

ANNEXE A

**DONNÉES TOXICOLOGIQUES DU GLYPHOSATE,
DE L'HEXAZINONE ET DU TRICLOPYR**

GLYPHOSATE

Formulation	Nature et dose d'exposition	Absorption	Taux sanguin	Élimination-Métabolisme	Référence
Voie orale					
¹⁴ C-glyphosate	Administré à des rats Wistar EOPS (4 femelles et 8 mâles) par gavage sous forme de solution aqueuse à la dose de 6,7 mg/kg	L'absorption fut de 15% chez les mâles et de 14-35% chez les femelles		95% de la dose radioactive est excrétée dans les 48 h suivant l'administration (14% dans l'urine et 81% dans les fèces) chez les mâles. La rétention dans les tissus a été de 0,65% après 120 h et 0,5% de la dose a été excrétée dans l'air expiré. Chez les femelles, 35-40% de la dose a été excrétée dans l'urine après 48 h, 1% a été retrouvée dans les tissus après 120 h et 0,7% a été dans l'air expiré.	Doliner, 1991; Smith et Oehme, 1992
¹⁴ C-glyphosate	Doses de 5,7 à 8,8/kg administrées par voie orale à 7 lapins mâles de Nouvelle-Zélande			90% de la dose radioactive est excrétée en dedans de 5 jours (80% dans les fèces et 7-10% dans l'urine). Moins de 1% a été excrétée dans le CO ₂ expiré. Les concentrations de résidus dans les tissus ont été de 2.5% dans les intestins, 0,01-0,8% dans les muscles et de 0,04-0,18% dans le foie.	Doliner, 1991
¹⁴ C-glyphosate	Doses de 10 et 1000 mg/kg administrées à des rats Sprague-Dawley (3-5 rats/sexe/groupe)	L'absorption est plus faible à la dose orale la plus élevée. Selon la radioactivité mesurée dans le sang entier, l'absorption serait de 30,4% chez les mâles et de 35,4% chez les femelles.		Lors d'une exposition unique à 10 mg/kg le glyphosate est excrété principalement dans les fèces selon un modèle bi-phasique. La demi-vie d'excrétion est de 5,9-6,2 h pour la phase alpha et de 79-106 h pour la phase beta. Les pourcentages d'excrétion pour les mâles et les femelles étaient de 31,2 et 24,4 dans l'urine et de 68,1 et 75,1 dans les fèces. Lors d'exposition répétée à cette dose, les pourcentages d'excrétion ne varient pratiquement pas. À la dose de 1000 mg/kg, les demi-vies d'excrétion de la phase alpha restent les mêmes. Pour la phase beta, elles étaient de 181-337 h. Les pourcentages d'excrétion pour les mâles et les femelles étaient de 19,6 et de 15,5 dans l'urine et de 80 et 84 dans les fèces. À la dose de 10mg/kg, 0,2-0,6% de la dose fut retrouvée dans les tissus osseux. Aucun métabolite ne fut retrouvé dans les urines mais les fèces contenaient des traces (≤0,4%) de l'acide aminoéthylphosphonique (AMPA).	EPA, 1992
Voie intrapéritonéale					
Glyphosate	Administration par voie I.P. de 2,3 et 3,6 mg/kg à 9 rats mâles			Les pourcentages d'excrétion ont été de 74-78% dans l'urine en l'espace de 12 h, 6-14% dans les fèces et 0,8% dans l'air expiré. La rétention dans les tissus fut de 1% après 120 h.	Doliner, 1991
¹⁴ C-glyphosate	9 rats mâles et femelles Sprague-Dawley ont reçu une dose de 1150 mg/kg par voie I.P.	Le pic d'absorption apparait à 30 min suivi d'une baisse rapide des niveaux de glyphosate dans le plasma suivant un modèle unicompartmental.		La demi-vie d'élimination est approximativement d'une heure pour les 2 sexes.	EPA, 1992

Formulation	Nature et dose d'exposition	Absorption	Taux sanguin	Élimination-Métabolisme	Référence
Voie intrapéritonéale					
¹⁴ C-glyphosate	Dose de 10 mg/kg par injection I.P. à 3 rats Sprague-Dawley mâles et femelles			La valeur maximale dans les cellules de la moelle osseuse du fémur fut observée 30 min après le traitement et demeura à ce niveau pour une période de plus de 10 h. La demi-vie d'élimination dans la moelle osseuse fut de 7,6 h chez les mâles et de 4,2 h chez les femelles.	EPA, 1992
Voie cutanée					
Roundup contenant du glyphosate marqué au ¹⁴ C	Administré par application abdominale à des singes rhesus femelles (étude <i>in vivo</i>)	Absorption percutanée de 0,8 ± 0,6% pour la faible dose (25 µg/cm ²) et de 2,2 ± 0,8% pour la dose élevée (270 µg/cm ²)		Aucun résidu de ¹⁴ C ne fut trouvé dans les organes des singes euthanasiés 7 jours après l'application cutanée.	Wester <i>et al.</i> , 1991
Roundup contenant du glyphosate marqué au ¹⁴ C. Formulation non diluée avec de l'eau (1:20 et 1:32)	Étude <i>in vitro</i> de l'absorption percutanée avec de la peau humaine. Utilisation de plasma humain comme liquide récepteur (concentration de 0,5-1,54 µg/cm ²). Application topique (0,014-0,14 ml/cm ²).	Dans tous les cas, l'absorption percutanée <i>in vitro</i> était faible (≤ 2,2% de la dose appliquée)			Wester <i>et al.</i> , 1991

Formulation	Organisme	Nature et dose d'exposition	Effet	Commentaire	Référence
Toxicité orale aiguë					
Glyphosate	Rat mâle et femelle	Doses non spécifiées	DL ₅₀ = 4320-4900 mg/kg	Classé dans la catégorie III	USDA, 1984
Glyphosate technique	Rat Wistar	Gavage 5 rats/sexe/groupe	Modification gastro-intestinale chez les animaux morts ainsi qu'une pâleur du foie et des reins chez les animaux sacrifiés. Des réactions (piloérection et léthargie) ont parfois persisté jusqu'à 7 jours DL ₅₀ = 5600 mg/kg	Classé dans la catégorie IV	USDA, 1984; Doliner, 1991
Glyphosate	Rat	Doses non spécifiées	Effets toxiques ayant précédé la mort des animaux: <ul style="list-style-type: none"> . stress sévère . augmentation de la respiration . hyperthermie . mouvements convulsifs asphyxiques . rigidité DL ₅₀ = 4873 mg/kg	Classé dans la catégorie III	Bababunmi <i>et al</i> , 1978
Glyphosate	Souris	Doses non spécifiées	Mêmes effets toxiques que pour l'étude précédente DL ₅₀ = 1568 mg/kg	Classé dans la catégorie III	Bababunmi <i>et al</i> , 1978
Glyphosate	Lapin femelle	Doses non spécifiées 2 lapins/dose	Une ulcération et des hémorragies intestinales ont été observées DL ₅₀ = 3800 mg/kg	Classé dans la catégorie III	USDA, 1984; Doliner, 1991
Glyphosate	Chèvre	Doses non spécifiées	DL ₅₀ = 3500 mg/kg	Classé dans la catégorie III	Rowe <i>et al</i> , 1991 (dans Smith et Oehme, 1991)
Roundup	Rat	Doses non spécifiées	La gravité de l'irritation gastro-intestinale a augmenté avec la dose DL ₅₀ = 5400 mg/kg (4600-6200 mg/kg)	Classé dans la catégorie IV	USDA, 1984; Doliner, 1991
Roundup	Chèvre	Doses non spécifiées	DL ₅₀ = 3500 mg/kg	Classé dans la catégorie III	Rowe <i>et al</i> , 1981 (dans Smith et Oehme, 1991)
Toxicité intrapéritonéale aiguë					
Glyphosate	Rat	Doses non spécifiées	DL ₅₀ = 238 mg/kg		Bababunmi <i>et al</i> , 1978
Glyphosate	Souris	Doses non spécifiées	DL ₅₀ = 134 mg/kg		Bababunmi <i>et al</i> , 1978
Glyphosate dans une solution saline	Rat	Doses non spécifiées	DL ₅₀ = 281 mg/kg (mâles) 467 mg/kg (femelles)		Smith et Oehme, 1992

Formulation	Organisme	Nature et dose d'exposition	Effet	Commentaire	Référence
Toxicité intrapéritonéale aiguë (suite)					
Glyphosate dans une solution saline	Souris	Doses non spécifiées	DL ₅₀ = 545 mg/kg (mâles) 740 mg/kg (femelles)		Smith et Oehme, 1992
Glyphosate technique (10% dans de l'huile de maïs)	Rat	Doses non spécifiées	DL ₅₀ = 470 (410-540) mg/kg		EPA, 1993
Toxicité cutanée aiguë					
Glyphosate	Lapin	Une seule application sur la peau rasée, exposition de 24 h	DL ₅₀ > 7940 mg/kg (femelles) 5010 mg/kg (mâles)	Dose létale minimum Classé dans la catégorie III	EPA, 1993; USDA, 1984
Roundup	Rat	Doses non spécifiées	DL ₅₀ > 17000 mg/kg	Classé dans la catégorie III	Smith et Oehme, 1992
Roundup	Lapin	Une seule application sur la peau rasée, exposition de 24 h	DL ₅₀ > 7940 mg/kg	Dose létale minimale	USDA, 1984
Sel isopropylaminique de glyphosate	Lapin		DL ₅₀ > 5000 mg/kg		Branch, 1981 (dans Smith et Oehme, 1992)
Toxicité sous-cutanée aiguë					
Glyphosate dans une solution saline	Souris	Doses non spécifiées	DL ₅₀ = 6250 mg/kg (mâles) 7810 mg/kg (femelles)		Smith et Oehme, 1992
Glyphosate dans une solution saline	Rat	Doses non spécifiées	DL ₅₀ = 17500 mg/kg		Smith et Oehme, 1992
Glyphosate technique (10 et 20%) dans de l'huile de maïs	Rat	Doses non spécifiées	. Perte d'appétit . Réduction de l'activité . Aucun décès DL ₅₀ = 5010 mg/kg		EPA, 1993
Irritation de la peau et sensibilisation					
Glyphosate technique	Lapin de Nouvelle-Zélande	Appliqué sur la peau intacte ou érodée de 6 lapins pendant 24 h 5 ml d'une solution aqueuse à 25%	Pratiquement non irritant (érythème léger)	Classé dans la catégorie IV	Branch, 1981 (dans Smith et Oehme, 1992); Doliner, 1991
Roundup	Lapin de Nouvelle-Zélande	Appliquée sur la peau intacte ou érodée 0,5 ml/zone pendant 24 h	Irritation modérée à sévère. De l'érythème et de l'œdème ont été observées après 24 h. Les manifestations se sont aggravées après 72 h. La majorité des animaux sont revenus à la normale vers le 9 ^e jour. Un lapin n'était pas rétabli après 14 jours.	Les résultats suggèrent qu'un autre produit que le glyphosate aurait causé les irritations	Smith et Oehme, 1992; Doliner, 1991

Formulation	Organisme	Nature et dose d'exposition	Effet	Commentaire	Référence
Irritation de la peau et sensibilisation (suite)					
Glyphosate technique	Cobaye		Irritation modérée à sévère Les érythèmes, les oedèmes et les nécroses sont apparus à la 6 ^e exposition	Laisse supposer un potentiel d'irritation cumulatif	Monsanto, 1983a (dans EPA, 1992)
Glyphosate technique	Humain (divers âges)	Dilué à 1/45 sur la peau, 3 fois/semaine (15 applications)	Pas d'irritation primaire observée		Doliner, 1991
Glyphosate et Roundup	Cobaye	Test de sensibilisation (0,2ml), 6 h/jour, 3 jours/semaine, pendant 3 semaines	Pas d'évidence de sensibilisation cutanée		Auletta, 1983 (dans Smith et Oehme, 1992)
Roundup	Humain	Test de sensibilisation + doses non spécifiées	Pas d'évidence de sensibilisation	50 sujets	USDA, 1984
Roundup	Humain	Test cutané (patch test) 1 application Doses non spécifiées	Aucune modification visible de la peau	50 sujets	USDA, 1984
Roundup	Humain	Test cutané (patch test) 2-15 applications Doses non spécifiées	Aucune modification visible de la peau	50 sujets	USDA, 1984
Roundup	Humain (24 volontaires)	Une application (0,1 ml) sur la peau intacte ou érodée pendant 24 h	L'herbicide n'est pas plus irritant qu'un nettoyeur tout usage, un shampoing pour bébé ou un détergent à lave-vaisselle. Sur la peau érodée, l'incidence d'érythème était légèrement plus élevée après 24 h mais non après 48 h de l'exposition.		Maibach, 1986
Roundup	Humain (15 sujets)	Étude de photoirritation Le composé non dilué fut appliqué sur la peau pendant 24 h. Les zones traitées furent irradiées avec des ultraviolets (UVA et UVB)	Pas de potentiel de photoirritation		Maibach, 1986

Formulation	Orgattisme	Nature et dose d'exposition	Effet	Commentaire	Référence
Irritation de la peau et sensibilisation (suite)					
Roundup	Humain (24 sujets adultes)	Étude de photosensibilisation. Des pièces de fibres sans texture contenant 0,2 ml de Roundup ont été fixées sur l'avant-bras ou le dos des sujets pendant 24 h trois fois par semaine, pendant 3 semaines	Pas de potentiel de photosensibilisation		Maibach, 1986
Roundup	Humain (23 volontaires)	Application du produit 5 jours/semaine, pendant 21 jours	Les résultats de cette étude indiquent que le Roundup et un shampoing pour bébé sont moins irritants que des nettoyeurs tout usage ou un liquide à lave-vaisselle		Maibach, 1986
Roundup	Humain (204 volontaires adultes)	Étude de sensibilisation (test de Draize modifié). Des pièces humidifiées avec 0,2 ml de Roundup ont été appliquées sur les avant-bras ou le dos pendant 48-72 h, 13 fois/semaine, pendant 3 semaines	Aucun des volontaires n'a manifesté de signe de sensibilisation cutanée		Maibach, 1986
Irritation des yeux					
Glyphosate technique	Lapin	Une application sur l'oeil (non dilué ou dans une solution aqueuse à 5%)	Légèrement irritant. Score de 6,9 sur une échelle de 110 (test de Draize)	Classé dans la catégorie III	USDA, 1984
Glyphosate	Lapin	0,1 ml d'une solution aqueuse à 25% instillée dans l'oeil chez 9 lapins. Trois des yeux traités ont été lavés à l'eau 20 secondes après le traitement	Irritant oculaire très léger (oeil non lavé). Le lavage à l'eau n'améliore pas l'état de l'animal. Après 7 jours, le rétablissement était total dans tous les cas.		Doliner, 1991
Glyphosate technique	Non spécifié	Poudre finement moulue que l'on a ensuite lavée avec une solution saline	Irritation très légère après une heure. Le rétablissement était total après 72 h		Doliner, 1991

