détecté entre le troisième et le dixième jour.

4 - cerveau

En 1991, il a été montré que le paraquat est présent dans les cellules gliales du rat (67).

2 - SIGNES CLINIQUES POUR LES DIFFERENTES VOIES D'ABSORPTION

A - ABSORPTION ORALE

Elle s'accompagne d'effets systémiques plus ou moins sévères qui ont été classés en trois grades selon la quantité de paraquat ingérée (149,200,180,56,145,178).

1 - classification clinique

	dose de paraquat	signes cliniques	pronostic
<u>intoxication fulminante</u>	supérieure à 40mg/kg ou plus de 15 ml d'une solution de paraquat à 20%	défaillance multiviscérale	décès en moins de 72 heures
<u>intoxication modérée à sévère</u>	20 à 40 mg/kg ou moins de 15 ml d'une solution de paraquat à 20 %.	lésions érosives du tractus gastro-oesophagien insuffisance rénale réversible altération des fonctions hépatiques fibrose pulmonaire	le décès fréquent par insuffisance respiratoire sur fibrose pulmonaire après deux à trois semaines d'évolution
<u>intoxication légère</u>	dose inférieure à 20 mg/kg	plaintes somatiques nombreuses maux de tête, vertiges, asthénie, somnolence, anorexie, sensations de brûlures diffuses, nausées, vomissements, fièvre, altération transitoire des fonctions respiratoires	pronostic favorable en général

Cependant, cette classification ne peut représenter qu'une aide diagnostique, car des cas sont recensés dans la littérature de patients ayant ingéré des doses de 25 à 35 mg/kg de paraquat et ayant pu retrouver une fonction pulmonaire normale ou quasi normale après un délai de quatre ans (108).

2 - signes digestifs

a - signes cliniques

Ils surviennent précocement et sont dus aux propriétés caustiques du paraquat (180). Ils s'atténuent avec un traitement symptomatique.

douleurs abdominales (48,139)
 nausées, vomissements (108,87)
 diarrhées, hématemèse (180,147)

Des lésions érosives du tractus gastro oesophagien, de la langue et de la cavité buccale apparaissent également très fréquemment dans les jours qui suivent l'ingestion (48).

Les perforations digestives sont rares (180). Un emphysème médiastinal peut exceptionnellement survenir après perforation digestive (187). La mortalité de ce type de complication au décours d'une intoxication au paraquat est voisine de 100% (la mortalité globale des emphysèmes médiastinaux est de 60 %).

Néanmoins, le cas clinique d'une jeune femme ayant survécu est rapporté. La rupture oesophagienne avait été provoquée par de violents vomissements et n'était pas en rapport avec la quantité de paraquat ingérée (187).

b - données endoscopiques des lésions du tractus oeso-gastro-intestinal

Une étude de 1992 identifie 4 grades de lésions d'après l'observation endoscopique de 38 cas (84) :

grade 1 : lésions uniquement de la muqueuse oro-pharyngienne.
 grade 2 : lésions de la cavité buccale associées à des lésions localisées de l'oesophage
 grade 3 : lésions diffuses de l'oesophage et de la cavité buccale
 grade 4 : lésions associées au niveau de la cavité buccale, de l'oesophage et de l'estomac

Les grades 3 et 4 ont un pronostic plus péjoratif que les grades 1 et 2.

La mise en évidence d'une érosion gastrique s'accompagne d'un taux de mortalité très élevé.

Une abolition du réflexe de déglutition a été notée dans la moitié des cas, mais aucune complication liée à ce phénomène n'a pu être observée (84).

3 - signes rénaux

Le rein participe à la filtration du paraquat sanguin et à son élimination à hauteur de 70 % de la fraction du paraquat non liée aux tissus (180).

a - signes cliniques

tubulopathie aiguë

Puis, selon la sévérité de l'intoxication, une insuffisance rénale oligo- anurique pouvant nécessiter le recours à une dialyse s'installe dans un délai de deux à six jours qui suivent l'ingestion (48).

b - lésions rénales

L'excrétion rénale du paraquat est biphasique avec une phase rapide provoquant des lésions aiguës précoces, et une phase tardive engendrant des lésions tardives persistantes avec une fraction du toxique fixée à l'albumine. Ce phénomène biphasique implique des conséquences thérapeutiques.

L'atteinte épithéliale constitue la lésion majeure et le support de la néphropathie tubulaire aiguë.

Au début, les lésions de l'épithélium sont situées au niveau des tubules proximaux (131,72). MOLCK, en 1997, affirme que cette localisation est due à la capacité des tubules à accumuler le paraquat (131). Ensuite, les tubules distaux sont altérés.

La nécrose tubulaire est l'atteinte rénale la plus fréquente; cependant STRATTA a rapporté, en 1988, des dysfonctionnements tubulaires comparables au syndrome de FANCONI (180).

Pour les intoxications modérées, les lésions rénales peuvent être totalement réversibles (180).

L'élimination du paraquat se ferait selon un mécanisme de transport actif indépendant de la filtration glomérulaire (132). Le principe de ce transport sera détaillé ultérieurement.

c - ultrastructure rénale

Les études chez l'homme sont rares et incomplètes.

Une atteinte de l'endothélium vasculaire a été rapportée aussi bien chez l'homme que chez le rat par GAULTIER en 1987.

De plus, les lésions rénales chez l'homme, d'après BESCOT, sont superposables à celles du rat. C'est pourquoi, ne disposant pas d'étude morphométrique chez l'homme, nous détaillerons une étude de l'ultrastructure du rein chez le rat datant de 1997 (50).

Le paraquat engendre des lésions de nécroses tubulaires aiguës et précoces, qui commencent à apparaître dès la 24 ième heure au niveau du tubule proximal.

Les lésions du tubule distal deviennent plus manifestes à partir de la 48 ième heure.

Les lésions sont maximales au huitième jour. Le quinzième jour marque le début des réparations pour le tubule proximal et le tubule distal; cependant, elles sont moins importantes pour ce dernier. Cette réparation est lente et progressive et, jusqu'au deuxième mois, il persiste des lésions au niveau de certains tubules.

Les glomérules présentent quelques altérations, mais elles sont toujours modérées.

EVOLUTION DE L' HISTOLOGIE RENALE DU RAT

durée	tubule proximal	tubule distal	glomérule
24 heures	comblement de la lumière de certains tubules par un matériel nécrotique granuleux contenant parfois quelques mitochondries et plusieurs fragments de microvillosités	lumière dilatée contenant dans certains tubes un matériel nécrotique avec de nombreuses mitochondries, des lysosomes, et des noyaux altérés	
48 heures	la bordure en brosse conserve parfois quelques microvillosités espacées avec des fragments détachés dans la lumière déhiscence des espaces intercellulaires dans certains tubes et clarification surtout cytoplasmique dans d'autres	la lumière est remplie de ribosomes libres et de fragments de microvillosités avec quelques mitochondries	
4 jours	au maximum des lésions : lumière dilatée contenant des fragments de microvillosités et de cytoplasme microvillosités détruites raréfiées et raccourcies quelques cellules détruites en totalité pour d'autres cellules moins altérées : noyau pycnotique avec chromatine condensée dans le nucléoplasme et contre la membrane nucléaire.	les cellules les mieux conservées présentent des microvillosités raréfiées voire absentes, un cytoplasme clarifié avec raréfaction des mitochondries. le noyau est condensé à contours sinueux	les capillaires sont congestifs
8 jours	lumière remplie de débris cellulaires variés certaines cellules ont complètement disparu ne laissant persister que la lame basale nue.	au maximum des lésions : nécrose et rupture cellulaire lumière comblée par tout ou partie des constituants cellulaires et des noyaux à différents stades de pycnose et de caryolyse.	la membrane basale est épaissie de façon discontinue
15 jours	debut de réparation pour certains tubes, structure subnormale avec régénération épithéliale et reconstitution complète de la bordure en brosse	la lumière est remplie de matériel granuleux et amorphe avec quelques mitochondries et quelques noyaux condensés	
60 jours	aspect pratiquement normal avec régénération épithéliale totale de certains tubes pour les autres tubes : lésions de degré variable avec une lumière plus ou moins chargée en débris nécrotiques certains noyaux irréguliers avec une chromatine condensée	microvillosités rares et courtes. lumière large contenant des débris nécrotiques	membranes basales épaissies par endroit

4 - signes pulmonaires

Il se produit une accumulation et une concentration du paraquat dans le tissu pulmonaire. Le poumon agissant comme organe de stockage (48,156).

La concentration en paraquat dans le poumon peut être jusqu'à 50 fois supérieure à celle retrouvée dans le sang (48). Les lésions pulmonaires apparaissent le plus souvent quelques jours après ingestion et peuvent s'intensifier jusqu'à la troisième semaine d'évolution (180); elles potentialisent le pronostic vital.

a - signes cliniques

Ils sont peu spécifiques

signes fonctionnels : dyspnée, fièvre, toux sèche, cyanose (170)

signes physiques : à l'auscultation râles bronchiques, crépitants
insuffisance respiratoire

b - images radiographiques et tomographiques

● radiographies

La radiologie pulmonaire montre :

- dans les premiers jours, des images de condensation diffuses puis des opacités linéaires interstitielles avec formation de kystes constituant un infiltrat reticulo-nodulaire

- selon la gravité, des lésions de fibrose localisées peuvent survenir laissant apparaître du parenchyme normal. Elles affectent plus volontiers les régions centrales en laissant des zones intactes sous pleurales (170,169).

Il semble que cette distribution topographique des lésions soit due à des rapports ventilation-perfusion plus élevés dans ces zones et à des PaO₂ également plus élevées (169).

● tomographies numérisées

Elles présentent une aide intéressante au diagnostic et à l'évaluation de la gravité de l'intoxication.

Les lésions observées sont :

- pour les intoxications fulminantes :
dilatation des bronchioles et des canaux alvéolaires
collapsus alvéolaires
- pour les formes sévères à modérées :
rarement, fibrose interstitielle avec collapsus alvéolaire
en général, apparition à partir du septième jour d'évolution d'une fibrose
pulmonaire avec formation de microkystes.

Deux formes de fibrose peuvent être visualisées :

- désorganisation complète de la structure pulmonaire et remplacement
par de nombreux kystes de 0.5 à 2 mm de diamètre cerclés de tissu
fibreux.
- maintien de la structure pulmonaire et comblement des alvéoles
distales par un tissu fibreux isolé.

c - autres examens complémentaires

Fibroskopie bronchique : inflammation diffuse de l'arbre trachéobronchique
Gaz du sang : hypocapnie et hypoxie

d - diagnostics différentiels

Le plus souvent sont évoqués devant la banalité de ce tableau clinique :

- pneumopathie bilatérale infectieuse (147)
- fibrose interstitielle aiguë de hamam-rich (170)
- pneumopathie interstitielle virale

e - l'analyse anatomopathologique

A l'autopsie, les poumons ont une apparence macroscopique congestionnée
et cartonnée (147,171).

A la section, un tissu fibrosé remplace un certain nombre d'alvéoles,
présence d'hémorragies localisées.

A l'examen microscopique on note :

- une prolifération marquée des fibroblastes et une augmentation des macrophages dans les régions alvéolaires avec pour conséquence l'oblitération des espaces alvéolaires.
- une prolifération active de l'épithélium bronchique avec formation de petits adénomes à l'intérieur du parenchyme.

f - analyse morphométrique

Elle permet d'évaluer les différents stades de lésions à partir de l'analyse des tissus pulmonaires de patients jeunes décédés plus ou moins précocement.

Le septum alvéolaire est épaissi à partir du cinquième jour avec dépôt d'une matrice à sa surface dans laquelle des cellules mésenchymateuses prolifèrent (171).

Le remodellement du tissu est rapide puisqu'à la troisième semaine le dernier stade est atteint : les alvéoles sont closes avec une matrice de collagène, seuls les conduits alvéolaires sont ouverts. A ce stade le tissu pulmonaire est complètement détruit et sa fonction perdue. La couche indurée de collagène réduit l'espace alvéolaire mais aussi crée une barrière avascularisée qui empêche la diffusion des gaz dans les capillaires.

Le caractère hétérogène de la distribution des lésions a été retrouvé; ceci est un facteur essentiel à la survie des patients (169).

g - complications pulmonaires

Un cas d'hémothorax spontané est décrit dans la littérature associé à un pneumomédiastin, pneumopéricarde, emphysème sous cutané et oedème pulmonaire (48). La tomographie numérisée montrait une accumulation de gaz dans l'espace bronchovasculaire.

Selon MAUNDER et al, le mécanisme pathogénique du pneumomédiastin spontané peut s'expliquer par une hyperpression momentanée dans l'alvéole pulmonaire distendue, entraînant la rupture de celle-ci dans l'espace bronchovasculaire (48).

L'air libéré a probablement envahi le médiastin, le péricarde et le tissu sous cutané (48).

h - reconstruction pulmonaire

Des cas de fibrose pulmonaire régressive sont décrits dans la littérature (108,169,174,200,55).

Ainsi, un homme de 57 ans ayant présenté une intoxication systémique modérée avec insuffisance respiratoire sur syndrome restrictif (PaO₂ : 53 mm de Hg et PaCO₂ : 34 mm de Hg) a été traité par méthylprednisolone, vitamine E et C. Après un mois d'évolution, les gaz du sang s'amélioraient (PaO₂ : 72 mm de Hg et PaCO₂ : 33.9 mm de Hg) témoignant de la régression de cette fibrose (169).

Une revue de la littérature recensant 11 cas avec ingestion de 25 à 35 mg/kg de paraquat montre dans 5 cas une récupération de la fonction pulmonaire initiale (174).

Plusieurs hypothèses sont émises pour expliquer cette constatation :

- régénération des alvéoles à partir d'alvéoles non lésées spécialement chez les enfants
- neuropathie réversible du nerf phrénique
- récupération de la fonction des muscles intercostaux (174)

Chez l'animal, la réparation pulmonaire a également été constatée, et peut être expliquée par l'élévation des taux de fibronectine, collagène et hydroxyproline, ou par l'occlusion temporaire des bronches induisant une atélectasie qui protège les alvéoles pulmonaires durant l'intoxication (174).

Une étude radiographique de 16 survivants montre, après un délai de 3 mois, une nette amélioration des lésions pulmonaires, ne laissant persister que des lésions localisées de fibrose interstitielle et des microkystes (55). Certaines alvéoles sont comblées par une substance fibrineuse. Le caractère réversible de plusieurs cas de pneumomédiastin a été également observé après 3 mois d'évolution.

Cette restauration pulmonaire proviendrait, d'après les auteurs, de la disparition du processus inflammatoire.

D'autres travaux suggèrent que la fibrose et les anomalies de la fonction pulmonaire et en particulier le syndrome restrictif persistent chez certains survivants (200,174).

Dès le premier jour qui suit l'intoxication, on observe une réparation des lésions cellulaires (126).

Le processus de réparation cellulaire implique des médiateurs de l'inflammation et des cytokines. Certaines d'entre elles possèdent des récepteurs pour les protéines G (MARTINET 1987, SCHEULE 1992) (126).

L'augmentation de l'activité de la GTPase et de la synthèse des protéines G a pour effet d'accroître la prolifération cellulaire et la synthèse protéique. Les pneumocytes type 2 et les fibroblastes sont régénérés par ce mécanisme.

La participation des macrophages est observée au niveau de la phase précoce et tardive de l'intoxication (120,81). Les fibroblastes et les cellules épithéliales interviennent à la phase de fibrose en réponse aux phénomènes inflammatoires (120).

5 - altérations hépatiques

Le paraquat pénètre très rapidement dans le foie.

Seulement une petite fraction se lie aux hépatocytes, mais elle paralyse la fonction de détoxification, et est suffisante pour induire le développement ultérieur des lésions cellulaires (155).

La prolifération des cellules de KUPFFER est évidente après 12 à 24 heures d'évolution de l'intoxication.

On observe la coexistence de cellules altérées et intactes donnant l'aspect d'une mosaïque. La fonction hépatique est partiellement altérée.

Un ictère est parfois visible (48).

La répartition des lésions n'est pas homogène, donc la régénération à partir des hépatocytes sains ne sera pas uniforme dans les différentes parties du foie.

a - biologie

cholestase

cytolyse hépatique

b - anatomopathologie

D'après étude chez le rat en 1993 on distingue 3 phases (155) :

- première phase : destruction des organites du cytoplasme
- deuxième phase : quelques heures plus tard, prolifération de cellules de KUPFFER en réaction à la destruction des hépatocytes.
- troisième phase : les effets de l'intoxication atteignent les zones biliaires avec lésions de l'épithélium des canaux biliaires.

La régénération suit le même ordre avec en premier lieu restauration des cellules parenchymateuses, puis des cellules des canaux biliaires. Il persiste une fibrose et des zones cicatricielles.

Chez l'homme, la progression des lésions décrite en 1988 se ferait selon deux étapes : une phase hépatocellulaire puis une phase cholangiocellulaire.

A l'autopsie, on retrouve une nécrose centrolobulaire (noyaux pycnotiques et irrégularités de la membrane cellulaire), et des lésions des canaux biliaires de petit et moyen diamètre (infiltration de la paroi par des polynucléaires neutrophiles) (48,180).

6 - signes neurologiques

Troubles de la conscience, encéphalopathies, agitation, dyskinésies ont été observées, mais il est difficile d'établir la causalité du paraquat pour ces signes cliniques neurologiques (180,91).

L'incidence plus forte des syndromes parkinsoniens dans les zones agricoles utilisant du paraquat a fait suggérer que l'herbicide serait responsable de ces syndromes (91,19). A l'inverse le mécanisme cytopathologique de la maladie de Parkinson pourrait être expliqué d'après la connaissance du mécanisme pathogène lié au paraquat (19).

BARBEAU et al ont montré que le paraquat induit des modifications comportementales et biochimiques compatibles avec la maladie de Parkinson chez le rat (diminution des concentrations en dopamine et hyperpigmentation) (19).

En 1997, une baisse de 20 % des taux de dopamine et de sérotonine est mise en évidence chez la souris après 48 heures d'exposition au paraquat. Après 96 heures ces taux s'abaissent de 40 % (86).

Le groupe de recherche neurotoxicologique de ZENECA tend à démontrer le contraire :

La neurotoxine MPTP (N -méthyl 4 - phényl- 1,2 ,3 ,6-tétrahydropyridine) a été administrée à des primates et des syndromes parkinsoniens sont apparus chez ceux-ci. Cependant les mécanismes physico-chimiques du paraquat et de MPTP sembleraient différents et les lésions anatomopathologiques observées ne sont pas similaires. Le paraquat ne peut pas d'après cette étude traverser la barrière sang-cerveau et donc provoquer la mort de cellules cérébrales quel que soit son mode d'absorption (91).

Une autre étude de 1995 examine les lésions cérébrales de rats après administration sous cutanée de 20 mg/kg de paraquat (95).

Une concentration maximale de 0.05 % de la dose est retrouvée dans les premières heures qui suivent son administration au niveau du cerveau (95).

La répartition du paraquat dans le cerveau ne serait pas homogène et seulement les zones cérébrales sans barrière sang-cerveau seraient atteintes : glande pinéale, épendyme ventriculaire, portion antérieure du bulbe olfactif, hypothalamus.

En particulier, le paraquat ne pénétrerait pas au niveau des noyaux gris centraux et ne pourrait pas être responsable de syndromes parkinsoniens.

Une étude met en évidence le paraquat au niveau de la dure mère et pie mère, de la glande pinéale, et de l'épendyme ventriculaire (94).

Après recherches sur l'influence de l'âge dans le passage de la barrière sang-cerveau, il a été observé que le paraquat pénètre dans le cerveau du fœtus et se stocke à ce niveau (94).

7 - autres signes

a - modifications des composants du sang

Trois cas de méthémoglobinémie ont été décrits dans la littérature après ingestion de GRAMOXOL spécialité contenant 100 mg/l de paraquat et 140 mg/l de monolinuron (154). Les signes cliniques de cette méthémoglobinémie (teint grisâtre, cyanose) sont apparus pour ces trois cas 9 à 10 heures après ingestion.

Il a été suggéré que le monolinuron est responsable de la méthémoglobinémie car il n'a pas été décrit de cas pour des intoxications au paraquat seul.

Le traitement par bleu de méthylène IV à la dose de 1 à 2 mg/kg s'est avéré efficace et la méthémoglobinémie n'était pas responsable du décès.

Sur le plan clinique, les patients tolèrent en général des taux de méthémoglobine jusqu'à 20% (taux normal : 1%) sans effets secondaires.

Pour des taux de 20 à 50 % on observe : fatigue, dyspnée, tachycardie, maux de tête, voire syncopes. Comas, convulsions et arythmie cardiaque surviennent pour des concentrations très élevées.

La survenue d'une méthémoglobinémie a également été constatée chez le rat après ingestion de monuron, diuron. Ces composés sont présents dans certaines formulations commerciales contenant du paraquat.

D'autres anomalies des lignées sanguines ont pu être observées (180,203) :

- diminution de la concentration en hémoglobine
- aplasie des globules rouges
- hyperleucocytose
- augmentation du taux de granulocytes immatures ou de « polymorphonuclear »
- diminution ou augmentation du pourcentage de lymphocytes
- acidose métabolique pour les intoxications fulminantes

b - appareil génital et reproduction

Le fœtus se comporterait comme un compartiment profond de l'organisme de la mère et donc comme un organe de stockage (à l'image du poumon) (151).

Le paraquat traverse le placenta et des concentrations en paraquat 4 à 6 fois supérieures à celles de la mère ont été retrouvées chez le fœtus après avortement thérapeutique (73,180). Le paraquat a également été retrouvé dans le liquide amniotique.

En général, les fœtus intoxiqués in utero décèdent peu de temps après la naissance. Malgré un score d'apgar normal, le nouveau né développe très rapidement des défaillances multiviscérales. Les modifications rapides de la circulation pulmonaire à la naissance transportent le paraquat sanguin vers le poumon et les organes richement vascularisés (73,151).

Le foetus de moins de 28 SA (semaines d'aménorrhée) semble tolérer l'intoxication au paraquat tant qu'il dépend de la circulation placentaire.

In utero, les foetus de plus de 30 SA montrent des manifestations rapides de l'intoxication (151).

L'hypothèse émise est que le foetus est protégé jusqu'à l'apparition des pneumocytes de type 2 soit environ jusqu'à 28 SA à 32 SA (151).

Des concentrations importantes en paraquat ont été retrouvées à l'autopsie testiculaire (73).

c- autres organes

Des atteintes de la thyroïde, des corticosurrénales et myocardiques sont décrites dans les tableaux de défaillance multiviscérales et identifiées par l'autopsie (151).

La fixation tissulaire de la thyroïde est plus importante chez la femme (151).

B - ABSORPTION CUTANEE

Au décours de l'exposition professionnelle, un grand nombre de lésions cutanées sont attribuées à un contact avec l'herbicide. Certaines de ces lésions peuvent être à l'origine de dégénérescences cancéreuses localisées. De plus, dans certaines circonstances, des intoxications systémiques avec une porte d'entrée cutanée ont été authentifiées.

1 - signes locaux

Le paraquat est peu absorbé à travers une peau saine (56).

Les solutions concentrées ont un effet caustique immédiat pour la peau (68). La sévérité des lésions des zones en contact dépend de la concentration de la formulation et de la durée du contact du toxique avec la peau (54,68).

Des contacts répétés avec des solutions diluées à 2 % pour la vaporisation peuvent aussi altérer la peau (75).

a - lésions cutanées

lésions caustiques non spécifiques :

irritation, prurit, érythème (54)

brûlures de premier et de deuxième degré (54)

une chéleite erythrodesquamative avec énanthème lingual type « fraise » et des lésions caustiques de grade 2 ont été constatées chez un jeune enfant qui avait joué dans un container ayant contenu du paraquat. L'évolution a été favorable et une hyperpigmentation des jambes persistait plusieurs mois après l'accident (196).

lésions précancéreuses et cancéreuses :

Des lentigo solaires, kératoses actiniques, maladies de BOWEN et squamous cell carcinoma ont été constatés chez les ouvriers des manufactures de paraquat en Angleterre et à Taiwan (168,155,191,194).

Le mécanisme de la pathogénicité du paraquat dans le cancer de la peau n'est pas élucidé et pourrait être multifactoriel. Le paraquat induit une diminution de la sécrétion des TNF- α (tumor necrosis factors) in vitro (130).

D'après des études faites sur des kératinocytes cultivés avec du paraquat ou UVB ou avec une combinaison des deux; le traitement par l'herbicide seul entraîne une diminution significative de la sécrétion des TNF.

Pour les kératinocytes exposés en plus aux UVB la sécrétion de TNF s'abaisse encore (155).

Cependant le spectre d'absorption du paraquat se situe au niveau des UVC. L'action délétère du paraquat serait donc indépendante de la lumière (UVB) mais jouerait un rôle additionnel avec les lésions carcinomateuses provoquées par les UVB (36).

Une étude de 1996 met en évidence *in vitro* l'altération de la structure des kératinocytes en présence d'un précurseur du paraquat présent dans les manufactures (185). On observe la production massive de radicaux libres (en particulier l'anion superoxyde) en quantités telles que la superoxyde dismutase (SOD) se trouve saturée.

Une rupture de la couche cornée est également constatée rendant la cellule perméable et plus vulnérable à des agressions chimiques ou physiques extérieures. Cependant, *in vitro* il n'a pas été mis en évidence de lésions pré cancéreuses du kératinocytes. Ceci pouvant indiquer l'action conjuguée de plusieurs facteurs dans la genèse des lésions cancéreuses chez les personnels exposés aux précurseurs du paraquat.

Des kératoses et en particulier des kératoses actiniques ont été retrouvées en nombre important chez les ouvriers agricoles au Texas. Le fort ensoleillement de cette région tempère l'interprétation de ces constatations (168).

b - tests cutanés

Des patch test et photopatch au paraquat ont donné des résultats positifs (75).

c - traitement

Le traitement local comporte en général corticoïdes locaux, topiques émoullients, antibiotiques per os.

2 - signes systémiques

Le contact d'une zone cutanée étendue avec une solution concentrée peut induire une intoxication systémique même si le paraquat est peu absorbé par une peau saine (170,167).

L'absorption du paraquat est également possible à travers une peau précédemment lésée que ce soit :

- par une affection dermatologique (eczéma, psoriasis) (167)
- par des contacts répétés avec l'herbicide (irritations, ulcérations) (75,200,148)
- par des effractions de la peau d'origine traumatique (plaies, excoriations) (202,148)

Des lésions cutanées peuvent multiplier par 20 la perméabilité de la peau (200). Les muqueuses génitales mieux vascularisées facilitent également le passage de la solution vers la circulation sanguine. De plus de part sa structure, la peau scrotale est 42 fois plus perméable que la peau des bras (200).

Le tableau clinique au décours de l'atteinte systémique est en général moins marqué que pour l'intoxication par ingestion en raison d'une plus faible quantité de paraquat circulant. La peau jouant le rôle de réservoir pour l'herbicide qui est progressivement relargué dans la circulation sanguine (188,167).

Les signes digestifs sont les plus fréquents et le paraquat n'est pas toujours identifié comme étant l'agent responsable.

Cependant pour des lésions cutanées étendues on peut constater :

- hépatite toxique (75)
- fibrose pulmonaire (170)
- décès par détresse respiratoire (101)

Ceci a été observé, par exemple, pour un jeune garçon qui avait conservé un pantalon humidifié par une solution de paraquat toute la journée. Il a développé un ulcère nécrotique du scrotum. Au 5^{ème} jour, il était hospitalisé pour dyspnée. Le décès est survenu au huitième jour par défaillance respiratoire (101).

C - ABSORPTION PAR INHALATION

La toxicité du paraquat par inhalation de particule est 1000 fois supérieure à la toxicité par absorption orale (56).

Les particules d'un diamètre de 5 à 7 μm sont susceptibles de pénétrer dans les alvéoles pulmonaires et d'exercer une action délétère directe à ce niveau (56).

Pour une quantité de paraquat inhalé 30 à 50 % sont fixés au niveau des alvéoles en comparaison, pour une quantité de paraquat ingérée 0.05 % est fixé dans le poumon. Ceci explique une LC 50 très basse chez le rat ($1\mu\text{g/l}$) (56).

Le poumon étant un organe de stockage pour le toxique, celui ci ne sera pas éliminé.

1 - signes locaux

epistaxis (54)

irritation gorge et nez (56)

pharyngite, laryngite

2 - signes systémiques

Des lésions hépatiques moins intenses que pour une absorption orale ont été notées. Ceci provenant de la cinétique différente du paraquat (155).

La présence de paraquat a été décelée dans les urines (54,68).

Un cas d'insuffisance rénale a été rapporté chez un agriculteur qui avait vaporisé une solution de paraquat un jour venteux (68).

Des bronchites chroniques ont été authentifiées, mais les EFR n'ont pas pu mettre en évidence de diminution de la capacité vitale pour une exposition professionnelle (200).

Des cas de fibroses pulmonaires sont rapportés dans une thèse précédente, après inhalation accidentelle (MERER 1989).

D - LESIONS LOCALES ET REACTIONS ALLERGIQUES

1 - lésions oculaires

Elles surviennent lorsque qu'une solution de paraquat est projetée accidentellement dans les yeux (149).

Signes cliniques :

- irritation oculaire, brûlures, démangeaisons
- myosis
- diminution de l'acuité visuelle
- blépharite
- destruction de l'épithélium cornéen
- destruction de la conjonctive et du tarse bulbaire

2 - lésions unguéales

Pour un contact avec une solution concentrée on observe :

ramollissement et décoloration (101)

La repousse est normale après arrêt de l'exposition.

