

2 ANALYSE DES DONNÉES TOXICOLOGIQUES

L'objectif de cette section est de résumer et d'analyser les données disponibles sur la toxicité des ingrédients actifs, des additifs et des impuretés des formulations liquides Vision^{MD}, Velpar^{MD} L, et Release^{MD} ainsi que la formulation granulaire Pronone^{MD}. L'analyse vise à déterminer si les phytocides concernés présentent un danger pour la santé de la population et des travailleurs. Les ingrédients actifs des formulations à l'étude sont le glyphosate pour Vision^{MD}, le triclopyr pour Release^{MD} et l'hexazinone pour Velpar^{MD} L et Pronone^{MD}.

Avant la mise en marché des phytocides, ceux-ci doivent être homologués en vertu de la Loi sur les produits antiparasitaires du Canada. La réglementation relève d'Agriculture Canada et se fait en collaboration avec plusieurs autres ministères. Plus particulièrement, les données toxicologiques fournies par le fabricant sont évaluées par Santé et Bien-être social Canada afin de s'assurer de l'innocuité du produit. Un tableau présentant les études généralement requises pour l'homologation est présenté à l'annexe B.

Dans cette section, nous rapportons, entre autre, ces études de toxicité soumises à l'évaluation gouvernementale pour fin d'homologation. Les études expérimentales portent sur la toxicité aiguë, subchronique et chronique ainsi que sur des études spécifiques telles le métabolisme, la toxicocinétique, l'oncogénicité, les effets sur le développement et la reproduction et la génotoxicité.

Des tableaux détaillés des études de toxicité du glyphosate, de l'hexazinone et du triclopyr sont présentés à l'annexe A.

2.1 TOXICOCINÉTIQUE ET MÉTABOLISME

Les études de la toxicocinétique et de métabolisme visent principalement à définir le devenir d'un produit chimique dans l'organisme. Ces études permettent normalement d'établir, pour le produit chimique concerné, les taux et les vitesses d'absorption par les principales voies d'exposition, la distribution et l'accumulation probable dans les organes et les tissus et finalement la biotransformation et l'excrétion.

2.1.1 Glyphosate

Selon les études animales, le glyphosate est excrété sans être métabolisé. Une seule étude rapporte des traces ($\leq 0,4\%$) de l'acide aminoéthylphosphonique (AMPA) dans les fèces et aucune étude mentionne la présence de métabolite dans l'urine (U.S. EPA, 1992a). Le glyphosate est principalement excrété dans les fèces (68-80%) et à un niveau moindre dans l'urine (7-31%) (Doliner, 1991).

La demi-vie d'excrétion est courte. Lors d'une étude chez des rats, 95% de la dose radioactive fut excrétée dans les 48 heures suivant l'administration. Chez les rats, l'absorption a été de 14 à 35% suite à l'ingestion de doses de glyphosate variant de 6,7 à 1000 mg/kg de glyphosate (Doliner, 1991). L'absorption serait plus faible pour les doses orales les plus élevées (U.S. EPA, 1992a).

2.1.2 Hexazinone

Les études animales démontrent que l'absorption de l'hexazinone par voie digestive est relativement rapide et presque complète. En effet, 93% de la dose radioactive administrée par voie orale est éliminée après 3 jours dans l'urine et les fèces (Reiser *et al.*, 1983). Chez l'humain, l'absorption de l'hexazinone ne semble pas complète, Samuel *et al.* (1991) observent qu'environ 20% de la dose absorbée se trouve dans l'urine sous forme d'hexazinone et de ses trois principaux métabolites (A, B et C). Il n'y a pas de données disponibles sur l'absorption de l'hexazinone par les voies cutanée et respiratoire.

Rapisarda (1982) rapporte que 97% de la dose radioactive administrée par voie orale chez le rat est excrétée dans l'urine (77%) et les fèces (20%). L'hexazinone est rapidement métabolisé et excrété principalement dans l'urine sous forme de ses métabolites A, B et C (Reiser *et al.*, 1983). Les métabolites D, F et G se trouvent à l'état de traces dans l'urine (Rhodes et Jewell, 1980). Dans les fèces, on retrouve en majorité les métabolites A et C, et en quantité moindre, les métabolites E, F, G et B.

Selon les données humaines obtenues par Samuel *et al.* (1991), 20% de l'hexazinone administré par voie orale se trouve dans l'urine principalement sous forme des métabolites B et C. Le métabolite A et l'hexazinone sous forme inchangée se trouvent dans l'urine en très faible quantité. L'élimination urinaire de l'hexazinone et ses métabolites (A, B et C) est complète après une période de 96 heures.

À la suite d'une exposition à l'hexazinone radioactif par voie orale, Rhodes et Jewell (1980) n'ont pas mesuré de radioactivité dans les tissus de rats. Par contre, U.S. EPA (1988b) rapporte des données de rétention tissulaire chez des vaches exposées pendant 5 jours à des taux de 1 ou 5 ppm d'hexazinone radioactif. En effet, 0,7 à 2,5% de la radioactivité administrée se trouvait dans les tissus de l'animal.

La principale voie métabolique de l'hexazinone est l'hydroxylation du groupe cyclohexyl et une déméthylation (Reiser *et al.*, 1983). Ces auteurs observent qu'il n'y a aucune réaction de conjugaison avec l'hexazinone. Les principaux métabolites de l'hexazinone rapportés dans la littérature sont les suivants:

- Métabolite A: 3-(4-hydroxycyclohexyl)-6-(diméthylamino)-1-méthyl-1,3,5-triazine-2,4-(1H,3H)-dione
- Métabolite B: 3-cyclohexyl-6-(méthylamino)-1-méthyl-1,3,5-triazine,2,4-(1H,3H)-dione
- Métabolite C: 3-(4-hydroxycyclohexyl)-6-(méthylamino)-1-méthyl-1,3,5-triazine-2,4-(1H,3H)-dione
- Métabolite D: 3-cyclohexyl-1-méthyl-1,3,5-triazine-2,4,6-(1H,3H,5H)-trione
- Métabolite E: 3-(4-hydroxycyclohexyl)-1-méthyl-1,3,5-triazine-2,4,6-(1H,3H,5H)-trione

2.1.3 Triclopyr

Selon les données animales disponibles, le triclopyr sous forme acide serait rapidement absorbé par voie orale et rapidement éliminé dans l'urine (Ramsey *et al.*, 1976a et b; Leegwater, 1981; Landry *et al.*, 1984a; Timchalk *et al.*, 1990). Chez les rats, de 80 à 90% du triclopyr ingéré est excrété dans l'urine. De 70 à 95% du triclopyr se retrouve sous forme inchangée dans l'urine. Son principal métabolite, présent en très faible quantité dans l'urine, est le 3,5,6-trichloro-2-pyridinol.

La cinétique du triclopyr acide est semblable à celle de l'ester butoxyéthylique avec des concentrations maximales de ^{14}C plasmatique atteintes à des périodes semblables et des taux d'excrétion urinaire semblables. La forme ester du triclopyr s'hydrolyse rapidement en acide et n'est plus détectée dans le sang après 8 heures (Veenstra *et al.*, 1983). Les taux de rétention tissulaire du triclopyr sont très faibles. Ils sont estimés à 0,54% et 2% chez des rats exposés respectivement au triclopyr radioactif aux taux de 3 mg/kg et 60 mg/kg (Timchalk *et al.*, 1990).

L'excrétion urinaire du triclopyr semble saturée lorsque les taux d'exposition chez les rats atteignent 50 et 60 mg/kg (Ramsey *et al.*, 1976a; Timchalk *et al.*, 1990). La clairance du triclopyr est plus élevée chez le rat que chez le chien. Les demi-vies d'élimination plasmatique sont d'environ 1,5 heures chez le rat et 14 à 96 heures chez le chien lorsqu'exposé par voie intraveineuse à des taux comparables de triclopyr. Ainsi, le chien sera plus sensible que le rat aux augmentations de triclopyr et de ses métabolites en raison d'une cinétique d'élimination plus lente.

Le triclopyr est très peu absorbé par voie cutanée chez l'animal avec un taux d'absorption inférieur à 9% (Van Beck *et al.*, 1981c et d; Ramsey *et al.*, 1976a; Timchalk *et al.*, 1990). Le triclopyr sous forme d'ester butoxyéthylique appliqué sur la peau est rapidement hydrolysé en acide (Kastl *et al.*, 1986).

La toxicocinétique du triclopyr chez l'humain serait semblable à celle observée chez l'animal. Carmichael *et al.* (1989) ont étudié la cinétique du triclopyr chez des volontaires exposés par voie orale. Le triclopyr est rapidement absorbé par voie orale et il est rapidement excrété sous forme inchangée principalement. Carmichael *et al.* (1989) rapportent que plus de 80% de la dose ingérée se trouve dans l'urine sous forme de triclopyr inchangé. Le métabolite 3,5,6-trichloro-2-pyridinol représente moins de 0,5% du triclopyr total excrété. L'élimination du triclopyr se fait en deux phases; une phase initiale rapide et une phase terminale lente ayant respectivement des temps de demi-vie de 1,3 et 5,0 heures.