Formulation	Organisme	Nature et dose d'exposition	Effet	Commentaire	Référence
Irritation des yeux (suite)					
Roundup	Lapin	Une application sur l'oeil (non dilué ou dans une solution aqueuse à 5%)	Modérément irritant Score de 18,4 sur une échelle de 110 (test de Draize)		USDA, 1984
Roundup	Lapin	Non dilué ou dilué à la concentration d'utilisation sur le terrain	Faiblement irritant avec ou sans lavage oculaire		Doliner, 1991
Inhalation					
Roundup (aérosol)	Rat (8 groupes de 5 M et 5 F) plus 3 groupes contrôle	1,10; 1,99; 2,39; 2,46; 2,56; 2,96 et 3,42 mg/l (équivalent à 0; 0,45; 0,82; 0,98; 1,00; 1,05; 1,21 et 1,40 mg/l de glyphosate Exposition de 4 h	<ul style="list-style-type: none"> . Des décès sont survenus en dedans de trois jours suivant l'exposition dans les 5 groupes ayant les expositions les plus élevées. . Aucun décès à la plus faible concentration. . Des difficultés respiratoires de la chromorhinorrhée, de l'œdème des conjonctives ou de la congestion des yeux, de l'hypoactivité et de la piloérection furent observés immédiatement après l'exposition. . Certains signes de toxicité ont persisté jusqu'à 4 jours après l'exposition. LC ₅₀ = 3,18 mg/l	Classé dans la catégorie III	Monsanto, 1983b
Roundup	Rat	Exposition de 4 h (12,2 mg/l d'air)	Les rats ont survécu et aucune réaction anormale ne fut observée. Aucune pathologie grossière ne fut observée chez les animaux sacrifiés et autopsiés 10 jours après l'exposition.		WSCA, 1983

Formulation	Organisme	Nature et dose d'exposition	Effet	Commentaire	Référence
Toxicité orale subchronique					
Glyphosate technique	Souris CD-1 COBS	15 souris/sexe/dose Concentrations de 0; 5000; 10000 ou 50000 ppm pendant 3 mois	Diminution du poids à 50000 ppm NOEL = 10000 ppm (équivalent de 2305 mg/kg/jour)	L'examen histopathologique a été limité à 10 souris/sexe pour les doses de 0 et 50000 ppm. Il n'y a pas eu de vérification portant sur les paramètres de chimie clinique, d'hématologie ou de l'analyse d'urine.	USDA, 1988
Glyphosate technique	Rat Charles River	15 rats/sexe/dose Concentrations de 0; 200; 600 ou 2000 ppm pendant 13 semaines	Pas d'effet nocif observé en ce qui a trait au poids corporel, aux paramètres d'hématologie et de chimie clinique, au poids des organes à l'examen histopathologique aux réactions comportementales, à la mortalité ou de l'analyse d'urine. NOEL > 2000 ppm (équivalent de 100 mg/kg/jour)		USDA, 1984; Doliner, 1991
Glyphosate technique	Rat Sprague- Dawley	Ajouté à la diète à des doses de 1000; 5000 et 20000 ppm pendant 90 jours	Aucun cas de mortalité ni d'effets aduerses reliés au traitement n'ont été observés pour les paramètres suivants: poids corporel, consommation de nourriture et signes cliniques. Une faible augmentation des lymphocytes aux faibles et moyennes doses ainsi que des leucocytes aux doses moyennes chez les mâles fut observée. Les changements observés se situaient dans la zone de normalité lorsque comparés avec le groupe contrôle. Aucun niveau d'effet ou de dose maximale tolérée ne fut déterminée pour cette étude.		EPA, 1992
Glyphosate	Rat	Ajouté à la nourriture aux doses de 0; 200; 2000; 5000 ou 12500 ppm (0; 13,5; 135; 340 ou 820 mg/ kg/jour) pendant 90 jours	Augmentation du poids relatif et absolu des poumons NOEL = 2000 ppm (équivalent à 135 mg/kg/jour)		USDA, 1988
Glyphosate technique	Chien Beagle	4 chiens/sexe/dose Concentrations de 0; 200; 600 ou 2000 ppm pendant 90 jours	Pas d'effet nocif observé en ce qui a trait au poids corporel, aux paramètres d'hématologie et de chimie clinique, au poids des organes, à l'examen histopathologique, aux réactions comportementales, à la mortalité ou de l'analyse d'urine. NOEL > 2000 ppm (équivalent de 50 mg/kg/jour)		USDA, 1984; Doliner, 1991
Glyphosate technique	Chien Beagle	6 chiens/sexe/dose Concentrations de 0; 20; 100 ou 500 mg/ kg/jour pendant 1 an	Pas de cas de mortalité ni de manifestation clinique de toxicité. Une dégénérescence des tubules rénaux, dont la signification clinique est discutable, a été observée dans tous les groupes. Une augmentation de l'incidence de nodules lymphoïdes dans l'épididyme fut notée pour la dose de 500 mg/kg/jour. NOAEL = 100 mg/kg		Doliner, 1991; Reyna, 1985 (dans Smith et Oehme, 1992)

Formulation	Organisme	Nature et dose d'exposition	Effet	Commentaire	Référence
Toxicité cutanée subaiguë					
Glyphosate technique	Lapin de Nouvelle-Zélande	5 lapins/sexe exposés à 0; 100; 1000 ou 5000 mg/kg/jour (6 h/jour, 5 fois/semaine pendant 3 semaines)	Pas d'effet observé sauf une légère irritation cutanée à 5000 mg/kg/jour NOEL = 5000 mg/kg/jour		Doliner, 1991; USDA, 1988
Roundup	Lapin de Nouvelle-Zélande	10 lapins/sexe exposés à 0; 76 et 114 mg/kg/jour (6 h/jour, 5 fois/semaine pendant 3 semaines)	Un épaissement cutané et un érythème léger à modéré ont été observés dans tous les groupes au cours des semaines 2 et 3. Les réactions étaient plus marquées lorsque la peau était érodée. Un rétablissement complet s'est produit dans les 4 semaines après la fin de l'exposition. Pas d'évidence de toxicité systémique. NOEL > 114 mg/kg/jour		Doliner, 1991; Killeen, 1975
Toxicité subaiguë par inhalation					
Roundup (solution aqueuse à 33 1/3%)	Rat Sprague-Dawley	3 groupes de 30 rats (15 F, 15 M) exposés à 0,05; 0,16 ou 0,36 mg/l d'air (6 h/jour, 5 jours/semaine pour un total de 22 jours)	On n'a pas observé de signe de toxicité au cours de l'exposition. Pas de cas de mortalité ni de manifestation clinique. L'examen microscopique montrait des problèmes d'irritation au niveau des poumons (infiltration), du nez (inflammation) et de la trachée (infiltration) chez les rats femelles exposées à 0,36 mg/l. Les constatations faites lors de la nécropsie et de l'examen histopathologique n'ont pas révélé de différence entre les témoins et les sujets traités. NOEL > 0,36 mg/l		Monsanto, 1983c

Formulation	Organisme	Nature et dose d'exposition	Effet	Commentaire	Référence
Toxicité orale chronique et cancérogénicité					
Glyphosate (98,7%)	Rat Sprague-Dawley	50 rats/sexe/dose exposés par voie alimentaire à des concentrations de 0; 3,0; 10,3; ou 31,5 mg/kg/jour pour les mâles et de 0; 3,4; 11,2 ou 34 mg/kg/jour pour les femelles pendant 26 mois	Aucune différence significative n'a été observée entre le groupe exposé et le groupe contrôle et ce à toutes les doses. L'incidence des tumeurs interstitielles du testicule n'était pas liée à la dose et il est peu probable qu'elle soit liée au traitement. La possibilité d'un lien entre le traitement et l'apparition des tumeurs à cellules C de la thyroïde chez les groupes témoins et exposés à été écartée. NOEL = 31 mg/kg/jour	L'EPA n'a pas retenu cette étude en tant qu'étude d'oncogénicité car la dose maximale tolérée n'avait pas été atteinte. L'agence a demandé à la compagnie Monsanto de la reprendre. L'EPA a cependant considéré cette étude valable pour l'évaluation de la toxicité chronique.	Doliner, 1991; EPA, 1992; Lankas, 1981 (dans Smith et Oehme, 1992)
Glyphosate technique	Rat Sprague-Dawley	60 rats/sexe/groupe exposés par voies alimentaires à des concentrations de 2000; 8000 et 20000 ppm (0; 100; 400 et 1000 mg/kg/jour) pendant 24 mois	Une diminution significative des gains de poids corporel fut observée chez les femelles entre le 51 ^e jour et le 20 ^e mois. Aux plus faibles doses, aucune différence significative importante n'a été observée entre les groupes exposés et le groupe contrôle mis à part une très légère irritation de l'estomac chez les femelles à 20000 ppm. À la plus forte dose, on a observé une diminution du poids corporel et du gain pondéral chez les femelles, une diminution du pH urinaire et une augmentation de l'incidence des cataractes et des effets testiculaires chez les rats mâles vieillissants, ainsi qu'une augmentation de l'irritation de l'estomac chez les 2 sexes. Cette étude n'a indiqué aucune activité tumorigène liée à l'exposition au glyphosate. NOAEL = 8000 ppm (équivalent de 362 mg/kg/jour)		Doliner, 1991; Stout et Ruecker, 1990 (dans EPA, 1992)
Glyphosate	Souris Charles-River (CD-1 COBS)	50 souris/sexe/dose exposés par voie alimentaire à des concentrations de 0; 1000; 5000 ou 30000 ppm	Pas d'effet observé quant à la mortalité, la consommation d'eau, au poids des organes ou à l'examen anatomopathologique. À 30000 ppm, une réduction des poids corporels chez les 2 sexes et de la numérotation des leucocytes chez les mâles (à 12 mois seulement) a été observée. L'examen histopathologique montra une légère augmentation de l'incidence de la nécrose hépatique chez les mâles à 30000 ppm. Les autres changements non néoplasiques observés à fortes doses incluaient une hypertrophie centrolobulaire ainsi qu'une néphrite interstitielle (mâles) et une basophilie et hypertrophie des cellules épithéliales des tubules proximaux (femelles). NOEL = 5000 ppm (714 mg/kg/jour)	L'EPA a recommandé de reprendre cette étude d'oncogénicité avec un plus grand nombre de souris mais l'a acceptée comme étude de toxicité chronique. Rien n'a indiqué que le produit était tumorigène.	EPA, 1992; Doliner, 1991
Glyptosate	Chien Beagle	Administration orale dans des capsules de gélatine de 20; 100 ou 500 mg/kg/jour de glyphosate (6 chiens/sexe/dose) pendant 1 an	Une légère diminution des concentrations du sodium et du potassium sérique chez les mâles à 100 et 500 mg/kg, et chez les femelles à 500 mg/kg fut observée au 3 ^e mois. La diminution apparente des poids absolus et relatifs des glandes pituitaires aux doses moyennes et élevées n'était pas corrélée avec aucun effet histopathologique. NOEL > 500 mg/kg/jour		Monsanto, 1985 (dans EPA, 1992)

Formulation	Organisme	Nature et dose d'exposition	Effet	Commentaire	Référence
Tératogénicité					
Glyphosate	Rat Charles-River	25 rates/niveau de dose exposées par gavage à 300; 1000 ou 3500 mg/kg/jour entre les jours 6 à 19 de la gestation	Des nonossifications du sternum ont été observées chez les foetus dont la mère avait reçu une dose de 3500 mg/kg/jour. Cette dose était toxique pour la mère (déficit en gain de poids, apparence physique altérée et mortalité durant le traitement pour 6 femelles). NOEL = 1000 mg/kg/jour pour effets foetotoxiques 1000 mg/kg/jour pour toxicité maternelle		Doliner, 1991; Monsanto, 1980 (dans EPA, 1992)
Glyphosate	Lapin Dutch Belted (femelles)	Exposées par gavage à 0; 75; 175 ou 350 mg/kg/jour au cours des jours 7 à 27 de la gestation	Signes cliniques de toxicité et réduction passagère du poids corporel chez les mères à 175 et 350 mg/kg/jour au cours de la période d'exposition. Les malformations observées n'étaient pas liées à la dose et leur nombre n'excédait pas les valeurs pour les témoins. Le glyphosate ne s'est pas révélé tératogène. NOEL pour effets foetotoxiques = 350 mg/kg/jour NOEL pour toxicité maternelle = 175 mg/kg/jour		Doliner, 1991; Monsanto, 1980 (dans EPA, 1992)
Reproduction					
Glyphosate	Rat Sprague-Dawley CD	Étude sur 3 générations (2 portées par génération) Exposition par voie alimentaire à des concentrations de 0,3; 10 ou 30 mg/kg/jour	Pas d'effet biologiquement important chez les parents. On a observé une dilatation accrue des tubules rénaux chez les petits de la génération F _{3b} lorsque les mères recevaient des doses de 30 mg/kg/jour. Aucun effet sur la fertilité n'a été observé. NOEL = 10 mg/kg/jour		Doliner, 1991; Bio/dynamics, 1981 (dans EPA, 1992)
Glyphosate	Rat Charles River SC-CD	Étude répétée sur deux générations. Exposition par voie alimentaire à des concentrations de 0; 100; 500 et 1500 mg/kg/jour	Manifestation clinique de toxicité, diminution de poids des adultes et des petits à 1500 mg/kg/jour dans les 2 générations et réduction du poids maternel chez les femelles F ₁ et les petits F _{2a} à 500 mg/kg/jour. Contrairement à l'étude précédente, il n'y a pas eu d'atteinte rénale liée au traitement et décelable à l'examen histopathologique. NOEL = 100 mg/kg/jour (Doliner) NOAEL = 500 mg/kg/jour (EPA)		Doliner, 1991; Reyna, 1990 (dans EPA, 1992); EPA, 1993