3 - réactions allergiques

MATSUSHITA en 1985 et OBAMA en 1996 ont montré que les pesticides peuvent occasionner des réactions allergiques de contact (111).

TAKAHITO en 1997 met en évidence une augmentation du taux d'histamine chez des rats (130). Il suggère donc que le paraquat exacerbe les pathologies allergiques.

Le paraquat serait également incriminé dans la pathogénicité de conjonctivites allergiques; l'aggravation de la réaction allergique est notée pour des doses de 0.1µg/kg de poids administrées par voie sous cutanée au cochon (111).

E - AUTRES VOIES D'ABSORPTION

De façon exceptionnelle, on a décrit des intoxications par injection sous cutanée ou intraveineuse et par voie vaginale (180).

3 - DESCRIPTION DU CAS CLINIQUE

A EXPOSE DU CAS

Monsieur L . 41 ans agriculteur a été admis au service des urgences de l'hôpital de Brive le 23/05 vers 22 heures pour tentative d'autolyse deux heures après avoir absorbé une gorgée de GRAMOXONE, et une quantité de tranxéne non connue. La notion d'ingestion d'alcool simultanée n'est pas évoquée chez ce patient par ailleurs éthylique.

Antécédents :

alcoolisme, dépression, plusieurs tentatives d'autolyse antérieures.
suivi médical épisodique (pas de médecin généraliste attitré)

à l'admission

- à H 2 un prélèvement pour dosage de la paraquatémie est effectué et envoyé à Limoges pour quantification.
- à H 3 le patient a reçu un traitement par lavage gastrique et charbon activé CARBOMIX à la dose de 50 grammes renouvelé toutes les trois heures.

le 24/05 (J1)

- hospitalisation en néphrologie
- signes fonctionnels : vomissements, agitation
- paramètres de surveillance :
 - diurèse normale
 - apyrétique le matin mais le soir on notait une température à 37.8 °
- le bilan biologique est rassurant :
 - hémogramme et ionogramme normaux
 - créatinine 12 mg/l , urée 0.14g/l
 - bilirubine totale 4 mg /l
 - gaz du sang : PCO2 = 40 mm de Hg
 - PO2 = 79.8 mm de Hg
 - SAO2 87.1 %
- le traitement par CARBOMIX et primperan est poursuivi.

le 25/05 (J2)

le dosage de la paraquatémie du 23/05 à H 2 est réceptionné : **2.7 mg/l**

- signes fonctionnels : apparition d'une dysphagie

- paramètres de surveillance :

hyperthermie à 39.3

diurèse : 800cc

- une fibroscopie gastrique est pratiquée et retrouve :

une pharyngite oedémateuse et érythémateuse simple

absence d'oesophagite des 2/3 supérieurs de l'oesophage avec une muqueuse un peu congestive

lésions d'oesophagite diffuses circonférentielles du 1/3 inférieur de l'oesophage sans ulcérations; la muqueuse a un aspect blanchâtre facilement hémorragique.

au niveau de l'estomac, la muqueuse montre un aspect purpurique et érythémateux de certains plis sans lésions ulcérées.

le bulbe et le duodénum sont également examinés et aucune lésion n'est visible à ce niveau.

donc :

oesophagite stade 1 et 2 localisée au tiers inférieur de l'oesophage à 36 heures d'évolution.

- sur le plan biologique :

la creatinine s'élève à 30mg/l témoignant du début d'une insuffisance rénale aiguë

les gaz du sang sont inchangés

- traitement :

le malade est laissé à jeun l'apport hydrique se faisant par une voie veineuse périphérique 21/24 heures

transfert en réanimation à 14 heures

le 26/05 (J3)

- clinique : malade agité, conscient
à l'auscultation : ronchi diffus bronchiques
- paramètres de surveillance :
température 39.5°
diurèse : 550cc
- RP : infiltrats réticulo micro nodulaires des deux champs pulmonaires
- bilan biologique :
GB :16200; GR 4,19 M; plaquettes 155000
hématocrite : 43% ; VGM 103
coagulation : TP 88% ; TCA : 32 (TCA témoin 36)
GGT 40 ; ALAT 14 ; ASAT 14 ; bili totale 7
créatinine 48 mg/l ; urée 0.43 g/l ; HCO3 : 27 mmol/l
gaz du sang : PCO2 =32.9 mm de Hg
PO2 = 69.1 mm de Hg
SAO2 94.1%
- traitement :
furosémide 500mg /24heures
tranxéne 50mg × 2/24 h
lovenox 40 : 1 injection / j
nutrition parentérale

le 27/05 (J4)

- clinique :
troubles de la déglutition majorés avec hypersécrétion salivaire
- paramètres de surveillance : hyperthermie à 39° , diurèse 800 cc
- traitement :
mise en place d'une voie veineuse centrale
début de la dialyse
augmentin 1.5 g/24 h
furosémide 500mg/24 h

le 28/05 (J5)

- clinique :
apparition d'une dyspnée, majoration de l'hypersécrétion salivaire
- biologie : montre une aggravation de l'insuffisance rénale
GB : 10500 ; GR 3.55 M ; plaquettes 157000 ; hématocrite : 36%
coagulation : TP 75 % ; TCA : 32 (TCA témoin 45)
GGT 28 ; ALAT 8 ; ASAT 14 ; bili totale 6
créatinine 88 mg/l ; urée 0.87 g/l ; HCO₃ : 19 mmol/l
gaz du sang :
hypoxie et hypocapnie majorés
PCO₂ = 29 mm de Hg
PO₂ = 54 mm de Hg
SAO₂ 89.5 %
- traitement : dialyse

le 29/05 (J6)

- clinique : détresse respiratoire
- biologie :
hémogramme comparable
conservation de la fonction hépatique
ionogramme normal
créatinine 83 mg/l ; urée 0.81 g/l ; HCO₃ : 19 mmol/l
gaz du sang : avant ventilation assistée
PCO₂ = 32.1 mm de Hg
PO₂ = 44.3 mm de Hg
SAO₂ 81.1 %
- traitement :
intubation et ventilation sous basse pression d'O₂
sonde vésicale
sédation

le 30/05 (J7)

- clinique : aspirations buccales sanglantes
- biologie :
 - second dosage de paraquatémie : 0.02 mg/l
 - créatinine 73 mg/l ; urée 0.64 g/l ; HCO₃ : 19 mmol/l
 - gaz du sang :
 - aggravation de l'hypoxie et hypocapnie malgré la ventilation
 - PCO₂ = 30.9 mm de Hg
 - PO₂ = 42.2 mm de Hg
 - SAO₂ 79.4 %
- traitement : dialyse

le 31/05 (J8)

- biologie :
 - hémogramme normal, ionogramme normal
 - gaz du sang : la dégradation pulmonaire s'intensifie
 - PCO₂ = 37 mm de Hg
 - PO₂ = 32.2 mm de Hg
 - SAO₂ 62.5 %
- traitement : arrêt des dialyses

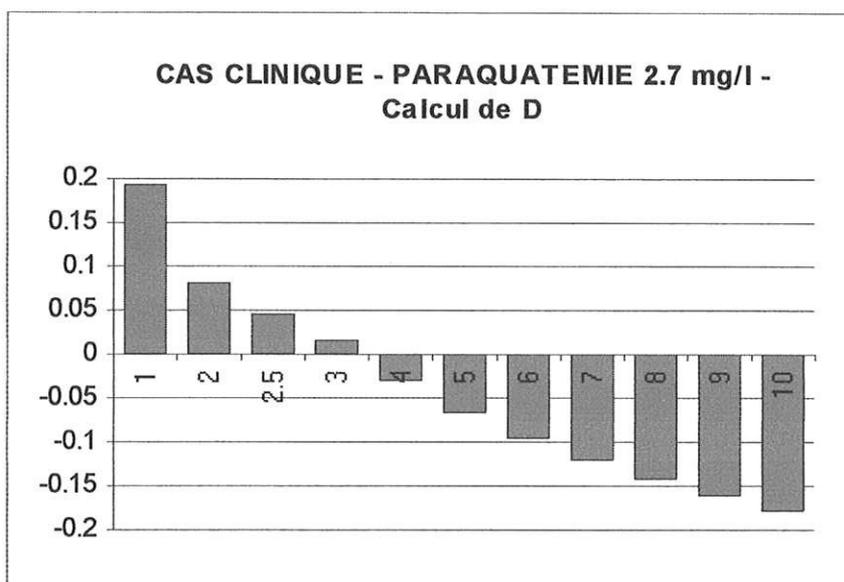
La fibrose pulmonaire s'intensifie et le patient décède le 02/06.
La possibilité d'une greffe pulmonaire sera réfutée par l'équipe lyonnaise.
Un dernier dosage de paraquatémie le 02/06 indique un taux de 0.01 mg/l.

B COMMENTAIRES

1 - sur le taux de paraquat

Le taux de 2.7 mg/l retrouvé 2 heures 30 après ingestion du paraquat permet de situer le patient en dessous de la courbe de PROUDFOOT. Donc le pronostic est favorable.

Le calcul du TIP est appliqué au cas clinique. La concentration a été fixée à 2.7 mg/l et permet à 2.5 heures de délai de calculer une valeur de $D = 0.045$.



Cette valeur est inférieure à 0.1, et suggère donc un pronostic non fatal mais nécessitant une thérapeutique adaptée.

A J7, un taux de 0.02 mg/l le situe en dessous de la courbe de SCHERMANN. La quantité de paraquat ingérée laisse donc préjuger d'un pronostic assez favorable.

2 - sur l'apparition des signes cliniques

On assiste très rapidement à la dégradation de l'état clinique du patient :

- une insuffisance rénale aiguë est apparue environ 36 heures après ingestion. Cet élément péjoratif indique qu'une forte quantité du paraquat absorbé a été éliminé par le rein.

- une altération de la fonction respiratoire par fibrose pulmonaire avec hypoxie et hypocapnie a été notée dès le cinquième jour, et confirmée par des images radiologiques.

Pour des intoxications modérées à sévères, les taux maximum de paraquat au niveau du poumon sont retrouvés en principe entre le cinquième et le septième jour. Les lésions de fibrose se construisent lentement à partir de cette période.

- la fonction hépatique n'a pas été altérée
- de même, les GB sont inférieurs à 17000.
- sur le plan neurologique, il a été constaté seulement une agitation importante.

Si on se rapporte aux facteurs prédictifs cliniques, les patients présentant plus de deux critères de létalité et /ou plus d'un critère péjoratif ont une très forte probabilité de décès :

3 critères de létalité apparaissent précocement :

- $PCO_2 < 35$ mm de Hg à J3
- créatinine > 15.6 g/l (ou $120 \mu\text{mol/l}$) à J2
- $HCO_3^- < 22$ mmol/l à J5

1 critère péjoratif est présent :

- âge > 35 ans

Donc, ce critère clinique laisse supposer une issue fatale à partir de J5.

L'application du critère de KUO nous conduit à envisager une issue fatale dès le deuxième jour. En effet, à cette date, la bilirubine totale est supérieure à 3 mg/l.

3 - sur l' éthylisme

La macrocytose associée à une diminution des facteurs de la coagulation et à des GGT à 40 à J3 témoignent d'une imprégnation éthylique confirmée par les antécédents du patient.

Dans la littérature, l'ingestion simultanée d'alcool et de paraquat a été analysée :

- YUH en 1994 effectue une étude chez le lapin (112). Selon ses travaux, l'éthanol potentialise la toxicité du paraquat en augmentant de façon importante l'absorption intestinale du paraquat et la paraquatémie. Donc, une quantité plus importante de paraquat est distribuée aux organes cibles.

L'ingestion d'alcool semble donc être un facteur aggravant de l'intoxication (112).

- D'autres travaux montrent que lorsque l'alcoolémie est supérieure à 1 g/l, un métabolisme pathogénique dépendant du cytochrome P-450 2E1 s'amorce avec une diminution de la proportion NADPH/ NADP⁺ dans la cellule. Ceci peut accroître la toxicité du paraquat en limitant la régénération du glutathion réduit. De plus, l'éthanol semble diminuer la clairance rénale (87).

- Le cas clinique d'un homme ayant ingéré 2 à 3 grammes de paraquat (33 à 50 mg/kg) est rapporté (87). Le décès est intervenu à la 86 ième heure d'évolution, alors que la prise en charge avait été précoce. Les index prédictifs basés sur la concentration en paraquat pouvaient laisser espérer une issue moins sévère : TIP : D = - 0.087 à H 3 ; la concentration urinaire en paraquat situait le patient à la limite du seuil pour lequel on observe une fibrose pulmonaire.

- Dans une thèse précédente, (MERER 1989), le cas clinique d'un patient ayant absorbé une petite quantité de GRAMOXONE 2000 (un fond de verre environ) est analysé :

A la quatorzième heure (H14) le taux de paraquat est de 0.18 mg/l, l'alcoolémie à l'entrée est de 2.5 g/l.

Le traitement aux urgences comportant lavage gastrique et administration de terre de FOULON est très précoce puisque le patient a été hospitalisé une demi-heure après ingestion.

Comme pour le cas clinique étudié, l'insuffisance rénale aiguë se constitue dès la 36 ième heure et la détresse respiratoire impose le recours à la ventilation mécanique le sixième jour. Le décès est intervenu le huitième jour.

Cependant la paraquatémie de H14 situait le patient en dessous de la courbe de PROUDFOOT, donc avec des chances de survie significatives.

L'hypothèse est que dans les trois cas cliniques, la présence d'alcool dans l'estomac a augmenté le pourcentage de paraquat absorbé par l'intestin (habituellement 20 à 40 %), et a entraîné une diffusion accélérée du paraquat vers les organes cibles.

De plus l'alcool, par son métabolisme propre, génère la formation de radicaux hydroxyles. Ceux-ci ont certainement contribué à la toxicité cellulaire du paraquat.

Ceci peut expliquer, pour le cas exposé, la discordance entre les index prédictifs basés sur la concentration en paraquat et la sévérité du tableau clinique.

Les index prédictifs cliniques nous apportent dans ce cas précis une estimation du décès plus précoce que les facteurs basés sur la concentration en paraquat.

Le traitement par adsorbants entrepris deux heures après ingestion du produit n'a probablement éliminé qu'une petite quantité de paraquat, la majorité étant déjà absorbée et véhiculée dans la circulation sanguine.

CINQUIEME PARTIE : PHARMACOCINETIQUE ET MECANISMES DE TOXICITE CELLULAIRE

1 - PHARMACOCINETIQUE

A - ABSORPTION INTESTINALE

Selon SMITH en 1988, seulement 5 à 10 % du paraquat ingéré est absorbé par l'intestin (180).

L'absorption peut être modifiée par la présence d'aliments dans l'estomac (BISTMUTH C GARNIER 1982) (180).

Le mécanisme de l'absorption du paraquat ne peut pas être expliqué par une simple diffusion basée sur une différence de pH selon l'hypothèse de DANIEL et GAGE de 1966; HEYLINGS suggère en 1991 qu'un système de transport spécialisé participe à l'absorption du paraquat (180).

Les caractéristiques du transport de l'herbicide au travers de la brush-border-membrane de l'intestin du rat sont explorées par NAGAO en 1993 (158).

L'absorption intestinale est plus importante que ce que l'on avait supposé :

- 20 à 40 % du paraquat ingéré est absorbé par les cellules de la bordure en brosse de l'intestin et relargué dans la circulation sanguine dans un délai de 30 à 60 minutes après ingestion.
- 37 à 47 % du paraquat est absorbé au bout de 60 minutes.

L'absorption du paraquat par les vésicules de la bordure en brosse de l'épithélium intestinal semble s'opérer par le système de transport des QACs (Quaternary Ammonium Compounds).

Ce système accepte seulement des molécules de petit poids et transporte usuellement des substances comme la choline, l'acétylcholine, la N-méthylnicotinamide et le tétraméthylammonium.

Les résultats de l'étude suggèrent que les mécanismes de transport au niveau intestinal et pulmonaire sont corrélés tous deux à l'action des systèmes de transport des QACs même s'ils ne sont pas identiques.

On pourrait proposer un traitement très précoce par inhibiteurs compétitifs du système de transport des QACs de façon à limiter au maximum l'absorption intestinale et le relargage dans la circulation sanguine. Cette hypothèse est à l'étude actuellement.

B - ELIMINATION RENALE

D'après POND en 1990, la moitié de l'élimination rénale est réalisée entre 12 heures et 120 heures, selon l'importance des lésions rénales (180).

Un système de transport actif permet l'entrée du paraquat dans les cellules rénales et son excrétion à un niveau supérieur à celui de la filtration glomérulaire (132,180,156).

La clearance du paraquat est supérieure à la clearance de la créatinine, mais diminue lorsque l'insuffisance rénale s'installe (156).

Cependant, il se produit une nécrose des cellules dans lesquelles le paraquat pénètre. Ceci a pour conséquences insuffisance rénale et stockage pulmonaire (132).

La neutralisation de ce transport permettrait de limiter la toxicité du paraquat en favorisant son élimination précoce par le rein, et en évitant l'insuffisance rénale (37,2).

L'expression du gène humain « unc » sur culture d'E coli présente un grand intérêt. En effet, ce gène joue un rôle protecteur en empêchant l'entrée du paraquat dans la cellule (37).

Au niveau du rein, les cellules épithéliales du tubule proximal (LLC-PK1) possèdent ce système de transport de cations polyvalent (2); ceci peut expliquer la vulnérabilité de ces cellules et l'insuffisance rénale précoce.

Des auteurs suggèrent que le paraquat utiliserait le système de transport OC/ H⁺ (OC=organic cation), mais des investigations complémentaires sont nécessaires pour connaître le ou les systèmes de transport utilisés par l'herbicide (42,40).

Le transport semble s'effectuer selon deux voies :

- sur la partie basolatérale de la cellule selon une voie énergie-dépendante et saturable, qui peut être inhibée par certains cations (20). La putrescine n'a pas d'action inhibitrice sur ce transport (2).

- une autre partie du transport du paraquat est réalisée à la partie apicale de la cellule sans saturation pour des concentrations élevées de l'herbicide (20).

Chez le rat, l'absorption rénale au niveau des tubules proximaux a pu être inhibée par l'association de trois traitements : cimétidine puis quinine et enfin TEA (tetraéthylammonium) (90). Une autre étude conclue à l'inhibition du transport chez le rat non par la cimétidine, mais par la quinine (132). La choline ne permet pas d'inhiber l'absorption du paraquat (2).

Au niveau des cellules épithéliales des tubules distaux, il n'a pas été mis en évidence de système de transport pour le paraquat (125); en clinique, il avait été montré que ces cellules sont plus tardivement altérées par l'herbicide.

C - DISTRIBUTION DANS L'ORGANISME

La diffusion du paraquat dans l'organisme se fait selon un modèle tricompartmental (88).

- premier compartiment : compartiment extra cellulaire sanguin
- deuxième compartiment : organes hautement vascularisés : rein, foie
- troisième compartiment : poumons site d'accumulation du paraquat

Ce modèle tricompartmental peut être ramené à un modèle bicompartimental en distinguant les tissus hautement vascularisés et les tissus de séquestration du paraquat (poumon, muscle) (88, 156, 104).

Le volume de distribution du paraquat est l'ensemble des fluides du corps soit 1.2 à 1.6 litre/kg (156,136).

L'élimination du compartiment sanguin n'est pas linéaire (156).

Le pic de concentration plasmatique est atteint entre 30 minutes et 4 heures (180,151). Le taux plasmatique décroît très rapidement par la suite.

L'élimination du paraquat non fixé par les tissus est réalisée à 30% par le système digestif et à 70% par le rein (180,136). Le paraquat n'est pas lié aux protéines plasmatiques et ne se fixe pas sur les globules rouges (156,136).

La fixation tissulaire au niveau du poumon débute à la quatrième heure (180), et est maximale à partir de la cinquième à la septième heure (88).

Chez le rat, on distingue une phase rapide sanguine avec une demi-vie de 20 à 30 minutes, et une phase lente de 56 heures (104).

D - DISTRIBUTION COMPAREE DU PARAQUAT ET DIQUAT

Chez l'animal, il a été montré que le diquat est faiblement métabolisé (WHO 1984). D'après des études sur des rats, il semblerait que les deux composés soient métabolisés par l'organisme, mais à un degré moindre pour le diquat (FUKE et al 1993)(142).

Le diquat semble être éliminé plus rapidement par l'organisme, même si le mécanisme n'est pas expliqué (YOSHIOKA 1992); les quantités tissulaires et les taux sanguins et urinaires après 24 heures sont plus faibles.

Durant les 24 premières heures les taux sanguins des deux dipyridilés sont comparables bien que les quantités ingérées soient différentes (12.5% de paraquat et 2.7% de diquat). Après 24 heures, le taux de paraquat est sensiblement plus élevé que celui du diquat.

Pour les urines, les taux retrouvés pour les deux dipyridilés sont superposables pour les 24 premières heures; après cette période, l'excrétion du paraquat est plus importante que celle du diquat.

Au niveau tissulaire, les concentrations de paraquat sont plus importantes dans tous les organes et en particulier le poumon. Les concentrations dans la bile en diquat sont de 3 à 6 fois plus faibles que celles du paraquat.

La distribution dans les organes de l'association des deux herbicides est similaire à celle du paraquat seul avec de fortes concentrations des deux composés retrouvées dans le poumon.

2 - MECANISMES PHYSIOPATHOLOGIQUES

A - BIOCHIMIE RADICALE

Le paraquat induit un dysfonctionnement cellulaire global et la nature de l'environnement intracellulaire devient importante pour l'explication de la toxicité du paraquat (19).

1 - généralités

Un radical libre est par définition toute espèce chimique possédant un ou plusieurs électrons non appariés (164). Ces radicaux libres en général très réactifs déclenchent des réactions en chaîne pouvant endommager les différents constituants de l'organisme vivant (9, 31).

Le potentiel délétère de l' O_2 est attribué à la formation in vivo du radical superoxyde O_2^- . Le radical hydroxyle OH^- est également synthétisé à partir de O_2^- , ce dernier étant l'espèce chimique la plus réactive du monde biologique (160).

L'activation des radicaux libres nécessite la présence de métaux de transition ou d'enzymes spécifiques (134,121).

Les réactions se déroulent dans plusieurs compartiments cellulaires : mitochondries, microsomes, membrane cytoplasmique.

A cette toxicité l'organisme oppose différents systèmes de défense anti-oxydante visant à limiter l'initiation des réactions radicalaires et à neutraliser les radicaux libres déjà formés.

Les enzymes détoxiquantes, notamment la superoxyde dismutase et la catalase, participent à l'élimination des radicaux libres (161,23).

Diverses molécules agissent également comme substrats suicides en bouclier antioxydant : les tocophérols, par exemple, opèrent en phase lipidique (22), l'acide ascorbique et l'acide urique sont actifs en milieu hydrique (59).

En cas d'affaiblissement de cette défense antioxydante ou d'un excès de production d'espèces radicalaires, un état de stress oxydatif s'installe (164).

Les espèces radicalaires libres de tout contrôle vont alors endommager différentes cibles biologiques : lipides, ADN, protéines (164).

2 - données expérimentales pour le paraquat

Le paraquat exerce une action directe caustique et réversible mais aussi une action indirecte irréversible médiée par les composants cellulaires. La pathogénicité indirecte se déroule principalement dans le poumon et à un moindre degré au niveau du rein et du foie (180).

Selon la théorie classique microsomiale, le mécanisme pathogénique se déroule au niveau des microsomes.

BUS, en 1974, met en évidence la formation de radicaux O₂- médiés par le NADPH responsables de la peroxydation lipidique (79).

Par la suite, le rôle contributif des radicaux OH- synthétisés selon deux voies a également été démontré expérimentalement (140,160).

De nombreuses enzymes participent à l'initiation du stress oxydatif et au mécanisme de détoxication.

Des études récentes envisagent la participation d'autres enzymes dans la pathogénicité du paraquat en fonction des tissus examinés :

- au niveau vasculaire la xantine oxydase semble jouer un rôle important (121,64).
- au niveau cérébral les mécanismes pathogéniques du paraquat sont expérimentalement à l'étude (35).

Selon la théorie mitochondriale exposée par WANG et al en 1992, les mitochondries seraient le siège initial d'actions toxiques du paraquat (18).

La NADH ubiquinone oxydoréductase serait l'enzyme responsable de la synthèse de radicaux O₂- (20).

Au niveau musculaire et pulmonaire, des modifications structurales complètes de l'architecture de la cellule font envisager l'existence d'un troisième mécanisme pathogénique (18,14).

Enfin, des études ont mis en évidence des lésions de l'ADN (122).

3 - indicateur toxicologique

MINAKATA et al en 1995 ont démontré que le taux de CPI (Cysteine Proteinase Inhibitor) reflète le niveau d'intoxication aux dipyridilés.

La concentration en CPI au niveau du poumon augmente chez le rat intoxiqué par rapport au rat sain. De plus, pour un seuil d'intoxication similaire, les taux de CPI étaient identiques alors que les quantités de paraquat administrées étaient différentes (140).

4 - indices de gravité de l'intoxication

La quantification de la peroxydation lipidique peut être réalisée par :

- mesure du taux d'éthane expiré (multiplié par 4 après 6 heures pour une DL50) (104,131).
- mesure de la concentration en malonyldialdéhyde (MDA) (180,131).
- mesure de la concentration en lipides hydroperoxydes (LH) (104)

L'apoptose cellulaire est précédée de l'externalisation de la cellule de phosphatidylserine (16,34) et peut être identifiée par des lésions du noyau et de l'ADN (16).

B - METABOLISME MICROSOMIAL DU PARAQUAT

Cette théorie classique est confortée par de nombreuses données expérimentales.

Le mécanisme pathogénique exposé se déroule au niveau du système microsomial après transport du paraquat à ce niveau (18).

1 - étapes du métabolisme du paraquat

Il se produit une oxydation cellulaire qui se déroule en 5 étapes. Le mécanisme est détaillé au niveau du poumon mais est comparable dans le foie et le rein (180).

a - phase 1 : accumulation sélective

Le paraquat est accumulé par un système de transport actif dans les cellules de clara et les cellules alvéolaires de type 1 et 2 (135,81).

Ce mécanisme de transport est énergie-dépendant et nécessite la médiation par la chaîne des polyamines (136,97).

b - phase 2 : oxydoréduction

Au sein du pneumocyte type 1, il se produit des réactions d'oxydoréduction et d'auto-oxydation (180).

Le paraquat est réduit par l'intermédiaire de la NADPH - cytochrome c réductase (voie des hexoses monophosphates) (180, 134, 123,52).

L'action de la NADPH réductase est probablement catalysée par le cytochrome P-450 (195, 34, 16).



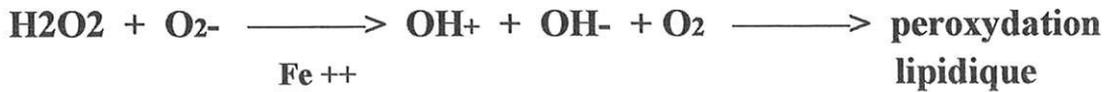
Le paraquat réduit donne ensuite un radical libre qui réagit avec l'O₂ moléculaire. La réaction produit le paraquat initial et transforme O₂ en une molécule hautement réactive : l'anion superoxyde (O₂⁻) (193).

c - phase 3 : réactions d'HABER WEISS et de FENTON

L'interaction entre l'anion superoxyde et le peroxyde d'hydrogène (H₂O₂) entraîne la formation de deux radicaux hydroxyles (OH⁻ et OH⁺) et d'oxygène. Cette réaction est catalysée par les ions Fe⁺⁺ / Fe⁺⁺⁺ (180, 140).

Les métaux libres de transition jouent un rôle important en phase aqueuse et cette réaction participe certainement aux lésions oxydatives *in vivo* dans divers cas : inflammation, complications diabétiques, maladies dégénératives cérébrales et cancers (140).

REACTION D'HABER WEISS ET DE FENTON :



D'après SMITH, les cellules sont détruites par OH⁻ synthétisés à partir de O₂⁻ (160).

d - phase 4 : peroxydation lipidique

Les radicaux libres OH⁻ et O₂⁻ entraînent des lésions de la membrane cytoplasmique par réaction avec les lipides constitutifs de ces membranes (180,193).

BUS et al, en 1974, ont montré que le paraquat peut stimuler la peroxydation lipidique au niveau d'un système microsomial reconstruit (19).

HORTON et FAIRHURST en 1987 affirment que la mort cellulaire résulte des altérations de la membrane cytoplasmique induites par la synthèse des peroxydes lipidiques au cours du processus d'oxydation cellulaire (176,175).

e - phase 5 : fibrose pulmonaire

Les lésions directes des membranes cellulaires induisent une activation du système des macrophages mononucléés avec pour conséquence une intensification de la fibrose pulmonaire par la synthèse de radicaux O₂⁻ (172).

f - commentaires

■ la sulfite réductase

La sulfite réductase pour E coli est responsable de l'activation par réduction du paraquat. Son action serait supérieure à celle du NADPH (163).

■ le taux de fer

Le pourcentage de Fe⁺⁺⁺ réduit détermine l'intensité des effets du paraquat sur la peroxydation lipidique (134).

L'anion superoxyde et les radicaux libres entraînent la libération de fer à partir de la ferritine. L'administration de phosphate semble empêcher ce phénomène (24).

