



information



formation



recherche



coopération
internationale

PROFIL TOXICOLOGIQUE DES INSECTICIDES
RETENUS POUR LE CONTRÔLE DES INSECTES
ADULTES IMPLIQUÉS DANS LA TRANSMISSION
DU VIRUS DU NIL OCCIDENTAL AU QUÉBEC

INSTITUT NATIONAL DE SANTÉ PUBLIQUE DU QUÉBEC

PROFIL TOXICOLOGIQUE DES INSECTICIDES
RETENUS POUR LE CONTRÔLE DES INSECTES
ADULTES IMPLIQUÉS DANS LA TRANSMISSION
DU VIRUS DU NIL OCCIDENTAL AU QUÉBEC

DIRECTION TOXICOLOGIE HUMAINE
DIRECTION RISQUES BIOLOGIQUES, ENVIRONNEMENTAUX ET OCCUPATIONNELS

FÉVRIER 2005

AUTEURS

Onil Samuel
Direction Toxicologie humaine
Institut national de santé publique du Québec

Louis St-Laurent
Direction Toxicologie humaine
Institut national de santé publique du Québec

REMERCIEMENTS

Les auteurs tiennent à remercier madame Louise Julien pour l'excellent travail de secrétariat.

Cette étude a été réalisée grâce au soutien financier du ministère de la Santé et des Services sociaux.

Ce document est disponible en version intégrale sur le site Web de l'Institut national de santé publique du Québec : <http://www.inspq.qc.ca>.

Reproduction autorisée à des fins non commerciales à la condition d'en mentionner la source.

CONCEPTION GRAPHIQUE
MARIE PIER ROY

DOCUMENT DÉPOSÉ À SANTÉCOM ([HTTP://WWW.SANTECOM.QC.CA](http://www.santecom.qc.ca))
COTE : INSPQ-2005-028

DÉPÔT LÉGAL – 2^e TRIMESTRE 2005
BIBLIOTHÈQUE NATIONALE DU QUÉBEC
BIBLIOTHÈQUE NATIONALE DU CANADA
ISBN 2-550-44406-X
©Institut national de santé publique du Québec (2005)

TABLE DES MATIÈRES

LISTE DES TABLEAUX	III
1 INTRODUCTION.....	1
2 PROFIL TOXICOLOGIQUE DU MALATHION	3
2.1 TOXICITÉ AIGUË	3
2.2 TOXICITÉ SUBCHRONIQUE	3
2.2.1 Voie orale	3
2.2.2 Voie cutanée.....	4
2.2.3 Voie respiratoire	4
2.3 TOXICITÉ CHRONIQUE ET CANCÉROGÉNÉCITÉ	5
2.4 EFFETS SUR LE DÉVELOPPEMENT	6
2.5 EFFETS SUR LA REPRODUCTION	7
2.6 MUTAGÉNÉCITÉ	7
2.7 ÉTUDES DE NEUROTOXICITÉ	8
2.8 MÉTABOLISME	8
2.9 CAS D'EXPOSITION HUMAINE.....	9
3 PROFIL TOXICOLOGIQUE DE LA PERMÉTHRINE.....	11
3.1 TOXICITÉ AIGUË	11
3.2 TOXICITÉ SUBCHRONIQUE	12
3.3 TOXICITÉ CHRONIQUE ET CANCÉROGÉNÉCITÉ	13
3.4 EFFETS SUR LE DÉVELOPPEMENT	14
3.5 EFFETS SUR LA REPRODUCTION	14
3.6 MUTAGÉNÉCITÉ	15
3.7 ÉTUDES DE NEUROTOXICITÉ	15
3.8 MÉTABOLISME	15
3.9 CAS D'EXPOSITION HUMAINE.....	16
4 PROFIL TOXICOLOGIQUE DE LA RESMÉTHRINE.....	17
4.1 TOXICITÉ AIGUË	17
4.2 TOXICITÉ SUBCHRONIQUE	17
4.3 TOXICITÉ CHRONIQUE ET CANCÉROGÉNÉCITÉ	18
4.4 EFFETS SUR LE DÉVELOPPEMENT	19
4.5 EFFETS SUR LA REPRODUCTION	19
4.6 MUTAGÉNÉCITÉ	19
4.7 ÉTUDES DE NEUROTOXICITÉ	20
4.8 MÉTABOLISME	20
4.9 CAS D'EXPOSITION HUMAINE.....	20
5 PROFIL TOXICOLOGIQUE DES PYRÉTHRINES.....	21
5.1 TOXICITÉ AIGUË	21
5.2 TOXICITÉ SUBCHRONIQUE	22
5.3 TOXICITÉ CHRONIQUE ET CANCÉROGÉNÉCITÉ	23
5.4 EFFETS SUR LE DÉVELOPPEMENT	25

5.5	EFFETS SUR LA REPRODUCTION	25
5.6	MUTAGÉNICITÉ	26
5.7	ÉTUDE DE NEUROTOXICITÉ.....	26
5.8	MÉTABOLISME	26
5.9	CAS D'EXPOSITION HUMAINE	27
6	PROFIL TOXICOLOGIQUE DE LA <i>D</i>-TRANS-ALLÉTHRINE.....	29
6.1	TOXICITÉ AIGUË	29
6.2	TOXICITÉ SUBCHRONIQUE	29
6.3	TOXICITÉ CHRONIQUE ET CANCÉROGÉNÉCITÉ	30
6.4	EFFETS SUR LE DÉVELOPPEMENT	30
6.5	MUTAGÉNICITÉ	31
6.6	MÉTABOLISME	31
6.7	CAS D'EXPOSITION HUMAINE	31
7	PROFIL TOXICOLOGIQUE DU DICHLORVOS	33
7.1	TOXICITÉ AIGUË	33
7.2	TOXICITÉ SUBCHRONIQUE	33
7.3	TOXICITÉ CHRONIQUE ET CANCÉROGÉNÉCITÉ	34
7.4	EFFETS SUR LE DÉVELOPPEMENT	35
7.5	EFFETS SUR LA REPRODUCTION	36
7.6	MUTAGÉNICITÉ	36
7.7	ÉTUDE DE NEUROTOXICITÉ.....	37
7.8	MÉTABOLISME	37
7.9	CAS D'EXPOSITION HUMAINE	37
7.10	ÉVALUATION DU RISQUE	38
8	PROFIL TOXICOLOGIQUE DU PROPOXUR.....	39
8.1	TOXICITÉ AIGUË	39
8.2	TOXICITÉ SUBCHRONIQUE	40
8.3	TOXICITÉ CHRONIQUE ET CANCÉROGÉNÉCITÉ	40
8.4	EFFETS SUR LE DÉVELOPPEMENT	41
8.5	EFFETS SUR LA REPRODUCTION	41
8.6	MUTAGÉNICITÉ	42
8.7	ÉTUDES DE NEUROTOXICITÉ.....	42
8.8	MÉTABOLISME	43
8.9	CAS D'EXPOSITION HUMAINE	43
8.10	ÉVALUATION DU RISQUE	44
9	BIBLIOGRAPHIE	45
	TABLEAUX	59

LISTE DES TABLEAUX

TABLEAU 1	Toxicité aiguë du malaoxon.....	3
TABLEAU 2a	Résumé des propriétés physico-chimiques et des caractéristiques environnementales pour le malathion, la perméthrine, les pyréthrine, la <i>d-trans</i> -alléthrine et la resméthrine	61
TABLEAU 2b	Résumé des propriétés physico-chimiques et des caractéristiques environnementales pour le dichlorvos et le propoxur	62
TABLEAU 3a	Résumé des indicateurs de toxicité pour le malathion, la perméthrine, les pyréthrine, la <i>d-trans</i> -alléthrine et la resméthrine.....	63
TABLEAU 3b	Résumé des indicateurs de toxicité pour le dichlorvos et le propoxur.....	69
TABLEAU 4a	Valeurs de référence (doses de référence) pour l'évaluation de l'exposition humaine pour le malathion, la perméthrine, les pyréthrine, la <i>d-trans</i> -alléthrine et la resméthrine	72
TABLEAU 4b	Valeurs de référence (doses de référence) pour l'évaluation de l'exposition humaine pour le dichlorvos et le propoxur.....	74
TABLEAU 5a	Indices de comparaison entre les adulticides malation, perméthrine, pyréthrine, <i>d-trans</i> -alléthrine et resméthrine.....	75
TABLEAU 5b	Indices de comparaison entre les adulticides dichlorvos et propoxur	76

1 INTRODUCTION

Dans l'éventualité où la transmission du virus du Nil occidental atteindrait un niveau épidémique suffisamment élevé, le contrôle des insectes piqueurs adultes pourrait constituer un élément clé de la lutte contre la propagation de ce virus. À la lumière des données disponibles, il est maintenant bien connu que les insectes piqueurs constituent le principal vecteur de transmission du virus à l'humain.

Or, l'utilisation d'insecticides à cette fin n'est pas sans représenter certains risques pour la santé humaine. Dans ce contexte, il devient très important de choisir le produit qui offre la meilleure innocuité, tant pour la population que pour les travailleurs qui auront à effectuer les traitements.

Afin de déterminer quel adulticide offre la plus grande marge de sécurité, le processus d'évaluation des impacts sur l'environnement mis sur pied par le ministère de l'Environnement du Québec exige la réalisation d'une évaluation des risques toxicologiques associés à l'utilisation de ces produits. Comme support à cette activité, ce document présente une évaluation des indices de toxicité des principaux insecticides homologués pour ce type de travaux, soit le malathion, la resméthrine, les pyréthrine, la *d-trans*-alléthrine et la perméthrine. Bien que le propoxur et le dichlorvos n'aient pas été retenus comme adulticides potentiels pour le contrôle des insectes piqueurs, les données toxicologiques relatives à ces produits sont aussi présentées en raison de leur homologation et de leur utilisation importante comme insecticides domestiques.

Seules les études les plus récentes et celles qui répondent le mieux aux nouvelles exigences de l'évaluation toxicologique ont été retenues dans le cadre de la présente évaluation.

Afin de produire une évaluation qui tient compte des données les plus récentes concernant la toxicité inhérente du malathion, deux documents de référence ont principalement été utilisés. Il s'agit du plus récent document de révision de l'évaluation des risques préliminaires concernant l'éligibilité du produit à une nouvelle homologation par US EPA et du plus récent document d'évaluation toxicologique et environnementale produit par le Comité conjoint FAO/WHO sur les résidus de pesticides.

En plus des données toxicologiques propres au malathion, nous présentons aussi une synthèse des principales données pour le malaonoxon, le métabolite principalement responsable de la toxicité du malathion.

Les données concernant les pyréthrinoïdes naturels et de synthèse (pyréthrine, resméthrine, *d-trans*-alléthrine et perméthrine) sont plus limitées car ces produits ne sont actuellement pas considérés comme des priorités pour la réévaluation toxicologique. Les informations présentées proviennent en grande partie des évaluations faites par l'Organisation mondiale de la santé.

Dans le cas du propoxur et du dichlorvos, les données sont tirées principalement de documents de décisions élaborés par US EPA.

En plus des sections qui décrivent les différentes études toxicologiques de façon plus détaillée, différents tableaux font la synthèse des nombreuses informations nécessaires à la description du profil toxicologique des différentes matières actives. Dans le cas du malathion, de la perméthrine, des pyréthrines, de la *d-trans*-alléthrine et de la resméthrine, le tableau 2 présente les principales propriétés physicochimiques et caractéristiques environnementales des produits. Par ailleurs, les tableaux 3 et 4 rapportent respectivement les indicateurs de toxicité et les différentes doses de référence alors que le tableau 5 propose certains indices de comparaison entre les adulticides. Pour le dichlorvos et le propoxur, les mêmes informations sont présentées aux tableaux 2b, 3b, 4b et 5b.

2 PROFIL TOXICOLOGIQUE DU MALATHION

2.1 TOXICITÉ AIGUË

Le malathion est un inhibiteur de l'activité des cholinestérases. C'est un insecticide et un acaricide non systémique possédant une action de contact, stomacale ou respiratoire. Il démontre une faible toxicité aiguë orale, cutanée et par inhalation (toxicité de catégorie III ou IV, selon la classification du Federal Insecticide Fungicide and Rodenticide Act) comparativement à d'autres insecticides organophosphorés. Le produit démontre un léger potentiel d'irritation cutanée et oculaire et ne serait pas un sensibilisant cutané (Liggett et Parcell, 1985a,b; Kynoch et Smith, 1986 dans US EPA, 2000c). Les principaux indices de toxicité aiguë du malathion sont présentés au tableau 3a.

Certaines études plus anciennes indiquent des niveaux de toxicité plus importants pour le malathion. Toutefois, ces résultats ont été affectés de façon significative par certaines impuretés du malathion. À titre de comparaison, les DL₅₀, pour ces impuretés suite à l'administration orale de malathion à des rats sont : 89-120 mg/kg pour l'isomalathion; 450-660 mg/kg pour le O,O,S-triméthyl-phosphorodithioate; 26-110 mg/kg pour le O,S,S-triméthylphosphorodithioate et 47-260 mg/kg pour le O,S,S-triméthylphosphorothioate (IPCS, 1998).

Certaines données indiquent par ailleurs que le malaaxon, le métabolite du malathion responsable de l'inhibition des cholinestérases, serait de 10 à 30 fois plus toxique que le produit mère. Le tableau 1 présente les résultats des quelques études disponibles (IPCS, 1998).

TABLEAU 1 Toxicité aiguë du malaaxon

Étude et espèce	Résultats (mg/kg)	Date	Catégorie de toxicité (FIFRA)
Orale aiguë – souris	215	1980	II
Intrapéritonéale – rat	~25	1967	
Orale aiguë - rat	142 – 175	1966	II

2.2 TOXICITÉ SUBCHRONIQUE

2.2.1 Voie orale

Lors d'une étude alimentaire à court terme, des rats Fischer 344 ont reçu du malathion pendant 30 jours à des taux de 0, 50, 100, 500, 10 000 ou 20 000 ppm équivalent à des doses de 0, 5, 1- 10, 52, 1 000 ou 2 000 mg/kg/jour pour les mâles et 0, 5, 7, 12, 58, 1 100 ou 2 200 mg/kg/jour pour les femelles respectivement (Daly, 1993a dans IPCS, 1998). Une dose sans effet nocif observé de 500 ppm fut déterminée sur la base d'une augmentation du

poids du foie, de changements histopatologiques ainsi que d'une inhibition des cholinestérases du cerveau observée au taux de 10 000 ppm.

Dans une étude du même auteur, des groupes de rats de la même souche ont reçu du malathion dans la nourriture pendant 90 jours à des taux de 0, 100, 500, 5 000, 10 000 ou 20 000 ppm équivalent à des doses de 0, 6,6- 34, 340, 680 ou 1 400 mg/kg/jour pour les mâles et 0, 7,9-, 39, 380, 780 ou 1 600 mg/kg/jour pour les femelles respectivement (Daly, 1993b dans IPCS, 1998). Une dose sans effet nocif observé (DSENO) de 500 ppm fut déterminée, soit 34 mg/kg/jour, en raison d'une diminution du volume globulaire moyen et de l'hémoglobine corpusculaire moyenne, de l'augmentation du poids du foie et du poids relatif des reins et d'une néphropathie chronique chez les mâles à la dose de 5 000 ppm. Une diminution de l'hémoglobine globulaire moyenne, une hypertrophie du foie ainsi qu'une augmentation du poids relatif des reins furent aussi notées chez les femelles à la même dose. Une diminution significative de l'activité des cholinestérases du cerveau fut également observée au taux de 5 000 ppm.

2.2.2 Voie cutanée

Lors d'une étude par voie cutanée, des lapins blancs de Nouvelle-Zélande ont reçu du malathion sur la peau durant 6 heures par jour, 5 jours par semaine pendant 3 semaines et ce, à des doses de 50, 300 ou 1 000 mg/kg/jour (Moreno, 1989 dans US EPA, 2000c). À l'exception d'une baisse de l'activité des cholinestérases proportionnelle à la dose chez les animaux des 2 sexes ayant reçu 300 et 1 000 mg/kg/jour de l'insecticide, aucun effet toxique attribuable au traitement n'a été noté. Aucun signe clinique lié à l'inhibition des cholinestérases ni de changements concernant les paramètres de poids corporel et des organes, de consommation de nourriture, d'hématologie, de la chimie clinique, etc. n'ont été notés. Une dose sans effet nocif observé de 50 mg/kg/jour fut déterminée en raison respectivement de l'inhibition des cholinestérases plasmatiques et érythrocytaires chez les mâles et les femelles et de l'inhibition des cholinestérases du cerveau chez les femelles seulement à la dose de 300 mg/kg/jour.

2.2.3 Voie respiratoire

Lors d'une étude subchronique d'exposition par voie respiratoire avec le malathion, des groupes de rats Sprague-Dawley des 2 sexes ont été exposés 6 heures par jour, 5 jours par semaine pendant 13 semaines à des concentrations par aérosols dans l'air de 0, 0,1-, 0,45 ou 2,01 mg/L (Beattie, 1994 dans US EPA, 2000c). Des signes cliniques tels qu'une coloration de la région urogénitale, une salivation excessive ou un pelage mal soigné ont été observés chez les animaux des 2 sexes principalement à la dose la plus élevée mais également de façon sporadique aux doses de 0,1 et 0,45 mg/L. À la fin de l'étude, on pouvait noter une baisse de l'activité des cholinestérases proportionnelle à la dose utilisée. Des lésions microscopiques à la cavité nasale et au larynx ont également été observées chez la plupart des animaux aux différentes doses testées. Aucune dose sans effet nocif observé n'a été déterminée pour cette étude.

2.3 TOXICITÉ CHRONIQUE ET CANCÉROGÉNÉCITÉ

Dans une étude de toxicité chronique par voie orale d'une durée de un an, du malathion a été administré dans des capsules de gélatine à des chiens Beagle des 2 sexes à des doses de 0, 62,5-, 125 ou 250 mg/kg/jour (Schellenberger et Billups, 1987 dans US EPA, 2000c). Aucun signe clinique de toxicité lié au traitement n'a été observé. Cette étude a été jugée inacceptable par US EPA en raison de l'absence d'une dose sans effet nocif observé. En effet, une inhibition de l'activité des cholinestérases plasmatiques et érythrocytaires a été mesurée à toutes les doses testées. Certains autres paramètres liés à la chimie clinique ou à l'hématologie avaient été mesurés, principalement à la dose la plus élevée (Schellenberger et Billups, 1987 dans IPCS, 1998).

Dans une étude combinée de toxicité chronique et de cancérogénicité d'une durée de 2 ans, du malathion a été administré dans la nourriture à des rats Fisher 344, à des taux de 0, 50, 500, 6 000 ou 12 000 ppm soit l'équivalent de doses de 0, 2,4-, 26, 327 et 677 mg/kg/jour pour les mâles et 0, 2,95-, 32, 386 et 817 mg/kg/jour pour les femelles (Daly, 1996a dans US EPA, 2000c). Pour cette étude, une DSENO de 50 ppm a été établie sur la base d'une inhibition significative des cholinestérases plasmatiques. L'OMS avait plutôt proposé une DSENO globale de 500 ppm, soit l'équivalent de 29 mg/kg/jour sur la base d'une baisse de la survie et du gain de poids corporel, d'une augmentation de la consommation de nourriture, de changements dans les paramètres hématologiques, d'une baisse de l'activité des cholinestérases du cerveau, d'une augmentation de l'activité de la γ -glutamyl transpeptidase, d'une augmentation du poids du foie, des reins, de la thyroïde et de la parathyroïde et enfin, d'une dégénérescence et d'une hyperplasie de l'épithélium olfactif au taux de 6 000 ppm (Daly, 1996a dans IPCS, 1998). Une augmentation de l'incidence des tumeurs au foie a été notée chez les femelles mais seulement aux doses excessives et leur nombre n'était pas élevé. Cette même étude a été choisie par US EPA et l'OMS pour l'établissement respectif de la dose de référence et de la dose journalière admissible chez l'humain. Toutefois, les 2 organismes ont choisi une dose sans effet nocif observé différente, la valeur proposée par US EPA étant plus restrictive.

Le malathion a été administré pendant 18 mois à des groupes de souris B6C3F1 BR à des taux dans la nourriture de 0, 100, 800, 8 000 ou 16 000 ppm correspondant à des doses de 0, 17,4-, 143, 1 476 et 2 978 mg/kg/jour pour les mâles et de 0, 20,8-, 167, 1 707 et 3 448 mg/kg/jour pour les femelles (Slauter, 1994 dans US EPA, 2000c). La dose sans effet nocif observé était respectivement de 17,4 et 20,8 mg/kg/jour pour les mâles et les femelles sur la base de l'inhibition des cholinestérases plasmatiques et érythrocytaires mesurée au taux de 800 ppm. Des doses sans effet nocif observé de 143 et 167, pour les mâles et les femelles respectivement, ont également été établies pour les effets systémiques en raison d'une diminution de poids corporel et de consommation de nourriture, d'une augmentation du poids du foie et d'une hypertrophie hépatocellulaire notée aux taux de 8 000 ppm et plus. Une incidence élevée de tumeurs hépatiques a été observée chez les mâles et les femelles aux doses excessives de 8 000 et 16 000 ppm.

La cancérogénicité du malaoxon, le métabolite toxique du malathion, a également été étudiée. Dans une étude de Daly (1996b), on a administré pendant 24 mois du malathion par voie orale à des groupes rats Fischer 344 des 2 sexes et ce, à des taux de 0, 20, 1 000 ou

2 000 ppm soit l'équivalent de doses respectives de 1, 57 et 114 mg/kg/jour chez les mâles et de 1, 68 et 144 mg/kg/jour chez les femelles. Aucune dose sans effet nocif observé n'a été établie dans cette étude sur la base de l'inhibition de l'activité des cholinestérases, cet effet ayant été mesuré à la plus faible dose testée de 1 mg/kg/jour. Toutefois, une dose sans effet nocif observé de 1 mg/kg/jour a été déterminée pour les effets systémiques en raison d'une mortalité plus élevée chez les femelles et de changements microscopiques au niveau des tissus nasoturbinaires, de l'interstitium pulmonaire et de la caisse des tympanes et de la présence chez les mâles de dépôts minéraux dans la musculature stomacale au taux de 1 000 ppm. Aucune évidence de cancérogénicité n'a été notée au cours de cette étude.

Une autre étude jugée acceptable par US EPA et effectuée chez les souris B6C3F1 avait également conclu en l'absence de cancérogénicité du malaoxon (NCI, 1979 dans US EPA, 2000c).

Le Cancer Assessment Review Committee (CARC) a évalué le potentiel de cancérogénicité du malathion et du malaoxon entre 1999 et 2000. Le malathion a été classé comme ayant une évidence suggestive de cancérogénicité même si celle-ci n'est pas suffisante pour évaluer le potentiel de cancérogénicité du malathion chez l'humain (US EPA, 2000a, b, c). Cette classification est basée sur les facteurs suivants :

- Apparition de tumeurs au foie chez des souris mâles et femelles et chez des rats femelles à des doses excessives seulement.
- Présence de rares tumeurs chez des rats (muqueuses du palais chez les femelles et épithélium nasal chez les deux sexes). À l'exception d'une tumeur nasale et d'une tumeur orale chez les rats femelles, tous les autres types de tumeurs sont apparus à des doses excessives et n'étaient pas liés au traitement avec du malathion.
- L'évidence d'un potentiel mutagène ne permet pas de faire de lien avec le potentiel cancérogène du malathion.
- Le malaoxon n'a pas montré de potentiel cancérogène chez les rats.

Le profil de toxicité chronique et de cancérogénicité du malathion et du malaoxon sont présentés au tableau 3a.

2.4 EFFETS SUR LE DÉVELOPPEMENT

Des groupes de 25 rats femelles Sprague-Dailey gravides ont été gavés avec du malathion à des doses de 0, 200, 400 ou 800 mg/kg/jour pendant les jours 6 à 15 de la gestation (Lochry, 1989 dans IPCS, 1998; US EPA, 2000c). Les signes cliniques de toxicité observés à la dose de 800 mg/kg/jour étaient une coloration anormale de la fourrure par l'urine chez 5 femelles ainsi que la présence de chromodacryorrhée et de chromorhinorrhée chez une femelle. Une diminution de gain de poids corporel ainsi qu'une baisse de la consommation de nourriture ont également été notées. Aucun effet ne fut observé en ce qui concerne le taux de gravidité ou le nombre de corps jaunes, d'implantations, de résorption ou de fœtus par litière, ou sur le poids fœtal et le ratio des sexes. La dose sans effet nocif observé pour la toxicité maternelle était de 400 mg/kg/jour alors que, pour la toxicité développementale, elle était plus grande ou

égale à 800 mg/kg/jour. Les variations de l'activité des cholinestérases n'ont pas été mesurées au cours de cette étude.

Dans une étude chez les lapins de Nouvelle-Zélande, on a gavé des groupes de femelles gravides pendant les jours 6 à 18 de la gestation avec des doses de 25, 50 ou 100 mg/kg/jour de malathion (Siglin, 1985a dans FAO, 2003 et US EPA, 2000c). Une légère augmentation de l'incidence moyenne des œufs fécondés non implantés chez les mères a été notée à la dose de 50 mg/kg/jour de même qu'une diminution de gain de poids corporel pendant le traitement. Des doses sans effet nocif observé de 25 et 100 mg/kg/jour ont été déterminées respectivement pour la toxicité maternelle et le développement des fœtus (FAO, 2003). Les variations de l'activité des cholinestérases n'ont pas été mesurées au cours de cette étude. Une étude préliminaire à cette dernière avait cependant démontré des signes cholinergiques de toxicité dont des tremblements, de la salivation, une baisse de l'activité et de la mortalité aux doses de 200 et 400 mg/kg/jour (Siglin, 1985b dans US EPA, 2000c).

Un sommaire des effets sur le développement est présenté au tableau 3a.

2.5 EFFETS SUR LA REPRODUCTION

Lors d'une étude sur la reproduction d'une durée de 2 générations chez des groupes de rats Sprague-Dawley, le malathion a été administré dans la nourriture à des taux de 0, 550, 1 700, 5 000 ou 7 000 ppm soit l'équivalent de doses de 0, 43, 131, 394 ou 612 mg/kg/jour pour les mâles et de 0, 51, 153, 451 et 703 mg/kg/jour les femelles (Schroeder, 1990). Après 63 jours de traitement, les animaux de la génération parentale F_0 ont été accouplés 2 fois pour donner les générations F_{1a} et F_{1b} . Des mâles et des femelles provenant de la litière F_{1b} ont ensuite été choisis au hasard pour devenir la génération parentale F_1 . Après 79 jours de traitement, ils ont été accouplés pour donner les générations F_{2a} et F_{2b} . Il n'y a pas eu de mortalité ou de signe clinique de toxicité chez les générations parentales F_0 et F_1 et ce, quel que soit la dose testée. La dose sans effet nocif observé pour la toxicité parentale fut estimée à 5 000 ppm en raison d'une baisse de poids corporel chez les femelles F_0 durant la gestation et la lactation et de la baisse de poids corporel chez les mâles et femelles F_1 lors de la période précédant l'accouplement. La dose sans effet nocif observé pour les rejetons a été établie à 1 700 ppm sur la base d'une baisse de poids corporel des petits des litières F_{1a} et F_{2b} durant la lactation. Aucun effet sur la reproduction n'a été noté lors de cette étude.