Selon les données animales et humaines la cinétique du triclopyr semble du premier ordre. Chez le rat, cependant, une saturation rénale est observée au taux d'exposition de 50 mg/kg (Carmichael *et al.*, 1989; Timchalk *et al.*, 1990). Le volume de distribution du triclopyr est semblable au volume d'eau extracellulaire ce qui indique une très faible quantité de triclopyr dans les tissus. Ainsi, en tenant compte du faible volume de distribution et de l'élimination rapide du triclopyr, nous pouvons présumer qu'un potentiel d'accumulation sera très faible lors d'expositions répétées.

L'absorption du triclopyr par voie cutanée est faible chez l'humain. Carmichael *et al.* (1989) ont estimé le taux d'absorption à 1,65% après une application de Garlon 4^{MD} pendant 8 heures sur l'avant-bras de volontaires.

2.2 TOXICITÉ AIGUË

L'évaluation de la toxicité aiguë, basée sur des paramètres non létaux et létaux, permet de prédire les effets d'une exposition accidentelle ou d'une surexposition dans des conditions habituelles. L'effet toxique spécifique au produit ainsi que l'organe cible sont déterminés à partir des signes de toxicité observés expérimentalement et de la réponse létale.

Les paramètres de la létalité sont la DL₅₀ (dose médiane létale) et la CL₅₀ (concentration médiane létale). La DL₅₀ représente une dose, en mg/kg de poids corporel, pouvant causer la mort chez 50% des animaux exposés par les voies orale ou cutanée. La CL₅₀ correspond à une concentration dans l'air, en mg/l, pouvant causer la mort chez 50% des animaux exposés par inhalation. La létalité est principalement un critère qui permet de classer les produits et de comparer la toxicité aiguë de ceux-ci. Les valeurs létales médianes varient d'une espèce à l'autre et suivant les conditions expérimentales.

La classification de la toxicité aiguë systémique létale est basée, pour les voies orales et respiratoires, sur des valeurs de toxicité aiguë chez le rat. Pour la voie cutanée, la classification se base sur les valeurs provenant soit des lapins ou des cobayes. L'appréciation de la sévérité de la toxicité aiguë des pesticides est déterminée à partir d'une échelle de valeur établie par la législation américaine des pesticides, la FIFRA (Federal Insecticide Fungicide and Rodenticide Act) (Hayes et Laws, 1991). La classification de la toxicité aiguë systémique est présentée au tableau 2.1.

L'évaluation de la toxicité aiguë locale permet d'apprécier le potentiel d'irritation et de sensibilisation d'une substance pour la peau et les yeux. La réaction irritante est évaluée et classée selon les critères décrits au tableau 2.1.

Tableau 2.1 Catégories de toxicité selon FIFRA

Indicateur de risque	Catégories			
	I Très toxique	II Modérément toxique	III Légèrement toxique	IV Très peu toxique
DL ₅₀ orale	≤ 50 mg/kg	50-500 mg/kg	500-5000 mg/kg	> 5000 mg/kg
CL ₅₀ inhalation	≤ 0,2 mg/l	0,2-2 mg/l	2-20 mg/l	> 20 mg/l
DL ₅₀ cutanée	≤ 200 mg/kg	200-2000 mg/kg	2000-20000 mg/kg	> 20000 mg/kg
Effets oculaires	Corrosif; opacité cornéenne non réversible dans un délai de 7 jours	Opacité cornéenne réversible dans un délai de 3 jours. Irritation sévère persistante pendant 7 jours	Pas d'opacité cornéenne. Irritation dans les 7 jours	Pas d'irritation
Effets cutanés	Corrosif	Irritation sévère à 72 h	Irritation modérée à 72 h	Irritation légère à modérée à 72 h

Source: Tableau adapté (Hayes et Laws, 1991)

2.2.1 Glyphosate

Les études de toxicité aiguë par voie orale chez les mammifères nous indiquent que le glyphosate technique possède une faible toxicité (catégorie III). Chez les rats, les DL_{50} sont supérieures à 4000 mg/kg (4320-5600 mg/kg) (USDA, 1984; Doliner, 1991). Chez les souris, la DL_{50} est estimée à 1568 mg/kg (Bababunmi *et al.*, 1978). Chez ces 2 espèces, les principaux effets toxiques observés avant le décès des animaux sont un stress sévère, une augmentation de la respiration, de l'hyperthermie, des mouvements convulsifs asphyxiques et de la rigidité (Bababunmi *et al.*, 1978). Des modifications gastro-intestinales dont les détails ne sont pas rapportés ainsi qu'une pâleur du foie et des reins ont aussi été observées chez les rats sacrifiés (USDA, 1984; Doliner, 1991). Chez les lapins, la DL_{50} est de 3800 mg/kg, des ulcérations ainsi que des hémorragies intestinales ont été observées (USDA, 1984).

La formulation commerciale de Roundup^{MD} qui est exactement le même produit que le Vision^{MD} présente également une faible toxicité aiguë chez les rats avec une DL_{50} de 5400 mg/kg (USDA, 1984; Doliner, 1991). Chez les chèvres, la DL_{50} est de 3500 mg/kg (Rowe *et al.*, 1981). Bien que les données relatives à cette dernière espèce ne sont généralement pas utilisées pour évaluer la réponse biologique à un produit chimique, elles constituent néanmoins des indicateurs supplémentaires de la faible toxicité aiguë du Roundup^{MD}.

Une seule étude traite de la neurotoxicité du glyphosate. Des poules ont été exposées à du glyphosate technique (dose non spécifiée) par voie orale 2 fois par jour, pendant 3 jours consécutifs avec répétition à partir du 21^e jour de l'étude. Aucune manifestation clinique de toxicité ni de lésion histopathologique du tissu nerveux n'ont été observées chez les poules traitées. Le témoin positif utilisé (TOCP) a provoqué les modifications prévues (Doliner, 1991).

La toxicité du glyphosate technique administré par voie intrapéritonéale semble plus importante que celle observée pour voie orale. Les DL_{50} chez les rats varient de 238 à 470 mg/kg alors que chez les souris elles se situent entre 134 et 740 mg/kg (Bababunmi *et al.*, 1978; Smith et Oehme, 1992). La grande différence de toxicité entre les voies orale et intrapéritonéale laisse supposer une faible absorption orale du produit.

Selon les données disponibles sur la toxicité aiguë par voie cutanée, le produit technique et la formulation de Roundup^{MD} sont considérés comme faiblement toxiques avec des DL_{50} supérieures à 5000 mg/kg. Des résultats similaires sont observés suite à des injections sous-cutanées.

Le glyphosate technique n'a pas produit d'irritation de la peau chez les lapins mais des irritations variant de modérées à sévères ont été observées chez le cobaye lors d'applications répétées. Chez l'humain, aucune irritation primaire n'a été observée suite à l'application cutanée unique ou répétée de glyphosate (Doliner, 1991).

D'après une étude effectuée chez les lapins, la formulation commerciale de Roundup^{MD} est un irritant modéré pour la peau (Smith et Oehme, 1992; Doliner, 1991). Les résultats suggèrent d'ailleurs que le potentiel irritant du Roundup^{MD} serait plutôt relié au surfactant présent dans la formulation commerciale. Chez l'humain, le Roundup^{MD} ne s'est pas avéré plus irritant qu'un nettoyeur tout usage, un shampoing pour bébé ou un détergent de lave-vaisselle (Maibach, 1986). La formulation commerciale n'a pas démontré d'évidence d'induction de photo-irritation, de dermatite allergique ou photo-allergique ni de sensibilisation cutanée.

Le glyphosate technique est légèrement irritant pour l'oeil chez des lapins exposés au produit non dilué ou dans une solution aqueuse à 5 ou 25%. L'indice d'irritation oculaire pour le produit technique est de 6,9 sur une échelle de 110 (USDA, 1984).

La formulation de Roundup^{MD} est considérée comme un irritant modéré avec un indice de 18,4 sur une échelle de 110 (USDA, 1984). Une étude d'irritation oculaire chez les lapins démontre que le Roundup^{MD} non dilué ou dilué à la concentration d'utilisation est faiblement irritant pour les yeux avec ou sans lavage oculaire.

Lors d'une exposition de 4 heures par inhalation à la formulation commerciale (12,2 mg/l), aucun rat n'est décédé et aucune réaction anormale ne fut observée. Ces résultats indiquent que la CL₅₀ serait supérieure à 12,2 mg/l. La compagnie Monsanto a exposé 8 groupes de rats (5 mâles/5 femelles) à des concentrations entre 1,10 et 3,42 mg/l de Roundup^{MD} pendant 4 heures. Des décès sont survenus en dedans de 3 jours suivant l'exposition dans les 5 groupes ayant les expositions les plus élevées. Des difficultés respiratoires, de la chromorhinorrhée, de l'oedème des conjonctives ou de la congestion des yeux, de l'hypoactivité et de la piloérection furent observés immédiatement après l'exposition. La CL₅₀ fut estimée à 3,18 mg/l pour le Roundup^{MD} (Monsanto, 1983b).