■ la NADPH oxydoréductase

Cette enzyme catalyse, en présence de NADPH, la réduction des groupements carbonyle et aldéhyde d'une grande variété de composés endogènes et exogènes (116). Parmi ces substances, on retrouve adriamycine, warfarine, hydrocarbures aromatiques, acides biliaires et vitamine A (116).

L'intoxication au paraquat s'accompagne d'une diminution du taux de NADPH (195,53).

Pour E coli, une carence en NADPH oxydoréductase s'accompagne d'une sensibilité accrue au stress oxydatif (23). Les enzymes SOD et catalase peuvent en partie suppléer à la NADPH oxydoréductase par augmentation de leur activité (23).

Deux types de NADPH oxydoréductases sont identifiés (123) :

- la NADPH : thiorexine oxydoréductase
- la NADPH : ferredoxin oxydoréductase

L'action de la ferredoxine - NADP⁺ réductase a été isolée sur des E coli. Elle catalyse in vitro l'oxydation du NADPH (166).

La synthèse de NADPH est régulée par le sox Rs régulon (123,21,31).

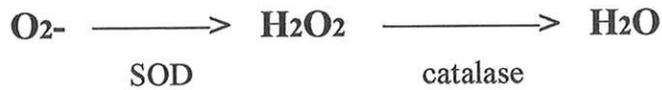
2 - mécanismes de détoxification

a - durant la phase 2

Ils sont déclenchés pendant la phase d'oxydoréduction par la superoxyde dismutase (SOD).

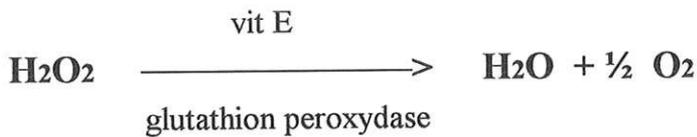
Elle participe à la transformation de O_2^- en H_2O_2 (180,118).

La catalase par la suite transforme H_2O_2 en H_2O .

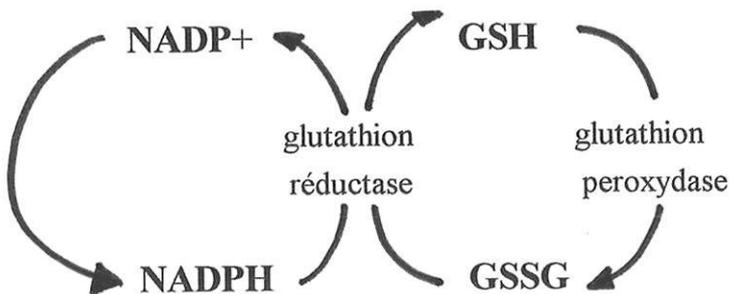


b - durant la phase 3

La glutathion peroxydase (utilisant le sélénium comme co-facteur) transforme H_2O_2 en H_2O et $\frac{1}{2} O_2$.

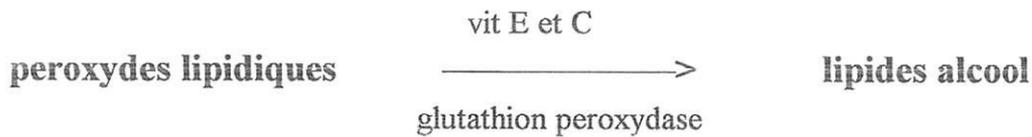


Le glutathion (GSH) est ensuite oxydé par la glutathion réductase (médiée par NADPH et N-acétylcystéine).



La glutathion peroxydase évite également la peroxydation lipidique en transformant les lipides hydroperoxydes en lipides alcools.

Cette réaction a comme médiateurs l'acide ascorbique et α tocophérol (vitamine E).



Cependant, dans les intoxications sévères, ce mécanisme de défense est rapidement dépassé.

c - commentaires

■ la SOD

Cette enzyme participe à des processus physiologiques en améliorant la reperfusion de territoires ischémiés. Elle participe également au processus inflammatoire et est impliquée dans certaines pathologies comme hypertension ou athérosclérose (6,165).

En milieu aérobie, elle limite la production de radicaux superoxydes et est retrouvée dans certains micro-organismes anaérobie (10,12,1).

L'action de la SOD n'est pas mise en évidence au niveau des spores (9).

Son activité peut être mesurée par luminescence à partir d'un radical, le lucigenin, formé en proportion de O_2^- (17,51).

La concentration en SOD est déterminée par le sox régulon (7). La synthèse de SOD augmente en proportion du taux de O_2^- (29).

Trois types de SOD ont été identifiées selon leur composition en ions métal et leur localisation cellulaire (10,6,12) :

- la CuZn SOD (cuprozinc SOD) présente dans le cytosol en quantités importantes
- la Mn SOD (manganèse SOD) présente dans les mitochondries
- la EC SOD (extra cellulaire SOD)

Pour établir le rôle de CuZnSOD et de MnSOD, des fibroblastes de souris déficients pour l'une ou l'autre de ces deux enzymes ont été exposés au paraquat (12).

La CuZnSOD serait plus active que la MnSOD pour lutter contre la production de O_2^- ; le paraquat provoque des altérations au niveau des mitochondries et du cytoplasme et la SOD présente dans le cytosol ne pourrait pas compenser la destruction de la SOD des mitochondries et inversement.

Sur des cellules de *haemophilus ducryi* in vitro il est montré que la CuZn SOD ne participe pas à la détoxification de O_2^- , mais son absence entraîne une fragilisation accrue de la cellule au paraquat (28).

Une corrélation a été établie entre la résistance cellulaire au paraquat et l'activité de la CuZnSOD (4,66) ou de NADPH (4).

Le précurseur humain de la MnSOD a été transféré sur des cellules d'insecte ou des cellules ovariennes de hamster (6,161) :

La MnSOD participerait au cycle d'oxydo-réduction du paraquat. Son activité est augmentée en présence de l'herbicide pour détoxifier la cellule (6,7).

L'activité de la MnSOD du streptocoque n'est pas influencée par la présence de paraquat dans des conditions aérobies (10).

La FeSOD mise en évidence in vitro sur *E coli* protège la bactérie de la toxicité du paraquat (118,165). Pour des cellules de *saccharomyces cerevisiae* la FeSOD viendrait remplacer la CuZnSOD déficiente (66).

Des extraits de MARGARIT, qui est une SOD humaine recombinée, ont été administrés à des rats préalablement à du paraquat. On observe une diminution significative du taux de O_2^- , mais aussi une augmentation des taux de polynucléaires polymorphes et de macrophages dans les membranes cellulaires alvéolaires (71). In vitro, un résultat comparable avait été obtenu sur des leucocytes.

■ porphyrines

Le rôle des porphyrines a fait l'objet d'études récentes; ainsi, une porphyrine manganique remplace dans certaines conditions l'action de la SOD pour *E coli*, et pourrait jouer un rôle de détoxification (165).

La métalloporphyrine MnTBAP a démontré *in vitro* sur des cultures de cellules pulmonaires un effet stimulateur de l'activité de la SOD (43,39).

Par contre, la ZnTBAP ne semble pas accroître l'activité de la SOD dans les mêmes conditions d'expérience (39).

La MnTBAP a également été administrée par aérosols de 30 minutes 2 fois par jour à des rats préalablement intoxiqués par 45 mg/kg de paraquat. Après un délai de 48 heures, on observe une diminution des taux de LDH (lactate déshydrogénase) et de PMN (leucocytes polymorphes) produits par le poumon en réponse au stress oxydatif (43). Les lésions épithéliales des pneumocytes de type 1 sont moins marquées dans le groupe traité par la MnTBAP.

La métalloporphyrine MnTBAP pourrait aux vues de ces études être proposée pour diminuer les lésions cellulaires dues au stress oxydatif, et constituer un apport thérapeutique dans les intoxications au paraquat (39,43).

■ glutathion peroxydase

La glutathion peroxydase (GP) est la première enzyme contenant du sélénium découverte. Son identification revient à FLOHE en 1973 (45).

In vitro, son action protectrice contre le stress oxydatif est mise en évidence par GEIGER en 1993 (45).

In vivo, elle semblerait avoir une action chez la souris exposée à de fortes concentrations de paraquat. Pour de faibles niveaux de paraquat, son activité semble moins importante (45).

La toxicité du paraquat est augmentée en cas de déplétion en sélénium, celui-ci étant nécessaire à l'action de la glutathion peroxydase (193,176). Une administration de sélénium secondaire à l'intoxication n'a pas démontré d'effets protecteurs chez le rat (GLASS et al 1985) (176).

La conservation du taux de glutathion réduit dans la cellule rend possible l'action détoxifiante de la glutathion peroxydase (193).

La diminution des taux de GSH et du rapport GSH/GSSG ont pour conséquences :

- des perturbations de l'homéostasie en rapport avec le calcium (BELLOMO ET ORRENIUS 1985)
- une peroxydation lipidique (CASINI et al 1987)
- des hémorragies de surface (LEMASTERS et al 1987) (11)

Abaisser le niveau de glutathion réduit est un des mécanismes par lesquels le paraquat semble exercer ses effets toxiques (45).

HAGEN et al ont montré que le glutathion exogène apportait une protection contre les dommages cellulaires induits par le paraquat (193).

Des pneumocytes de type 2 exposés durant 24 heures au paraquat présentent une diminution du taux de GSH (glutathion) et de l'activité de la gamma glutamyl transférase (11,193).

Au niveau du foie, le paraquat initie le processus de mort cellulaire en abaissant le taux de GSH (60,193).

Des taux abaissés de GSH ont été mesurés au niveau des cellules des tubules proximaux (131).

La supplémentation en OTC (L - 2 - oxothiazolidine - 4 - carboxylate) qui est un inducteur de glutathion a permis de diminuer les lésions pulmonaires et d'améliorer la survie de rats intoxiqués par du paraquat (117).

■ catalase peroxydase

Cette enzyme est présente dans le cytosol cellulaire (25). Le gène de la catalase peroxydase a pu être identifié et isolé sur une bactérie. Le transfert du gène sur des cellules animales augmente leur résistance au stress oxydatif (25).

■ la cystéine

Les taux de cystéine diminuent significativement dans le sérum, le poumon, et le foie de rats intoxiqués par le paraquat (195).

3 - substances interférant avec le métabolisme du paraquat

Des substances pouvant présenter un intérêt thérapeutique réagissent in vitro ou in vivo à différentes étapes du métabolisme cellulaire.

en phase 1

Des polyamines comme putrescine, spermine et spermidine sont des cations impliqués dans les processus de croissance et de différenciation cellulaire. Ces substances utilisent le même système de transport que le paraquat et peuvent donc inhiber, in vitro, le transport énergie-dépendant de l'ion paraquat (41).

en phase 2

L'oxygène alvéolaire réagit avec le paraquat oxydé pour former l'anion superoxyde. Différentes études ont essayé de limiter cet effet en diminuant la teneur en O₂.

en phase 3

La formation de radicaux libres OH⁻ est médiée par les ions fer (180).

La déferoxamine se lie très fortement aux ions ferriques et ferreux et les inactive complètement. Ces derniers ne peuvent plus participer à la réaction de FENTON. Elle a montré une activité protectrice in vitro (180).

en phase 4

Les antioxydants sont des médiateurs du processus de détoxication. Leur intérêt thérapeutique a été étudié.

en phase 5

Certaines substances ont été proposées pour limiter l'extension de la fibrose pulmonaire : corticostéroïdes, colchicine, immunosuppresseurs (172).

La radiothérapie pulmonaire a également été proposée.

La déhydroproline, inhibiteur de la synthèse collagène, a été administrée à des chiens avec pour effet chez certains d'entre eux une diminution de la fibrose pulmonaire (160).

C - AUTRES THEORIES

L'existence d'une peroxydation lipidique a été remise en question par des résultats d'expérimentation *in vivo* et *in vitro* divergents selon le type de tissu étudié (19).

Ceci peut signifier qu'il existe des différences biochimiques selon les tissus examinés et selon les conditions d'expérimentation (19).

La peroxydation lipidique est accrue en présence d'une grande quantité de paraquat, mais n'augmente pas pour de petites quantités. Ceci suggère l'existence d'un mécanisme pathogénique responsable de peroxydation lipidique situé au niveau des mitochondries et activé pour de fortes concentrations en paraquat (79).

La synthèse de apo A1 mARN est diminuée de moitié en présence de paraquat. Ceci induit une diminution du taux de HDL cellulaire, et donc une fragilisation des membranes cellulaires par défaut de synthèse des composants lipidiques (5).

Les cellules endothéliales pulmonaires seraient lésées par un mécanisme pathogène spécifique (64).

1 - théorie mitochondriale

D'après la théorie de WANG et al de 1992, les mitochondries seraient le site initial d'action toxique du paraquat (18). Selon ces auteurs, la sensibilité particulière des mitochondries au stress oxydatif proviendrait de la forte concentration en O₂ au voisinage des mitochondries (131).

HIRAI et al en 1992 suggèrent que les mitochondries produisent l'oxydation du paraquat en présence de NADH situé à l'extérieur des mitochondries (18,131). Selon FUKUSHIMA et al, le paraquat accepterait des électrons de NADH par l'intermédiaire du complexe 1; ceci ayant pour effet la peroxydation lipidique des membranes mitochondriales (79,57).

Le paraquat, en détruisant les mitochondries, peut entraîner des modifications énergétiques qui conduisent à la mort de la cellule (18).

La NADH-ubiquinone oxydoréductase est inhibée par le paraquat au niveau des mitochondries du poumon (57).

Au niveau des cellules du foie du rat, l'activité de NADH-quinone est responsable de la toxicité du paraquat (53).

Au niveau des cellules des tubules proximaux du rein, l'inhibition de l'activité de la Na /k -ATPase pourrait être due au dysfonctionnement mitochondrial (131). La diminution de la capacité de transport de ces cellules pourrait être également expliquée par un dysfonctionnement mitochondrial (131).

La nicotinamide a démontré un effet protecteur sur les cellules pulmonaires du rat. Elle inhiberait l'action de la NADH- oxydoréductase, et pourrait être proposée comme traitement (57).

2 - modifications du cytosquelette

Le cytosquelette actinique joue un rôle important dans diverses fonctions cellulaires de part sa capacité à modifier rapidement l'organisation des microfilaments. Le rôle des filaments d'actine est envisagé dans d'autres pathologies comme les infections pulmonaires et plus récemment dans la toxicité cellulaire par drogues, toxines et métaux (14).

L'interaction directe du paraquat avec le squelette cellulaire pourrait constituer un autre mode pathogénique (18).

Les filaments d'actine seraient directement altérés par le paraquat (14,27). Il est montré que les composés dipyridylés ont une action directe sur l'actine G et empêchent l'interaction entre l'actine G et la thymosine B4 (27).

Au niveau des cellules alvéolaires, l'herbicide induit des lésions spécifiques des filaments d'actine. Les microtubules ne sont pas endommagés (14).

Des modifications structurales des cellules musculaires ont été mises en évidence, avec destruction des filaments d'actine et de myosine (18).

En 1998, il est montré chez la souris, que les cellules musculaires déficientes en dystrophine sont plus susceptibles aux lésions provoquées par radicaux libres (26). Ces résultats renforcent l'hypothèse que le stress oxydatif entraîne une nécrose des fibres musculaires, et que la dystrophine jouerait un rôle protecteur (26).

Cependant, les mécanismes du stress oxydatif pour les cellules musculaires n'ont pas été mis en évidence à ce jour (26,136).

D - AUTRES PARTICIPATIONS ENZYMATIQUES

1 - au niveau vasculaire

L'adjonction de SOD ne protège pas les cellules endothéliales des lésions du paraquat. De plus, des liposomes contenant des antioxydants (α tocophérol et glutathion) ont été administrés à des rats avant intoxication au paraquat. On observe une diminution des lésions pulmonaires alvéolaires. Par contre, les cellules endothéliales ne sont pas épargnées; ceci conforte l'existence d'un autre mécanisme pathogène pour ces dernières (64).

Des études récentes suggèrent que la xanthine oxydase (XO) participe à la production de radicaux superoxydes au niveau des cellules endothéliales du poumon (121).

Son activité a été mise en évidence in vitro sur des cellules endothéliales d'artères pulmonaires bovines.

Les auteurs suggèrent que la XO joue le rôle de donneur électrons de la xanthine vers le paraquat.

L'administration de tungstène et de allopurinol, qui sont des inhibiteurs de XO, a permis de réduire la toxicité du paraquat pour les cellules endothéliales (64).

Des rats intoxiqués au paraquat et supplémentés en tungstène dans leur alimentation ont une résistance accrue à l'intoxication et présentent moins de lésions pulmonaires et hépatiques (58).

2 - au niveau cérébral

Le mécanisme du stress oxydatif n'est pas clairement établi au niveau cérébral (35). Précédemment, nous avons montré que le paraquat est potentiellement responsable de dégénérescence cérébrale type maladie de parkinson.

L'injection de paraquat au niveau de l'hippocampe du rat provoque la mort des cellules neuronales à proximité du site d'injection (91,115). On observe une fragmentation de l'ADN et une marginalisation de la chromatine du noyau (115). Une accumulation d' O_2^- et de radicaux libres a été mise en évidence au niveau des cellules détruites (91).

Il est possible que la toxicité cérébrale du paraquat s'opère selon la voie de peroxydation lipidique, comme le témoignent les travaux de SUN et YANG en 1998 (19). D'autres travaux envisagent une toxicité cérébrale par la voie mitochondriale (183).

De part la présence du cytochrome P-450 dans les microsomes des cellules cérébrales de la souris, celles ci ont été utilisées pour évaluer la capacité du paraquat à induire une peroxydation lipidique (19).

Le paraquat est capté par les terminaisons nerveuses. Puis il est observé une augmentation de la concentration en fer, en O₂, et en lipides insaturés dans la substance nigrée. L'activité de la catalase est diminuée. SUN et YANG démontrent ainsi la formation de radicaux libres dans les microsomes des cellules cérébrales (19).

Les enzymes intra-cellulaires (NADPHoxydoréductase) et le fer semblent jouer un rôle important de médiateur dans ce processus en augmentant la peroxydation lipidique.

En effet, en présence de paraquat, la formation de MDA (malonéaldéhyde) est beaucoup plus importante si on ajoute du NADPH et du fer dans le système microsomial. De plus, les antioxydants jouent un rôle important dans la protection des membranes cellulaires. Le BPH4 aurait un rôle préventif sur la formation de ces métabolites (38).

Le paraquat peut donc entraîner une peroxydation lipidique selon le mécanisme de toxicité de BUS in vitro au niveau des cellules cérébrales de la substance nigrée chez la souris (19).

Selon l'hypothèse de toxicité mitochondriale, VORNOV en 1997 montre que la xanthine oxydase participerait à la toxicité du paraquat en inhibant le système de transport des glutamates des astrocytes (183).

Enfin, le paraquat induit des lésions du système nerveux du poisson en inhibant l'activité de l'acétylcholinestérase (85).

3 -rôle de nouvelles enzymes

a - glucose 6 phosphate deshydrogénase

Son activité augmente en présence de paraquat et conduit à la synthèse de NADPH (105).

b - 5,6,7,8 tétrahydrobioptérine (BPH4)

Cette enzyme est synthétisée à partir du GTP par l'enzyme GTP cyclohydrolase. Sa fonction biochimique est bien établie. Elle régule in vivo les activités de la tyrosine et de la tryptophane hydrolase.

En présence de paraquat, elle participe à l'élimination des radicaux O₂⁻ et OH⁻ au niveau des hépatocytes et entraîne une diminution de la peroxydation lipidique. Elle aurait donc une action antioxydante dose-dépendante au niveau du foie (38).

c - aconitase

Cette enzyme serait en fait la cible privilégiée des radicaux O₂⁻. Son activité est mise en évidence in vivo et in vitro en 1997 sur des cellules de levure de bière. L'adjonction de cuivre et de vitamine C l'inactive et protège la cellule des lésions dues au paraquat (13).

d - collagénase

L'activité de la collagénase (MMP - 1) mARN est mise en évidence au niveau des fibroblastes de la peau. Après 72 heures d'exposition au paraquat son activité augmente et est dépendante de la présence de H₂O₂. Elle contribue aux lésions du tissu conjonctif (22).

e - benzoyl coenzyme A réductase

Elle participe au métabolisme anaérobie de nombreux composés aromatiques. En présence de paraquat, elle joue le rôle de donneur d'électron (77).

f - Carbonyle réductase

Les cellules résistantes à l'adriamycine sont également résistantes au paraquat. Ces cellules contiennent une enzyme : la carbonyle réductase. In vitro, des cellules dans lesquelles le gène de cette enzyme a été transféré ont une meilleure résistance au paraquat.

E - LESIONS DE L'ADN

Il est établi que l'ADN des cellules vivantes peut être altéré par différents facteurs comme les agents chimiques mutagènes, les radicaux oxygène générés par le processus oxydatif (67,122).

On suggère que le paraquat produit des lésions à l'ADN par l'intermédiaire des radicaux O_2^- (8,67, 29,122,58).

Le mécanisme par lequel le paraquat induit des lésions de l'ADN n'est pas identifié. Des modifications de la guanine dans la séquence des nucléotides ont été notées (8).

Une grande quantité de radicaux O_2^- dans la cellule serait nécessaire pour observer des lésions de l'ADN (29).

Le gène Rrp1 a été isolé sur drosophile mélanogaster. Son expression conduit à la réparation des lésions oxydatives de l'ADN (122).

Le cycle de reproduction cellulaire peut être stoppé en phase G1 pour permettre la réparation de l'ADN avant la phase S. Le blocage cellulaire en phase G1 a été observé sur des cellules de levure de bière exposées au stress oxydatif et à une hyperthermie (124).

Le paraquat entraîne un blocage de la reproduction cellulaire en phase S au niveau du foie et des cellules endothéliales du poumon (58).

Au niveau pulmonaire, des lésions de l'ADN sont mises en évidence pour les macrophages et les pneumocytes, et seraient responsables de la mort de ces cellules (32). Les auteurs suggèrent que les pneumocytes ne possèdent pas d'enzymes pour la réparation de l'ADN, et ceci peut expliquer leur sensibilité dans les cancers du poumon (32).

La question de la génotoxicité du paraquat se pose en raison de sa capacité à générer des radicaux libres. Sur des lymphocytes humains en culture, des aberrations chromosomiques ont été observées (129).

Le paraquat cause des lésions oxydatives à l'ADN de plusieurs types de cellules et tissus (67,133). ITSUO TOKUNAGA, en 1997, mesure l'élévation des taux de 8-hydroxy-desoxyguanosine (8-OH-dG) composant de l'ADN et de 8-hydroxy-guanosine (8-OH-G) composant de l'ARN dans plusieurs organes (67).

Au niveau cérébral, le taux de 8-OH-dG augmente à partir du troisième jour et atteint une valeur maximale le cinquième jour après l'administration du paraquat. Par contre, il n'existe pas de modifications significatives du taux de 8-OH-G. Donc le paraquat induirait des lésions oxydatives au niveau de l'ADN mais pas au niveau de l'ARN.

Précédemment il a été montré de façon immunohistochimique que le paraquat est présent dans les cellules gliales. Il est donc concevable qu'il peut induire des lésions au niveau de l'ADN pour ces cellules. Cependant, la localisation des cellules altérées et les régions cérébrales affectées n'ont pas été identifiées.

L'augmentation en 8-OH-dG a également été constatée dans le poumon, le foie, et les reins. A nouveau, il n'existe pas de modifications significatives du taux de 8-OH-G dans ces organes. Les dommages oxydatifs causés à l'ADN contribuent donc probablement à la toxicité du paraquat pour ces organes également (67).

Il a également été mis en évidence selon une méthode immunohistochimique que le paraquat est présent dans le noyau de certaines cellules (cellules sanguines de la moelle des os, cellules médullaires du thymus et cellules de la pulpe rouge de la rate). Les lésions au niveau de l'ADN observées semblent être expliquées par la localisation spécifique à ces organes du paraquat dans le noyau cellulaire.

Pour les autres organes, la question est posée de savoir si le paraquat agirait de façon directe au niveau de l'ADN ou par l'intermédiaire de médiateurs comme pour la peroxydation lipidique (67).

F - IDENTIFICATION GENETIQUE

La résistance de certaines drosophiles mélanogaster au paraquat a conduit à rechercher le gène responsable. Le gène IDH-NADP localisé sur le chromosome trois a pu être identifié (78).

Les gènes *soxR* et *soxS* sont deux gènes régulateurs, qui permettent une réponse de la cellule lors de l'élévation des taux d'O₂⁻. Ils entraînent la synthèse de NADPH et de la SOD mais non de la XO, ou de NO endogène (21).

L'augmentation des taux d'ARNm est mise en évidence dans plusieurs types de cellules humaines et de bactéries, et induit la synthèse de substances en réponse au stress oxydatif (76,30,15).

Les taux élevés de la glutathion S transférase s'accompagnent d'une élévation importante de l'ARNm en fonction de l'âge. Le gène L-1/M-47 isolé sur *Caenorhabditis elegans* code pour cette enzyme (30). Le niveau d'expression de GST est beaucoup plus important sur des formes larvaires, l'ARNm pouvant être multiplié par 40; à l'âge adulte, l'augmentation de l'ARN m est beaucoup plus faible (30).

L'activité de la SOD serait également âge-dépendante. L'augmentation de l'activité est de 85 % sur des lymphocytes de sujets âgés de 20 à 40 ans et de 8 % pour des personnes âgées de 65 à 79 ans. L'induction de l'activité de la SOD est due à des modifications des taux d'ARNm et mesurée par cette élévation des taux d'ARNm (30).

Une étude sur *Salmonella typhimurium* permet d'identifier le gène Sly A, qui joue un rôle important dans son adaptation. Sly A régulon est activé durant l'infection et est impliqué dans la résistance à des radicaux libres provenant du système réticulo endothélial (15).

Le paraquat entraîne la production par les cellules mononucléées du sang et les cellules endothéliales de IL-8-ARNm (76). Ceci a pour conséquence la production par les cellules mononucléées du sang des cytokines IL-1 et de TNF in vitro. L'induction de ces cytokines est importante dans la genèse des lésions de fibrose pulmonaire (76).

Quatre groupes de gènes codant pour deux NiFeSe hydrogénases et deux NiFe hydrogénases ont été identifiés sur l'ADN de *Methanococcus voltae* (106).

SIXIEME PARTIE : APPORTS THERAPEUTIQUES

1 - METHODES LIMITANT L'ABSORPTION

A - LES ADSORBANTS

Il n'existe pas d'antidote spécifique pour le paraquat (181,186). Néanmoins, un certain nombre de substances permettent d'adsorber en partie le paraquat présent dans l'estomac.

De nouvelles molécules ont montré, dans des conditions d'expérimentation, un effet adsorbant supérieur aux traitements classiques (181,193,199).

Deux substances s'avèrent être des antidotes efficaces chez l'animal (181).

1 - charbon activé

CLARK, en 1971, évoque la possibilité d'administrer du charbon activé (74).

Selon la conférence de consensus de réanimation de 1992, la dose recommandée en charbon activé est au moins 10 fois la dose du toxique ingéré (201). En 1987, il a été établi le constat que toutes les formulations commerciales de charbon activé n'ont pas la même efficacité thérapeutique (74).

Le charbon activé n'a pas démontré d'effets secondaires, en particulier en cas d'inhalation accidentelle (180).

L'association est possible avec d'autres adsorbants. Ainsi GAUDREAULT et FRIEDMAN en 1985 montrent que l'administration conjointe de charbon activé et de citrate de magnésium a permis d'augmenter de façon significative la survie des souris (74,180). Le citrate de magnésium augmente la capacité du charbon activé pour l'absorption d'aspirine au niveau d'une solution intestinale reconstituée (186).

2 - terre de foulon

Moins utilisé que le charbon activé en raison d'effets secondaires, elle doit être administrée en proportion de la quantité de paraquat ingéré pour être efficace. Ceci justifiant le plus souvent des quantités très importantes.

Des fécalomes et une hypercalcémie sont possibles après administration. En cas d'inhalation accidentelle, on a pu observer des lésions pulmonaires (180).

3 - sels d'hydrate de carbone

Les effets des sels d'hydrate de carbone ont été étudiés en 1993 sur l'absorption et l'excrétion du paraquat chez le rat (193).

Des mélanges de paraquat (PQ : 50 mg/kg) et sodium dextran sulfate (DS : 500 mg/kg) ou paraquat (50 mg/kg) et sodium glucose sulfate (GS : 500mg/kg) ont été administrés oralement à des rats.

Les excrétions digestives et urinaires ont été comparées, sur une période de 14 jours, pour le paraquat seul et pour le PQ + GS ou PQ +DS.

POURCENTAGES D'ELIMINATION DU TOXIQUE

élimination du PQ	PQ seul	PQ + DS	PQ+ GS
dans les fèces au 14 ième jour	56.7	82.6	76.7
dans les urines	7.2	1.2	0.7
élimination totale : urines + fèces	63.9	83.8	77.4

90 % de la dose de paraquat retrouvée dans les fèces a été éliminée durant les 24 premières heures.

L'excrétion rénale étant très nettement diminuée, la fonction rénale est protégée par ces deux traitements.

Ces résultats indiquent que l'absorption du paraquat par l'intestin a été diminuée par les deux adsorbants étudiés.

Au quatorzième jour, avec le traitement par DS, la majeure partie du toxique est éliminée de l'organisme, la quantité de paraquat fixée dans les tissus est moindre.