2.6 MUTAGÉNICITÉ

Les études de toxicologie génétique avec le malathion indiquent que ce produit ne provoquerait pas de mutations géniques chez des bactéries ni de synthèse non programmée de l'ADN dans les cultures d'hépatocytes des rats (US EPA, 2000c). De plus, le malathion ne serait pas clastogène à des doses inférieures à celles qui sont nettement cytotoxiques pour les tissus cibles lors d'études *in vivo*. Selon le Comité américain de révision et d'évaluation sur le cancer, les quelques études *in vivo* et *in vitro* positives retrouvées dans la littérature doivent être interprétées avec prudence car certains résultats ont été observés à des doses cytotoxiques et/ou pour lesquelles les aberrations induites n'étaient pas compatibles avec la survie cellulaire. L'organisme conclue que le poids de la preuve ne supporte ni le risque mutagène ni un rôle mutagène dans la cancérogénicité potentielle du malathion.

Le malaoxon ne serait pas mutagène chez les bactéries mais aurait démontré des résultats positifs lors d'essais de mutation génique avec activation métabolique. Ce produit n'a pas démontré d'effet clastogène dans des cultures de cellules ovariennes de hamster. Cependant, les résultats d'essais sur des lymphomes de souris suggèrent que le malaoxon puisse induire des mutations géniques et des aberrations chromosomiques (US EPA, 2000c).

Un sommaire des études de mutagénicité est présenté au tableau 3a.

2.7 ÉTUDES DE NEUROTOXICITÉ

La neurotoxicité du malathion a été évaluée lors d'une étude aiguë et d'une étude subchronique chez le rat. Une étude aiguë de neuropathie retardée a aussi été effectuée avec des poules. Cette dernière étude n'a pas démontré d'effet lié au traitement. Lors des études aiguës et subchroniques chez les rats, des effets neurotoxiques incluant des signes cliniques, une inhibition des cholinestérases érythrocytaires, des pseudo-cholinestérases et des cholinestérases du cerveau ont été observés (US EPA, 2000b). Ces études ont été jugées acceptables et satisfaisantes par US EPA.

Par ailleurs, l'organisme américain a exigé qu'une étude de neurotoxicité développementale soit effectuée afin de répondre aux nouvelles exigences de l'Agence (US EPA, 2000b). Parallèlement à la requête de US EPA, un document conjoint et récent de la FAO et de l'OMS rapportait une étude de neurotoxicité développementale dans laquelle des rats ont reçu du malathion par voie orale (FAO, 2003). Le malathion a été administré à des groupes de femelles gravides à partir du 6^e jour de la gestation jusqu'au 10^e jour après la mise bas et aux rejets pendant les jours 11 à 21 suivant leur naissance, à des doses de 5, 50 ou 150 mg/kg/jour. Des évaluations comportementales ont été effectuées chez les mères et les rejets. Dans le cas de ces derniers, elles ont été réalisées à intervalle jusqu'au 60^e jour après la naissance. Une DSENO de 50 mg/kg/jour a été déterminée pour la neurotoxicité développementale en raison de changements au niveau du réflexe de redressement au 11^e jour post-naissance. Ces modifications n'ont pas été notées les jours subséquents. La DSENO pour la toxicité maternelle était de 150 mg/kg/jour. Cette étude n'était pas référencée dans le document de la FAO.

2.8 MÉTABOLISME

Chez le rat, le malathion est excrété principalement dans l'urine (80 – 90 %) dans un délai de 24 heures. Une faible quantité est excrétée dans les fèces (US EPA, 2000b). Aucune bioaccumulation n'a été observée dans les tissus ou les organes. Les métabolites urinaires principaux sont le malathion sous forme d'acides mono et dicarboxylique (80 % de la radioactivité mesurée). Entre 4 et 5 % de la dose administrée serait convertie en malaoxon.

Lors d'une étude chez des volontaires, l'élimination urinaire du malathion ingéré était très rapide, 90 % de l'excrétion urinaire étant complétée en moins de 12 heures (Jellinek *et al.*, 2000). L'acide monocarboxylique du malathion représentait 50 % des métabolites urinaires, suivi de l'acide dicarboxylique avec 10 à 20 % et les phosphates d'alkyle avec

respectivement 18, 12 et 2 % pour le DMTP, le DMP et le DMDTP. La quantité de malathion excrétée dans l'urine ne représenterait en moyenne que 65 % de la dose administrée.

L'absorption cutanée chez l'humain est non négligeable et varie selon la zone corporelle (MENV-INSPQ, 2002). Lors d'une étude chez des volontaires, il a été démontré que $7,85 \pm 2,71$ % du ^{14}C -malathion appliqué sur la surface interne de l'avant-bras était retrouvé en moins de 5 jours, ce qui représente un taux d'absorption cutanée de 5 à 10 % (Feldman et Maibach, 1970 dans US EPA, 2000c).

2.9 CAS D'EXPOSITION HUMAINE

Aux États-Unis, plusieurs sources permettent de répertorier les cas d'intoxication aux pesticides :

- OPP Incident Data System (IDS)
- Poison Control Centers (PCC)
- California Department of Pesticide Regulation
- National Pesticide Telecommunication Network (NPTN)

Près de 70 incidents différents, dont certains impliquaient plusieurs individus, ont été rapportés au IDS (US EPA, 1998). Par ailleurs, un total de 10 637 cas liés au malathion a été compilé par les centres antipoison américains. Au total, 564 cas consistaient en des expositions professionnelles impliquant le malathion seulement. Un total de 5 757 cas impliquaient des adultes et n'étaient pas liés à des expositions professionnelles alors que 3 371 expositions rapportées impliquaient des enfants de moins de 6 ans. Selon le California Illness Surveillance Program (1982 à 1995), le malathion était responsable des effets sur la santé observés dans 395 cas, ce qui le situe au 6^e rang des causes d'intoxications systémiques déclarées en Californie entre 1982 et 1994 (US EPA, 1998). Il fut toutefois déterminé que la principale cause d'exposition était attribuable à des emballages brisés ou fuyants. L'exposition à la dérive ou à des odeurs provenant d'application à proximité constitue la seconde cause la plus commune.

En Floride, par exemple, le malathion a été appliqué pour traiter la mouche méditerranéenne des fruits (medfly) dans une région dont la population atteignait 132 000 personnes en 1998 (US EPA, 2000b). Au moins 34 cas d'intoxication probables et 89 cas d'intoxication possibles ont été associés à ces applications. La plupart des effets ont été attribués à une sensibilité aux effets irritants et/ou allergiques du malathion.

Du 1^{er} avril 1995 au 31 mars 1998, le NPTN a reçu 95 rapports d'incidents de la part de personnes qui rapportaient des effets sur la santé à cause du malathion (US EPA, 1998). La plupart des plaintes étaient liées à des odeurs provenant de la dérive ou à des renversements accidentels qui ont résulté en des symptômes mineurs comme des céphalées, des nausées ou des problèmes respiratoires.

Lors des campagnes de pulvérisation contre les moustiques vecteurs de diverses maladies effectuées dans 9 états américains de 1999 à 2002, on a recensé 133 cas d'intoxication reliés à l'utilisation d'insecticides sur une population estimée en l'an 2000 à 118 millions

d'habitants. De ces intoxications, 2 ont été classées comme des cas certains, 25 comme étant probables et 106 comme étant possibles. Les utilisateurs de pesticides représentaient 27,3 % des cas alors que 72,7 % étaient recensés dans des lieux publics ou à la maison. Le malathion était responsable pour 48 % des cas sur les 133 rapportés (CDC, 2003). Dans une note éditoriale de la revue on précise, d'une part, que le nombre de cas rapportés est probablement sous estimé et, d'autre part, on croit également en la présence possible de cas faux positifs répondant aux critères de définition d'une intoxication aux pesticides.

Dans une étude chez des volontaires ayant reçu des doses de malathion de 8, 16 ou 24 mg/jour pendant 36 à 56 jours, la dose sans effet nocif observé était de 16 mg/jour, équivalente à 0,23 mg/kg/jour, sur la base d'une diminution de l'activité des cholinestérases érythrocytaires à la dose supérieure (Moeller et Rider, 1962 dans IRIS, 1998). L'inhibition des cholinestérases était d'au plus 25 % 3 semaines après la fin du traitement (Moeller et Rider, 1962 dans ATSDR, 2003a). Aucun signe clinique n'a été observé lors de cette étude qui n'a pas été retenue pour l'établissement de la dose de référence (DRf) étant donné la courte période sur laquelle elle a été effectuée et la présence probable d'impuretés toxiques dans le produit utilisé (IPCS, 1998).

Une dose de référence pour la toxicité aiguë orale de 0,5 mg/kg/jour a été établie par US EPA à partir d'une étude sur la toxicité du développement effectuée chez les lapins et pour laquelle une dose sans effet nocif observé de 50 mg/kg/jour avait été déterminée (US EPA, 2000c). Plus récemment, un comité conjoint de la FAO et de l'OMS a proposé une dose de référence aiguë de 2 mg/kg/jour (FAO, 2003). Elle provient d'une étude effectuée chez des volontaires pour lesquels aucun effet n'a été observé après l'administration d'une dose unique de 15 mg/kg de poids corporel (Jellinek *et al.*, 2000). La dose de référence chronique orale pour le malathion est de 0,024 mg/kg/jour. Elle est issue d'une dose sans effet nocif de 2,4 mg/kg/jour observée chez le rat lors d'une étude chronique d'une durée de 2 ans (US EPA, 2000c). La dose journalière admissible (DJA) déterminée par l'OMS est de 0,3 mg/kg/jour (IPCS, 1998).

Des valeurs toxicologiques de référence pour la toxicité cutanée ont aussi été proposées. Tant pour la toxicité aiguë que subchronique, la dose sans effet nocif observé de 50/mg/jour, obtenue lors d'une l'étude par voie cutanée de 21 jours chez les lapins, a été divisée par un facteur d'incertitude de 100. Dans les 2 cas, la valeur de référence cutanée proposée est de 0,5 mg/kg/jour. Une valeur de référence chronique pour la voie cutanée a aussi été proposée. Celle-ci fut établie à partir d'une dose sans effet nocif observée de 2,4 mg/kg/jour, obtenue lors d'une étude combinée par voie orale de toxicité chronique et de cancérogénicité chez les rats. Un facteur d'incertitude de 100 et un taux d'absorption cutanée de 10 % sont proposés pour déterminer une valeur de référence cutanée chronique à partir de la dose sans effet observée pour la voie orale (US EPA, 2000b).

Pour ce qui est de la voie respiratoire, la valeur de référence proposée pour la toxicité aiguë, subchronique et chronique est de 0,0258 mg/kg/jour. Celle-ci fut déterminée à partir de la plus faible dose à laquelle ont été observés des effets nocifs (25,8 mg/kg/jour) chez les rats lors d'une étude par inhalation de 90 jours. Un facteur d'incertitude de 1 000 a été proposé pour tenir compte de l'absence d'une dose sans effet nocif observé et de la sévérité des lésions nasales ainsi que des différences entre les populations professionnelle et générale ce qui inclut les enfants. Une absorption par inhalation de 100 % a aussi été considérée (US EPA, 2000b).

3 PROFIL TOXICOLOGIQUE DE LA PERMÉTHRINE

La perméthrine est un insecticide pyréthrianoïde de synthèse. C'est un ester analogue dichloro de l'acide chrysanthémique que l'on retrouve dans les pyréthrines naturelles, chimiquement identifié comme étant le 1*RS*,3*RS*;1*RS*,3*SR*-3-(2,2-dichlorovinyl)-2,2-diméthylcyclopropane-1-carboxylate de (3-phénoxyphényl) méthyle (IPCS, 2000). Le matériel de grade technique est composé de 4 isomères et, parmi le 1*R*, l'isomère *cis* est celui qui possède la plus grande activité contre les insectes. La perméthrine est efficace contre une grande variété d'insectes nuisibles, que ce soit dans les domaines de l'agriculture, de l'élevage d'animaux, de la santé publique ou en milieu résidentiel. Deux formulations à base de perméthrine sont homologuées au Canada pour le contrôle des moustiques sur la végétation: l'insecticide pyréthrianoïde de synthèse Prelude 240 et l'insecticide à usages multiples Permanone à 10 % (ARLA, 2004). La perméthrine est un insecticide de contact et d'ingestion possédant aussi un léger effet répulsif (Tomlin, 2003). Il a été démontré que les pyréthrianoïdes se lient aux canaux sodiques chez les insectes, prolongeant ainsi leur ouverture, ce qui a comme conséquence de causer un effet assommoir et la mort.

3.1 TOXICITÉ AIGUË

La perméthrine possède une faible toxicité aiguë selon les études toxicologiques effectuées chez de nombreuses espèces animales. Cependant, les DL₅₀ varient considérablement selon le véhicule utilisé (eau, hydrocarbure, etc.) et le ratio d'isomères (*cis:trans*) du produit. Par exemple, lorsqu'elle est administrée par voie orale dans de l'huile de maïs, la perméthrine possédant un ratio *cis:trans* de 80-100:20-0 est de 7 à 24 fois plus toxique qu'un produit dont le ratio était de 10-25:90-75. Dans ce médium, elle est 4 à 7 fois plus toxique que la perméthrine non diluée, probablement parce que ce véhicule favorise l'absorption (IPCS, 2000). D'autre part, la *cis*-perméthrine est plus toxique que la *trans*-perméthrine chez les rats et les souris. Selon le ratio d'isomères et le véhicule utilisé pour l'administration orale, les DL₅₀ varient environ de 200 à 2 300 et de 200 à 6 000 mg/kg chez la souris et le rat respectivement. Aucun des métabolites de la perméthrine ne possède une toxicité aiguë plus élevée que le produit mère (Zaim *et al.*, 2000).

La perméthrine a provoqué des irritations primaires modérées chez les lapins mais ne provoquerait aucune réaction d'irritation photochimique. Elle est aussi peu irritante pour les yeux. Cet insecticide ne serait pas un sensibilisant selon les études effectuées avec des cobayes (IPCS, 2000).

Les pyréthrianoïdes peuvent induire des cas de paresthésie, soit l'effet le plus fréquemment décrit suite à une exposition cutanée à ces produits. Le visage est le plus communément affecté quoique d'autres zones corporelles puissent être touchées, particulièrement celles possédant une forte densité de terminaisons nerveuses. Les symptômes les plus souvent rapportés sont une sensation de brûlure, de picotements, de démangeaisons et d'engourdissements (Wilks, 2000). Ces symptômes sont dus à une stimulation transitoire des nerfs sensoriels périphériques et ne constituent pas des effets toxiques systémiques (Zaim *et al.*, 2000). La réaction se produit entre 1 et 2 heures après le début de l'exposition et peut

perdurer plus de 24 heures. Elle se résorbe spontanément sans traitement et aucun effet à long terme n'est connu. Les doses pouvant causer une paresthésie sont beaucoup plus faibles que celles pouvant causer un effet systémique (Wilks, 2000).

3.2 TOXICITÉ SUBCHRONIQUE

Dans des études lors desquelles des rats, des souris, des lapins, des cobayes ou des chiens ont reçu des doses répétées de perméthrine de grade technique par inhalation, par voie orale ou par voie cutanée, les principaux effets observés étaient des signes cliniques comme des tremblements, de l'hyperexcitabilité, et des changements de poids corporel et du poids du foie.

Dans une étude menée par l'armée américaine, des rats et des cobayes ont été exposés par inhalation à des concentrations de 0, 125, 250 ou 500 mg/m³, 6 heures par jour, 5 jours par semaines, pendant 13 semaines (United States Army, 1978 dans IPCS, 2000). Une concentration sans effet nocif observé de 500 mg/m³ a été déterminée chez le cobaye alors qu'elle était de 250 mg/m³ chez le rat en raison de tremblements et de convulsions observés à la concentration supérieure.

Pour des études menées chez des rats et des souris ayant reçu de la perméthrine dans la nourriture pour des périodes de 14 à 30 jours, des doses sans effet toxique observé variant de 30 à 250 mg/kg/jour ont été proposées (Clapp *et al.*, 1977 a et b; Killen et Rapp, 1974 et 1975a; Butterworth et Hend, 1976 dans IPCS, 2000). Dans 2 études alimentaires d'une durée de 13 semaines chez les rats, les doses sans effet nocif observé étaient respectivement de 60 et 200 mg/kg/jour (William *et al.*, 1976 a et b dans IPCS, 2000). Le ratio d'isomères *cis:trans* pour ces 2 expériences n'est pas connu. Dans 2 autres études d'une durée respective de 13 et 26 semaines, la dose sans effet nocif observé a été estimée à 10 mg/kg/jour pour des produits dont les ratios isomériques *cis:trans* étaient de 55:45 et environ 36-39:56-61 respectivement (Becci et Parent, 1980; Hart *et al.*, 1977 dans IPCS, 2000).

Chez les chiens, les doses sans effet nocif observé pour des périodes de 2, 13 et 26 semaines ont été estimées respectivement à 250, 50 et 250 mg/kg/jour pour des produits dont le ratio *cis:trans* était de 40:60 pour les 2 premières et de 25:75 pour la troisième (Killeen et Rapp, 1975b et 1976; Reynolds *et al.*, 1978 dans IPCS 2000). Dans une autre étude d'une durée de 90 jours, une dose sans effet nocif observé de 5 mg/kg/jour fut déterminée pour de la perméthrine dont le ratio *cis:trans* était de 54:46, ce qui laisse supposer une plus grande toxicité du produit (Becci *et al.*, 1980 dans IPCS, 2000).

Chez les lapins ayant reçu quotidiennement de la perméthrine sur la peau abrasée pendant 21 jours, la dose sans effet nocif observé était de 1 000 mg/kg/jour, soit la plus forte dose testée (Metker *et al.*, 1977 dans IPCS, 2000)

Une synthèse des effets subchroniques est présentée au tableau 3a.

3.3 TOXICITÉ CHRONIQUE ET CANCÉROGÉNÉCITÉ

Les études à long terme chez des souris et des rats ont révélé une augmentation du poids du foie probablement liée à l'induction du système enzymatique des microsomes hépatiques. Une dose sans effet nocif observé de 5 mg/kg/jour a été déterminée lors d'une étude de 2 ans avec des rats et ce, sur la base de signes cliniques et de changements du poids corporel et des organes ainsi que de la chimie du sang observés à un taux 5 fois supérieur (Braun et Rinehart, 1977; Billups, 1978a et b; Busey, 1978 dans IPCS, 2000). La dose sans effet nocif observé chez les souris a été établie à 75 mg/kg/jour en raison de modifications au niveau du poids des organes observées à la dose plus élevée de 300 mg/kg/jour (Tierney et Rinehart, 1979 dans IPCS, 2000). Chez des chiens exposés pendant un an, une dose sans effet observé (DSEO) de 5 mg/kg/jour a été déterminée et des effets hépatiques ont été notés à la dose de 100 mg/kg/jour (Kalinowski *et al.*, 1982 dans IPCS, 2000). Les études citées plus haut, effectuées chez les rats et les chiens, ont servi à la détermination de la dose de référence par US EPA et l'OMS (IRIS, 2004; IPCS, 2000).

Selon les résultats d'études à long terme chez les souris, il semblerait que la perméthrine puisse induire, de façon équivoque, des tumeurs pulmonaires et hépatiques chez au moins une souche de souris (Hogan et Rinehart, 1977; Tierney et Rinehart, 1979). Dans une première étude, les auteurs ont observé une légère augmentation de l'incidence d'hépatomes et de carcinomes hépatocellulaires chez les souris mâles sans noter la présence de tumeur pulmonaire. Toutefois, une seconde étude réalisée dans le même laboratoire avec la même souche de souris avait donné des résultats quelque peu différents (Hogan et Rinehart, 1977). Lors de cette étude, une augmentation liée à la dose de l'incidence d'adénomes et de carcinomes des cellules alvéolaires et la présence d'adénomes pulmonaires fut notée chez les souris femelles. Lors de cette même étude, l'incidence de carcinomes hépatocellulaires était plus élevée chez les souris mâles traitées à la dose intermédiaire. Par ailleurs, l'incidence accrue d'adénomes bronco-alvéolaires observés dans la seconde étude ne peut être confirmée par les résultats de la première étude qui fut, tel que déjà précisé, effectuée dans des conditions expérimentales similaires. Dans une troisième étude, d'une durée de 98 semaines, des souris de la souche Alderley Park ont reçu des doses alimentaires allant jusqu'à 2 500 ppm (équivalent de 380 mg/kg/jour) de perméthrine de grade technique (Hart *et al.*, 1977 a,b dans IPCS, 2000). Certains changements ont été observés au niveau du foie et des reins mais ceux-ci furent considérés comme des caractéristiques adaptatives sans importance toxicologique. Une légère augmentation de l'incidence d'adénomes pulmonaires fut notée dans la seconde année de l'étude mais celle-ci ne fut pas considérée comme une évidence d'effet cancérigène. Lors d'études à long terme chez plusieurs espèces de rats, aucun effet cancérigène n'a été observé.

L'évaluation de l'ensemble des données concernant les tumeurs hépatiques et pulmonaires chez la souris démontre que l'incidence des différentes tumeurs est extrêmement variable. L'OMS conclut par ailleurs que le poids de la preuve supporte un très faible potentiel cancérigène de la perméthrine et que celui-ci ne devrait pas être considéré pour les humains (IPCS, 2000).

Le Centre international de recherche sur le cancer avait jugé la perméthrine non classifiable pour sa cancérogénicité (IARC, 1991). Il est important de préciser que EPA a classé la perméthrine comme ayant une évidence suggestive de cancérogénicité mais insuffisante pour évaluer son potentiel cancérigène chez l'humain (US EPA, 2004a). Le profil de toxicité chronique de la perméthrine est présenté au tableau 3a.

3.4 EFFETS SUR LE DÉVELOPPEMENT

Dans une étude pendant laquelle des souris gravides ont reçu des doses orales de 0 à 150 mg/kg de poids corporel pendant les jours 7 à 12 de la gestation, ni le nombre de sites d'implantation ni la grosseur de la portée n'ont été affectés et aucun effet tératogène ne fut observé (Kohda *et al.*, 1976). Lors d'une autre étude avec des souris ayant reçu une dose orale de 400 mg/kg de poids corporel pendant les jours 6 à 15 de la gestation, aucun effet sur le développement n'a été observé (James, 1974a dans IPCS, 2000).

Dans trois études effectuées chez des rats ayant reçu de la perméthrine pendant les jours 6 à 16 de la gestation, la dose sans effet nocif observé pour les effets maternels fut déterminée à 83 mg/kg/jour alors que, pour la toxicité du développement, elle fut estimée à 225 mg/kg/jour, soit la plus forte dose testée. Selon les résultats rapportés, la perméthrine ne semble pas présenter un risque tératogène ou de létalité pour le fœtus (James, 1974b; Metker *et al.*, 1977; McGregor et Wickramaratne, 1976 dans IPCS, 2000).

Lors d'une étude dans laquelle des lapins gravides ont reçu de la perméthrine pendant les jours 6 à 18 de la gestation, la dose sans effet nocif observé pour les effets maternels était de 600 mg/kg/jour alors que celle pour la toxicité développementale était de 1 200 mg/kg/jour (Richards *et al.*, 1982 dans IPCS, 2000).

Selon les divers résultats rapportés, la perméthrine ne semble pas présenter un risque pour le développement des espèces animales testées.

3.5 EFFETS SUR LA REPRODUCTION

Lors d'une étude portant sur la reproduction des rats pendant 3 générations, la dose sans effet nocif observé pour la toxicité systémique et reproductive fut établie à 180 mg/kg/jour, soit la plus haute dose testée (James, 1979 dans IPCS, 2000). Dans une autre étude du même type dans laquelle des rats ont reçu des doses de 0, 33, 67 et 170 mg/kg/jour, aucune dose sans effet nocif observé pour la toxicité systémique n'a pu être déterminée en raison de la présence d'une hypertrophie des hépatocytes centrolobulaires chez les rejetons et de tremblements chez les petits et les parents à toutes les doses. La dose sans effet nocif observé pour les effets sur la reproduction correspondait à la plus forte dose testée, soit 170 mg/kg/jour (Hodge *et al.*, 1977 dans IPCS, 2000). Le ratio *cis:trans* pour les 2 études était respectivement de 26:74 et 40:60. D'autres études ont également démontré que la perméthrine ne provoquait pas d'effet toxique sur la reproduction (IPCS, 1990 et 2000).

3.6 MUTAGÉNITÉ

Les études effectuées sur des bactéries, des levures, des cellules mammaliennes en culture ou sur *Drosophila melanogaster* n'ont démontré aucun pouvoir mutagène de la perméthrine (IPCS, 2000). L'évidence de l'induction d'effets clastogènes, c'est-à-dire, de bris de chromosomes observés dans des cellules mammaliennes, principalement des lymphocytes humains, était équivoque lors d'études portant sur l'induction de micronoyaux et d'aberrations chromosomiques (Barrueco *et al.*, 1992 et 1994; Surrallès *et al.*, 1995 a et b dans IPCS, 2000). En raison des résultats de ces divers tests, l'OMS a conclu que la perméthrine n'était pas mutagène mais qu'elle avait démontré un potentiel clastogène lors des essais *in vitro*. Aucun essai *in vivo* n'a été effectué en ce qui concerne la clastogénèse.

3.7 ÉTUDES DE NEUROTOXICITÉ

Lors d'une étude pendant laquelle on a administré de très fortes doses toxiques (6 000 à 7 000 mg/kg de nourriture) de perméthrine à des rats, des lésions du nerf sciatique ont été observées. Toutefois, les résultats d'une autre étude n'ont pu confirmer un tel effet (IPCS, 1990).

Les résultats d'études de neurotoxicité aiguë d'une durée de 90 jours chez les rats ainsi que ceux portant sur la neurotoxicité retardée chez la poule ont démontré que la perméthrine n'induisait pas de neuropathologie (United States Army, 1986; Milner et Butterworth, 1977 dans IPCS, 2000). Dans une autre étude de neurotoxicité chez des rats ayant reçu une dose unique de perméthrine, une dose sans effet nocif observée de 150 mg/kg/jour fut déterminée sur la base de signes cliniques de neurotoxicité et de changements significatifs mesurés lors d'une série de tests fonctionnels et comportementaux à la dose de 300 mg/kg/jour (Freeman, 1993a dans IPCS, 2000). Lors d'une étude de 13 semaines chez le rat, une dose sans effet nocif observée de 15 mg/kg/jour fut établie sur la base de signes cliniques de neurotoxicité et de changements significatifs observés lors d'une série de tests fonctionnels et comportementaux à la dose de 90 mg/kg/jour (Freeman, 1993c dans IPCS, 2000). Dans une dernière étude d'une durée de 4 semaines, la dose sans effet nocif observé était de 750 ppm, soit l'équivalent de 38 mg/kg/jour et ce, en raison de signes cliniques de neurotoxicité observés au taux de 1 500 ppm (Freeman, 1993b dans IPCS, 2000).