Formulation	Organisme	Nature et dose d'exposition	Activation métabolique		Résultat	Commentaire	Référence
			Avec	Sans			
Mutation génique (<i>in vitro</i>)							
Glyphosate	Saccharomyces cerevisiae (levure)	Introduction de mutation réverse			-		EPA, 1992
Glyphosate 98,4%	<u>Samonella Typhimurium</u> Souches: TA98; TA100; TA1535; TA1537	Concentration: 0,1-1000 µg/Petri Induction de mutation réverse	*	*	-		Kier, 1978 (dans Smith et Oehme, 1992)
Glyphosate 98,4%	Cellules CHO	Induction de mutation ponctuelle directe au locus HGPRT Concentration = 2-25 mg/ml; 0-20 mg/ml	*	*	-		Monsanto, 1983d (dans EPA, 1992); Smith et Oehme, 1992
Glyphosate	<u>Salmonella typhimurium</u> Souches: TA98; TA100; TA1535; TA1537	Concentration: 10-5000 µg/Petri (dans l'eau distillée) Induction de mutation réverse	*	*	-		
Glyphosate 98,4%	Escheridia coli Souche WP ₂ hcr	Concentration: 10-5000 µg/Petri (dans l'eau distillée)	*	*	-		Shirasu <i>et al.</i> , 1978 (dans Smith et Oehme, 1992)
Modification chromosomique (<i>in vitro</i>)							
Glyphosate	Cellule de la moelle osseuse de rats Sprague-Dawley	Injection intrapéritonéale d'une dose unique de 1000 mg/kg			-	Selon l'étude le glyphosate n'est pas un clastogène. Étude non adéquate pour l'évaluation de la sytogénicité selon EPA.	Monsanto, 1983d (dans EPA, 1992)
Glyphosate 98,7%	Cellule de la moelle osseuse de rats	Concentration: 200-1000 mg/kg (intrapéritonéale)			-		Smith et Oehme, 1992
Dommmage à l'ADN							
Glyphosate 98,7%	Souris mâle CD-1	Test de litalité dominante 0; 200; 800 ou 2000 mg/kg par voie orale			-	<i>In vivo</i>	Monsanto, 1983d (dans EPA, 1992); Doliner, 1991
Glyphosate 98,4%	<u>Bacillus subtilis</u> Souches: H17 et M45	Test de réparation de l'ADN Concentration: 20-2000 µg/Petri		*	-	<i>In vitro</i>	Monsanto, 1983d (dans EPA, 1992); Shirasu, 1978 (dans Smith et Oehme, 1992)
Glyphosate 98,4%	Hépatocyte de rat	Mesure de la synthèse non programmée d'ADN Concentration: 0,0125-125 µg/ml			-	<i>In vitro</i>	Monsanto, 1983d (dans EPA, 1992); William, 1983 (dans Smith et Oehme, 1992)
Roundup	Lymphocyte humain	Étude de génotoxicité (échange de chromatides soeurs)			+	Faiblement génotoxique à des doses variant de 0,25-25 mg/ml <i>In vitro</i>	Vigfusson et Vyse, 1980

HEXAZINONE

Formulation	Nature et dose d'exposition	Absorption	Taux sanguin	Élimination-Métabolisme	Référence
Voie orale					
¹⁴ C-hexazinone	3 groupes d'exposition chez des rats CD: 1) 14 mg/kg de ¹⁴ C-hexazinone 2) 100 ppm d'hexazinone dans la diète pendant 3 semaines suivi d'une intubation gastrique de 14 mg/kg de ¹⁴ C-hexazinone 3) 1000 mg/kg de ¹⁴ C-hexazinone			97% de la dose radioactive est excrétée dans l'urine (77%) et les fèces (20%) pendant une période de 3 à 6 jours. L'hexazinone est métabolisé principalement par hydroxylation et déméthylation entraînant 8 métabolites majeurs. Étude révisée et acceptée par U.S. EPA	EPA's pesticide fact sheet database, 1992c; Rapisarda, 1982 (dans U.S. EPA, 1987b); U.S. EPA, 1988b
¹⁴ C-hexazinone	2500 ppm d'hexazinone non radioactif dans la diète des rats pendant 17 jours suivi de l'administration de ¹⁴ C-hexazinone			On trouve après 3 jours, 93% de la dose radioactive dans l'urine et les fèces. L'hexazinone est absent dans l'urine. Les métabolites de l'hexazinone sont principalement des composés libres, les 2 plus importants sont les métabolites A et B et en moindre importance le métabolite C. Les métabolites D et F sont mineurs dans les urines.	Reiser <i>et al</i> , 1983
¹⁴ C-hexazinone	2500 ppm d'hexazinone (125 mg/kg) non radioactif dans la diète des rats Charles River-CD pendant 17 jours, suivi de l'intubation intragastrique de 18,3 mg de ¹⁴ C-hexazinone	L'hexazinone est rapidement absorbé		On trouve après 72 h, 93,3% de la dose radioactive dans l'urine (61%), les fèces (32%), le tube gastro-intestinal (0,06%) et l'air expiré (0,08%). Il n'y a pas de radioactivité dans les tissus. La majorité de la radioactivité est éliminée après 24 h dans l'urine (57%) et les fèces (23%). Moins de 1% d'hexazinone se trouve dans les fèces et l'urine, les principaux métabolites sont les métabolites A et C. L'ordre d'importance des autres métabolites est différent selon les milieux: Urine: B > D > F > G Fèces: E > F > G > B > D	Rhodes et Jewell, 1980
Hexazinone technique pur à 99%	0,5 mg (0,006 mg/kg)			L'hexazinone est en grande partie métabolisé et excrété principalement sous la forme des métabolites A, B et C. Après 25 h et 94 h, on trouve respectivement dans l'urine 11% et 19,4% de la dose d'exposition. La répartition des produits est: 25 h: hexazinone 0,1%; A, 1,2%; B, 3,8%; C, 5,8% 94 h: hexazinone 0,1%; A, 1,2%; B, 8,6%; C, 9,4%	Samuel <i>et al</i> , 1991
Hexazinone technique pur à 99%	1,0 mg (0,012 mg/kg)			L'hexazinone est en grande partie métabolisé et excrété principalement sous la forme des métabolites A, B et C. Après 25 h et 94 h, on trouve respectivement dans l'urine 11,8% et 17,8% de la dose d'exposition. La répartition des produits est: 25 h: hexazinone 0; A, 3,1%; B, 5,3%; C, 3,4% 94 h: hexazinone 0; A, 3,1%; B, 9,3%; C, 5,5%	Samuel <i>et al</i> , 1991

Formulation	Organisme	Nature et dose d'exposition	Effet	Commentaire	Référence
Toxicité orale aiguë					
Hexazinone technique pur à plus de 98%, en suspension à 10-15% dans le mélange acétone/huile de maïs (15/85)	Rat Crl-CD mâle	Gavage de 1200; 1400; 1600 ou 2000 mg/kg 10/groupe	Les effets observés immédiatement et 48 h après le traitement sont: léthargie, ataxie, salivation, affaissement, mouvements de mastication et fourrure ébouriffée. Des convulsions cloniques sont observées chez les mourants. Tous les décès surviennent dans les 2 jours suivant le traitement. DL ₅₀ : 1690 mg/kg	Classé dans la catégorie III Étude révisée et acceptée par U.S. EPA	EPA's pesticide fact sheet database, 1992c; Kennedy, 1984b; U.S. EPA, 1988b
Hexazinone technique pur à plus de 98%	Cobaye Hartley mâle	700; 850; 900 ou 1000 mg/kg 10/groupe	Les effets toxiques sont les mêmes que ceux observés chez les rats. DL ₅₀ : 860 mg/kg	Classé dans la catégorie III	Kennedy, 1984b
Hexazinone technique pur à 95,8%	Chien Beagle mâle	2250 ou 3400 mg/kg d'hexazinone administré dans des capsules de gélatine et 1000 mg/kg par intubation intragastrique dans une suspension aqueuse à 15% 1/groupe	Aux taux de 1000 mg/kg, les effets observés, 10 à 20 min après le traitement sont: vomissement, tremblement, salivation et respiration rapide. Le lendemain du traitement, le seul effet noté est la présence de diarrhée. Le chien a survécu sans séquelle. Les effets notés aux taux supérieurs sont plus prononcés et sont accompagnés de larmolements. Les chiens ont survécu aux taux élevés sans signes apparents après 15 jours. DL ₅₀ > 3400 mg/kg	Classé dans la catégorie III	Kennedy, 1984b
Hexazinone technique	Rat Sprague-Dawley	250; 750; 1000 et 1500 mg/kg (mâle et femelle) 10/sexe/groupe	DL ₅₀ : 1200 mg/kg (mâle et femelle)	Classé dans la catégorie III	Du Pont Canada Inc., 1991 (communication personnelle)
Hexazinone (solution à 25%)	Rat Crl-CD, mâle	Doses non spécifiées 10/groupe	Ne supporte aucun effet toxique relié au traitement DL ₅₀ : 7080 mg/kg	Classé dans la catégorie IV	Schneider et Kaplan, 1983 (dans USDA, 1984)
Hexazinone (Velpar®) (solution à 25%)	Rat Crl-CD, mâle	6000 à 9000 ppm 10/groupe	Les signes observés sont: diminution du poids corporel, faiblesse, yeux mi-clos, périnée humide et coloré, face colorée, respiration laborieuse, ataxie et convulsions. DL ₅₀ : 6887 mg/kg	Classé dans la catégorie IV	Schneider et Kaplan, 1983 (dans USDA, 1984); MSDS, 1992
Hexazinone en granules (10%) en suspension dans l'huile de maïs	Rat mâle	Doses non spécifiées 10/groupe	Pas de changements pathologiques, pas de mortalité, mais seulement une légère diminution du poids corporel sont notés. DL ₅₀ > 7500 mg/kg	Classé dans la catégorie IV	Schneider et Kaplan, 1983 (dans USDA, 1984)
Métabolite A	Rat Sprague-Dawley mâle	1500; 2250 et 4686 mg/kg 1/groupe	Les effets observés se sont produits le lendemain du traitement seulement; perte de poids corporel aux taux de 2250 et 4686 mg/kg, diarrhée aux taux de 2250 mg/kg et périnée humide aux taux de 4686 mg/kg DL ₅₀ > 4686 mg/kg	Classé dans la catégorie III	Du Pont Canada Inc., 1991 (communication personnelle); Schneider et Kaplan, 1983 (dans USDA, 1984)

Formulation	Organisme	Nature et dose d'exposition	Effet	Commentaire	Référence
Toxicité orale aiguë (suite)					
Métabolite B	Rat Sprague-Dawley mâle	1500; 2250 et 5000 mg/kg 1/groupe	Perte de poids corporel est noté pendant les 2 jours qui ont suivi le traitement. Légère coloration du périnée est notée du 2 ^e au 4 ^e jour au taux de 5000 mg/kg DL ₅₀ > 5000 mg/kg	Classé dans la catégorie IV	Du Pont Canada Inc., 1991 (communication personnelle); Schneider et Kaplan, 1983 (dans USDA, 1984)
Métabolite C	Rat Sprague-Dawley mâle	1000; 1500; 2250; 3400; 5000 et 7500 mg/kg 1/groupe	Perte de poids corporel est notée de façon sporadique dans les groupes de rats. Le lendemain du traitement on note une congestion au taux de 2250 mg/kg et la présence d'un périnée humide au taux de 5000 mg/kg. DL ₅₀ > 7500 mg/kg	Classé dans la catégorie IV	Du Pont Canada Inc., 1991 (communication personnelle); Schneider et Kaplan, 1983 (dans USDA, 1984)
Métabolite D	Rat Sprague-Dawley mâle	670; 2250; 3400; 5000 et 7500 mg/kg 1/groupe	Perte de poids corporel du 1 ^{er} au 3 ^e jour après le traitement et une chromodacryorrhée au taux de 2250 mg/kg. Les signes observés sont: augmentation de la respiration et congestion aux taux supérieurs à 3400 mg/kg; fasciculations aux taux supérieurs à 5000 mg/kg; museau coloré et périnée humide et coloré au taux de 7000 mg/kg. DL ₅₀ > 7500 mg/kg	Classé dans la catégorie IV	Du Pont Canada Inc., 1991 (communication personnelle); Schneider et Kaplan, 1983 (dans USDA, 1984)
Métabolite E	Rat Sprague-Dawley mâle	5000 et 7500 mg/kg 1/groupe	Les effets observés sont: perte de poids corporel, périnée humide et coloré, salivation, diarrhée, respiration rapide et chromodacryorrhée. DL ₅₀ > 7500 mg/kg	Classé dans la catégorie IV	Du Pont Canada Inc., 1991 (communication personnelle); Schneider et Kaplan, 1983 (dans USDA, 1984)
Toxicité cutanée aiguë et irritation					
Hexazinone technique pur à 93% en suspension aqueuse à 24%	Lapin mâle	5278 mg/kg appliqué sur le tronc rasé de 3 lapins pendant 24 h (correspondant à 10% de l'aire de la surface corporelle totale)	Des signes transitoires d'irritation cutanée sont notés. Un lapin sur 3 présente un érythème peu sévère immédiatement après le contact pour disparaître au cours des 24 h après le rinçage. Tout est normal pendant les 14 jours d'observation suivant le traitement. DL ₅₀ > 5278 mg/kg	Classé dans la catégorie IV Étude révisée et acceptée par U.S. EPA	EPA's pesticide fact sheet database, 1992c; Kennedy, 1984b; U.S. EPA, 1988b
Hexazinone technique pur à plus de 98% en suspension dans l'eau	Cobaye Hartley	0,05 ml d'une suspension de 25 ou 50% est appliquée sur des surfaces séparées sur la peau rasée pendant 24 h et 48 h	Pas d'irritation cutanée	Classé dans la catégorie IV	EPA's pesticide fact sheet database, 1992c; Kennedy 1984b
Hexazinone (solution à 25%)	Lapin mâle	2250; 3400; 5000 ou 7500 mg/kg est appliqué sur la peau intacte pendant 24 h 1/groupe De plus, un groupe de 5 lapins à 7500 mg/kg	Pas de mortalité ou d'effets nocifs de mentionnés DL ₅₀ > 7500 mg/kg	Classé dans la catégorie IV	Schneider et Kaplan, 1983 (dans USDA, 1984)