De plus, le paraquat fixé dans la lumière intestinale par les sels d'hydrate de carbone n'a pas été réabsorbé secondairement, cet effet pouvant se rencontrer avec le charbon activé et le sodium polystyrène sulfate.

Une étude, de 1995, confirme l'efficacité adsorbante de GS et DS (181). Elle établit également que l'activité de ces molécules dépend de la proportion de groupes sulfate sur la chaîne carbonée (181).

4 - akylsulfates et akylsulfonates

En 1995, l'efficacité de 6 molécules contenant le radical sulfate ou sulfonate a été testée et comparée chez le rat après administration d'une dose létale de 200 mg/kg de paraquat (181).

Le rôle du poids moléculaire a été évalué :

- les polyvinyl sulfate (PVP) et polyvinyl sulfonate (PVS) ont des poids moléculaire élevés.
- les akylsulfonates EDS ,TDS , BDS , PDS (de formule $\text{NaO}_3\text{S}(\text{CH}_2)_n \text{SO}_3\text{Na}$ avec n variant 2 à 5) ont de faibles poids moléculaires.

Le pourcentage de survie au quatorzième jour pour ces différentes substances est répertorié dans le tableau ci-contre en fonction de la dose administrée, (l'adsorbant étant donné en même temps que le paraquat).

POURCENTAGE DE SURVIE DES RATS

dose ratio PQ / adsorbant	EDS	TDS	BDS	PDS	PVS	PVP
200 : 0	0	0	0	0	0	0
200 : 400	20	50	40	40	90	90
200 : 800	70	90	70	90	90	100
200 : 1200	60	90	90	100	100	100
200 : 1600	70	100	100	100	100	100
200 : 2000	70	90	100	100	100	100

L'efficacité de tous ces adsorbants est très intéressante à partir d'une dose correspondant à 6 fois la dose de paraquat ingéré.

La notion de poids moléculaire est importante : les adsorbants de fort poids moléculaire PVS et PVP ont une efficacité supérieure. PDS qui compte 5 groupements carbone montre la meilleure efficacité parmi les adsorbants de petit poids moléculaire.

De plus, l'efficacité de 5 adsorbants a été évaluée en fonction du délai entre l'administration de l'adsorbant et l'heure d'ingestion du toxique. La dose d'adsorbant administrée est de 2000 mg/kg, soit 10 fois la dose de paraquat ingérée.

POURCENTAGE DE SURVIE DES RATS

délai après ingestion du paraquat (en minutes)	TDS	BDS	PDS	PVS	PVP
0	90	100	100	100	100
10	90	80	90	90	80
20	50	40	50	60	80
30	50	50	50	60	30
60	60	30	40	30	50

L'efficacité du traitement diminue avec le délai d'administration et confirme l'hypothèse que les adsorbants doivent être administrés le plus précocement possible.

VALEURS DE DL 50 (MG/KG)

proportion de paraquat et d'adsorbant	EDS	TDS	BDS	PDS	PVS	PVP
1 : 0	140	140	140	140	140	140
1 : 0.5	216	181	203	214	232	277
1 : 1	216	220	272	280	345	322
1 : 2	259	400	346	300	605	660
1 : 3	250	350	329	411	800	870
1 : 4	300	429	458	430	900	1000

Tous les adsorbants permettent d'élever la DL50 du paraquat, mais l'efficacité des molécules de fort poids moléculaire est supérieure.

Les DL50 sont 4 à 5 fois supérieures à la DL50 du paraquat seul pour PVS et PVP si la dose administrée est au moins deux fois la dose du toxique.

Tous ces composés sont hydrosolubles, de même que GS et DS et n'entraînent pas de ralentissement du transit intestinal chez la souris (199).

BDS et TDS ont un effet adsorbant moins marqué que PVS ou PVP; cependant les alkylsulfonates de faible poids moléculaire BDS et TDS présentent l'intérêt d'atteindre certains organes comme le poumon et de neutraliser une partie des radicaux O₂- produits par le paraquat. Leur action serait donc double, à la fois adsorbante et antioxydante.

Ces molécules peuvent être considérées comme des antidotes prometteurs (199).

GS et DS ne possèdent pas cette action antioxydante, et des études complémentaires sont nécessaires pour expliquer ce phénomène (199).

5 - autres adsorbants

La bentonite est proposée en 1971, mais cette dernière augmente de volume en contact avec l'eau et ne peut pas être donnée en quantité suffisante pour être efficace (74,180).

TANADA et al, en 1991, proposent l'utilisation du chitosan (deacétylated chitin) et du chitin (b -(1-4)- poly- N -acétyl- D- glucosamine) comme antidotes, car ils sont peu toxiques pour l'organisme, biocompatibles et biodégradables (186). L'étude en 1994 de leur capacité en milieu acide montre un effet adsorbant réel, et non une action antidote par échange ionique avec le paraquat (186).

Le sodium polystyrène sulfonate a également été proposé comme traitement adsorbant en 1983 par YAMASHITA. Mais cette résine a pour effet secondaire l'hypokaliémie.

Le polystyrène de sodium et le « sodium sugar sulfate » n'ont pas fait la preuve de leur efficacité clinique (74).

6 - comparaison de l'efficacité des différents adsorbants

DONOVAN avait déclaré en 1983 que l'efficacité du charbon activé est réduite s'il est donné plus d'une heure après l'ingestion du paraquat (74).

SZIDID et CY LEE, en 1996, comparent les effets du charbon activé et de la terre de foulon sur l'absorption orale du paraquat chez le lapin, et évaluent l'importance du délai de l'intoxication pour avoir un effet favorable (74).

D'après cette étude, il n'y a pas de différence d'efficacité thérapeutique si l'administration est réalisée entre 30 minutes et deux heures après l'ingestion du paraquat.

Pour des doses importantes de paraquat, le charbon activé s'est révélé plus efficace que la terre de foulon (74). L'administration de charbon activé ou de terre de foulon diminue la concentration sanguine en paraquat après un délais de 90 minutes. La courbe s'infléchit très nettement après un délai de deux heures. La diminution de la concentration sanguine est de 45 % avec charbon activé et de 50% environ avec terre de foulon.

Globalement le traitement par adsorbants est plus efficace pour des intoxications modérées, le charbon activé a un pouvoir d'absorption plus important dans les 6 premières heures qui suivent son administration; par la suite les deux adsorbants ont une efficacité comparable (74).

En 1987, UKAI évalue l'efficacité du traitement par sodium polystyrène sulfonate par rapport à DS ou GS, et conclue à une activité comparable chez la souris (193).

B - METHODES D'EPURATION DIGESTIVE

1 - lavage gastrique

Cette méthode est préconisée en 1987 par MEREDITH (175).

Le lavage gastrique est recommandé par la conférence de consensus en réanimation et médecine d'urgence (201). Il est utile pour soustraire de l'organisme des quantités même infimes de toxique.

Il doit être réalisé très tôt pour éviter les lésions caustiques de l'estomac (180).

Néanmoins, l'association lavage gastrique et charbon activé n'a pas fait la preuve de sa supériorité sur la seule utilisation du charbon activé (201).

2 - vomissements provoqués

Les vomissements spontanés sont fréquents avec le paraquat seul et on rapporte 95 % de vomissements depuis l'adjonction d'un émétique dans la formulation.

L'inconvénient de cette pratique est de retarder l'administration d'adsorbants (201). Il doit être pratiqué dans l'heure qui suit l'ingestion avec du sirop d'ipéca pour avoir une action d'élimination du toxique. Aucune étude ne permet de faire la preuve de l'efficacité de cette technique.

3 - accélération du transit intestinal

Elle peut être obtenue par ingestion de sorbitol ou par irrigation intestinale continue par une solution de polyéthylène glycol. Le sorbitol est utile pour prévenir la constipation provoquée par le charbon activé administré à doses répétées. Le polyéthylène glycol a des indications exceptionnelles : intoxications vues tardivement, massives, par des produits hautement toxiques et non adsorbables (201).

Il n'existe pas de consensus sur l'utilisation de ces méthodes d'épuration digestive, utilisées isolément ou associées (201).

2 - METHODES D'EPURATION SANGUINE

A - HEMOPERFUSION

L'hémo perfusion est un traitement utilisé fréquemment, même si son efficacité a été remise en cause.

De nombreux travaux concordent dans le fait qu'il faut entreprendre ce traitement très rapidement (133). En effet, au bout de quelques heures d'évolution, seule une petite partie du paraquat est présent dans la circulation sanguine, la majeure partie étant fixé aux tissus (SMITH JG 1988) (180). La fixation irréversible du paraquat dans le tissu pulmonaire débute à la quatrième heure qui suit l'ingestion (180).

Certains auteurs limitent son utilisation à la présence d'une insuffisance rénale, l'hémo perfusion venant dans ce cas assurer une fonction d'élimination du toxique en remplacement du rein (180).

La durée de l'hémo perfusion ainsi que la nécessité de la renouveler sont discutées. Des auteurs suggèrent de pratiquer une hémo perfusion continue ou de la renouveler pour éviter le rebond de concentration de paraquat du au relargage secondaire du toxique en provenance de certains tissus (180,100).

L'hémo perfusion conventionnelle se fait par passage du sang dans des colonnes de charbon (177,133).

Les effets secondaires sont fréquents en rapport avec la chute des plaquettes et de l'hématocrite : CIVD, fibrinolyse (133). Ils sont d'autant plus marqués que la durée du traitement est longue ou que les séances d'hémo perfusion sont renouvelées.

1 - Chez l'animal

Une étude est réalisée, en 1997, chez le porc en raison de la morphologie du rein de cet animal similaire à celle de l'homme (88).

Une hémo perfusion pratiquée deux heures après ingestion de quantités de paraquat létales pour le porc a permis de sauver trois porcs sur quatre sans autre traitement ultérieur. L'hémo perfusion a été pratiquée durant 6 heures, une durée plus longue (8 ou 10 heures) n'a pas modifié le résultat favorablement.

La survie est influencée par le délai entre l'ingestion et le début du traitement et une hémoperfusion débutée sept heures ou plus après ingestion ne prouve pas son efficacité. Ceci peut s'expliquer par le fait que l'excrétion rénale du paraquat chez le porc débute à la septième heure, avec des lésions irréversibles à ce niveau; le paraquat a également gagné le compartiment pulmonaire du porc.

Le taux sanguin de paraquat n'influence pas le résultat donc ce traitement peut être proposé pour des intoxications sévères à la condition que l'hémoperfusion soit débutée avant l'apparition de l'insuffisance rénale.

Une étude chez le chien évalue le pourcentage de réduction de la fixation tissulaire en fonction du délai de l'intoxication, et du type d'hémoperfusion pratiquée (156).

délais en heures entre l'ingestion et début de hémoperfusion	<i>REDUCTION DE LA FIXATION TISSULAIRE EN POURCENTAGE</i>	
	hémoperfusion de 8 heures	hémoperfusion continue de heures
1	30.2	33.3
2	21.9	25.3
3	14.3	17.9
4	8.7	12.4
6	3.7	7.6
8	2.1	5.8
12	0.9	4.5

Les chiens doivent avoir une élimination de 25% au moins de la dose de paraquat administrée pour survivre.

La fixation tissulaire est diminuée de 30 % environ, avec une hémoperfusion si elle est débutée à la première heure qui suit l'ingestion (156).

Des investigations complémentaires chez d'autres espèces animales seraient utiles pour conforter ces résultats.

2 - chez l'homme

En 1994, trois patients sur cinq traités ont survécu après hémoperfusion seule, alors que les doses massives de paraquat absorbées les situaient bien au dessus de la courbe de Proudfoot (188).

Une étude de 1993, sur 40 patients intoxiqués gravement, compare les effets thérapeutiques d'une hémoperfusion conventionnelle durant 10 heures, et d'une hémoperfusion agressive pendant une durée plus longue, les traitements étant instaurés 24 heures après ingestion du paraquat (99).

Les résultats ont montré une augmentation de la durée de vie pour les patients traités par hémoperfusion agressive. Le traitement ayant été instauré pour ces patients tardivement, l'auteur suggère que l'efficacité du traitement serait meilleure s'il était débuté plus précocement.

Il considère également qu'une hémoperfusion continue serait plus efficace qu'une hémoperfusion agressive.

Un autre cas clinique rapporte l'effet bénéfique d'une hémoperfusion conventionnelle pratiquée 4 jours après ingestion de 2 grammes de paraquat (119).

B - HEMODIALYSE

Le maintien d'une élimination rénale est capital pour éliminer le toxique. Le paraquat est éliminé par excrétion tubulaire. Lorsque la fonction rénale est conservée, l'élimination rénale est de 3 à 10 fois plus efficace que l'hémoperfusion (180).

Le recours à l'hémodialyse devient obligatoire lorsque l'insuffisance rénale s'installe. L'hémodialyse est quasi systématique dans les intoxications modérées à sévères.

3 - SUBSTANCES VISANT A INHIBER LA TOXICITE DU PARAQUAT A L'ECHELON CELLULAIRE

Des substances endogènes et exogènes interfèrent avec les différentes phases de la toxicité cellulaire médiée par le paraquat.

A - TRAITEMENT ENZYMATIQUE

1 - généralités

L'administration de différentes enzymes participant au processus d'oxydo-réduction a été réalisée. La SOD et la catalase ne traversent pas les membranes biologiques (64). Leur administration thérapeutique n'a pas permis de constater des effets bénéfiques (160).

Le traitement par GSH s'est avéré inefficace à cause son élimination rapide par le poumon (64).

L'incorporation de ces enzymes dans des liposomes est envisagée pour éviter ces effets secondaires et réduire leur toxicité (64). Les résultats semblent meilleurs si plusieurs antioxydants sont associés dans les liposomes (64).

2 - la déferoxamine

La déferoxamine est un chélateur du fer qui a démontré une action *in vitro* en inhibant la phase 3 du mécanisme pathogénique.

L'administration de déferoxamine (50 mg/kg) 10 minutes avant le paraquat montre clairement une protection contre les lésions pulmonaires. Elle permet également de prévenir l'aggravation secondaire des lésions due à l'activité pro-oxydante de la vitamine C. Cependant, la déferoxamine masque l'action antioxydante de la vitamine C au tout début de l'intoxication (140).

La déferoxamine a été utilisée comme traitement en perfusion IV continue (environ 1.5 mg /kg /24 h) et a démontré une réduction significative de la mortalité des rats. Par contre, délivrée par voie sous cutanée en bolus, elle n'a pas fait la preuve de son efficacité chez le rat (140).

Chez des rats ayant un déficit en vitamine E, elle a également amélioré la survie de ceux ci (180).

B - LES ANTIOXYDANTS ENDOGENES

L'acide ascorbique, la vitamine E, les protéines thiols, la bilirubine et l'urée sont des antioxydants endogènes présents dans le plasma (59).

L'action antioxydante se déroulerait en phase 4.

Les nutriments sembleraient jouer un rôle dans la prévention des intoxications au paraquat, d'après études in vitro sur des préparation de cellules isolées (WATANABE et al 1986) (176).

1 - vitamine E

BLOCK, en 1979, affirme qu'une carence en vitamine E augmente la toxicité du paraquat chez l'animal (176).

Selon HARADA et al en 1991, la vitamine E n'a pas d'effet préventif sur la toxicité du paraquat chez le rat (59).

Chez l'homme, les taux sanguins en vitamine E ne sont pas modifiés au décours d'une intoxication (MINAKATA et al 1995) (59), et son administration thérapeutique n'a pas fait la preuve de son efficacité (180).

2 - vitamine C

L'acide ascorbique semble être le meilleur antioxydant pour lutter contre le processus dégénératif lié au stress oxydatif. Son rôle est d'empêcher la formation de radicaux oxygène (théorie de BUS) (59).

a - effet anti oxydant

Du paraquat a été administré à des rats normaux (NO) et à des rats incapables de synthétiser l'acide ascorbique (OD) car ils ne possédaient pas la gulonolactone oxydase. Une corrélation a été établie entre les symptômes présentés par les rats et le taux de paraquat administré. On observe une majoration de ces symptômes qui apparaissent pour des doses très faibles et plus précocement chez les rats OD (140).

b - effet pro-oxydant

La vitamine C peut agir comme pro-oxydant en présence d'ions métalliques libres en accélérant la réaction de FENTON (140).

La vitamine C administrée 10 minutes avant le paraquat protège le rat de lésions pulmonaires en limitant la formation de radicaux libres. Par contre, si elle est administrée plus tardivement (1 heure après), elle augmente la formation d'ions métalliques et donc accélère la formation de radicaux OH - jouant un rôle pro-oxydant.

L'effet antioxydant de la vitamine C s'observe quand elle est administrée avant l'intoxication et lorsque les ions métal sont éliminés par la déferoxamine. Par contre, quand le processus de destruction cellulaire est amorcé, libérant des ions métal, la vitamine C accélère la dégradation des cellules.

C - LES ACIDES GRAS

Le concept de ce traitement se base sur l'inhibition de la peroxydation lipidique en phase 4 du mécanisme pathogénique.

Des essais thérapeutiques nombreux ont été réalisés chez l'animal par administration IM ou IV de lipides saturés et insaturés (présence de doubles liaisons).

Ainsi, d'après l'observation de FREEMAN et al en 1983, in vitro les lésions d'oxydation de cellules endothéliales en présence de paraquat sont évitées par un traitement lipidique (175).

En fait, il semblerait que l'administration d'acides gras saturés apporte un effet protecteur pour la cellule par modification du rapport acides gras saturés / acides gras insaturés (175).

Selon la théorie de HORTON de 1987, la baisse du pourcentage en acides gras polyinsaturés diminue la susceptibilité des membranes au stress oxydatif (176).

Cependant, d'après l'étude de FRITZ et NELSON l'injection de trois acides gras saturés ou insaturés isolément n'apporte pas d'effet bénéfique :

- acide linoléique (polyinsaturé 2 doubles liaisons), gamma linoléique (3 doubles liaisons), et acide linoléique (acide gras saturé) (176).

Les lysophosphatides auxquels appartient la lysocéthine semblent être des médiateurs au stress oxydatif (étude de DUANE et al de 1991) (176).

L'administration de phospholipase A2 étudiée en 1987 par VAN HUIJK et al n'a pas démontré d'effet thérapeutique. L'hypothèse est que cette enzyme n'est pas transportée à une concentration suffisante au niveau de la cellule.

L'huile de maïs contenant pourtant des acides gras insaturés n'a pas d'effet bénéfique sur l'intoxication au paraquat et cette constatation n'a pas pu être expliquée.

Le rôle thérapeutique de l'acide oléique, de l'huile de poisson et de certaines huiles végétales a été étudié.

1 - acide oléique

FRITZ et NELSON, en 1994, démontrent qu'une injection de 20 µl de cet acide gras monoinsaturé en intra-musculaire réduit la mortalité de 95 % à 60 % chez la souris après administration orale d'une dose létale de 300 mg/kg de paraquat (176).

RUCH et al ont montré, en 1989, sur culture d'hépatocytes, que les cellules les plus résistantes à H₂O₂ avaient une concentration supérieure en acide oléique et une baisse de la teneur en acides gras polyinsaturés (176).

TAKASA et al, en 1988, montrent que l'acide oléique inhibe la libération d'histamine par les mastocytes (175).

La voie d'administration de l'acide oléique est importante (175).

- L'injection par voie IV proposée par GEMER et al en 1979 est sans effet thérapeutique. Ceci semble lié aux effets hypertensifs des métabolites de l'acide arachidonique exposés par SCHREIBER en 1991 (176).

- Par voie IM la diffusion dans l'organisme est plus lente et permet d'éviter deux phénomènes : le pic de concentration sanguine et la compétition d'absorption avec les acides gras absorbés oralement.

Les acides gras mono-insaturés exerceraient leur action antioxydante par le biais de la chélation des ions fer (BALASUBRAMANIAN et al 1989).

2 - huile de poisson

L'effet thérapeutique est comparable à celui de l'acide oléique et semblerait provenir des acides eicosapentaénoïque et docosahexaénoïque présents dans l'huile de poisson (176). Ces acides gras inhiberaient la formation d'acide arachidonique qui participe par ailleurs au processus inflammatoire.

3 - huile végétale

L'administration par voie IM de 40 μ l d'huile de maïs a diminué de 50 % la mortalité des souris intoxiquées avec une dose létale de paraquat. Des résultats identiques sont observés avec l'huile de soja (176).

Les acides gras possédant une activité thérapeutique n'ont pas été isolés dans les différentes huiles. Une modification de la concentration en vitamine E des huiles ne modifie pas l'effet thérapeutique (176).

D - THERAPEUTIQUES MEDICAMENTEUSES

1 - clofibrate

Il augmente l'activité de la catalase et cet effet est particulièrement constaté au niveau du foie (180).

Le clofibrate en prétraitement protège les hépatocytes *in vivo* et *in vitro* contre la cytotoxicité du paraquat. Les cellules traitées au clofibrate ont une résistance accrue au stress oxydatif (49). Cependant, ce traitement n'améliore pas le pronostic de l'intoxication (180).

2 - corticostéroïdes

Ce traitement a été très tôt envisagé pour réduire les phénomènes inflammatoires cellulaires et permettrait de limiter la fibrose pulmonaire.

Les conséquences pulmonaires de son administration ont été étudiées (172). Il semble que ce traitement, à un stade de production importante de radicaux libres, aggrave les lésions pulmonaires existantes.

Les corticostéroïdes augmentent le taux de surfactant dans l'alvéole chez le nouveau né et accélèrent la maturation des cellules pulmonaires.

3 - phénobarbital

Chez la souris il permet de diminuer la toxicité du paraquat par inhibition de la toxicité mitochondriale (53).

4 - immunosuppresseurs

La cyclophosphamide est activée par les enzymes des microsomes. Son administration n'entraîne pas d'effets secondaires (179).

Une étude en Angleterre sur 87 patients durant 6 ans dénombre 33 cas d'intoxications modérées à sévères (179).

- 16 patients sont traités par l'association cyclophosphamide (1 gramme par jour IV pendant 2 jours) et méthylprednisolone (1 gramme par jour durant 3 jours). Douze d'entre eux ont survécu.

- En comparaison, seulement 5 patients sur 17 ont survécu avec une thérapeutique classique (non détaillée).

Le cas clinique d'un patient immunodéprimé présente un grand intérêt. Ce patient a ingéré 300 ml d'une solution diluée à 20 %, tous les index prédictifs biologiques et cliniques prévoient le décès du malade. Cependant, au douzième jour, la fonction rénale se normalise, les gaz du sang sont corrects et les lésions érosives du tractus oesophagien cicatrisent.

Le traitement a associé lavage gastrique, adsorbants et corticothérapie débutés 45 minutes après ingestion. En fait, la survie semble être expliquée par l'immunodépression conférée par la séropositivité du malade (92).

5 - antimétabolites

L'adryamicine et la mitomycine C exercent des effets toxiques cellulaires lorsqu'elles se transforment en radicaux libres (3).

La NADPH-cytochrome P 450 réductase participe à l'activation de ces drogues anticancéreuses avec pour conséquence la destruction de la cellule par lésions de l'ADN (3).

Aux vues de cette étude, ces substances n'ont pas d'intérêt thérapeutique dans le cadre des intoxications au paraquat.

6 - ambroxol

Cette substance est un expectorant utilisé comme adjuvant dans les syndromes bronchiques obstructifs chroniques. Elle augmente la production de surfactant par les pneumocytes type 2 et accélère la maturation pulmonaire fœtale.

Une étude chez le rat a montré son rôle protecteur avec une amélioration de la survie. Mais ces résultats n'ont pas pu être confirmés par une étude ultérieure qui ne met pas en évidence de protection respiratoire. De plus, l'ambroxol inhiberait la formation de H₂O₂, mais resterait sans effet sur la peroxydation lipidique au niveau du foie. L'ambroxol administré isolément agit comme pro-oxydant (104).

7 - chlorpromazine

Cette substance a montré des effets bénéfiques chez le rat à une certaine dose. Elle permet, en théorie, de diminuer la fixation du paraquat dans le poumon. Une étude chez le chien n'a pas pu mettre en évidence de bénéfice thérapeutique (182).

E - SUBSTANCES INTERFERANT AVEC LE TAUX DE GLUTATHION

Il a été reporté que le paraquat diminue de façon significative les concentrations de glutathion réduit à l'intérieur des cellules du foie et du poumon (193).

Le glutathion a la capacité de prévenir les lésions des cellules alvéolaires de type 2 chez des lapins (187).

1 - sulfite et thiosulfite

Le sulfite est utilisé habituellement comme agent anti-microbien et anti-infectieux, ou comme conservateur alimentaire. Il est produit par la fermentation du vin ou de la bière et est potentiellement allergisant chez l'homme.

Le thiosulfate est utilisé comme antidote contre la toxicité du cyanide et produit peu d'effets toxiques chez l'homme et l'animal.

Les deux produits sulfite et thiosulfite sont produits comme intermédiaires métaboliques de l'acide amino-cystéique, une des étapes de la formation du glutathion.

Sulfite et thiosulfite maintiennent le taux de glutathion réduit dans la cellule. Ils semblent agir en inhibant de façon directe ou indirecte la formation de O_2^- par leur activité rédox et non par leurs propriétés nucléophiles.

Chez la souris l'administration de sulfite et thiosulfite pendant 3 jours augmente la DL50 et évite la perte de poids due au paraquat. Il n'est pas observé de baisse de glutathion réduit au niveau du foie (193).

De plus, SUN et al ont rapporté que le sulfite diminue la toxicité du diquat au niveau des hépatocytes incubés à 37 degrés, et ont également suggéré que la déplétion en glutathion induite par le paraquat sur des hépatocytes isolés était abolie par ce traitement (193).

La première hypothèse est que sulfite et thiosulfite rentrent en compétition avec le glutathion réduit pour la réaction avec O_2^- , H_2O_2 et OH^- .

La seconde est que le sulfite peut réagir directement avec le glutathion oxydé pour donner du glutathion réduit.

Le thiosulfite, quant à lui, en libérant du sulfite, agirait indirectement sur la formation de glutathion réduit.

Thiosulfite et sulfite sembleraient agir sur les mêmes sites que le paraquat comme antagonistes au niveau du foie et du poumon. Ils pourraient être utilisés comme antidote dans le traitement humain mais ceci nécessite des essais cliniques complémentaires.

Chez l'homme, le traitement par thiosulfate de sodium a été entrepris 36 heures après ingestion de 15 ml d'une solution de paraquat à 24 % avec succès. Le traitement a été administré à la dose de 20 grammes par jour durant 22 jours. Malgré la survenue d'un emphysème médiastinal, la fonction pulmonaire est conservée. La mise en place d'une ventilation assistée a pu être évitée, les lésions de fibrose pulmonaire étant très modérées. Après un an d'évolution il persiste de petites lésions de fibrose (187).

2 - N acétylcysteine

Cette substance protège les cellules alvéolaires de type 2 contre la cytotoxicité du paraquat. Elle augmenterait la résistance de ces cellules en augmentant le taux de glutathion (135). Elle permet de réduire la sécrétion de leukotriène B4 par les macrophages et les cellules alvéolaires de type 2 (le leukotriène B4 est un marqueur de l'inflammation cellulaire) (81).

3 - caroténoïdes

Certains caroténoïdes ont un rôle préventif antioxydant contre les radicaux libres.

Le béta-carotène montre une action protectrice, *in vitro*, sur culture de cellules d'embryon de poulet mise en évidence par une conservation du taux de glutathion dans la cellule (69). L'insolubilité très importante de ce composé le rend difficilement utilisable en urgences (64).

Le cocretin est un médicament chinois provenant de la plante *gardenia jasminoides* utilisé pour ses propriétés anti-inflammatoires (157). Son action protectrice a été démontrée sur des hépatocytes de rat en culture. Le cocretin permet de détruire les radicaux O_2^- .

4 - mélatonine

L'effet protecteur de cette substance sécrétée par la glande pinéale contre le stress oxydatif a été examiné *in vivo* et *in vitro*.

Des auteurs montrent que la mélatonine détruit les radicaux OH^- , O_2^- , stimule la sécrétion de glutathion peroxydase et protège l'ADN des lésions occasionnées par les radiations ionisantes (133).

La capacité de la mélatonine à détruire les radicaux libres a été évaluée chez le rat (63). Des doses de 5 mg/kg ont été administrées 14 heures après intoxication au paraquat. La mortalité des rats est abaissée durant les 24 premières heures et confirme l'activité antioxydante de la mélatonine. Pour les rats traités, les décès sont survenus plus tardivement par fibrose pulmonaire, et non par défaillance multiviscérale. Le traitement permettrait donc d'améliorer la survie en protégeant le foie et le poumon.

F - TRAITEMENT ANTIGENIQUE

La neutralisation immunologique d'un toxique est potentiellement la procédure de détoxification la plus efficace (113).

Un antigène spécifique pour le paraquat permettrait de capturer l'herbicide et éviterait sa fixation pulmonaire sur les cellules alvéolaires de type 2 (97).

Une chaîne antigénique a été synthétisée pour évaluer sa capacité à fixer le paraquat. Elle se présente sous forme insoluble et a peu d'affinité pour la liaison avec le paraquat (107). Une forme antigénique qui permettrait une action en milieu hydrique est à l'étude actuellement.

Une autre étude montre une fixation linéaire du paraquat sur un Ag spécifique, *in vitro*, sur culture de cellules alvéolaire de type 2, durant 40 minutes. Après ce délai, la fixation du paraquat est inhibée significativement par les IgG. L'accumulation de l'herbicide est stoppée (durant 40 minutes) si le taux d'Ag est supérieur au taux de paraquat.

