



AVIS CONCERNANT LE CHOIX D'UN ADULTICIDE POUR LE  
CONTRÔLE DES INSECTES AFIN DE CONTRER LA TRANSMISSION  
DU VIRUS DU NIL OCCIDENTAL AU QUÉBEC

ONIL SAMUEL  
LOUIS ST-LAURENT

CENTRE D'EXPERTISE EN TOXICOLOGIE HUMAINE  
INSTITUT NATIONAL DE SANTÉ PUBLIQUE DU QUÉBEC

30 Août 2000

## TABLE DES MATIÈRES

1.	INTRODUCTION.....	1
2.	PROFIL TOXICOLOGIQUE DU MALATHION .....	1
2.1	Toxicité aiguë .....	1
2.2	Toxicité subchronique .....	3
2.3	Toxicité chronique et cancérogénicité .....	3
2.4	Effet sur le développement.....	3
2.5	Effet sur la reproduction.....	5
2.6	Mutagénicité .....	5
2.7	Étude de neurotoxicité.....	5
2.8	Métabolisme .....	5
2.9	Cas d'exposition humaine.....	5
2.10	Évaluation du risque .....	6
3.	PROFIL TOXICOLOGIQUE DE LA PERMÉTHRINE .....	8
3.1	Toxicité aiguë .....	8
3.2	Toxicité subchronique .....	8
3.3	Toxicité chronique et cancérogénicité .....	8
3.4	Effet sur le développement.....	10
3.5	Effet sur la reproduction.....	10
3.6	Mutagénicité .....	10
3.7	Étude de neurotoxicité.....	10
3.8	Métabolisme .....	10
3.9	Cas d'exposition humaine.....	10
3.10	Évaluation du risque .....	12

4.	PROFIL TOXICOLOGIQUE DE LA RE SMÉTHRINE .....	12
4.1	Toxicité aiguë .....	12
4.2	Toxicité subchronique .....	12
4.3	Toxicité chronique et cancérogénicité .....	14
4.4	Effets sur le développement.....	14
4.5	Effets sur la reproduction.....	14
4.6	Mutagénicité .....	15
4.7	Étude de neurotoxicité.....	15
4.8	Métabolisme.....	15
4.9	Cas d'exposition humaine.....	15
4.10	Évaluation du risque .....	15
5.	PROFIL TOXICOLOGIQUE DU DICHLORVOS.....	16
5.1	Toxicité aiguë .....	16
5.2	Toxicité subchronique .....	16
5.3	Toxicité chronique et cancérogénicité .....	17
5.4	Effets sur le développement.....	18
5.5	Effets sur la reproduction .....	19
5.6	Mutagénicité .....	19
5.7	Étude de neurotoxicité.....	19
5.8	Métabolisme .....	19
5.9	Cas d'exposition humaine.....	19
5.10	Évaluation du risque .....	20

6.	PROFIL TOXICOLOGIQUE DU PROPOXUR .....	20
6.1	Toxicité aiguë .....	20
6.2	Toxicité subchronique .....	21
6.3	Toxicité chronique et cancérogénicité .....	21
6.4	Effets sur le développement.....	22
6.5	Effets sur la reproduction.....	22
6.6	Mutagénicité .....	23
6.7	Étude de neurotoxicité.....	24
6.8	Métabolisme .....	24
6.9	Cas d'exposition humaine.....	24
6.10	Évaluation du risque .....	26
7.	CONSIDÉRATION À RETENIR POUR LE CHOIX D'UN ADULTICIDE	26
8.	RECOMMANDATIONS.....	28

Tableau 1	: Toxicité aiguë du Malaoxon.....	2
-----------	-----------------------------------	---

Tableau 2	: Résumé des propriétés physico-chimiques et des caractéristiques environnementales pour le Dichlorvos, le Malathion, la Permethrine, le Propoxur et la Resmethrine .....	19
-----------	---	----

Tableau 3	: Résumé des indicateurs de toxicité pour le Dichlorvos, le Malathion, la Permethrine, le Propoxur et la Resmethrine .....	20
-----------	--	----

Tableau 4	: Valeurs de référence (doses de référence) pour l'évaluation de l'exposition humaine pour le Dichlorvos, le Malathion, la Permethrine, le Propoxur et la Resmethrine .....	25
-----------	---	----

Tableau 5	: Indices de comparaison entre les adulticides.....	26
-----------	---	----

BIBLIOGRAPHIE .....	27
---------------------	----

## 1. INTRODUCTION

Dans l'éventualité où nous serions confrontés à la présence de virus du Nil occidental, le contrôle des insectes piqueurs constituerait un élément clé de la lutte contre la propagation du virus. À la lumière des données disponibles, il semble en effet 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, nous avons évalué les principaux indices de toxicité des produits potentiels identifiés pour ce type de travaux, soit le Malathion, la Resméthrine, la Perméthrine, le Propoxur et le Dichlorvos.

Compte tenu des délais de production de cet avis, nous avons surtout insisté sur les études les plus récentes et celles qui répondent le mieux aux nouvelles exigences de l'évaluation toxicologique.

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 U.S. 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 Malaoxon, le métabolite principalement responsable de la toxicité du Malathion.

Les données concernant les pyréthrinoïdes (Resméthrine 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 informations présentées proviennent principalement de documents de décisions élaborés par U.S. EPA.

La comparaison des données toxicologiques disponibles nous a permis de recommander un adulticide pour le contrôle à grande échelle des insectes. Ce choix permettra, selon nous, d'assurer une plus grande sécurité des travaux de contrôle des insectes si le besoin se présentait.

## 2. PROFIL TOXICOLOGIQUE DU MALATHION

### 2.1 Toxicité aiguë

Le Malathion démontre une faible toxicité aiguë orale, cutanée et par inhalation (toxicité de catégorie III ou IV, selon la classification du Federal Insecticid Fongicid and Rodenticid Act). Le produit démontre un léger potentiel d'irritation cutanée et oculaire et ne serait pas un sensibilisateur cutané. Les principaux indices de toxicité aiguë du Malathion sont présentés au tableau 3.

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 DL-50, 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 0,0,5-triméthylphosphorodithioate; 26-110 mg/kg pour le 0,5,5-triméthylphosphorodithioate et 47-260 mg/kg pour le 0,5,5-triméthylphosphorothioate (IPCS, 1997).

Certaines données indiquent par ailleurs que le Malaoxon, 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.

TABLEAU 1 TOXICITÉ AIGUË DU MALAOXON

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

## 2.2 Toxicité subchronique

Lors d'études subchroniques avec le Malathion, des inhibitions des cholinestérases érythrocytaires et des pseudo-cholinestérases ont été observées à la plus faible dose à laquelle des effets nocifs sont apparus chez les lapins suite à une exposition cutanée (300 mg/kg/jour pendant 21 jours) et chez les rats, suite à une exposition par voie respiratoire (0,1 mg/L) pendant 90 jours. À la dose de 300 mg/kg/jour, une inhibition des cholinestérases du cerveau a été observée chez les lapins femelles. Une telle inhibition a aussi été observée chez les deux espèces aux plus fortes doses testées (non spécifiées). Aucun autre signe clinique ou effet lié au traitement n'a été observé chez les lapins exposés par voie cutanée. Des lésions microscopiques de la cavité nasale et du larynx sont apparues chez les rats exposés par inhalation.

## 2.3 Toxicité chronique et cancérogénicité

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. Cette classification est basée sur les facteurs suivants :

Apparition de tumeurs du 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 cancérigène du Malathion.

Le Malaoxon n'a pas montré de potentiel cancérigène chez les rats.

Le profil de toxicité chronique et de cancérogénicité du Malathion et du Malaoxon sont présentés au tableau 3.

## 2.4 Effet sur le développement

Chez le lapin, une légère augmentation de l'incidence moyenne des œufs fécondés non implantés chez la mère a été notée à la dose de 50 mg/kg/jour qui était toxique pour les mères. Chez les rats, aucun effet sur le développement n'a été observé à la plus haute

Avis/choix d'un aduIticide/Virus du Nil Occidental

dose utilisée (800 mg/kg/jour). Des effets cholinergiques et une réduction du poids corporel moyen ont été observés chez les mères des deux espèces évaluées.

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

## 2.5 Effet sur la reproduction

Chez les rats, le Malathion n'a pas provoqué de toxicité sur la reproduction aux plus fortes doses administrées.

## 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. 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 qu'on retrouve dans la littérature doivent être interprétées avec prudence car certains résultats ont été observés à des doses cytotoxiques et/ou les types d'aberrations induits ne sont pas consistants avec la survie cellulaire. Le Comité 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.

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

## 2.7 Étude 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. Ces études ont été jugées acceptables et satisfaisantes par U.S. EPA mais l'organisme américain a exigé qu'une étude de neurotoxicité développementale soit effectuée afin de répondre aux nouvelles exigences de l'Agence.