Formulation	Organisme	Nature et dose d'exposition	Effet	Commentaire	Référence
Toxicité cutanée aiguë et irritation (suite)					
Hexazinone (solution à 25%)	Lapin de Nouvelle-Zélande mâle	0,5 g pendant 24 h sur l'épiderme intacte (à 2 endroits) et sur un épiderme scarifié (à 2 endroits). 6/groupe	Pas d'irritation primaire de la peau, l'index Draize se situe entre 0 et 0,70.		Schneider et Kaplan, 1983 (dans USDA, 1984)
Hexazinone technique	Lapin	0,5 g pendant 24 h sur l'épiderme intacte (à 2 endroits) et sur un épiderme scarifié (à 2 endroits). 6/groupe	Présence d'érythème observé chez 3 lapins et d'œdème chez un lapin après 3 jours	Classé dans la catégorie IV Étude révisée et acceptée par U.S. EPA	U.S. EPA, 1988b
Irritation des yeux					
Hexazinone (solution à 25%)	Lapin		Lésion cornéenne et irritation	Classé dans la catégorie I	Haskell, 1977, (U.S. EPA, 1987a)
Hexazinone technique pur à plus de 98% en poudre	Lapin de Nouvelle-Zélande	48 mg est placé dans le sac conjonctival de l'œil droit pendant 20 s chez 2 lapins (rinçage de l'œil d'un lapin) L'œil gauche n'est pas traité.	Cornée: . lésions modérées et profondes après 1 jour . légère vascularisation superficielle après 14 jours Iris: . légère congestion après 4 h . iritis léger à modéré pendant 2 jours . redevient normal après 3 jours Conjonctive: . rougeur, gonflement et écoulement après 1-2 h . redevient normal après 14 jours		EPA's pesticide fact sheet database, 1992c; Kennedy, 1984b
Hexazinone technique pur à plus de 98% en poudre	Lapin de Nouvelle-Zélande	42 mg est placé dans le sac conjonctival de l'œil droit chez 9 lapins (6 lapins avec lavage des yeux et 3 sans lavage des yeux). L'œil gauche n'est pas traité.	Opacité cornéenne de légère à modérée et sévère conjonctivite chez les 6 lapins ayant les yeux non lavés. Un iritis modéré est noté chez 6 d'entre eux et 4/6 lapins présentent une opacité cornéenne de légère à modérée avec vascularisation, pendant au moins 28 jours. Les lapins, ayant subi un lavage des yeux, présentent une opacité cornéenne de très légère à légère, un iritis modéré et une conjonctivite de légère à sévère. De 21 à 28 jours après le traitement, tout redevient normal.	Classé dans la catégorie I Étude révisée et acceptée par U.S. EPA	Kennedy, 1984b; U.S. EPA, 1988b
Toxicité aiguë via l'inhalation					
Hexazinone technique pur à plus de 98%	Rat Charles River mâle	2,94; 5,15 et 7,48 mg/L 10/groupe	Aucun animal n'est mort. Le seul signe observé pendant l'exposition est une respiration laborieuse. Les rats exposés à la dose la plus élevée salivaient anormalement. Tout redevient à la normale après 14 jours. CL ₅₀ > 7,48 mg/L	Classé dans la catégorie III Étude révisée et acceptée par U.S. EPA	EPA's pesticide fact sheet database, 1992c; Kennedy, 1984b; U.S. EPA, 1988b
Voie intrapéritonéale					
Hexazinone technique pur à plus de 98% dans une solution saline à 7-10%	Rat Charles River mâle	500; 550 ou 600 mg/kg 10/groupe	Les signes cliniques sont similaires à ceux observés chez les rats exposés par voie orale. DL ₅₀ : 530 mg/kg	Classé dans la catégorie III	Kennedy, 1984b

Formulation	Organisme	Nature et dose d'exposition	Effet	Commentaire	Référence
Toxicité orale subaiguë					
Hexazinone technique pur à 89,3%, en suspension à 5% dans l'huile de maïs	Rat Charles River mâle	Intubation de 0 ou 300 mg/kg pendant 10 jours, 2 périodes de 5 jours, séparées de 2 jours de repos 6/groupe	Légère réduction du gain pondéral. Aucun signe toxicologique particulier ou de réponse pharmacologique particulière. Aucun changement anatomopathologique.		Kennedy, 1984b
Hexazinone technique pur à plus de 98% en suspension à 5% dans l'huile de maïs	Rat Charles River mâle	Intubation de 0 ou 300 mg/kg pendant 5 jours, 2 périodes de 5 jours, séparées d'un 2 jours de repos 6/groupe	Légère réduction du gain pondéral. Aucun signe toxicologique particulier ou de réponse pharmacologique particulière. Aucun changement anatomopathologique.		Kennedy, 1984b
Hexazinone technique pur à 94,0-95,8%	Rat Crl-CD	0; 200; 1000 et 5000 ppm pendant 3 mois (3; 10; 50 et 250 mg/kg/jour) 16/sexe/groupe	Aucun signe pharmacologique ou toxique. Les résultats hématologiques et biochimiques et les examens pathologiques (nécropsie, évaluation du poids des organes et histopathologie) ne sont reliés au traitement. Légère réduction du poids corporel des rats au taux de 5000 ppm. LEL: 250 mg/kg/j NOEL: 50 mg/kg/j	Étude réalisée et acceptée par U.S. EPA	Sherman, 1973 (dans U.S. EPA, 1987a), IRIS, 1994 et Kennedy et Kaplan, 1984a; U.S. EPA, 1988b
Hexazinone 97,5%	Chien Beagle	0; 200; 1000 et 5000 ppm pendant 3 mois (0; 5; 25 et 125 mg/kg/j) 4/sexe/groupe	Une légère diminution du gain pondéral ainsi qu'une augmentation de l'activité des phosphatases alcalines et une diminution du ratio albumine-globuline sont notées au taux de 5000 ppm. L'augmentation du poids relatif du foie à la dose la plus élevée n'est accompagnée d'aucun changement histopathologique. Aucun changement histopathologique dans les autres organes. LEL: 125 mg/kg/j NOEL: 1000 ppm (25 mg/kg/j)	Étude révisée et acceptée par U.S. EPA	Haskell, 1973 (dans U.S. EPA, 1987a); IRIS, 1994; Kennedy et Kaplan, 1984a; U.S. EPA 1988b
Hexazinone technique pur à plus de 98%	Souris CD-1	0; 250; 500; 1250; 2500 et 10000 ppm pendant 8 semaines (10/sexe/groupe (2 groupes de témoins) (0; 37,5; 75,0; 187,5; 375 ou 1500 mg/kg/jour)	Aucun effet nocif ne fut rapporté. Le seul effet observé est une augmentation du poids relatif et absolu du foie au taux de 10000 ppm. NOEL: 2500 ppm (375 mg/kg)		Kennedy et Kaplan, 1984a
Toxicité cutanée subaiguë					
Hexazinone technique pur à plus de 98%	Lapin de Nouvelle-Zélande mâle	0; 70 ou 680 mg/kg appliqué sur le tronc rasé des lapins pendant 10 jours à 6 h/jour 6/groupe	Pas de signes d'irritation ou de toxicité		Kennedy, 1984b

Formulation	Organisme	Nature et dose d'exposition	Effet	Commentaire	Référence
Toxicité cutanée subaiguë (suite)					
Hexazinone technique pur à plus de 98%	Lapin de Nouvelle-Zélande mâle	0; 35; 150 ou 770 mg/kg, appliqué sur le tronc rasé des lapins pendant 10 jours à 6 h/jour 6/groupe	Une légère augmentation de l'activité des SAP et SGPT observée au taux de 770 mg/kg. Tout redevient à la normale 53 jours après le traitement.		Kennedy, 1984b
Sensibilisation					
Solution de 1% d'hexazinone technique pur à plus de 98% en suspension dans du phtalate de diméthyle	Cobaye Hartley	0,1 ml administré par voie intradermique, une fois par semaine pendant 4 semaines. Suivi de 2 semaines de repos et d'une application topique de 0,05 ml d'une suspension aqueuse à 25% ou 50% sur la peau rasée (10 témoins n'ont pas reçu de traitement au préalable)	Pas de sensibilisation cutanée.	L'étude doit être refaite parce que le protocole n'est pas conforme et qu'il n'y a pas de témoins positifs.	Kennedy, 1984b; U.S. EPA, 1988b

SAP: phosphatase alcaline sérique

SGPT: glutamique-pyranique transaminase

Formulation	Organisme	Nature et dose d'exposition	Effet	Commentaire	Référence
Toxicité orale chronique et oncogénicité					
Hexazinone technique pur à 94 - 95,8%	Rat Charles River CD	0; 200; 1000 et 2500 ppm pendant 2 ans (0; 10; 50 et 125 mg/kg/jour) 36/sexe/groupe (2 groupes de témoins)	Une diminution du gain pondéral est notée chez les 2 sexes au taux de 2500 ppm et chez les femelles au taux de 1000 ppm. Des modifications du poids relatif des organes sont observées, par contre, les signes cliniques, l'aspect macroscopique ou microscopique des organes et les résultats biochimiques ne sont reliés au traitement. Les modifications hématologiques observées chez les mâles exposés à 2500 ppm sont une légère augmentation de la quantité de leucocytes totaux avec une plus grande proportion d'éosinophile. Augmentation de l'alcalinité de l'urine au taux de 2500 ppm. Aucun effet oncogène n'est relié au traitement. LEL: 50 mg/kg/jour NOEL: 10 mg/kg/jour	Étude révisée et accepté par U.S. EPA	Kaplan, 1977 (dans U.S. EPA, 1987a); IRIS, janvier 1994; Kennedy et Kaplan, 1984a; U.S. EPA, 1988b
Hexazinone technique pur à 95 - 99%	Souris CD-1	0; 200; 2500 et 10000 ppm pendant 2 ans 80/sexe/groupe (0; 30; 375 et 1500 mg/kg/jour)	Modification au niveau de la partie distale de la queue (décoloration et formation d'une croûte opaque) aux taux de 2500 et 10000 ppm. Réduction du gain pondéral au taux de 2500 ppm. Les tests cliniques ne montrent pas de modifications des paramètres hématologiques. L'aspect macroscopique des organes n'est pas modifié, par contre, le poids du foie est légèrement augmenté chez les souris exposées au taux le plus élevé. Des modifications histopathologiques sont observées au foie au taux de 2500 et 10000 ppm. Réponse tumorigène au foie au taux le plus élevé. LEL: 375 mg/kg/jour (hypertrophie du foie) NOEL(systémique): 30 mg/kg/jour	L'hexazinone est classé par le HED Cargicogenicity Peer Review Committee dans la catégorie C	IRIS, janvier 1994; EPA's pesticide fact sheet database, 1992c; Kennedy et Kaplan, 1984a; U.S. EPA, 1993
Hexazinone	Chien Beagle	0; 200; 1500 ou 6000 ppm pendant 52 semaines 5/sexe/groupe (5; 41,24; 161,48 mg/kg/j chez les mâles et 4,97; 37,57 ou 166,99 mg/kg/j chez les femelles)	Les signes cliniques sont observés chez les mâles aux taux de 1500 ppm et 6000 ppm et chez les femelles au taux le plus élevé. Les effets observés au taux le plus élevé sont des modifications pathologiques du foie (forme irrégulière, aplasie et volume augmenté), une augmentation du ratio foie/poids corporel, une diminution du poids corporel et des modifications en biologie clinique. Au taux de 1500 ppm on rapporte des modifications microscopiques au foie ainsi que des modifications en biologie clinique (globuline, phosphatase alcaline). LEL: 40 mg/kg/j NOEL systémique: 5 mg/kg/j	Le NOEL de 5 mg/kg/j est recommandé par le RfD/Peer Review Committee pour estimer la Drf qui est 0,05 mg/kg/j	Dalgard, 1991; U.S. EPA, 1993
Effets sur la développement et la reproduction					
Hexazinone technique pur à 94,0 - 95,8 %	Rat CrI-CD	0; 200; 1000 et 5000 ppm par voie orale pendant une génération (0; 10; 50 et 250 mg/kg/jour) 16/sexe/groupe	Aucun signe pharmacologique ou toxique. Les résultats hématologiques et biochimiques et les examens pathologiques (nécropsie, évaluation du poids des organes et histopathologie) ne sont pas reliés au traitement. Légère réduction du poids corporel des rats au taux de 5000 ppm. Aucun effet nocif sur la fertilité. Légère réduction du poids corporel des jeunes âgés de 21 jours au taux de 5000 ppm. NOEL: 50 mg/kg/jour		EPA's pesticide fact sheet database, 1992c; Kennedy et Kaplan, 1984a