Les études chez le rat ont montré des taux sanguins de paraquat supérieurs chez les rats traités par antigène. Ceci peut signifier que la fixation tissulaire pulmonaire est diminuée; cependant les concentrations pulmonaires n'étaient pas réduites significativement. Les auteurs concluent que le ratio entre l'Ag et le paraquat ne permet pas de fixer le toxique en quantité suffisante.

En effet, pour une personne de 70 kg ayant ingéré 30 mg/kg de paraquat, il faut apporter 112 grammes d'Ag. La question de la tolérance de ces doses massives se pose même si des doses de 30 grammes d'IgG peuvent être quotidiennement délivrées dans certaines pathologies auto-immunes sans effets secondaires (97).

G - COMPARAISON DE L'EFFET THERAPEUTIQUE

Après administration d'une dose létale de paraquat à des souris, elles ont reçu un traitement par l'une des quatre substances. Les pourcentages de décès cumulés sont comparés dans ce tableau (162).

La R-erdostéine a des propriétés antioxydantes.

traitement	dose en mg/kg	POURCENTAGES CUMULES DE DECES							
		0-12	0-14	0-36	0-48	0-60	0-72	0-96	0-144
R-erdostéine	400	0	10	40	60	80	90	100	100
N-acétylcystéine	261	0	10	30	40	60	80	80	100
glutathion	1000	0	20	40	60	80	80	100	100
vitamine C	1144	0	20	50	40	60	80	80	100

La survie des souris est améliorée, mais aucun de ces traitements ne permet de sauver l'animal. L'efficacité est comparable pour les différentes substances.

4 - THERAPEUTIQUE DES COMPLICATIONS PULMONAIRES

Le syndrome de détresse respiratoire associé : hypoxie, hypocapnie, vasoconstriction des artères pulmonaires, occlusion des microvaisseaux, shunts intra pulmonaires et HTAP (hypertension artérielle pulmonaire).

A - THERAPEUTIQUES

1 - prostacyclines

L'utilisation de prostacyclines IV (vasodilatateur) est préconisée pour diminuer l'hypertension pulmonaire, mais elle s'accompagne d'une majoration du shunt pulmonaire droit et d'une diminution de la PAO_2 (175).

2 - hypoxie

Une relative hypoxie a démontré in vitro un effet protecteur sur le poumon mais aucune preuve de l'efficacité ne pourrait être établie in vivo (180).

B- VENTILATION ASSISTEE

La mise en place d'une ventilation assistée peut s'avérer nécessaire en cas de détresse respiratoire. Mais elle ne sera envisagée qu'en cas de nécessité impérative, en adaptant les paramètres de ventilation pour éviter au maximum l'aggravation des lésions pulmonaires.

1 - pression de ventilation

Il est recommandé de ventiler le patient avec un régime de pression bas (inférieur à 30 cm d' H_2O). La compliance pulmonaire est diminuée et les barotraumatismes sont une complication fréquente de la ventilation (180).

Le passage de l'air hors de l'alvéole pulmonaire est possible lorsque la membrane cytoplasmique est altérée par le paraquat.

Les pressions positives sont à éviter car elles créent une pression dans les alvéoles pulmonaires partiellement endommagées, et contribuent à la rupture de ces dernières, et à la création un emphysème interstitiel pulmonaire (EIP) (110).

L'EIP est une cause de pneumothorax, d'emphysème sous cutané et de pneumomédiastin (48,110). Il est mis en évidence dans l'espace périvasculaire et péribronchial par tomographies numérisées (110).

2 - concentration en O₂

La concentration en O₂ de l'air administré est importante. Il a été démontré in vitro sur des pneumocytes type 2 que l'augmentation de la concentration en O₂ accroît la toxicité du paraquat (89).

L'hyperoxie conduit à la formation de radicaux O₂⁻. Ceux-ci ajoutent une toxicité pulmonaire aux radicaux provenant du métabolisme du paraquat et accélèrent les dégradations cellulaires (89).

BOVERIS et CHANCE, en 1973, établissent les bases biochimiques des lésions provoquées par O₂. Ils montrent que des mitochondries exposées à une hyperoxie et à de l'O₂ hyperbare augmentent leur production d'H₂O₂ (172). En 1978, il est démontré que les mitochondries synthétisent O₂⁻ à partir de H₂O₂.

Les pneumocytes type 1 et 2, les cellules endothéliales sont endommagées par l'augmentation de la concentration en O₂. Les cellules endothéliales semblent être les plus vulnérables.

La ventilation doit délivrer la FIO₂ la plus basse qui permet d'obtenir une PaO₂ satisfaisante (180).

3 - expérience de ventilation unilatérale

Une atélectasie pulmonaire partielle a été réalisée chez des rats. La déprivation en O₂ d'un poumon a permis de prévenir les lésions de fibrose pulmonaire (180).

Des colles biologiques peuvent être utilisées pour réaliser une atélectasie réversible et temporaire d'un poumon. Une intubation sélective d'un poumon a également été proposée. Ceci est conditionné par la fonction ventilatoire du patient et demeure expérimental.

C - ROLE DU NO

Son mode d'action est complexe et semble corrélé à sa concentration, au type de cellule qui le synthétise et à son état d'oxydoréduction.

Le NO est un médiateur cellulaire présent dans le cerveau et les vaisseaux utilisé pour le traitement de l'hypertension artérielle pulmonaire.

Administré après ischémie cérébrale, il montre des effets positifs en induisant une vasodilatation, et donc en rétablissant la vascularisation des zones lésées.

Il est proposé dans le traitement des intoxications au paraquat pour la réduction des shunts intrapulmonaire lorsque la fibrose pulmonaire est constituée (175,103).

Produit en quantité importante par l'organisme, dans les premières phases de l'intoxication, il n'agirait plus comme neuromédiateur mais participerait à la destruction de la cellule par formation de substances oxydantes (96).

1 - mécanisme de la synthèse de NO endogène

La Larginine produit du NO sous l'action de la NO synthétase (175,96).

Dans l'organisme, deux types de NO synthétase existent :

- l'une dépend de Ca^{++} et participe à la formation du NO sur de courtes périodes en réponse à une stimulation.
- l'autre indépendante de Ca^{++} est activée par les cytokines dans les macrophage et les cellules endothéliales.

En présence de paraquat, la NO synthétase dépendante de Ca^{++} serait activée.

2 - rôle pro oxydant du NO

NO et superoxyde sont des radicaux libres qui semblent être responsables de lésions des cellules endothéliales cérébrales. La capacité pour ces deux agents de se combiner peut soit accroître soit diminuer la toxicité des radicaux superoxyde.

Des niveaux élevés de superoxyde peuvent se combiner au NO pour former un produit hautement toxique : le peroxynitrite. La toxicité du paraquat pourrait également être en partie inhibée par blocage de la synthèse endogène du NO. L'anion superoxyde aggrave les lésions ischémiques (YANG et al 1994). Par contre, le rôle du NO semble dépendre du type de cellule qui le synthétise (HUANG et al 1994) et de son état d'oxydation (LIPTON et al 1993).

En fait, la forme oxydée du NO (ion nitrosonium) peut protéger les neurones de la toxicité des ions superoxydes alors que la forme réduite NO est neurotoxique (109).

Sur le poumon du porc de Guinée isolé, on observe après intoxication au paraquat une production accrue de NO (96).

La production de NO endogène est en partie responsable des lésions de fibrose pulmonaire (103). Le nitric oxyde se combine avec l'anion superoxyde pour donner l'anion peroxynitrite qui est un puissant oxydant. Ce dernier se décompose à son tour en OH⁻ et en dioxyde de nitrogène (109,96,103).

3 - action thérapeutique du NO

L'administration de faibles doses de NO à des patients présentant des lésions de fibrose et des lésions extensives du lit vasculaire améliore la saturation artérielle en O₂ (103,175). A faibles concentrations, le NO reste stable; il inhibe la formation d'anions superoxyde et de paraquat oxydé (BECKMANN 1992) (175).

On observe une diminution de la pression artérielle pulmonaire et une amélioration des échanges gazeux. L'action vasodilatatrice du NO n'est pas observée (175 ,103).

Le NO est délivré dans le circuit du respirateur à débit constant et faible dose (25 ppm environ). L'amélioration de la SAO₂ est très rapide (15 minutes) mais est également réversible dès l'arrêt du NO.

Une patiente, par exemple, sous ventilation assistée avait une PaO₂ inférieure à 50 mm de Hg. La ventilation sous NO a permis en 15 minutes d'obtenir une PaO₂ à 125 mm de Hg. L'arrêt temporaire du NO pour permettre le changement du container de nitrogène s'accompagnait d'un retour de la PaO₂ à son niveau initial (175).

Le NO permet une stabilisation de la fonction ventilatoire mais n'évite pas l'extension des lésions pulmonaire (175,103). Le décès par défaillance respiratoire n'a pas pu être évité pour les exemples retrouvés dans la littérature.

D - GREFFE PULMONAIRE

Elle représente la dernière possibilité thérapeutique pour les fibroses massives avec détresse respiratoire irréversible.

Le cas clinique d'une transplantation réussie est rapporté en 1997. Un jeune homme de 17 ans est hospitalisé 2 jours après ingestion d'une quantité indéterminée de paraquat et ventilé le cinquième jour. Le traitement par NO, N-acétylcystéine, α tocophérol, hémodialyse est entrepris. La fonction rénale se normalise progressivement et les taux sanguins de paraquat sont négativés, mais le paraquat reste présent au niveau du muscle et du poumon 60 jours après ingestion.

La transplantation pulmonaire gauche est réalisée au 44 ième jour et la fibrose du poumon greffé n'a pas été observée (136). Les auteurs suggèrent de pratiquer une greffe pulmonaire tardivement après négativation de la paraquatémie et lorsque la fonction rénale est rétablie.

CONCLUSIONS

Ce travail s'est efforcé de réunir l'ensemble des données actuelles concernant l'intoxication au paraquat.

Cet herbicide de contact, peu onéreux, est très largement utilisé pour le desherbage des plantations et champs, dans plus de 130 pays dans le monde.

Les intoxications aux pesticides comptent trois millions de cas par an et sont responsables de 220 000 décès annuels.

La nécessité d'une prévention a été comprise par certains pays qui ont organisé un suivi spécifique pour les intoxications professionnelles; elle mérite d'être renforcée et généralisée.

En France, on estime à 60 le nombre de cas par an. L'ingestion en général intentionnelle d'une gorgée d'une solution commerciale donne un tableau d'intoxication systémique grave. Là encore, la prévention est nécessaire. Depuis deux ans, la vente de cet herbicide est contrôlée et nous pourrions juger dans quelques années du bénéfice de cette mesure.

La détection du paraquat, dans les urines ou le plasma, fait appel à de nombreuses méthodes de mesure. Le choix de l'une d'entre elles sera effectué en fonction de la précision attendue des résultats, du délai nécessaire à la détermination et des équipements dont dispose l'hôpital d'accueil du patient.

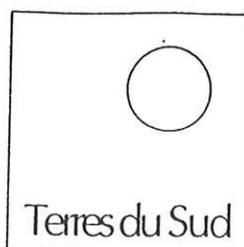
Les index pronostiques biologiques et cliniques permettent, à l'aide de différents paramètres, d'évaluer la gravité de l'intoxication et de faire le choix d'un type de traitement.

La survie du patient est conditionnée par la sévérité du tableau clinique associant, pour les formes graves d'intoxication, une fibrose pulmonaire irréversible, une tubulopathie aigue conduisant à l'insuffisance rénale et des ulcérations du tractus gastro-oesophagien. Les intoxications systémiques par contacts cutanés répétés ou prolongés avec une formulation diluée du paraquat sont fréquentes. La question de la génotoxicité du paraquat est également posée.

Traitements adsorbants et hemoperfusion sont communément pratiqués. La thérapie antigénique permettrait de neutraliser le paraquat dès son ingestion, évitant ainsi les complications pulmonaires, rénales et digestives. De nombreuses substances sont à l'étude et leur administration donne des résultats encourageants chez l'animal.

Enfin, la connaissance des mécanismes du stress oxydatif peut nous permettre d'apporter des solutions thérapeutiques dans le cadre des intoxications au paraquat, mais aussi d'appréhender le traitement de nombreuses pathologies pour lesquelles l'oxydation cellulaire conditionne le devenir des patients.

ANNEXES



LA RÉGLEMENTATION PHYTOSANITAIRE

CODE DE LA SANTÉ PUBLIQUE

- « Quiconque détient une ou plusieurs substances ou préparations dangereuses classées comme **très toxiques (T+)**, **toxiques (T)**, **cancérogènes**, **tératogènes** ou **mutagènes (Xn R40 R62 R63)**, soit en vue de leur mise sur le marché, soit en vue de leur emploi, doit les placer dans des armoires fermées à clé ou dans des locaux où n'ont pas librement accès les personnes étrangères à l'établissement. En aucun cas, il ne doit être introduit, dans les armoires et locaux, des produits destinés à l'alimentation de l'homme ou des animaux. »

- Le commerce des spécialités **très toxiques (T+)** et **toxiques (T)** doit respecter les obligations suivantes :

- Les spécialités ne peuvent être délivrées qu'à des **acquéreurs âgés d'au moins 18 ans** qui doivent justifier de leur identité auprès des vendeurs.

La profession de l'acheteur doit impliquer l'emploi des toxiques demandées, sinon celui-ci doit déclarer l'usage qu'il entend faire de ces substances.

- **Chaque vente doit être inscrite sur un registre spécial** côté et paraphé par le Maire ou le Commissaire de Police ; l'inscription doit préciser le nom et la qualité des substances vendues, la date de la vente ainsi que les nom, profession et adresse de l'acheteur.

Par dérogation, les ventes peuvent ne pas faire l'objet d'un enregistrement dès lors que les factures commerciales permettent de retrouver trace de la vente avec ses références.

L'enregistrement ou les factures sont conservées pendant dix ans.

ANNEXE 2

SOPRA

GRAMOXONE®

SOULEVEZ ICI

PLUS

**DÉSHÉRBANT
DE CONTACT
non sélectif**

CE PRODUIT EST RÉSERVÉ UNIQUEMENT À UN USAGE PROFESSIONNEL
ATTENTION PRODUIT CLASSÉ T:
AVANT TOUTE UTILISATION, LIRE LES PRÉCAUTIONS D'EMPLOI.

100 grammes/litre (ou 9,1 pour cent) de paraquat
+50 grammes/litre (ou 4,6 pour cent) de diquat.

Autorisation de vente N° 8700171.

désherbage toutes cultures : 4 l/ha - destruction rejets vigne : 1,4 l/hl
arbres fruitiers, vigne, pépinières, forêt : 6 l/ha - luzerne : 5 l/ha.

SOPRA

GRAMOXONE®

PLUS

**DÉSHÉRBANT
DE CONTACT
non sélectif**

ATTENTION PRODUIT TOXIQUE
AVANT TOUTE UTILISATION, LIRE LES PRÉCAUTIONS D'EMPLOI.

100 grammes/litre (ou 9,1 pour cent) de paraquat
+ 50 grammes/litre (ou 4,6 pour cent) de diquat.
Autorisation de vente N° 8700171 - Désherbage
toutes cultures : 4 l/ha - Arbres fruitiers, vigne,
pépinières, forêt : 6 l/ha - Luzerne : 5 l/ha -
Destruction rejets vigne : 1,4 l/hl.



XFA090

Importe de
Grande-
Bretagne

e 2 litres

T-Toxique

ANNEXE 3

GRAMOXONE PLUS**DÉSHERBANT DE CONTACT, NON SÉLECTIF****SOULEVEZ ICI** 

PULVERISER SUR LES MAUVAISES HERBES LEVEES AU MOMENT DU TRAITEMENT. NE PAS TOUCHER LES PARTIES VERTES DES PLANTES CULTIVÉES

RECOMMANDATIONS GÉNÉRALES

Après avoir vidé le contenu du bidon dans le pulvérisateur, bien rincer le bidon à jet sous faible pression, en évitant toute projection. Ne pas utiliser à forte concentration (sauf à l'aide d'un matériel spécialement conçu pour déposer le produit sur un végétal sans émission de projections), diluer la dose de spécialité indiquée dans au moins 150 litres d'eau par hectare traité (quantité minimum réglementaire). Attention aux cultures voisines. Utiliser un pulvérisateur équipé de buses à fentes. Faire fonctionner le pulvérisateur sous faible pression, inférieure à 1 bar, de manière à éviter la formation de trop fines gouttes. Bien mouiller la végétation à détruire en tenant compte de son volume et de la finesse de la pulvérisation. Rincer soigneusement le pulvérisateur après emploi. L'épandage aérien est interdit. En raison de la sensibilité particulière du lièvre, ne pratiquer le traitement après une pluie que lorsque la végétation sera ressuyée. Pour obtenir un effet répulsif sur lièvres, ajouter 20 kg/ha de sulfate d'ammoniaque.

PRÉCAUTIONS

Toxique par contact avec la peau, par ingestion et par inhalation. Irritant pour les yeux et la peau.
Avant l'emploi : Conserver sous clé et hors de portée des enfants, dans l'emballage d'origine. Conserver dans un endroit frais et bien ventilé. Conserver à l'écart des aliments et boissons y compris ceux pour animaux.
Au cours de l'emploi : Porter un vêtement de protection approprié, des gants et un appareil de protection des yeux, du visage. Ne pas respirer les vapeurs (le port du masque est recommandé). Éviter le contact avec la peau et les yeux. Ne pas manger, boire et fumer pendant l'utili-

sation. Se laver les mains et si possible prendre une douche avant de manger, boire ou fumer. Après contact avec la peau, se laver immédiatement et abondamment avec de l'eau. En cas d'accident ou de malaise consulter immédiatement un médecin (lui montrer l'étiquette). En cas d'ingestion accidentelle, faire vomir seulement si la victime est consciente en chatouillant la base de la langue ou de la lèvre, après ingestion d'eau pure, et l'acheminer vers l'hôpital le plus proche (montrer l'étiquette).

Après l'emploi : Prendre toutes les précautions nécessaires pour que l'élimination des emballages ne constitue pas un risque de contamination du sol et des eaux superficielles ou souterraines. Conserver les restes non utilisés dans les emballages d'origine, dans un local frais et bien ventilé, sous clé et hors de portée des enfants, en vue d'une réutilisation ultérieure ou d'une élimination conforme à la législation en vigueur. Interdire l'accès de la zone traitée au bétail et aux animaux domestiques pendant un délai d'au moins 24 heures après les opérations.

EMBALLAGE

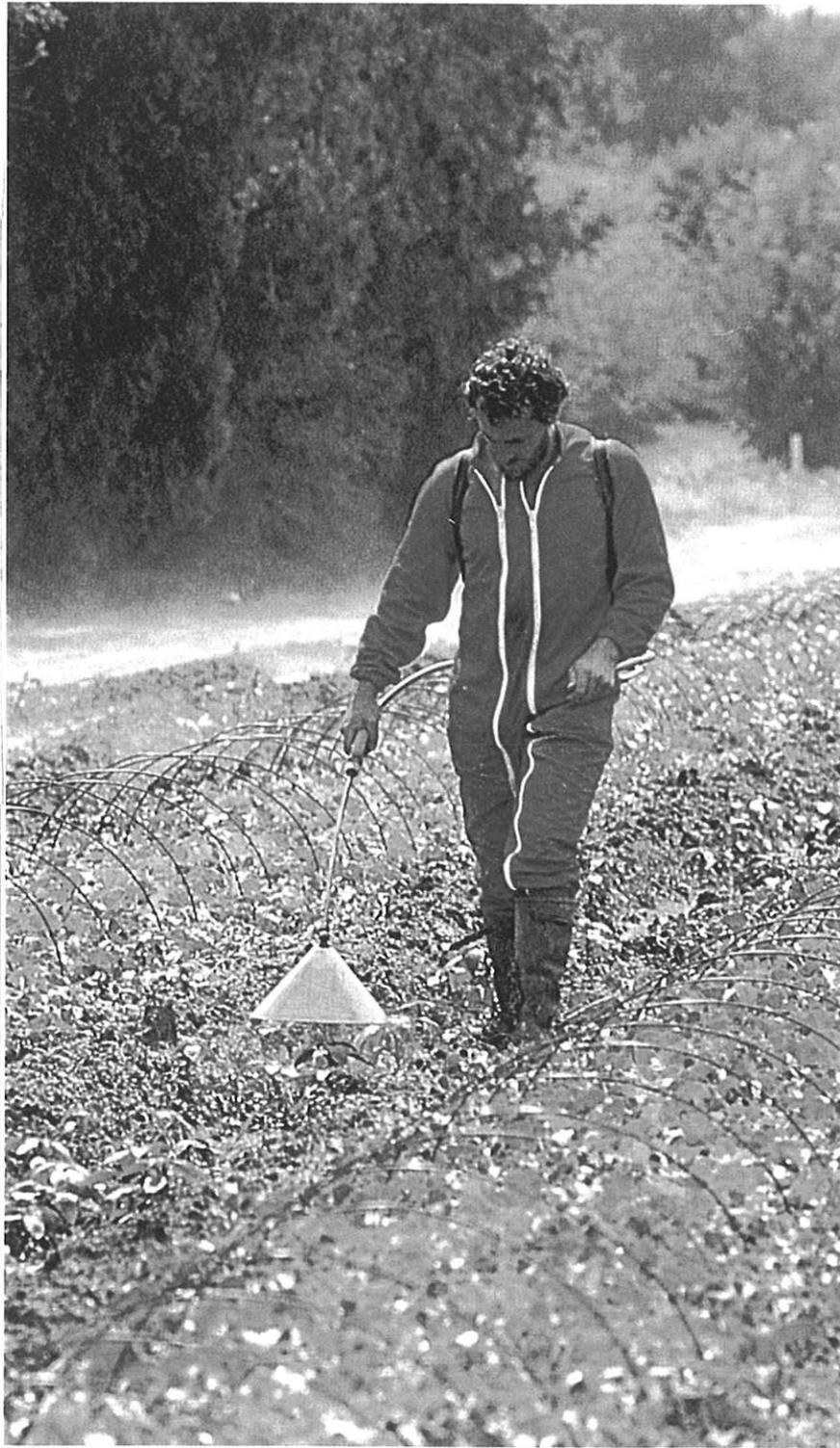
- Bien rincer. Percer pour rendre inutilisable
- Si le volume de vos déchets d'emballages est inférieur ou égal à 1100 litres/semaine, mettre à disposition des services de collecte des ordures ménagères.
- S'il est supérieur à 1100 litres/semaine, trier et valoriser en recourant à un service de collecte spécifique.

La Fiche de Données de Sécurité peut être consultée gratuitement sur minitel
 Numéro Vert: 36 058 058.

**T-Toxique****SOPRA**

FRANCE 710118/2

ANNEXE 4



BIBLIOGRAPHIE

1. HECTOR R. WONG, MARNIE RYAN, SARAH GEBB, AND JONATHAN R. WISPE
SELECTIVE AND TRANSIENT IN VITRO EFFECTS ON ALVEOLAR TYPE II CELL GENE EXPRESSION
THE AMERICAN PHYSIOLOGICAL SOCIETY, 1998. P. 132-138
2. CHAN BS . LAZZARO VA .SEALE JP. DUGGIN GG
TRANSPORT OF PARAQUAT IN A RENAL EPITHELIAL CELL LINE LLC-PK1
THE JOURNAL OF PHARMACOLOGY AND EXPERIMENTAL THERAPEUTICS, 1996, 279 (2),
P. 625-631
3. AKIKO O. SAWAMURA, TOSHIFUMI AOYAMA, KOJI TAMKOSHI
TRANSFECTION OF HUMAN CYTOCHROME P-450 REDUCTASE CDNA AND ITS EFFECT ON THE
SENSITIVITY OF TOXINS
ONCOLOGY, 1996, 53, P. 406-411
4. MICHAEL J. KELNER, RICHARD BAGNELL, MARK MONTOYA, LEITA ESTES, SLAVOMIR F. UGLIK,
AND PETER CERUTTI
TRANSFECTION WITH HUMAN COPPER-ZINC SUPEROXIDE DISMUTASE INDUCES BIDIRECTIONAL
ALTERATIONS IN OTHER ANTIOXIDANT ENZYMES, PROTEINS, GROWTH FACTOR RESPONSE, AND
PARAQUAT RESISTANCE
FREE RADICAL BIOLOGYN AND MEDICINE, 1995, 18-MAR, P. 497-506
5. CARLA CUTHBERT, ZHIWEI WANG, XIA ZHANG AND SHUI-PANG TAM
REGULATION OF HUMAN APOLIPOPROTEIN A-I EXPRESSION BY GRAMOXONE
THE JOURNAL OF BIOLOGICAL CHEMISTRY, 1997,272 (23), P. 14954-14960
6. G. WRIGHT, V. REICHENBECHER, T. GREEN, G. L. WRIGHT AND S. WANG
PARAQUAT INHIBITS THE PROCESSING OF HUMAN MANGANESE-DEPENDENT SUPEROXIDE
DIMUTASE BY SF-9 INSECT CELL MITOCHONDRIA
EXPERIMENTAL CELL RESEARCH, 1997, 234, P. 78-84
7. JORGE MEMBRILLO-HERNANDEZ, SUNG OOG KIM, GREGORY M. COOK AND ROBERT K. POOLE
PARAQUAT REGULATION OF HMP (FLAVOHEMOGLOBIN) GENE EXPRESSION IN ESCHERICHIA COLI
SOWRS INDEPENDANT BUT MODULATED BY SIGMA S
JOURNAL OF BACTERIOLOGY, MAI 1997, 179 (10), P. 3164-3170
8. SHAKIR ALI, S. K. JAIN, MOHAMED ABDULLA AND MOHAMED ATHAR
PARAQUAT INDUCED DNA DAMAGE BY REACTIVE OXYGEN SPECIES
BIOCHEMISTRY AND MOLECULAR BIOLOGY INTERNATIONAL, MAI 1996, 39 (1), P. 63-67
9. LILLIAM CASILLAS-MARTINEZ AND PETER SETLOW
ALKYL HYPEROXIDE REDUCTASE, CATALASE, MRGA, AND SUPEROXIDE DISMUTASE ARE NOT
INVOLVED IN RESISTANCE OF BACILLUS SUBTILIS SPORES TO HEAT OR OXIDIZING AGENTS
JOURNAL OF BACTERIOLOGY, DECEMBRE 1997, 179 (23), P. 7420-7425
10. SUNG K. CHANG AND HOSNI M. HASSAN
CHARACTERIZATION OF SUPEROXIDE DISMUTASE IN STREPTOCOCCUS TERMOPHILUS
APPLIED AND ENVIRONMENTAL MICROBIOLOGY, SEPTEMBRE 1997, 63 (9), P. 3732-3735

11. VAN KLAVEREN R. J., HOET PHM, PYPE J. L., DEMEDTS M., NEMERY B.
INCREASE IN GAMMA-GLUTAMYL TRANSFERASE BY GLUTATHIONE DEPLETION IN RAT TYPE II PNEUMOCYTES
FREE RADICAL BIOLOGY AND MEDICINE, 1997, 22-MAR, P. 525-534
12. TING-TING HUANG, MICHIO YASUNAMI, ELAINE J. CARLSON, ANNE-MARIE GILLESPIE
SUPEROXIDE-MEDIATED CYTOTOXICITY IN SUPEROXIDE DISMUTASE-DEFICIENT FETAL FIBROBLASTS
ARCHIVES OF BIOCHEMISTRY AND BIOPHYSICS, AOUT 1997, 344 (2), P. 424-432
13. KEIKO MUKARAMI, MASATAKA YOSHINO
INACTIVATION OF ACONITASE IN YEAST EXPOSED TO OXIDATIVE STRESS
BIOCHEMISTRY AND MOLECULAR BIOLOGY INTERNATIONAL, MARS 1997, 41 (3), P. 481-486
14. GRAZIELLA CAPPELLETTI, MARIA GRAZIA MAGGIONI, M. DANIELA CANDIA CARNEVALI
DYNAMIC CHANGES IN THE STATE OF ACTION POLYMERIZATION IN HUMAN ALVEOLAR CELLS EXPOSED TO THE OXYDANT AGENT PARAQUAT
EUROPEAN JOURNAL OF CELL BIOLOGY, NOVEMBRE 1996, 71, P. 293-302
15. NANCY BUCHMEIER, STUART BOSSIE, CHIN-YI CHEN
SLYA A TRANSCRIPTIONAL REGULATOR OF SALMONELLA THYPHIMURIUM, IS REQUIRED FOR RESISTANCE TO OXIDATIVE STRESS AND IS EXPRESSED IN THE INTRACELLULAR ENVIRONMENT OF MACROPHAGES
INFLECTION AND IMMUNITY, SEPTEMBRE 1997, 65 (9), P. 3725-3730
16. JAMES P. FABISIAK, VALERIAN E. KAGAN, VLADIMIR B. RITOV
BCL-2 INHIBITS SELECTIVE OXIDATION AND EXTERNALISATION OF PHOSPHATIDYLSERINE DURING PARAQUAT-INDUCED APOPTOSIS
THE AMERICAN PHYSIOLOGICAL SOCIETY, 1997, P. 675-683
17. STEFAN I LIOCHEV AND IRWIN FRIDOVICH
LUCIGENIN LUMINESCENCE AS A MEASURE OF INTRACELLULAR SUPEROXIDE DISMUTASE ACTIVITY IN ESCHERICHIA COLI
THE NATIONAL ACADEMY OF SCIENCES OF THE USA, AVRIL 1997, 94, P. 2891-2896
18. MILIZANI A., DALLEDONNE I., VAILATI G., COLOMBO R.
PARAQUAT INDUCES ACTIN ASSEMBLY IN DEPOLYMERIZING CONDITIONS
THE FASEB JOURNAL, MARS 1997, P. 261-269
19. WAN-LIN YANG AND ALBERT Y. SUN
PARAQUAT INDUCED FREE RADICAL REACTION IN MOUSE BRAIN MICROSOMES
NEUROCHEMICAL RESEARCH, 1998, 23 JANVIER, P. 47-53
20. BRITTA SOBALLE AND ROBERT K. POOLE
AEROBIC AND ANAEROBIC REGULATION OF THE UBICA OPERON, ENCODING ENZYMES FOR THE FIRST TWO COMMITTED STEPS OF UBIQUINONE BIOSYNTHESIS IN ESCHERICHIA COLI
FEBS LETTERS, 1997, 414, P. 373-376