L'étude de neuropathie retardée 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.

## 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. 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.

## 2.9 Cas d'exposition humaine

Aux États-Unis, plusieurs sources permettent de répertorier les cas d'intoxications 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. 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 5757 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<sup>e</sup> rang des causes d'intoxications systémiques déclarées en Californie entre 1982 et 1994. 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 (Medfly) dans une région dont la population atteignait 132,000 personnes en 1998. Au moins 34 cas d'intoxications probables et 89 cas d'intoxications 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<sup>er</sup> 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. 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.

## 2.10 Évaluation du risque

Le bureau de prévention sur les pesticides et les substances toxiques relevant de l'Agence pour la protection de l'environnement aux Etats-Unis a effectué une évaluation préliminaire des risques d'exposition au Malathion. Au total, 16 scénarios d'exposition ont fait l'objet d'une évaluation des risques. Parmi les scénarios retenus, on retrouve l'application aérienne ULV (ultra low volume) et terrestre de Malathion pour le contrôle des insectes piqueurs. Les risques d'exposition faisant suite à une application ont été évalués pour les adultes et les enfants marcheurs (1 – 6 ans).

Plusieurs paramètres, comme le dépôt de pesticides suite à une application aérienne, ont dû être modélisés car aucune donnée terrain n'existait. Par ailleurs, pour le scénario d'application aérienne, la vitesse du vent retenue par les auteurs est de 2 milles/heure (3,2 km/heure). Il est important de retenir que cette valeur est bien en deçà des vitesses de vents normalement rencontrées dans les situations opérationnelles réelles qui s'approchent plutôt de 12 km/heure selon GDG Environnement. Nous pouvons donc croire que le niveau de risque réel pourrait être supérieur aux estimations faites.

Selon les estimations faites, les risques totaux d'exposition (alimentation + exposition cutanée + exposition par inhalation) des résidants, suite à une application aérienne pour contrôler les insectes, n'excèdent pas le niveau sécuritaire défini par l'agence et ce, tant pour les enfants marcheurs que pour les adultes. L'Agence insiste pour préciser que le scénario d'exposition retenu se veut conservateur. La même conclusion fut faite pour le

scénario d'application terrestre. Toutefois, l'indice de risque total pour l'exposition par voies cutanée et respiratoire pourrait dépasser le niveau sécuritaire estimé par l'Agence pour plusieurs scénarios d'utilisation domestique ou d'exposition post application domestique (adultes et enfants marcheurs). Ainsi, toute utilisation domestique combinée aux utilisations visant à contrôler le virus du Nil occidental pourrait accroître considérablement les risques d'exposition au Malathion. L'évaluation des risques combinés d'exposition professionnelle par voie cutanée et par inhalation a démontré un risque potentiel pour seulement un scénario impliquant le contrôle des insectes piqueurs. Il s'agit de la tâche de préparation des produits et de remplissage dans un but d'application aérienne ULV. Les auteurs notent toutefois que ces risques devraient être modérés car l'indice de risque calculé est très près du niveau sécuritaire défini par l'Agence.

Les estimations de risque effectuées ne tiennent compte que de l'utilisation du Malathion. Comme les organophosphorés possèdent un même mécanisme d'action, à savoir, l'inhibition des cholinestérases, il est possible que le niveau de risque augmente avec l'utilisation concomitante de plusieurs produits de la même famille chimique.

### 3. PROFIL TOXICOLOGIQUE DE LA PERMÉTHRINE

#### 3.1 Toxicité aiguë

La Perméthrine possède une faible toxicité aiguë selon les études toxicologiques effectuées chez de nombreuses espèces animales bien que les DL<sub>50</sub> varient considérablement selon le véhicule utilisé (eau, hydrocarbure, etc.) et le ratio isomérique (cis:trans) du produit. Par exemple, la DL<sub>50</sub> de la Perméthrine est près de 10 fois moins élevée lorsque le produit est administré dans de l'huile de maïs ou de l'huile d'olive plutôt qu'avec de l'eau et ce, probablement parce que ces véhicules favorisent l'absorption. D'autre part, la cis-perméthrine est plus toxique que la trans-perméthrine chez les rats et les souris. Aucun des métabolites de la Perméthrine ne possède une toxicité aiguë plus élevée que le produit mère.

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 sensibilisateur selon les études effectuées avec des cobayes.

Les pyréthroïdes 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 les zones 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. Ces symptômes sont dus à une stimulation transitoire des nerfs sensoriels périphériques et ne constituent pas des effets toxiques systémiques. 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.

#### 3.2 Toxicité subchronique

Des études de toxicité orale subchronique ont été effectuées chez le rat et la souris à des doses pouvant atteindre jusqu'à 10 000 mg/kg de nourriture sur des périodes entre 14 et 26 semaines. À la dose la plus forte, une augmentation du rapport poids du foie/poids du corps, une hypertrophie hépatique ainsi que des signes cliniques d'intoxication, tels que des tremblements, ont été observés. Chez le rat, la dose sans effet observé (NOEL) varie de 70 mg/kg de nourriture pour des études de 90 et 180 jours à 150 mg/kg de nourriture pour une étude de 180 jours.

Chez les chiens, les doses sans effet se situent entre 50 et 100 mg/kg de poids corporel pour des études menées sur une période de 3 mois.

Une synthèse des effets subchroniques est présentée au tableau 3.

#### 3.3 Toxicité chronique et cancérogénicité

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 de 5 mg/kg de poids corporel a été déterminée lors d'une étude de 2 ans avec des rats. Chez des chiens, un NOEL similaire a été déterminé.

Selon les résultats de plusieurs études à long terme chez les souris, il semble que la

Perméthrine pourrait induire des tumeurs pulmonaires chez au moins une souche de souris. Ces effets ont été observés à la dose la plus élevée (5 g/kg de nourriture) et ce chez les femelles seulement. Chez les rats, aucun effet oncogène n'a été observé.

Le profil de toxicité chronique de la Perméthrine est présenté au tableau 3.

### 3.4 Effet sur le développement

Selon une étude où des souris gravides ont reçu des doses orales de 0 à 150 mg/kg de poids corporel entre les 7<sup>e</sup> et 12<sup>e</sup> jours de gestation, ni le nombre de sites d'implantation ni la grosseur de la portée n'ont été affectés. Aucun effet tératogène ne fut observé lors de cette étude.

D'autres études ont été effectuées chez les rats à des doses comprises entre 22,5 et 225 mg/kg. Selon les résultats rapportés, la Perméthrine ne semble pas présenter un risque tératogène ou de létalité pour le fœtus.

Chez le lapin, une dose toxique pour les mères (1 800 mg/kg de poids corporel) ne serait pas tératogène. Toutefois, à des doses de 1 200 et 1 800 mg/kg, la Perméthrine a démontré un potentiel embryotoxique.

### 3.5 Effet sur la reproduction

Plusieurs études de reproduction ont été effectuées chez les rats. Lors de ces études, les animaux ont reçu des doses entre 20 et 4 000 mg/kg de nourriture. Toutes ces études indiquent que la Perméthrine ne provoque pas d'effet toxique sur la reproduction.

### 3.6 Mutagénicité

Les études effectuées chez le rat et la souris n'ont démontré aucun pouvoir mutagène pour la Perméthrine. Lors d'études in vitro, des résultats similaires ont été observés.

### 3.7 Étude de neurotoxicité

Administrée à des rats, à de très fortes doses (6000 à 7 000 mg/kg de nourriture), la Perméthrine a provoqué des lésions du nerf sciatique. Toutefois, le résultat d'une autre étude n'a pu confirmer un tel effet. Chez la poule on n'a pas observé de neurotoxicité retardée.

### 3.8 Métabolisme

Lorsque la Perméthrine (isomère 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, est éliminé conjugué avec l'acide glucuronique. Chez des volontaires, selon l'isomère administré, jusqu'à 39% d'une dose orale a été excrété sous forme d'acide 3-(2,2-dichlorovinyl)-2,2-diméthylecyclopropane-1-carboxylique. 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 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. Certaines données indiquent en effet que la Perméthrine pourrait provoquer des sensations d'engourdissement, de démangeaisons, de fourmillement et de brûlures au

Avis/choix d'un adulticide/Virus du Nil Occidental

niveau de la peau. Il ne semble pas y avoir de signalement de cas d'intoxication systémique humaine à la Perméthrine.

### 3.10 Évaluation du risque

Jusqu'à maintenant, il nous a été impossible d'obtenir les données nécessaires pour effectuer le même type d'évaluation des risques que pour le Malathion. Cette analyse sera faite ultérieurement si possible. Toutefois, l'histoire d'utilisation de la Permethrine et le peu de cas d'intoxication déclarés suite à une utilisation intensive et variée nous amènent à croire que les risques d'atteinte à la santé avec ce produit sont faibles.