Formulation	Organisme	Nature et dose d'exposition	Effet	Commentaire	Référence
Effets sur le développement et la reproduction (suite)					
Hexazinone technique pur à 98%	Rat Cri-CD	0; 200; 1000 et 2500 ppm par voie orale pendant 3 générations (0; 10; 50 et 125 mg/kg/jour) 36/sexe/groupe (2 groupes de témoins)	Pas de modifications selon les index de fertilité, de viabilité et de lactation. Les petits en F2 et F3 exposés à la dose la plus élevée présentent pendant le sevrage un poids corporel moyen légèrement bas. La fertilité est normale chez les mâles et les femelles. LEL: 125 mg/kg/jour (2500 ppm) NOEL: 50 mg/kg/jour	Étude incomplète, des données supplémentaires doivent être fournies (U.S. EPA)	Haskell, 1975 (dans U.S. EPA, 1988b); IRIS, 1994; Kennedy et Kaplan, 1984a; U.S. EPA, 1988b
Hexazinone technique pur à 97,5%	Rat Cri-CD femelle gravide	0; 200; 1000 et 5000 ppm par voie orale entre le 6 ^e et le 15 ^e jour de gestation (0; 10; 50 et 250 mg/kg/jour). De 25 à 27 rates/groupe Césarienne le 21 ^e jour de gestation	Une légère diminution du gain pondéral chez les mères gravides exposées à 5000 ppm. Aucune modification de la capacité de reproduction et aucun effet embryo-toxique ne sont rapportés. Toxicité maternelle: LEL de 250 mg/kg/jour NOEL de 50 mg/kg/jour Effet sur le développement: NOEL de 250 mg/kg/jour	Le protocole de l'étude n'est pas conforme aux exigences d'homologation	Haskell, 1974 (dans U.S. EPA, 1988b); Kennedy et Kaplan, 1984a
Hexazinone dissous dans du méthocel 0,5% (solution aqueuse de méthyle de cellulose)	Lapin de Nouvelle-Zélande, femelle gravide	Gavage de 0; 20; 50 ou 125 mg/kg/jour entre le 6 ^e et le 19 ^e jour de gestation 17 lapines/groupe Césarienne le 29 ^e jour de la gestation	Toxicité maternelle; au taux de 125 mg/kg/jour on observe une diminution du poids corporel, une augmentation des résorptions et des signes cliniques. Aucun effet sur la capacité de reproduction. Embryo-toxicité: modification du développement squelettique à la dose la plus élevée, tel un retard de l'ossification des extrémités des côtes et des côtes supplémentaires. Effet sur le développement: LEL de 125 mg/kg/jour NOEL de 50 mg/kg/jour Toxicité maternelle: LEL de 125 mg/kg/jour NOEL de 50 mg/kg/jour	Étude révisée et acceptée par U.S. EPA	Serota <i>et al.</i> , 1980 (dans U.S. EPA, 1987a); Kennedy et Kaplan, 1984a; U.S. EPA, 1988b
Hexazinone technique	Rat Sprague-Dawley, femelle gravide	Gavage de 0; 40; 100; 400 ou 900 mg/kg/jour entre le 7 ^e jour et le 16 ^e jour de gestation. 25 rates/groupe Césarienne le 22 ^e jour de gestation	Les effets sur le développement à la dose la plus élevée sont: diminution du poids corporel des foetus, ossification partielle, anomalies au niveau des reins et des sternèbres. Toxicité maternelle: au taux de 400 mg/kg/jour, on observe une diminution de la consommation alimentaire accompagnée d'une diminution du poids corporel ainsi qu'une augmentation du poids relatif du foie et de l'incidence de signes cliniques. Effet sur le développement: LEL de 400 mg/kg/jour NOEL de 100 mg/kg/jour Toxicité maternelle: LEL de 400 mg/kg/jour NOEL de 100 mg/kg/jour	Étude révisée et acceptée par U.S. EPA	EPA's pesticide fact sheet database, 1992c; U.S. EPA, 1988b

Formulation	Organisme	Nature et dose d'exposition	Activation métabolique		Résultat	Commentaire	Référence
			Avec	Sans			
Mutation génique (<i>in vitro</i>)							
Hexazinone	<i>Salmonella typhimurium</i>	400 µg/Petri 800 µg/Petri 1200 µg/Petri 1600 µg/Petri 2000 µg/Petri	*	*	-	Étude révisée et acceptée par U.S. EPA	Haskell, 1977 (dans U.S. EPA, 1987a); U.S. EPA, 1988b
Hexazinone	<i>Salmonella typhimurium</i> Souches: TA1535; TA1538; TA98; TA100	Concentration > 7000 µg/Petri	*	*	-		
Hexazinone	Cellules CHO	Induction de mutation ponctuelle directe au locus HPRT (HPRT)	*	*	-		
Modification chromosomique							
Hexazinone	Cellules CHO	0,4; 1,0; 2,0 mg/ml 4,0 mg/ml 5,0 mg/ml 5,0 mg/ml Analyse des chromosomes	*	*	- + - +	Test cytogénétique <i>in vitro</i> Étude révisée et acceptée par U.S. EPA	Valachos, 1982 (dans U.S. EPA, 1987b); U.S. EPA, 1988b
Hexazinone	Rat Sprague-Dawley	Gavage de 0; 100; 300 ou 1000 mg/kg Analyse des chromosomes des cellules de la moelle osseuse 12/sexe/groupe			-		
Dommmages à l'ADN (<i>in vitro</i>)							
Hexazinone	Hépatocytes de rat (Charles River/Sprague-Dawley)	½ log des concentration de 10 ⁻⁵ à 10 mM et à 30 mM Mesure la synthèse non programmée d'ADN			-	Synthèse non programmée d'ADN Étude révisée et acceptée par U.S. EPA	Ford, 1983 (dans U.S. EPA, 1987b); U.S. EPA, 1988b

Cellules CHO: Cellules ovariennes de hamster de Chine
HPRT: Hypoxantine - guanine - phosphoribosyl transférase

TRICLOPYR

Formulation	Nature et dose d'exposition	Absorption- Taux sanguin	Élimination-Métabolisme	Référence
Voie orale et intraveineuse				
¹⁴ C-Triclopyr	0; 1; 5; 20; 50 ou 100 mg/kg par voie i.v. et 100 mg/kg par gavage Rats Sprague-Dawley 2-4/groupe	Au taux le plus faible la clairance de la radioactivité suit une cinétique du premier ordre avec une demi-vie d'environ 1 h; aux taux plus élevés la clairance est initialement saturée puis décroît graduellement en un processus du premier ordre avec une demi-vie de 1 à 2 h. La période de décroissance dépend de la dose et requiert de 8 à 20 h.	80 à 90% de la dose radioactive est excrétée dans l'urine et moins de 4% dans les fèces. Le taux d'excrétion urinaire est dépendant de la dose; 8h après une exposition au taux de 5-20 et 100 mg/kg, les pourcentages d'élimination de la radioactivité sont respectivement 51 et 32% et après 16h, les pourcentages sont respectivement de 84 et 61%. Ces données suggèrent que le processus d'excrétion rénale peut être saturable. Par la voie digestive, les pourcentages d'élimination urinaire sont de 12 et 32% de la dose radioactive après 8 et 16 h respectivement. La radioactivité urinaire est composée à 80-95% du produit mère et en quantité moindre du métabolite 3,5,6-trichloro-2-pyridinol.	Ramsey <i>et al.</i> , 1976a
Triclopyr	30 ou 70 mg/kg/j par gavage ou dans une diète pendant 5 jours à des rats mâles (Cpb: Wu, Wistar Random, SPF bred) 5/groupe		60-70% et 5-10% de la dose administrée est respectivement éliminée dans l'urine et les fèces. On note que 70% du triclopyr se trouve sous forme inchangée dans l'urine et les fèces.	Leegwater, 1981
Triclopyr	0; 5; 20; 50 ou 250 mg/kg dans la diète à des rats Fisher 344 pendant 4 semaines 3/sexe/groupe	Le principal métabolite est le 3,5,6-trichloro-2-pyridinol. Au taux de 50 et 250 mg/kg/j, on note une augmentation des concentrations de triclopyr et de son métabolite.	60% de la dose administrée se trouve dans l'urine sous forme inchangée après 24 h. Le métabolite, 3,5,6-trichloro-2-pyridinol, se trouve dans l'urine au taux d'environ 1 à 2%. Les composés conjugués sont en très petites quantités approchant les limites de détection analytique.	Landry <i>et al.</i> , 1984a
¹⁴ C-Triclopyr et le triclopyr sous forme d'ester butoxyéthylrique (BE ester)	Gavage de doses équimolaires: 30 mg/kg de ¹⁴ C-Triclopyr; 43 mg/kg de BE ester ou 50 mg/kg de BE ester radioactif à des rats CDF mâles 3/groupe	Le taux de la radioactivité a atteint un maximum après 4h. Le BE ester n'est plus détecté après 8 h. Le taux de la radioactivité dans le sang correspond au triclopyr acide. Les données suggèrent que l'ester est hydrolysé en acide avant son absorption.	Le BE ester n'est pas détecté dans les échantillons d'urine. 80% de la dose radioactive excrétée dans l'urine se trouve sous forme de triclopyr inchangé.	Veenstra <i>et al.</i> , 1983
¹⁴ C-triclopyr et triclopyr non radioactif	Quatre groupes: I) 3 ou 60 mg/kg de ¹⁴ C-Triclopyr par voie orale II) 3 mg/kg de triclopyr non radioactif administré pendant 14 jours suivi d'une dose de 3 mg/kg de ¹⁴ C-Triclopyr le 15 ^e j. III) 3m/kg de ¹⁴ C-Triclopyr par voie i.v. Pour les groupes I;II et III: 5 rats/sexe/groupe IV) 3 et 60 mg/kg de ¹⁴ C-Triclopyr par voie orale 3 rats mâles/groupe	Les concentrations maximales de ¹⁴ C plasmatique sont atteintes 3 h après une exposition aux taux de 3 et 60 mg/kg de triclopyr. Au taux de 3 mg/kg, la clairance du ¹⁴ C plasmatique suit une cinétique du premier ordre avec une demi-vie d'environ 3,6 h. Par ailleurs, au taux de 60 mg/kg, la courbe de la concentration du ¹⁴ C indique que pendant les 12 premières heures le taux de clairance est saturé (ordre zéro). Par la suite, l'élimination semble du premier ordre avec une demi-vie d'environ 3,6 h.	Entre 94 et 97% de la radioactivité administrée se trouve dans l'urine (89-95%), les fèces (moins de 3%), le lavage de la cage (1%), et le ¹⁴ CO ₂ expiré (moins de 0,2%). Chez des rats exposés à une seule dose de 3 mg/kg (i.v. ou oral) ou des doses répétées de 3 mg/kg par voie orale, les tissus et la carcasse contiennent moins de 0,54% de la radioactivité après 72h. Ce taux augmente à 2% pour les rats exposés à une seule dose de 60 mg/kg. Dans tous les groupes, plus de 85% de la dose est retrouvée après 24 h. Les rats mâles et les femelles excrètent des quantités similaires de ¹⁴ C dans l'urine. 81 à 96% du triclopyr se trouve sous forme inchangée dans l'urine. Deux métabolites mineurs sont identifiés, soit le 3,5,6-trichloropyridinol et le pyridinol méthyl éther. Les formes conjuguées ne sont probablement pas présentes.	Timchalk <i>et al.</i> , 1990

Formulation	Nature et dose d'exposition	Absorption- Taux sanguin	Élimination-Métabolisme	Référence
Voie orale et intraveineuse (i.v.) (suite)				
¹⁴ C-Triclopyr	0,5; 5 ou 20 mg/kg de triclopyr par voie i.v à 3 chiens et 0,5 ou 20 mg/kg par voie orale à deux chiens mâles	L'élimination est biphasique. Pour une exposition par voie i.v., la demi-vie de la 2e phase varie de 14 h à 96 h pour le taux le plus faible au plus élevé respectivement.	Traitement par voie i.v.: 95, 89 et 55% de la radioactivité se trouve dans l'urine des chiens exposés au taux de 0,5, 5 et 20 mg/kg respectivement. Ces pourcentages de radioactivité dans l'urine sont accompagnés d'une augmentation de l'excrétion fécale au taux de 0,2, 5 et 23% respectivement. Le taux d'élimination du triclopyr diminue quand la dose augmente: pour une exposition au taux de 0,5 et 20 mg/kg, les taux d'excrétion urinaire sont respectivement de 80% et 15% après 8 h. Traitement par voie orale: Le profil d'excrétion est similaire mais moins prononcé que celui observé par voie i.v. Le taux de rétention des résidus dans les tissus dépend de la dose, il augmente avec la dose d'exposition. La distribution est similaire dans les deux voies d'exposition. La majorité de la radioactivité dans l'urine est composée de triclopyr sous forme inchangée.	Ramsey <i>et al.</i> , 1976a
¹⁴ C-Triclopyr	30 mg/kg par voie i.v. chez un singe Rhesus mâle. Un 2ième traitement identique est administré après 10 jours.	L'élimination du triclopyr est biphasique: une phase initiale rapide avec une demi-vie de 3h et une phase terminale avec une demi-vie de 151 h.	78% de la dose radioactive se trouve dans l'urine (76%), les fèces (1%) et les tissus (0,3%). Le taux d'excrétion est constant pendant les premiers 24 h après le traitement. Le profil de la clairance semble être un modèle à deux compartiments indiquant une élimination saturable. De 8 à 16 h après l'injection, on note la présence de ¹⁴ C urinaire sous forme de dérivé conjugué polaire.	Ramsey <i>et al.</i> , 1976b
Triclopyr acide	Gavage de 5 mg/kg à 4 singes rhesus mâles pendant 28 jours après quoi le taux augmente à 20 mg/kg pendant 102 jours. Test identique fait chez 2 chiens Beagle; 5mg/kg pendant 47 jours.		Les valeurs de la chimie clinique et les analyses urinaires ne sont pas modifiées chez les deux espèces étudiées. Chez les chiens on note une diminution de l'excrétion du colorant PSP après le 17 ^e et le 31 ^e jour après le traitement.	Griffin, 1979
Triclopyr pur à 99%	30 mg/kg par voie i.v. chez deux lapins femelles.		Plus de 95% de la dose injectée est excrétée dans l'urine en 24 h.	U.S. EPA 1989c; van Beck <i>et al.</i> 1981e