21. FERRIC C. FANG, ANDRES VAZQUES-TORRES AND YISHENG XU
THE TRANSCRIPTIONAL REGULATOR SOXS IS REQUIRED FOR RESISTANCE OF SALMONELLA
THYPHIMURIUM TO PARAQUAT BUT NOT FOR VIRULENCE IN MICE
INFECTION AND IMMUNITY, DECEMBRE 1997, 65 (12), P. 5371-5375
22. BRENNISEN P., BRIVIBA K., WLASCHEK M., WENK J., SCHARFFETTER-KOCHANEK K.
HYDROGEN PEROXIDE (H₂O₂) INCREASES THE STEADY-STATE MRNA LEVELS OF
COLLAGENASE/MMP-1 IN HUMAN DERMAL FIBROBLASTS
FREE RADICAL BIOLOGY AND MEDICINE, 1997, 22 MARS, P. 515-524
23. ADRIANA R. KRAPP, VANESA B. TOGNETTI, NESTOR CARRILO
THE ROLE OF FERREDOXIN-NAD(P)⁺ REDUCTASE IN THE CONCERTED CELL DEFENSE AGAINST
OXIDATIVE DAMAGE
EUROPEAN JOURNAL OF BIOCHEMISTRY, 1997, 249, P. 556-563
24. SHU-HUI JUAN AND STEVEN D. AUST
THE EFFECT OF PUTATIVE NUCLEATION SITES ON THE LOADING AND STABILITY OF IRON IN
FERRITIN
ARCHIVES OF BIOCHEMISTRY AND BIOPHYSICS, FEVRIER 1998, 350 (2), P. 259-265
25. TAKAHIRO ISHIKAWA, YURIKO OHTA, TORU TAKEDA, SHIGERU SHIGEOKA, MORIMITSU
NISCHIKIMI
INCREASED CELLULAR RESISTANCE TO OXIDATIVE STRESS BY EXPRESSION OF
CYANOBACTERIUM CATALASE-PEROXIDASE IN ANIMAL CELLS
FEBS LETTERS, 1998, 426, P. 221-224
26. THOMAS A. RANDO, MARIE-HELENE DIATNIK, YIP YU ALEXA FRANCO
MUSCLE CELLS FROM MDX MICE HAVE AN INCREASED SUSCEPTIBILITY TO OXIDATIVE STRESS
NEUROMUSCULAR DISORDERS, 1998, 8, P. 14-21
27. THOMAS HUFF; GRAZIELLA CAPPELLETTI, EWALD HANNAPPEL
THE DIPYRIDYLS PARAQUAT AND DIQUAT ATTENUATE THE INTERACTION OF G-ACTIN WITH
THYMOSIN BETA 4
FEBS LETTERS, 1998, 425, P. 495-498
28. LANI R SAN MATEO, MARCIA M. HOBBS AND THOMAS H. KAWULA
PERIPLASMIC COPPER-ZINC SUPEROXIDE DISMUTASE PROTECTS HAEMOPHILUS DUCREYI FROM
EXOGENOUS SUPEROXIDE
MOLECULAR MICRONBIOLOGY, 1998, 27 FEVRIER, P. 391-404
29. AMY STROHMEIER GORT AND JAMES A. IMLAY
BALANCE BETWEEN ENDOGENOUS SUPEROXIDE STRESS AND ANTIOXIDANT DEFENSES
JOURNAL OF BACTERIOLOGY, MARS 1998, 180 (6), P. 1402-1410
30. WILSON N. TAXE, MARIE-LUISE ESCHGACH, ROLF D. WALTER AND KIMBERLY HENKLE-DUHRSEN
IDENTIFICATION OF STRESS - RESPONSIVE GENES IN CAERNORHABDITIS ELEGANS USING RT-PCR
DIFFERENTIAL DISPLAY
NUCLEIC ACIDS RESEARCH, 1998, 26 JUILLET, P. 1621-1627

31. SOON-JUNG PARK AND ROBERT P. GUNSALUS
OXYGEN, IRON, CARBON, AND SUPEROXIDE CONTROL OF THE FUMARASE FUMA AND FUMC
GENES OF ESCHERICHIA COLI : ROLE OF THE ARC A, FNR, AND SOX R GENE PRODUCTS
JOURNAL OF BACTERIOLOGY, NOVEMBRE 1999, 177 (21), P. 6255-6262
32. MARIA DUSINSKA, ZUZANA KOVACIKOVA, BIBIANA VALLOVA AND ANDREW COLLINS
RESPONSE OF ALVEOLAR MACROPHAGES AND EPITHELIAL TYPE II CELLS TO OXIDATIVE DNA
DAMAGE CAUSED BY PARAQUAT
CARCINOGENESIS, 1998, 19 MAI, P. 809-812
33. TOSHIO SAKAMOTO, VICTORA B. DELGAIZO, DONALD A. BRYANT
GROWTH ON UREA CAN TRIGGER DEATH AND PEROXIDATION OF THE CYANOBACTERIUM
SYNECHOCOCCUS SP. STRAIN PCC 7002
APPLIED AND ENVIRONMENTAL MICROBIOLOGY, JUILLET 1998, 64 (7), P. 2361-2366
34. JAMES P. FABISIAK, VALERIAN E. KAGAN, YULIA Y. TYURINA
PARAQUAT - INDUCED PHOSPHATIDYLSERINE OXIDATION AND APOPTOSIS ARE INDEPENDENT OF
ACTIVATION OF PLA 2
AMERICAN JOURNAL OF PHYSIOLOGY, MAI 1998, P. 793-801
35. MARKUS VOGT, MANUEL K. A. BAUER, DAVIDE FERRARI
OXIDATIVE STRESS AND HYPOXIA/REOXYGENATION TRIGGER CD 954 (APO-1/FAS) LIGAND
EXPRESSION IN MICROGLIAL CELLS
FEBS LETTERS, 1998, 429, P. 67-72
36. SHIOU-HWA JEE, HSIEN-WEN KUO, W. P. DANIEL SU, CHUN-HSIANG CHANG, M D CHEE-CHING
SUN AND JUNG DER WANG
PHOTO DAMAGE AND SKIN CANCER AMONG PARAQUAT WORKERS
INTERNATIONAL JOURNAL OF DERMATOLOGY, JUILLET 1995, 34 (7), P. 466-469
37. HAGIT YERUSCHALMI, MARIO LEBENDIKER, SHIMON SCHULDINER
EMRE, AN ESCHERICHIA COLI 12-KDA MULTIDRUG TRANSPORTER, EXCHANGES TOXIC CATIONS
AND H⁺ AND IS SOLUBLE IN ORGANIC SOLVENTS
THE JOURNAL OF BIOLOGICAL CHEMISTRY, MARS 1995, 270 (12), P. 6856-6863
38. S. KOJIMA S. ONA, I. LIZUDA T. ARAI, H. MORI
ANTIOXYDATIVE ACTIVITY OF 5, 6, 7, 8-TETRAHYDROBIOTERIN AND ITS INHIBITORY EFFECT ON
CULTURED RAT HEPATOCYTES
FREE RADICAL RESEARCH, 1995, 23 MAI, P. 419-430
39. BRIAN J. DAY, SCOTT SHAWEN, STEFAN I. LIOCHEV
A METALLOPORPHYRIN SUPEROXIDE DISMUTASE MIMETIC PROTECTS AGAINST PARAQUAT -
INDUCED ENDOTHELIAL CELL INJURY, IN VITRO
THE JOURNAL OF PHARMACOLOGY AND EXPERIMENTAL THERAPEUTICS, 1995, 275 (3),
P. 1227-1232

40. GROVES CE, MORALES MN, GANDOLFI AJ, DANTZLER WH, WRIGHT SH
PERITUBULAR PARAQUAT TRANSPORT IN ISOLATED RENAL PROXIMAL TUBULES
THE JOURNAL OF PHARMACOLOGY AND EXPERIMENTAL THERAPEUTICS, 1995, 275 (2),
P. 926-932
41. PETER HM HOET, CHRISTIAN PL LZEWIS, DAVID DINSDALE, MAURITS DEMEDTS AND BENOIT NEMERY
PUTRESCINE UPTAKE IN HAMSTER LUNG SLICES AND PRIMARY CULTURES OF TYPE II PNEUMOCYTES
AMERICAN JOURNAL OF PHYSIOLOGY, NOVEMBRE 1995, P. 681-689
42. WRIGTH SH, WUNZ TM
PARAQUAT 2+ / H+ EXCHANGE IN ISOLATED RENAL BRUSH-BORDER MEMBRANE VESICLES
BIOCHIMICA AND BIOPHYSICA ACTA, 1995, 1240, P. 18-24
43. BRIAN J DAY AND JAMES D CRAPO
A METALLPOPHYRIN SUPEROXIDE DISMUTASE MIMETIC PROTECTS AGAINST PARAQUAT -
INDUCED LUNG INJURY IN VIVO
TOXICOLOGY AND APPLIED PHARMACOLOGY, 1996, 140, P. 94-100
44. CD LINDSAY, P RICE
ASSESSMENT OF THE BIOCHEMICAL EFFECTS OF PERCUTANEOUS EXPOSURE OF SULPHUR
MUSTARD IN AN IN VITRO HUMAN SKIN SYSTEM
HUMAN AND EXPERIMENTAL TOXICOLOGY, 1996, 15, P. 237-244
45. WEN-HSING CHENG, YE-SHIH HO, BETH A VALENTINE, DEBORAH A ROSS, GERALD F COMBS, JR
AND XIN GEN LEI
CELLULAR GLUTATHIONE PEROXIDASE IS THE MEDIATOR OF BODY SELENIUM TO PROTECT
AGAINST PARAQUAT LETHALITY TRANSGENIC MICE
AMERICAN SOCIETY FOR NUTRITIONAL SCIENCES, FEVRIER 1998, P. 1070-1076
46. MARK R BOWLES, DAMIEN R HALL, SUSAN M POND, DONALD J WINZOR
STUDIES OF PROTEIN INTERACTIONS BY BIOSENSOR TECHNOLOGY : AN ALTERNATIVE APPROACH
TO ANALYSIS OF SENSORGRAMS DEVIATING FROM PSEUDO-FIRST-ORDER KINETIC BEHAVIOR
ANALYTICAL BIOCHEMISTRY, 1997, 244, P. 133-143
47. AITKEN RG, NOTHALL H, YORK GA
HIGH SERUM CONCENTRATIONS OF PARAQUAT INCREASE APPARENT CREATININE
CONCENTRATIONS
ANNALS OF CLINICAL BIOCHEMISTRY, MARS 1994, 31 (2), P. 198-199
48. CHEN KW, WU MH, HUANG JJ, YU CY
BILATERAL SPONTANEOUS PNEUMOTHORACES PNEUMOPERICARDIUM PNEUMOMEDIASTINUM
AND SUBCUTANEOUS EMPHYSEMA : A RARE PRESENTATION OF PARAQUAT INTOXICATION
ANNALS OF EMERGENCY MEDICINE, MAI 1994, 23 MAI, P. 1132-1134

49. F A NICHOLLS-GRZEMSKI, P C BURCHAM, I C CALDER, AND B G PRIESTLY
PRETREATMENT WITH PEROXISOME PROLIFERATORS PROTECTS MICE AGAINST SOME BUT NOT ALL HEPATOTOXINS
DEPARTEMENT OF CLINICAL AND EXPERIMENTAL PHARMACOLOGY-UNIVERSITY OF ADELAIDE, P 742-744
50. A BEN REJEB, M MAILLET, J BESCOL-LIVERSAAC, CHRISTIANE GUILLAM-MEGNIN
ULTRASTRUCTURE DU REIN CHEZ LE RAT INTOXIQUE PAR LE PARAQUAT : ETUDE COMPARATIVE AVEC LES DONNEES DE LA LITTERATURE CHEZ L'HOMME ET L'ANIMAL
?, P. 199-207
51. STEFAN I LIOCHEV AND IRWIN FRIDOVICH
LUCIGENIN (BIS-N-METHYLACRIDINIUM) AS A MEDIATOR OF SUPEROXIDE ANION PRODUCTION
ARCHIVES OF BIOCHEMISTRY AND BIOPHYSICS, 1997, 337 (1), P. 115-120
52. EL SAID EL - SHERBINI, ALESSANDRO FINAZZI-AGRO, SILVANO TORTORELLA AND ANTONIO CASINI
REACTIONS OF PYRIDINE COENZYME DIMERS AND MONOMERS WITH VIOLOGENS
ARCHIVES OF BIOCHEMISTRY AND BIOPHYSICS, JUIN 1998, 354 (1), P. 65-72
53. HIROKI SHIMADA, KEI-ICHI HIRAI, ERIKO SIMAMURA, AND JIEHONG PAN
MITOCHODRIAL NADH-QUINONE OXIDOREDUCTASE OF THE OUTER MEMBRANE IS RESPONSIBLE FOR PARAQUAT CYTOTOXICITY IN RAT LIVERS
ARCHIVES OF BIOCHEMISTRY AND BIOPHYSICS, 1998, 351 (1), P. 75-81
54. ZIPORA WEINBAUM, STEVEN J SAMUELS, MARC B SCHENKER
RISK FACTORS FOR OCCUPATIONAL ILLNESSES ASSOCIATED WITH THE USE OF PARAQUAT (1,1'-DIMETHYL-4,4'-BIPYRIDYLIUM DICHLORIDE) IN CALIFORNIA
ARCHIVES OF ENVIRONMENTAL HEALTH, OCTOBRE 1995, 50 (5), P. 341-348
55. LIN JL, LIU L, LEU ML
RECOVERY OF RESPIRATORY FUNCTION IN SURVIVORS WITH PARAQUAT INTOXICATION
ARCHIVES OF ENVIRONMENTAL HEALTH, DECEMBRE 1995, 50 (6), P. 432-439
56. RICHARD G AMES, ROBERT A HOWD, LAURA DOHERTY
COMMUNITY EXPOSURE TO A PARAQUAT DRIFT
ARCHIVES OF ENVIRONMENTAL HEALTH, FEVRIER 1993, 48 (1), P.47-52
57. TETSUHITO FUSUSHIMA, TONGQIANG GAO TOSHINAGA TAWARA, NOBUMASA HOJO AKIO ISOBE, YOSUKE YAMANE
INHIBITORY EFFECT OF NICOTINAMIDE TO PARAQUAT TOXICITY AND THE REACTION SITE ON COMPLEX I
ARCHIVES OF TOXICOLOGY, 1997, 71, P. 633-637
58. MINEO MATSUBARA, KAZONOBU YAMAGAMI, YASUhide KITAZAWA, KEIJI KAWAMOTO, TAKAYA TANAKA
PARAQUAT CUASES-PHASES ARREST OF RAT LIVER AND LUNG CELLS IN VIVO
ARCHIVES OF TOXICOLOGY, 1996, 70, P. 514-518

59. MINAKATA K, SUZUKI O, SAITO S, HARAD N
EFFECT OF DIETARY PARAQUAT ON A RAT MUTANT UNABLE TO SYNTHESIZE ASCORBIC ACID
ARCHIVES OF TOXICOLOGY, 1996, 70, P. 256-258
60. CM PALMEIRA, AJ MORENO, AND V MC MADEIRA
METABOLIC ALTERATIONS IN HEPATOCYTES PROMOTED BY THE HERBICIDES PARAQUAT,
DINOSEB AND 2,4-D
ARCHIVES OF TOXICOLOGY, 1994, 68, P. 24-31
61. MARIA LONGSTAFF, CHRISTINE A NEWELL, BIRGITTE BOONSTRA, GILLIAN STRACHAN, DIANNE
LEARMONTH, WILLIAM J HARRIS, ANDREW J PORTER, WILLIAM DO HAMILTON
EXPRESSION AND CHARACTERISATION OF SINGLE-CHAIN ANTIBODY FRAGMENTS PRODUCED IN
TRANSGENIC PLANTS AGAINST THE ORGANIC HERBICIDES ATRAZINE AND PARAQUAT
BIOCHIMICA AND BIOPHYSICA ACTA, 1998, 1381, P. 147-160
62. MASAKAZU HIRASAWA, JOHN K HURLEY, ZDZISLAW SALAMON, GORDON TOLLIN, JOHN L
MARKLEY, HONG CHENG, BIN XIA, DAVID B KNAFF
THE ROLE OF AROMATIC AND ACIDIC AMINO ACIDS IN THE ELECTRON TRANSFERT REACTION
CATALYZED BY SPINACH FERRDOXIN-DEPENDENT GLUTAMATE SYNTHASE
BIOCHIMICA AND BIOPHYSICA ACTA, 1998, 1363, P. 134-146
63. DANIELA MELCHIORRI, RUSSEL J REITER, EWA SEWERYNEK, MASAYIKI HARA, LIDUN CHEN AND
GIUSEPPE NISTICO
PARAQUAT TOXICITY AND OXIDATIVE DAMAGE
BIOCHEMICAL PHARMACOLOGY, 1996, 51, P. 1095-1099
64. ZACHARIAS E SUNTRES AND PANG N SHEK
ALLEVIATION OF PARAQUAT-INDUCED LUNG INJURY BY PRETREATMENT WITH BIFUNCTIONAL
LIPOSOMES CONTAINING ALPHA-TOCOPHEROL AND GLUTATHIONE
BIOCHEMICAL PHARMACOLOGY, 1996, 52, P. 1515-1520
65. SAURABH MENON AND STEPHEN W RAGSDALE
MECHANISM OF THE CLOSTRIDIUM THERMOACETICUM PYRUVATE : FERREDOXIN
OXIDOREDUCTASE : EVIDENCE FOR THE COMMON CATALYTIC INTERMEDIACY OF THE
HYDROXYETHYLTHIAMINE PYROPYROSPHATE RADICAL
BIOCHEMISTRY, 1997, 36, P. 8484-8494
66. DOLORES R AGIUS, WILLIAM H BANISTER AND RENA BALZAN
PROKARYOTIC IRON SUPEROXIDE DISMUTASE REPLACES CYTOSOLIC COPPER ZINC SUPEROXIDE
DISMUTASE IN PROTECTING YEAST CELLS AGAINST OXIDATIVE STRESS
BIOCHEMISTRY AND MOLECULAR BIOLOGY INTERNATIONAL, JANVIER 1998, 44 (1), P. 41-49
67. ITSUO TOKUNAGA, SHIN-ICHI KUBO, IROAKI MIKASA, YASUO SUZUKI AND KYOJI MORITA
DETERMINATION OF 8-HYDROXY-DOXIGUANOSIME FORMATION IN RAT ORGANS : ASSESSMENT
OF PARAQUAT EVOKED OXIDATIVE DNA DAMAGE
BIOCHEMISTRY AND MOLECULAR BIOLOGY INTERNATIONAL, SEPTEMBRE 1997, 43 (1),
P. 73-77

68. N SENANAYAKE, G GURUNATHA, T B HART, P AMERASINGHE, M BABPULLE, S B ELLAPOLA, M UDUPIHILLE, V BASANAYAKE
AN EPIDEMIOLOGICAL STUDY OF THE HEALTH OF SRI-LANKA TEA PLANTATION WORKERS ASSOCIATED WITH LONG TERM EXPOSURE TO PARAQUAT
BRITISH JOURNAL OF INDUSTRIAL MEDICINE, 1993, 50, P. 257-263
69. SUSAN M LAWLER AND NORA M O'BRIEN
MODULATION OF PARAQUAT TOXICITY BY BETA-CAROTENE AT LOW OXYGEN PARTIAL PRESSURE IN CHICKEN EMBRYO FIBROBLASTS
BRITISH JOURNAL OF NUTRITION, 1997, 77, P. 133-140
70. M E SAENZ, J L ALBERDI, W D DI MARZIO, J ACCORINTIN, M C TORTORELLI
PARAQUAT TOXICITY TO DIFFERENT GREEN ALGAE
BULLETIN OF ENVIRONMENTAL CONTAMINATION AND TOXICOLOGY, 1997, 58, P. 922-928
71. HIROMARU OGATA, XIAO XING LUO AND XING XU
COMPARISON OF EFFECTS OF MARGARITE EXTRACT AND RECOMBINANT HUMAN SUPEROXIDE DISMUTASE ON PARAQUAT - INDUCE SUPEROXIDE ANION RADICALS IN RAT LUNG CIRCULATORY SHOCK, AOUT 1994, 43 (4), P. 161-165
72. ELENI BAIRAKTARI, KOSTAS KATOPODIS, KOSTAS C SIAMAPOULOS AND ORESTES TSOLAS
PARAQUAT-INDUCED RENAL INJURY STUDIED BY ¹H NUCLEAR MAGNETIC RESONANCESPECTROSCOPY OF URINE
CLINICAL CHEMISTRY, 1998, 44 (6), P. 1256-1261
73. E KOUMANTAKIS, A MAKRIGIANNAKIS, I MATALLIOTAKIS, M NEONAKI, A TSATSAKIS
PENETRATION OF PESTICIDES IN THE HUMAN REPRODUCTIVE SYSTEM. PRESENTATION OF CASE REPORTS
CLIN. EXP. OBST. AND GYN., 1997
74. IDID SZ, LEE CY
EFFECTS OF FULLER'S EARTH AND ACTIVATED CHARCOAL ON ORAL ABSORPTION OF PARAQUAT IN RABBITS
CLINICAL AND EXPERIMENTAL PHARMACOLOGY AN PHYSIOLOGY, 1996, 23, P. 679-681
75. VILAPLANA J, AZON A, ROMAGUERA C, LECHA M
PHOTOTOXIC CONTACT DERMATITIS WITH TOXIC HEPATITIS DUE TO THE PERCUTANEOUS ABSORPTION OF PARAQUAT
CONTACT DERMATITIS, SEPTEMBRE 1993, 29 (3), P. 163-164
76. MARINA BIANCHI, GIAMILA FANTUZZI, RICARDO BERTINI, LIANNA PERIN, MARIO SALMONA, PIETRO GHEZZI
THE PNEUMOTOXICANT PARAQUAT INDUCES IL-8 MRNA IN HUMAN MONONUCLEAR CELLES AND PULMONARY EPITHELIAL CELLS
CYTOKINE, 1993, 5 MAI, P. 525-530

77. MATHIAS BOLL AND GEORG FUCHS
BENZOYL-COENZYME A REDUCTASE (DEAROMATIZING) A KEY ENZYME OF ANAEROBIC AROMATIC METABOLISM
EUROPEAN JOURNAL OF BIOCHEMISTRY, 1995, 234, P. 921-933
78. GILSON LUIS DA CUHNA AND ALICE KALISZ DE OLIVEIRA
CITRIC ACID CYCLE : A MAINSTREAM METABOLIC PATHWAY INFLUENCING LIFE SPAN IN DROSOPHILA MELANOGASTER ?
EXPERIMENTAL GERONTOLOGY, 1996, 31 (6), P. 705-715
79. TESUHITO FUKUSHIMA, KOZO YMADA, NOBUMASA HOJO, AKIO ISOBE, KUNINORI SHIWAKU AND YOSUKE YAMANE
MECHANISM OF CYTOTOXICITY OF PARAQUAT III. THE EFFECTS OF ACUTE PARAQUAT EXPOSURE ON THE ELECTRON TRANSPORT SYSTEM IN RAT MITOCHONDRIA
EXPERIMENTAL AND TOXICOLOGIC PATHOLOGY, DECEMBRE 1994, 46 (6), P. 437-441
80. HART T B, NEVITT A, WHITEHEAD A,
A NEW STATISTICAL APPROACH TO THE PROGNOSTIC SIGNIFIANCE OF PLASMA PARAQUAT CONCENTRATIONS
LANCET, 1984, 2 , P. 1222-1223
81. HOFFER E, SHENKER L, BAUM Y, TABAK A
PARAQUAT-INDUCED FORMATION OF LEUKOTRIENE B4 IN RAT LUNGS : MODULATION BY N-ACETYLCYSTEINE
FREE RADICAL BIOLOGY AND MEDICINE, 1997, 22 (3), P. 567-572
82. IKEBUSCHI J, PROUDFOOT AT, MATSUBARA K, HAMPSON EC, TOMITA M, SUZUKI K, FUKU C; IJIRI I, TSUNERARIT, YUASA I ET AL
TOXICOLOGICAL INDEX OF PARAQUAT : A NEW STRATEGY FOR ASSESSMENTS OF SEVERITY OF PARAQUAT POISONING IN 128 PATIENTS
FORENSIC SCIENCE INTERNATIONAL, MAI 1993, 59 (2), P. 82-87
83. ANATOLI YA, SHKUROPATOV, RAVIL A KHATYPOV, TATIANA S VOLSCHCHUKOVA, VALENTINA A SHKUROPATOVA, THOMAS G OWENS, VLADIMIR A SHUVALOV
SPECTRAL AND PHOTOCHEMICAL PROPERTIES OF BOROHYDRIDE-TREATED D1-D2 CYTOCHROME B-559 COMPLEX OF PHOTOSYSTEM II
FEBS LETTERS, 1997, 420, P. 171-174
84. MUI PC
ENDOSCOPIC EVALUATION OF PARAQUAT-INDUCED UPPER GASTROINTESTINAL INJURY
GASTROINTESTINAL ENDOSCOPY, FEVRIER 1993, 39 (1), P. 105-106
85. G LANG, O KUFCZAK, T SZEGLETES AND J NEMCSOK
QUANTITATIVE DISTRIBUTIONS OF DIFFERENT CHOLINESTERASES AND INHIBITION OF ACETYLCHOLINESTERASE BY MEDITATHION AND PARAQUAT IN ALIMENTARY CANAL COMMAN CARP
GEN PHARMAC, 1997, 29 (1), P. 55-59

86. J NEMCSOK, L HIRIPI, M PATOCSKAI, J SALANKI AND O KUFCSAK
THE EFFECTS OF PESTICIDES ON MONOAMINERGIC SYSTEM RELATED TO PERIODIC ACTIVITY OF MUSSELS (*ANADONTA CYGNEA* L)
GEN PHARMAC, 1997, 29 (1), P. 79-83
87. D EMOUF, N BOUSA, A LEGRAS, AND H DUTERTRE-CATELLA
ACUTE PARAQUAT POISONING : INCREASED TOXICITY IN ONE CASE WITH HIGH ALCOOL INTAKE
HUMAND AND EXPERIMENTAL TOXICOLOGY, 1998, 17, PO. 182-184
88. T S YANG, Y L CHANG AND CK YEN
HAEMOPERFUSION TREATMENT IN PIGS EXPERIMENTALLY INTOXICATED BY PARAQUAT
HUMAN AND EXPERIMENTAL TOXICOLOGY, 1997, 16, P. 709-715
89. PETER H M HOET, MAURITS DEMEDTS AND BENOIT NEMERY
EFFECTS OF OXIGEN PRESSURE AND MEDIUM VOLUME ON THE TOXICITY OF PARAQUAT IN RAT AND HUMAN TYPE II PNEUMOCYTES
HUMAND AND EXPERIMENTAL TOXICOLOGY, 1997, 16, P. 305-310
90. CHAN BSH, LAZZARO VA, SEALE JP, DUGGIN GG
CHARACTERISATION AND UPTAKE OF PARAQUAT BY RAT RENAL PROXIMAL TUBULAR CELLS IN PRIMARY CULTURE
HUMAN AND EXPERIMENTAL TOXICOLOGY, 1996, 15 (12), P. 949-956
91. WIDDOWSON PS, FARNWORTH MJ, UPTON R, SIMPSON MG
NO CHANGES IN BEHAVIOUR, NIGRO-STRIATAL SYSTEM NEUROCHEMISTRY OR NEURONAL CELLE DEATH FOLLOWING TOXIC MULTIPLE ORAL PARAQUAT ADMINISTRATION TO RATS
HUMAN AND EXPERIMENTAL TOXICOLOGY, JUILLET 1996, 15 (7), P. 583-591
92. RAGOUCY-SENGLER C, PILEIRE B
SURVIVAL AFTER PARAQUAT POISONING IN A HIV POSITIVE PATIENT
HUMAN AND EXPERIMENTAL TOXICOLOGY, AVRIL 1996, 15 (4), P. 286-288
93. RAGOUCY
A BIOLOGICAL INDEX TO PREDICT PATIENT OUT COME IN PARAQUAT POISONING
HUMAN AND EXPERIMENTAL TOXICOLOGY, MARS 1996, 15 (3), P. 265-268
94. WIDDOWSON PS, FARNWORTH MJ, SIMPSON MG, LOCK EA
INFLUENCE OF AGE ON THE PASSAGE OF PARAQUAT THROUGH THE BLOOD-BRAIN BARRIER IN RATS : A DISTRIBUTION AND PATHOLOGICAL EXAMINATION
HUMAN AND EXPERIMENTAL TOXICOLOGY, MARS 1996, 15 (3), P. 231-236
95. NAYLOR JL, WIDDOWSON PS, SIMPSON MG, FARNWORTH M, ELLIS MK, LOCK EA
FURTHER EVIDENCE THAT THE BLOOD/BRAIN BARRIER IMPEDES PARAQUAT ENTRY INTO THE BRAIN
HUMAN AND EXPERIMENTAL TOXICOLOGY, JUILLET 1995, 14 (7), P. 587-594
96. NEMERY B, VAN KLAVEREN RJ
NO WONDER PARAQUAT IS TOXIC
HUMAN AND EXPERIMENTAL TOXICOLOGY, MARS 1995, 14 (3), P. 308-309