## 4. PROFIL TOXICOLOGIQUE DE LA RESMÉTHRINE

Il est important de noter que la Resméthrine est un mélange racémique composé de 4 isomères optiques : [1R, trans]-, [1R, cis]-, [1S, trans]-, [1S, cis]-. Le rapport de la composition dans les produits techniques est grossièrement de 4:1:4:1. L'isomère [1R, trans]- est appelé bioresméthrine et l'isomère [1R, cis]- est la cisméthrine. Parmi les isomères, l'isomère [1R, trans]- possède la plus grande activité contre les insectes suivi de l'isomère [1R, cis]-. Dans le texte, sauf indication contraire, les études rapportées sont principalement pour le produit technique.

### 4.1 Toxicité aiguë

La Resméthrine possède une faible toxicité aiguë, que ce soit par voie orale, cutanée ou par inhalation ce qui est démontré dans le tableau 3 résumant les différents indicateurs de toxicité (classe de toxicité, dose et concentration létale). Le produit n'est pas considéré comme étant irritant pour la peau et les yeux et il n'est pas un sensibilisateur cutané chez le cobaye, ni chez le lapin blanc de Nouvelle-Zélande.

Il n'y a pas de données chez l'humain mais les signes d'intoxication aiguë à ce type produit et à forte dose chez les animaux sont : 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. Le CA et le BFA étaient plus toxiques que le produit mère. Cependant, les signes de toxicité étaient différents. Chez le rat, les doses orales létales ( $DL_{50}$ ) pour les métabolites variaient de 997 à >4640 mg/kg, ce qui correspond à une toxicité similaire à celle du produit parent.

Bien que nous n'ayons pas trouvé de cas documenté de paresthésie pour la Resméthrine, cet effet demeure possible.

### 4.2 Toxicité subchronique

Dans des études alimentaires, la dose sans effet nocif observé (NOAEL) chez le rat était de 66 mg/kg de poids corporel par jour pour une étude d'une durée de 90 jours alors que, pour la bioresméthrine, elle était de 33 et 80 mg/kg de poids corporel par jour chez le rat et le chien respectivement pour une étude de même durée.

Lors d'étude de toxicité par inhalation chez des rats et des souris exposés à des concentrations de 0, 23, 47 ou 210 mg/m<sup>3</sup> de [1R, trans, cis]-resméthrine pendant 4 heures, 5 jours par semaines durant un mois, aucun effet toxique n'a été observé sur le comportement, la prise de nourriture, l'hématologie, la biochimie clinique, la mortalité ou l'histopathologie. Dans une autre expérience impliquant des rats mais pour une période

d'exposition plus longue à la Resméthrine (6h/jour, 6 jours/semaines, 90 jours), des effets mineurs tels des modifications de quelques paramètres chimiques et signes d'irritation ont été observés à la dose intermédiaire de 300 mg/m<sup>3</sup>. A la dose la plus élevée de 1000 mg/m<sup>3</sup>, des effets plus importants ont été notés mais ils se sont avérés réversibles à la fin du traitement. Le NOEL pour cette étude était de 100 mg/m<sup>3</sup>.

#### 4.3 Toxicité chronique et cancérogénicité

Lors d'une étude de toxicité chronique chez les rats, une augmentation de la taille du foie a été observée à la plus faible dose testée (25 mg/kg/jour). Une augmentation du poids du foie et des lésions pathologiques de l'organe ont aussi été observées à la dose intermédiaire de 125 mg/kg/jour. Ces effets sur le foie ont aussi été observés à la plus forte dose utilisée (250 mg/kg/jour) en plus d'avoir augmenté le poids de la glande thyroïde et l'incidence de kystes thyroïdiens. Ces effets thyroïdiens n'ont été reproduits dans aucune autre étude.

Lorsque la [1R, trans, cis]-resméthrine est administrée à des rats à des taux dans la diète de 500, 1500 ou 5 000 mg/kg pendant 24 semaines, des signes de toxicité tels que tremblements, baisse de poids corporel, augmentation du poids du foie et des reins et de l'activité de la phosphatase alcaline, sont 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. Une autre étude chez le rat d'une durée de deux ans avec des doses similaires a causé des effets systémiques mais pas de cancérogénicité. Chez le chien ayant reçu des doses de 10, 30 ou 300 mg de Resméthrine par kilogramme de poids corporel par jour pendant 6 mois, la dose sans effet observé était de 10 mg/kg/jour alors qu'une augmentation du poids du foie était notée à la dose supérieure.

Une étude d'oncogénicité chez le rat, à des taux de 500 à 5000 mg/kg de Resméthrine dans la diète pendant 112 semaines, n'a révélé aucun effet cancérogène. Le NOEL de 500 mg/kg, pour les effets toxiques, était également le LOEL pour l'hypertrophie des hépatocytes, signe non considéré comme une réponse toxique bien définie. Chez la souris ayant reçu dans la diète des taux variant de 250 à 1 000 mg/kg pendant 85 semaines, aucun effet cancérogène n'a été observé aux différentes doses testées.

#### 4.4 Effets sur le développement

Dans une étude de tératogénicité chez des rats gravides, ayant 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, 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. Une autre étude, où le produit a été administré par gavage chez la même espèce à des taux atteignant 80 mg/kg/jour, n'a pas révélé de tératogénicité. Toutefois, une fétotoxicité était observée à la dose intermédiaire de 40 mg/kg/jour. Chez le lapin, des doses atteignant 100 mg/kg/jour n'ont pas causé de tératogénicité. Lorsque la [1R, trans, cis]-Resméthrine est administrée oralement à des souris ou des rats à des taux respectif de 100 et 50 mg/kg/jour durant la gestation, aucun effet toxique tel que avortement spontané, baisse de l'implantation de fœtus, anomalie externe ou squelettique et anomalie de la croissance ou de la différenciation des organes n'a été observé.

#### 4.5 Effets sur la reproduction

Une étude d'une durée de 3 générations portant sur les effets toxiques de la Resméthrine sur la reproduction chez le rat ont rapporté des effets significatifs au point de vue statistique sur l'augmentation du nombre de rejetons mort-nés ainsi que sur le poids des rejetons lors de la période du sevrage. La plus faible dose ayant causé un effet était de 25 mg/kg/jour soit le taux le plus bas testé. Cette étude, jugée de bonne qualité, a servi pour la détermination de la dose de référence de 0,03 mg/kg/jour.

#### 4.6 Mutagénicité

Différentes souches de microorganismes (*Saccharomyces Cerevisiae*, *Salmonella Typhimurium*, *Escherichia Coli*) ont été utilisées pour évaluer le potentiel mutagène de la Resméthrine. Le produit a été testé en présence ou en l'absence d'activateurs métaboliques, en l'occurrence des préparations d'enzymes microsomaux du foie et n'était pas mutagène chez aucun des organismes utilisés dans ces tests. Des tests de mutation ponctuelle ou de clastogénicité chez des procaryotes ou 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 avérés négatifs.

#### 4.7 Étude de neurotoxicité

La neurotoxicité de la Resméthrine a été évaluée dans trois 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'administré aux taux de 1250, 5000 ou 12640 mg/kg respectivement pour 32 semaines, 30 jours et 7 jours.

#### 4.8 Métabolisme

Lorsque l'isomère 1-RS trans de la Resméthrine est administré en larges doses à des rats, la partie alcool de la molécule est rapidement absorbée par le tractus gastro-intestinal. 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-chrysanthémum dicarboxylique. Les principaux métabolites urinaires de la partie alcool sont principalement l'acide 5-benzyl-3-furancarboxylique (BFCA) libre ou sous forme de conjugués. On retrouve également, en quantités appréciables, plusieurs dérivés hydroxylés du BFCA. Il n'y a pas de donnée sur la pharmacocinétique de la Resméthrine par 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, aucune donnée n'a été rapportée sur sa toxicité chez les humains.

#### 4.10 Évaluation du risque

Jusqu'à maintenant, il nous a été impossible d'obtenir les données nécessaires pour effectuer le même type d'évaluation des risques que pour le Malathion. Cette analyse sera faite ultérieurement si possible. Toutefois, l'histoire d'utilisation de la Resméthrine et le peu de cas d'intoxication déclarés suite à une utilisation intensive et variée nous amènent à croire que les risques d'atteintes à la santé avec ce produit sont faibles.

Le Morbidity and Mortality Weekly Report (MMWR) note toutefois que la Resméthrine aurait pu être responsable de trois cas d'intoxication. 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.

## 5. PROFIL TOXICOLOGIQUE DU DICHLORVOS

### 5.1 Toxicité aiguë

Le Dichlorvos est un insecticide organophosphorés 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 (toxicité de catégorie I ou II, selon la classification du Federal Insecticid Fongicid and Rodenticid Act).

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 cause des symptômes respiratoires et oculaires. L'ingestion provoque 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.