Formulation	Nature et dose d'exposition	Absorption- Taux sanguin	Élimination-Métabolisme	Référence
Voie cutanée				
Triclopyr acide	Application de 2 000 mg/kg sur la peau intacte ou abrasée du tronc rasé 2 lapins blancs de Nouvelle-Zélande	Moins de 2% (0,87 - 1,58%) du triclopyr appliqué sur la peau est absorbé.	La plus grande proportion du triclopyr (90%) est excrétée dans l'urine 24h après le traitement. Des quantités négligeables (0,01-0,08%) de la dose appliquée sont détectées entre 24 et 27 h après le traitement.	van Beek et Leegwater, 1981a et b
Garlon 4®	Application de 125; 250 ou 500 mg de triclopyr i.a./kg sur la peau, 5 fois par semaine pendant 3 semaines 2 lapins femelles de Nouvelle-Zélande/ groupe		À l'endroit de l'application on note la présence d'un érythème variant de léger à modéré, d'un oedème léger et d'une nécrose variant de légère à distincte. Selon l'examen histologique ces changements sont dus à une réaction inflammatoire chronique accompagnée d'une hyperkératose de type acanthose et/ou parakératose. La sévérité des réponses est liée à la dose d'exposition. Les taux moyens de triclopyr retrouvé dans l'urine sont de 8%, 9% et 8,5% pour les taux d'exposition respectifs de 125, 250 et 500 mg/kg.	van Beek et Leegwater, 1981c, et d
Triclopyr-2,6 ¹⁴ C2-butoxyéthyl ester	Application de 15 mg/cm ² pendant 72 h, sur une surface de 0,32 cm ² de peau prélevée à la région dorsale de rats (test <i>in vitro</i>)	Absorption de 3,7 ± 0,3% de la dose appliquée (n=7).		Hotchkiss <i>et al.</i> , 1992

Formulation	Nature et dose d'exposition	Absorption- Taux sanguin	Élimination-Métabolisme	Référence
Voie orale				
Triclopyr	0,1 ou 0,5 mg/kg administré à deux volontaires.	La concentration sanguine atteint un maximum après 1 à 2 h. Le triclopyr n'est pas détecté après 48h.	La concentration urinaire atteint un maximum 6 h après le traitement. Une faible quantité est détectable entre 48 et 60 h après le traitement.	Carmichael et Perkins, 1988
Triclopyr	0,1 mg/kg administré à 6 volontaires suivi d'une deuxième exposition à 0,5 mg/kg	Le triclopyr est rapidement absorbé (environ 80%). Les taux sanguins ont atteint le maximum 2 à 3 h après le traitement. Après 24 h et 48 h la concentration sanguine est non détectable (< 10mg/ml) pour les taux d'exposition respectif de 0,1 et 0,5 mg/kg. La cinétique du triclopyr est du premier ordre: concentration sanguine du triclopyr est proportionnelle à la dose d'exposition et l'élimination urinaire est indépendante de la dose.	Aucun effet relié au traitement n'est rapporté. 83,5% et 80,1% des doses d'exposition respectives de 0,1 et 0,5 mg/kg sont excrétés dans l'urine sous forme de triclopyr. Pour une exposition à 0,5 mg/kg, le métabolite 3,5,6-trichloro-2-pyridinol représente moins de 0,5% du triclopyr total excrété. La clairance du triclopyr correspond à un modèle cinétique à deux compartiments: les demi-vies rapides pour la phase initiale (1,3 h) et plus lente pour la phase terminale (5,0 h) et sont indépendantes des doses d'exposition.	Carmichael <i>et al.</i> , 1989
Voie cutanée				
Garlon 4®	0,8 ml de Garlon 4® non dilué équivalent à 5 mg/kg de triclopyr acide est appliqué sur l'avant-bras de 5 volontaires pendant 8h	La demi-vie d'absorption est de 16,8h. En moyenne 1,65% du triclopyr appliqué sur la peau sous forme de Garlon 4® est absorbé. Le triclopyr n'est pas détecté dans le sang après 3h, la concentration maximale est atteinte après 12h et devient non détectable après 72h.	Aucun effet nocif n'est noté chez les volontaires. L'excrétion urinaire atteint des concentrations maximales entre 12 et 24 h après le traitement pour diminuer par la suite à un faible taux après 84-96h. Une valeur moyenne de 1,37% de la dose administrée est retrouvée dans l'urine. Le modèle cinétique est à un compartiment.	Carmichael <i>et al.</i> , 1989
Triclopyr-2,6 [¹⁴ C] 2-butoxyéthyl ester	15 mg/cm ² appliqué, pendant 72 h, sur une surface de 0,32 cm ² de peau prélevée au niveau des seins (test <i>in vitro</i>)	Absorption de 0,7 ± 0,1% de la dose appliquée (n=7).		Hotchkiss <i>et al.</i> , 1992

Formulation	Organisme	Nature et dose d'exposition	Effet	Commentaire	Référence
Toxicité orale aiguë					
Triclopyr acide technique	Rat	126; 252; 500; 1000 ou 2000 mg/kg 5/sexe/groupe	DL ₅₀ : 729 mg/kg chez les mâles DL ₅₀ : 630 mg/kg chez les femelles DL ₅₀ : 713 mg/kg pour les deux sexes	Classé dans la catégorie III	Olson, 1967
Triclopyr acide	Rat Sprague-Dawley	200; 400; 630; 800 ou 1600 mg/kg 6/sexe/groupe	La plupart des rats étaient atteints de léthargie après le traitement. Les rats exposés au taux de 630 à 1600 mg/kg présentaient une faiblesse physique, une hypersensibilité aux stimuli extérieurs, un exsudat coloré à la région faciale, une diarrhée et/ou une piloérection. DL ₅₀ : 630 mg/kg pour les deux sexes	Classé dans la catégorie III	Henck <i>et al.</i> , 1980a
Triclopyr	Lapin	126; 252; 500; 1000 ou 2000 mg/kg 5/sexe/groupe	DL ₅₀ : 550 mg/kg	Classé dans la catégorie III	Olson, 1967; U.S. EPA, 1989c
Triclopyr	Cobaye	Les doses ne sont pas spécifiées	DL ₅₀ : 310 mg/kg	Classé dans la catégorie II	U.S. DA, 1984; U.S. EPA, 1989c
Triclopyr sous forme d'ester butoxyéthyl	Rat Wistar	Les doses ne sont pas spécifiées	Les principaux symptômes avant la mort des animaux sont: mouvements spontanés affaiblis, position prostrée, perturbation des mouvements corporels, piloérection et perte de la solidité corporelle. Chez les survivants on note une réduction des mouvements spontanés pendant les 24h après le traitement pour disparaître par la suite. Aucune anomalie n'est notée à l'examen microscopique des organes. DL ₅₀ : 980 mg/kg chez les femelles DL ₅₀ : 1050 mg/kg chez les mâles	Classé dans la catégorie III	Toyoshima <i>et al.</i> , 1980a
Triclopyr sous forme d'ester butoxyéthyl	Souris JCL:ICR		Les signes observés sont: affaiblissement des mouvements spontanés, position prostrée avec les yeux fermés, démarche anormale, pas de réponse aux stimuli externes, respiration abdominale, piloérection, perte de solidité. Chez les survivants on note une diminution de l'activité spontanée, une piloérection et une perte du lustre de la fourrure. Ces signes disparaissent graduellement en dedans de 36 h. Aucune anomalie n'est signalée à l'examen microscopique des organes. DL ₅₀ : 900 mg/kg chez les femelles DL ₅₀ : 850 mg/kg chez les mâles	Classé dans la catégorie III	Toyoshima <i>et al.</i> , 1980b
Garlon 4®: 61,6% de triclopyr sous forme d'ester butoxyéthyl	Rat Sprague-Dawley	252; 500; 1000; 2000 ou 3980 mg/kg 5/sexe/groupe	La mortalité est observée seulement au taux de 2000 et 3980 mg/kg. Les rats exposés au taux le plus élevé sont atteints de léthargie, de plus, on note une perte d'équilibre et/ou une piloérection chez un mâle et de la diarrhée chez les femelles. La diarrhée est également observée chez les femelles exposées au taux de 2000 mg/kg. Léthargie, diarrhée, perte d'équilibre et/ou piloérection au taux le plus élevé. DL ₅₀ : 2140 mg/kg chez les femelles DL ₅₀ : 2460 mg/kg chez les mâles	Classé dans la catégorie III	Lichy <i>et al.</i> , 1975; U.S. EPA, 1989c

Formulation	Organisme	Nature et dose d'exposition	Effet	Commentaire	Référence
-------------	-----------	-----------------------------	-------	-------------	-----------

Toxicité orale aiguë (suite)

3,5,6-trichloro-2-pyridinol en suspension à 0,5% dans du methocel	Rat Sprague-Dawley	795; 891; 1000; 1120 ou 1260 mg/kg 10/sexe/groupe	Les signes cliniques rapportés sont: paralysie flasque, dyspnée, légère hypersalivation et la mort. La nécropsie ne révèle aucune anomalie macroscopique. DL ₅₀ : 870 mg/kg chez les femelles DL ₅₀ : 794 mg/kg chez les mâles	Classé dans la catégorie III	Gerbig et Emerson, 1970a
3,5,6-trichloro-2-pyridinol en suspension à 0,5% dans du methocel	Souris Swiss (souche COX)	354; 445; 562; 708 ou 891 mg/kg 15/sexe/groupe	Les signes cliniques rapportés sont des tremblements suivis d'une paralysie flasque et d'une dyspnée. L'exophtalmie est observée chez quelques souris exposées au taux de 562 mg/kg. Les souris qui survivent retournent à la normal après 24h. La nécropsie ne révèle aucune anomalie macroscopique. DL ₅₀ : 415 mg/kg chez les femelles DL ₅₀ : 380 mg/kg chez les mâles	Classé dans la catégorie II	Gerbig et Emerson, 1970b

Toxicité cutanée aiguë

Triclopyr acide technique	Lapin	Application de 2 000 mg/kg sur la peau intacte et abrasée du tronc rasé de 6 lapins, pendant 24h	Aucune mortalité ainsi qu'aucun signe clinique ne sont rapportés à l'exception de réactions locales cutanées à l'endroit d'application. DL ₅₀ > 2 000 mg/kg	Classé dans la catégorie III	Olson, 1967
Garlon 4®: 61,6% de triclopyr sous forme d'ester butoxyéthyl	Lapin de Nouvelle-Zélande	Application de 3980 mg/kg sur le tronc rasé des lapins pendant 24h, puis rincée à l'eau par la suite 2/sexe/groupe	Aucune mortalité n'est notée. À l'endroit d'application on note un oedème sévère, un érythème modéré et une nécrose variant de très légère à légère. Aucun autre signe de toxicité n'est observé pendant les deux semaines suivant le traitement. DL ₅₀ > 3 980 mg/kg	Classé dans la catégorie III	Lichy <i>et al.</i> , 1975; U.S. EPA, 1989c
Garlon 480®: 65,2% de triclopyr sous forme d'ester butoxyéthyl	Lapin blanc de Nouvelle-Zélande	630; 2000 ou 4000 mg/kg pendant 24h 5/sexe/groupe	À l'endroit de l'application, on observe 24h après le traitement, un érythème variant de léger à modéré, un oedème variant de léger à marqué et une nécrose variant de légère à modérée. Une léthargie et une diminution de l'appétit est observées chez tous les lapins. À la nécropsie on rapporte la présence de squames, d'une peau épaissie et/ou d'une hyperhémie à l'endroit de l'application pour les groupes exposés au taux de 630 et 2000 mg/kg. Au taux de 2000 et 4000 mg/kg on observe des reins pâles et la présence de sang dans l'urine. Ces dernières observations suggèrent une anémie hémolytique et une hémoglobinurie. On note également, une polypnée (superficielle) au taux le plus élevé et une hésitation à se mouvoir au taux de 2000 mg/kg. DL ₅₀ : > 4 000 mg/kg chez les femelles DL ₅₀ : 2315mg/kg chez les mâles	Classé dans la catégorie III	Jeffrey <i>et al.</i> , 1986a
Garlon 480®: 65,2% de triclopyr sous forme d'ester butoxyéthyl	Lapin blanc de Nouvelle-Zélande	Application de 2 000 mg/kg 5/sexe/groupe	Aucune mortalité. Un érythème et un oedème sont observés à l'endroit d'application 2 jours après le traitement. DL ₅₀ : > 2 000 mg/kg	Classé dans la catégorie III	Jeffrey <i>et al.</i> , 1986b

Formulation	Organisme	Nature et dose d'exposition	Effet	Commentaire	Référence
Irritation de la peau et sensibilisation					
Triclopyr acide	Lapin albinos	Application de 1 ou 2 g sur de la peau rasée intactes ou abrasées du ventre de 6 lapins. L'exposition est respectivement de 14 et 3 jours pour la peau intacte et abrasée. De plus, 10 applications en 14 jours sont effectuées à la surface interne des oreilles.	Aucun signe d'irritation n'est noté au niveau de la peau intacte. La peau abrasée présente un léger érythème transitoire et/ou un oedème.	Le triclopyr n'est pas un irritant cutané	Olson, 1967
Garlon 4®: 61,6% de triclopyr sous forme d'ester butoxyéthyl	Lapin	Application de 0,5 ml et sur une peau rasée intacte et abrasée de l'abdomen de 6 lapins pendant 3 jours	Une seule application sur la peau abrasée entraîne un léger érythème et un léger oedème à deux endroits. Des applications répétées entraînent un léger érythème et un léger oedème et/ou une nécrose très légère. L'intensité de la réponse est légèrement augmentée sur la peau abrasée.	Classé dans la catégorie III	Lichy <i>et al.</i> , 1975;
Garlon 4®: 61,6% de triclopyr sous forme d'ester butoxyéthyl	Lapin	Application de 0,5 ml à la surface interne de l'oreille pendant 3 jours	Une seule application n'entraîne pas d'irritation. Par ailleurs, les applications répétées entraînent un érythème variant de léger à modéré.	Classé dans la catégorie III	Lichy <i>et al.</i> , 1975 U.S. EPA, 1989c
Garlon 4®	Humain	Application de 10 µl sur une surface de 1 cm ² sur l'avant-bras de volontaires pendant 8h (3 hommes, 8 femmes)	Le Garlon 4® n'est pas irritant chez l'humain		MacLennan et Davies, 1987
Garlon 4®	Cobaye albinos	Application de 0,5 ml sur la peau rasée du côté gauche du dos de 10 cobayes aux jours 1, 8 et 15 durant 6h par jour. Le 29 ^e jour la solution est de nouveau appliquée sur le flanc droit	Pas de réponse sensibilisation observée ni d'hypersensibilité retardée		Jones, 1984
Triclopyr acide (dilution 25%)	Cobaye Hartley mâle	Trois applications de 0,4 ml pendant une période d'induction de 3 semaines et une application de 0,4 ml deux semaines plus tard (10 rats traités et témoins positifs).	Absence d'érythème et d'oedème. Le triclopyr acide possède un potentiel d'hypersensibilité retardée chez le cobaye.		Berdasco et Lacher, 1990a