Le Centre Anti-Poison du Québec a dénombré entre 3 et 8 cas d'intoxications au glyphosate par année entre 1988 et 1991 et 23 cas en 1993. La majorité des cas présentant des symptômes font référence à des expositions par voie cutanée et les effets observés étaient principalement des irritations. Pour quelques cas d'exposition involontaire par voie orale, une atteinte gastro-intestinale sans gravité fut observée. Il est difficile de connaître la portée véritable de ces cas d'intoxications car les informations disponibles ne nous permettent pas toujours de faire un lien entre les symptômes décrits et l'exposition au glyphosate. Kawamura *et al.* (1987) notent que lors de l'ingestion de 30 à 60 mL de la formulation commerciale de Roundup^{MD} on a observé des vomissements, une pharyngalgie, des nausées immédiatement après l'ingestion ainsi qu'une diarrhée qui commença entre 6 à 8 heures après et qui pouvait durer jusqu'à 1 semaine. Selon l'auteur, les effets observés seraient plutôt attribuables au surfactant (POAE). Sawada *et al.* (1987) ont analysé 56 cas d'intoxication à la formulation commerciale Roundup^{MD}. Les informations rapportées indiquent qu'aucun décès ne fut observé à la dose moyenne de 104 mL mais que la dose moyenne de 206 mL était généralement létale. L'auteur

en vient aussi à la conclusion que le surfactant ajouté à la formulation pourrait avoir un rôle important dans la toxicité de la formulation commerciale.

2.2.2 Hexazinone

Les tests de toxicité aiguë chez le rat, le chien, le lapin et le cobaye exposés par les différentes voies ont permis d'évaluer la réponse biologique de l'hexazinone.

Chez les rats et les cobayes, les DL_{50} pour voie orale sont respectivement de 1690-1200 et 860 mg/kg, ce qui classe l'hexazinone comme un phytocide légèrement toxique (Kennedy, 1984b; DuPont Canada Inc, 1991). Les signes cliniques observés chez ces deux espèces sont similaires et non spécifiques à l'hexazinone. D'autre part, les chiens semblent moins sensibles à l'hexazinone, étant donné qu'une exposition à des taux deux fois supérieurs à ceux des rats n'a entraîné aucune mortalité (Kennedy, 1984b). De plus, les chiens ont tous survécu sans qu'aucune séquelle persiste.

Les formulations commerciales d'hexazinone utilisées sous forme liquide ou granulaire sont moins toxiques que l'ingrédient actif pur, elles sont considérées comme très peu toxiques (Schneider et Kaplan, 1983 dans USDA, 1984). Il en est ainsi pour les métabolites B, C, D et E de l'hexazinone avec des DL_{50} supérieures à 5000 mg/kg (DuPont Canada Inc, 1991). Le métabolite A présente une toxicité orale similaire avec une DL_{50} supérieure à 4686 mg/kg. L'exposition des rats aux métabolites de l'hexazinone n'a entraîné aucune mortalité même si les taux d'exposition étaient de 3 à 4 fois supérieurs à ceux de l'hexazinone pur.

L'exposition cutanée des lapins à des taux élevés n'entraîne aucune mortalité, ni aucun signe de toxicité reliée au traitement (Kennedy, 1984b). La DL_{50} est supérieure à 5278 mg/kg.

L'exposition des rats par inhalation au taux de 7,48 mg/l, pendant une heure, ne provoque pas de mortalité (Kennedy, 1984b). La CL_{50} n'a donc pu être établie.

Les valeurs de toxicité aiguë par voie orale sont supérieures à la valeur obtenue par voie intrapéritonéale. Cette différence de sensibilité pourrait s'expliquer par le fait que l'absorption orale de l'hexazinone est incomplète ou parce que le produit est métabolisé en partie lors de son premier passage au foie après son absorption par le tube digestif.

Bien que l'irritation oculaire observée expérimentalement ne soit pas très sévère, le rétablissement se fait lentement (Kennedy, 1984b). L'hexazinone présente donc un danger potentiel pour les yeux, ce qui justifie le port d'équipement de protection individuel adéquat.

L'hexazinone n'est cependant pas très irritant pour la peau et les effets observés disparaissent rapidement (Kennedy, 1984b; Schneider et Kaplan, 1983 dans USDA, 1984). L'hexazinone présente donc peu de danger pour la peau à cause de son faible potentiel irritant.

Les études de toxicité aiguë par les voies orale, cutanée et respiratoire ont été effectuées chez les animaux mâles seulement. Nous ne savons pas, pour le moment, si les rongeurs femelles sont plus sensibles que les mâles. U.S. EPA (1988b) a demandé que des études de toxicité aiguë par voie orale soient réalisées chez des femelles. Selon les résultats de ces études, les rongeurs femelles pourraient éventuellement être testées pour les voies cutanée et respiratoire.

U.S. EPA (1992c) mentionne qu'aucun cas de mortalité ou d'hospitalisation associé à l'hexazinone n'a été rapporté depuis 1976. Par ailleurs, cette base de données fait mention d'un cas d'ingestion accidentel rapporté dans *Voluntary Accident Reporting System* mais ne spécifie pas les signes et symptômes qui se sont manifestés. *Pesticide Incident Monitoring System Data Base* de 1981 (U.S. EPA, 1987b) rapporte trois incidents reliés à l'hexazinone mais un seul cas implique l'exposition humaine. Ce cas fait référence à une femme de 26 ans qui, après avoir inhalé une concentration indéterminée d'hexazinone, a présenté des vomissements le lendemain de l'incident. Aucun autre effet ne fut rapporté et aucun traitement ne fut administré.

2.2.3 Triclopyr

Les DL₅₀ du triclopyr acide, chez les rats et les lapins exposés par voie orale, varient de 550 à 729 mg/kg (Olson, 1967; Henck *et al.*, 1980a). Ce phytocide est donc considéré comme légèrement toxique. Le cobaye semble plus sensible avec une DL₅₀ de 310 mg/kg (USDA, 1984). La toxicité aiguë du triclopyr sous forme d'ester butoxyéthylique est semblable à celle du triclopyr sous forme acide avec des DL₅₀ qui varient de 850 à 1050 mg/kg chez les rats et les souris (Toyoshima *et al.*, 1980a et b). Les DL₅₀ de la formulation commerciale Garlon 4^{MD} sont supérieures à 2000 mg/kg. Ainsi, le triclopyr technique sous forme acide ou d'ester butoxyéthylique ainsi que la formulation commerciale sont considérés comme légèrement toxiques (Lichy *et al.*, 1975). La toxicité du 3,5,6-trichloro-2-pyridinol, un métabolite du triclopyr, semble plus élevée chez les souris avec des DL₅₀ de 380 et 415 mg/kg (Gerbig et Emerson, 1970b) que chez les rats avec de DL₅₀ de 794 et 870 mg/kg (Gerbig et Emerson, 1970a).

Les effets toxiques rapportés dans ces études de toxicité aiguë touchent surtout le système nerveux. On note, par exemple, la présence d'un affaiblissement des mouvements spontanés, une démarche anormale, une position prostrée, une perturbation des mouvements corporels et une modification des réponses aux stimuli extérieurs.

Les résultats des études de toxicité cutanée indiquent que le triclopyr acide et la formulation commerciale sont légèrement toxiques (Olson, 1967; Lichy *et al.*, 1975; Jeffrey *et al.*, 1986a et b). Avec des DL₅₀ supérieures à 2000 mg/kg, nous pouvons présumer qu'une seule exposition à la formulation n'entraînera pas d'effets systémiques sur la santé.

Selon les études d'exposition cutanée chez l'animal et chez l'humain, le Garlon 4^{MD}, n'est pas considéré comme un irritant cutané (Olson, 1967; Lichy *et al.*, 1975; Mac Lennan et Davies, 1987). Des expositions répétées au Garlon 4^{MD} n'ont pas causé d'hypersensibilité par contact

cutané chez le cobaye (Jones, 1984; Berdasco, 1990b et c). Une étude d'exposition cutanée au triclopyr acide indique un potentiel d'hypersensibilité retardée chez le cobaye (Berdasco et Lacher, 1990a). D'après Lockwood et Henck (1978a et b), le surfactant pyridon EB, présent dans certaines formulations commerciales, serait légèrement sensibilisant. Par contre, Carreton (1985) n'a pu démontré le potentiel sensibilisant du surfactant.

Selon les études d'évaluation d'irritation oculaire, le Garlon 4^{MD} ne présenterait pas risque de causer des lésions aux yeux à la suite d'une manipulation du produit (Lichy *et al.*, 1975). La forme acide possède, cependant, un potentiel irritant plus important que la formulation commerciale (Agriculture Canada, 1991; Olson, 1967).