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

### 5.2 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. À la même dose, une coloration de l'urine fut observée chez certains animaux. Ces effets furent observés entre la 6<sup>ème</sup> et la 12<sup>ème</sup> semaine chez les mâles et entre la 8<sup>ème</sup> et la 12<sup>ème</sup> semaine chez les femelles. Une inhibition significative des pseudo-cholinestérases fut observée dès la 7<sup>ème</sup> 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 observées à la plus faible dose. À la plus forte dose, l'activité des cholinestérases du cerveau fut diminuée de façon significative. Un NOEL de 0,1 mg/kg/jour fut déterminé 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. Comparativement au groupe contrôle, aucune différence significative ne fut observée pour 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, larmimation et exophthalmie). Ces signes sont apparus au cours de la 1<sup>ère</sup> semaine chez les animaux nourris à la plus forte dose et à la 3<sup>ème</sup> 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<sup>ème</sup> semaine chez les rats mâles nourris à la plus forte dose. Un NOEL de 0,1 mg/kg/jour fut déterminé 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.

Une étude de toxicité développementale chez des lapins de Nouvelle-Zélande a démontré des inhibitions de cholinestérases à des doses similaires à celles utilisées dans l'étude précédente. Un NOEL de toxicité maternelle de 0,1 mg/kg/jour et un LEL de 2,5 mg/kg/jour furent déterminés pour cette étude. Une seconde étude de toxicité développementale par inhalation chez les lapins a donné des résultats similaires à l'étude par voie orale; un NOEL de 0,25 µg/L, basé sur l'inhibition des pseudo-cholinestérases et des cholinestérases érythrocytaires et du cerveau. Ce NOEL correspond à une dose approximative de 0,14 mg/kg/jour.

Une étude de neurotoxicité retardée de 28 jours fut effectuée avec des poules. Des doses orales de 0, 0,3, 1,0 et 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.

### 5.3 Toxicité chronique et cancérogénicité

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, un NOEL de 0,5 mg/m<sup>3</sup> a été déterminé sur la base de l'inhibition de ces cholinestérases. En assumant une absorption de 100 % et un débit respiratoire constant, cette concentration correspondrait approximativement à une dose de 0,055 mg/kg/jour.

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 inhibitions variées de cholinestérases ont été observées tout au long de l'étude. Un NOEL de 0,05 mg/kg/jour fut déterminé sur la base de l'inhibition des pseudo-cholinestérases et des cholinestérases érythrocytaires et du cerveau.

Lors d'une étude de reproduction sur 2 générations de rats Sprague-Dawley auxquelles on a administré des concentrations de 0,5, 20 ou 80 ppm de Dichlorvos dans l'eau (mâles – 0,5, 1,9 ou 7,2 mg/kg/jour; femelles – 0,6, 2,3 ou 8,3 mg/kg/jour), 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 observée chez les 2 sexes à la dose intermédiaire et à la plus forte dose. Les résultats de l'étude propose un NOEL inférieur à 5 ppm (mâles : 0,5 mg/kg/jour; femelles : 0,6 mg/kg/jour) sur la base de l'inhibition des pseudo-cholinestérases et des cholinestérases érythrocytaires.

Le Carcinogenicity Peer Review Committee (CPCR) de U.S. EPA a récemment conclu que le Dichlorvos devrait être classé comme cancérigène humain possible (groupe C) en se basant sur les résultats d'études menées avec des souris et des rats. Chez la première espèce, le Dichlorvos a induit une augmentation significative de cancers de l'estomac.

Chez les rats, le Dichlorvos était associé à une augmentation significative de cas de leucémie et à une augmentation non significative du nombre d'adénomes acineux pancréatiques chez les mâles. La classification du Dichlorvos est aussi 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. L'Agence internationale de recherche sur le cancer a classé le

Dichlorvos comme cancérigène possible pour l'humain (Groupe 2B)

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

#### 5.4 Effets sur le développement

Lors d'une étude de reproduction chez des souris (5 mg/kg/jour) et des rats (25 mg/kg/jour), la survie et la croissance des rejets n'auraient pas été affectées, même si une inhibition significative des cholinestérases a été observée chez ceux-ci.

Toutefois, des anomalies du développement ont été observées chez les fœtus de rats dont la mère aurait reçu des doses intrapéritonéales de Dichlorvos.

Dans une autre étude où des rats Sprague-Dawley ont reçu des doses orales de 0, 0,1, 3,0 et 21 mg/kg/jour entre le 6<sup>ème</sup> et le 15<sup>ème</sup> jour de gestation, des signes importants de toxicité maternelle ont été observés à la plus forte dose. Un NOEL et un LEL respectif de 3 et 21 mg/kg/jour ont été déterminés pour la toxicité maternelle. Comme aucun effet toxique sur le développement n'a été observé, le NOEL pour les effets sur le développement est égal ou supérieur à 21 mg/kg/jour.

## 5.5 Effets sur la reproduction

Des rats mâles et femelles ont reçu 5 mg/kg/jour de Dichlorvos juste avant l'accouplement pendant la grossesse et lors de l'allaitement. Aucun effet ne fut observé sur la reproduction mais les mères ont subi une inhibition sévère des cholinestérases. Des résultats similaires ont été observés lors d'une étude de 3 générations avec des rats ayant reçu des doses jusqu'à 25 mg/kg/jour. Les NOEL, pour la toxicité maternelle et les effets sur la reproduction, sont supérieurs à 25 mg/kg/jour.

## 5.6 Mutagénicité

Plusieurs études indiquent que le Dichlorvos est mutagène pour les bactéries et les cellules de mammifères. Cependant, aucun effet mutagène n'a été observé chez des animaux vivants.

## 5.7 Étude de neurotoxicité

Les effets neurotoxiques du Dichlorvos sur les système nerveux central et périphérique ont été évalués lors d'études expérimentales aiguës et subchroniques avec des rats. Pour l'étude de toxicité aiguë, les rats ont reçu une dose unique de 88 mg/kg alors que pour l'étude de toxicité subchronique, 2 groupes de rats ont reçu une dose journalière de 1,6 ou 0,8 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 (Ex. : altération de la posture, mobilité et démarche, tremblements) ont été observés aux doses orales de 35 et 70 mg/kg/jour.

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.

## 5.8 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.

## 5.9 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 Etats-Unis, 182 cas d'intoxication au Dichlorvos ont été répertoriés entre 1964 et 1980. 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 1995, le EPA's Incident Data System n'a rapporté aucun cas d'intoxication humaine au Dichlorvos.

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.

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.

### 5.10 Évaluation du risque

En 1995, U.S. 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'expositions alimentaires 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 alimentaires 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, U.S. EPA a proposé de canceler l'homologation du produit pour de nombreuses utilisations.

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

## 6. PROFIL TOXICOLOGIQUE DU PROPOXUR

Le Propoxur est le méthylcarbamate de 2-isopropoxyphényle. Son appellation commerciale la plus connue est 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 molluscide. Il est un ingrédient actif du Raid® et d'autres produits à usage domestique. Il a été utilisé efficacement contre les moustiques pour le contrôle de la malaria, montrant des effets résiduels de longues périodes après la pulvérisation. Il possède également un effet assommoir rapide.

### 6.1 Toxicité aiguë

Le Propoxur peut causer des signes classiques d'inhibition des cholinestérases incluant : nausées, vomissements, crampes abdominales, diarrhée, salivation et sudation excessives, fatigue, faiblesse, rhinorrhée, constriction de la poitrine, vision trouble, miosis,

larmoiments, perte de coordination, difficulté d'élocution, fasciculations musculaires, difficulté respiratoire, cyanose, mouvements incontrôlés, incontinence, convulsions, coma et mort. Cet insecticide cause généralement des symptômes plus faibles que ceux rencontrés lors d'une intoxication aux organophosphorés. Le Propoxur semble démontrer une toxicité modérée, par 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 sensibilisateur cutané.

Il existe peu d'études expérimentales d'exposition chez l'humain, nous en rapportons ici quelques-unes brièvement. Un volontaire mâle âgé de 42 ans et pesant 90 kilogrammes, ayant ingéré une dose de 1,5 mg/kg, a subi une baisse rapide de l'activité des cholinestérasés érythrocytaires à un niveau équivalent à 27 % du taux normal. Cette baisse a été rapidement suivie par des symptômes tels vision trouble, nausées, pâleur, sudation, tachycardie et 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 cholinestérasés 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 était totale en dedans 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 différentes bases de données semblent indiquer des niveaux de toxicité assez similaires, d'une espèce à l'autre. A titre d'exemple, les DL50 orales sont de 41 à 104 mg/kg, 23,5 à 109 mg/kg et 40 mg/kg pour respectivement le rat, la souris et le cobaye. Les principaux indices de toxicité du Propoxur sont présentés au tableau 3.