Formulation	Organisme	Nature et dose d'exposition	Effet	Commentaire	Référence
Irritation de la peau et sensibilisation (suite)					
Garlon 4® (dilution 2,5%)	Cobaye Hartley mâle	Trois applications de 0,4 ml pendant une période d'induction de 3 semaines et une application de 0,4 ml deux semaines plus tard (10 rats traités et témoins positifs).	Absence d'érythème et d'oedème. Le Garlon 4® n'a pas causé une hypersensibilité par contact cutané chez le cobaye.		Berdasco, 1990b
Garlon 4® (dilution 7,5%)	Cobaye Hartley mâle	Trois applications de 0,4 ml pendant une période d'induction de 3 semaines et une application de 0,4 ml deux semaines plus tard (10 rats traités et témoins positifs).	Absence d'érythème et d'oedème. Le Garlon 4® n'a pas causé une hypersensibilité par contact cutané chez le cobaye.		Berdasco, 1990c
Garlon 4®: surfactant Dowanol EB ester et pyridone EB ester	Cobaye Hartley mâle	Traitement avec une solution à 10% 10/groupe et témoins positifs	La moitié des cobayes ont été sensibilisés par le surfactant		Lockwood et Henck, 1978a
Cinq formulations différentes contenant des quantités variées de pyridone EB	Cobaye Hartley mâle	0; 1,02%; 0,41%; 0,16% et 0,066% 10/groupe et témoins positifs	La formulation contenant 1,02% de pyridon EB présente une légère réaction de sensibilisation		Lockwood et Henck, 1978b
Dowanol DPM	Cobaye Hartley mâle	Application de 0,1 ml et sur le dos, 4 applications d'une solution à 10% pendant 10 jours. Après un repos de 2 semaines les animaux sont de nouveau traités 10/groupe et témoins positifs	Aucune réaction de sensibilisation, on note seulement des signes de rougeur.		Carreon, 1985

Formulation	Organisme	Nature et dose d'exposition	Effet	Commentaire	Référence
Irritation des yeux					
Triclopyr acide technique	Cobaye		Irritation légère		Agriculture Canada, 1991
Triclopyr acide	Lapin	0,1g déposé dans les yeux de 3 lapins pendant 30 sec et par la suite un oeil par animal est rincé	On note un léger inconfort et une légère rougeur des conjonctives. Une irritation cornéenne est observée chez un lapin au moment de l'application d'un colorant et un léger iritis chez un lapin. 2/3 lapins présentent un léger érythème des conjonctives après une semaine tandis que l'irritation disparaît chez le 3 ^e lapin. La sévérité de la réponse est métigée par le lavage des yeux.	Classé dans la catégorie II	Olson, 1967; U.S. EPA, 1989c
Formulation M4021: 61,6% de triclopyr sous forme d'ester butoxyéthyl	Lapin	0,1 ml déposé dans les yeux de 6 lapins, un oeil par animal est rincé 30 sec après le traitement.	Aucune irritation n'est observée.	Classé dans la catégorie IV	Lichy <i>et al.</i> , 1975; U.S. EPA, 1989c
Inhalation					
Ester butoxyéthylque de triclopyr	Rat CDF	0 ou 1,84 mg/L en aérosol pendant 4 h 5/sexe/groupe	Aucune mortalité pendant l'étude. Les signes cliniques de toxicité sont limités à une irritation transitoire des yeux pendant l'exposition. Selon l'examen pathologique macroscopique (nécropsie) les lésions ne semblent pas liées au traitement. CL ₅₀ > 1,84 mg/L	Concentration maximale qu'il soit possible d'atteindre sous les conditions expérimentales. 97% des particules ont un diamètre inférieur à 7,5 microns.	Yakel et Johnson, 1980a
Garlon 4® (triclopyr 61,6%)	Rat	0 ou 0,82 mg/L en aérosol pendant 4 h 5/sexe/groupe	Aucune mortalité pendant l'étude. Irritation nasale transitoire légère probablement due au kérosène présent dans la formulation. Les résultats de la nécropsie ne présentent aucun signe particulier. CL ₅₀ > 0,82 mg/L	90% étant sous forme de fines gouttelettes de 10 microns ou moins.	Yakel et Johnson, 1980b

Formulation	Organisme	Nature et dose d'exposition	Effet	Commentaire	Référence
Toxicité orale subchronique					
Triclopyr technique	Rat F344	0; 50; 100; 200 ou 300 mg/kg/j pendant deux semaines 5/sexe/groupe	Légère diminution du gain pondéral aux taux de 200 et 300 mg/kg/j et légère diminution de la consommation des aliments chez les femelles au taux de 300 mg/kg/j. Poids relatif des reins est augmenté chez les mâles de tous les groupes d'exposition par contre, cette modification n'est pas liée à une pathologie mais représente plutôt une hypertrophie physiologique.		Landry <i>et al.</i> , 1983
Triclopyr technique	Rat F344	0; 5; 20; 50 ou 250 mg/kg/j pendant 13 semaines 10/sexe/groupe	Au taux de 250 mg/kg/j on note, chez les deux sexes, une légère réduction du gain pondéral, une augmentation du poids relatif des reins et une réduction de la densité urinaire. Toutefois, chez les mâles, on note une diminution de la consommation alimentaire, une augmentation du glucose urinaire et une hépatotoxicité. Au taux de 50 mg/kg/j, on note une légère réduction du gain pondéral et un augmentation du poids relatif des reins chez les mâles et une réduction de la densité urinaire chez les femelles. L'examen histologique montre une dégénérescence des tubules proximaux des reins aux taux supérieurs à 20 mg/kg/j. NOEL: 5 mg/kg/j	La signification clinique des changements dans les indices biochimiques sont incertaines parce que les valeurs obtenues sont dans les limites normales chez les rats de cette souche âgés de 5 semaines.	Landry <i>et al.</i> , 1984b
Triclopyr technique	Rat Sprague-Dawley	0; 3; 10; 30 ou 100 mg/kg pendant 87/ 90 jours 14-20/sexe/groupe	Légère diminution du poids corporel attribuable probablement à une diminution de la consommation alimentaire, diminution du poids du foie et augmentation du poids rénal chez les mâles exposés au taux de 100 mg/kg/j. Aucun paramètre clinique et pathologique sont liés au traitement. Les rats femelles ne présentent aucun effet nocif. NOEL: 30 mg/kg/j pour le rat mâle NOEL: > 100 mg/kg/j pour les femelles	La modification du poids rénal est probablement attribuable à une hypertrophie compensatoire pour permettre l'élimination rénale du triclopyr et/ou ses métabolites.	Humiston <i>et al.</i> , 1975; U.S. EPA, 1989c
Triclopyr technique	Chien Beagle	0; 5; 10 et 20 mg/kg/j pendant 228-229 jours 4/sexe/groupe	Perte de poids corporel chez les femelles accompagnée d'une réduction de la consommation alimentaire. Des changements hématologiques sont observés à 20 mg/kg/j. Une toxicité rénale et une hépatotoxicité sont notées au taux de 5 à 20 mg/kg/j. La toxicité hépatique s'observe au taux de 5 mg/kg/j par une augmentation du taux de rétention du BSP chez les mâles et une augmentation de l'activité des SGPT chez les femelles. Une augmentation du poids relatif du foie est notée chez les mâles exposés au taux de 10 mg/kg/j. Les autres indices tels l'augmentation de l'activité des SGOT, des PA et l'augmentation du poids absolu du foie sont observés au taux le plus élevé. L'examen histopathologique révèle des changements dans le foie des animaux traités. La toxicité rénale se manifeste, dans tous les groupes d'animaux traités, par une diminution de l'excrétion du colorant PSP et des variations histopathologiques des reins. L'augmentation du poids relatif des reins est observée chez les chiens exposés aux deux doses les plus élevées. NOEL: < 5 mg/kg/j NOAEL: 2,5 mg/kg/j		Quast <i>et al.</i> , 1976; U.S. EPA, 1989c, SBSC, 1990

Formulation	Organisme	Nature et dose d'exposition	Effet	Commentaire	Référence
Toxicité orale subchronique (suite)					
Triclopyr	Souris	6; 20 et 60 mg/kg/j pendant 90 jours	Réduction du poids du foie chez les mâles exposés à 60 mg/kg/j		USDA, 1984
Triclopyr technique	Chien Beagle	0; 0,1; 0,5 ou 2,5 mg/kg/j pendant 183-184 jours 4-5/sexe/groupe	Réduction du coefficient d'élimination du colorant PSP au taux de 2,5 mg/kg. Cette réaction n'est pas accompagnée de d'autres indicateurs de toxicité, elle serait le résultat d'une inhibition compétitive pour le transport actif entre le colorant et le triclopyr et/ou ses métabolites. NOEL: 0,5 mg/kg/j NOAEL: 2,5 mg/kg/j		Quast <i>et al.</i> , 1977; U.S. EPA, 1989c
Triclopyr technique	Chien Beagle	0; 0,5; 2,5; ou 5,0 mg/kg/j pendant un an 4/groupe	Légère augmentation de l'azote uréique du sang (BUN), du taux de créatinine et diminution du pourcentage d'excrétion du colorant PSP aux taux de 2,5 et 5,0 mg/kg/j. Selon l'examen histopathologique on note une augmentation de la pigmentation rénale. NOEL: 2,5 mg/kg/j	Les modifications du BUN et de la créatinine correspondraient aux valeurs normales chez les chiens Beagle et sont interprétées comme des altérations physiologiques. Les raisons qui expliquent le modifications d'excrétion du PSP sont les mêmes que celles mentionnées dans l'étude de Quast <i>et al.</i> , 1977	Dow Chemical, 1988
Triclopyr	Singe rhésus femelle	0; 10; 20 et 30 mg/kg/j pendant 28 jours 2/groupe	Aucun effet nocif NOEL > 30 mg/kg/j		Molello <i>et al.</i> , 1976; U.S. EPA, 1989c
Triclopyr butoxyéthyl ester	Rat Fisher 344	0; 7; 28; 70 ou 350 mg/kg/j (en équivalent acide 0; 5; 20; 50 ou 250 mg/kg/j) pendant 90 jours 10/sexe/groupe	Diminution de l'albumine et du rapport albumine/ globuline au taux le plus élevé. Augmentation du poids absolu et relatif du foie et des reins et augmentation du poids relatif des surrénales. Une toxicité hépatique s'observe par une faible augmentation des enzymes hépatiques et des altérations histopathologiques. Des changements histopathologiques des reins ainsi qu'une augmentation du poids relatif des reins sont observés chez les mâles exposés au taux de 70 mg/kg/j LEL: 70 mg/kg/j NOEL: 28 mg/kg/j (chez les mâles)		Kawai <i>et al.</i> , 1979; Barna-Lloyd <i>et al.</i> , 1992
3,5,6-Trichloro-2-pyridinol de sodium (produit de dégradation du Garlon®)	Rat Fisher-344	0; 10; 30 et 100 mg/kg/j pendant 3 mois. 10/sexe/groupe	Au taux de 30 mg/kg/j on note une augmentation du poids corporel et du gain pondéral accompagnée d'une augmentation de la consommation alimentaire. Au taux le plus élevé on note une augmentation du poids du foie et des reins (organes cibles) NOAEL: 30 mg/kg/j		Barna-Lloyd et Szabo, 1985

Formulation	Organisme	Nature et dose d'exposition	Effet	Commentaire	Référence
Toxicité cutanée subchronique					
Garlon 4® (61,6% de triclopyr sous forme d'ester butoxyéthyl) non dilué ou dilué dans l'eau à 5 ou 50% (v/v)	Rat SPF (Cpb: WV; Wistar random)	Application de 0; 54, 540 ou 1080 mg de Garlon 4®/kg sur le dos des rats, 7h/j, 5 fois par semaine pendant 3 semaines. Après chaque application journalière la peau est rincée avec de l'eau. 5/sexe/groupe	À l'endroit d'application, les effets observés chez les mâles de tous les groupes et les femelles exposées aux taux de 540 et 1080 mg/kg sont d'intensité variable et se présentent sous forme d'érythème, d'oedème, de squamosité de la peau et/ou de formation d'une croûte avec début de lésions. Il y a présence d'une réaction chronique inflammatoire accompagnée ou pas d'acanthose, de nécrose de l'épiderme et de la présence d'une croûte. Les rats sont incommodés par la présence de la formulation non diluée. On observe une diminution du gain pondéral, chez les mâles de tous les groupes et les femelles exposées aux taux de 540 et 1080 mg/kg. Les effets secondaires sont: augmentation de l'activité des SGPT et des SGOT chez les mâles aux taux supérieurs à 540 mg/kg et réduction des protéines sériques chez tous les mâles. D'autres effets dont la signification toxicologique n'est pas certaine touche la réduction des éléments érythrocytaires et l'augmentation du poids relatif des reins chez les femelles exposées respectivement au taux le plus élevé et aux taux supérieurs à 540 mg/kg. NOEL: 54 mg/kg/j chez les femelles NOEL: < 54 mg/kg/j chez les mâles	Les taux exprimés en équivalent triclopyr acide et corrigés pour une période d'exposition de 7 jours, sont de 17,1; 171 et 342 mg/kg/j.	van Beek <i>et al.</i> , 1984
Triclopyr sous forme d'ester butoxyéthyl	Lapin Nouvelle-Zélande	15 (16 pour les femelles) applications de 0; 100; 500 ou 1000 mg/kg 3 fois en 22 jours. 5/sexe/groupe	Léger érythème et légère desquamation sont observés chez les mâles exposés aux taux de 500 et 1000 mg/kg/j et chez les femelles à partir du taux de 100 mg/kg/j. Aucune indication de toxicité systémique n'est observée. NOEL systémique: 1000mg/kg/j NOAEL irritation cutanée: 500 mg/kg/j NOEL irritation cutanée: 100 mg/kg/j		Lockwood et Szabo, 1992