Selon les données de toxicité par inhalation, le triclopyr sous forme ester ne présenterait pas de risque pour la santé puisque des concentrations expérimentales élevées n'ont entraîné que des effets d'irritation (Yakel et Johnson, 1980a et b; U.S. EPA, 1989c).

2.3 TOXICITÉ SUBCHRONIQUE

Les études de toxicité subchronique visent principalement à identifier les organes cibles et à déterminer la tolérance physiologique et métabolique à une substance administrée de façon répétée sur une période généralement moins longue que la moitié de la vie de l'animal de laboratoire. En fait, le temps d'exposition dépend de l'objectif de l'étude, de l'espèce animale sélectionnée et de la voie d'exposition. Les doses sans effet observé (NOEL) établies dans ces études peuvent être retenues pour le calcul de la dose référence de risque (Drf) pour la population.

2.3.1 Glyphosate

Les différents résultats des études de toxicité subchronique par voie orale chez les rats n'ont pas démontré de lien entre le glyphosate et une toxicité spécifique. Dans des études où des rats ont été exposés à des concentrations de 0, 200, 600 ou 2000 ppm pendant 13 semaines, aucun effet n'a été observé en ce qui a trait au poids corporel, aux paramètres d'hématologie et de chimie clinique à l'analyse d'urine, au poids des organes, aux réactions comportementales ou à la mortalité. Le NOEL pour cette étude est supérieur à 2000 ppm (équivalent de 100 mg/kg/jr) (USDA, 1984; Doliner, 1991). Dans une autre étude où 0, 200, 2000, 5000 ou 12500 ppm de glyphosate fut ajouté à la nourriture de rats pendant 90 jours, on observa une augmentation du poids relatif et absolu des poumons aux plus fortes doses (USDA, 1988a). Le NOEL pour cette étude est de 2000 ppm (équivalent de 135 mg/kg/jr). Le seul effet observé chez des souris nourries à des concentrations de 0, 5000, 10000 ou 50000 ppm de glyphosate pendant 3 mois fut une diminution de la croissance à la plus forte dose. Le NOEL est de 10000 ppm pour cette étude (USDA, 1988a).

Dans une étude chez des chiens Beagle exposés pendant 90 jours à des concentrations de 0, 200, 600 ou 2000 ppm, aucun effet important ne fut noté et on estima un NOEL supérieur à 2000 ppm (équivalent de 50 mg/kg/jr) (USDA, 1984; Doliner, 1991).

Suite à une exposition cutanée de glyphosate (0, 100, 1000 ou 5000 mg/kg/jr) pendant 3 semaines, des lapins ont présenté un léger oedème et un érythème de la peau à 5000 mg/kg/jr. Ce fut le seul effet observé et le NOEL pour les effets systémiques fut établi à 5000 mg/kg/jr (USDA, 1988a; Doliner, 1991). Lors d'une autre étude, des lapins furent exposés à la formulation commerciale de Roundup^{MD} à des doses de 0, 76 et 114 mg/kg/jr (6 h/jr, 5 j/semaine, pendant 3 semaines). On observa un épaissement cutané et un érythème léger à modéré dans tous les groupes ainsi qu'une augmentation statistiquement significative du poids des testicules dans le groupe exposé à 114 mg/kg/jr. L'examen histopathologique des testicules a cependant démontré que les sujets traités étaient comparables à ceux du groupe témoin. Le NOEL pour les effets systémiques est supérieur à 114 mg/kg/jr (Doliner, 1991; Killeen, 1975).

Lors d'une étude de toxicité subchronique par inhalation, des rats ont été exposés 6 h/jr, 5 j/semaine, pendant 22 jours à des concentrations de 0; 0,05; 0,16 ou 0,36 mg/l d'une solution aqueuse de Roundup^{MD} (33 1/3%). On n'a pas observé de signe de toxicité au cours de l'exposition. Aucun cas de mortalité ni de manifestation clinique n'a été rapporté. L'examen microscopique montrait des problèmes d'irritation au niveau des poumons (infiltration), du nez (inflammation) et de la trachée. 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 (Monsanto, 1983c). Doliner (1991) rapporte un NOEL de 0,36 mg/l pour cette étude. Il faut être prudent dans la détermination d'un NOEL pour cette étude. En effet, selon les documents fournis par Monsanto, des écoulements naseaux rougeâtres et une décoloration rouge de la fourrure ont été observés au cours de l'étude. Bien que l'incidence ait été faible, il n'y a pas de détail sur le nombre d'animaux ayant présenté ces symptômes ni sur les concentrations, d'où la difficulté à déterminer le niveau sans effet.

2.3.2 Hexazinone

D'après les résultats hématologiques, biochimiques et anatomo-pathologiques des études de toxicité subchronique chez les rats, nous pouvons conclure que l'hexazinone n'est relié à aucune toxicité spécifique des organes et ce, pour des taux aussi élevés que 5000 ppm (250 mg/kg/jr) (Kennedy et Kaplan, 1984a; Kennedy, 1984b). Un NOEL de 1000 ppm (50 mg/kg/jr) a été établi à partir d'une légère réduction du gain pondéral. Chez les souris, un NOEL évalué à 2500 ppm (375 mg/kg/jr) est basé sur une augmentation du poids relatif et absolu du foie (Kennedy et Kaplan, 1984a).

Les chiens exposés à des doses élevées, dans les études de toxicité aiguë, étaient moins sensibles que les rats et les cobayes. Par contre, une exposition à des doses plus faibles sur une période de trois mois, rend les chiens plus sensibles que les rats et les souris. Chez les chiens, un NOEL de 1000 ppm (25 mg/kg/jr) est établi sur la base de modifications biochimiques et d'une diminution du gain pondéral observées au taux de 5000 ppm (125 mg/kg/jr) (Kennedy et Kaplan, 1984a).

Chez le lapin, des applications cutanées répétées d'hexazinone au taux le plus élevé, soit 770 mg/kg/jr, entraînent une augmentation de l'activité enzymatique dans le sérum de la phosphatase alcaline (SAP) et de la transaminase glutamopyruvique (SGPT) (Kennedy, 1984b). Toutefois, ces modifications disparaissent 53 jours après l'exposition et ne sont pas accompagnées, d'après les données histopathologiques, de changements morphologiques du foie. Aucun signe toxique n'est noté au taux de 150 mg/kg (Kennedy, 1984b).

L'hexazinone ne provoque pas de réaction de sensibilisation cutanée à la suite d'une exposition cutanée et intradermique chez le cobaye (Kennedy, 1984b).

Il n'y a pas d'étude subchronique par voie respiratoire, par contre, cette étude n'est pas exigée par U.S. EPA (1988b) relativement au processus d'homologation de l'hexazinone.

2.3.3 Triclopyr

Les principaux effets associés au triclopyr dans les études effectuées chez le rat par Landry *et al.* (1983, 1984b) et Humiston *et al.* (1975) sont des modifications de la croissance accompagnées de modifications de la consommation alimentaire, de variations du poids rénal associées à des altérations pathologiques des reins et une hépatotoxicité.

Les effets au foie peuvent refléter une toxicité systémique directe du triclopyr ou être associés à une augmentation du métabolisme hépatique à la suite d'une consommation élevée du triclopyr (Dow Chemical, 1988). Cette dernière explication serait conforme aux données de la toxicocinétique chez les rats (Ramsey *et al.*, 1976a; Timchalk *et al.*, 1990) démontrant qu'il y a saturation de l'élimination du triclopyr aux taux de 50 mg/kg/jr et plus. Selon Dow Chemical (1988) il serait possible que les variations observées au foie et les effets sur le poids rénal mentionnés au taux d'exposition de 250 mg/kg/jr puissent représenter des réponses d'adaptation à la biotransformation et à une diminution de la clairance qui entraîneraient une augmentation de la charge corporelle du triclopyr et /ou de ses métabolites. D'après les trois études de toxicité subchronique chez le rat, un NOEL de 5 mg/kg/jr a été établi en se basant sur une dégénérescence dans les tubules proximaux des reins observée lors de l'exposition à 20 mg/kg/jr (Landry *et al.*, 1984b). Pour la forme ester du triclopyr, un NOEL de 28 mg/kg/jr a été estimé à partir des changements histopathologiques des reins et d'une augmentation du poids relatif des reins chez les rats mâles exposés à 70 mg/kg/jr.

La toxicité subchronique du métabolite 3,5,6-trichloro-2-pyridinol ne semble pas plus élevée que celle du triclopyr acide. Selon les résultats des études de Landry *et al.* (1984b); Barna-Lloyd et Szabo (1985) le triclopyr acide entraîne, au taux d'exposition de 20 mg/kg/jr, des modifications histologiques rénales tandis que le métabolite entraîne seulement une augmentation du gain pondéral au taux de 30 mg/kg/jr.