Chez les souris, l'administration intraveineuse ou intracérébrale de perméthrine technique ou de ses isomères *cis* et *trans* séparés a provoqué des effets neurotoxiques importants comme de l'hypersensibilité, de l'hyperactivité, des tremblements du corps entier, de la salivation, des convulsions cloniques et la mort. Les résultats indiquent qu'une grande partie de l'activité neurotoxique serait attribuable à l'isomère *cis* et suggèrent un site d'action central (Gammon *et al.*, 1982; Staatz *et al.*, 1982 dans IPCS, 2000).

3.8 MÉTABOLISME

Lorsque la perméthrine (isomères *cis* et *trans*) est administrée par voie orale à des rats, elle est rapidement métabolisée et ses résidus sont presque complètement éliminés de l'organisme en quelques jours. L'excrétion est principalement urinaire et le métabolite majeur

de la partie acide de la molécule, l'acide 3-(2,2-dichlorovinyl)-2,2-diméthylecyclopropane-1-carboxylique (Cl₂CA), est éliminé conjugué avec l'acide glucuronique (IPCS, 2000). Chez des volontaires, selon l'isomère administré, jusqu'à 39 % d'une dose orale a été excrétée dans l'urine sous forme de Cl₂CA. Les principaux métabolites de la partie alcool de la molécule sont le sulfate de l'acide 3-(4'-hydroxyphénoxy) benzoïque et l'acide 3-phénoxybenzoïque (3-PBA) libre ou conjugué. On estime qu'une dose cutanée est absorbée à 2 % seulement.

3.9 CAS D'EXPOSITION HUMAINE

Selon l'OMS, la perméthrine est utilisée depuis de nombreuses années sans qu'aucun effet indésirable important n'ait été signalé à la suite d'une exposition humaine. L'organisme recommande néanmoins de poursuivre les observations sur ce type d'exposition (IPCS, 1990 et 2000). Certaines données indiquent en effet que la perméthrine pourrait provoquer des paresthésies caractérisées par des sensations réversibles d'engourdissement, de démangeaisons, de fourmillement et de brûlures au niveau de la peau. De rares cas d'irritations cutanées et des voies respiratoires supérieures ont été signalés chez des travailleurs. Il ne semble pas y avoir de signalement de cas d'intoxication systémique humaine à la perméthrine. L'OMS a néanmoins classé la perméthrine dans la catégorie II, soit celle des produits modérément dangereux (IPCS, 2000).

4 PROFIL TOXICOLOGIQUE DE LA RESMÉTHRINE

La resméthrine est un mélange racémique composé de 4 isomères optiques : [1*R*, *trans*]-, [1*R*, *cis*]-, [1*S*, *trans*]-, [1*S*, *cis*]-. Le rapport de la composition dans les produits techniques est grossièrement de 4:1:4:1. L'isomère [1*R*, *trans*]- est appelé bioresméthrine et l'isomère [1*R*, *cis*]- est nommé cisméthrine. Parmi les isomères, le [1*R*, *trans*]- possède la plus grande activité contre les insectes, suivi du [1*R*, *cis*]- (IPCS, 1989b). Dans le texte, sauf indication contraire, les études rapportées sont principalement pour le produit technique.

4.1 TOXICITÉ AIGUË

Tel que le démontre le tableau 3a qui résume les différents indicateurs de toxicité, la resméthrine possède une faible toxicité aiguë, que ce soit par voie orale, cutanée ou par inhalation. Le produit n'est pas considéré comme un irritant pour la peau et les yeux et il n'est pas un sensibilisant cutané chez le cobaye, ni chez le lapin blanc de Nouvelle-Zélande. Bien qu'il n'y ait pas de donnée spécifique à l'humain, les signes d'intoxication aiguë suivants ont été observés chez les animaux lors d'exposition à de fortes doses: développement progressif de légers tremblements à la grandeur du corps, sursauts exagérés, crispation incoordonnée des muscles dorsaux, hyperexcitabilité ou hyperactivité, et convulsions.

La toxicité aiguë orale et intrapéritonéale de quelques métabolites (acide chrysanthémique (CA), alcool 5-benzyl-3-furylméthyle (BFA), acide 5-benzyl-furancarboxylique) a été étudiée chez le rat et la souris. Les résultats indiquent que le CA et le BFA étaient plus toxiques que le produit mère chez la souris. Chez le rat, les doses orales létales pour 50 % de la population expérimentale (DL₅₀) pour les métabolites variaient de 997 à > 4 640 mg/kg, ce qui correspond à une toxicité similaire à celle du produit parent. Bien qu'il fut impossible de trouver des cas documentés de paresthésie pour la resméthrine, cet effet caractéristique des pyréthriinoïdes de synthèse demeure possible (IPCS, 1989b).

4.2 TOXICITÉ SUBCHRONIQUE

Dans une étude alimentaire d'une durée de 90 jours chez le rat, une dose sans effet nocif observé (DSENO) de 66 mg/kg/jour fut déterminée sur la base d'un changement dans le rapport du poids du foie sur le poids corporel aux doses de 211 et 219 mg/kg/jour chez les mâles et les femelles respectivement (Swentzel *et al.*, 1977 dans IPCS, 1989b). Dans le cas de la bioresméthrine, elle fut estimée à 33 et 80 mg/kg/jour chez le rat et le chien respectivement pour une étude de même durée (Wallwork *et al.*, 1971; Noel *et al.*, 1971 dans IPCS, 1992). Chez le rat, une diminution du nombre de globules rouges fut mesurée au taux de 1 200 ppm dans la nourriture (dose équivalente non rapportée), sans que la quantité d'hémoglobine ou le volume sanguin ne soient affectés. Chez le chien, des diminutions du nombre de globules rouges, de la quantité d'hémoglobine et du volume sanguin ont été notées à la dose la plus élevée. Cette dose qui était de 250 mg/kg/jour au début de l'étude fut augmentée à 500 mg/kg/jour à partir de la 7^e semaine.

Lors d'étude de toxicité par inhalation chez des rats Sprague-Dawley et des souris ICR exposés à des concentrations de 0, 23, 47 ou 210 mg/m³ de [1*R*, *trans*, *cis*]-resméthrine pendant 4 heures par jour, 5 jours par semaine durant un mois, aucun effet toxique n'a été observé sur le comportement, la consommation de nourriture, l'hématologie, la biochimie clinique, la mortalité ou l'histopathologie (Miyamoto, 1976 dans IPCS, 1989b). Dans une autre expérience avec des rats mais sur une période d'exposition plus longue à la resméthrine (6h/jour, 6 jours/semaine, 90 jours), des effets mineurs tels des modifications de quelques paramètres chimiques et signes d'irritation ont été observés à la concentration intermédiaire de 300 mg/m³ (Coombs *et al.*, 1985 dans IPCS, 1989b). À la concentration la plus élevée de 1 000 mg/m³, des effets tels que des irritations, des changements neuro-comportementaux mineurs et une diminution du poids corporel ont été notés. De plus, l'examen microscopique de certains paramètres de pathologie clinique a révélé de faibles changements réversibles au niveau du larynx, du foie et de la thyroïde. Une DSEO de 100 mg/m³ fut déterminée pour cette étude.

4.3 TOXICITÉ CHRONIQUE ET CANCÉROGÉNÉICITÉ

Lors d'une étude de toxicité chronique d'une durée de 2 ans chez les rats, une augmentation de la taille du foie a été observée à la plus faible dose testée soit 39,5 et 47 mg/kg/jour pour le mâle et la femelle respectivement (IRIS, 2004). Une augmentation du poids du foie ainsi que des lésions pathologiques de l'organe ont aussi été observées aux doses intermédiaire et supérieure de 125 et 250 mg/kg/jour respectivement. À la plus forte dose, des augmentations du poids de la glande thyroïde et de l'incidence de kystes thyroïdiens ont été notées. Ces effets thyroïdiens n'ont été reproduits dans aucune autre étude.

Au cours d'une étude pendant laquelle la [1*R*, *trans*, *cis*]-resméthrine fut administrée à des rats à des taux dans la diète de 500, 1 500 ou 5 000 mg/kg pendant 24 semaines, des signes de toxicité tels que des tremblements, une baisse de poids corporel ainsi qu'une augmentation du poids du foie, des reins et de l'activité de la phosphatase alcaline, ont été observés seulement à la dose maximale. La dose intermédiaire correspondant respectivement à 77,7 et 86,6 mg/kg/jour chez les mâles et les femelles, n'a causé aucun effet (Miyamoto, 1976 dans IPCS, 1989b).

Chez des chiens ayant reçu des doses de 10, 30 ou 300 mg/kg/jour de resméthrine pendant 6 mois, une DSEO de 10 mg/kg/jour fut déterminée alors qu'une augmentation du poids du foie était notée à la dose de 30 mg/kg/jour (Gephart *et al.*, 1980 dans IPCS, 1989b).

Lors d'une étude d'oncogénicité où des rats ont reçu de la resméthrine à des taux de 500 à 5 000 mg/kg de nourriture pendant 112 semaines, aucun effet cancérigène n'a été révélé. La DSEO de 500 mg/kg déterminée pour les effets toxiques correspondait également à la plus faible dose avec effet. À cette dose, une hypertrophie des hépatocytes a été notée mais ce signe n'est pas considéré comme une réponse toxique bien définie (Knickerbocker *et al.*, 1980; Hess *et al.*, 1982 dans IPCS, 1989b).

Dans une autre étude de cancérogénicité, des rats Sprague-Dawley ont reçu de la bioresméthrine dans la nourriture à des taux de 50, 250 ou 1 250 ppm pendant 104 semaines, soit l'équivalent de doses de 3, 14,9 et 76,2 mg/kg/jour pour les mâles et de

4, 19,8 et 101,3 mg/kg/jour pour les femelles (Vallet, 1980 dans IPCS, 1992). Des effets hépatiques ont été notés aux 2 doses les plus élevées. Une DSEO de 50 ppm, soit l'équivalent de 3 et 4 mg/kg/jour, a été établie pour les mâles et les femelles respectivement.

Chez les souris ayant reçu des taux variant de 250 à 1 000 mg/kg dans la diète pendant 85 semaines, aucun effet cancérigène n'a été observé aux différentes doses testées (Cox *et al.*, 1979 dans IPCS, 1989b). Une DSENO de 250 ppm a été déterminée pour cette étude.

4.4 EFFETS SUR LE DÉVELOPPEMENT

Lors d'une étude de tératogénicité, des rats gravides ont reçu de la resméthrine dans la diète à des taux de 188 ou 1 500 mg/kg pendant les jours 6 à 16 de la gestation (Swentzel *et al.*, 1977 dans IPCS, 1989b). Même si de la mortalité, des tremblements et une baisse de consommation d'eau et de nourriture ont été observés à la dose la plus élevée, aucune anomalie n'a été notée lors de l'observation macroscopique du squelette et des tissus mous des fœtus.

Dans une autre étude avec la même espèce où le produit a été administré par gavage à des doses atteignant 80 mg/kg/jour, aucun effet tératogène ne fut noté. Toutefois, une fœtotoxicité causant un retard dans le développement du squelette fut observée à la même dose (IRIS, 2004).

Chez les lapins gravides, l'administration de doses variant de 10 à 100 mg/kg/jour au cours des jours 6 à 18 de la gestation, n'a pas causé d'effet tératogène (Becci *et al.*, 1979; Waldron, 1969 dans IPCS, 1989b).

Lorsque la [1*R*, *trans*, *cis*]-resméthrine est administrée oralement à des souris ou des rats à des doses respectives de 50 et 100 mg/kg/jour durant la gestation, aucun effet toxique, tel qu'un avortement spontané, une baisse de l'implantation de fœtus, une anomalie externe ou squelettique et une anomalie de la croissance ou de la différenciation des organes, n'a été observé (Miyamoto, 1976 dans IPCS, 1989b).

4.5 EFFETS SUR LA REPRODUCTION

Lors d'une étude d'une durée de 3 générations portant sur les effets toxiques de la resméthrine sur la reproduction des rats, des effets statistiquement significatifs sur l'augmentation du nombre de rejetons mort-nés ainsi que sur le poids des rejetons lors de la période du sevrage ont été rapportés. La plus faible dose ayant causé un effet était de 25 mg/kg/jour, soit l'équivalent de la plus faible dose testée. Cette étude, jugée de bonne qualité, a servi pour la détermination de la dose de référence chronique qui est de 0,03 mg/kg/jour (Schwartz *et al.*, 1979 dans IPCS, 1989b et IRIS, 2004).

4.6 MUTAGÉNICITÉ

Différentes souches de microorganismes (*Saccharomyces cerevisiae*, *Salmonella typhimurium*, *Escherichia coli*) ont été utilisées pour évaluer le potentiel mutagène de la resméthrine, de la bioresméthrine et de la cisméthrine. Les produits ont été testés en présence ou en l'absence d'un activateur métabolique, en l'occurrence des préparations

d'enzyme microsomale du foie et ils n'étaient pas mutagènes chez aucun des organismes utilisés (Miyamoto, 1971; Suzuki, 1975; Swentzel *et al.*, 1977 *dans* IPCS 1989b). Les tests de mutation ponctuelle ou de clastogénicité chez des procaryotes ou des eucaryotes, d'effet chromosomique chez des cellules ovariennes de hamster, des cellules de moelle osseuse ou des cellules sanguines cardiaques chez la souris se sont tous révélés négatifs (Garret *et al.*, 1986; Pluijmen *et al.*, 1984 *dans* IPCS, 1989b).

4.7 ÉTUDES DE NEUROTOXICITÉ

La neurotoxicité de la resméthrine a été évaluée dans 3 études alimentaires chez les rats de la souche Sprague-Dawley. Ces expériences conçues pour examiner les changements macroscopiques et histopathologiques aux systèmes nerveux central et périphérique n'ont démontré aucune neurotoxicité de la resméthrine lorsqu'elle était administrée respectivement aux taux de 1 250, 5 000 ou 12 640 mg/kg de nourriture pendant 32 semaines, 30 jours et 7 jours (Cox *et al.*, 1979b; Schwartz *et al.*, 1979 a et b *dans* IPCS, 1989b).

4.8 MÉTABOLISME

Lorsque l'isomère 1-*RS trans* de la resméthrine est administré à de fortes doses à des rats, la partie alcool de la molécule est rapidement absorbée par le tractus gastro-intestinal (IPCS, 1989b et 1992). La transformation métabolique se fait principalement par l'hydrolyse du lien ester et de l'oxydation ou de la conjugaison subséquente des parties alcool et acide. La moitié alcool de la molécule serait excrétée à 36 % dans l'urine et à 64 % dans les fèces. Parmi les métabolites de la partie acide, on retrouve les acides *cis*-hydroxyméthyl-chrysanthémique et *cis*-chrysanthenum dicarboxylique. Le principal métabolite urinaire de la partie alcool est l'acide 5-benzyl-3-furancarboxylique (BFCA) libre ou sous la forme conjuguée. On retrouve également, en quantités appréciables, plusieurs dérivés hydroxylés du BFCA. Il a été impossible de trouver des données sur la pharmacocinétique de la resméthrine par la voie cutanée mais, généralement, les pyréthrinoïdes de synthèse sont peu absorbés par la peau.

4.9 CAS D'EXPOSITION HUMAINE

Même si la resméthrine est utilisée depuis plusieurs années, l'Organisation mondiale de la santé n'a pas rapporté de donnée sur sa toxicité chez les humains (IPCS, 1989b et 1992). Toutefois, le Morbidity and Mortality Weekly Report note que la resméthrine aurait pu être responsable de 3 cas d'intoxication (MMWR, 2000). Ces cas, qui ne sont pas bien documentés, sont survenus suite à l'utilisation du produit dans des distributeurs automatiques d'insecticides dans des restaurants. L'OMS propose pour la bioresméthrine une dose journalière admissible de 0,03 mg/kg/jour sur la base d'une dose sans effet observé de 3 mg/kg/jour lors d'une étude d'une durée de 2 ans sur la cancérogénicité des rats (Vallet, 1990 *dans* IPCS, 1992). Une valeur similaire provenant d'une étude sur la reproduction a été retenue par US EPA (IRIS, 2004) pour déterminer la dose de référence pour la resméthrine.

5 PROFIL TOXICOLOGIQUE DES PYRÉTHRINES

Les pyréthrinés, nommées parfois extrait ou poudre de pyrèthre, proviennent des fleurs séchées de la plante *Chrysanthemum cinerariaefolium* maintenant classée sous le genre *Tanacetum*. Les formes purifiées sont obtenues suite à une extraction à l'aide de solvant et d'un raffinage. L'extrait de pyréthrinés est composé d'un mélange de 3 esters naturels de l'acide chrysanthémique, connus sous le nom de pyréthrinés I (pyrèthrine I, jasmoline I et cinérine I) ainsi que des 3 esters correspondant de l'acide pyrèthrine qu'on appelle pyréthrinés II (pyrèthrine II, jasmoline II et cinérine II). Le rapport des différents esters (pyréthrinés:jasmolines:cinérines) serait de 71:21:7. Toutefois, le rapport entre les pyréthrinés I et II serait variable. Il existe au Canada de nombreuses formulations contenant des pyréthrinés dont 4 seulement sont utilisées en pulvérisation à ultra bas volume pour le contrôle des moustiques (ARLA, 2004). Il s'agit du Pyrocibe Fogging Formula 7067 de McLaughlin Gormley King Company, du Pyrenone 25-5 M.A.G liquide insecticide concentré d'Aventis Environmental Science, du Gardex pour micro vaporisateur à usage industriel et du PCO concentré anti-blattes de AgrEvo environmental Health. Ces produits sont généralement utilisés en combinaison avec des synergistes comme le butoxyde de pipéronyl et/ou le n-octyl bicycloheptène dicarboximide, lesquels rendent les pyréthrinés plus stables et empêchent la détoxification. Il a été démontré que les pyréthrinés se lient aux canaux sodiques chez les insectes, prolongeant ainsi leur ouverture, ce qui a comme conséquence de causer un effet assommoir et la mort. Ce sont des insecticides non systémiques avec une action de contact. Les effets initiaux incluent la paralysie qui mène ensuite au décès de l'organisme visé.

5.1 TOXICITÉ AIGUË

Les pyréthrinés possèdent une faible toxicité orale chez les rats avec des doses létales pour 50 % d'une population expérimentale de rongeurs (DL_{50}) estimées à plus de 1 000 et 2 400 mg/kg de poids corporel pour les femelles et les mâles respectivement. Des doses sans effet nocif observé pour des expositions aiguës chez les rats ont été estimées à 320 et 710 mg/kg pour les femelles et les mâles respectivement. Chez les lapins blancs de Nouvelle-Zélande, la plus haute dose testée par la voie cutanée, soit 2 000 mg/kg de poids corporel, n'a causé qu'un érythème variant de très léger à bien défini ainsi qu'un œdème très faible. La DL_{50} cutanée est donc supérieure à 2 000 mg/kg, ce qui indique que la pyrèthrine est bien tolérée par les lapins. La toxicité par inhalation chez les rats de la souche Sprague-Dawley exposés par aérosol était faible avec une concentration létale pour 50 % des animaux de 3 400 mg/m³ tant pour les mâles que pour les femelles. Des tremblements ont été observés chez des rats exposés à des concentrations plus grandes ou égales à 2 100 mg/m³ mais ces effets n'ont pas été notés à une concentration de 690 mg/m³ (Schoenig, 1995 dans ATSDR, 2003b). Alors qu'elles étaient testées sur des lapins albinos, les pyréthrinés n'étaient que faiblement irritantes pour la peau et pas du tout pour les yeux (Romanelli, 1991a; Bielucke 1991 dans IPCS, 2000). Lors d'une étude de sensibilisation cutanée effectuée sur des cobayes, les pyréthrinés ne se sont pas révélées sensibilisantes (Romanelli, 1991b dans IPCS, 2000). Une dose orale de référence aiguë de 0,2 mg/kg/jour fut proposée à partir d'une dose sans effet nocif observable de 20 mg/kg obtenue lors d'une étude de neurotoxicité aiguë chez le rat (IPCS, 2000).

5.2 TOXICITÉ SUBCHRONIQUE

Dans une étude alimentaire d'une durée de 13 semaines, on a administré des pyréthrinés à des taux de 300, 1 000, 3 000 ou 10 000 ppm à des groupes de 15 souris Charles River de chaque sexe (Goldenthal, 1988a dans IPCS, 2000). Ces taux équivalaient à des doses de 47, 160, 460 et 1 600 mg/kg/jour et à 56, 200, 580 et 1 800 mg/kg/jour pour les mâles et les femelles respectivement. Plusieurs animaux ayant reçu un taux alimentaire initial de 30 000 ppm sont morts après 2 jours seulement alors que tous les animaux étaient décédés ou ont dû être euthanasiés *in extremis* au 10^e jour. Au taux de 10 000 ppm, une activité accrue et des tremblements ont été notés lors des 2 premières semaines chez les souris survivantes. Le poids absolu du foie ainsi que les rapports de poids foie:poids corporel et foie:cerveau étaient significativement plus élevés chez les animaux des 2 sexes aux taux de 3 000 et 10 000 ppm. Une augmentation de l'incidence et/ou de la sévérité de la congestion du foie fut également notée au taux le plus élevé de 10 000 ppm. Au taux de 3 000 ppm, cet effet fut aussi observé chez moins de 15 % des souris et avec un niveau de sévérité moins important. Une augmentation de l'incidence d'une hypertrophie hépatocellulaire a été observée chez les souris survivantes mâles et femelles aux taux de 3 000 et 10 000 ppm. La DSENO proposée pour cette étude était de 1 000 ppm, soit l'équivalent de 160 mg/kg/jour.

Dans une étude alimentaire d'une durée de 13 semaines, des groupes de 15 rats Charles River de chaque sexe ont été exposés à des taux de 300, 1 000, 3 000, 10 000 ou 20 000 ppm de pyréthrinés soit l'équivalent de doses de 17, 57, 170, 590 et 1 200 mg/kg/jour chez les mâles et de 22, 74, 220, 710 et 1 400 mg/kg/jour chez les femelles (Goldenthal, 1988b dans IPCS, 2000). Au taux le plus élevé, 12 femelles sont mortes alors qu'à 10 000 ppm, un seul animal de chaque sexe n'a pas survécu. À ces taux alimentaires, les signes observés chez les survivants étaient une diminution de la défécation, des tremblements, un taux respiratoire plus élevé et une augmentation de l'activité. La plupart de ces effets ont été notés lors des 2 premières semaines de l'étude. Les autres effets mesurés à ces mêmes taux étaient une baisse significative du poids corporel moyen, une baisse de consommation de nourriture, un changement des paramètres sanguins, une hypertrophie et une congestion du foie ainsi qu'une augmentation du poids des reins et du foie. Au taux de 3 000 ppm, le poids moyen du foie était plus élevé chez les femelles alors que le poids des reins était significativement différent chez les animaux des 2 sexes. L'analyse microscopique a également révélé des signes de dégénérescence tubulaire sur de petites surfaces focales ou multifocales ainsi qu'une régénération du cortex rénal chez les animaux aux taux de 3 000 et 10 000 ppm et ce, principalement chez les mâles. La DSENO, pour cette étude, était de 1 000 ppm soit l'équivalent de 57 mg/kg/jour.

Une étude a également été effectuée pour évaluer les effets toxiques de l'inhalation des pyréthrinés administrées sous la forme d'aérosol (Newton, 1992 dans IPCS, 2000). Des groupes de 15 rats Charles River ont donc été exposés 6 heures/jour, 5 jours/semaine pendant 13 semaines à des concentrations d'ingrédients actifs de 10, 30, 100 et 350 mg/m³. Une augmentation liée à la dose de la fréquence des signes cliniques a été observée chez les animaux aux 3 doses les plus élevées. Des signes sécrétoires tels qu'un écoulement nasal et la présence de résidus secs sur la surface faciale ont aussi été notés. À la concentration de 350 mg/m³, les animaux démontraient une respiration laborieuse, des tremblements, des larmoiements excessifs et un pelage emmêlé. Des signes d'anémie non

régénérative ont également été observés chez les mâles aux 3 doses les plus élevées et chez la femelle à la concentration de 0,35 mg/L ainsi qu'une diminution significative des valeurs de l'hématocrite, de l'hémoglobine et des érythrocytes. Certains paramètres biochimiques ont également été affectés, principalement à la dose la plus élevée. Plusieurs augmentations dans le poids des organes et de certains ratios tels les rapports du poids des reins et des poumons avec le poids corporel ont été notées. Une augmentation du poids du foie clairement reliée au traitement fut aussi observée. Des anomalies du larynx, des cornets des fosses nasales, du nasopharynx et des poumons furent considérées comme des réponses localisées reliées à l'effet du traitement. Une DSENO de 0,01 mg/L fut rapportée pour les effets systémiques.

Des lapins blancs de Nouvelle-Zélande ont été exposés par voie cutanée à des pyréthrinés sous la forme d'un mélange avec de l'huile végétale et ce, à des doses de 0, 100, 300 ou 1 000 mg/kg une fois par jour, 5 jours par semaine pendant 3 semaines (Goldenthal, 1992 dans IPCS, 2000). Plusieurs animaux du groupe exposé ont montré des signes d'érythème plus ou moins bien définis au site d'application sans toutefois qu'une relation claire puisse être faite avec les traitements. Différentes lésions microscopiques comme de l'hyperacanthose, de l'hyperkératose, des hémorragies et des inflammations chroniques ont été observées au site d'application. Toutefois, toutes les réactions cutanées semblaient causées par l'huile végétale. Une DSENO de 1 000 mg/kg/jour, soit la plus haute dose testée, fut déterminée pour les effets systémiques.

Des pyréthrinés ont été ajoutées pendant 8 semaines à la nourriture de groupes de chiens Beagle de chaque sexe à des taux de 600, 1 000, 3 000 ou 6 000 ppm, soit l'équivalent de doses de 18, 30, 86, et 170 mg/kg/jour chez les mâles et de 19, 29, 94 et 200 mg/kg/jour chez les femelles (Goldenthal, 1988c dans IPCS, 2000). Des signes cliniques reliés au traitement comme une anorexie, une apparence maigrichonne, une ataxie, des tremblements, une fourrure à l'apparence huileuse, une respiration courte, un aspect moribond et la mort ont été observés au taux le plus élevé. À l'exception des 2 derniers, les mêmes symptômes ont été notés au taux de 3 000 ppm. Les animaux ont démontré une baisse de poids corporel et de consommation de nourriture, une diminution des valeurs de l'hématocrite, de l'hémoglobine et des érythrocytes et certains paramètres biochimiques ont également été affectés au taux de 6 000 ppm. Des changements similaires furent notés à 3 000 ppm mais à un degré moindre. Au taux de 1 000 et 3 000 ppm, on a aussi observé une augmentation du poids absolu du foie chez les animaux des 2 sexes ainsi qu'une diminution absolue du poids des testicules qui semblaient toutes deux liées au traitement. La DSENO, pour cette étude, fut estimée à 600 ppm soit l'équivalent d'une dose de 18 mg/kg/jour.

5.3 TOXICITÉ CHRONIQUE ET CANCÉROGÉNÉCITÉ

Dans une étude alimentaire d'une durée de 52 semaines, on a administré à des groupes de chiens Beagle de chaque sexe, des pyréthrinés à des taux de 0, 100, 500 ou 2 500 ppm soit l'équivalent de doses de 2,6- 14, et 66 mg/kg/jour pour les mâles et de 2,8- 14 et 75 mg/kg/jour pour les femelles (Goldenthal, 1990a dans IPCS, 2000). Aucun signe clinique notable n'a été observé au cours de l'étude et ce, quel que soit la dose. Des changements dans les paramètres sanguins ont été notés chez les animaux des 2 sexes au taux de 2 500 ppm. Une augmentation statistiquement significative de l'activité de l'alanine

aminotransférase a été mesurée chez les femelles au taux supérieur. Enfin, les poids absolu et relatif du foie chez les mâles étaient significativement plus élevés à 2 500 ppm. La DSENO pour cette étude fut estimée à 500 ppm, soit l'équivalent d'une dose de 14 mg/kg/jour.