## 6.2 Toxicité subchronique

Lors d'une étude subchronique par voie cutanée, des lapins ont reçu des doses variant de 50 à 1000 mg/kg de Propoxur 6 heures/jour, 5 jours/semaine pour un total de 65 traitements en 90 jours. Aucune irritation cutanée n'a été observée, ni autres effets reliés au traitement touchant le poids corporel, la consommation de nourriture, l'hématologie, les paramètres chimiques cliniques (activités des cholinestérasés plasmatiques, érythrocytaires et du cerveau), les enzymes hépatiques ou l'histopathologie.

## 6.3 Toxicité chronique et cancérogénicité

Un comité de U.S. 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 avec une augmentation significative des adénomes hépatocellulaires chez les mâles.

Dans une étude alimentaire de cancérogénicité chez la souris, on a administré le Propoxur à des taux dans la nourriture de 500, 2000 et 5000 ppm. Une augmentation de l'incidence des adénomes hépatocellulaires reliée à la dose a été observée chez les mâles. Le NOEL, pour cette étude, était de 500 ppm (114,3 et 150,4 mg/kg/jour pour le mâle et la femelle respectivement) alors qu'à la dose médiane considérée comme le LOEL, on observait une augmentation du poids du foie, une augmentation de l'incidence de nodules sur le foie des mâles, une augmentation des taux de l'activité de l'aminotranférase, une augmentation de l'incidence de nodules ovariens chez les femelles et une augmentation de l'incidence de

l'hyperplasie de la vessie.

Dans une étude alimentaire d'une durée de deux ans, des taux de 200, 1000 et 5000 ppm 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 deux sexes. Au taux le plus élevé, on notait une augmentation de l'incidence des papillomes et des carcinomes de la vessie. Le LOEL, pour cette étude, était de 1000 ppm (42,03 et 56,16 mg/kg/jour pour le mâle et la femelle respectivement) alors que le NOEL était de 200 ppm.

Dans une étude chronique par inhalation chez le rat, le NOEL était de 2,2 mg/m<sup>3</sup> alors que le LOEL, basé sur une baisse significative de l'activité des cholinestérases du cerveau et érythrocytaires ainsi que des pseudo-cholinestérases, était de 10,4 mg/m<sup>3</sup>. On a noté, tout comme dans l'étude précédente, la présence de papillomes de la vessie. Toutefois, l'incidence était faible et cette recherche ne semblait pas répondre aux critères formulés par U.S. EPA.

Enfin, dans une étude alimentaire d'une durée d'un an, des chiens ont été exposés à des taux de Propoxur de 200, 600 ou 1800 ppm (les valeurs équivalaient à 6,77- 22,0 et 98, 2 mg/kg/jour), la dose la plus élevée étant portée à 3600 ppm pour les semaines 41-44 et à 5400 ppm pour les semaines suivantes. Il ne semble pas y avoir de NOEL pour cette étude puisqu'au taux de 200 ppm, on remarquait 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 de la salivation plus fréquente étaient observés. L'activité des cholinestérases érythrocytaires étaient plus faible au taux de 1800 ppm alors que celle des pseudo-cholinestérases l'était chez les animaux ayant reçu la plus forte dose. Dans une étude complémentaire à celle-ci d'une durée de 6 mois, aucun effet n'a été noté à un taux de 2,46 mg/kg/jour.

#### 6.4 Effets sur le développement

Dans une étude sur le développement, des rats ont reçu des doses de Propoxur de 0, 3, 9 et 27 mg/kg/jour durant les jours 6 à 15 de la gestation. Une toxicité maternelle a été observée à la dose médiane. Au taux le plus élevé, de la mortalité était observée. Toutefois, aucune indication de fœtotoxicité, d'embryotoxicité ou de tératogénicité n'était observée.

Dans une seconde étude chez le rat, les rejets de femelles ayant été nourris à un taux de 5 mg/kg/jour durant la gestation, auraient démontré une perte de poids à la naissance, un retard de développement de certains réflexes et une évidence d'atteinte au système nerveux central. Cette étude n'est pas détaillée.

Une étude similaire, chez le lapin à des taux de 0, 3, 10 et 30 mg/kg/jour, a démontré une toxicité maternelle à la dose la plus élevée incluant de la mortalité ainsi qu'une perte non significative des embryons après l'implantation.

Une autre étude par voie orale chez la souris n'aurait démontré aucune évidence de tératogénicité.

#### 6.5 Effets sur la reproduction

Dans une étude alimentaire portant sur la reproduction des rats sur deux générations, le Propoxur a été administré dans la nourriture à des taux de 100, 500 ou 2500 ppm. Le NOEL observé pour la reproduction était de 500 ppm (environ 45 mg/kg/jour) et le LOEL de 2500 ppm (233 mg/kg/jour) basé sur une baisse du nombre de sites d'implantation des embryons. Une baisse du poids des rejets à la naissance a également été observée à

cette dose. Aucun NOEL pour la toxicité parentale n'a été noté à cause d'une baisse significative de l'activité des cholinestérases érythrocytaires à toutes les doses.

Dans une étude similaire, où la dose maximale était de 8 mg/kg/jour, une baisse significative de l'activité des cholinestérases a été notée à la dose élevée. Aucun effet sur la reproduction n'a été noté.

Enfin, dans une troisième étude, sur trois générations chez le rat, un taux 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. Un taux d'environ 2,25 mg/kg/jour n'a pas affecté la fertilité, la croissance des rejetons et la taille de la portée mais la consommation de nourriture et la croissance des parents ont été touchées.

## 6.6 Mutagénicité

Les résultats de différentes études de mutagénicité semblent indiquer que le Propoxur a peu d'activité génotoxique. En effet, 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 avérées négatives à l'exception de quelques-unes. Des études, portant sur l'aberration chromosomique des cellules ovariennes de hamster chinois, n'ont pas révélé d'effet clastogène évident, 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 les cellules de moelle osseuse chez les hamster chinois ou sur les micronucléi de la souris, aucun effet génotoxique n'a été rapporté. Par contre, des tests dont on ne possède pas l'évaluation auraient donné des résultats positifs chez des cellules de lymphocytes humains et des cellules pulmonaires de hamster.

## 6.7 Étude de neurotoxicité

Lors d'une étude de neurotoxicité aiguë chez les rats Wistar, le Propoxur a été administré oralement par gavage à des taux de 0, 2, 10 ou 25 mg/kg. Un LOEL neurotoxique, pour cette étude, a été fixé à 2mg/kg basé sur une inhibition significative de l'activité des cholinestérases du cerveau. Les effets reliés aux traitements étaient minimum à cette dose. Aux doses plus élevées, des symptômes tels que démarche anormale, mouvements cloniques involontaires, difficultés respiratoires, baisse d'activité et autres étaient observés.

Dans une étude alimentaire subchronique d'une durée de 13 semaines, des rats ont reçu du Propoxur à des taux équivalents à 0, 33, 132 et 543 mg/kg/jour pour les mâles et 0, 39, 163 et 703 mg/kg/jour pour les femelles. Le NOEL, pour les test 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. Le NOEL pour les changements ophtalmiques était de 132 mg/kg/jour pour les mâles et 163 mg/kg/jour pour les femelles. L'effet observé à la dose supérieure était une baisse du réflexe de la pupille présumément causée par une baisse de l'activité des cholinestérases (ChE). Le NOEL, pour la baisse de l'activité des cholinestérases chez les femelles, était de 39 mg/kg/jour et le LOEL de 1633 mg/kg/jour (baisse de l'activité des ChE du cerveau et baisse de l'activité des pseudo-ChE à 703 mg/kg/jour. Chez les mâles, le LOEL était de 33 mg/kg/jour (baisse de l'activité des ChE du cerveau à toutes les doses testées et baisse de l'activité des ChE érythrocytaires aux taux de 132 et 543 mg/kg/jour. Aucune lésion microscopique n'a été observée dans les tissus des muscles squelettiques ou neuraux.

## 6.8 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 suivant une ingestion et par la suite métabolisé rapidement. 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 ug/cm<sup>2</sup>, 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 %. 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 sur le terrain.

## 6.9 Cas d'exposition humaine

Aux Etats-Unis, selon l'OPP's Incident Data System, il y a eu de 1992 à avril 1996, 91 cas d'exposition humaine au Propoxur. 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.

Avis/choix d'un aduaticide/Virus du Nil Occidental

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 aeu des problèmes respiratoires tels que toux, constriction de la poitrine, essoufflement et congestion.

## 6.10 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. U.S. EPA 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'aérosols, 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 États-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 conclue 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.

## 7. CONSIDÉRATION À RETENIR POUR LE CHOIX D'UN ADULTICIDE

L'utilisation à grande échelle d'adulticide est plus problématique que l'utilisation de larvicide car elle implique la possibilité d'exposition importante et ce, plus particulièrement lors d'application aérienne. Il va donc de soi que le choix d'un insecticide devra être fait en fonction du niveau d'innocuité qu'il offre.