On note également, chez les chiens qui ingèrent du triclopyr, des altérations au niveau du foie et des reins. Chez le chien, le foie est le principal organe cible. D'après l'examen histopathologique, les changements hépatiques augmentent avec les taux d'exposition (Quast *et al.*, 1976). Cependant, certains paramètres observés pourraient être secondaires aux conditions de traitement, comme par exemple la diminution de la consommation alimentaire et aux réponses d'adaptation liées à la clairance du triclopyr (Dow Chemical, 1988) Les données de la toxicocinétique du triclopyr (Ramsey *et al.*, 1976a) indiquent que sa clairance chez le chien est plus lente que celle observée chez le rat, ce qui pourrait indiquer la possibilité que la saturation du processus d'excrétion pourrait être atteinte aux taux d'exposition utilisés dans l'étude de Quast *et al.* (1976), soit de 5 à 20 mg/kg/jr.

Les modifications de la cinétique du PSP observées dans les trois études de toxicité chez les chiens et l'absence d'indicateurs de toxicité rénale, suggèrent que l'excrétion retardée du colorant PSP serait selon Dow Chemical (1988), attribuable à un mécanisme compétitif de l'excrétion rénale entre le triclopyr et/ou ses métabolites et le colorant.

La dose sans effet ne pouvant être établie dans l'étude de Quast *et al.*, (1976), deux autres études ont donc été réalisées afin de définir un NOEL chez le chien (Quast *et al.*, 1977; Dow Chemical, 1988). Dans ces deux dernières études, les seuls effets observés sont une diminution de l'élimination du colorant PSP et une légère augmentation de l'azote uréique dans le sang et du taux de créatinine au taux de 2,5 mg/kg/jr. Toutefois, ces réponses ne sont pas considérées comme un effet toxique, elles correspondraient plutôt à une réponse physiologique normale. Considérant les modifications de l'excrétion du colorant PSP comme un effet physiologique normal, U.S. EPA (1991 et 1985) a établi le NOEL pour les effets systémiques chez le chien à 2,5 mg/kg/jr. Agriculture Canada (1991) a établi le NOEL à 0,5 mg/kg/jr et le NOAEL à 2,5 mg/kg/jr.

Le NOEL ou le NOAEL chez le chien est beaucoup plus faible que celui rapporté chez le rat qui est de 5 mg/kg/jr (Landry *et al.*, 1984b). Cette différence peut s'expliquer par le fait que le profil de la toxicocinétique du triclopyr pour ces deux espèces n'est pas le même. Le chien représente donc l'espèce la plus sensible à l'exposition au triclopyr. C'est pourquoi, U.S. EPA (1991) a retenu la valeur de l'espèce la plus sensible, soit un NOEL de 2,5 mg/kg/jr pour le calcul d'une dose référence de risque (Drf). La valeur de la Drf, soit 0,025 mg/kg/jr, n'a pas été révisée par le Comité HED RfD à cause des données manquantes sur la toxicité du triclopyr (U.S. EPA, 1991).

L'application cutanée répétée de triclopyr sous forme d'ester butoxyéthylique chez le lapin entraîne des effets localisés au site d'application, cependant aucune indication de toxicité systémique n'est observée (Lockwood et Szabo, 1992). Par contre, l'exposition cutanée des rats au Garlon 4^{MD} entraîne des effets systémiques (van Beck *et al.*, 1984). Les effets observés au foie et aux reins ne seraient pas, selon Dow Chemical (1988), le reflet d'une toxicité systémique. En effet, les effets au foie et le retard de la croissance des animaux seraient attribuables à la réduction de la consommation alimentaire qui découlerait de l'inconfort et de l'irritation causés par un contact cutané répété et prolongé. De plus, l'absence d'une évidence pathologique de dommages aux reins indique que l'hypertrophie rénale serait un phénomène compensatoire attribuable à la clairance du triclopyr et/ou de ses métabolites. Le NOEL pour la toxicité cutanée subchronique de la formulation est de 54 mg/kg/jr chez les rats femelles et inférieur à 54 mg/kg/jr chez les rats mâles.

2.3.4 Résumé des valeurs de NOEL des études subchroniques

Un résumé des valeurs de NOEL des études de toxicité subchronique et des effets systémiques correspondants est présenté aux tableaux 2.2, 2.3 et 2.4 pour le glyphosate, l'hexazinone et le triclopyr respectivement.

Tableau 2.2 NOEL des études de toxicité subchronique du glyphosate et les effets toxiques correspondants

Études de toxicité subchronique	NOEL mg/kg/jr	Effets
Glyphosate		
. Voie orale		
. Chez le rat - 13 semaines	> 100	Aucun effet noté
. Chez le rat - 90 jours	N.D.	Aucun changement significatif
. Chez le rat - 90 jours	135	Augmentation du poids relatif et absolu des poumons
. Chez la souris - 3 mois	2305	Diminution de la croissance à 50000 ppm
. Chez le chien - 90 jours	> 50	Aucun effet observé
. Chez le chien - 1 an	100 (NOAEL)	Augmentation de l'incidence de nodules lymphoïdes dans l'épidyme à 500 mg/kg
. Voie cutanée		
. Chez le lapin - 3 semaines	5000	Pas d'autre effet qu'une légère irritation cutanée
Roundup^{MD}		
. Voie cutanée		
. Chez le lapin - 3 semaines	> 114	Pas de toxicité systémique, érythème léger
. Inhalation		
. Chez le rat - 22 jours	> 0,36 (mg/l)	Pas de signe de toxicité significativement différent entre le groupe témoin et le groupe contrôle

Tableau 2.3 NOEL des études de toxicité subchronique de l'hexazinone et les effets toxiques correspondants

Études de toxicité subchronique	NOEL mg/kg/jr	Effets
. Voie orale		
. Chez le rat - 90 jours	50	Diminution du poids corporel au taux de 250 mg/kg/jr
. Chez le chien - 90 jours	25	Diminution du poids corporel et des valeurs d'albumine/globuline, augmentation des phosphatases alcalines, du poids absolu et relatif du foie. Pas d'effets histopathologiques reliés au traitement au taux de 125 mg/kg/jr
. Chez la souris - 8 semaines	375	Augmentation du poids relatif et absolu du foie au taux de 1500 mg/kg/jr
. Voie cutanée		
. Chez le lapin - 21 jours	150	Légère augmentation de l'activité enzymatique au taux de 770 mg/kg/jr

Tableau 2.4 NOEL des études de toxicité subchronique du triclopyr et les effets toxiques correspondants

Études de toxicité subchronique	NOEL mg/kg/jr	Effets
<p>Triclopyr acide</p> <ul style="list-style-type: none"> • Voie orale <ul style="list-style-type: none"> • Chez le rat - 90 jours • Chez le rat - 90 jours • Chez le chien - 3 mois et 1 an • Chez le singe - 28 jours 	<p>5</p> <p>30</p> <p>0,5 (2,5)</p> <p>> 30</p>	<p>Modifications histologiques des tubules proximaux rénaux aux taux supérieurs à 20 mg/kg/jr</p> <p>Diminution du poids corporel accompagnée d'une diminution de la consommation alimentaire et du poids du foie et augmentation du poids rénal chez les mâles exposés au taux de 100 mg/kg/jr</p> <p>Les effets observés au taux de 2,5 mg/kg/jr sont considérés comme non toxiques: réduction de l'élimination du PSP, augmentation de l'azote uréique dans le sang et du taux de créatinine</p> <p>Aucun effet</p>
<p>Triclopyr butoxyéthyl ester</p> <ul style="list-style-type: none"> • Voie orale <ul style="list-style-type: none"> • Chez le rat • Voie cutanée <ul style="list-style-type: none"> • Chez le lapin 	<p>28</p> <p>1000 (systémique) 100 (irritation)</p>	<p>Changements histopathologiques des reins et augmentation du poids relatif des reins au taux de 70 mg/kg/jr</p> <p>Observation d'effets d'irritation à 500 mg/kg/jr</p>
<p>Garlon 4^{MD}</p> <ul style="list-style-type: none"> • Voie cutanée <ul style="list-style-type: none"> • Chez le rat 	<p>< 54</p>	<p>Diminution du gain pondéral et effet d'irritation à l'endroit d'application chez tous les rats mâles. Chez les femelles le NOEL est de 54 mg/kg/jr</p>
<p>3,5,6-trichloro-2-pyridinol de sodium</p> <ul style="list-style-type: none"> • Voie orale <ul style="list-style-type: none"> • Chez le rat - 3 mois 	<p>10</p>	<p>Augmentation du poids corporel accompagnée d'une augmentation de la consommation alimentaire au taux de 30 mg/kg/jr</p>

2.4 TOXICITÉ CHRONIQUE ET ONCOGÉNICITÉ

Les études de toxicité chronique servent à déterminer les effets à faible dose sur une longue période d'exposition. Les principaux objectifs de ces études expérimentales d'exposition à long terme sont de prédire les signes et symptômes spécifiques d'un produit, pour un individu exposé à faible dose, et de déterminer la dose sans effet observé (NOEL) ou la dose sans effet nocif observé (NOAEL). Le NOEL ou le NOAEL sont établis sur la base d'un indicateur de toxicité observé lors des études d'exposition à moyen et à long termes.