97. NIAN CHEN, MARK R BOWLES AND SUSAN M POND
PREVENTION OF PARAQUAT TOXICITY IN SUSPENSIONS OF ALVEOLAR TYPE II CELLS BY
PARAQUAT SPECIFIC ANTIBODIES
HUMAN AND EXPERIMENTAL TOXICOLOGY, AOUT 1994, 13 (8), P. 551-557
98. P CASEY AND J A VALE
DEATHS FROM PESTICIDE POISONING IN ENGLAND ANC WALES : 1945-1989
HUMAN AND EXPERIMENTAL TOXICOLOGY, 1994, 13, P. 95-101
99. SUZUKI K, TAKASU N, OKABE T, ISHIMATSU S, UEDA A, TANAKA S, FUDUDA A, ARITA S,
KOHAMA A
EFFECT OF AGGRESSIVE HAEMOPERFUSION ON THE CLINICAL COURSE OF PATIENTS WITH
PARAQUAT POISONING
HUMAN AND EXPERIMENTAL TOXICOLOGY, JUILLET 1993, 12 (4), P. 323-327
100. W RIEGEL
USE OF CONTINUOUS RENAL REPLACEMENT THERAPY FOR DETOXIFICATION
INTERNATIONAL JOURNAL OF ARTIFICIAL ORGANS, JUILLET 1996, 19 (2), P. 101-112
101. MEIR RONNEN, BARUCH KLIN, AND SAUL SUSTER
MIXED DIQUAT/PARAQUAT - INDUCED BURNS
INTERNATIONAL JOURNAL OF DERMATOLOGY, JANVIER 1995, 34 (1), P. 23-25
102. NAGAO M, ZHANG WD, ITAKURA Y, KOBAYASHI M, YAMADA Y, YAGI K, OONO T, TAKATORI T
IMMUNOHISTOCHEMICAL LOCALIZATION AND DYNAMICS OF PARAQUAT IN THE STOMACH AND
OESOPHAGUS OF RATS
INTERNATIONAL JOURNAL OF LEGAL MEDICINE, 1993, 106 (3), P. 142-144
103. MARUYAMA K, TAKEUCHI M, CHIKUSA H, MUNHEYUKI M,
REDUCTION OF INTRAPULMONARY SHUNT BY LOW-DOSE INHALED NITRIC OXIDE IN A PATIENT
WITH LATE-STAGE RESPIRATORY DISTRESS ASSOCIATED WITH PARAQUAT POISONING
INTENSIVE CARE MEDICINE, SEPTEMBRE 1995, 21 (9), P. 778-779
104. PIOTROWSKI WJ, PIETRAS T, KURMANOWSKA Z, NOWAK D, MARCZACK J, MARKS-KONCZALIK J
MAZERANT P
EFFECT OF PARAQUAT INTOXICATION AND AMBROXOL TREATMENT ON HYDROGEN PEROXIDE
PRODUCTION AND LIPID PEROXIDATION IN SELECTED ORGANS OF RAT
JOURNAL OF APPLIED TOXICOLOGY, NOVEMBRE-DECEMBRE 1996, 16 (6), P. 501-507
105. JU-FANG MA, PAUL W HAGER, MICHAEL L HOWELL, PAUL V PHIBBS AND DANIEL J HASSETT
CLONING AND CHARACTERIZATION OF THE PSEUDOMONAS AERUGINOSA ZWF GENE ENCODING
GLUCOSE -6- PHOSPHATE DEHYDROGENASE, AN ENZYME IMPORTANT IN RESISTANCE TO METHYL
VIOLOGEN PARAQUAT
JOURNAL OF BACTERIOLOGY, AVRIL 1998, 180 (7), P. 1741-1749
106. GUN-JO WOO, ALAIN WASSERFALLEN, AND RALPH S WOLFE
METHYL VIOLOGEN HYDROGENASE II A NEW MEMBER OF THE HYDROGENASE FAMILY FROM
METHANOBACTERIUM THERMOAUTOTROPHICUM DELTA H
JOURNAL OF BACTERIOLOGY, MARS 1993, 175 (18), P. 5970-5977

107. MARK R BOWLES, TERRENCE D MULHERN, ROSS B GORDON, HAYLEY R INGLIS, LAIN A SHARPE, JAN L COGILL AND SUSAN M POND
BOUND TRIS CONFOUNDS THE IDENTIFICATION OF BINDING SITE RESIDUE IN A PARAQUAT SINGLE CHAIN ANTIBODY
JOURNAL OF BIOCHEMISTRY, 1997, 122, P. 101-108
108. TIMOTHY ERICKSON, KIMBERLY M BROWN, NERBERT WIGDER AND MELISSA GILLESPIE
A CASE OF PARAQUAT POISONING AND SUBSEQUENT FATALITY PRESENTING TO AN EMERGENCY DEPARTMENT
THE JOURNAL OF EMERGENCY MEDICINE, 1997, 15 (5), P. 649-652
109. GLENN T GOBBEL, THELMA Y, Y CHAN AND PAK H CHAN
NITRIC OXIDE AND SUPEROXIDE MEDIATED TOXICITY IN CEREBRAL ENDOTHELIAL CELLS
THE JOURNAL OF PHARMACOLOGY AND EXPERIMENTAL THERAPEUTICS, 1997, 282 (2), P. 1600-1607
110. SATOH K, KOBAYASHI T, KAWASE Y, MITANI M, NAKANO S, TAKAHASHI K, TAKASHIMA H, OHKAWA M, TANABE M, KOJIMA K
CT APPEARANCE OF INTERSTITIAL PULMONARY EMPHYSEMA
JOURNAL OF THORACIC IMAGING, 1996, 11 (2), P. 153-154
111. MIKIO MIYATA, TATUTO NAMBA GIN LI, SHIGERU AOKI, MITSUSHI ABE AND SATOSHI ISHIKAWA
ENVIRONMENTAL CHEMICALS AND EXPERIMENTAL ALLERGIC CONJUNCTIVITIS
THE JOURNAL OF TOXICOLOGICAL SCIENCES, 1996, 21, P. 57-59
112. YU HY, LAI YR, KUO TL, SHEN YZ
EFFECTS OF ETHANOL ON PHARMACOKINETICS AND INTESTINAL ABSORPTION OF PARAQUAT IN ANIMALS
JOURNAL OF TOXICOLOGICAL SCIENCES, MAY 1994, 19 (2), P. 67-75
113. JEAN MICHEL SCHERRMANN
ANTIBODY TREATMENT OF TOXIN POISONING RECENT ADVANCES
CLINICAL TOXICOLOGY, 1994, 32 (4) P. 363-375
114. LEE A PRICE, KEITH J NEWMAN, ALAN E CLAGUE, PETER R WILSON, DREW J WENCK
PARAQUAT AND DIQUAT INTERFERENCE IN THE ANALYSIS OF CREATININE BY THE JAFFE REACTION
PATHOLOGY, 1995, 27, P. 154-156
115. DANIELA MELCHIORRI, CLAUDIO DEL DUCA, SILVIA PRICCRILLI, GIUSEPPE TROMBETTA, GIACINTO BAGUETTA, GIUSEPPE NISTICO
INTRAHIPPOCAMPAL INJECTION OF PARAQUAT PRODUCES APOPTOTIC CELL DEATH WHICH IS PREVENTED BY THE LAZAROIDS U74389 G IN RATS
LIFE SCIENCES, 1998, 62 (21), P. 1927-1932

- 116.** MICHAEL J KELNER, LEITA ESTES, MARY RUTHERFORD, SHELDON F UGLIK AND JENNIFER A PEITZKE
HETEROLOGOUS EXPRESSION OF CARBONYL REDUCTASE : DEMONSTRATION OF PROSTATLANDIN 9- KETOREDUCTASE ACTIVITY AND PARAQUAT RESISTANCE
LIFE SCIENCES, 1997, 61 (23), P. 2317-2322
- 117.** ALI S ABDULLA, MATHAR M
L-2 OXOTHIAZOLIDINE - 4 -CARBOXYLATE AN IN SITU INDUCER OF GLUTATHIONE PROTECTS AGAINST PARAQUAT - MEDIATED PULMONARY DAMAGE IN RAT
MEDICAL SCIENCE RESEARCH, 1996, 24 (10), P. 699-701
- 118.** SAID O ISMAI, WENDY PARMCHUK, YASIR A W SKEIKY, STEVEN G REED, AJAY BATHIA, LASHITEW GEDAMU
MOLECULAR CLONING AND CHARACTERIZATION OF TWO IRON SUPEROXIDE DISMUTASE CDNAS FRM TRYPANOSOMA CRUZI
MOLECULAR AND BIOCHEMICAL PARASITOLOGY, 1997, 86, P. 187-197
- 119.** KATAPODIS K, LOGOTHETIS E, NOUSSIAS C, HADJICONSTANTINO V
SURVIVAL OF A PARAQUAT-POISONED PATIENT, DESPITE LATE (4 DAYS) REFERRAL AND INITIATION OF CONVENTIONAL HAEMOPERFUSION TREATMENT
NEPHROLOGY, DIALYSIS, TRANSPLANTATION, 1993, 8 (6), P. 570-571
- 120.** BARQUIN N, CHOU P, RAMOS C, MONTANO M, PARDO A, SELMAN M
INCREASED EXPRESSION OF INTERCELLULAR ADHESION MOLECULE 1, CD11/CD18 CELL SURFACE ADHESION GLYCOPROTEINS AND ALPHA 4 BETA 1 INTEGRIN IN A RAT MODEL OF CHRONIC INTERSTITIAL LUNG FIBROSIS
PATHOBIOLOGY, 1996, 64 (4), P. 187-192
- 121.** SAKAI M, YAMAGAMI K, KITAZAWA Y, TAKEYAMA N, TANAKA T
XANTHINE OXIDASE MEDIATES PARAQUAT INDUCE TOXICITY ON CULTURED ENDOTHELIAL CELL
PHARMACOLOGY AND TOXICOLOGY, JUILLET 1995, 77 (1), P. 36-40
- 122.** ADOS SZAKMARY, SHU-MEI HUANG, DAVID T CHANG, PHILIP A BEACHY, AND MIRIAM SANDER
OVBEREXPRESSION OF A RRP1 TRANSGENE REDUCES THE SOMATIC MUTATION AND RECOMBINATION FREQUENCY ENDUCE BY OXIDATIVE DNA DAMAGE IN DROSOPHILA MELANOGASTER
PROCEEDINGS OF NATIONAL ACADEMY OF SCIENCES OF USA, FEVRIER 1996, P. 1607-1612
- 123.** LIOCHEV SI, HAUSLADEN A, BEYER WF JR, FRIDOVICH I
NADPH : FERREDOXIN OXIDOREDUCTASE ACTS AS A PARAQUAT DIAPHROSE AND IS A MEMBER OF THE SOX RS REGULON
PROCEEDINGS OF NATIONAL ACADEMY OF SCIENCES OF USA, FEVRIER 1994, 91 (4), P. 1328-1331
- 124.** ELIA NUNES, WOLFRAM SIEDE
HYPERTHERMIA AND PARAQUAT INDUCE G1 ARREST IN THE YEAST SACCHAROMYCES CERVISIAE IS INDENDENT OF THE RAD 9 GENE
RADIAT ENVIRON BIOPHYS, 1996, 35, P. 55-57

125. BSH CHAN, VA LAZZARO, JP SEALE GG DUGGIN
TRANSPORT OF PARAQUAT BY A RENAL EPITHELIAL CELLE LINE MDCK
RENAL FAILURE, 1997, 19 (6), P. 745-751
126. G S YACOUB AND B A DUBAYBO
G-PROTEINACTIVATION AND EXPRESSION IN LUNG INJURY
RESEARCH COMMUNICATIONS IN MOLECULAR PATHOLOGY AND PHARMACOLOGY, MARS 1998,
99 (3), . 345-360
127. CAMACHO PULIDO JA, DIAZ GOMEZ A, RIZQUEZ FERNANDEZ MD, JURADO LARA B, JIMENEZ
SANCHEZ JM, QUESADA BLANCA JL
POISONING BY ORGANOFOSFORADOS Y PARAQUAT : A PROPOSITO DE CATORCE CASOS
REVISTA CLINICA ESPANOLA, SEPTEMBRE 1995, 195 (9), P. 623-626
128. PAUL S PRICE, RUSSEL E, KEENAN JEFFREY C; SWARTOUT, CAROL A GILLIS, HEATHER CARLSON-
LYNCH AND MICHAEL L DOURSON
AN APPROACH FOR MODELING NONCANCER DOSE RESPONSES WITH AN EMPHASIS ON
UNCERTAINTY
RISK ANALYSIS, 1997, 17 (4), P. 427-437
129. G RIBAS, J SURRALLES, E CARBOENELL, N XAMENA, A CREUS, AND R MARCOS
GENOTOXIC EVALUATION OF THE HERBICIDE PARAQUAT IN CULTURED HUMAN LYMPHOCYTES
TERATOGENESIS CARCINOGENESIS AND MUTAGENESIS, 1997-1998, 17, P. 339-347
130. TAKAHIKO SATO, MASATO TAGUCHI, HISAMITSU NAGASE, HIDEAKI KITO, MIKI NIIKAWA
AUGMENTATION OF ALLERGIC REACTIONS BY SEVERAL PESTICIDES
TOXICOLOGY, 1998, 126, P. 41-53
131. ANNE MARIE MOLCK, CHRISTIAN FRIIS
THE CYTOTOXIC EFFECT OF PARAQUAT TO ISOLATED RENAL PROXIMAL TUBULAR SEGMENTS
FROM RABBITS
TOXICOLOGY, 1997, 122, P. 123-132
132. CHAN BS, SEALE JP, DUGGIN GG
THE MECHANISM OF EXCRETION OF PARAQUAT IN RATS
TOXICOLOGY LETTERS, JANVIER 1997, 90 (1), P. 1-9
133. DANIELA MELCHIORRI, G G ORTIZ, R J REITER, E SEWERYNEK, W N U DANIELS, M I PABLOS,
G NISTICO
MELATONIN REDUCES PARAQUAT-INDUCED GENOTOXICITY IN MICE
TOXICOLOGY LETTERS, 1998, 95, P. 103-108
134. Y FERNANDEZ, F ANGLADE, S MITJAVILA
POTENTIATION OF IRON-INDUCED LIPID PEROXIDATION BY A SERIES OF BIPYRIYLS IN RELATION
TO THEIR ABILITY TO REDUCE IRON
TOXICOLOGY LETTERS , 1997, 93, P. 65-71

135. HOFFER E, BAUM Y, TABAK A, TAITELMAN U
N-ACETYLCYSTEINE INCREASES THE GLUTATHIONE CONTENT AND PROTECTS RAT ALVEOLAR
TYPE II CELLS AGAINST PARAQUAT-INDUCED CYTOTOXICITY
TOXICOLOGY LETTERS, JANVIER 1996, 84 (1), P. 7-12
136. BERNHARD WALDER, MARIE-ANNE BRUNDLER, ANASTASE SPILIOPOULOS, AND JACQUES A
ROMAND.
SUCCESSFUL SINGLE-LUNG TRANSPLANTATION AFTER PARAQUAT INTOXICATION
TRANSPLANTATION, SEPTEMBRE 1995, P. 789-791
137. THOMSEN CB, MUNCH M
PARAQUATFORGIFTNING, BEHANDLING OG PROGNOSE
UGESKRIFT FOR LAEGER, JUILLET 1995, 157 (31), P. 4355-4357
138. (PAS D'AUTEUR)
METHOMYL-INDUCE CARBAMATE POISONING TREATED WITH PRALIDOXIME CHLORIDE
WJM, JUILLET 1994, 161 (1), P. 68-70
139. LHEUREUX P, LEDUC D, VANBINST R, ASKENASI R
SURVIVAL IN A CASE OF MASSIVE PARAQUAT INGESTION
CHEST, JANVIER 1995, 107 (1), P. 285-289
140. SAWADA Y, YAMAMOTO I, HIROKANE T, NAGAI Y, SATOH Y, UHEYAMA M
SEVERITY INDEX OF PARAQUAT POISONING
LANCET, 1988, 1, P. 1333
141. AMENO K, FUKU C, SHIRAKAWA Y, OGURA S, AMENO S, KIRIUT, KINOSHITA H, IJIRI I
DIFFERENT DISTRIBUTION OF PARAQUAT AND DIQUAT IN HUMAN POISONING CASES AFTER
INGESTION OF A COMBINED HERBICIDE
ARCHIVES OF TOXICOLOGY, 1994, 68 (2), P. 134-137
142. AMENO K, FUKU C, SHIRAKAWA Y, OGURA S, AMENO S, KIRIUT, KINOSHITA H, IJIRI I
DIFFERENT DISTRIBUTION OF PARAQUAT AND DIQUAT IN HUMAN POISONING CASES AFTER
INGESTION OF A COMBINED HERBICIDE
ARCHIVES OF TOXICOLOGY, 1994, 68 (2), P. 134-137
143. KURNIAWAN AN
PRODUCT STEWARDSHIP OF PARAQUAT IN INDONESIA
INTERNATIONAL ARCHIVES OF OCCUPATIONAL AND ENVIRONMENTAL HEALTH, 1996, 68 (6),
P. 516-518
144. THOMPSON JP, CASEY PB, VALE JA
DEATHS FROM PESTICIDE POISONING IN ENGLAND AND WALES 1990-1991
HUMAN AND EXPERIMENTAL TOXICOLOGY, MAI 1995, 14 (5), P. 437-445
145. SEBASTIAN ROYO M, ESCOBEDO PALAU JA, RUBIO FELIX S, SERON ARBELOA C
INTOXICATION POR PARAQUAT - DESCRIPTION DE UN CASO
ANALES DE MEDICINA INTERNA, JUIN 1996, 13 (6), P. 304-305

146. BAJO BAJO A, SANZ ORTEGA F, SANTOS PEREZ ME, THOMSON OKATSU K, ZAPICO ALVAREZ, N GARCIA PEREZ A
INTOXICATION FULMINANTE POR PARAQUAT
ANALES DE MEDICINA INTERNA, FEVRIER 1996, 13 (2), P. 79-80
147. STEPHENS BG, MOORMEISTER SK
HOMICIDAL POISONING BY PARAQUAT
AMERICAN JOURNAL OF FORENSIC MEDICINE AND PATHOLOGY, MARS 1997, 18 (1), P. 33-39
148. CATHARINA WESSELING, CHRISTER HOGSTED, ANABELLE PICADO, LEIF JOHANSSON
UNINTENTIONAL FATA PARAQUAT POISONING AMONG AGRICULTURAL WORKERS IN COSTA RICA
REPORT OF 15 CASES
AMERICAN JOURNAL OF INDUSTRIAL MEDICINE, 1997, 32, P. 433-441
149. TINOCO R, TINOCO R, PARSONNET J, HALPERIN D
PARAQUAT POISONING IN SOUTHERNE MEXICO : A REPORT OF 25 CASES
ARCHIVES OF ENVIRONMENTAL HEALTH, MARS-AVRIL 1993, 48 (2), P. 78-80
150. YAMASHITA M, MATSUO H, TANAKA J, YAMASHITA M
ANALYSIS OF 1 000 CONSECUTIVES CASES OF ACUTE POISONING IN THE SUBURB OF TOKYO
LEADING TO HOSPITALIZATION
VETERINARY AND HUMAN TOXICOLOGY, FEVRIER 1996, 38 (1), P. 34-35
151. TSATSAKIS AM, PERAKIS K, KOUMANTAKIS E
EXPERIENCE WITH ACUTE PARAQUAT POISONING IN CRETE
VETERINARY AND HUMAN TOXICOLOGY, AVRIL 1996, 38 (2), P. 113-117
152. TSUNG LI KUO
DETERMINATION OF PARAQUAT IN BIOLOGIC MATERIALS BY A SIMPLIFIED SOLID PHASE
EXTRACTION AND SPECTROPHOTOMETRY
JOURNAL OF THE FORMOSAM ASSOCIATION, 1995, 94 (5), P. 243-246
153. JEE S-H, TSAI T-F, CHEN C-C, SUN C-C, CHANG C-H, CHANG C-C
BIPYRIDYL DILYDROCHLORIDE INHIBITS TUMOR NECROSIS FACTOR-ALPHA SECRETION BY
HUMAN KERATINOCYTES ON ULTRAVIOLET IRRADIATION
JOURNAL OF THE FORMOSAN MEDICAL ASSOCIATION, 1996, 95 (9), P. 706-708
154. CASEY PB, BUCKLEY BM, VALE JA
METHEMOGLOBINEMIA FOLLOWING INGESTION OF A MONOLINURON/PARAQUAT HERBICIDE
GRAMONOL
CLINICAL TOXICOLOGY, 1994, 32 (2), P. 185-189
155. VADNAY I
HEPATIC ALTERATIONS IN EXPERIMENTAL PARAQUAT INTOXICATION
EXPERIMENTAL AND TOXICOLOGIC PATHOLOGY, OCTOBRE 1993, 45 (5-6), P. 355-364

156. POND SM, RIVORY LP, HAMPSON EC, ROBERTS MS
KINETICS OF TOXIC DOSES OF PARAQUAT AND THE EFFECTS OF HEMOPERFUSION IN THE DOG
JOURNAL OF TOXICOLOGY, CLINICAL TOXICOLOGY, 1993, 31 (2), P. 229-246
157. TSENG TH, CHU CY, HUANG JM, SHIOW SJ, WANG CJ
CROCETIN PROTECTS AGAINST OXIDATIVE DAMAGE IN RAT PRIMARY HEPATOCYTES
CANCER LETTERS, 20 OCTOBRE 1995, 97 (1), P. 61-67
158. NAGAO M, SAITOH H, ZHANG WD, ISEKI K, YAMADA Y, TAKATORI T, MIYAZAKI K
TRANSPORT CHARACTERISTICS OF PARAQUAT ACROSS RAT INTESTINAL BRUSCH-BORDER
MEMBRANE
ARCHIVES OF TOXICOLOGY, 1993, 67 (4), P. 262-267
159. LOTT P F, LOTT J W, DOMS D J
THE DETERMINATION OF PARAQUAT
J. CHROMATOGR. SCI. ,1978, 8, 390-395
160. AKAHORI F, NAGATA T, MASAOKA T, OKINAKA T
EFFECT OF DEHYDROPROLINE AS A COLLAGEN SYNTHETIC INHIBITOR IN PARAQUAT-INDUCED
PULMONARY FIBROSIS IN BEAGLE DOGS
VETERINARY AND HUMAN TOXICOLOGY, JUIN 1993, 35 (3), P. 216-222
161. WARNER B, PAPES R, HEILE M, SPITZ D, WISPE J
EXPRESSION OF HUMAN MN SOLD IN CHINESE HAMSTER OVARY CELLS CONFERS PROTECTION
FROM OXIDANT INJURY
AMERICAN JOURNAL OF PHYSIOLOGY, JUIN 1993, 264 (PT 1), 598-605
162. R AND D LAB, PADERNO DUGNANO, MI
SYNTHESIS AND FREE RADICAL SCAVENGING PROPERTIES OF THE ENANTIOMERS OF ERDOSTEINE
FARMACO, NOVEMBRE 1994, 40 (11), P. 703-708
163. GAUDU P, FONTECAVE M
THE NADPH : SULFITE REDUCTASE OF ESCHERICHIA COLI IS A PARAQUAT REDUCTASE
EUROPEAN JOURNAL OF BIOCHEMISTRY, DECEMBRE 1994, 226 (2), P. 459-463
164. Z SAHNOUN, K JAMOSSI, K MOUNIR ZEGHAL
RADICAUX LIBRES ET ANTIOXYDANTS : PHYSIOLOGIE PATHOLOGIE HUMAINE ET ASPECTS
THERAPEUTIQUES
THERAPIE, 1997, 52, P. 251-270
165. LIOCHEV SI, FRIDOVICH I
A CATIONIC MANGANIC PORPHYRIN INHIBITS UPTAKE OF PARAQUAT BY ESCHERICHIA COLI
ARCHIVES OF BIOCHEMISTRY AND BIOPHYSICS, AOUT 1995, 321 (1), P. 271-275

166. KRAPP AR, CARILLO N
FUNCTIONAL COMPLEMENTATION OF THE MVRA MUTATION OF ESCHERICHIA COLI BY PLANT FERREDOXIN-NADP + OXIDOREDUCTASE
ARCHIVES OF BIOCHEMISTRY AND BIOPHYSICS, 20 FEVRIER 1995, 317 (1), P. 215-221
167. GARNIER R, CHATAIGNER D, EFTHYMIU ML, MORAILLON I, BRAMARY F
PARAQUAT POISONING BY SKIN ABSORPTION : REPORT OF TWO CASES
VETERINARY AND HUMAN TOXICOLOGY, AOUT 1994, 36 (4), P. 313-315
168. COOPER SP, DOWNS T, BURAU K, BUFFLER PA, TUCKER S, WHITEHEAD L, WOOD S, DELCLOS G, HUANG B, DAVIDSON T ET AL
A SURVEY OF ACTINIC KERATOSES AMONG PARAQUAT PRODUCTION WORKERS AND A NONEXPOSE FRIEND REFERENCE GROUP
AMERICAN JOURNAL OF INDUSTRIAL MEDICINE, MARS 1994, 25 (3), P. 335-347
169. PAPIRIS SA, MANIATI MA, KYRIAKIDIS V, CONSTANTOPOULOS SH
PULMONARY DAMAGE DUE TO PARAQUAT POISONING THROUGH SKIN ABSORPTION
RESPIRATION, 1995, 62 (2), P. 101-103
170. FICHEROULLE X, MACQUET M, ROGEAUX Y, MACQUET V
FATAL FIBROSING INTERSTITIAL PNEUMOPATHY OF UNCOMMON CAUSE
REVUE DES MALADIES RESPIRATOIRES, 1995, 12 (2), P. 175-176
171. TAKAHASHI T, TAKAHASHI Y, NIO M
REMODELING OF THE ALVEOLAR STRUCTURE IN THE PARAQUAT LUNG OF HUMANS : A MORPHOMETRIC STUDY
HUMAN PATHOLOGY, JUILLET 1994, 25 (7), P. 702-708
172. GIULIVI C, LAVAGNO CC, LUCESOLI F, BERMUDEZ MJ, BOVERIS A
LUNG DAMAGE IN PARAQUAT POISONING AND HYPERBARIC OXYGEN EXPOSURE : SUPEROXIDE-MEDIATED INHIBITION OF PHOSPHOLIPASE A2
FREE RADICAL BIOLOGY AND MEDICINE, FEVRIER 1995, 18 (2), P. 203-213
173. LEE SH, LEE KS, AHN JM, KIM SH, HONG SY
PARAQUAT POISONING OF THE LUNG : THIN-SECTION CT FINDINGS
RADIOLOGY, AVRIL 1995, 195 (1), P. 271-274
174. BISMUTH C, HALL AH, BAUD FJ, BORRON S
PULMONARY DYSFUNCTION IN SURVIVORS OF ACUTE PARAQUAT POISONING
VETERINARY AND HUMAN TOXICOLOGY, JUIN 1996, 38 (3), P. 220-222
175. KOPPEL C, VON WISSMANN C, BARCKOW D, ROSSAINT R, FALKE K, STOLTENBURG-DIDINGER G, SCHNOY N
INHALED NITRIC OXIDE IN ADVANCED PARAQUAT INTOXICATION
JOURNAL OF TOXICOLOGY - CLINICAL TOXICOLOGY, 1994, 32 (2), P. 205-214