Des groupes de souris Charles River CD-1 ont reçu de la nourriture contenant des pyréthrinés pendant 18 mois et ce, à des taux de 100, 2 500 ou 5 000 ppm, équivalant à des doses de 14, 350 et 690 mg/kg/jour pour les mâles et à 17, 410 et 830 mg/kg/jour pour les femelles (Goldenthal, 1990b dans IPCS, 2000). Lors de la première semaine de l'étude seulement, les animaux ont démontré une activité accrue au taux de 5 000 ppm. Des changements significatifs mais sporadiques du poids et de la consommation de nourriture ont été mesurés entre les groupes expérimentaux et les témoins mais ces effets n'ont pas été considérés comme étant reliés au traitement. À la nécropsie, des changements de coloration au foie étaient visibles chez les mâles au taux de 5 000 ppm et chez les femelles à 2 500 et 5 000 ppm. À ces 2 taux, des changements vacuolaires microscopiques ont également été observés chez les mâles. Une augmentation statistiquement significative des adénomes pulmonaires a été observée chez les femelles au taux de 5 000 ppm. Chez les mâles, une augmentation des carcinomes pulmonaires non clairement reliée au traitement a été notée au même taux. Celle-ci excédait toutefois la limite de confiance de 95 % observée historiquement chez les témoins. La DSENO pour cette étude était de 100 ppm, soit l'équivalent de doses de 14 et 17 mg/kg/jour respectivement pour les mâles et les femelles.

Dans une étude alimentaire d'une durée de 104 semaines, des groupes de 60 rats Charles River CD de chaque sexe ont été exposés à des taux de 100, 1 000 ou 3 000 ppm de pyréthrinés, soit l'équivalent de doses de 4, 43 et 130 mg/kg/jour pour les mâles et à 5, 56 et 170 mg/kg/jour pour les femelles (Goldenthal, 1990c dans IPCS, 2000). Au cours de l'étude, aucun signe clinique attribuable au traitement n'a été noté. Une baisse significative de poids corporel liée au traitement a été mesurée lors des 78 premières semaines chez les animaux des 2 sexes au taux de 3 000 ppm. À ce taux, l'activité des transaminases sériques était plus élevée de façon substantielle. Une incidence plus forte des tumeurs bénignes au foie, à la glande thyroïde et à la peau ainsi qu'une incidence statistiquement significative des adénomes hépatocellulaires ont été observées chez les femelles à la dose la plus élevée. Pour la glande thyroïde, l'incidence de l'hyperplasie était élevée chez les mâles et les femelles aux 2 plus fortes doses alors que celle des adénomes folliculaires était significativement plus élevée chez les femelles seulement. Néanmoins, l'incidence des tumeurs chez les animaux de chaque sexe était plus élevée que la limite supérieure historique observée chez les témoins. Un examen macroscopique de la peau a démontré une faible augmentation de l'incidence de lésions kystiques cutanées et sous cutanées alors que les évaluations microscopiques ont révélé une incidence plus élevée des kératoacanthomes chez les mâles au taux de 3 000 ppm. La DSENO pour cette étude était de 100 ppm soit l'équivalent d'une dose de 4 mg/kg/jour.

Un groupe d'experts de l'Organisation mondiale de la santé (OMS) a conclu que l'augmentation de l'incidence des tumeurs associée à l'exposition aux pyréthrinés était un phénomène de seuil d'une pertinence négligeable en rapport avec les faibles taux auxquels les humains sont exposés. Par conséquent, aucune classification n'a été établie. Cependant, de nouvelles études sont requises. Notons que US EPA a classé les pyréthrinés comme

ayant une évidence suggestive de cancérogénicité mais insuffisante pour évaluer leur potentiel cancérigène chez l'humain (US EPA, 2004a; US EPA, 2004c).

5.4 EFFETS SUR LE DÉVELOPPEMENT

Des groupes de 25 femelles Charles River gravides ont reçu des pyréthrinés par gavage dans une solution à 0,5 % de méthylcellulose à des taux de 0, 5, 25 ou 75 mg/kg/jour pendant les jours 6 à 15 de la gestation (Schardein, 1987a dans IPCS, 2000). Au 20^e de la gestation, un examen des fœtus extraits chirurgicalement n'a révélé aucune évidence de fœtotoxicité ou de tératogénicité et le gain de poids chez les groupes traités était comparable à celui du groupe témoin. La DSENO pour la toxicité maternelle et développementale fut estimée à 75 mg/kg/jour, soit la plus haute dose testée.

Des groupes de 16 lapins femelles gravides de Nouvelle-Zélande ont été gavés avec des pyréthrinés contenues dans une solution à 0,5 % de méthylcellulose et ce, à des doses de 0, 25, 100 ou 250 mg/kg/jour pendant les jours 7 à 19 de la gestation (Schardein, 1987b dans IPCS, 2000). Une étude préliminaire effectuée dans le but de déterminer les doses à utiliser avait démontré une toxicité maternelle élevée et de la mortalité à une dose de 600 mg/kg/jour. À la dose la plus élevée, soit 250 mg/kg/jour, une femelle a avorté le 28^e jour de la gestation après avoir montré une diminution ou une absence de défécation plusieurs jours auparavant. Des signes de toxicité tels qu'une salivation excessive, une tête légèrement arquée ainsi qu'une respiration laborieuse ont été observés chez quelques femelles à la plus forte dose aux jours 18 et 19 de la gestation. À la dose intermédiaire, une femelle a démontré des signes de salivation excessive et une tête légèrement arquée au dernier jour de la gestation. Une perte de poids corporel a aussi été observée tout au long du traitement chez les femelles à la plus forte dose et, de façon moins importante, à la dose intermédiaire. Il n'y avait pas de différences biologiques statistiquement significatives concernant le nombre moyen de fœtus viables, les implantations, les pertes post implantation, le *corpus lutea*, la distribution des sexes ou le poids fœtal moyen. La DSENO, pour la toxicité maternelle, fut estimée à 25 mg/kg/jour alors qu'elle était de 250 mg/kg/jour pour la toxicité développementale, soit la plus haute dose testée.

5.5 EFFETS SUR LA REPRODUCTION

Dans une étude alimentaire portant sur la reproduction de deux générations de 28 rats Charles River de chaque sexe, les pyréthrinés ont été administrés dans la nourriture des animaux à des taux de 100, 1 000 ou 3 000 ppm, soit l'équivalent de doses de 10, 100 et 300 mg/kg/jour (Schardein, 1989 dans IPCS, 2000). Les animaux de la génération parentale F₀ ont été accouplés 2 fois pour donner les générations F_{1a} et F_{1b}. Des animaux choisis au hasard et provenant de la litière F_{1b} ont ensuite été accouplés pour donner les générations F_{2a} et F_{2b}. Aucun effet lié au traitement ne fut noté pour ce qui a trait aux signes cliniques, au poids corporel et à la consommation de nourriture chez les rats parentaux de la génération F₀. Toutefois, le poids corporel et la consommation de nourriture chez les rats parentaux de la génération F₁ étaient réduits de façon significative au taux de 3 000 ppm et sporadiquement à 1 000 ppm. Au taux de 3 000 ppm, le poids corporel à la naissance était plus faible pour les mâles F_{1a} et pour les animaux F_{2a} des 2 sexes et durant la lactation, pour

les rejets des 2 générations. Le poids corporel moyen des rejets au taux de 1 000 ppm était également plus faible chez les animaux F_{2a} mâles à la naissance ainsi que pour les rejets F_{1b} et F_{2a} durant la lactation. La DSENO pour la toxicité parentale et reproductive était de 100 ppm soit une dose de 10 mg/kg/jour.

5.6 MUTAGÉNITÉ

Les pyréthrinés n'ont pas induit de mutations lors des tests avec *Salmonella typhimurium* et *Escherichia coli* avec ou sans activation métabolique (Moriya *et al.*, 1983 dans ATSDR, 2003b et IPCS, 2000). Ces produits n'ont également pas causé d'aberrations chromosomiques dans des cellules ovariennes de hamster chinois et n'ont pas induit de synthèse non programmée de l'ADN dans des hépatocytes de rat. Ces résultats semblent indiquer que les pyréthrinés n'ont pas de potentiel mutagène ou génotoxique. Toutefois, aucun test de mutagénité n'a été pratiqué sur des cellules mammaliennes (IPCS, 2000).

5.7 ÉTUDE DE NEUROTOXICITÉ

Une étude a été effectuée pour évaluer les effets des pyréthrinés sur le système nerveux central (Hermansky et Hurley, 1993 dans IPCS, 2000). Des groupes de 15 rats mâles Sprague-Dawley ont été gavés avec une solution à 10 % de pyréthrinés dans de l'huile de maïs à des doses 0, 40, 125 ou 400 mg/kg alors que les femelles recevaient une solution à 5 % à des doses de 0, 20, 63 ou 200 mg/kg. À la dose la plus élevée, 5 mâles et 2 femelles sont morts le premier jour et plusieurs signes neurologiques aigus ont été observés chez les autres animaux incluant des tremblements, une humidité des parties urogénitales, une salivation excessive, une réponse d'effarouchement exagéré, les pattes postérieures évasées et une augmentation de la température corporelle. Des tremblements ont également été notés chez 3 femelles à la dose intermédiaire. Les mesures de l'activité motrice indiquaient une augmentation de la motricité fine et une diminution de la capacité de redressement sur les pattes et de l'ambulation à la dose élevée. À la dose intermédiaire, on notait une diminution pour ces 3 activités. Des changements histomorphologiques ont été observés dans des sections de nerfs périphériques chez quelques animaux mais ils n'étaient pas liés au traitement. La DSENO pour cette étude était de 20 mg/kg/jour.

5.8 MÉTABOLISME

Des pyréthrinés I marquées au ^{14}C ont été utilisées pour déterminer les paramètres d'absorption, de distribution et d'excrétion chez les rats suite à l'administration orale d'une seule ou plusieurs doses de 10 mg/kg ou d'une dose unique de 100 mg/kg chez les mâles et de 50 mg/kg chez les femelles (IPCS, 2000). La radioactivité mesurée dans le sang était maximale entre 5 et 8 heures. Plus de 90 % de la faible dose a été absorbée et moins de 10 % du composé mère fut retrouvé dans les fèces. Les pourcentages moyens de la radioactivité retrouvée dans l'urine étaient de 32 à 47 % chez les mâles et de 50 à 57 % chez les femelles. Dans les fèces, ils variaient de 55 à 71 % et de 50 à 52 % pour les mâles et les femelles respectivement. Le pourcentage de la radioactivité variait en fonction de la dose chez les mâles, ce qui n'était pas le cas chez les femelles. Les demies vie estimées pour les pyréthrinés I étaient respectivement de 5 et 7 heures pour les mâles et les femelles. Ces produits sont apparemment métabolisés selon 2 voies métaboliques. La première consiste en

une oxydation du double lien sur le cyclopentène ou sur la partie cyclopropane de la molécule pour former un diol, ou bien, l'oxydation des groupes méthyles de la chaîne latérale du cyclopropane pour former un acide carboxylique. La seconde voie consiste en l'hydrolyse du lien ester pour former l'acide et l'alcool correspondant. Le principal métabolite urinaire était l'acide chrysanthème-carboxylique. Dans les fécès, une quantité significative du composé mère était présente ainsi qu'un autre métabolite non identifié mais prédominant. Les mâles et les femelles semblaient métaboliser les pyréthrinés I de la même manière et les seules différences observées étaient plutôt quantitatives que qualitatives.

5.9 CAS D'EXPOSITION HUMAINE

Les principaux effets nocifs observés lors d'anciennes études où des humains ont été exposés à un extrait de pyrèthres étaient des réactions cutanées ou respiratoires qui se manifestaient sous la forme d'allergies, d'asthme ou de réactions anaphylactiques. Toutefois, il a été démontré par Zucker en 1965 (dans IPCS, 2000) qu'il était possible d'observer des réactions cutanées lors d'une exposition à des extraits non purifiés de pyrèthres, mais que les pyréthrinés raffinés ne provoquaient pas de telles réponses allergiques. Lors de tests épicutanés à l'aide d'une solution à 1 % sur 200 volontaires, aucune évidence d'irritation cutanée primaire ou de sensibilisation n'a été démontrée. Ceci a amené des chercheurs à conclure que les produits raffinés mis en marché depuis les années 60, n'induisaient pas d'allergies cutanées quand ils étaient testés sur des individus sensibles (Rickett *et al.*, 1972 dans IPCS, 2000).

Les cas rapportés d'effets respiratoires nocifs tels que des réactions anaphylactiques et l'asthme mettant en cause les pyréthrinés, indiquent que ces réponses se produisent souvent chez des individus ayant déjà un antécédent d'asthme. Deux cas de décès ont été associés à des réactions allergiques causées par des shampooings pour animaux contenant des pyréthrinés. Une jeune fille de 11 ans, possédant un diagnostic d'asthme depuis l'âge de 6 ans, a subi une crise d'asthme aiguë sévère moins de 10 minutes après avoir utilisé un produit contenant 0,2 % de pyréthrine et elle est décédée après quelques heures malgré les traitements médicaux (Wagner, 2000 dans ATSDR, 2003b). Deux ans plus tôt, cette jeune fille avait déjà eu une réaction asthmatique légère lors de l'utilisation du même produit. Une femme de 37 ans, possédant des antécédents d'asthme depuis 10 ans, a subi de sévères difficultés respiratoires après avoir commencé à laver son chien avec un shampooing contenant 0,06 % de pyréthrine. Elle a ensuite été victime d'un arrêt cardiorespiratoire fatal (Wax et Hoffman, 1994). Finalement, on a diagnostiqué une pneumonite d'hypersensibilité caractérisée par des douleurs abdominales pleurétiques, une toux et une insuffisance respiratoire chez une jeune femme de 24 ans ayant fait un usage intérieur répété d'un insecticide à base de pyrèthres (Carlson et Villaveces, 1977 dans ATSDR, 2003b). Des tests de provocation cutanée subséquents avec un insecticide dérivé des pyrèthres ont résulté en une réaction cutanée immédiate et une allergie respiratoire. Ces effets n'ont cependant pas été observés avec les autres ingrédients contenus dans l'insecticide.

Une dose journalière acceptable de 0,04 mg/kg/jour a été établie pour les pyréthrinés raffinés sur la base d'une DSENO de 4 mg/kg/jour déterminée lors d'une étude à long terme de cancérogénicité chez le rat. Un facteur d'incertitude de 100 fut utilisé pour tenir compte des différences de sensibilité entre les espèces animales et l'homme et interindividuelles chez l'humain (IPCS, 2000).

6 PROFIL TOXICOLOGIQUE DE LA *D-TRANS*-ALLÉTHRINE

L'alléthrine fait partie des pyréthrinoïdes de synthèse et elle serait la première molécule de cette famille à avoir été synthétisée. C'est un mélange de 8 stéréoisomères moins volatiles et plus stables à la chaleur et à la lumière que les pyréthrines naturelles. Il existe plusieurs mélanges de ces différents isomères dont la *d*-alléthrine, la bioalléthrine, la *S*-bioalléthrine et l'esbiothrine. Une formulation à base d'alléthrine est homologuée au Canada pour le contrôle des moustiques par voie terrestre en ultra bas volume. Il s'agit du Gardex concentré *d-trans* pour micro vaporisateur à usage industriel portant le numéro d'homologation 15494. La bioalléthrine ou *d-trans*-alléthrine est constituée de 2 isomères, l'ester (*1R-trans*) de la partie acide et du mélange racémique de la partie alléthronyle de la molécule. Elle est généralement utilisée en combinaison avec des synergistes comme le butoxyde de pipéronyle. C'est un insecticide non systémique et non résiduel de contact, d'ingestion et de respiration. Il possède un effet assommoir rapide et il agit en perturbant le fonctionnement des neurones en agissant sur les canaux sodiques.

6.1 TOXICITÉ AIGUË

L'alléthrine est modérément toxique par ingestion et peut causer les symptômes suivants: étourdissements, maux de tête, nausées, vomissements, anorexie, fatigue et faiblesse. Lorsqu'elle a été testée sur la peau abrasée de lapins femelles de Californie avec une solution contenant 4 % de l'insecticide et 20 % de butoxyde de pipéronyle, la bioalléthrine était légèrement irritante. Le mélange n'a pratiquement pas causé d'effet sur la peau intacte (Vercoe et Malone, 1969 dans IPCS, 1989a). Il n'y a pas de données disponibles concernant le potentiel d'irritation oculaire de la bioalléthrine. Toutefois, la *d*-alléthrine, la *S*-bioalléthrine et l'esbiothrine se sont révélées peu irritantes (Nakanishi *et al.*, 1970; Audegond *et al.*, 1984; Sakamoto *et al.*, 1975 dans IPCS, 1989a). Lorsqu'elle a été testée pour ses propriétés sensibilisantes, une solution à 10 % de bioalléthrine dans un distillat de pétrole aurait causé une légère sensibilisation mais pas d'irritation.

Des rats Wistar ont été exposés par inhalation à des concentrations de bioalléthrine de 500, 1 000 ou 2 000 mg/m³ pendant 24 heures. Aucun animal n'est mort pendant l'expérimentation et la dose sans effet observé était de 1 000 mg/m³ (Chester et Malone, 1972b dans IPCS, 1989a). On rapporte toutefois une concentration létale pour 50 % des rats de 2 500 mg/m³ pour une inhalation d'une durée de 4 heures (Tomlin, 2003).

6.2 TOXICITÉ SUBCHRONIQUE

Dans une étude alimentaire d'une durée de 13 semaines, des groupes de 16 rats Wistar de chaque sexe ont été exposés à des taux de 500, 1 500, 5 000 ou 10 000 ppm de bioalléthrine (Wallwork *et al.*, 1972 dans IPCS, 1989a). Aucun effet notable n'a été observé à l'exception d'une faible baisse de gain de poids corporel et d'un léger dysfonctionnement hépatique aux 2 doses les plus élevées. La dose sans effet nocif observé était de 1 500 ppm, soit l'équivalent d'une dose de 135 mg/kg/jour.

Des groupes de chiens, dont le nombre et la souche n'ont pas été spécifiés, ont reçu de la *d-trans*-alléthrine à des taux de 200, 1 000 ou 5 000 ppm dans leur nourriture pendant 6 mois (Griggs *et al.*, 1982 dans IPCS, 1989a). Des tremblements généralisés et un rythme cardiaque irrégulier ont été observés à la dose la plus élevée. Le gain de poids corporel était légèrement plus faible chez les mâles au taux de 1 000 ppm ainsi que chez les animaux des 2 sexes à 5 000 ppm. La chimie clinique était affectée avec une élévation des taux de la phosphatase alcaline chez les mâles à 1 000 et 5 000 ppm ainsi que chez les femelles à 5 000 ppm. On notait également une élévation de l'alanine aminotransférase chez les animaux des 2 sexes au taux de 5 000 ppm. Les examens histologiques ont révélé une dégénérescence des cellules du foie associée avec une pigmentation intracanaliculaire et hépatocellulaire aux 2 taux les plus élevés. La dose sans effet nocif observé était de 200 ppm, soit l'équivalent de doses de 6,1 et 7,2 mg/kg/jour pour les mâles et les femelles respectivement.

Lorsque des rats Wistar ont été exposés par inhalation à une concentration de bioalléthrine de 125 mg/m³ d'air pendant 10 jours consécutifs, aucun effet n'a été observé (Chescher et Malone, 1972b dans IPCS, 1989a).

6.3 TOXICITÉ CHRONIQUE ET CANCÉROGÉNÉICITÉ

Il y a très peu d'études à long terme portant sur les différents isomères de l'alléthrine. Dans une étude avec la *d*-alléthrine, soit le mélange contenant les 4 isomères *d-cis* et *d-trans*, des groupes de rats Fisher-344 des 2 sexes ont été exposés par la nourriture à des taux de 0, 125, 500 ou 2 000 ppm pendant 123 semaines (Sato *et al.*, 1985 dans IPCS, 1989a). Une diminution du poids corporel ainsi qu'une augmentation du poids du foie et des reins ont été observées aux taux excédant 500 ppm. Des diminutions de l'activité enzymatique des transaminases ALAT et ASAT ainsi que celle de la phosphatase alcaline ont été mesurées. Un examen histopathologique a également révélé la présence de macrophages contenant des cristaux dans le foie des animaux ayant reçu des taux de 500 ppm et plus. Aucun effet cancérigène n'a été observé. La dose sans effet nocif observé était de 125 ppm, soit l'équivalent de doses de 5,9 et 6,6 mg/kg/jour pour les mâles et les femelles respectivement.

Dans une étude alimentaire d'une durée de 80 semaines, des groupes de rats Wistar de chaque sexe ont été exposés à des taux de 500, 1 000 ou 5 000 ppm d'alléthrine racémique contenant les 8 isomères (Miyamoto, 1976 dans IPCS, 1989a). Une prolifération des cellules du canal cholédoque a été observée au taux de 100 ppm de même qu'une diminution de l'activité de l'ASAT au taux maximal de 2 000 ppm. Aucun effet cancérigène n'a été observé.

6.4 EFFETS SUR LE DÉVELOPPEMENT

La bioalléthrine a été administrée par voie orale à des rats gravides Sprague Dawley lors des jours 6 à 15 de la gestation à des doses de 0, 50, 125 ou 195 mg/kg/jour (Knickerbocker et Thomas, 1979 dans IPCS, 1989a). À la dose la plus forte, une mortalité plus élevée a été observée mais le traitement n'a eu aucune incidence sur le poids corporel des mères ou sur leur gain pendant la gestation. Aucun effet n'a été noté concernant la gravidité, les implantations, le nombre de fœtus vivants ou morts et le nombre de sites de résorption par femelle. L'examen du squelette des fœtus a révélé une augmentation significative du nombre

de portées avec 14 côtes peu développées aux différentes doses ainsi que des sternèbres manquantes à 50 mg/kg/jour. Toutefois, ces anomalies sont perçues comme étant des variations génétiques plutôt que des malformations squelettiques.

Lorsque d'autres stéréoisomères spécifiques tels que la *d*-alléthrine et la *S*-bioalléthrine étaient administrés à des souris, des lapins ou des rats gravides pendant la gestation, aucun effet nocif significatif tel que des avortements spontanés, des résorptions fœtales ou embryonnaires, des anomalies externes ou squelettiques n'a été observé (IPCS, 1989a).

6.5 MUTAGÉNICITÉ

La bioalléthrine ne s'est pas révélée génotoxique lors d'essais sur des systèmes mammaliens *in vitro*, sur des tests d'induction de micronoyaux ou sur des cellules microbiennes (IPCS, 1989a). Le potentiel mutagène de l'alléthrine avait également été testé dans divers tests *in vivo* et *in vitro* pour mesurer les mutations génétiques, les dommages à l'ADN, la réparation de l'ADN et les aberrations chromosomiques. La plupart des tests étaient négatifs.

6.6 MÉTABOLISME

Les pyréthrinoïdes de synthèse sont généralement métabolisés selon divers mécanismes chez les mammifères, soit l'hydrolyse de l'ester, l'oxydation, l'hydroxylation et la conjugaison (Elliot *et al.*, 1972a,b; Yamamoto, 1970 *dans* IPCS, 1989a). L'alléthrine ne semble pas échapper à cette règle. Lorsque l'on administre de l'alléthrine marquée au ¹⁴C sur la portion acide et avec du ³H sur la partie alcool par voie orale à des rats Sprague Dawley, les 2 produits radioactifs sont éliminés respectivement dans l'urine dans une proportion de 30 et 21 % et dans les fèces à 29 et 27 %. La plupart des métabolites excrétés dans l'urine sont sous la forme ester et on retrouve également 2 produits hydrolysés, l'alléthrolone¹ et l'acide chrysanthèmedicarboxylique². Des métabolites non identifiés sont également éliminés dans les fèces. Les pyréthrinoïdes n'ont pas tendance à s'accumuler dans les tissus.

6.7 CAS D'EXPOSITION HUMAINE

Même si les différents isomères de l'alléthrine sont utilisés depuis des années, il n'y a pas de données rapportées sur la toxicité chez les humains.

¹ 2-Allyl-4-hydroxy-3-méthyl-cyclopent-2-én-1-one

² Acide 3-(2-carboxyprop-1-ényl)-2,2-diméthylcyclopropane-1-carboxylique

7 PROFIL TOXICOLOGIQUE DU DICHLORVOS

7.1 TOXICITÉ AIGUË

Le dichlorvos est un insecticide organophosphoré ayant la capacité d'inhiber les cholinestérases érythrocytaires, les pseudo-cholinestérases et les cholinestérases du cerveau. Il est très toxique par toutes les voies d'exposition, sa toxicité est de catégorie I ou II, selon la classification du Federal Insecticid Fongicid and Rodenticid Act (US EPA, 2000d).

Cet insecticide est faiblement à modérément irritant pour la peau et pour les yeux. Chez l'humain, une surexposition au dichlorvos cause différents symptômes qui varient selon la voie d'exposition. L'inhalation du produit provoque des symptômes respiratoires et oculaires. L'ingestion est associée à des effets gastro-intestinaux alors que l'absorption cutanée peut être responsable de transpiration et de contractions musculaires dans la région corporelle ayant été en contact avec le produit. Dans les cas d'exposition sévère, des faiblesses, des contractions et des fasciculations musculaires, une paralysie et des irrégularités cardiaques peuvent être provoquées. La paralysie des muscles respiratoires peut être fatale (HSDB, 2004).

Les principaux indices de toxicité aiguë du dichlorvos sont présentés au tableau 3b.

7.2 TOXICITÉ SUBCHRONIQUE

Plusieurs études de toxicité subchronique ont été effectuées avec le dichlorvos.

Des rats mâles et femelles ont reçu des doses orales de 0, 0,1-, 1,5 ou 15 mg/kg/jour pendant 13 semaines. À la dose de 15 mg/kg/jour, plusieurs animaux salivaient de façon anormale entre 30 et 60 minutes après le traitement (US EPA, 1995). À la même dose, une coloration de l'urine fut observée chez certains animaux. Ces effets furent notés entre la 6^e et la 12^e semaine chez les mâles et entre la 8^e et la 12^e semaine chez les femelles. Une inhibition significative des pseudo-cholinestérases fut observée dès la 7^e semaine et ce, aux doses de 1,5 et 15 mg/kg/jour chez les mâles et à la dose de 15 mg/kg/jour chez les femelles. À ces mêmes doses, des diminutions significatives des cholinestérases érythrocytaires ont aussi été observées. Après 14 semaines, des diminutions significatives des cholinestérases érythrocytaires ont été mesurées à la plus faible dose. À la plus forte dose, l'activité des cholinestérases du cerveau fut diminuée de façon significative. Une dose sans effet observé de 0,1 mg/kg/jour fut déterminée pour cette étude et ce, sur la base de l'inhibition des cholinestérases érythrocytaires à la dose de 1,5 mg/kg/jour.