Il existe deux approches pour l'extrapolation des données animales à l'humain: L'OMS (Organisation mondiale de la santé) a établi la dose journalière admissible (DJA) à partir du NOEL, tandis que U.S. EPA propose une dose référence de risque (Drf) estimée à partir du NOAEL. Cependant, pour les pesticides, U.S. EPA utilise en pratique les valeurs de NOEL pour régler leur utilisation (NRC, 1993). Dans la présente étude nous retiendrons les valeurs de NOEL dans les études animales.

La dose référence de risque (Drf) est définie par application d'un facteur d'incertitude et d'un facteur de modification à la dose sans effet observé chez l'animal. Ce facteur d'incertitude tient compte à la fois des différences de sensibilité entre les animaux de laboratoire et l'humain et des différences de sensibilité individuelles. Le facteur de modification tient compte de la qualité et de la quantité des données toxicologiques. La Drf correspond à une dose estimée pour un produit qui peut être ingérée par la population chaque jour pendant une vie entière sans risque appréciable pour la santé.

Le potentiel oncogène d'un produit est souvent déterminé à partir de l'étude de toxicité chronique. Le principal objectif d'une étude d'oncogénicité est d'évaluer, pour un produit, le potentiel d'induction de tumeurs sur les espèces testées. L'analyse détaillée des tumeurs observées est prise en compte pour déterminer le potentiel cancérigène du produit.

Cependant, pour évaluer le potentiel cancérigène d'un produit, on doit connaître non seulement son potentiel tumorigène, mais également son potentiel génotoxique, son mécanisme d'action, son métabolisme et sa toxicocinétique. Les données humaines, lorsque disponibles, contribuent de façon significative à la détermination de la preuve de cancérogénèse. L'analyse des données animales, humaines et *in vitro* contribue au poids de la preuve pour la cancérogénicité humaine. L'organisme américain U.S. EPA ainsi que l'organisme international sur le cancer IARC (Centre international de recherche sur le cancer) évaluent le potentiel cancérigène d'un produit pour l'humain sur la base de ces principes et le classent selon l'importance du poids de la preuve. Le tableau 2.5 présente le classement des cancérigènes selon U.S. EPA (1986a).

Tableau 2.5 Classement des cancérigènes selon U.S. EPA sur la base du poids de la preuve pour la cancérogénicité humaine

Preuves humaines	Preuves animales				
	Suffisantes	Limitées	Non appropriées	Aucune données	Pas de preuves
Suffisantes	A	A	A	A	A
Limitées	B ₁	B ₁	B ₁	B ₁	B ₁
Non-appropriées	B ₂	C	D	D	D
Aucune données	B ₂	C	D	D	E
Pas de preuve	B ₂	C	D	D	E

Source: Tableau adapté de U.S. EPA, 1986a

Groupe A: Cancérigène humain

Groupe B: Cancérigène humain probable

B₁ - preuve de cancérogénicité à partir des études épidémiologiques est limitée

B₂ - preuve humaine non appropriée par contre les preuves animales sont positives

Groupe C: Cancérigène humain possible

Groupe D: Ne peut être classé comme un cancérigène humain

Groupe E: Preuve de non-cancérogénicité chez les humains

2.4.1 Glyphosate

La compagnie Monsanto a présenté une étude de toxicité chronique et d'oncogénicité dans laquelle des rats ont été exposés par voie alimentaire à des concentrations de 0, 3 10 et 31 mg/kg/jr de glyphosate pendant 26 mois. Aucune différence significative n'a été observée entre les groupes exposés et le groupe témoin. L'incidence des tumeurs interstitielles observées au niveau des testicules 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 cellule C de la thyroïde a aussi été écartée car les tumeurs ont également été observées chez les témoins. Le NOEL pour cette étude est de 31 mg/kg/jr soit la plus haute dose testée. U.S. 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 cependant considéré cette étude comme valable pour l'évaluation de la toxicité chronique (Doliner, 1991; U.S. EPA, 1992a; Lankas, 1981).

Des souris ont été exposées par voie alimentaire à des concentrations de 0, 1000, 5000 ou 30000 ppm de glyphosate. Aucun effet ne fut observé quant à la mortalité, la consommation d'eau, au poids des organes ou à l'examen anatomo-pathologique. À la plus forte dose, on observa une réduction des poids corporels (2 sexes) et de la numération des leucocytes chez les mâles (à 12 mois seulement). L'examen histopathologique montra une légère augmentation de l'incidence de nécrose hépatique chez les mâles à 30000 ppm. Les autres changements non néoplasiques observés à fortes doses incluaient une hypertrophie centrolobulaire hépatique ainsi

qu'une néphrite interstitielle (mâles) et une basophilie et hypertrophie des cellules épithéliales des tubules proximaux (femelles). Le NOEL, pour cette étude est de 5000 ppm (équivalent de 714 mg/kg/jr) (Doliner, 1991; Stout et Ruecker, 1990 dans U.S. EPA, 1992a).

U.S. 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. Lors d'une première évaluation des résultats de l'étude, on a cru noter une légère augmentation de l'incidence des adénomes tubulaires rénaux à la dose la plus élevée, mais des examens complémentaires révélèrent la présence de ces adénomes chez le groupe contrôle. U.S. EPA considère que la réponse oncogène est au mieux une réponse marginale étant donné la forte dose utilisée, qu'il n'y a pas eu d'augmentation importante des lésions néoplasiques et que les tests de mutagénicité étaient négatifs (USDA, 1988a).

Dans une étude avec des chiens Beagle, on a administré par voie orale des doses de 0, 20, 100 ou 500 mg/kg/jr de glyphosate sous forme de capsules de gélatine pendant 1 an. On observa aucun cas de mortalité, ni aucune manifestation clinique importante. 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. Une diminution apparente des poids absolus et relatifs des glandes pituitaires fut aussi observée aux 2 plus fortes doses, mais ces effets n'étaient corrélés avec aucun effet histopathologique. Le NOEL rapporté pour cette étude par U.S. EPA est supérieur à 500 mg/kg/jr (Monsanto, 1985). Selon Santé Bien-être social Canada (SBSC), une dégénérescence des tubules rénaux dont la signification clinique est discutable a été observée dans tous les groupes. Cet organisme précise qu'une augmentation de l'incidence de nodules lymphoïdes dans l'épidyme fut observée à la dose de 500 mg/kg/jr (Doliner, 1991). SBSC a établi un NOEL prudent de 100mg/kg/jr pour cette étude.

Suite aux découvertes équivoques faites lors des études chez les rats et les souris, le glyphosate avait été classé dans le groupe D pour ce qui est des effets cancérigènes. Cette catégorie est utilisée pour les produits pour lesquels il y a une preuve insuffisante de cancérogénicité chez l'humain et l'animal ou pour lesquels il n'y a pas suffisamment de données disponibles. U.S. EPA demanda de reprendre l'étude de cancérogénicité chez les rats et décidera s'il est nécessaire de reprendre l'étude chez les souris suite à l'évaluation des résultats de l'étude chez les rats.

Afin de lever l'incertitude entourant le pouvoir tumorigène du glyphosate, une nouvelle étude de toxicité chronique - cancérogénicité a donc été effectuée chez les rats. Les animaux ont été exposés par voie alimentaire à des concentrations de 2000, 8000 et 20000 ppm, 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. On observa cependant 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 femel-

les, 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. Le NOAEL pour cette étude est de 8000 ppm (équivalent de 362 mg/kg/jr).

Cette étude et l'ensemble des autres données toxicologiques furent évaluées par un comité de pairs. Ce comité qui devait mettre particulièrement l'emphase sur l'évaluation du potentiel cancérigène du glyphosate, décida de classer ce produit dans le groupe E (évidence de non-cancérogénicité chez l'humain) en raison du manque d'évidence de cancérogénicité convaincante dans des études adéquates chez deux espèces animales (U.S. EPA, 1993a). Cette classification est basée sur les conclusions suivantes:

- Pour chacun des types de tumeurs observés dans les différentes études, il n'a pu être déterminé qu'il pouvait être relié au glyphosate.
- Le glyphosate a été testé jusqu'à la dose maximale tolérée chez le rat et jusqu'à des niveaux supérieurs à la dose maximale tolérée chez la souris.
- Il n'y a pas d'évidence de génotoxicité pour la glyphosate.

2.4.2 Hexazinone

Une étude chronique effectuée chez les rats n'a pu mettre en évidence une toxicité spécifique à un organe. Un NOEL de 10 mg/kg/jr est établi sur la base d'une diminution du gain pondéral observé chez les femelles au taux de 50 mg/kg/jr. (Kennedy et Kaplan, 1984a)

Chez la souris, un NOEL de 30 mg/kg/jr est établi sur la base d'une diminution du poids corporel et une augmentation des effets histopathologiques dans le foie chez les mâles au taux de 375 mg/kg/jr. Kennedy et Kaplan (1984a) attribuent ces modifications observées au foie au taux élevé d'exposition qui entraîne une augmentation de l'induction enzymatique due à une demande métabolique augmentée dans le foie.