176. KAY L FRITZ, TERRANCE L NELSON, VICTOR RUIZ-VELASCO AND STEVEN D MERCURIO
ACUTE INTRAMUSCULAR INJECTION OF OILS OR THE OLEIC ACID COMPONENT PROTECTS MICE
AGAINST PARAQUAT LETHALITY
JOURNAL OF NUTRITION, MARS 1994, 124 (3), P. 425-429
177. WEBB D
CHARCOAL HAEMOPERFUSION IN DRUG INTOXICATION
BRITISH JOURNAL OF HOSPITAL MEDICINE, AVRIL 1993, 49 (7), P.493-496
178. LIN JL, WEI MC, LIU YC
PULSE THERAPY WITH CYCLOPHOSPHAMIDE AND METHYLPREDNISOLONE IN PATIENTS WITH
MODERATE TO SEVERE PARAQUAT POISONING : A PRELIMINARY REPORT
THORAX, JUILLET 1996, 51 (7), P. 661-663
179. NEWSTEAD CG
CYCLOPHOSPHAMIDE TREATMENT OF PARAQUAT POISONING
THORAX, JUILLET 1996, 51 (7), P. 661-663
180. P HONORE, PH HANSTON, J PH FAUVILLE, A PEETERS, P MAHIEU
PARAQUAT POISONING STATE OF THE ART
ACTA CLINICA BELGICA, 1994, 49 (5), P. 220-228
181. TSUCHIYA T, YOSHIDA T, IMAEDA A, KIHOTO T, UKAI S
DETOXIFICATION OF PARAQUAT POISONING : EFFECTS OF ALKYL SULFATES AND
ALKYL SULFONATES ON PARAQUAT POISONING IN MICE AND RATS
BIOLOGICAL AND PHARMACEUTICAL BULLETIN, AVRIL 1995, 18 (4), P. 523-528
182. YAMADA Y, AKAHORI F, MASAOKA T, SIRAI M, KOHZAKI K
CHLORPROMAZINE AND PARAQUAT POISONING
VETERINARY AND HUMAN TOXICOLOGY, AVRIL 1993, 35 (2), P. 112-115
183. JAMES J, VORNOV, JOHN PARK, AND AJIT G THOMAS
REGIONAL VULNERABILITY TO ENDOGENOUS AND EXOGENOUS OXIDATIVE STRESS IN
ORGANOTYPIC HIPPOCAMPAL CULTURE
EXPERIMENTAL NEUROLOGY, 149, 1998, P. 109-122
184. NORMAN B. SMITH, SUMATHY MATHIALAGAN AND KLEZINA E. BROOKS
SIMPLE SENSITIVE SOLID-PHASE EXTRACTION OF PARAQUAT FROM PLASMA USING
CYANOPROPYL COLUMNS
JOURNAL OF ANALYTICAL TOXICOLOGY, JUIN 1993, P. 143-145
185. M MICHEL- BUONO, J-P BUONO, G SERRE, D DUMONT AND P BERNARD
IN VITRO CYTOTOXIC EFFECTS OF 4,4'-BIPYRIDYL ON NORMAL HUMAN KERATINOCYTES
CELL BIOLOGY AND TOXICOLOGY, 1997, 13, 193-204

186. S TANAKA, S KYOTANI, T NAKAMURA, Y NISHIOKA
ACCELERATION OF PARAQUAT ADSORPTION ONTO CHITOSAN BY THE PRESENCE OF SODIUM CHLORIDE
BULL. ENVIRON. CONTAM. TOXICOL., 1994, 52, P. 432-437
187. TSENG-JIH LIN, DONG-ZONG HUNG, HONG-TSANG YEN, JIIN GER, JOU-FANG DENG
SURVIVAL OF PARAQUAT INTOXICATION COMPLICATED WITH MEDIASTINAL EMPHYSEMA :
A CASE REPORT
CHIM. MED. J. (TAPEI), 1994, 54, P. 363-7
188. MASATAKA NAGAO, WEI-DONG ZHANG, YSHIYUKI ITAKURA, MASAHIKO KOBAYASHI,
YOSHIHIRO YAMADA, KATSUNORI YAGI, TSUNEAKI OONO AND TAKEHIKO TAKATORI
IMMUNOHISTOCHEMICAL LOCALIZATION OF PARAQUAT IN SKIN AND EYE OF RAT
JPN. J. MED. , 1993, 47(3), P. 202-206
189. SHINJII ITO, KEIKO KUDO, TOHRU IMAMURA, NARUMI JITSUFUCHI, KOJIRO KIMURA
DETECTION OF DRUGS AND POISONS IN POST MORTEM TISSUES - DETECTION OF PARAQUAT IN
TISSUS OF RABBITS BURIED UNDERGROUND
JPN. JOURNAL OF LEGAL MEDECINE, 1997, 51, P. 83-88
190. R KESARI, MANISH RAI, AND VINAY KUMAR GUPTA
SPECTROMETRIC METHOD FOR DETERMINATION OF PARAQUAT IN FOOD AND BIOLOGICAL
SAMPLES
JOURNAL OF AOAC INTERNATIONAL, 1997, 80 (2), P. 388-391
191. MIN LIANG KUO AND JEN-KUN LIN
THE GENOTOXICITY OF THE WASTE WATER DISCHARGED FROM PARAQUAT MANUFACTURING
AND ITS PYRIDIL COMPONENTS
MUTATION RESEARCH, 1993, 300, P. 223-229
192. TETSUJI ITOH, ASAKO ISHII, YOH KODERA, AYAKO MATSUSHIMA, MISAO HIROTO, HIROYUKI
NISHIMURA, TOSHI TSUZUKI, TOSHIKI KAMACHI, ICHIRO OKURA AND YUJI INADA
PHOTOSTABLE CHLOROPHYLL A. CONJUGATED WITH POLY (VINYLPIROLIDONE)- SMECTITE
CATALYZSES PHOTOREDUCTION AND HYDROGEN GAS EVOLUTION BY VISIBLE LIGHT
BIOCONJUGATE CHEM. , 1988, 9, P. 409-412
193. TERUO TSUCHIYA, TAKAMASA YOSHIDA, ATSUMUME IMAEDA, MIHO SAKUSHIMA, TADASHI
KIHO AND SHIGEO UKAI
THE EFFECT OF CARBOHYDRATE SULFATE SALTS ON THE ABSORPTION AND EXCRETION OF
PARAQUAT IN RATS
BIOCONJUGATE CHEM. , 1988, 9, P. 409-412
194. HSIEN-WEN KUO, TAKAMASA YOSHIDA, ATSUMUME IMAEDA, MIHO SA KUSHIMA, TADASHI KIHO
AND SHIGEO UKAI
THE EFFECT OF CARBOHYDRATE SULFATE SALTS ON THE ABSORPTION AND EXCRETION OF
PARAQUAT IN RATS
BIOL. PHARM. BULL. , 1993, 16(11), P. 1111-1113

195. V. C. NWABISI AND E. A. C. NWANZE
BIOCHEMICAL STUDIES ON THE TOXICITY OF 1,1'-DIMETHYL-4,4'-BIPYRIDILUM DICHLORIDE IN THE RAT
COMP. BIOCHEM. PHYSIOL. ,1997, 117C (1), P.103-109
196. L. VILLA, L. PIZZINI, G. VIGANO, A. FERIOLI, M MARONI, R RUGGERI, C BARLASSINA, P VANINI, L SALACRIST
DERMATITA ACUTA DA PARAQUAT IN BAMBINA CHE HA UTILIZZATO PER GIOCO UN CONTENITORE ABANDONATO
MED. LAV. ,1995, 86(6), P. 563-568
197. HIRO AKI YAMAMOTO
PROTECTION AGAINST PARAQUAT -INDUCED TOXICITY WITH SULFITE OR THIOSULFITE IN MICE
TOXICOLOGY, 1993, P. 37-43
198. MORIMASA KUWAHARA, NORITO TAKAGI, MASAARI NISHITAMI, KAZUHIRO MATSUSHITA, KOUJI NAKAMURA AND NOBUTA FUJISAKI
HAEMOPERFUSION AND PLASMA EXCHANGE THERAPY IN PATIENTS WITH PARAQUAT POISONING
ACTA. UROL. JPN. ,1994, 40, P. 439-442
199. TERUO TSUCHIYA, ATSUME IMAEDA, TADASHI KITTO, AND SHIGEO UKAI
DETOXIFICATION OF PARAQUAT POISONING : EFFECTS OF CARBOHYDRATE SULFATE, ALKYL SULFATE AND ALKYL SULFONATE ON ACTIVE OXYGENE
BIOL. PHARM. BULL., 1995, 18 (12), P.1700-1704
200. NESTOR CASTRO-GUTIERREZ, MD, ROB MC CONNELL, MD, KJELL ANDERSSON, MD , FELICIANO PACHIERO PACHERCO-ANTON, CHRISTER HOGSTEDT.
RESPIRATORY SYMPTOMS, SPIROMETRY AND CHRONIC OCCUPATIONNAL PARAQUAT EXPOSURE
SCAND. J. WORK. ENVIRON. HEALTH., 1997, 23, P. 421-427
201. SANS AUTEURS
EPURATION DIGESTIVE LORS DES INTOXICATIONS AIGUES
DIXIEME CONFERENCE DE CONSENSUS EN REANIMATION ET MEDECINE D'URGENCE
ANNALES MEDICALES DE NANCY ET DE L'EST ,1993, 32, P.383-384
202. K CROES, F MARTENS, AND K DESMET
QUANTIFICATION OF PARAQUAT BY HPLC
JOURNAL OF ANALYTICAL TOXICOLOGY, 1993, 17, P. 310-313
203. MASATAKA NAGAO, WEI-DONG ZHANG, TAKEHIKO TAKATORI, YOSHIYUKI ITAKURA, YOSHIHIRO YAMADA, HIROTARO IWASE, TSUNEAKI OONO, AND KIMIHARU IWADATE
IDENTIFICATION AND DYNAMICS OF PARAQUAT IN THE BONE MARROW, THYMUS, AND SPLEEN OF RATS USING IMMUNOHISTOCHEMICAL TECHNIQUES
JPN. J. LEGAL. MED.,1994, 48 (3), P. 166-168
204. G H DRAFFAN, R A CLARE, D L DAVIES, G HAWKSWORTH, S MURRAY AND D S DAVIES
QUANTITATIVE DETERMINATION OF THE HERBICIDE PARAQUAT IN HUMAN PLASMA BY GAS CHROMATOGRAPHIC AND MASS SPECTROMETRIC METHODS
JOURNAL OF CHROMATOGRAPHY, 1977, 139, P. 311-320

205. JUN IKEBUCHI AND ISAO YUASA
A RAPID AND SENSITIVE METHOD FOR THE DETERMINATION OF PARAQUAT IN PLASMA AND URINE BY THIN-LAYER CHROMATOGRAPHY WITH FLAME IONIZATION DETECTION
JOURNAL OF ANALYTICAL TOXICOLOGY, 1988, 12, P. 80-83
206. R E COXON, C RAE, G GALLACHER AND J LANDON
DEVELOPMENT OF A SIMPLE, FLUOROIMMUNOASSAY FOR PARAQUAT
CLINICA CHIMICA ACTA, 1988, 175, P. 297-306
207. SMING KAOJARERN MD AND BOONSONG ONGPHIPHADHANAKUL MD
PREDICTING OUTCOMES IN PARAQUAT POISONINGS
VET. HUM. TOXICOL., 1991, 33 (2), P. 115-118
208. R GILL, S C QUA, AND A C MOFFAT
HIGH- PERFORMANCE LIQUID CHROMATOGRAPHY OF PARAQUAT AND DIQUAT IN URINE WITH RAPID SAMPLE PREPARATION INVOLVING ION-PAIR EXTRACTION ON DISPOSABLE CARTRIDGES OF OCTA-DECYL-SILICA
JOURNAL OF CHROMATOGRAPHY, 1983, 255, P. 483-490
209. TSUNG LI KUO
URINARY PARAQUAT IN ACUTE INTOXICATION
CLINICA CHIMICA ACTA, 1990, 188, P. 79-84
210. PROUDFOOT A T, M S STEWART, T LEVITT, AND B WIDDOP
PARAQUAT POISONING : SIGNIFIANCE OF PLASMA-PARAQUAT CONCENTRATIONS
LANCET, 1979, 2, P. 330-332
211. BARRET L, WITHTEAD S, VOLANS G.
INTOXICATIONS AIGUES PAR LE PARAQUAT . DONNEES EPIDEMIOLOGIQUES EN GRANDE - BRETAGNE ET APPROCHES THERAPEUTIQUES
MED. HYG. , 1984, 42, P. 2463-2466
212. J. M. SCHERMANN, M. GALLIOT, R. GARNIER, C. BISMUTH.
INTOXICATION AIGUE PAR LE PARAQUAT : INTERET PRONOSTIQUE ET THERAPEUTIQUE DU DOSAGE SANGUIN
TOXICOLOGICAL EUROPEAN RESEARCH, 1983, 3, P. 141-145
213. J. M. SCHERMANN, P. HOUZE, C. BISMUTH AND R. BOURDON
PRONOSTIC VALUE OF PLASMA AND URINE PARAQUAT CONCENTRATIONS
HUMAN TOXICOLOGY, 1987, 6, P. 91-93
214. LEVITT T.
RADIOIMMUNOASSAY FOR PARAQUAT
LANCET, 1977, 2, P. 358-360
215. VAN EMON J, HAMMOCK B, SEIBER J N
APPLICATION OF AN ENZYME-LINKED IMMUNOSORBENT ASSAY (ELISA) TO DETERMINE PARAQUAT RESIDUES IN MILK, BEEF, AND POTATOES
BULL. ENVIRON. CONTAM. TOXICOL. , 1987, 39, P. 490-497

216. COLBERT D L , COXON R E
PARAQUAT MEASURED IN SERUM WITH THE ABBOTT TDX
CLIN. CHEM. , 1988, 34, P . 1948-1949
217. DUVAL G, AUFFRAY J C,
EVALUATION DES FACTEURS PRONOSTIQUES AU COURS DES INTOXICATIONS AIGUES RECENTES
AU PARAQUAT
REAN. SOINS INTENS. MED. URG. ,1989, 5, P. 99.
218. YAMAGUCHI H, SATO S, WATANABE S, NAITO H.
PRE-EMBARKMENT PROGNOSTICATION FOR ACUTE PARAQUAT POISONING
HUMAN AND EXP. TOXICOL.,1990, 9, P. 381-384
219. FATORI D, HUNTER W M
RADIOIMMUNOASSAY FOR SERUM PARAQUAT
CLIN . CHIM. ACTA. ,1980, 100, P. 81-90
220. BERRY D J, GROVE J.
THE DETERMINATION OF PARAQUAT (1,1'-DIMETHYL-4,4' BIPYRIDYLIUM CATION) IN URINE
CLIN. CHIM. ACTA. ,1971, 34, P. 5-11
221. SOON AH KANG, YEON JIN JANG, AND HYOUNGSUP PARK
IN VIVO DUAL EFFECTS OF VITAMINE C ON PARAQUAT -INDUCED LUNG DAMAGE : DEPENDENCE
ON RELEASED METALS FROM THE DAMAGED TISSUE
FREE. RAD. RES. ,1997, 28 (1), P. 93-107

TABLE DES MATIERES

TABLE DES MATIERES

PREMIERE PARTIE

DESCRIPTION, UTILISATION ET PROPRIETES DU PARAQUAT

1 - STRUCTURE ET PROPRIETES PHYSICO CHIMIQUES	1
A - RAPPELS SUR LA STRUCTURE	1
B - PROPRIETES PHYSICO-CHIMIQUES	2
1 - propriétés physiques	2
2 - propriétés chimiques	2
2 - UTILISATION DU PARAQUAT	3
A - PRESENTATIONS COMMERCIALES EN FRANCE	3
B - METHODES D'UTILISATION	5
1 - dosages pour pulvérisation	5
2 - méthodes de pulvérisation	5
a - pulvérisation mécanique	5
b - pulvérisation manuelle	6
C - TYPES DE CULTURES TRAITEES	6
1 - en europe	6
2 - autres pays	6
D - INTERET DES HERBICIDES ET DU PARAQUAT EN AGRICULTURE	7
1 - intérêt des herbicides	7
2 - intérêt du paraquat	7

3 - PROPRIETES ECO-TOXICOLOGIQUES DU PARAQUAT	9
A - MECANISMES D'ACTION DU PARAQUAT SUR LES PLANTES	9
1 - rappels sur le processus de photosynthèse	9
2 - mode d'action biochimique	10
B - LES VOIES DE DEGRADATION DES DIPYRIDYLES	11
1 - effet de la lumière	11
2 - action des micro-organismes	12
3 - inactivation par le sol	12
C - ACTION SUR LA FAUNE, L'EAU ET LA VIE AQUATIQUE	13
1 - action sur la faune	13
2 - action sur l'eau et la vie aquatique	14
3 - résidus dans les cultures et l'alimentation	14
4 - élimination des conditionnements	15

DEUXIEME PARTIE

EPIDEMIOLOGIE ET PREVENTION

1 - EPIDEMIOLOGIE	16
A - GENERALITES	16
B - INTOXICATION AU PARAQUAT EN EUROPE	17
1 - en France	17
2 - en Angleterre et au pays de galles	18
3 - en Finlande	20
C - INTOXICATION AU PARAQUAT NON EUROPEENNE	20
1 - quelques chiffres	20
2 - exposition professionnelle	20
a - Costa Rica	21

b - Californie	22
c - par pulvérisation en Malaisie, Sri Lanka et au Nicaragua	25
■ en Malaisie	25
■ au Sri Lanka	25
■ au Nicaragua	26
d - cas particulier des manufactures de Taiwan	27
e - conclusions	28
3 - exposition non professionnelle	29
a - Mexico	29
b - Californie	29
c - quand la fin justifie les moyens ?	30
d - conclusions	32

2 - PREVENTION..... 32

A - GENERALITES	32
B - POUR LES PROFESSIONNELS EXPOSES	32
1 - mesures gouvernementales	32
2 - index de sécurité	33
3 - mesures générales	34
C - HORS DU CADRE PROFESSIONNEL	34
1 - études sur la présentation commerciale du produit	34
a - modification de la concentration	35
b - étude de nouveaux conditionnements	35
c - modifications de la formulation	35
2 - législation et conditions de délivrance du paraquat	36
a - législation	36
b - conditions de délivrance	36
3 - exemple de présentation commerciale d'un produit français :	37
le GRAMOXONE PLUS	

TROISIEME PARTIE

METHODES DE MESURE DU PARAQUAT ET FACTEURS PRONOSTIQUES

1 - METHODES DE MESURE DU PARAQUAT	38
A - DOSAGES QUALITATIFS	38
1 - test au sulfate de sodium	39
2 - tests au dithionite de sodium	39
a - test de BERRY et GROVE	39
b - test de WIDDOP	40
c - test de SCHERMANN - GALLIOT	40
d - test de SCHERMANN - HOUZE	41
B - DOSAGES QUANTITATIFS	41
1 - méthodes avec extraction du milieu biologique	41
a - techniques d'extraction	41
b - méthodes de dosage	42
■ méthode colorimétrique	42
■ méthode au dithionite avec extraction par colonnes de cyanopropyl	43
■ méthodes spectrophotométriques	44
◇ test urinaire de KUO	44
◇ méthode de KESARI	45
◇ méthode de TSUNG LI KUO	45
◇ autres méthodes spectrophotométriques	46
■ méthodes chromatographiques	46
◇ en phase gazeuse	47
◇ liquide haute performance	47
◇ en couche mince	49
2 - méthodes sans extraction du milieu biologique	50
a - méthode radio-immunologique	50
b - dosage enzymatique ELISA	51

c - méthode immunologique avec marquage fluorescent	51
d - autres méthodes	52
C - CONCLUSIONS	52

2 - FACTEURS PRONOSTIQUES 54

A - FACTEURS PRONOSTIQUES CORRELES A LA DUREE	54
1 - urinaires	54
2 - plasmatiques	56
a - courbe de PROUDFOOT	56
b - courbes de HART et NEVITT	57
c - courbe de SCHERMANN	57
d - courbes de SAWADA	58
e - indice biologique de YAMAGUCHI et COL	59
f - détermination du T I P	59
B - INDICES PREDICTIFS NON CORRELES AU FACTEUR TEMPS	62
1 - critères de DUVAL et COL	62
2 - critère de KUO	62
3 - critères de KAOJERN et COL	63
4 - index de RAGOZY	63

<p>QUATRIEME PARTIE</p> <p>RESULTATS DE L'EXPERIMENTATION ANIMALE</p> <p>SIGNES CLINIQUES DE L'INTOXICATION</p> <p>ET DESCRIPTION DU CAS CLINIQUE</p>

1 - RESULTATS DE L'EXPERIMENTATION ANIMALE	65
A - DONNEES GENERALES	65
B - DETERMINATION IMMUNOHISTOCHIMIQUE	65

1 - oesophage et estomac	66
2 - cellules hématopoéitiques	66
3 - peau et yeux	66
4 - cerveau	66

2 - SIGNES CLINIQUES POUR LES DIFFERENTES VOIES D'ABSORPTION 67

A - ABSORPTION ORALE	67
1- classification clinique	67
2 - signes digestifs	68
a - signes cliniques	68
b - données endoscopiques des lésions du tractus oeso-gastro-intestinal	68
3 - signes rénaux	69
a - signes cliniques	69
b - lésions rénales	69
c - ultrastructure rénale.....	70
4 - signes pulmonaires	72
a - signes cliniques	72
b - images radiographiques et tomographiques	72
c - autres examens complémentaires	73
d - diagnostics différentiels	73
e - analyse anatomopathologique	73
f - analyse morphométrique	74
g - complications pulmonaires	74
h - reconstruction pulmonaire	75
5 - altérations hépatiques	76
a - biologie	76
b - anatomopathologie	77
6 - signes neurologiques	77
7 - autres signes	78
a - modifications des composants du sang	78
b - appareil génital et reproduction	79
c - autres organes	80
B ABSORPTION CUTANEE	81
1 - signes locaux	81

a - lésions cutanées	81
b - tests cutanés	82
c - traitement	82
2 - signes systémiques	83
C ABSORPTION PAR INHALATION	84
1 - signes locaux	84
2 - signes systémiques	84
D LESIONS LOCALES ET REACTIONS ALLERGIQUES	85
1 - lésions oculaires	85
2 - lésions unguéales	85
3 - réactions allergiques	85
E - AUTRES VOIES D'ABSORPTION	85
3 - DESCRIPTION DU CAS CLINIQUE	86
A EXPOSE DU CAS	86
B COMMENTAIRES	91
1 - sur le taux de paraquat	91
2 - sur l'apparition des signes cliniques	92
3 - sur l'éthylisme	93

<p>CINQUIEME PARTIE PHARMACOCINETIQUE ET MECANISMES DE TOXICITE CELLULAIRE</p>

1 - PHARMACOCINETIQUE	95
A - ABSORPTION INTESTINALE	95
B - ELIMINATION RENALE	96
C - DISTRIBUTION DANS L'ORGANISME	97

D - DISTRIBUTION COMPAREE DU PARAQUAT ET DU DIQUAT	98
2 - MECANISMES PHYSIOPATHOLOGIQUES	99
A - BIOCHIMIE RADICALAIRE	99
1 - généralités	99
2 - données expérimentales pour le paraquat	100
3 - indicateur toxicologique	101
4 - indices de gravité de l'intoxication	101
B - METABOLISME MICROSOMIAL DU PARAQUAT	101
1 - étapes du métabolisme du paraquat	101
a - phase 1 : accumulation sélective	102
b - phase 2 : oxydoréduction	102
c - phase 3 : réactions d'HABER WEISS et de FENTON	102
d - phase 4 : peroxydation lipidique	103
e - phase 5 : fibrose pulmonaire	103
f - commentaires	104
■ la sulfite réductase	104
■ le taux de fer	104
■ la NADPH oxydoréductase	104
2 - mécanismes de détoxification	105
a - durant la phase 2	105
b - durant la phase 3	105
c - commentaires	106
■ la superoxyde dismutase	106
■ porphyrines	107
■ glutathion peroxydase	108
■ catalase peroxydase	109
■ la cystéine	109
3 - substances interférant avec le métabolisme du paraquat	110
en phase 1	110
en phase 2	110
en phase 3	110
en phase 4	110
en phase 5	110

C - AUTRES THEORIES	111
1 - théorie mitochondriale	111
2 - modifications du cytosquelette	112
D - AUTRES PARTICIPATIONS ENZYMATIQUES	113
1 - au niveau vasculaire	113
2 - au niveau cérébral	113
3 - rôle de nouvelles enzymes	114
a - glucose 6 phosphate déshydrogénase	114
b - 5,6,7,8 tétrahydrobioptérine (BPH4)	115
c - aconitase	115
d - collagénase	115
e - benzoyl coenzyme A réductase	115
f - Carbonyle réductase	115
E - LESIONS DE L'ADN	116
F - IDENTIFICATION GENETIQUE	117

<p>SIXIEME PARTIE</p> <p>APPORTS THERAPEUTIQUES</p>

1 - METHODES LIMITANT L'ABSORPTION	119
A - LES ADSORBANTS	119
1 - charbon activé	119
2 - terre de foulon	120
3 - sels d'hydrate de carbone..	120
4 - akylsulfates et akylsulfonates	121
5 - autres adsorbants	123
6 - comparaison de l'efficacité des différents adsorbants	124
B - METHODES D'EPURATION DIGESTIVE	125
1 - lavage gastrique	125

2 - vomissements provoqués	125
3 - accélération du transit intestinal	125
2 - METHODES D'EPURATION SANGUINE	126
A - HEMOPERFUSION	126
1 - Chez l'animal	126
2 - chez l'homme	128
B - HEMODIALYSE	128
3 - SUBSTANCES VISANT A INHIBER LA TOXICITE DU PARAQUAT A L'ECHELON CELLULAIRE	129
A - TRAITEMENT ENZYMATIQUE	129
1 - généralités	129
2 - la déferoxamine	129
B - LES ANTIOXYDANTS ENDOGENES	130
1 - vitamine E	130
2 - vitamine C	130
a - effet anti-oxydant	130
b - effet pro-oxydant	131
C - LES ACIDES GRAS	131
1 - acide oléique	132
2 - huile de poisson	133
3 - huile végétale	133
D - THERAPEUTIQUES MEDICAMENTEUSES	133
1- clofibrate	133
2 - corticostéroïdes	133
3 - phénobarbital	134
4 - immunosuppresseurs	134
5 - antimétabolites	134
6 - ambroxol	135
7 - chlorpromazine	135
E - SUBSTANCES INTERFERANT AVEC LE TAUX DE GLUTATHION	135
1 - sulfite et thiosulfite	135

2 - N-acétylcysteine	136
3 - caroténoïdes	137
4 - mélatonine	137
F - TRAITEMENT ANTIGENIQUE	137
G - COMPARAISON DE L'EFFET THERAPEUTIQUE	138
4 - THERAPEUTIQUE DES COMPLICATIONS PULMONAIRES	139
A - THERAPEUTIQUES	139
1 - prostacyclines	139
2 - hypoxie	139
B- VENTILATION ASSISTEE	139
1 - pression de ventilation	139
2 - concentration en O2	140
3 - expérience de ventilation unilatérale	140
C - ROLE DU NO	141
1 - mécanisme de la synthèse de NO endogène	141
2 - rôle pro-oxydant du NO.....	141
3 - action thérapeutique du NO	142
D - GREFFE PULMONAIRE	143
CONCLUSIONS	144
ANNEXES	145
BIBLIOGRAPHIE	149
TABLE DES MATIERES	173

SERMENT D'HIPPOCRATE

SERMENT D'HIPPOCRATE

En présence des maîtres de cette école, de mes condisciples, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la médecine.

Je donnerai mes soins à l'indigent et n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail.

Admis à l'intérieur des maisons, mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe ; ma langue taira les secrets qui me seront confiés, et mon état ne servira pas à corrompre les mœurs ni à favoriser les crimes.

Reconnaissant envers mes maîtres, je tiendrai leurs enfants et ceux de mes confrères pour des frères, et s'ils devaient entreprendre la Médecine ou recourir à mes soins, je les instruirai et les soignerai sans salaire ni engagement.

Si je remplis ce serment sans l'enfreindre, qu'il me soit donné à jamais de jouir heureusement de la vie et de ma profession, honoré à jamais parmi les hommes. Si je le viole, et que je me parjure, puissè-je avoir un sort contraire.

BON A IMPRIMER N° 10

LE PRÉSIDENT DE LA THÈSE

Vu, le Doyen de la Faculté

VU et PERMIS D'IMPRIMER
LE PRÉSIDENT DE L'UNIVERSITÉ

INTOXICATION AU PARAQUAT
REVUE DE LA LITTERATURE à propos d'un cas

THESE POUR LE DIPLOME DE DOCTEUR EN MEDECINE

FACULTE DE LIMOGES

RESUME

Herbicide de contact, non sélectif, le paraquat est employé dans plus de 130 pays. La prévention s'avère indispensable pour éviter les intoxications systémiques en rapport avec une exposition professionnelle. La restriction de la diffusion de l'herbicide aux agriculteurs est effective depuis deux ans.

En France, l'ingestion en général volontaire, de plus d'une gorgée, d'une formulation commerciale donne un tableau clinique d'intoxication sévère. Fibrose pulmonaire hypoxémiante irréversible, insuffisance rénale et érosion du tractus gastro oesophagien conditionnent la survie du patient.

Les index prédictifs cliniques et biologiques basés sur des méthodes de mesure qualitatives ou quantitatives apportent une évaluation précoce de la gravité de l'intoxication. Les possibilités thérapeutiques actuelles sont dominées par les traitements adsorbants, l'hémo perfusion, l'hémodialyse et le maintien de la ventilation du patient.

La mortalité reste élevée ; une meilleure connaissance de la toxicocinétique de cet herbicide et des mécanismes du stress oxydatif peuvent permettre d'apporter des solutions thérapeutiques pour l'intoxication au paraquat mais aussi d'appréhender le traitement de nombreuses pathologies pour lesquelles l'oxydation cellulaire conditionne le devenir des patients.

MOTS CLES

paraquat, fibrose pulmonaire, radicaux libres, hemoperfusion

JURY

PRESIDENT :

PROFESSEUR PIVA

DIRECTEUR :

DOCTEUR CHEVALLIER

JUGES :

PROFESSEUR DUMONT

PROFESSEUR MERLE

MEMBRE INVITES :

DOCTEUR KARAM

PROFESSEUR LACHÂTRE