Dans une autre étude avec des rats, et qui visait à évaluer les signes neurocomportementaux, les effets neuropathologiques et l'activité cholinergique, les animaux ont été gavés avec des doses de 0, 0,1-, 7,5 ou 15 mg/kg/jour pendant 90 jours (US EPA, 1995). Comparativement au groupe témoin, aucune différence significative ne fut observée en ce qui concerne les batteries de tests de surveillance fonctionnelle, l'évaluation des activités locomotrices et les lésions neuropathologiques attribuables au dichlorvos. À la plus forte dose, et à un niveau moindre à la dose intermédiaire, l'administration de l'insecticide fut accompagnée de signes cholinergiques (tremblements, salivation,

larmolements et exophtalmie). Ces signes sont apparus au cours de la 1^e semaine chez les animaux nourris à la plus forte dose et à la 3^e semaine chez ceux nourris à la dose intermédiaire. L'inhibition des pseudo-cholinestérases fut significative tout au long de l'étude. Toutefois, l'inhibition des cholinestérases érythrocytaires ne fut significative qu'à la 3^e semaine chez les rats mâles nourris à la plus forte dose. Une dose sans effet observé de 0,1 mg/kg/jour fut déterminée sur la base de l'inhibition des pseudo-cholinestérases, des cholinestérases érythrocytaires et du cerveau ainsi que sur l'apparition de signes cholinergiques à la dose de 7,5 mg/kg/jour.

Lors d'une étude dans laquelle du dichlorvos a été administré dans des capsules à des chiens Beagle pendant 90 jours, la dose sans effet observé pour la toxicité systémique a été établie à 0,05 mg/kg/jour en raison d'une inhibition des cholinestérases plasmatiques notée à 0,1 mg/kg/jour (IRIS, 2004).

Une étude de neurotoxicité retardée de 28 jours fut effectuée avec des poules (US EPA, 1995). Des doses orales de 0, 0,3-, 1,0 ou 3,0 mg/kg/jour furent administrées aux volailles. Les données de cette étude suggèrent une dégénérescence de la moelle épinière aux doses de 1 et 3 mg/kg/jour alors que seulement des effets mineurs furent notés à la dose de 0,3 mg/kg/jour. Aux doses de 1 et 3 mg/kg/jour, des inhibitions significatives des cholinestérases du cerveau furent observées.

7.3 TOXICITÉ CHRONIQUE ET CANCÉROGÉNÉCITÉ

Les études de toxicité chronique par voie orale et par inhalation démontrent que le dichlorvos inhibe les pseudo-cholinestérases ainsi que les cholinestérases érythrocytaires et du cerveau.

Dans une étude de toxicité chronique par inhalation, menée sur une période de 2 ans avec des rats, une dose sans effet nocif observé de 0,05 mg/m³ fut déterminée sur la base de l'inhibition des cholinestérases à la concentration de 0,48 mg/m³. En assumant une absorption de 100 % et un débit respiratoire constant, cette concentration correspondrait approximativement à une dose de 0,055 mg/kg/jour (US EPA, 1995 et 2000d; IRIS, 2004).

Chez des chiens mâles et femelles auxquels on a administré des capsules contenant des doses de 0, 0,05 (0,1 pour les 3 premières semaines de l'étude) 1,0 ou 3,0 mg/kg/jour pendant 1 an, des niveaux variés d'inhibition des cholinestérases ont été observés tout au long de l'étude (IRIS, 2004). Une dose sans effet nocif observé de 0,05 mg/kg/jour fut déterminée sur la base de l'inhibition des pseudo-cholinestérases et des cholinestérases érythrocytaires et du cerveau.

Le Carcinogenicity Peer Review Committee (CPRC) de US EPA a récemment conclu que le dichlorvos devait être classé comme possédant une évidence suggestive de cancérogénicité mais insuffisante pour évaluer le potentiel cancérigène chez l'humain, ceci en se basant sur les résultats d'études menées avec des souris et des rats (US EPA, 2000d). Chez la première espèce, le dichlorvos a induit une augmentation significative des tumeurs de l'estomac lorsque les animaux étaient nourris par gavage à des doses causant une inhibition des cholinestérases et des signes cholinergiques. Comme ces tumeurs n'ont pas été

observées lors d'une alimentation normale ou d'une exposition par inhalation, les résultats ne permettent pas de tirer de conclusions et d'évaluer le risque chez l'humain.

Chez les rats Fisher auxquels on avait administré par gavage des doses de 0, 4 ou 8 mg/kg/jour (IPCS, 1993), le dichlorvos fut associé à une augmentation significative de cas de leucémie des cellules mononucléaires et du nombre d'adénomes acineux pancréatiques chez les mâles. Dans ce dernier cas, la réponse significative n'était pas associée à une dose en particulier. Selon US EPA (2000d) et l'Organisation mondiale de la santé (IPCS, 1994), l'incidence de la leucémie des cellules mononucléaires est habituellement élevée et variable chez les rats Fisher, ce qui limite l'utilité de ces études pour l'évaluation du risque chez l'humain. Chez les rats femelles, des adénomes et des fibroadénomes non liés à la dose ont été observés mais la relation était statistiquement significative seulement à la dose la plus faible. Dans son évaluation du dichlorvos, le Centre international de recherche sur le cancer a néanmoins classé le dichlorvos dans le groupe 2B, c'est-à-dire cancérigène possible pour l'humain (IARC, 1991). La classification du dichlorvos est supportée par des études *in vitro* qui indiquent que le produit est mutagène pour les bactéries, les champignons et les cellules de mammifères. Les études *in vivo* suggèrent aussi une activité mutagène mais à des fortes doses seulement.

Le profil de toxicité chronique et de cancérogénicité du dichlorvos est présenté au tableau 3b.

7.4 EFFETS SUR LE DÉVELOPPEMENT

Des anomalies du développement ont été observées chez 3 des 41 fœtus de rats dont la mère avait reçu une seule injection intrapéritonéale de 15 mg/kg de dichlorvos lors du 15^e jour de la gestation. Toutefois, ces résultats n'ont pu être confirmés par d'autres études (IPCS, 1994).

Dans une autre étude pendant laquelle des rats Sprague-Dawley ont reçu des doses orales de 0, 0,1-, 3,0 ou 21 mg/kg/jour entre le 6^e et le 15^e jour de gestation, des signes importants de toxicité maternelle ont été observés à la plus forte dose (IRIS, 2004). Une dose sans effet observé et la plus faible dose produisant un effet ont été déterminées pour la toxicité maternelle et elles étaient respectivement de 3 et 21 mg/kg/jour. Comme aucun effet toxique sur le développement n'a été noté, la dose sans effet observé pour les effets sur le développement était égale ou supérieure à 21 mg/kg/jour.

Lors d'une étude de toxicité développementale, des lapins de Nouvelle-Zélande ont reçu du dichlorvos par gavage pendant les jours 7 à 19 de la gestation. Une dose sans effet nocif observé pour la toxicité maternelle de 0,1 mg/kg/jour a été déterminée sur la base d'une mortalité et d'une baisse de gain de poids corporel observées à la dose de 2,5 mg/kg/jour (US EPA, 1995 et 2000). Des signes cholinergiques ont aussi été observés à la dose de 7 mg/kg/jour. La dose sans effet observé pour la toxicité sur le développement était plus grande ou égale à 7 mg/kg/jour, soit la plus haute dose testée.

Lors d'une étude de toxicité développementale par inhalation chez des lapins exposés à des concentrations de 0,25-, 1,25 ou 6,25 µg/L de dichlorvos à partir du premier jour de l'accouplement jusqu'au 28^e jour de la gestation, des résultats comparables à l'étude par voie orale ont été rapportés. Une dose sans effet observé de 0,25 µg/L a été déterminée sur la base de l'inhibition des pseudo-cholinestérases et des cholinestérases érythrocytaires et du cerveau. Cette concentration correspondait à une dose approximative de 0,14 mg/kg/jour (US EPA, 1995). Les effets ont été observés à la concentration de 1,25 µg/L, soit l'équivalent d'une dose de 0,71 mg/kg/jour.

7.5 EFFETS SUR LA REPRODUCTION

Lors d'une étude de reproduction, des rats mâles et femelles ont reçu de la nourriture contenant 100 ppm de dichlorvos soit l'équivalent d'une dose de 5 mg/kg/jour et ce, juste avant l'accouplement et pendant la gestation et la lactation pour les femelles (IRIS, 2004). La survie et la croissance des rejetons n'ont pas été affectées, même si une inhibition significative des cholinestérases a été observée chez ceux-ci. Des résultats similaires ont été observés lors d'une autre étude d'une durée de 3 générations dans laquelle des rats ont reçu des doses de dichlorvos atteignant 25 mg/kg/jour.

Lors d'une étude de reproduction sur 2 générations de rats Sprague-Dawley, on a administré de l'eau contenant des concentrations de 0, 5, 20 ou 80 ppm de dichlorvos aux rongeurs, soit des doses correspondant à 0,5- 1,9 et 7,2 mg/kg/jour pour les mâles et 0,6-, 2,3 ou 8,3 mg/kg/jour pour les femelles (US EPA, 1995). On a observé une inhibition des cholinestérases érythrocytaires et du cerveau à toutes les doses chez les 2 sexes. Une inhibition significative des pseudo-cholinestérases a aussi été mesurée chez les animaux des 2 sexes à la dose intermédiaire et à la plus forte dose. Les résultats de l'étude suggèrent une dose sans effet observé inférieure à 5 ppm pour l'inhibition des cholinestérases érythrocytaires et plasmatiques, soit l'équivalent de doses de 0,5 et 0,6 mg/kg/jour pour les mâles et les femelles respectivement. La dose sans effet observé pour la toxicité systémique parentale était de 2,3 mg/kg/jour en raison d'une diminution du nombre de femelles avec un cycle œstral et de l'augmentation du nombre de femelles avec un cycle anormal observées à la dose de 8,3 mg/kg/jour (US EPA, 2000). La dose sans effet observé pour la toxicité des rejetons était de 2,3 mg/kg/jour puisque l'on notait des diminutions du nombre de femelles avec des litières, de l'indice de fertilité, de l'indice de gravidité et du poids des petits observées à la dose de 8,3 mg/kg/jour.

7.6 MUTAGÉNICITÉ

Le dichlorvos a été largement testé dans une série de tests de génotoxicité *in vitro* et *in vivo*. Plusieurs études indiquent que le dichlorvos est génotoxique pour les bactéries et les cellules de mammifères en culture mais il n'est pas clastogène *in vivo* sauf à des taux exceptionnellement élevés dans les tissus (IPCS, 1994).

7.7 ÉTUDE DE NEUROTOXICITÉ

Les effets neurotoxiques du dichlorvos sur les systèmes nerveux central et périphérique ont été évalués lors de 2 études expérimentales aiguë et subchronique avec des rats (OSHA, 2000). Dans l'étude de toxicité aiguë, les rats ont reçu une dose unique de 88 mg/kg alors que, dans l'étude de toxicité subchronique, 2 groupes de rats ont reçu une dose journalière de 0,8 ou 1,6 mg/kg pendant 6 semaines. Lors des 2 études, les animaux ont démontré des changements significatifs au niveau du système nerveux central, une augmentation de la fréquence moyenne des électroencéphalogrammes (EEG), une diminution de l'amplitude des EEG, une diminution de la vitesse de conduction du système nerveux central (SNS) et une augmentation des périodes réfractaires relatives et absolues.

Lors d'une autre étude de neurotoxicité aiguë avec des rats, une variété d'effets neurologiques tels une altération de la posture, de la mobilité et de la démarche ainsi que des tremblements ont été observés aux doses orales de 35 et 70 mg/kg/jour (US EPA, 1995).

Une étude de neurotoxicité retardée a aussi été effectuée avec des poules qui ont reçu une dose orale unique de 16,5 mg/kg suivie d'une seconde dose après 21 jours. Les oiseaux ont démontré des signes d'inhibition des cholinestérases peu de temps après l'ingestion de l'insecticide mais aucun signe de neurotoxicité retardée ne fut observé (US EPA, 1995).

7.8 MÉTABOLISME

Le dichlorvos est absorbé rapidement par le tractus gastro-intestinal et dégradé très promptement dans le foie et les tissus par hydrolyse et à un moindre niveau par diméthylation sans qu'il y ait d'accumulation dans les tissus. Les principaux métabolites de l'hydrolyse *in vivo* sont le dichloroacétaldéhyde et l'hydrogénophosphate de diméthyle (HSDB, 2004). Le taux d'absorption cutanée du dichlorvos appliqué sur la peau rasée de rats, a été estimé à 11 %. C'est ce taux qui est utilisé par US EPA, avec un niveau de confiance élevé, pour l'estimation du risque chez l'humain (EPA, 2000d).

7.9 CAS D'EXPOSITION HUMAINE

Le dichlorvos a souvent été impliqué dans des cas d'exposition humaine. Selon la base de données du *Pesticide Incident Monitoring System* (PIMS) aux États-Unis, 182 cas d'intoxication au dichlorvos ont été répertoriés entre 1964 et 1980 (US EPA, 1995). Approximativement 114 cas résultaient de l'ingestion ou de l'application du produit. La plupart des cas impliquaient des enfants. Des 416 cas où le dichlorvos était utilisé en combinaison avec d'autres produits, 9 décès humains ont été rapportés par le PIMS.

Entre 1992 et 1998, le *EPA's Incident Data System* a rapporté 6 cas d'intoxication humaine au dichlorvos (US EPA, 2000d). Ces incidents étaient associés à une mauvaise utilisation.

Le California Pesticide Illness Surveillance Program a rapporté 78 cas d'empoisonnement entre 1982 et 1990. De ce nombre, 60 cas concernaient des intoxications systémiques, 12 cas étaient reliés à des problèmes oculaires et 6 cas ont résulté en des irritations cutanées (US EPA, 1995 et 2000d).

Finalement, l'American Association of Poison Control Centers (AAPCC) a rapporté 21 006 cas d'exposition au dichlorvos seul entre 1985 et 1992. De tous ces cas, 2 671 individus ont dû être traités de façon ponctuelle alors que 350 personnes ont été hospitalisées (US EPA, 1995 et 2000d).

7.10 ÉVALUATION DU RISQUE

En 1995, US EPA a évalué les risques associés à l'utilisation du dichlorvos. Cette évaluation a porté sur de nombreux scénarios impliquant tant la population en général lors d'exposition alimentaire que certaines catégories de travailleurs.

L'Agence a conclu que les risques dépassaient les bénéfices pour la majorité des utilisations du dichlorvos et, par surcroît, recommanda un ensemble de mesures visant à réduire ces risques. Selon les évaluations faites, le dichlorvos présente des risques cancérigènes pour la population pour les scénarios d'exposition alimentaire et des risques importants d'inhibition des cholinestérases pour les individus qui mélangent, chargent ou appliquent ce pesticide ainsi que pour les individus qui ont à retourner sur un site traité.

Après avoir considéré les risques et les bénéfices, US EPA a proposé de retirer l'homologation du produit pour de nombreuses utilisations.

À la même époque, Amvac Chemical Corporation a informé US EPA de sa volonté d'éliminer volontairement l'homologation du dichlorvos pour plusieurs types d'utilisation dont toutes les applications aériennes.

8 PROFIL TOXICOLOGIQUE DU PROPOXUR

Le nom chimique du propoxur est le méthylcarbamate de 2-isopropoxyphényle. Cet insecticide est plus connu sous l'appellation commerciale de Baygon mais il peut également porter d'autres noms. Il est disponible commercialement sous forme de poudres mouillables, granules, poudres, concentrés émulsifiables, appâts, contenants pressurisés en aérosol, etc. Le propoxur est utilisé comme insecticide et molluscicide. Il est un ingrédient actif du très connu Raid® et d'autres produits à usage domestique. Son utilisation contre les moustiques pour le contrôle de la malaria s'est avérée efficace en raison d'un effet résiduel persistant sur de longues périodes après l'application. Il possède également un effet assommoir rapide.

8.1 TOXICITÉ AIGUË

Le propoxur peut causer des signes classiques d'inhibition des cholinestérases incluant: nausées, vomissements, crampes abdominales, diarrhée, salivation et sudation excessive, fatigue, faiblesse, rhinorrhée, constriction de la poitrine, vision trouble, myosis, larmolements, perte de coordination, difficulté d'élocution, fasciculations musculaires, difficulté respiratoire, cyanose, mouvements incontrôlés, incontinence, convulsions, coma et mort. Toutefois, les symptômes découlant d'une exposition à cet insecticide sont généralement moins graves que ceux rencontrés lors d'une intoxication aux organophosphorés. Le propoxur semble démontrer une toxicité modérée pour la voie orale et faible par les voies cutanée et respiratoire. Le produit possède un faible potentiel d'irritation cutanée et oculaire et ne serait pas un sensibilisant cutané (Heitland, 2000).

Il existe peu d'études expérimentales d'exposition humaine au propoxur (Hayes et Laws, 1991). Suite à l'ingestion d'une dose de 1,5 mg/kg, un volontaire mâle âgé de 42 ans et pesant 90 kilogrammes a subi une baisse rapide de l'activité des cholinestérases érythrocytaires et ce, à un niveau équivalent à 27 % de son taux normal. Cette inhibition a rapidement été accompagnée de symptômes tels une vision trouble, des nausées, une pâleur, de la sudation, de la tachycardie et des vomissements. Deux heures après l'administration de la dose, le volontaire avait complètement récupéré. Dans une autre étude chez un volontaire, une dose de 0,36 mg/kg a produit une baisse rapide de l'activité des cholinestérases érythrocytaires à un niveau équivalent à 57 % du taux normal suivi d'un inconfort abdominal, d'une vision trouble, de rougeurs faciales modérées et de sudation. La récupération fut totale après un délai de 3 heures. D'autres volontaires, ayant reçu des doses uniques de 50 ou 90 mg, n'ont apparemment ressenti aucun effet.

Chez les animaux de laboratoire, les données disponibles semblent indiquer des niveaux de toxicité assez similaires pour les différentes espèces. À titre d'exemple, les DL₅₀ orales sont respectivement de 41 à 191 mg/kg, 23,5 à 109 mg/kg et 40 mg/kg pour le rat, la souris et le cobaye respectivement (Hayes et Laws, 1991; HSDB, 2004). Les principaux indices de toxicité du propoxur sont présentés au tableau 3b.

8.2 TOXICITÉ SUBCHRONIQUE

Lors d'une étude subchronique, des lapins ont été exposés à des doses cutanées de propoxur variant de 50 à 1 000 mg/kg et ce, pendant 6 heures/jour, 5 jours/semaine. Aucune irritation cutanée n'a été observée. Par ailleurs, les paramètres comme le poids corporel, la consommation de nourriture, l'hématologie, les paramètres chimiques cliniques (activités des cholinestérases plasmatiques, érythrocytaires et du cerveau), les enzymes hépatiques ou l'histopathologie n'ont pas été affectés par le traitement. Une dose sans effet observé de 1 000 mg/kg/jour fut déterminée pour cette étude (Diesing et Flucke, 1989 dans US EPA, 1997).

8.3 TOXICITÉ CHRONIQUE ET CANCÉROGÉNÉCITÉ

Un comité de US EPA, l'Office of Pesticide Programs Health Effects Division Carcinogenicity Peer Review Committee, a déterminé que le propoxur devrait être classifié dans le groupe B2, c'est-à-dire cancérigène probable chez l'humain. Cette classification est basée, entre autres, sur une étude de cancérogénicité chez la souris dans laquelle on a démontré que le propoxur était associé à une augmentation significative des adénomes hépatocellulaires chez les mâles (US EPA, 1997).

Dans une étude alimentaire de carcinogénicité chez la souris, on a administré du propoxur aux rongeurs à des taux de 500, 2 000 et 5 000 ppm dans la nourriture. Une augmentation de l'incidence des adénomes hépatocellulaires reliée à la dose a été observée chez les mâles. La dose sans effet observé fut estimée à 500 ppm, soit l'équivalent de 114,3 et 150,4 mg/kg/jour pour le mâle et la femelle respectivement. À la dose médiane on observait des augmentations de poids du foie, de l'incidence de nodules sur le foie des mâles, des taux de l'activité de l'aminotranférase, de l'incidence de nodules ovariens chez les femelles et de l'incidence de l'hyperplasie de la vessie (US EPA, 1997).

Dans une étude alimentaire d'une durée de 2 ans, des taux de 200, 1 000 et 5 000 ppm de propoxur ont été administrés à des rats. À la dose médiane, une baisse de gain de poids corporel a été observée chez les femelles ainsi qu'une augmentation de l'incidence de l'hyperplasie urothéliale de la vessie chez les animaux des 2 sexes. Au taux le plus élevé, on notait une augmentation de l'incidence des papillomes et des carcinomes de la vessie. La plus faible dose ayant causé un effet pour cette étude était de 1 000 ppm, soit l'équivalent de 42,03 et 56,16 mg/kg/jour pour le mâle et la femelle respectivement. La dose sans effet observé était de 200 ppm soit 8,2 et 11 mg/kg/jour pour le mâle et la femelle respectivement (Suberg et Loeser, 1984 dans US EPA, 1997).

Dans une étude chronique par inhalation chez le rat, la dose sans effet observé fut estimée à 2,2 mg/m³ en raison d'une baisse significative de l'activité des cholinestérases du cerveau et érythrocytaires ainsi que des pseudo-cholinestérases observée à la concentration de 10,4 mg/m³. On a noté, tout comme dans l'étude précédente, la présence de papillomes de la vessie. Toutefois, l'incidence était faible et cette étude expérimentale ne semblait pas répondre aux critères de qualité méthodologique formulés par US EPA (Pauluhn, 1992 et 1994 dans US EPA, 1997).

Enfin, dans une étude alimentaire d'une durée de un an, des chiens ont été exposés à des taux de propoxur de 200, 600 ou 1 800 ppm soit l'équivalent de doses de 6,77- 22,0 et 98,2 mg/kg/jour, la dose la plus élevée ayant été modifiée à 3 600 ppm pour les semaines 41-44 et à 5 400 ppm pour les semaines suivantes (Hoffmann et Groning, 1984 dans US EPA, 1997). Il ne semble pas y avoir de dose sans effet observé pour cette étude puisqu'au taux de 200 ppm. On remarqua des niveaux élevés de cholestérol alors qu'à la dose médiane, on notait aussi cet effet ainsi qu'une augmentation de l'activité de la N-déméthylase. À la dose élevée, des signes cholinergiques tels des vomissements et une salivation plus fréquente ont été observés. L'activité des cholinestérases érythrocytaires était plus faible au taux de 1 800 ppm alors que celle des pseudo-cholinestérases l'était chez les animaux ayant reçu la plus forte dose. Dans une étude complémentaire d'une durée de 6 mois, aucun effet n'a été noté à un taux alimentaire équivalent à une dose 2,46 mg/kg/jour (Ruf et Mager, 1991 dans US EPA, 1997).

8.4 EFFETS SUR LE DÉVELOPPEMENT

Dans une étude sur le développement, des rats ont reçu par gavage des doses de propoxur de 0, 3, 9 ou 27 mg/kg/jour durant les jours 6 à 15 de la gestation. Une toxicité maternelle a été observée à la dose médiane. À la dose la plus élevée, de la mortalité était notée. Toutefois, aucune indication de fœtotoxicité, d'embryotoxicité ou de tératogénicité n'a été rapportée. La dose sans effet observé fut estimée à 3 mg/kg/jour en raison de symptômes tels que l'augmentation du toilettage, le mâchonnement, les grincements de dents, la diminution de consommation de nourriture observés aux doses supérieures (Becker *et al.*, 1989a dans IPCS, 1990b et US EPA, 1997).

Dans une seconde étude chez le rat, les rejetons de femelles ayant été nourris à une dose de 5 mg/kg/jour durant la gestation auraient subi une perte de poids à la naissance, un retard de développement de certains réflexes et une évidence d'atteinte au système nerveux central (EXTOXNET, 1996). Les détails de cette étude ne sont pas disponibles.

Dans une étude similaire, des lapins ont reçu par gavage du propoxur à des doses de 0, 3, 10 ou 30 mg/kg/jour pendant les jours 6 à 18 de la gestation. Une toxicité maternelle a été observée à la dose la plus élevée incluant de la mortalité ainsi qu'une perte non significative des embryons après l'implantation. La dose sans effet observé fut estimée à 10 mg/kg/jour à la fois pour la toxicité maternelle et celle sur le développement (Becker *et al.*, 1989b dans IPCS, 1990b et US EPA, 1997).

Une autre étude par voie orale chez la souris n'aurait démontré aucune évidence de tératogénicité (Scialli, 2000).

8.5 EFFETS SUR LA REPRODUCTION

Dans une étude d'une durée de 2 générations, portant sur la reproduction des rats, sur le propoxur a été administré aux animaux à des taux de 100, 500 ou 2 500 ppm dans la nourriture. Une dose sans effet observé pour la reproduction de 500 ppm (environ 45 mg/kg/jour) fut déterminée et la dose la plus faible ayant causé un effet fut estimée à 2 500 ppm (233 mg/kg/jour) en raison d'une baisse du nombre de sites d'implantation des

embryons. Une baisse du poids des rejets à la naissance a également été rapportée à cette dose. Aucune dose sans effet observé pour la toxicité parentale n'a été notée en raison d'une baisse significative de l'activité des cholinestérases érythrocytaires à toutes les doses (Suter *et al.*, 1980 dans US EPA, 1997).

Dans une étude similaire pendant laquelle les animaux ont été exposés à une dose maximale de 8 mg/kg/jour, une baisse significative de l'activité des cholinestérases a été notée à la dose la plus élevée. Aucun effet sur la reproduction n'a été noté. La DSNO pour l'inhibition des cholinestérases a été établie à 2,5 mg/kg/jour (Dotti *et al.*, 1992 dans US EPA, 1997).

Enfin, dans une troisième étude effectuée chez les rats et portant sur trois générations, une dose de 18 mg/kg/jour a causé une baisse de consommation de nourriture chez les parents ainsi qu'une diminution de la lactation, de la croissance et de la taille de la portée. Une dose d'environ 2,25 mg/kg/jour n'a pas affecté la fertilité, la croissance des rejets et la taille de la portée mais la consommation de nourriture et la croissance des parents ont été modifiées (EXTOXNET, 1996).

8.6 MUTAGÉNICITÉ

Les résultats de différentes études de mutagénicité semblent indiquer que le propoxur a peu d'activité génotoxique. En effet, la plupart des études effectuées dans le but de mesurer une activité mutagène chez des bactéries ou des cellules ovariennes de hamster, avec ou sans activité métabolique, se sont révélées négatives. Des études, portant sur l'aberration chromosomique des cellules ovariennes de hamster chinois, n'ont pas révélé de réponse clastogène évidente et ce, même si des effets étaient observés à des doses cytotoxiques ou dépassant la limite de la solubilité requise pour effectuer les tests. Dans d'autres études *in vivo*, effectuées sur des cellules de moelle osseuse de hamster chinois ou sur des micronucléi de souris, aucun effet génotoxique n'a été rapporté. Par contre, des tests pour lesquels on ne possède pas les détails d'évaluation auraient donné des résultats positifs chez des cellules de lymphocytes humains et des cellules pulmonaires de hamster. En résumé, le propoxur posséderait un faible potentiel génotoxique (IPCS, 1990b; US EPA, 1997).