Une étude récente effectuée chez le chien démontre que le chien est plus sensible que le rat et la souris avec un NOEL de 5 mg/kg/jr. U.S. EPA (1993b) a établi pour l'hexazinone une dose référence (Drf) de risque à 0,05 mg/kg/jr (voir annexe C). Cette dernière valeur a été obtenue en utilisant le NOEL de 5 mg/kg/jr, et en appliquant un facteur d'incertitude de 100. Ce facteur d'incertitude tient compte des différences de sensibilité entre les espèces animales et l'homme et interindividuelles chez l'humain.

Dans la présente analyse de risque, nous retiendrons pour l'hexazinone la valeur de 0,05 mg/kg/jr comme dose référence de risque chez l'humain.

Le potentiel tumorigène de l'hexazinone a été évalué à partir de deux études d'exposition chronique chez le rat et la souris. (Kennedy et Kaplan, 1984a)

Les types de néoplasmes trouvés dans les organes et les tissus des rats sont soit considérés comme des réponses spontanées attribuables à l'âge des rats ou comparables à ceux observés chez les témoins. De plus, Kennedy et Kaplan (1984a) mentionnent qu'aucun changement histomorphologique non néoplasique n'est détecté dans le foie.

Par ailleurs, dans l'étude chez la souris on rapporte que les mâles exposés à 10000 ppm présentent une augmentation de l'incidence de tumeurs bénignes accompagnée d'une augmentation de l'incidence et de la sévérité des nécroses des cellules du foie. D'après l'analyse histologique du foie, Kennedy et Kaplan (1984a) notent que la présence des nodules hyperplasiques serait attribuable à une réponse réparatrice de la nécrose provoquée par un taux d'exposition élevé. Aucun dommage au foie n'est détecté aux taux d'exposition plus faibles, soit 375 mg/kg/jr chez les femelles et de 30 mg/kg/jr chez les deux sexes. Kennedy et Kaplan (1984a) concluent que l'incidence des types de lésions néoplasiques observés dans l'étude d'exposition chez les souris n'est pas reliée au traitement. Par ailleurs, l'évaluation de l'étude réalisée par le comité HED Carcinogenicity Peer Review note que la présence de ces nodules est reliée au traitement et qualifie ces nodules comme étant des tumeurs bénignes (U.S. EPA, 1993b).

Cette réévaluation des données histopathologiques du foie a permis de classer l'hexazinone dans la catégorie C, ce qui signifie que l'hexazinone est un cancérigène humain possible. Cette affirmation se base sur le fait que les preuves de cancérogénicité provenant des études animales sont insuffisantes et que la certitude concernant son potentiel cancérigène chez l'humain est faible à cause de l'absence de données humaines.

Il existe à l'intérieur de cette classe des sous-groupes, tout dépend de l'évaluation des données animales qui sont basées sur les critères suivants: présence de tumeurs chez les deux sexes, évaluation de la dose-réponse, présence de tumeurs malignes, types de tumeurs, multiplicité des sites ayant des tumeurs, occurrence des tumeurs et résultats de d'autres tests de toxicité.

Sur la base de ces critères, les preuves ne sont pas suffisantes pour quantifier le potentiel cancérigène de l'hexazinone (U.S. EPA, 1992b). Cela signifie que le risque pour ce phytocide doit être évalué pour des effets autres que la cancérogénicité. Dans le cadre d'une évaluation de risque, on doit donc considérer l'hexazinone comme un produit non cancérigène.

Présentement, l'hexazinone est en réévaluation par un comité d'expert. Selon M. Ertman (1994) de U.S. EPA, Review and Re-registration Division, si l'hexazinone devait changer de catégorie dans la classification du poids de la preuve de cancérogénicité humaine, il passerait de la catégorie C à la catégorie D. Cette dernière catégorie signifie que le produit ne peut être classé comme un cancérigène humain.

2.4.3 Triclopyr

Une première étude de toxicité chronique et d'oncogénicité du triclopyr effectuée chez les rats n'a pas permis de faire une évaluation complète de la toxicité systémique et du potentiel oncogène du triclopyr à cause de l'incidence élevée des maladies respiratoires et de la mortalité (Wingard, 1978). L'évaluation histopathologique n'a pu être réalisée par manque de données pour les groupes exposés aux taux de 3 et 10 mg/kg/jr. L'évaluation faite chez les rats exposés au taux de 30 mg/kg/jr démontre, d'après l'examen histologique, que les modifications concernant le poids des organes n'étaient accompagnées d'aucune pathologie.

Selon l'évaluation faite par le laboratoire Industrial Bio-test (IBT), l'incidence des lésions néoplasiques et non néoplasiques ne serait pas liée au traitement (Dow Chemical, 1988). Une réévaluation de cette étude a confirmé l'absence d'un lien entre la présence des tumeurs et le traitement, uniquement pour les groupes exposés au taux de 30 mg/kg/jr (Geil, 1984). Pour les autres groupes, l'évaluation n'a pu être complétée. L'examen histopathologique n'étant pas complète pour tous les groupes, une deuxième étude de toxicité chronique et d'oncogénicité a été effectuée chez les rats Fisher 344 (Eisenbrandt *et al.*, 1987).

Les seuls effets rapportés dans l'étude avec les rats Fisher 344, sont une augmentation du poids relatif et absolu des reins chez les mâles et une augmentation de la pigmentation intracytoplasmique des tubules rénaux chez les femelles, au taux de 12 mg/kg/jr. Ces effets ne sont pas associés à des changements morphologiques ou fonctionnels des reins (Dow chemical, 1988). Le NOEL systémique a été établi chez les rats à 3 mg/kg/jr sur la base des observations mentionnées au taux de 12 mg/kg/jr (Agriculture Canada, 1991).

L'incidence de tumeurs mammaires chez les femelles exposées au taux de 36 mg/kg/jr ne semble pas significative selon des critères biologiques. Il en est ainsi pour l'incidence des tumeurs observées chez les souris (Molello *et al.*, 1979 et Tsuda *et al.*, 1987). Agriculture Canada (1991) conclut que le caractère tumorigène du triclopyr chez les rats est équivoque.

D'après l'étude chronique de Tsuda *et al.*, (1987) effectuée chez les souris, les organes cibles sont le foie et les reins. Selon Agriculture Canada (1991), le NOEL de cette dernière étude serait de 50 ppm (5 mg/kg/jr), par ailleurs, U.S. EPA (1989c) considère que les effets observés au taux de 250 ppm correspondent à un phénomène d'adaptation et que le NOEL serait de 250 ppm. Dans cette étude, l'incidence des lésions néoplasiques et non néoplasiques ne serait pas liée au traitement (U.S. EPA, 1987c).

D'après les résultats des études chez les rats et les souris, Santé et Bien-être social Canada (1990) considère le triclopyr comme non cancérigène dans le cadre d'une évaluation de risque.

2.4.4 Résumé des valeurs de NOEL des études chroniques

Un résumé des valeurs de NOEL des études chroniques et des effets systémiques correspondants est présenté aux tableaux 2.6, 2.7 et 2.8 pour le glyphosate, l'hexazinone et le triclopyr respectivement.

Tableau 2.6 NOEL des études de toxicité chronique du glyphosate et les effets toxiques correspondants

Études chroniques	NOEL mg/kg/jr	Effets
Voie orale		
· Chez le rat - 26 mois	31	Pas de différence entre le groupe contrôle et le groupe témoin
· Chez le rat - 24 mois	362	Légère irritation de l'estomac, diminution du poids corporel et du gain pondéral (F), diminution du pH urinaire, augmentation de l'incidence de cataracte et d'effets testiculaires à 1000 mg/kg/jr
· Chez la souris - 2 ans	714	Réduction des poids corporels (M,F) et de la numérotation de leucocytes (M) ainsi qu'une augmentation de l'incidence de la nécrose hépatique (M)
· Chez le chien - pendant 1 an	> 500	Diminution des concentrations du sodium et du potassium sérique

Tableau 2.7 NOEL des études de toxicité chronique de l'hexazinone et les effets toxiques correspondants

Études chroniques	NOEL mg/kg/jr	Effets
Voie orale		
· Chez le rat	10	Diminution de 5% du poids corporel chez les femelles au taux de 50 mg/kg/jr
· Chez la souris	30	Augmentation des signes toxiques et des effets histologiques dans le foie des souris mâles, diminution du poids corporel au taux de 375 mg/kg/jr
· Chez le chien	5	Modifications de la biologie clinique et des paramètres histopathologiques au taux de 40 mg/kg/jr

Tableau 2.8 NOEL des études de toxicité chronique du triclopyr et les effets toxiques correspondants

Études chroniques	NOEL mg/kg/jr	Effets
Voie orale		
. Chez le rat	3	Effets de toxicité rénale au taux de 12 mg/kg/jr
. Chez la souris	5 (50 ppm)	Augmentation des protéines urinaires, augmentation de l'azote uréique du sang et réduction du gain pondéral au taux de 250 ppm. Ces effets se sont manifestés au début de l'étude et correspondraient probablement à des effets d'adaptation. Selon U.S. EPA, le NOEL est de 250 ppm

2.5 EFFETS SUR LE DÉVELOPPEMENT ET SUR LA REPRODUCTION

L'évaluation des effets sur le développement et sur la reproduction se fait à partir d'études particulières d'exposition. Pour l'évaluation des effets sur le développement prénatal ou plus spécifiquement des effets tératogènes, on utilise des femelles gravides exposées pendant la période de l'organogénèse, période durant laquelle l'embryon est le plus sensible. Les foetus extraits de la mère par césarienne sont examinés pour déceler des anomalies. Dépendant des résultats de l'étude sur le développement prénatal, une étude supplémentaire peut-être exigée pour évaluer la toxicité du produit sur le développement postnatal. Cette dernière étude vise essentiellement à déterminer les effets potentiels sur le fonctionnement ou le développement neurotoxique des nouveau-nés.