À prime abord, les différents adulticides proposés ne présentent pas un niveau de toxicité aiguë comparable. La Permethrine ne devrait être utilisée que comme traitement de barrière et, puisqu'elle possède une faible toxicité aiguë, elle ne devrait pas présenter de risque pour la santé des résidents et des travailleurs si des mesures sont prises pour éviter des niveaux d'exposition importants. L'ensemble des mesures proposées (formation des travailleurs, port d'équipements de protection individuelle, zones tampons près des cours d'eau et information de la population) par GPG Environment devrait assurer la sécurité des groupes concernés.

Le Dichlorvos présente un niveau de toxicité trop important pour que nous puissions le considérer comme une alternative pour contrôler les insectes piqueurs. En plus d'être un inhibiteur de cholinestérase puissant, il possède un potentiel de cancérogénicité non négligeable. Les nombreux cas d'intoxications humaines rapportés dans la littérature ne militent pas en sa faveur.

Bien que les carbamates soient généralement moins toxiques que les organophosphorés, le Propoxur est quand même un inhibiteur de cholinestérase de toxicité moyenne en plus d'être un cancérigène probable. Nous croyons donc qu'il ne devrait pas être retenu comme alternative.

Même si le Malathion semble offrir un niveau de sécurité acceptable, plusieurs points nous amènent à considérer la Resmethrine comme alternative. En effet, l'historique d'utilisation du Malathion aux États-Unis nous indique que ce produit est très souvent impliqué dans des cas d'intoxication. Comme il sera difficile de contrôler les utilisations domestiques additionnelles si nous étions confrontés à une situation nécessitant le contrôle des insectes adultes, il faudra envisager la possibilité de cas d'intoxication chez la population. L'évaluation du risque effectuée par U.S. EPA nous indique des risques d'exposition

cutanée et respiratoire pour plusieurs scénarios d'utilisation résidentielle de Malathion. Quel sera alors l'impact de ce type d'utilisation en combinaison avec les applications effectuées par la firme professionnelle? Par ailleurs, il n'est pas impossible que les gens utilisent d'autres pesticides organophosphorés. Comme ces produits ont un même mécanisme d'action et, qu'en plus, les effets d'inhibition des cholinestérases peuvent être cumulatifs, les risques pourraient être accentués de façon importante.

La seconde considération qui nous amène à favoriser l'utilisation de la Resméthrine est le doute qui persiste sur le potentiel cancérigène du Malathion. En effet, bien que des effets tumorigènes n'aient été observés qu'à très fortes doses, le Cancer Assessment Review Committee a classé le Malathion comme ayant une évidence suggestive de cancérogénicité.

Le Malaoxon, un produit de décomposition dans l'eau est beaucoup plus toxique que le Malathion, dans le cas de déversement accidentel dans une source d'approvisionnement en eau potable, les risques d'intoxication pourraient être importants si des mesures ne sont pas immédiatement prises pour interdire la consommation.

Comme il possède un fort potentiel de mobilité dans le sol, le Malathion peut contaminer les sources d'eau souterraine. Par ailleurs, sa demi-vie dans l'eau est la plus importante de tous les produits que nous avons étudiés. Le Malathion est moins toxique que la Resméthrine pour les poissons mais les données de laboratoire indiquent qu'il pourrait être fortement toxique pour les invertébrés aquatiques et pour les amphibiens à leur stade de vie aquatique.

Tout comme l'ensemble des produits évalués, le Malathion est très toxique pour les abeilles.

Mises à part les considérations toxicologiques, le Malathion présente certains inconvénients liés à ses propriétés physico-chimiques. Ce produit est corrosif pour les métaux en plus d'attaquer certains plastiques, caoutchoucs et autres revêtements. Il a aussi la particularité de dégager une odeur assez forte qui, selon les données américaines, peut facilement incommoder les personnes plus sensibles. Les problèmes liés à l'odeur du Malathion peuvent aussi rendre son utilisation moins acceptable par la population. Il faut comprendre que, dans le contexte du contrôle des insectes pour contrer le virus du Nil occidental, le temps de réaction peut être important et que, si la population associe l'odeur à la toxicité du produit, il pourra être plus difficile de les convaincre de la nécessité de faire de nouvelles applications.

Il va de soi que la Resméthrine présente beaucoup moins d'inconvénient que le Malathion mais il demeure qu'elle possède quand même un potentiel de toxicité à ne pas négliger. Son utilisation, tout comme celles de la majorité des pesticides, devra être faite en respectant les règles de sécurité d'usage. Par ailleurs, la Resméthrine peut se bioaccumuler chez certains organismes aquatiques (certains poissons métabolisent difficilement les pyréthriinoïdes d'où une toxicité importante de ces produits pour ces organismes). L'utilisation de ce produit implique donc que tous les moyens techniques soient utilisés pour éviter une contamination des cours d'eau.

La Resméthrine, tout en étant peu toxique pour les mammifères, a un meilleur effet « Knock-down » pour les moustiques que les organophosphorés et est généralement très efficace à faible dosage. Le fait qu'il existe des formulations à base d'eau constitue un autre avantage indéniable.

Le Malathion est actuellement homologué pour les types d'utilisation prévus, ce qui n'est pas le cas pour la Resméthrine. Toutefois, ce dernier produit est homologué aux États-Unis pour des utilisations aériennes de contrôle de moustiques. L'absence d'homologation d'un produit ne devrait toutefois pas primer sur les caractéristiques toxicologiques dans le choix d'un aduulticide.

Le tableau 5 présente une comparaison des principaux facteurs discriminants qui ont orienté notre choix d'un insecticide

## 8. RECOMMANDATIONS

L'utilisation de la Resméthrine devrait être privilégiée pour le contrôle des insectes dans le contexte de la lutte pour contrer le virus du Nil occidental.

Des démarches devraient être entreprises immédiatement pour obtenir une homologation d'urgence de la Resméthrine pour l'utilisation terrestre et aérienne dans

le contexte du contrôle des populations d'insectes.

Peut importe le produit qui sera retenu, des mesures préventives efficaces devront être mises en place (plan de communication, mesures de protection pour la population et les travailleurs, programme de surveillance des effets sur la santé et, si possible, de l'exposition pour la population et les travailleurs, programme de sensibilisation, etc.).

Tableau 2.

Résumé des propriétés physico-chimiques et des caractéristiques environnementales pour le Dichlorvos, le Malathion, la Perméthrine, le Propoxur et la Resméthrine.

	Dichlorvos	Malathion	Perméthrine	Propoxur	Resméthrine
CAS	62 – 73 – 7	121-75-5	52645-53-1	114 – 26 – 1	10453-86-8*
Grade	Technique	Technique	Technique	Technique	Technique
État physique	Liquide	Liquide	Solide	Solide	Solide
Pression de vapeur (mm Hg)	$1,57 \times 10^{-2}$ à 25 °C	$4 \times 10^{-5}$ à 30°C	$3,4 \times 10^{-7}$ à 25°C	$3 \times 10^{-6}$ à 20 °C	$1,1 \times 10^{-8}$ à 30°C
Solubilité aqueuse (mg/L)	16000 à 25 °C	145 à 25°C	0,2 à 30°C	1860 à 20 °C	Insoluble à 25°C
Mobilité dans le sol	Élevée	Élevée	Peu mobile	Élevée	Probablement peu mobile
Demi-vie dans le sol	7 jours	< 1 jour	< 28 jours	14 à 120 jours	30 jours
Demi-vie dans l'eau	20 à 80 heures	173 jours	< 2,5 jours	1 à 7 jours	47 minutes à 36,5 jours
Potentiel de contamination de l'eau souterraine	Modérée	Faible à modérée	Faible	Faible	Faible
Potentiel de bio accumulation	Faible	Faible	Élevée chez les poissons	Faible	Possible chez les poissons

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

Tableau 3.