8.7 ÉTUDES DE NEUROTOXICITÉ

Lors d'une étude de neurotoxicité aiguë du propoxur, des rats Wistar ont été gavés avec une dose unique de 0, 2, 10 ou 25 mg/kg. Une dose avec effet neurotoxique observé a été fixée à 2 mg/kg pour cette étude et ce, sur la base d'une inhibition significative de l'activité des cholinestérases du cerveau. Les effets reliés aux traitements étaient minimes à cette dose. Aux doses plus élevées, des symptômes tels qu'une démarche anormale, des mouvements cloniques involontaires, des difficultés respiratoires, une baisse d'activité et autres signes cliniques étaient observés (Dreist et Popp, 1994 dans US EPA, 1997).

Dans une étude alimentaire subchronique d'une durée de 13 semaines, des rats ont reçu du propoxur à des doses de 0, 33, 132 ou 543 mg/kg/jour pour les mâles et de 0, 39, 163 et 703 mg/kg/jour pour les femelles. La dose sans effet observé pour les tests d'observation

fonctionnelle ainsi que pour les changements de l'activité motrice et locomotrice, était de 163 et 543 mg/kg/jour pour les femelles et les mâles respectivement alors que celle pour les changements ophtalmiques était de 132 mg/kg/jour pour les mâles et 163 mg/kg/jour pour les femelles. Le principal effet observé à la dose supérieure fut une baisse du réflexe de la pupille possiblement causée par une baisse de l'activité des cholinestérases. La dose sans effet observé chez les femelles fut estimée à 39 mg/kg/jour et ce, en raison d'une baisse de l'activité des cholinestérases du cerveau à la dose de 163 mg/kg/jour et des pseudo-cholinestérases à 703 mg/kg/jour. Chez les mâles, la dose minimale entraînant un effet observé était de 33 mg/kg/jour en raison de la baisse de l'activité des cholinestérases du cerveau à toutes les doses testées et d'une baisse de l'activité des cholinestérases érythrocytaires aux doses de 132 et 543 mg/kg/jour. Aucune lésion microscopique n'a été observée dans les tissus des muscles squelettiques ou neurax (Dreist et Popp, 1994 dans US EPA, 1997).

8.8 MÉTABOLISME

Les études sur le métabolisme des insecticides carbamates semblent démontrer que ces produits sont rapidement absorbés par les voies gastro-intestinale, cutanée et respiratoire. Le propoxur n'échappe pas à cette règle. En effet, en général, les études démontrent qu'il est promptement absorbé puis rapidement métabolisé suite à une ingestion. Il est excrété principalement dans l'urine. Un des principaux métabolites urinaires, le 2-isopropoxyphénol, peut être utilisé pour le suivi biologique de l'exposition professionnelle des travailleurs. L'excrétion totale de ce produit serait en corrélation avec l'exposition cutanée totale.

Des études ont également porté sur l'absorption cutanée. Chez 6 volontaires ayant reçu une dose cutanée unique équivalente à $4 \mu\text{g}/\text{cm}^2$, pour une durée d'exposition de 24 heures, la quantité excrétée dans l'urine correspondait à 19,6 % de la quantité administrée sur la peau. Par comparaison, une quantité administrée par voie intraveineuse a été excrétée à 81,8 % (Feldman et Maibach, 1974 dans US EPA, 1997). Des études chez le rat ont démontré que l'absorption cutanée diminuait de façon non linéaire avec l'augmentation de la dose. Dans certains cas, les taux d'absorption pouvaient atteindre 50 % mais, comme le produit était administré dans un solvant pouvant faciliter la pénétration du produit, on pense que l'étude chez l'humain est plus appropriée pour prédire ce qui pourrait se passer lors d'une exposition cutanée (US EPA, 1997).

8.9 CAS D'EXPOSITION HUMAINE

Aux États-Unis, selon l'*OPP's Incident Data System*, il y a eu 91 cas d'exposition humaine au propoxur de 1992 à avril 1996. La majorité de ces cas (70) provenait de 2 incidents particuliers, lesquels impliquaient des expositions post-application. Les symptômes ressentis incluaient maux de tête, nausées, dépression et irritation respiratoire (US EPA, 1997).

Un autre organisme, le California Pesticide Illness Surveillance Program, rapporte 125 cas de personnes ayant montré des symptômes systémiques suite à une exposition au propoxur. Près de la moitié de ces individus ont eu des problèmes respiratoires tels que toux, constriction de la poitrine, essoufflement et congestion (US EPA, 1997).

8.10 ÉVALUATION DU RISQUE

Nous n'avons trouvé aucune donnée concernant l'évaluation du risque associé à l'utilisation du propoxur pour le contrôle des insectes piqueurs. US EPA (1997) a évalué les risques liés à ce produit pour d'autres types d'utilisation comme le traitement de fentes et de crevasses, l'utilisation d'aérosol, les colliers contre les tiques et les puces et les traitements localisés.

Selon les évaluations faites, le risque cancérigène lié à l'alimentation et ce, en fonction des niveaux de tolérance proposés aux Etats-Unis, serait de $3,4 \times 10^{-7}$ pour la population générale américaine. Les risques liés à la consommation d'eau potable seraient négligeables selon les conditions étudiées.

Pour les types d'utilisation énumérés en introduction de la présente section, l'Agence américaine conclut que les risques combinés pour la population générale et le sous-groupe des enfants sont peu importants. Nous ne pouvons toutefois pas éliminer les risques d'une exposition importante dans le contexte qui nous concerne. Malheureusement, nous n'avons actuellement pas suffisamment de données pour effectuer une évaluation des risques potentiels.

9 BIBLIOGRAPHIE

ARLA: Agence de réglementation de la lutte antiparasitaire, 2004. Tableau 2: pesticides homologués au Canada pour la lutte à grande échelle contre les moustiques adultes. Juin 2004.

ATSDR: Agency for Toxic Substances and Disease Registry, 2003a. Toxicological profile for malathion. U.S. Department of Health and Human Services, Public Health Service, 284 p. et annexes.

ATSDR: Agency for Toxic Substances and Disease Registry, 2003b. Toxicological profile for pyrethrins and pyrethroids. U.S. Department of Health and Human Services, Public Health Service, 287 p. et annexes.

Audegond, L., Collas, E. et R. Fournex, 1984. Esbiothrin: Primary eye irritation study in the male rabbit. Romainville, France, Roussel Uclaf, 16 pp (Report No. RU-EBT-83.316/A) (Unpublished proprietary data).

Barrueco, C., Herrera, A., Caballo, C. et E. de la Peña, 1992. Cytogenetic effects of permethrin in cultured human lymphocytes. *Mutagenesis*, 7:433-437.

Barrueco, C., Herrera, A., Caballo, C. et E. de la Peña, 1994. Induction of structural chromosome aberrations in human lymphocyte cultures and CHO cells by permethrin. *Teratog. Carcinog. Mutag.*, 14: 31-38.

Beattie, G., 1994. A 13-week toxicity study of aerosolized malathion administered by whole body inhalation exposure to the albino rat. Lab Project Number: 90729. Unpublished study prepared by Product Safety Assessment, Bio-Research Labs, Ltd.

Becci, P.J., Knickerbocker, M. et R.A. Parent, 1979. Teratological evaluation of SBP-1382 in albino rabbits. Waverly, New York, Food and Drug Research Laboratories, 17 pp (Report No. 6288) (Unpublished proprietary data supplied by Roussel Uclaf).

Becci, P.J. R. Parent, 1980. Evaluation of the subchronic toxic effects of FMC 45801 when administered in the diet to Long Evans rats over a 90-day period. Unpublished report from Food and Drug Research Laboratories, Inc., Waverly Research Center, USA, Study No. 6363. Submitted to WHO by FMC Corporation, Princeton, New Jersey, USA.

Becci, P.J., Gephart, L. et R.A. Parent, 1980. 90-day subchronic oral dosing study with FMC 45801 in Beagle dogs. Unpublished report from Food and Drug Research Laboratories, Inc., Waverly Research Center, USA, Study No. 6338. Submitted to WHO by FMC Corporation, Princeton, New Jersey, USA.

Becker, H., Mladenovic, P. et C. Terrier, 1989a. Embryotoxicity study (including teratogenicity) with BOQ 5812315 (c.n. propoxur) in the rat. Unpublished Report No. R 4686 (project 207270) dated March 1, 1989 from RCC-Research & Consulting Company AG, Itingen, Switzerland. Submitted to WHO by Bayer AG, Leverkusen, Federal Republic of Germany.

Becker, H., Mladenovic, P. et C. Terrier, 1989b. Embryotoxicity study (including teratogenicity) with BOQ 5812315 (c.n. propoxur) in the rabbit. Unpublished Report No. R 4684 (Project 207292) dated March 1, 1989 from RCC-Research & Consulting Company AG, Itingen, Switzerland. Submitted to WHO by Bayer AG, Leverkusen, Federal Republic of Germany.

Bielucke, J., 1991. Primary eye irritation in rabbits (New Zealand white). Unpublished Report, Project No. 91-7316A, MRID #41964802 from Biosearch Inc., Philadelphia, Pennsylvania, USA. Submitted to WHO by Kenya Pyrethrum Information Centre, Oberalm, Austria.

Billups, L.H., 1978a. Twenty-four month toxicity/carcinogenicity study of compound FMC 33297 in rats. Histopathologic evaluation of step-sectioned lungs from male rats. Unpublished report from Environmental Pathology Services, Rockville, Maryland, USA., Study No. 78-6-0049. Submitted to WHO by FMC Corporation, Princeton, New Jersey, USA and by Mitchell Cotts Chemicals Ltd, Mirfield, England.

Billups, L.H., 1978b. Histopathologic evaluation of a twenty-four month toxicity/carcinogenicity study of compound FMC 33297 in rats. Unpublished report from Environmental Pathology Services, Rockville, Maryland, USA., Study No. 77-11-0007. Submitted to WHO by FMC Corporation, Princeton, New Jersey, USA and by Mitchell Cotts Chemicals Ltd, Mirfield, England.

Braun, W.G. et W.E. Rinehart, 1977. Twenty-four month oral toxicity/carcinogenicity study of FMC 33297 technical in rats. Unpublished report from Bio/dynamics, Inc., East Millstone, New Jersey, USA, Project No. 74R-1022. Submitted to WHO by FMC Corporation, Middleport, New York, USA and by Mitchell Cotts Chemicals Ltd, Mirfield, England.

Busey, W.M., 1978. Two-year chronic rat toxicity study FMC-33297. Unpublished report from Experimental Pathology Laboratories Inc., Rockville, Maryland, USA. FMC Project No. NCT 549.32. Revised pathology report. Submitted to WHO by FMC Corporation, Middleport, New York, USA.

Butterworth, S.T.G. et R.W. Hend, 1976. Toxicity studies on the insecticide WL 43479: A five week feeding study in rats. Unpublished report from Shell Research Ltd, Sittingbourne, England, Report No. TLGR.0056.76. Submitted to WHO by Mitchell Cotts Chemicals, Ltd, Mirfield, England.

Carlson J.E. et J.W. Villaveces, 1977. Hypersensitivity pneumonitis due to pyrethrum: Report of a case. JAMA, 237(16): 1718-1719.

CDC: Centers for Diseases Control and Prevention, 2003. Surveillance for acute insecticides-related illness associated with Mosquito-control efforts- Nine States, 1999-2002. Morbidity and Mortality Weekly Report, July 11, 2003/ 52(27):629-634.

Chesher, B.C. et J.C. Malone, 1972a. Bioallethrin. 24 hour exposure rat inhalation study. Berkhamsted, United Kingdom, Wellcome Foundation Ltd, 42 pp (Report No. WELL-BA-72.23.03/A) (Unpublished proprietary data supplied by Roussel Uclaf).

Chesher, B.C. et J.C. Malone, 1972b. Bioallethrin. 10 consecutive days rat inhalation. Berkhamsted, United Kingdom, Wellcome Foundation Ltd, 41 pp (Report No. WELL-BA-72.28.03/A) (Unpublished proprietary data supplied by Roussel Uclaf).

Clapp, M.J.L., Banham, P.B., Glaister, J.R. et A. Moyes, 1977a. PP557: 28 day feeding study in mice. Unpublished report from Imperial Chemical Industries, Ltd, Alderley Edge, England, Report No. CTL/P/356. Submitted to WHO by FMC Corporation, Middleport, New York, USA.

Clapp, M.J.L., Banham, P.B., Chart, I.S., Glaister, J.R., Gore, C.W. et A. Moyes, 1977b. PP557: 28 day feeding study in rats. Unpublished report from Imperial Chemical Industries, Ltd, Alderley Edge, England, Report No. CTL/P/355. Submitted to WHO by FMC Corporation, Middleport, New York, USA.

Coombs, D.W., Hardy, C.J., Clark, G.C., Street, A.E., Gopinath, C., Lewis, D.J. et R.S. Rao, 1985. Resmethrin 90-day inhalation toxicity study in the rat. Huntingdon, United Kingdom, Huntingdon Research Centre, 80 pp (Report No. SBP 6/84997) (Unpublished proprietary data supplied by Roussel Uclaf).

Cox, G.E., Becci, P.J. et R.A. Parent, 1979b. Supplementary report for evaluation of the neurotoxic effects of SBP-1382 in albino rats - phase I. Waverly, New York, Food and Drug Research Laboratories, 7 pp (Report No. 6362) (Unpublished proprietary data supplied by Roussel Uclaf).

Cox, G.E., Knickerbocker, M. et R.A. Parent, 1979a. Evaluation of dietary administration of SBP-1382 in CD-1 outbred albino mice over an 85-week period. Waverly, New York, Food and Drug Research Laboratories, 52 pp (Report No. 5270) (Unpublished proprietary data supplied by Roussel Uclaf).

Daly, I., 1996a. A 24-month oral toxicity/oncogenicity study of malathion in the rat via dietary administration. Final Report, Lab Project Number: 90-3641: J-11 90-3641. Unpublished study prepared by Huntingdon Life Sciences.

Daly, I., 1996b. A 24-month oral toxicity/oncogenicity study of malaoxon in the rat via dietary administration. Final Report, Lab Project Number: 93-2234. Unpublished study prepared by Huntingdon Life Sciences.

Daly, I.W., 1993a. A 28-day study of malathion in the rat via dietary administration. Unpublished report (study No. 92-3806) from Bio/dynamics Inc, East Millstone, New Jersey, USA. Submitted to WHO by Cheminova, Lemvig, Denmark.

Daly, I.W., 1993b. A subchronic (3-month) oral toxicity study of malathion in the rat via dietary administration. Unpublished report (study No. 92-3843) from Bio/dynamics Inc., East Millstone, New Jersey, USA. Submitted to WHO by Cheminova, Lemvig, Denmark.

Diesing, L. et W. Flucke, 1989. Subchronic dermal toxicity study in rabbits: BOQ 5812315 (propoxur): Study No. T 8030050/ T 5030543. Unpublished Mobay report 98568 prepared by Bayer AG, 269 p.

Dotti, A., Kinder, J., Biedermann, K., *et al.*, 1992. Two-generation Reproduction Study in Rats: BOQ 5812315: Lab Project Number: 286997: T5039706. Unpublished study prepared by Research & Consulting Co. Ltd. And Biological Research Labs Ltd. 734 p.

Dreist, M. et A. Popp, A., 1994. BOQ 5812315 (c.n. propoxur): Acute oral neurotoxicity screening study in rats: Lab Project Numbers: 23338: T 3050251: 106387. Unpublished study prepared by Bayer AG, 402 p.

Elliott, M., Janes, N.F., Casida, J.E. et E.C. Kimmel, 1972a. Mammalian metabolites of pyrethroids. *Pyrethrum Post*, 11: 94-103.

Elliott, M., Janes, N.F., Kimmel, E.C. et J.E. Casida, 1972b. Metabolic fate of pyrethrin I, pyrethrin II and allethrin administered orally to rats. *J. Agric. Food Chem.*, 20: 300-313.

EXTOXNET: Extension Toxicology Network. Pesticides Information Profile on Propoxur. 1996. Adresse URL: <http://ace.orst.edu/info/extoxnet/pips/propoxur.htm>

FAO : Food and Agriculture Organization of the United Nations, 2003. 2003 Joint FAO/WHO meeting on pesticide residues. Geneva, 15–24 september 2003, 319 p. Adresse URL: <http://www.fao.org/WAICENT/FAOINFO/AGRICULT/AGP/AGPP/Pesticid/Default.HTM>

Feldman R.J. et H.I. Maibach, 1974. Percutaneous penetration of some pesticides and herbicides in man. *Toxicol. Appl. Pharmacol.*, 28: 126-132.

Feldman, R.J. et H.I. Maibach, 1970. Absorption of some organic compounds through the skin of man. *J. Invest. Dermatol.*, 54 (5): 399-404.

Freeman, C., 1993a. Permethrin technical twenty-eight day neurotoxicity range-finding study in rats. Unpublished report from FMC Corporation, Princeton, New Jersey, USA, Study No. A92-3645. Submitted to WHO by FMC Corporation, Princeton, New Jersey, USA.

Freeman, C., 1993b. Permethrin technical subchronic neurotoxicity screen in rats. Unpublished report from FMC Corporation, Princeton, New Jersey, USA, Study No. A92-3647. Submitted to WHO by FMC Corporation, Princeton, New Jersey, USA.

Freeman, C., 1993c. Permethrin technical acute neurotoxicity screen in rats Unpublished report prepared by FMC Corporation, Princeton, New Jersey, USA, Study No. A923646. Submitted to WHO by FMC Corporation, Princeton, New Jersey, USA.

FSTRAC: Federal-State Toxicology and Risk Analysis Committee, 1999. *Summary of State and Federal Drinking Water Standards and Guidelines 1998-1999. Data Bank Update committee Federal-State Toxicology and Risk Analysis Committee, cosponsored by Office of Science and Technology, Office of Water, and Environmental Protection Agency, November 30, 1999.*

Garret, N.E., Frank Stack, H. et D. Waters, 1986. Evaluation of the genetic activity profiles of 65 pesticides. *Mutat. Res.*, 168: 301-325.

Gephart, L.A., Johnson, W.D., Becci, P.J. et R.A. Parent, 1980. 180-day subchronic oral dosing study with resmethrin in Beagle dogs, Waverly, New York, Food and Drug Research Laboratories, 86 pp (Report No. 6289) (Unpublished proprietary data supplied by Roussel Uclaf).

Goldenthal, E.I., 1988a. Evaluation of pyrethrum extract in a 13-week dose range-finding study in mice. Unpublished report, laboratory project ID: 556-008, MRID #433585201 from International Research & Development Corp. Submitted to WHO by Kenya Pyrethrum Information Centre, Oberalm, Austria.

Goldenthal, E.I., 1988b. Evaluation of pyrethrum extract in a 13-week dose range-finding study in rats. Unpublished report, laboratory project ID: 556-010 from International Research & Development Corporation. Submitted to WHO by Kenya Pyrethrum Information Centre, Oberalm, Austria.

Goldenthal, E.I., 1988c. Toxicity study in dogs. Unpublished report, laboratory project ID: 556-006 from International Research & Development Corp. Submitted to WHO by Kenya Pyrethrum Information Centre, Oberalm, Austria.

Goldenthal, E.I., 1990a. Evaluation of pyrethrum extract in a 1-year chronic toxicity study in dogs. Unpublished report, laboratory project ID: 556-007, MRID #41496502 from International Research & Development Corp. Submitted to WHO by Kenya Pyrethrum Information Centre, Oberalm, Austria.

Goldenthal, E.I., 1990b. Evaluation of pyrethrum extract in an 18-month dietary oncogenic study in mice. Unpublished report, laboratory project ID: 556-013, MRID #41559401 from International Research & Development Corp. Submitted to WHO by Kenya Pyrethrum Information Centre, Oberalm, Austria.

Goldenthal, E.I., 1990c. Evaluation of pyrethrum extract in a two-year dietary toxicity and oncogenicity study in rats. Unpublished report, laboratory project ID: 556-011, MRID #41559501 from International Research & Development Corp. Submitted to WHO by Kenya Pyrethrum Information Centre, Oberalm, Austria.

Goldenthal, E.I., 1992. 21-day repeated dose dermal toxicity study with pyrethrum extract in rabbits. Laboratory project ID: 556-018, MRID #42212601 from International Research & Development Corp. Submitted to WHO by Kenya Pyrethrum Information Centre, Oberalm, Austria.

Griggs, M.P., Jefferson, N.D., Blair, M. et E.J.F. Spicer, 1982. Bioallethrin: 6-month dietary toxicity study in dogs. IRDC Mattawan, Michigan, 69 pp (Report No. IRDC-BA-406.034/A)(Unpublished proprietary data supplied by Roussel Uclaf).

Hart, D., Banham, P.B., Glaister, J.R., Pratt, I. et T.M. Weight, 1977a. PP557: Liver hypertrophy study in rats – Dietary administration over 26 weeks. Unpublished report from Imperial Chemical Industries, Ltd, Alderley Edge, England, Report No. CTL/P/360. Submitted to WHO by FMC Corporation, Princeton, New Jersey, USA.

Hayes, W.J. et E.R. Laws (Eds), 1991. Handbook of pesticide toxicology, vol. 3, Classes of pesticides, Academic Press Inc., Toronto, p. 1171-1174.

Heitland, G.W. (Ed): REPROTEXT® Database. MICROMEDEX, Englewood, Colorado (Delivery method CD-ROM), (édition se terminant le 31 décembre 2000).

Hess, F.G., Thompson, S.W. et P.J. Becci, 1982. A lifetime evaluation of the dietary administration of SBP-1382 to Wistar albino rats/amendment. Waverly, New York, Food and Drug Research Laboratory, 28 pp (Supplemental report No. 5271) (Unpublished proprietary data supplied by Roussel Uclaf).

Hodge, M.C., Banham, P.B., Glaister, J.R., Richards, D., Taylor, K. et T.M. Weight, 1977. PP557: 3-Generation reproduction study in rats. Unpublished report from Imperial Chemical Industries Ltd, Alderley Edge, England, Report No. CTL/P/361. Submitted to WHO by FMC Corporation, Princeton, New Jersey, USA.

Hoffmann, K. et P. Groning, 1984. BOQ 58 123 15 (BOE 58 123 15, C.N. Propoxur): Chronic Toxicity to Dogs on Oral Administration: (12month Feeding Study): Report No. 12605. Unpublished Mobay Report No. 86665 prepared by Bayer AG. 240 p.

HSDB: Hazardous Substances Data Bank. National Library of Medicine, Bethesda, Maryland (electronic version). Thomson MICROMEDEX, Greenwood Village, Colorado, USA. (édition se terminant le 31 août 2004).

IARC : International Agency for Research on Cancer, 1991. Occupational Exposure in Insecticides Application and Some Pesticides, IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans. Organisation mondiale de la santé, Lyon, France, vol. 53, 612 p.

IPCS: International Programme on Chemical Safety, 1989a. Environmental Health Criteria 87 - Allethrins - Allethrin, d-Allethrin, Bioallethrin, S-Bioallethrin. Organisation mondiale de la santé, Genève, 75 p.

IPCS: International Programme on Chemical Safety, 1989b. Environmental Health Criteria 92, Resmethrins. World Health Organisation, Geneva, 79 pages.

IPCS: International Programme on Chemical Safety, 1990a. Environmental Health Criteria 94, Permethrin, Organisation mondiale de la santé, Genève, 125 pages.

IPCS: International Programme on Chemical Safety, 1990b. Pesticide residues in food - 1989 evaluations. Part II - Toxicology. FAO Plant Production and Protection Paper 100/2, nos 785-801 on INCHEM.

IPCS: International Programme on Chemical Safety, 1992. Pesticide residues in food - 1991 evaluations. Part II - Toxicology. World Health Organization, WHO/PCS/92.52.

IPCS: International Programme on Chemical Safety, 1994. Pesticide residues in food - 1993 evaluations. Part II - Toxicology. World Health Organization, WHO/PCS/94.4, nos 855-874 on INCHEM.

IPCS: International Programme on Chemical Safety, 1998. Join FAO/WHO Meeting on Pesticides Residues. *Pesticide Residues in Food – 1997, Evaluation 1997, Part II- Toxicological and Environmental*, World Health Organisation, 1998, WHO/PCS/98.6, p. 189-219.

IPCS: International Programme on Chemical Safety, 2000. Joint FAO/WHO Meeting on Pesticides Residues Pesticide Residues in Food – 1999. Part II – Toxicological. Organisation mondiale de la santé, Genève, p. 273-292. WHO/PCS/00.4.

IPCS : International Programme on Chemical Safety, 2002. Inventory of IPCS and other WHO pesticide evaluations and summary of toxicological evaluations performed by the Joint Meeting on Pesticide Residues (JMPR) Evaluations through 2002. Organisation mondiale de la santé, Genève. WHO/PCS/02.3

IRIS: Integrated Risk Information System. U.S. Environmental Protection Agency, Washington, D.C. (electronic version). Thomson MICROMEDEX, Greenwood Village, Colorado, USA. (Edition se terminant le 31 août 2004).

James, D.A., 1974a. Preliminary foetal toxicity study in the mouse given 21Z73 (NRDC 143) orally. Unpublished report from The Wellcome Foundation Ltd, Beckenham, England, Doc. No. BPAT 74/12. Submitted to WHO by FMC Corporation, Princeton, New Jersey, USA.

James, D.A., 1974b. Preliminary foetal toxicity study in the rat given 21Z73 (NRDC 143) orally. Unpublished report from The Wellcome Foundation Ltd, Beckenham, England, Doc. No. BPAT 74/10. Submitted to WHO by FMC Corporation, Princeton, New Jersey, USA

James, D.A., 1979. A multigeneration reproduction study of 21Z73 (permethrin) in the rat. Unpublished report from The Wellcome Foundation Ltd, Beckenham, England, Doc. No. BPAT 79/3. Submitted by FMC Corporation, Princeton, New Jersey, USA.

Jellinek, Schwartz, et Connolly, Inc., 2000. The effects and pharmacological disposition of a single dose of malathion administered to human volunteers. Cheminova, Lemvig, Denmark. Unpublished report, CHA Doc. No.: 299 FYF Amdt-4. Submitted to EPA on 5/17/00. MRID 45125601.

Kalinowski, A.E., Banham, P.B., Chart, I.S., Cook, S.K., Gore, C.W., Moreland, S.F. et B.H. Woollen, 1982. Permethrin: One year oral dosing study in dogs. Unpublished report from Imperial Chemical Industries Ltd, Alderley Park, England, Report No. CTL/P/647. Submitted to WHO by FMC Corporation, Princeton, New Jersey, USA.

Killeen, J.C. et W.R. Rapp, 1974. A four week feeding study of FMC 33297 in rats. Unpublished report from Bio/dynamics Inc., East Millstone, New Jersey, USA, Project No. 74S-1024. Submitted to WHO by FMC Corporation, Princeton, New Jersey, USA.

Killeen, J.C. et W.R. Rapp, 1975a. A thirty day pilot feeding study of FMC 33297 in rats. Unpublished report from Bio/dynamics Inc., East Millstone, New Jersey, USA, Project No. 74-1098. Submitted to WHO by FMC Corporation, Princeton, New Jersey, USA.