Formulation	Organisme	Nature et dose d'exposition	Effet	Commentaire	Référence
Toxicité orale chronique et cancérogénicité					
Triclopyr technique	Rat Charles River CD	0; 3; 10 ou 30 mg/kg/j pendant 2 ans 50/sexe/groupe	L'incidence des maladies respiratoires et la mortalité sont élevées parmi les animaux. Les femelles présentent une augmentation du poids relatif des organes: le foie au taux de 10 et 30 mg/kg/j, aux reins dans tous les groupes et au coeur au taux de 30 mg/kg/j. Les mâles présentent au taux le plus élevé une augmentation du poids relatif et absolu des reins. L'examen histologique ne montre pas de pathologie liée aux modifications du poids des organes. Basée sur l'évaluation histopathologique originale et supplémentaire il a été conclu que l'incidence des lésions néoplasiques et non-néoplasiques n'est pas liée au traitement.	L'étude a été soumise à une audit et à une validation par le promoteur et par un réviseur indépendant, M. Geil. Toutefois, l'évaluation histopathologique n'a pu être réalisée par manque de données originales pour les taux de 3 et 10 mg/kg/j. L'évaluation a pu être complétée pour le foie et les reins provenant des animaux exposés au taux le plus élevé et des témoins.	Wingard, 1978; Geil, 1984
Triclopyr technique acide pur à 98%	Rat Fisher 344	0; 3; 12 et 36 mg/kg/j pendant 2 ans 50/sexe/groupe des animaux supplémentaires sont exposés pendant 6 et 12 mois. 10/sexe/groupes	Les reins sont l'organe cible. Chez les mâles au taux de 12 et 36 mg/kg/j on note une augmentation du poids relatif et absolu des reins accompagnée d'une dégénérescence des tubules proximaux rénaux. Les femelles présentent une augmentation de la pigmentation intracytoplasmique dans les tubules rénaux. Cette augmentation de la pigmentation n'est pas associée à aucun autre changement morphologique ou fonctionnel et ne semble pas considéré comme un effet nocif. L'incidence de tumeurs mammaires ne semble pas significative selon des critères biologiques. Agriculture Canada conclut que le caractère tumorigène du triclopyr est équivoque. NOEL systémique: 3mg/kg/j	Des données supplémentaires sont exigées par U.S. EPA	Eisenbrant <i>et al.</i> , 1987; U.S. EPA 1989c; Agriculture Canada, 1991
Triclopyr technique	Souris CDF1/COX	0; 24; 80 et 240 ppm pendant 2 ans. 50/sexe/groupe (0;3;10 et 30 mg/kg/j)	L'augmentation de l'incidence de tumeurs pulmonaires est statistiquement significatif au taux le plus élevé chez les femelles et aux taux supérieurs à 80 mg/kg/j chez les mâles. Par contre, cette incidence n'est pas biologiquement significative selon des critères biologiques. Il a donc été conclu que sous les conditions expérimentales de cette étude, on ne peut établir la preuve que le triclopyr possède un effet cancérogène.	Étude non valide.	Molello <i>et al.</i> , 1979; Molello et Cheng, 1980; U.S. EPA, 1989c.
Triclopyr technique	Souris ICR:JCL EOPS	0; 50; 250 et 1250 ppm/j (0; 5; 28 ou 139 mg/kg/j) 60/sexe/groupe (exposé pendant 24 mois) groupe satellite de 40/sexe/groupe (exposé pendant 52 semaines)	Les effets observés au taux le plus élevé sont: diminution du poids corporel; modifications du poids des organes (foie, reins et hypophyse), de l'activité enzymatique (GPT) et des données biologiques (densité et protéines urinaires, albumine et BUN) Les modifications du poids des organes ne sont pas accompagnées de lésions histologiques. Les effets observés au taux de 250 ppm se sont manifestés au début de l'étude (26e semaine). L'incidence des lésions néoplasiques et non-néoplasiques n'est pas lié au traitement. LEL: 1250 ppm (selon U.S. EPA) NOEL: 50 ppm ou 5 mg/kg/j (selon Agriculture Canada) NOEL: 250 ppm (selon U.S. EPA)	Les effets observés au taux de 250 ppm se sont manifestés au début de l'étude (26e semaine) ce qui pourrait correspondre à une réaction d'adaptation. Les organes cibles sont les reins et le foie. Des informations supplémentaires relatives aux résultats sont exigées par U.S. EPA.	Tsuda <i>et al.</i> , 1987; U.S. EPA 1989c; Eisenbrandt <i>et al.</i> , 1988; Agriculture Canada, 1991

Formulation	Organisme	Nature et dose d'exposition	Effet	Commentaire	Référence
Effets sur le développement et la reproduction					
Triclopyr technique pur à 98,5%	Rat Sprague-Dawley	0; 3: 10 ou 30 mg/kg/j sur 3 générations 11-12 mâles et 22-23 femelles/groupe	Aucune toxicité maternelle, aucune perturbation de la capacité de reproduction et de la parturition, de la grosseur de la portée, du ratio des sexes, de la survie néonatale et de la fertilité. Diminution du poids corporel néonatal en F2 au moment du sevrage au taux de 10 et 30 mg/kg/j. NOEL: 3 mg/kg/j (selon Agriculture Canada) NOEL: \geq 30 mg/kg/j (selon U.S. EPA) NOEL systémique: > 30 mg/kg/j (selon U.S. EPA)	La diminution de poids corporel rapporté dans l'étude n'est pas considéré, selon Hanley, comme toxicologiquement significative. L'effet du poids corporel n'est pas lié à la dose, cette diminution est transitoire, le poids corporel moyen des témoins en F ₂ est supérieur à ceux en F ₁ et en F ₃	Agriculture Canada, 1991; Hanley <i>et al.</i> , 1984; Beliles and Weir, 1976; U.S. EPA, 1989c
Triclopyr technique pur à 98,5%	Rat Sprague-Dawley (femelle gravide)	Gavage de 0; 50; 100 et 200 mg/kg/j entre le 6 ^e et le 15 ^e jour de la gestation Césarienne le 20 ^e jour de gestation 25/groupe	Les signes cliniques observés chez toutes les mères exposées sont: fourrure rugueuse, desquamation excessive, salivation excessive, détresse abdominale et/ou léger tremblement de la tête et du cou. Diminution du gain pondéral au taux le plus élevé et diminution d'ingestion de la nourriture au taux de 100 et 200 mg/kg/j. L'embryo-foetotoxicité se manifeste à la dose la plus élevée par un retard de l'ossification et la présence de malformations corporelles et squelettiques. NOEL tératogène: > 200 mg/kg/j LEL foetotoxique: 200 mg/kg/j NOEL foetotoxique: 50 mg/kg/j NOEL maternel: < 50 mg/kg/j	L'incidence des malformations chez les foetus (3/6722) n'est pas statistiquement significative. La foetotoxicité découle probablement de la toxicité maternelle.	Hanley <i>et al.</i> , 1984; Dyke <i>et al.</i> , 1979; U.S. EPA, 1989c
Triclopyr technique pur à 98,5%	Lapin blanc de Nouvelle-Zélande (femelle gravide)	0; 25; 50 et 100 mg/kg/j par intubation entre le 6 ^e et le 18 ^e jour de la gestation. Césarienne le 29 ^e jour de gestation 25/groupe	Absence d'effet lié au traitement. Incidence de mortalité élevée chez les mères: 31%, 57% et 53% d'animaux morts aux taux d'exposition respectifs de 25, 50 et 100 mg/kg/j.	Étude préliminaire pour établir la dose d'exposition des études suivantes.	Hanley <i>et al.</i> , 1984; Smith <i>et al.</i> , 1975
Triclopyr technique pur à 98,5%	Lapin blanc de Nouvelle-Zélande (femelle gravide)	Gavage de 0; 10 et 25 mg/kg/j entre le 6 ^e et le 18 ^e jour de la gestation Césarienne le 29 ^e jour de gestation 25/groupe	La diminution du gain pondéral notée chez les mères entre le 14 ^e et le 18 ^e jour de gestation n'est pas statistiquement significative. Les effets sur la croissance des foetus et le développement ne sont pas liés au traitement.	Mortalité élevée chez les mères à cause de troubles intestinaux: 6/25 au taux le plus élevé; 1/25 au taux de 10 mg/kg/j et 3/25 pour le groupe témoin.	Hanley <i>et al.</i> , 1984; Palmer <i>et al.</i> , 1979; U.S. EPA, 1989c
Triclopyr technique	Lapin blanc de Nouvelle-Zélande (femelle gravide)	0; 25; 50, 100 et 200 mg/kg/j par intubation entre le 6 ^e et le 18 ^e jour de la gestation.	Mortalité et effets toxiques sont observés chez les mères exposées aux taux de 100 et 200 mg/kg/j.		Kirk <i>et al.</i> , 1988a
Triclopyr technique	Lapin blanc de Nouvelle-Zélande (femelle gravide)	Gavage de 0; 10, 25 et 75 mg/kg/j entre le 6 ^e et le 18 ^e jour de la gestation Césarienne le 28 ^e jour 16/groupe	La dose toxique pour la mère est de 75 mg/kg/j (mort de 1 mère). Aucun autre signe de toxicité maternelle n'est observé. Toxicité maternelle: NOEL de 25 mg/kg/j Foetotoxicité: NOEL de 75 mg/kg/j		Kirk <i>et al.</i> , 1988b

Formulation	Organisme	Nature et dose d'exposition	Activation métabolique		Résultat	Commentaire	Référence
			Avec	Sans			
Mutation génique							
Triclopyr technique	<i>Salmonella typhimurium</i> Souches: TA98; TA100; TA1535; TA1537 et TA1538	10 µg/Petri 100 µg/Petri 1 000 µg/Petri 10 000 µg/Petri	*	*	-	Test d'Ames utilisé pour détecter l'induction de mutation réverse	Richold and Poudlock, 1979; U.S. EPA, 1989c
Triclopyr technique	<i>Salmonella typhimurium</i> Souches: TA98; TA100	1 à 5 000 µg/Petri	*	*	-	Test d'Ames utilisé pour détecter l'induction de mutation réverse	U.S. EPA, 1989c
Triclopyr technique	<i>Saccharomyces cerevisiae</i> D3 et <i>Salmonella typhimurium</i> TA1530 et G46 comme organisme indicateur et des souris mâles Charles River ICR comme animal hôte	Intubation de 0; 0,7; 7,0 ou 70 mg/kg en une seule fois ou pendant 5 jours 10/groupe (plus groupe témoins positif)			-	Test de l'hôte intermédiaire utilisé pour détecter l'induction de mutations géniques. Tests <i>in vitro</i> et <i>in vivo</i> .	Sibinovic, 1973; U.S. EPA, 1989c
Triclopyr technique	Test HGPRT (hypoxantine, guanine, phosphoribosyl transférase) sur CHO*	600; 800; 1000; 1200 et 1500 µg/ml Témoin positif avec EMS et 20-MCA Témoin négatif avec DMSO	*	*	-	Test <i>in vitro</i> de mutation génique 1500 µg/ml correspond à la concentration la plus élevée pour sa solubilité)	Linscombe et Gollapudi, 1986
Modification chromosomique							
Triclopyr technique	Rat Sprague-Dawley mâle	Intubation de 0; 0,7; 7,0 ou 70 mg/kg en une seule fois (15/groupe) ou pendant 5 jours (5/groupe) (plus groupe témoins positif) Analyse des chromosomes dans les cellules de la moelle osseuse			-	Test cytogénétique <i>in vivo</i> utilisé pour détecter les aberrations structurales des chromosomes et des chromatides dans les cellules en métaphase	Fabrizio, 1973a; U.S. EPA, 1989c
Triclopyr technique	Souris CD-1	Gavage de 0; 28; 90 ou 280 mg/kg en une seule fois 5/sexe/groupe/sacrifice (plus groupe témoins positif) Détermine la présence de micronoyaux dans les érythrocytes polychromatiques de la moelle osseuse (24h et 48h après le traitement).			-	Test micro-nucleus sur cellules somatiques utilisé pour détecter les dommages des chromosomes ou de l'appareil mitotique	Bruce <i>et al.</i> , 1985; U.S. EPA, 1989c

* Cellules CHO: Cellules ovariennes de hamster de Chine

Formulation	Organisme	Nature et dose d'exposition	Activation métabolique		Résultat	Commentaire	Référence
			Avec	Sans			
Modification chromosomique (suite)							
Triclopyr butoxyéthyl ester	Souris CD-1	Gavage de 0; 60; 200 et 600 mg/kg en une seule fois 5/sexe/groupe/sacrifice (plus groupe témoins positif) Détermine la présence de micronoyaux dans les érythrocytes polychromatiques de la moelle osseuse (24h, 48h et 72h après le traitement)			-	Test micro-nucleus sur cellules somatiques utilisé pour détecter les dommages des chromosomes ou de l'appareil mitotique	Gollapudi et Samson, 1990
Triclopyr technique	Souris CF-1 mâle	Intubation de 0; 3; 15 ou 70 mg/kg pendant 9 semaines suivi d'un accouplement séquentiel à des femelles non traitées. Le contenu utérin est observé à la mi-grossesse. 30/groupe (plus groupe témoins positif)			-	Test de dominance létale sur les cellules germinales	Hanley <i>et al.</i> , 1980; U.S. EPA, 1989c
Triclopyr technique	Rat Sprague-Dawley CD mâle	Intubation de 0; 0,7; 7,0 ou 70 mg/kg pendant 5 jours suivi d'un accouplement séquentiel à des femelles non traitées. Le contenu utérin est observé à la mi-grossesse. 10/groupe (plus groupe témoins positif)			+	Test de dominance létale sur les cellules germinales La fertilité et les pertes avant implantation ne sont pas affectées par le traitement. L'augmentation des pertes après implantation est occasionnellement notée par contre, la signification biologique est incertaine, ce qui donne une réponse faiblement positive.	Fabrizio, 1973b; U.S. EPA, 1989c