Résumé des indicateurs de toxicité pour le Dichlorvos, le Malathion, la Perméthrine, le Propoxur et la Resméthrine

	Dichlorvos	Malathion	Perméthrine	Propoxur	Resméthrine
Classe chimique	Organophosphoré	Organophosphoré	Pyréthrianoïde de synthèse	Carbamate	Pyréthrianoïde de synthèse
Principal mécanisme de toxicité	Inhibition des cholinestérases (ChE)	Inhibition des cholinestérases (ChE)	Altération de la perméabilité ionique de la membrane axonale affectant la propagation de l'influx nerveux	Inhibition des cholinestérases (ChE)	Altération de la perméabilité ionique de la membrane axonale affectant la propagation de l'influx nerveux
Métabolites et/ou produits de dégradation	Dichloroacétaldéhyde et phosphate de diméthyle	Malaoxon (plus toxique que le produit mère)	Plusieurs dont le Cl <sub>2</sub> CA	2-isopropoxyphénol	Plusieurs dont le BFCA
DL <sub>50</sub> orale chez le rat (mg/kg)	17 à 80	2100 à 5700	500 à > 4000*	41 à 104	1244 à 4250*
DL <sub>50</sub> cutanée chez le rat (mg/kg)	70 à 250	> 2000	> 4000	> 2000 lapins	2500
CL <sub>50</sub> par inhalation chez le rat (mg/m <sup>3</sup> )	340 rats (4 heures)	> 5,2 (4 heures)	> 685 (3 heures) à > 12000 (1 heure)	> 500, 4 heures 1440, 1 heure	> 9500 (4 heures)
Classe de toxicité basée sur le classement de U.S. EPA	I	III	III	II	III
Classe d'irritation cutanée basée sur le classement de U.S. EPA	IV	IV	IV	IV	IV
Classe d'irritation oculaire basée sur le classement de U.S. EPA	III	III	IV	III	IV

	Dichlorvos	Malathion	Perméthrine	Propoxur	Resméthrine
Sensibilisateur cutané	non	Non	non	Non	non
Toxicité par inhalation lors d'études subchroniques chez le rat	NOEL (lapin) 250 µg/m <sup>3</sup> basé sur l'inhibition des pseudo-cholinestérases et des cholinestérases érythrocytaires	LOAEL** (systémique) 100 mg/m <sup>3</sup> Basée sur des lésions histopathologiques de la cavité nasale du larynx  LOAEL (cholinestérases) 100 mg/m <sup>3</sup> Inhibition des pseudo-cholinestérases et des cholinestérases érythrocytaires chez les femelles	À 500 mg/m <sup>3</sup> , des tremblements et des convulsions sont apparus la première semaine mais sont disparus la seconde	RAT : étude chronique de 2 ans NOEL 2,2 mg/m <sup>3</sup> LOEL 10,4 mg/m <sup>3</sup> (baisse de l'activité des ChE).	NOEL 100 mg/m <sup>3</sup> , LOEL 300 mg/m <sup>3</sup> avec effets mineurs sur quelques paramètres chimiques et signes d'irritation LOEL 100 mg/m <sup>3</sup> , changements dans le comportement, la chimie du sang et baisse de poids corporel chez la femelle
Oncogénicité	Rat : augmentation des cas de leucémie et augmentation non significative du nombre d'adénomes acineux pancréatiques  Souris : augmentation de cancer de l'estomac	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	Souris : augmentation significative des adénomes hépatocellulaires chez les mâles	Rat et souris : négatif
Mutagénicité	Mutagène pour les bactéries et les cellules de	Selon U.S. EPA, le malathion ne cause pas de dommage	Les études disponibles ont donné des résultats négatifs	La plupart des études disponibles ont donné des résultats négatifs	Les études disponibles ont donné des résultats négatifs

	Dichlorvos	Malathion	Perméthrine	Propoxur	Resméthrine
	mammifères	chromoso-mique, de mutation génique ni de synthèse non programmée de l'ADN			

	Dichlorvos	Malathion	Perméthrine	Propoxur	Resméthrine
Toxicité chronique par voie orale	<p>Chiens : NOEL*** 0,05 mg/kg/jour (baisse de l'activité des pseudo-cholinestérases et des cholinestérases érythrocytaires et du cerveau)</p> <p>Rats : NOEL 0,5/0,6 mg/kg/jour (males/femelles) (inhibition des pseudo-cholinestérases et des cholinestérases érythrocytaires)</p>	<p>Rat : NOAEL 2,4 mg/kg/jour LOAEL 29 mg/kg/jour (baisse de l'activité des pseudo-cholinestérases)</p> <p>Souris : NOAEL**** systémique 143/167 mg/kg/jour (mâle/femelle) et LOAEL 1476/1707 mg/kg/jour (diminution du poids corporel et de la consommation de nourriture, augmentation du poids du foie et de l'hypertrophie des cellules hépathiques)</p> <p>NOAEL (cholinestérases) 17,4/20,8 mg/kg/jour, LOAEL 143/167 mg/kg/jour (diminution des cholinestérases érythrocytaires et des pseudo-cholinestérases chez les deux sexes)</p> <p>Malaoxon : rat</p>	<p>Rat : NOEL 5 mg/kg/jour LOEL 25 mg/kg/jour (augmentation du poids du foie)</p> <p>Chien : NOEL 5 mg/kg/jour LOEL 100 mg/kg/jour (augmentation de la phosphatase alcaline et du poids du foie et gonflement hépatocellulaire)</p>	<p>Souris : NOEL 500 ppm (114,3 et 150,4 mg/kg/jour, mâles et femelles) LOEL 2000 ppm (augmentation du poids du foie, de l'incidence de nodules sur le foie des mâles, des taux de l'activité de l' amino-transférases, de l'incidence de nodules ovariens et de l'incidence de l'hyperplasie de la vessie)</p> <p>Rat : NOEL 200 ppm (42,03 et 56, 16 mg/kg/jour mâles et femelles) LOEL 1000 ppm (baisse de gain de poids, augmentation de l'incidence de l'hyperplasie urothéliale de la vessie)</p> <p>Chien : NOEL aucun LOEL 200 ppm (6,77 mg/kg/jour) niveaux élevés de cholestérol et augmentation de</p>	<p>Rat : pas de NOEL, LOEL 40 mg/kg/jour (plus faible dose testée, hypertrophie du foie et baisse du poids de la rate)</p> <p>Chien : NOEL 10 mg/kg/jour LOEL 30 mg/kg/jour (augmentation du poids du foie)</p>

	Dichlorvos	Malathion	Perméthrine	Propoxur	Resméthrine
		<p>NOAEL systémique : 1 mg/kg/jour LOAEL 57/68 mg/kg/jour (augmentation de la mortalité et changements microscopiques des tissus nasaux et de la cavité des tympans chez les femelles, augmentation de l'incidence de dépôts minéraux dans l'estomac chez les mâles)</p> <p>LOAEL cholinestérases 1 mg/kg/jour (inhibition des pseudo-cholinestérases après 6 mois de traitements)</p>		l'activité de la N-déméthylase	
Etudes de reproduction par voie orale	<p>Rat : parental NOEL pour toxicité maternelle 5 mg/kg/jour NOEL pour effet sur la reproduction 25 mg/kg/jour</p>	<p>Rat : parental : NOEL 394/451 mg/kg/jour (male/femelle), LOEL 611/703 mg/kg/jour (baisse de gain de poids)</p> <p>Rejets : NOEL 153 mg/kg/jour, LOEL 451</p>	<p>Rat : pas de NOEL, LOEL 25 mg/kg/jour (hypertrophie des hépatocytes centrilobulaires)</p>	<p>Rat : NOEL 45 mg/kg/jour LOEL 233 mg/kg/jour (baisse du nombre de sites d'implantation des embryons)</p> <p>Rat : NOEL aucun (2,25 mg/kg/jour : consommation de nourriture et de</p>	<p>Rat : pas de NOEL, LOEL 25 mg/kg/jour (augmentation des rejets mort-nés et baisse du poids de ces derniers lors du sevrage)</p>

	Dichlorvos	Malathion	Perméthrine	Propoxur	Resméthrine
		mg/kg/jour (baisse de gain de poids durant la lactation)		croissance chez les parents  Rejetons : LOEL 18 mg/kg/jour (baisse de la lactation, de la croissance et de la taille de la portée)	

	Dichlorvos	Malathion	Perméthrine	Propoxur	Resméthrine
Étude de toxicité sur le développement par voie orale	Rat : NOEL pour toxicité maternelle : 3 mg/kg/jour LEL pour toxicité maternelle : 21 mg/kg/jour NOEL pour effets sur le développement $\geq$ 21 mg/kg/jour	Rat : NOEL 400 mg/kg/jour, LOEL 800 mg/kg/jour pour les effets maternels (baisse de gain de poids corporel et de consommation de nourriture) NOEL 800 mg/kg/jour pour les effets sur le développement (plus haute dose testée)  Souris : NOEL 150 (plus haute dose testée)  Lapin : NOEL 25 mg/kg/jour, LOEL 50 mg/kg/jour pour les effets maternels (baisse de gain de poids corporel) et pour les effets sur le développement (augmentation du pourcentage moyen d'œufs fécondés non implantés)	Rat : NOEL 200 mg/kg/jour pour les effets maternels et sur le développement (plus haute dose testée)  Lapin : NOEL 400 mg/kg/jour pour les effets maternels et sur le développement (plus haute dose testée)	Rat : NOEL 3 mg/kg/jour LOEL 9 mg/kg/jour (toxicité maternelle mais pas le foetotoxicité d'embryotoxicité ou de tératogénicité)  Rat : rejets LOEL 5 mg/kg/jour (perte de poids à la naissance, retard du développement de certains réflexes, atteinte du système nerveux central)	Rat : NOEL 40 mg/kg/jour, LOEL 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) ; NOEL 80 mg/kg/jour pour les effets tératogènes (plus haute dose testée)  Lapin : NOEL 100 mg/kg/jour pour les effets maternels et sur le développement (plus haute dose testée)

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

\*\* LOAEL : Lowest observed adverse effect level

Avis/choix d'un adulticide/Virus du Nil Occidental

\*\*\* NOEL : No observed effect level

\*\*\*\* NOAEL : No observed adverse effect level

Tableau 4.