Killeen, J.C., Jr et W.R. Rapp, 1975b. A fourteen-day dose range-finding study of FMC 33297 in Beagle dogs. Unpublished report from Bio/dynamics Inc., East Millstone, New Jersey, USA, Project No. 75-1202B. Submitted to WHO by FMC Corporation, Princeton, New Jersey, USA.

Killeen, J.C. et W.R. Rapp, 1976. A three month oral toxicity study of FMC 33297 in Beagle dogs. Unpublished report from Bio/dynamics Inc., East Millstone, New Jersey, USA, Project No. 75-1188B. Submitted to WHO by FMC Corporation, Princeton, New Jersey, USA and by Mitchell Cotts Chemicals Ltd, Mirfield, England.

Knickerbocker, M. et A.R. Thomas, 1979. Teratological evaluation of d-trans allethrin in Sprague-Dawley rats. USA, FDRL, 37 pp (Report No. FDRL-BA-79.20.04/A) (Unpublished proprietary data supplied by Roussel Uclaf).

Knickerbocker, M., Becci, P.J., Cox, G.E. et R.A. Parent, 1980. A lifetime evaluation of the dietary administration of SBP-1382 to Wistar albino rats, Waverly, New York, Food and Drug Research Laboratories, 110 pp (Report No. 5271) (Unpublished proprietary data supplied by Roussel Uclaf).

Kohda, H., Kadota, T., et J. MIYAMOTO, 1976. *Teratogenic evaluation with permethrin in mice* (Unpublished report submitted to WHO by Sumitomo Chemical Co.).

Krieger R.I. et T.M. Dinoff, 2000. Malathion deposition, metabolite clearance, and cholinesterase status of date dusters and harvesters in California. Arch. Environ. Contam. Toxicol., 38(4):546-53.

Kynoch, S. et P. Smith, 1986. Delayed contact hypersensitivity in the guinea-pig with malathion (Fyfanon) technical: 8666D/CHV 37/SS. Unpublished study prepared by Huntingdon Research Centre Ltd.

Liggett, M. et B. Parcell, 1985a. Irritant effects on rabbit skin of malathion (Fyfanon) technical: 851221D/CHV 35/SE. Unpublished study prepared by Huntingdon Research Centre Ltd.

Liggett, M. et B. Parcell, 1985b. Irritant effects on the rabbit eye of malathion (Fyfanon) technical: 851214D/CHV 36/SE. Unpublished study prepared by Huntingdon Research Centre Ltd.

McGregor, D.B. et G.A. Wickramaratne, 1976. Teratogenicity study in rats of ICI-PP 557. Unpublished report from Inveresk Research International, Edinburgh, Scotland, Project No. 404898. Submitted to FMC Corporation, Princeton, New Jersey, USA.

MENV-INSPQ: Ministère de l'Environnement et Direction de la toxicologie humaine de l'INSPQ, 2002. Répertoire des principaux pesticides utilisés au Québec. Publications du Québec, 486 pages.

Metker, L., Angerhofer, R.A., Pope, C.R. et K.C. Swentzel, 1977. Toxicological evaluation of 3-(phenoxyphenyl) methyl (+)- *cis, trans*-3,2-(2,2-dichloroethenyl)-2,2dimethylcyclopropane carboxylate (permethrin). Unpublished report from the US Army Environmental Hygiene Agency, Aberdeen Proving Ground, Maryland, USA, Study No. 51-0831-78.

Milner, C.K. et S.T.G. Butterworth, 1977. Toxicity of pyrethroid insecticides: Investigation of the neurotoxic potential of WL 43479 to adult hens. Unpublished report from Shell Toxicology Laboratory, Sittingbourne, England, Report No. TLGR.OO69.77. Submitted to WHO by Mitchell Cotts Chemicals, Mirfield, England.

Miyamoto, J., 1976. Degradation, metabolism and toxicity of synthetic pyrethroids. *Environ. Health Perspect.*, 14: 15-28.

MMWR: Morbidity and Mortality Weekly Report. Illnesses associated with use of automatic insecticide dispenser units. Selected States and United States, 1986-1999. *MMWR*, 49(22): 492-495, 2000.

Moeller, H.C. et J.A. Rider, 1962. Plasma and red blood cell cholinesterase activity as indications of the threshold of incipient toxicity of ethyl-p-nitrophenyl thionobenzenephosphate (EPN) and malathion in human beings. *Toxicol. Appl. Pharmacol.*, 4: 123 -130.

Moreno, O., 1989. 21-Day dermal toxicity study with AC 6,601 in rabbits: Laboratory Report No. MB 88-9191. Unpublished study prepared by MB Research Laboratories, Inc.

Moriya M., Ohta T., Watanabe K., *et al.*, 1983. Further mutagenicity studies on pesticides in bacterial reversion assay systems. *Mutat. Res.*, 116:185-216.

Nakanishi, M., Mukai, T., Takeuchi, M. et M. Edanaga, 1970. Toxicological studies on a new pyrethroid: Kikuthrin. Part I. Studies on insecticide V. *Botyu-Kagaku*, 35: 103-112.

NCI: National Cancer Institute, 1979. Bioassay of malaoxon for possible carcinogenicity. Washington, D.C.: U.S. Dept. of Commerce. (NCI-CG-TR-135; available from: National Technical Information Service, Springfield, VA 22161; PB-299 858, unpublished study; CDL: 242903-C).

New York State Department of Health, New York State West Nile Virus Plan, Appendix C-1: *Technical Information Tables for Mosquito Adulticides*, May 2000, 12 pages.

Newton, P.E., 1992. 90-day inhalation toxicity study of pyrethrum extract in the rat via whole body exposure. Unpublished report, project No. 91-8335, MRID #42478201 from Bio/dynamics, Inc. Submitted to WHO by Kenya Pyrethrum Information Centre, Oberalm, Austria.

Noel, P.R.B., Rivett, K.F., Chesterman, H., Street, A.E. et E.J.F. Spicer, 1971. Oral toxicity study in Beagle dogs (repeated dosage for 3 months). 76 pp (Report No. 3900/71/58) (Unpublished data of Huntingdon Research Centre, United Kingdom).

OMS: Organisation Mondiale de la Santé, 1994. Directives de qualité pour l'eau de boisson, Volume 1 : recommandations, deuxième édition, Genève, 202 pages.

OSHA: Occupational Safety and Health Administration, 2000. Occupational safety and health guideline for dichlorvos. US Department of Labor, 13 pages.

<http://www.osha.gov/SLTC/healthguidelines/dichlorvos/recognition.html> (Consulté en août 2000).

Pauluhn, J., 1992. BOQ 5812315: Study for chronic inhalation toxicity in the rats: Lab Project Number: 21848. Unpublished study prepared by Bayer AG, 4358 p.

Pauluhn, J., 1994. Chronic inhalation toxicity study on rats: BOQ 5812315 (c.n.: Propoxur): Addendum: Lab Project Number: 103955-1: 21848: T0019172. Unpublished study prepared by Bayer Ag Department of Toxicology, 20 p.

Pluijmen, M., Drevon, C., Montesano, R., Malaveille, C., Hautefeuille, A. et H. Bartsch, 1984. Lack of mutagenicity of synthetic pyrethroids in *Salmonella typhimurium* strains and in V79 Chinese hamster cells. *Mutat. Res.*, 137: 7-15.

Reynolds, J., Piercy, D.W.T., Clampitt, R.B., James, J.A., Thompson, P.M., Farebrother, D.A. et A.D. Dayan, 1978. Permethrin oral administration to dogs for 6 months. Unpublished report from The Wellcome Foundation Ltd, Berkhamsted Hill, England, Doc. No. HEFG 78-14. Submitted to WHO by FMC Corporation, Princeton, New Jersey, USA.

Richards, D., Banham, P.B., Kilmartin, M. et T.M. Weight, 1980. Permethrin: teratogenicity study in the rabbit. Unpublished report from Imperial Chemical Industries Ltd, Alderley Edge, England, Report No. CTL/P/523. Submitted to WHO by FMC Corporation, Princeton, New Jersey, USA and by Mitchell Cotts Chemicals Ltd, Mirfield, England.

Rickett, F.E., Tyszkiewicz, K. et N.C. Brown, 1972. Pyrethrum dermatitis. Part I: The allergenic properties of various extracts of pyrethrum flowers. *Pyrethrum Post*, 11:85.

Romanelli, P., 1991a. Primary skin irritation in rabbits (New Zealand white). Unpublished report, project No. 91-7316A, MRID #41964803 from Biosearch Inc., Philadelphia, Pennsylvania, USA. Submitted to WHO by Kenya Pyrethrum Information Centre, Oberalm, Austria.

Romanelli, P., 1991b. Sensitization study in guinea pig (Hartley strain). Unpublished report, project No. 91-7316A, MRID #41964804 from Biosearch Inc., Philadelphia, Pennsylvania, USA. Submitted to WHO by Kenya Pyrethrum Information Centre, Oberalm, Austria.

Ruf, J. et H. Mager, 1991. Chronic Toxicity to Dogs (26-Week Feeding Study) with Propoxur: Lab Project Number: 101280: 19964: T/9030763. Unpublished study prepared by Bayer Ag. (Wuppertal). 245 p.

Sakamoto, Y., Matsumoto, K., Ogami, H., Yoshimura, M., Shinada, T. et M. Kamitamari, 1975c. *Esbiol acute inhalation toxicity tests in the mouse and rat*. Osaka, Japan, Osaka University Medical School, 15 pp (Report No. OU-SB-75.02.15/A) (Unpublished proprietary data supplied by Roussel Uclaf).

Santé Canada, 1996. Recommandations pour la qualité de l'eau potable au Canada, 1996, Pièces à l'appui, Préparé par le Sous-comité fédéral-provincial sur l'eau potable, Santé Canada, Direction générale de la protection de la santé, Ottawa.

Sato, H., Arai, M., Hagiwara, A. et M. Arai, 1985. Chronic toxicity and oncogenicity study of Pynamin Forte in rats. Nagoya, Japan, Daiyu-kai Institute of Medical Sciences (Technical Report No. KT-51-0058) (Proprietary data made available by Sumitomo Chemical Co., Ltd).

Schardein, J.L., 1987a. Evaluation of pyrethrum extract in definitive rat teratology study. Unpublished report, laboratory project ID: IRDC 556-002, MRID #40288202 from International Research & Development Corp. Submitted to WHO by Kenya Pyrethrum Information Centre, Oberalm, Austria.

Schardein, J.L., 1987b. Evaluation of pyrethrum extract in a definitive rabbit teratology study. Unpublished report, laboratory project ID: IRDC 556-004, MRID #40288203 from International Research & Development Corp. Submitted to WHO by Kenya Pyrethrum Information Centre, Oberalm, Austria.

Schardein, J.L., 1989. Two generation reproduction study in rats with pyrethrum extract. Unpublished report, laboratory project ID: IRDC 556-005, MRID #41327501 from International Research & Development Corp. Submitted to WHO by Kenya Pyrethrum Information Centre, Oberalm, Austria.

Schellenberger, T.E. et L.H. Billups, 1987. One-year oral toxicity study in purebred beagle dogs with AC 6,601. Unpublished report (study No. 85010) from Tegeris Laboratories Inc., Laurel, Maryland, USA. Submitted to WHO by Cheminova, Lemvig, Denmark.

Schoenig G.P., 1995. Mammalian toxicology of pyrethrum extract. In: Casida J.E., Quistad G.B., eds. Pyrethrum flowers: Production, chemistry, toxicology, and uses. New York: Oxford University Press, 249-257.

Schroeder, R., 1990. A two-generation (two litters) reproduction study with AC 6,601 to rats. Study No. 87-3243. Unpublished Study prepared by Bio/Dynamics, Inc.

Schwartz, C.S., Becci, P.J. et R.A. Parent, 1979a. Evaluation of the neurotoxic effects of SBP-1382 in albino rats. Phase I, Waverly, New York, Food and Drug Research Laboratories, 18 pp (Report No. 6067) (Unpublished proprietary data supplied by Roussel Uclaf).

Schwartz, C.S., Becci, P.J. et R.A. Parent, 1979b. Evaluation of the neurotoxic effects of SBP-1382 in albino rats. Phase II, Waverly, New York, Food and Drug Research Laboratories, 17 pp (Report No. 6068) (Unpublished proprietary data supplied by Roussel Uclaf).

Schwartz, C.S., Gephart, L., Becci, P.J. et R.A. Parent, 1979c. The evaluation of the effects of SBP-1382 following dietary administration through three generations in Sprague-Dawley rats, Waverly, New York, Food and Drug Research Laboratories, 70 pp (Report No. 5739) (Unpublished proprietary data supplied by Roussel Uclaf).

Scialli, A.R.: REPROTOX[®] System. Georgetown University Medical Center and Reproductive Toxicology Center, Columbia Hospital for Women Medical Center, Washington, D.C. (Delivery method CD-ROM), MICROMEDEX, Englewood, Colorado (Edition expires December 31, 2000).

Siglin, J., 1985a. A resubmission of rabbit teratology study, FDRL Study No. 8171 (MRID 152569), with Appendix III included.

Siglin, J., 1985b. A teratology study with AC 6,601 in rabbits: FDRL Study No.8171. Unpublished study prepared by Food and Drug Research Laboratories. (Incorporates a range-finding study)

Slauter, R., 1994. 18-Month oral (dietary) oncogenicity study in mice: Malathion: Lab Project Number: 668-001. Unpublished study prepared by International Research and Development Corp.

Suberg, H. et E. Loeser, 1984. Chronic toxicological study with rats (feeding study over 106 weeks): Report No. 12870. Unpublished Mobay Study No. 88501 prepared by Bayer Institute of Toxicology, 846 p.

Surrallès, J., Xamena, N., Creus, A., Catalan, J., Norppa, H. et R. Marcos, 1995a. Induction of micronuclei by five pyrethroid insecticides in whole-blood and isolated human lymphocyte cultures. *Mutat Res.*, 341: 169-184.

Surrallès, J., Xamena, N., Creus, A. et R. Marcos, 1995b. The suitability of the micronucleus assay in human lymphocytes as a new biomarker of excision repair. *Mutat Res.*, 342: 43-59.

Suter, P., Biedermann, K., Luetkemeier, H., *et al.*, 1990. BOQ 5812315 (c.n.Propoxur): Two-generation reproduction study in the rats: Report 100650: Lab Project Number: 207314. Unpublished prepared by Research and Consulting Co., AG, Umweltchemie AG, 679 p.

Swentzel, K.L., Angerhofer, R.A. et E.A. Haight, 1977. Toxicological evaluation of pyrethroid insecticide (5-benzyl-1,3-furyl) methyl-2,2-dimethyl-3-(2-methylpropenyl)cyclopropane-carboxylate (resmethrin), Aberdeen Proving Ground, US Army Environmental Hygiene Agency (Report No. 51-0830-77).

Tierney, W.J. et W.E. Rinehart, 1979. A twenty-four month oral carcinogenicity study of FMC 33297 in mice. Unpublished report from Bio/dynamics, East Millstone, New Jersey, USA, Project No. 76-1695. Submitted to WHO by FMC Corporation, Princeton, New Jersey, USA.

Tomlin, C.D.S. (dir.), 2003. The Pesticide Manual, a World Compendium, 13^e édition., The British Crop Protection Council, Alton, Hampshire, UK, 1344 p.

United States Army, 1978. Subchronic inhalation toxicity of 3-(phenoxyphenyl) methyl (+) *cis, trans*-3-(2,2-dichloroethenyl)-2,2-dimethylcyclopropane carboxylate (permethrin). Unpublished report from US Army Environmental Hygiene Agency, Aberdeen Proving Ground, Maryland, USA, Study No. 75-51-0026-80. Submitted to WHO by FMC Corporation, Princeton, New Jersey, USA and by Mitchell Cotts Chemicals Ltd, Mirfield, England.

United States Army, 1986. Neurotoxicity in rats following subchronic ingestion of permethrin-treated food. Unpublished report from US Army Environmental Hygiene Agency, Aberdeen Proving Ground, Study No. 75-51-0351-87. Submitted to WHO by FMC Corporation, Princeton, New Jersey, USA.

US EPA: US Environmental Protection Agency, 1995. Notice of preliminary determination to cancel certain registrations and draft notice of intent to cancel; Notice. Federal Register, vol. 60, no 188, September 28, 1995, p. 500337-500377.

US EPA: United States Environmental Protection Agency, 1997. *Reregistration Eligibility Decision (RED): Propoxur*. Office of Prevention, Pesticides and Toxic Substances, Document EPA738-R-97-009, August 1997, 135 p.

US EPA: US Environmental Protection Agency, 1998. Review of malathion incident reports. Office of prevention, pesticides and toxic substances Chemical No. 057701, Case No. 0248, Barcode D 247492, August 18, 1998, 38 p.

US EPA: US Environmental Protection Agency, 2000a. Background Document for the Session: A Consultation on the Proposed Health Effects. Division Classification on the Human Carcinogenic Potential of Malathion, Health Effects Division, Office of Pesticides Programs, July 19, 2000, 6 pages.

US EPA: US Environmental Protection Agency, 2000b. Malathion: Human health risk assessment for the reregistration eligibility decision (RED). Office of Prevention, Pesticides and Toxic Substances, Document. Chemical No. 057701, Case No. 0248, Barcode D 269070, September 22, 2000, 89 pages.

US EPA: US Environmental Protection Agency, 2000c. Malathion: The toxicology chapter for the RED. Office of Prevention, Pesticides and Toxic Substances, Case No. 818961, Barcode D 265266, April 27, 2000, 38 pages.

US EPA: US Environmental Protection Agency, 2000d. Revised Preliminary HED Risk Assessment for Dichlorvos. Office of Prevention, Pesticides and Toxic Substances, DP Barcode D267106, August 9, 2000, 74 pages.

US EPA: US Environmental Protection Agency, 2004a. Chemicals evaluated for carcinogenic potential. Science Information Management branch, Health Effects Division, Office of Pesticides programs, July 19, 2004, 22 p.

US EPA : United States Environmental Protection Agency, 2004b. *2004 Edition of the Drinking Water Standards and Health Advisories*. Office of Water, U.S. Environmental Protection Agency Washington, DC, Document EPA 822-R-04-005, Winter 2004, 19 p.

US EPA : United States Environmental Protection Agency, 2004c. Pyrethrins. Acute and Chronic Dietary Exposure Assessment for the Reassessment Eligibility Decision (RED) Document. Office of Prevention, Pesticides, and Toxic Substances, 58 p.

Vallet, L., 1990. Combined chronic toxicity/oncogenicity study by repeated dietary administration to rats (104 weeks). Unpublished Report No. 2057 TCR from Centre International de Toxicologie, France. Submitted to WHO by Roussel Uclaf, Paris, France.

Vercoe, R.R. et J.C. Malone, 1969. Dermal irritancy of pyrethroids and piperonyl butoxide to rabbits. Berkhamsted, United Kingdom, Wellcome Foundation Ltd, 5 pp (Report No. WELL-BA-69.19.03/A) (Unpublished proprietary data supplied by Roussel Uclaf).

Wagner S.L., 2000. Fatal asthma in a child after use of an animal shampoo containing pyrethrin. *West. J. Med.*, 173:86-87.

Waldron, M.M., 1969. Foetal toxicity study -- 95 H 56 -- given orally in the rabbit (Report Path 51). (Unpublished data of Wellcome Foundation Ltd).

Wallwork, L., Clampitt, R.B. et J.C. Malone, 1972. Bioallethrin rat oral 90-day toxicity study. Berkhamsted, United Kingdom, Wellcome Foundation Ltd, 77 pp (Report No. WELL-BA-75.16-02/A) Unpublished proprietary data supplied by Roussel Uclaf).

Wallwork, L.M., Clampitt, R.B. et J.C. Malone, 1971. NRDC 107, rat oral 91 day toxicity study. (Report No. B 199-71) (Unpublished data of Wellcome Foundation Ltd).

Wax P.M. et R.S. Hoffman, 1994. Fatality associated with inhalation of a pyrethrin shampoo. *Clin. Toxicol.*, 32(4):457-460.

Wilks M.F., 2000. Pyrethroid-induced paresthesia: a central or local toxic effect? *J. Toxicol. Clin. Toxicol.* 38(2):103-5.

Williams, L.M., Clampitt, R.D., James, J.A., Reynolds, J. et N.C. Woods, 1976a. Rat oral 90 day toxicity study. Unpublished report from The Wellcome Foundation, Berkhamsted, England, Doc. No. HEFG 76-3. Submitted to WHO by FMC Corporation, Princeton, New Jersey, USA.

Williams, L.M., Thomson, P.M., Clampitt, R.B. et J.C. Malone, 1976b. Rat oral 90 day toxicity study. Unpublished report from The Wellcome Foundation, Berkhamsted and Beckenham, England, Doc. No. HEFG 76-1. Submitted to WHO by FMC Corporation, Princeton, New Jersey, USA.

Yamamoto, I., 1970. Mode of action of pyrethroids, nicotinoids, and rotenoids. *Annu. Rev. Entomol.*, 15: 257-272.

Zaim M, Aitio A, et N. Nakashima, 2000. Safety of pyrethroid-treated mosquito nets. *Med. Vet Entomol.*, 14(1):1-5.

Zucker, A., 1965. Investigation of purified pyrethrum extracts. *Ann. Allergy*, 23: 335-339.

TABLEAUX

TABLEAU 2a Résumé des propriétés physico-chimiques et des caractéristiques environnementales pour le malathion, la perméthrine, les pyréthrinés, la *d-trans*-alléthrine et la resméthrine

	malathion	perméthrine	pyréthrinés	<i>d-trans</i> -alléthrine	resméthrine
CAS	121-75-5	52645-53-1	8003-34-7 mélange pyréthrinés I et II, cinérines I et II et jasmolines I et II	584-79-2 la <i>d-trans</i> -alléthrine est un mélange de 2 des 8 stéréoisomères de l'alléthrine et possède des caractéristiques et une toxicité très proche des pyréthrinés naturelles.	10453-86-8*
Grade	Technique	Technique	Technique		Technique
État physique	Liquide	Solide	Extrait raffiné : huile jaune pâle Non raffiné : solide brun verdâtre foncé	L'alléthrine est un liquide visqueux de couleur jaune à ambre	Solide
Pression de vapeur (mm Hg)	4×10^{-5} à 30 °C	$3,4 \times 10^{-7}$ à 25 °C	2,7 mPa (pyréthrine I)	16 mPa; $1,2 \times 10^{-4}$ à 30 °C	$1,1 \times 10^{-8}$ à 30 °C
Solubilité aqueuse (mg/L)	145 à 25 °C	0,2 à 30 °C	0,2	pratiquement insoluble dans l'eau	Insoluble à 25 °C
Mobilité dans le sol	Élevée	Peu mobile	?	Peu mobile	Probablement peu mobile
Demi-vie dans le sol	< 1 jour	< 28 jours	Rapidement décomposées et oxydées	?	30 jours
Demi-vie dans l'eau	173 jours	< 2,5 jours	Rapidement décomposées en présence de lumière, pratiquement insolubles dans l'eau	Rapidement décomposée en présence de lumière,	47 minutes à 36,5 jours
Potentiel de contamination de l'eau souterraine	Faible à modérée	Faible	Faible	Faible	Faible

TABLEAU 2a Résumé des propriétés physico-chimiques et des caractéristiques environnementales pour le malathion, la perméthrine, les pyréthrine, la *d-trans*-alléthrine et la resméthrine (suite)

	malathion	perméthrine	pyréthrine	<i>d-trans</i> -alléthrine	resméthrine
Potentiel de bioaccumulation	Faible	Élevée chez les poissons	Probablement pas bio-accumulées mais très toxiques pour certaines espèces aquatiques	Probablement pas bio-accumulée mais très toxique pour certaine espèce aquatique	Possible chez les poissons

* Composé des isomères : cis-resméthrine (30 %) et trans-resméthrine (70 %)

TABLEAU 2b Résumé des propriétés physico-chimiques et des caractéristiques environnementales pour le dichlorvos et le propoxur

	dichlorvos	propoxur
CAS	62 – 73 – 7	114 – 26 – 1
Grade	Technique	Technique
État physique	Liquide	Solide
Pression de vapeur (mm Hg)	$1,57 \times 10^{-2}$ à 25 °C	3×10^{-6} à 20 °C
Solubilité aqueuse (mg/L)	16000 à 25 °C	1860 à 20 °C
Mobilité dans le sol	Élevée	Élevée
Demi-vie dans le sol	7 jours	14 à 120 jours
Demi-vie dans l'eau	20 à 80 heures	1 à 7 jours
Potentiel de contamination de l'eau souterraine	Modérée	Faible
Potentiel de bioaccumulation	Faible	Faible

TABLEAU 3a Résumé des indicateurs de toxicité pour le malathion, la perméthrine, les pyréthrine, la *d-trans*-alléthrine et la resméthrine

	malathion	perméthrine	pyréthrine	<i>d-trans</i>-alléthrine	resméthrine
Classe chimique	Organophos-phoré	Pyréthri-noïde de synthèse	Pyréthrine naturelles	Pyréthri-noïde de synthèse	Pyréthri-noïde de synthèse
Principal mécanisme de toxicité	Inhibition des cholinesté-rases (ChE)	Altération de la fonction des canaux sodiques affectant le fonctionne-ment du système nerveux.	Non systémique de contact. Cause la paralysie et la mort des insectes.	Altération de la fonction des canaux sodiques affectant le fonctionne-ment du système nerveux.	Altération de la perméabilité ionique de la membrane axonale affectant la propagation de l'influx nerveux
Métabolites et/ou produits de dégradation	Malaoxon (plus toxique que le produit mère)	Plusieurs dont le Cl ₂ CA	Acide chrysanthème-carboxylique et autres	Métabolites de forme esters et deux produits d'hydrolyse : alléthrolone et acide chrysanthème-carboxylique	Plusieurs dont le BFCA
DL ₅₀ orale chez le rat (mg/kg)	2 100 à 5 700	500 à > 4 000*	200 à 2 370* 500-1 000 (OMS) 1 000 à 2 400 (IPCS, 1999)	425 à 1 320*	1 244 à 4 250*
DL ₅₀ cutanée chez le rat (mg/kg)	> 2 000	> 4 000	1 350 à > 1 500 > 2 000 (lapin, IPCS, 1999)	> 2 500	2 500
CL ₅₀ par inhalation chez le rat (mg/m ³)	> 5 200 (4 heures)	> 685 (3 heures) à > 12 000 (1 heure)	3 400 (4 heures)	> 3 875 (<i>d</i> -alléthrine)	> 9 500 (4 heures)
Classe de toxicité basée sur le classement de US EPA	III	III	III formulation	III formulation	III
Classe d'irritation cutanée basée sur le classement de US EPA	IV	IV	III ou IV formulation	III ou IV	IV