Valeurs de référence (doses de référence) pour l'évaluation de l'exposition humaine pour le Dichlorvos, le Malathion, la Perméthrine, le Propoxur et la Resméthrine.

	Dichlorvos*	Malathion*	Perméthrine*	Propoxur**	Resméthrine*
Effets critiques	Inhibition des ChE érythrocytaires et des pseudo-ChE chez le chien	Baisse de l'activité des cholinestérases érythrocytaires chez les humains	Augmentation du poids du foie chez le rat	Humain : symptômes cholinergiques légers et inhibition des ChE érythrocytaires	Toxicité de la reproduction chez le rat
NOEL	NOAEL 0,05 mg/kg/jour	0,2 mg/kg/jour	5 mg/kg/jour	Aucun	Aucun
LOEL	LOAEL 0,1 mg/kg/jour	0,3 mg/kg/jour	25 mg/kg/jour	LEL 0,15 mg/kg/jour	LEL 25 mg/kg/jour
Facteur d'incertitude sur la valeur du NOEL	100 sur le NOAEL	10	100	30 sur le LEL	1000 sur le LEL
Dose orale de référence	0,0005 mg/kg/jour	0,02 mg/kg/jour	0,05 mg/kg/jour	0,005 mg/kg/jour	0,03 mg/kg/jour
Niveau de confiance dans la valeur de la dose de référence	Moyen	Moyen	Élevé	Moyen	Élevé
Critères de qualité de l'eau potable (ug/L)	Non disponible	190***	20****	Non disponible	Non disponible

\* IRIS (Integrated Risk Information System. U.S. Environmental Protection Agency, Washington, D.C. (Delivery method CD-ROM), MICROMEDEX, Englewood, Colorado (Edition expires December 31, 2000).

\*\* U.S. Environmental Protection Agency, 1997. Re-registration Eligibility Decision (RED), PROPOXUR. Prevention, Pesticides and Toxic Substances (7508W), EPA738-R-97-009, August 1997.

\*\*\* 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.

\*\*\*\* OMS, 1994. Directives de qualité pour l'eau de boisson, Volume 1 : recommandations, deuxième édition, Genève, 202 pages.

Tableau 5.  
Indices de comparaison entre les aduIticides

	Dichlorvos	Malation	Perméthrine	Propoxur	Resméthrine
Inhibition des cholinestérasés	Oui	Oui	Non	Oui	Non
Classe de toxicité aiguë selon FIFRA	I	III	III	II	III
Cas documenté d'intoxication aiguë	Important	Important	Très faible	Modéré	Très faible
Potentiel de cancérogénicité	Possible	Évidence suggestive	Non	Probable	Non
Effet sur la reproduction et le développement	Non	Non	Faible possibilité d'effets embryotoxiques	Retard de développement de certains réflexes et atteinte du SNS chez les rats	Chez les rats, faible augmentation du nombre de rejets mort-nés
Potentiel de contamination de l'eau souterraine	Modéré	Faible à modéré	Faible	Faible	Faible
Demi-vie dans l'eau	20 – 80 jours	173 jours	< 2,5 jours	1 – 7 jours	47 minutes à 36,5 jours
Potentiel de bio-accumulation	Faible	Faible	Élevé chez le poisson	Faible	Possible chez le poisson
Toxicité chez les poissons (CL <sub>50</sub> truite arc-en-ciel µg/L)	100	2,8	0,62	3700	0,275
Toxicité pour les abeilles (DL <sub>50</sub> orale µg/abeille)	0,29	0,38	0,098	Très toxique (valeur non spécifiée)	0,069

## BIBLIOGRAPHIE

### MALATHION

International Program on Chemical Safety (IPCS), Joint FAO/WHO Meeting on Pesticides Residues. Pesticide Residues in Food – 1997, Evaluation 1997, Part II-Toxicological and Environmental, World Health Organisation, 1998, p. 189-219.

Ministère de l'environnement, Centre de toxicologie du Québec, Centre d'expertise en analyse environnementale du Québec, Répertoires des principaux pesticides utilisés au Québec, Les Publications du Québec (sous presse). 1999.

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.

U.S. Environmental Protection Agency, Office of prevention, pesticides and toxic substances, Malathion : Revision to the Preliminary Risk Assessment for the Reregistration eligibility Decision (RED) Document. Chemical No. 057701. Case No. 0248. Barcode D 265482. April 2000, 69 pages.

U.S. Environmental Protection Agency, Office of prevention, pesticides and Toxic Substances, Malathion : The Toxicology Chapter for the RED. Case No. 818961, Barcode D 265266, April 2000, 38 pages.

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

### PERMÉTHRINE

Extension Toxicology Network (Exttoxnet), Pesticides Information Profile on Permethrin. 1996.

International Agency for Research and Cancer (IARC), IARC Monographs on the Evaluation of the Carcinogenic Risk to Human. Occupational exposure in insecticide application, and some pesticides. Vol. 53: 329-349, Lyon, IARC, 1991.

International Program on Chemical Safety (IPCS), Environmental Health Criteria 94, Permethrin, World Health Organisation, 1990, 125 pages.

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.

U.S. Environmental Protection Agency, Integrated Risk information System (IRIS), Permethrin, Cincinnati: Office of Research and Development. 2000.

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

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

### RESMÉ THRINE

International Program on Chemical Safety (IPCS), Environmental Health Criteria 92, Resmethrins, World Health Organisation, Geneva, 1989, 79.pages.

Morbidity and Mortality Weekly Report (MMWR). Illnesses Associated with Use of Automatic Insecticide Dispenser Units. Selected States and United States, 1986-1999. MMWR. 49(22):492-495, 2000.

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.

U.S. Environmental Protection Agency, Integrated Risk information System (IRIS), Resmethrin, Cincinnati: Office of Research and Development. 2000.

U.S. Environmental Protection Agency. Pesticide Fact Sheet Number 193: Resmethrin. Office of Pesticides and Toxic Substances, Washington, DC. 1988, 2-4.

### DICHLORVOS

Extension Toxicology Network (Exttoxnet), Pesticide information Profile: Dichlorvos 1992, 9 pages.

Heitland GW (Ed): Reptext Database. Micromedex, Englewood, Colorado (Delivery Method CD-ROM), (Edition expires December 31, 2000).

HSDB: Hazardous substance Data Bank. National Library of Medicine. Bethesda, Maryland (Delivery Method CD-ROM), Micromedex, Englewood, Colorado (Edition expires

December 31, 2000).

Integrated Risk Information System (IRIS). U.S. Environmental Protection Agency, Washington, D.C. (Delivery Method CD-ROM) Micromedex, Englewood, Colorado (Edition expires December 31, 2000).

International Agency for Research on Cancer (IARC), Occupational exposures in insecticides application and some pesticides. IARC Monographs on the evaluation of carcinogenic risks to humans. Volume 53, World health Organization, 1991, p. 267-307.

North Carolina cooperative Extension Service. EPA proposes to cancel most uses of pesticide Dichlorvos, Pesticide Broadcast, Vol. 8, No. 6. 1995, p. 4-5.

Occupational Safety & Health Administration (OSHA), Occupational Safety and Health Guideline for Dichlorvos, 2000, 13 pages.

U.S. Environmental Protection Agency, Dichlorvos; Notice of preliminary determination to cancel certain registrations and draft notice of intent to cancel; Notice. Federal Register, Vol. 60, No 188, 28 September 1995, p. 500337-500377.

U.S. Environmental Protection Agency, EPA's Pesticide fact sheet database, Lewis Publishers Inc. 1992.

### PROPOXUR

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

Hayes, W.J. and Laws, E.R., 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), (Edition expires December 31, 2000).

HSDB : Hazardous Substance Data Bank. National Library of Medicine, Bethesda, Maryland (Delivery method CD-ROM), MICROMEDEX, Englewood, Colorado (Edition expires December 31, 2000).

IRIS : Integrated Risk Information System. U.S. Environmental Protection Agency,

Avis/choix d'un aduicticide/Virus du Nil Occidental

Washington, D.C. (Delivery method CD-ROM), MICROMEDEX, Englewood, Colorado (Edition expires December 31, 2000).

RTECS®. Registry of Toxic Effects of Chemical Substances. National Institute for Occupational Safety and Health, Cincinnati, Ohio (Delivery Method CD-ROM) Micromedex, Englewooe, Colorado (Edition expires December 31, 2000).

Avis/choix d'un aduaticide/Virus du Nil Occidental

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).

U.S. Environmental Protection Agency, 1997. Reregistration Eligibility Decision (RED), PROPOXUR. Prevention, Pesticides and Toxic Substances (7508W), EPA738-R-97-009, August 1997.