TABLEAU 3a Résumé des indicateurs de toxicité pour le malathion, la perméthrine, les pyréthrine, la *d-trans*-alléthrine et la resméthrine (suite)

	malathion	perméthrine	pyréthrine	<i>d-trans</i> -alléthrine	resméthrine
Classe d'irritation oculaire basée sur le classement de US EPA	III	IV	III ou IV formulation	III ou IV	IV
Sensibilisant cutané	Non	Non	Quelques cas chez l'humain non récents mais on met en cause des impuretés dans les anciennes formulations. Il en serait de même pour les effets respiratoires. Une étude de 1991 chez les cobayes n'a pas révélé de sensibilité.	Faible possibilité	Non
Toxicité par voie orale lors d'études subchroniques	<p>Rat : étude de 30 jours DSENO 52/58 mg/kg/jour Augmentation du poids du foie, changements histopathologiques et Inhibition des cholinestérases du cerveau DMENO 1 000/1 100 mg/kg/jour</p> <p>Rat : études de 90 jours DSENO 34/39 mg/kg/jour Augmentation du poids du foie et du poids relatif des reins, inhibition des cholinestérases, diminution du volume globulaire DMENO 340/380 mg/kg/jour</p>	<p>Rat et souris : 14 à 30 jours DSENO 30 à 250 mg/kg/jour</p> <p>Rat : 2 études de 13 semaines DSENO 60 et 200 mg/kg/jour ratios isomères inconnu</p> <p>Rat : 2 études, 13 et 26 semaines DSENO 10 mg/kg/jour ratios isomères 55:45, 36-39:56-61 respectivement</p> <p>Chien : 2, 13 et 26 semaines respectivement DSENO 250, 50 et 250 mg/kg/ jour, ratios isomères 40:60, 40:60 et 25:75</p>	<p>Souris : 13 semaines DSENO 160/200 mg/kg/jour Hypertrophie hépatocellulaire. Dégénérescence tubulaire et régénération du cortex rénal DMENO 460/580 mg/kg/jour</p> <p>Rat : 13 semaines DSENO 57/74 mg/kg/jour Augmentation du poids du foie chez les femelles, augmentation du poids des reins, dégénérescence tubulaire et régénération du cortex rénal DMENO 170/220 mg/kg/jour</p>	<p>Rat : 13 semaines DSENO 135 mg/kg/jour (1 500 ppm) Baisse de gain de poids corporel et dysfonctionnement hépatique DMENO 5 000 ppm (pas équivalent en mg/kg/jour)</p> <p>Chien : 6 mois DSENO 6,1/7,2 mg/kg/jour (200 ppm) Dégénérescence des cellules hépatiques, pigmentation intracanaliculaire et hépatocellulaire, élévation de la phosphatase alcaline DMENO 1 000 ppm (pas équivalent en mg/kg/jour)</p>	<p>Rat : resméthrine 90 jours DSENO 66/67 mg/kg/jour Changements rapport poids du foie versus poids corporel DMENO 211/219 mg/kg/jour</p> <p>Rat : bioresméthrine 90 jours DSENO 400 ppm équivalent à 33/36 mg/kg/jour Baisse du nombre des globules rouges DMENO 1 200 ppm</p>
(Suite page suivante)					

TABLEAU 3a Résumé des indicateurs de toxicité pour le malathion, la perméthrine, les pyréthrine, la *d-trans*-alléthrine et la resméthrine (suite)

	malathion	perméthrine	pyréthrine	<i>d-trans</i> -alléthrine	resméthrine
Toxicité par voie orale lors d'études subchroniques (suite)		Chien : 90 jours DSENO 5 mg/kg/jour ratios isomères 54:46			Chien : bioresméthrine 90 jours DSENO 80 mg/kg/jour Changements au niveau des paramètres sanguins
Toxicité par voie cutanée lors d'études subchroniques	Lapin : 3 semaines DSENO 50 mg/kg/jour DMENO 300 mg/kg/jour inhibition des cholinestérases plasmatiques et érythrocytaires	Lapin : 21 jours DSENO 1 000 mg/kg/jour, la plus haute dose testée	Lapin : 21 jours DSENO 1 000 mg/kg/jour, la plus haute dose testée	Aucune étude disponible	Aucune étude disponible
Toxicité par inhalation lors d'études subchroniques chez le rat ou le lapin	Rat : DMENO (systémique) 100 mg/m ³ Basée sur des lésions histopathologiques de la cavité nasale du larynx DMENO (cholinestérases) 100 mg/m ³ Inhibition des pseudo-cholinestérases et des cholinestérases érythrocytaires chez les femelles	Rat : DSENO 250 mg/m ³ des tremblements et des convulsions sont apparus la première semaine mais sont disparus la seconde DMENO 500 mg/m ³ Cobaye : DSENO 500 mg/m ³	Rat : 6h/jour, 5 jours/sem., 13 semaines DSENO 10 mg/m ³ Basée sur l'apparition de signes cliniques tels l'augmentation du poids du foie, écoulement nasal, anémie non régénérative. DMENO 30 mg/m ³	Rat : en continu pendant 10 jours DSENO 125 mg/m ³	Rat : resméthrine, 6h/jour, 5 jours/ sem., 13 semaines DSENO 100 mg/m ³ , DMEO 300 mg/m ³ avec effets mineurs sur quelques paramètres chimiques et signes d'irritation DMEO 100 mg/m ³ changements dans le comportement, la chimie du sang et baisse de poids corporel chez la femelle

TABLEAU 3a Résumé des indicateurs de toxicité pour le malathion, la perméthrine, les pyréthrine, la *d-trans*-alléthrine et la resméthrine (suite)

	malathion	perméthrine	pyréthrine	<i>d-trans</i> -alléthrine	resméthrine
Cancérogénicité	Rat : augmentation de l'incidence de tumeurs au foie (femelle) seulement à des doses excessives. Souris : augmentation de l'incidence de tumeurs au foie seulement à des doses excessives. Malaoxon : négatif chez la souris	Rat : négatif Souris : équivoque pour l'induction de tumeurs pulmonaires et hépatiques	Rat : à 170 mg/kg/jour, incidence plus élevée que la limite historique de tumeurs bénignes au foie, à la glande thyroïde, à la peau et adénomes hépatocellulaires Souris mâles : à 830 mg/kg/jour, adénomes pulmonaires chez les femelles et augmentation équivoque des carcinomes pulmonaires chez les mâles.	<i>d</i> -alléthrine et alléthrine racémique chez le rat : non cancérigènes à un taux de 2 000 ppm. <i>d</i> -alléthrine : DSENO 125 ppm équivalent à 5,9/6,6 mg/kg/jour	Rat et souris : négatif
Mutagénicité	Selon US EPA, le malathion ne cause pas de dommage chromosomique, de mutation génique ni de synthèse non programmée de l'ADN	Les études disponibles ont donné des résultats négatifs	Absence d'activité mutagène ou génotoxique. Absence de test de mutagénicité sur des cellules mammaliennes	Non génotoxique dans des systèmes mammaliens <i>in vitro</i> , sur des micronoyaux ou sur des cellules microbiennes	Les études disponibles ont donné des résultats négatifs
Toxicité chronique par voie orale (Suite page suivante)	Rat : DSENO 2,4 mg/kg/jour DMENO 29 mg/kg/jour (baisse de l'activité des pseudo-cholinestérases)	Rat : DSEO 5 mg/kg/jour DMEO 25 mg/kg/jour (augmentation du poids du foie) Chien : DSEO 5 mg/kg/jour DMEO 100 mg/kg/jour (augmentation de la phosphatase alcaline et du poids du foie et gonflement hépatocellulaire)	Rat : DSENO 4/5 mg/kg/jour Aucun signe clinique observable durant l'étude. Hyperplasie de la thyroïde à 43/56 mg/kg/jour	Rat (alléthrine racémique) : prolifération des cellules du canal cholédoque à un taux dans la nourriture de 1 000 ppm	Rat : absence de DSEO DMEO 40 mg/kg/jour (plus faible dose testée, hypertrophie du foie et baisse du poids de la rate) Chien : DSEO 10 mg/kg/jour DMEO 30 mg/kg/jour (augmentation du poids du foie)

TABLEAU 3a Résumé des indicateurs de toxicité pour le malathion, la perméthrine, les pyréthrine, la *d-trans*-alléthrine et la resméthrine (suite)

	malathion	perméthrine	pyréthrine	<i>d-trans</i> -alléthrine	resméthrine
Toxicité chronique par voie orale (suite)	<p>Souris : DSENO systémique 143/167 mg/kg/jour (mâle/femelle) et DMENO 1476/1707 mg/kg/jour (diminution : poids corporel et consommation de nourriture, augmentation : poids du foie et hypertrophie des cellules hépatiques) DSENO (cholinestérases) 17,4/20,8 mg/kg/jour, DMENO 143/167 mg/kg/jour (diminution : cholinestérases érythrocytaires et pseudocholinestérases/2sexes)</p> <p>Malaoxon : rat DSENO 1 mg/kg/jour pour effets systémiques DMENO 57/68 mg/kg/jour (augmentation : mortalité et changements microscopiques des tissus nasaux et de la caisse des tympans chez les femelles, augmentation : incidence de dépôts minéraux/ musculature de l'estomac chez les mâles) DMENO cholinestérases 1 mg/kg/jour (inhibition des pseudo-cholinestérases après 6 mois de traitements)</p>		<p>Souris : DSENO 14/17 mg/kg/jour Changements significatifs mais sporadiques de poids corporel, coloration du foie et changements vacuolaires DMENO 350/410 mg/kg/jour</p> <p>Chien : DSENO 14 mg/kg/jour Changements dans les paramètres sanguins, augmentation du poids du foie chez les mâles DMENO 66/75 mg/kg/jour</p>	<p>Rat (<i>d</i>-alléthrine): DSENO 125 ppm équivalent à 5,9/6,6 mg/kg/jour DMENO 500 ppm (diminution de l'activité des transaminases ALAT et ASAT et de la phosphatase alcaline, macrophages avec cristaux dans le foie)</p>	

TABLEAU 3a Résumé des indicateurs de toxicité pour le malathion, la perméthrine, les pyréthrinés, la *d-trans*-alléthrine et la resméthrine (suite)

	malathion	perméthrine	pyréthrinés	<i>d-trans</i> -alléthrine	resméthrine
Études de reproduction par voie orale	Rat : parental : DSEO 394/451 mg/kg/jour (male/femelle), DMEO 611/703 mg/kg/jour (baisse de gain de poids) Rejets : DSEO 153 mg/kg/jour, DMEO 451 mg/kg/jour (baisse de gain de poids durant la lactation)	Rat : pas de DSEO, DMEO 25 mg/kg/jour (hypertrophie des hépatocytes centrilobulaires)	Rat : DSENO 10 mg/kg/jour toxicités parentale et reproductive, poids moyen des rejets plus faible à la naissance et durant la lactation et consomma- tion de nourriture et poids réduits pour parents de première génération DMENO 100 mg/kg/jour	Aucune étude disponible	Rat : pas de DSEO, DMEO 25 mg/kg/jour (augmentation des rejets mort-nés et baisse du poids de ces derniers lors du sevrage)
Étude de toxicité sur le développement par voie orale	Rat : DSEO 400 mg/kg/jour DMEO 800 mg/kg/jour pour les effets maternels (baisse de gain de poids corporel et de consommation de nourriture) DSEO 800 mg/kg/jour pour les effets sur le développement (plus haute dose testée) Lapin : DSEO 25 mg/kg/jour, DMEO 50 mg/kg/jour pour les effets maternels (baisse de gain de poids corporel) DSEO pour les effets sur le développe- ment 100 mg/kg/jour	Rat : DSEO 200 mg/kg/jour pour les effets maternels et sur le développement (plus haute dose testée) Lapin : DSEO 400 mg/kg/jour pour les effets maternels et sur le développement (plus haute dose testée)	Rat : DSENO 75 mg/kg/jour pour la toxicité maternelle et les effets sur le développe- ment (plus haute dose testée) Lapin : DSENO 25 mg/kg/jour pour toxicité maternelle et 250 mg/kg/jour pour les effets sur le développe- ment (plus haute dose testée)	Rat (bioalléthrine) : taux de 50 à 195 mg/kg/jour (aucun effet sur la gravidité, les implanta- tions, le nombre de fœtus vivants ou morts et le nombre de sites de résorption par femelle) Rat, souris, lapin (différents isomères) : aucun effet significatif tel que avortements sponta- nés, résorptions fœtales ou embryonnaires, ano- malies externes ou squelettiques	Rat : DSEO 40 mg/kg/jour, DMEO 80 mg/kg/jour pour les effets maternels (baisse de poids corporel) et pour les effets sur le développement (retard dans le développement du squelette); DSEO 80 mg/kg/jour pour les effets térato- gènes (plus haute dose testée) Lapin : DSEO 100 mg/kg/jour pour les effets maternels et sur le développement (plus haute dose testée)

* Les valeurs pour les pyréthrinéides de synthèse sont très variables en raison des ratios d'isomères, du véhicule utilisé pour l'administration orale et de la souche animale.

Note : DMEO : dose minimale entraînant un effet observé; DMENO: dose minimale entraînant un effet nocif observé; DSEO: dose sans effet observé; DSENO: dose sans effet nocif observé

TABLEAU 3b Résumé des indicateurs de toxicité pour le dichlorvos et le propoxur

	dichlorvos	propoxur
Classe chimique	Organophosphoré	Carbamate
Principal mécanisme de toxicité	Inhibition des cholinestérases (ChE)	Inhibition des cholinestérases (ChE)
Métabolites et/ou produits de dégradation	Dichloroacétaldéhyde et phosphate de diméthyle	2-isopropoxyphénol
DL ₅₀ orale chez le rat (mg/kg)	17 à 80	41 à 104
DL ₅₀ cutanée chez le rat (mg/kg)	70 à 250	> 2 000 lapins
CL ₅₀ par inhalation chez le rat (mg/m ³)	340 rats (4 heures)	> 500, 4 heures 1 440, 1 heure
Classe de toxicité basée sur le classement de US EPA	I	II
Classe d'irritation cutanée basée sur le classement de US EPA	IV	IV
Classe d'irritation oculaire basée sur le classement de US EPA	III	III
Sensibilisant cutané	Non	Non
Toxicité par voie orale lors d'études subchroniques	Rat : études de 13 semaines DSEO* 0,1 mg/kg/jour Inhibition des cholinestérases érythrocytaires à 1,5 mg/kg/jour Rat : études de 90 jours DSEO 0,1 mg/kg/jour Inhibition des cholinestérases érythrocytaires, plasmatiques et du cerveau et signes cholinergiques à 7,5 mg/kg/jour Chien : 90 jours DSEO 0,05 mg/kg/jour DMEO 0,1 mg/kg/jour Inhibition des cholinestérases plasmatiques	Rat : 13 semaines DSENO pour les cholinestérases 39 mg/kg/jour, chez les femelles seulement DMENO 33 mg/kg/jour pour les mâles, baisse des cholinestérases du cerveau DSENO pour les tests d'observation fonctionnelle et les changements de l'activité motrice et locomotrice 163 mg/kg/jour pour les femelles 543 mg/kg/jour pour les mâles
Toxicité par voie cutanée lors d'études subchroniques	Aucune étude disponible	Lapin : 6h/jour, 5 jours/semaine, 13 semaines DSENO 1000 mg/kg/jour
Toxicité par inhalation lors d'études subchroniques chez le rat ou le lapin	Lapins : DSEO 0,250 mg/m ³ basée sur l'inhibition des pseudo-cholinestérases et des cholinestérases érythrocytaires à la concentration de 1,25 mg/m ³	RAT : étude chronique de 2 ans DSEO 2,2 mg/m ³ DMEO 10,4 mg/m ³ Baisse de l'activité des cholinestérases

TABLEAU 3b Résumé des indicateurs de toxicité pour le dichlorvos et le propoxur (suite)

	dichlorvos	propoxur
Cancérogénicité	Rat : augmentation des cas de leucémie et augmentation non significative du nombre d'adénomes acineux pancréatiques Souris : augmentation de cancer de l'estomac	Souris : augmentation significative des adénomes hépatocellulaires chez les mâles
Mutagénicité	Mutagène pour les bactéries et les cellules de mammifères	La plupart des études disponibles ont donné des résultats négatifs
Toxicité chronique par voie orale	Chiens : DSEO 0,05 mg/kg/jour (baisse de l'activité des pseudo-cholinestérases et des cholinestérases érythrocytaires et du cerveau) Rats : DSEO 0,5/0,6 mg/kg/jour (males/femelles) (inhibition des pseudo-cholinestérases et des cholinestérases érythrocytaires)	Souris : DSEO 500 ppm (114,3 et 150,4 mg/kg/jour, mâles et femelles) DME0 2 000 ppm (augmentation du poids du foie, de l'incidence de nodules sur le foie des mâles, des taux de l'activité de l'aminotransférase, de l'incidence de nodules ovariens et de l'incidence de l'hyperplasie de la vessie) Rat : DSEO 200 ppm (42,03 et 56,16 mg/kg/jour mâles et femelles) DME0 1 000 ppm (baisse de gain de poids, augmentation de l'incidence de l'hyperplasie urothéliale de la vessie) Chien : DSEO aucun DME0 200 ppm (6,77 mg/kg/jour) niveaux élevés de cholestérol et augmentation de l'activité de la N-déméthylase
Etudes de reproduction par voie orale	Rat : parental DSEO pour toxicité maternelle 5 mg/kg/jour DSEO pour effet sur la reproduction 25 mg/kg/jour Rat : parental (systémique) DSENO 2,3 mg/kg/jour DMENO 8,3 mg/kg/jour Rejetons : DSENO 2,3 mg/kg/jour DMENO 8,3 mg/kg/jour Baisse des femelles avec litières, de l'indice de fertilité, de l'indice de gravidité et du poids des petits	Rat : DSEO 45 mg/kg/jour DME0 233 mg/kg/jour (baisse du nombre de sites d'implantation des embryons) Rat : DSEO aucun (2,25 mg/kg/jour : consommation de nourriture et de croissance chez les parents) Rejetons : DME0 18 mg/kg/jour (baisse de la lactation, de la croissance et de la taille de la portée)

TABLEAU 3b Résumé des indicateurs de toxicité pour le dichlorvos et le propoxur (suite)

	dichlorvos	propoxur
Étude de toxicité sur le développement par voie orale	<p>Rat : DSEO pour toxicité maternelle : 3 mg/kg/jour DMEO pour toxicité maternelle : 21 mg/kg/jour DSEO pour effets sur le développement \geq 21 mg/kg/jour</p> <p>Lapin : DSENO pour toxicité maternelle : 0,1 mg/kg/jour DMENO pour toxicité maternelle : 2,5 mg/kg/jour DSEO pour effets sur le développement \geq 7 mg/kg/jour</p>	<p>Rat : DSEO 3 mg/kg/jour DMEO 9 mg/kg/jour (toxicité maternelle mais pas le fœtotoxicité d'embryotoxicité ou de tératogénicité)</p> <p>Rat : rejets DMEO 5 mg/kg/jour (perte de poids à la naissance, retard du développement de certains réflexes, atteinte du système nerveux central)</p>

* DMEO: dose minimale entraînant un effet observé; DMENO: dose minimale entraînant un effet nocif observé; DSEO: dose sans effet observé; DSENO: dose sans effet nocif observé

TABLEAU 4a Valeurs de référence (doses de référence) pour l'évaluation de l'exposition humaine pour le malathion, la perméthrine, les pyréthrinines, la *d-trans*-alléthrine et la resméthrine

	malathion*	perméthrine**	pyréthrinines**	<i>d-trans</i> -alléthrine†	resméthrine***
Effets critiques	Étude chronique d'une durée de 2 ans chez le rat. Inhibition des cholinestérases plasmatiques.	Augmentation du poids du foie chez le rat.	Les données chez les humains ne démontrent pas de relations entre les produits modernes à base de pyréthrinines et des effets nocifs sur la santé. L'organe cible était le foie lors d'études chroniques chez les animaux.	Généralement de faible toxicité pour les humains. De rares cas d'allergies et d'asthme ont parfois été rapportés et d'anciennes formulations sont plus souvent concernées.	Toxicité de la reproduction chez le rat.
DSEO°	DSENO 2,4 mg/kg/jour	5 mg/kg/jour	4 mg/kg/jour	Non disponible	Aucun
DME0	DMENO 2,9 mg/kg/jour	25 mg/kg/jour	43 mg/kg/jour	Non disponible	DME0 25 mg/kg/jour
Facteur d'incertitude sur la valeur de la DSEO	100	100	100	Non disponible	1 000 sur la DME0
Dose orale de référence chronique	0,024 mg/kg/jour (US EPA, 2000c) 0,3 mg/kg/jour (IPCS, 1998)	0,05 mg/kg/jour (IRIS, 2004; IPCS, 2000)	0,04 mg/kg/jour (US EPA, 2004c)	Non disponible	0,03 mg/kg/jour
Niveau de confiance dans la valeur de la dose de référence	Moyen	Élevé	Non disponible	Non disponible	Élevé
Dose orale de référence aiguë	0,5 mg/kg/jour 2 mg/kg/jour (FAO, 2003)	1,5 mg/kg/jour (IPCS, 2002)	0,2 mg/kg/jour (IPCS, 2002) 0,07 mg/kg/jour (US EPA, 2004c)	Non disponible	Non disponible
DSENO cutanée en mg/kg/jour : aiguë, subchronique, chronique (facteur d'incertitude)	aiguë : 50 (100) subchronique : 50 (100) chronique : 2 (100)	Non disponible	Non disponible	Non disponible	Non disponible

TABEAU 4a Valeurs de référence (doses de référence) pour l'évaluation de l'exposition humaine pour le malathion, la perméthrine, les pyréthrinés, la *d-trans*-alléthrine et la resméthrine (suite)

	malathion*	perméthrine**	pyréthrinés**	<i>d-trans</i> -alléthrine†	resméthrine***
DSENO inhalation en mg/kg/jour : aiguë, subchronique, chronique (facteur d'incertitude)	aiguë : 25,8 (1 000) subchronique : 25,8 (1 000) chronique : 25,8 (1 000) 25,8 mg/kg/jour = 0,1 mg/L	Non disponible	Non disponible	Non disponible	Non disponible
Critères de qualité de l'eau potable (µg/L)	190 (Santé Canada, 1996) 100 (US EPA, 2004)	20 (OMS, 1994, norme retirée en 2004) 350 (Floride, FSTRAC, 1999)	Non disponible. Produit pratiquement insoluble dans l'eau.	Non disponible	Non disponible

* US EPA, 2000b

** IPCS, 2000

*** IRIS, 2004

† IPCS, 1989a

° DME0 : dose minimale entraînant un effet observé; DMENO: dose minimale entraînant un effet nocif observé; DSEO: dose sans effet observé; DSENO : dose sans effet nocif observé.

TABLEAU 4b Valeurs de référence (doses de référence) pour l'évaluation de l'exposition humaine pour le dichlorvos et le propoxur

	dichlorvos*	Propoxur**
Effets critiques	Inhibition des cholinestérases érythrocytaires et des pseudo-cholinestérases chez le chien.	Humain : symptômes cholinergiques légers et inhibition des cholinestérases érythrocytaires.
DSEO°	DSENO 0,05 mg/kg/jour	Aucun
DMEO	DMENO 0,1 mg/kg/jour	DMEO 0,15 mg/kg/jour
Facteur d'incertitude sur la valeur de la DSEO	100 sur la DSENO	30 sur la DMEO
Dose orale de référence chronique	0,0005 mg/kg/jour (exposition professionnelle) 0,00017 mg/kg/jour (population)	0,005 mg/kg/jour 0,02 mg/kg/jour (ADI, IPCS, 2003)
Niveau de confiance dans la valeur de la dose de référence	Moyen	Moyen
Dose orale de référence aiguë	0,0017 mg/kg/jour (exposition professionnelle) 0,0005 mg/kg/jour (population)	Non disponible
DSENO cutanée en mg/kg/jour : aiguë, subchronique, chronique (facteur d'incertitude)	aiguë : 0,1 (300 population) subchronique : 0,05 (100 pop.) chronique : aucun	aiguë : > 1 000 subchronique : > 1 000 chronique : > 1 000
DSENO inhalation en mg/kg/jour : aiguë, subchronique, chronique (facteur d'incertitude)	aiguë : 0,1 (300) subchronique : 0,05 (100) chronique : 0,05 équivalent à 0,00005 mg/L (300)	aiguë : 2,2 mg/m ³ subchronique : 2,2 mg/m ³ chronique : 2,2 mg/m ³
Critères de qualité de l'eau potable (µg/L)	0,1 (Floride, FSTRAC, 1999)	3 à 90 (divers états américains, FSTRAC, 1999)

* US EPA, 2000d

** US EPA, 1997

° DMEO : dose minimale entraînant un effet observé; DMENO: dose minimale entraînant un effet nocif observé; DSEO: dose sans effet observé; DSENO : dose sans effet nocif observé.

TABLEAU 5a Indices de comparaison entre les adulticides malation, perméthrine, pyréthrinés, *d-trans*-alléthrine et resméthrine

	malation	perméthrine	pyréthrinés	<i>d-trans</i> -alléthrine	resméthrine
Inhibition des cholinestérases	Oui	Non	Non	Non	Non
Classe de toxicité aiguë selon FIFRA	III	III	III	III	III
Cas documenté d'intoxication aiguë	Important	Très faible	Très faible	Très faible	Très faible
Potentiel de cancérogénéité	Évidence suggestive	Très faible potentiel selon l'OMS. Évidence suggestive selon US EPA mais insuffisante pour évaluer le potentiel cancérigène chez l'humain.	Évidence suggestive selon US EPA mais insuffisante pour évaluer le potentiel cancérigène chez l'humain. Cancérigène selon OMS mais pas de classification du risque en raison d'une faible exposition humaine et l'absence d'effet mutagène ou génotoxique.	Pas évalué (une étude négative pas récente).	Non
Effet sur la reproduction et le développement	Non	Faible possibilité d'effets embryotoxiques.	Non	Perturbation du système endocrinien possible (peu de donnée) Pas d'effet pour le produit racémique ou d'autres isomères.	Chez les rats, faible augmentation du nombre de rejetons mort-nés.
Potentiel de contamination de l'eau souterraine	Faible à modéré	Faible	Faible car insolubles dans l'eau.	Faible	Faible
Demi-vie dans l'eau	173 jours	< 2,5 jours	Rapidement décomposées.	Probablement courte.	47 minutes à 36,5 jours
Potentiel de bioaccumulation	Faible	Élevé chez le poisson.	Probablement pas bioaccumulées mais très toxiques pour certaines espèces aquatiques.	Faible	Possible chez le poisson
Toxicité chez les poissons (CL ₅₀ truite arc-en-ciel µg/L)	2,8	0,62	5,10	9-90 (alléthrine)	0,275
Toxicité pour les abeilles (DL ₅₀ orale µg/abeille)	0,38	0,098	0,13	3-9 (alléthrine)	0,069

TABLEAU 5b Indices de comparaison entre les aduicticides dichlorvos et propoxur

	dichlorvos	propoxur
Inhibition des cholinestérasés	Oui	Oui
Classe de toxicité aiguë selon FIFRA	I	II
Cas documenté d'intoxication aiguë	Important	Modéré
Potentiel de cancérogénicité	Possible	Probable
Effet sur la reproduction et le développement	Non	Retard de développement de certains réflexes et atteinte du SNS chez les rats.
Potentiel de contamination de l'eau souterraine	Modéré	Faible
Demi-vie dans l'eau	20 – 80 jours	1 – 7 jours
Potentiel de bio accumulation	Faible	Faible
Toxicité chez les poissons (CL ₅₀ truite arc-en-ciel µg/L)	100	3 700
Toxicité pour les abeilles (DL ₅₀ orale µg/abeille)	0,29	Très toxique (valeur non spécifiée)