Dans les études sur la reproduction, l'exposition s'étale généralement sur deux ou trois générations. Dans ces études, les femelles mettent bas naturellement, ce qui permet d'examiner les nouveaux-nés.

Plusieurs phénomènes sont pris en compte avant d'extrapoler les résultats de ces études animales à l'humain. Les paramètres à noter portent sur les malformations et la viabilité chez les foetus ou les nouveau-nés, les effets biologiques chez les foetus ou les nouveau-nés et la mère, l'importance de la portée, le taux de gestation et la fertilité.

En pratique, les anomalies sont classées en trois catégories de toxicité: maternelle, foetotoxicité et tératogénicité. À l'annexe A nous avons indiqué les NOEL pour la toxicité maternelle ainsi que pour les effets sur le développement.

Si les études animales démontrent que le produit est tératogène ou a un effet sur la reproduction, une mise en garde doit être faite pour les femmes en âge de porter des enfants et qui pourraient être exposées au produit.

2.5.1 Glyphosate

Dans une étude chez des rats gravides exposés par gavage à des doses de 300, 1000 ou 3500 mg/kg/jr entre le 6^e et le 19^e jour de gestation, on a observé une absence d'ossification chez les foetus dont la mère avait reçu une dose de 3500 mg/kg/jr. Le NOEL pour les effets foetotoxiques est de 1000 mg/kg/jr. Pour la toxicité maternelle, le NOEL est de 1000 mg/kg/jr à cause du déficit en gain de poids, de l'altération de l'apparence physique et du décès de 6 rats à la dose de 3500 mg/kg/jr (Doliner, 1991; U.S. EPA, 1992a). Les effets foetotoxiques surviennent à la même dose que la toxicité maternelle.

Chez les lapins gravides exposés par gavage à des doses de 0, 75, 175 ou 350 mg/kg/jr entre le 7^e et le 27^e jour de la gestation, on rapporte des signes cliniques de toxicité et une réduction passagère du poids corporel est apparue aux deux plus fortes doses. Des malformations ont été observées mais elles n'étaient pas liées à la dose et leur nombre n'excédait pas les valeurs pour les témoins. On a établi un NOEL de 350 mg/kg/jr pour les effets foetotoxiques et de 175 mg/kg/jr pour la toxicité maternelle (Doliner, 1991; Monsanto 1980 dans U.S. EPA, 1993a).

Lors d'une étude de reproduction portant sur 3 générations, on a exposé des rats par voie alimentaire à des concentrations de 0, 3, 10 ou 30 mg/kg/jr. Aucun effet lié à la fertilité ou la reproduction ne fut observé. On a cependant constaté une dilatation accrue des tubules rénaux chez les rejetons mâles de la génération F₃b lorsque les mères recevaient des doses de 30 mg/kg/jr. Le NOEL pour cette étude est de 10 mg/kg/jr (Bio/dynamics, 1981 dans U.S. EPA, 1992a).

Dans une autre étude chez les rats exposés sur deux générations à des concentrations de 0, 100, 500 et 1500 mg/kg/jr, il n'y a pas eu d'atteinte rénale liée au traitement et décelable à l'examen histopathologique (Reyna, 1990). C'est pourquoi Doliner (1991) propose de retenir un NOEL global de 100 mg/kg/jr pour les effets sur la reproduction. Le NOEL fut établi en raison des manifestations cliniques de toxicité, d'une diminution du poids des adultes et des petits à 1500 mg/kg/jr dans les 2 générations et d'une réduction du poids maternel chez les femelles F₁ et les petits F₂a à 500 mg/kg/jr (Doliner, 1991; Reyna, 1990). L'Agence américaine pour la protection de l'environnement a défini un NOEL de 500 mg/kg/jr pour le développement en se basant sur la diminution du poids corporel et de gain pondéral chez les rejetons à la dose de 1500 mg/kg/jr.

2.5.2 Hexazinone

Dans les études sur la reproduction qui portent soit sur une génération ou sur trois générations, l'hexazinone n'a pas entraîné de modification de la capacité de reproduction des mères et n'a pas affecté les nouveau-nés. Une diminution du poids corporel des nourrissons en F₂ et F₃ est observée au taux le plus élevé, soit 125 mg/kg/jr (Kennedy et Kaplan, 1984a). U.S. EPA (1988b) a établi un NOEL de 50 mg/kg/jr pour les effets sur la reproduction. Cette étude

étant incomplète, U.S. EPA (1988b) exige qu'une étude supplémentaire sur la reproduction soit effectuée chez le rat.

D'après les études de tératogénicité chez le rat et le lapin, les effets observés chez le fœtus surviennent au même taux que la toxicité maternelle. En effet, les NOEL pour la toxicité maternelle et la toxicité sur le développement sont de 50 et 100 mg/kg/jr pour le lapin et le rat respectivement (U.S. EPA, 1988b). Les résultats d'une autre étude chez le rat, démontrent que l'hexazinone n'a pas entraîné de malformations fœtales ou de modifications biologiques au taux le plus élevé, soit 250 mg/kg/jr (Kennedy et Kaplan, 1984a). Le NOEL pour la toxicité maternelle de cette dernière étude est de 50 mg/kg/jr.

Ainsi d'après ces études, l'hexazinone n'affecte pas la reproduction et n'est pas tératogène sous les conditions des essais (Kennedy, 1984a). L'agence américaine EPA considère l'hexazinone comme non tératogène (U.S. EPA, 1992c).

2.5.3 Triclopyr

D'après l'étude sur la reproduction chez le rat, un NOEL de 3 mg/kg/jr a été établi par Agriculture Canada (1991) sur la base d'une diminution du poids corporel observé en F2 au taux de 10 mg/kg/jr. U.S. EPA (1989c) considère que cette modification du poids corporel n'est pas toxicologiquement significative et établit le NOEL pour les effets sur la reproduction à la dose la plus élevée, soit de 30 mg/kg/jr.

Le potentiel foetotoxique et tératogène du triclopyr a été testé chez les rats et les lapins. Une première étude de Smith *et al.* (1975) chez le lapin a dû être répétée à cause du taux de mortalité élevée chez les femelles gravides. Dans une deuxième étude (Kirk *et al.*, 1988a), l'incidence de mortalité était élevée aux taux de 100 et 200 mg/kg/jr. Sur la base des résultats de ces deux études, une troisième étude a dû être réalisée (Kirk *et al.*, 1988b). Dans cette dernière étude, les taux supérieurs à 75 mg/kg/jr semblent causer la mort chez les femelles gravides. Les NOEL pour la toxicité maternelle et la foetotoxicité ont été établis, chez le lapin, à 25 mg/kg/jr et 75 mg/kg/jr, respectivement. On note qu'aucun effet nocif sur le développement n'est observé au taux d'exposition sans effet chez les lapines gravides.

Chez le rat, le NOEL pour la foetotoxicité est de 50 mg/kg/jr tandis que le NOEL pour la toxicité maternelle est inférieur à 50 mg/kg/jr (Dyke *et al.*, 1979).

2.5.4 Résumé des valeurs de NOEL des études de la toxicité sur le développement et la reproduction

Un résumé des valeurs de NOEL des études sur le développement et la reproduction et des effets toxiques correspondants est présenté aux tableaux 2.9, 2.10 et 2.11 pour le glyphosate, l'hexazinone et le triclopyr respectivement.

Tableau 2.9 NOEL des études sur le développement et la reproduction et les effets toxiques correspondants pour le glyphosate

Études chroniques	NOEL mg/kg/jr	Effets
Reproduction		
· Chez le rat - 3 générations	10	Dilatation des tubules rénaux de la génération F _{3b} à des doses maternelles de 30 mg/kg/jr
· Chez le rat - 2 générations	100 (SBSC) 500 (U.S. EPA)	Diminution de poids des petits et des adultes à 500 mg/kg/jr. Réduction du poids maternel chez les femelles F, et les petits F _{2a} à 500 mg/kg/jr
Tératogénicité		
· Chez le rat - entre les jours 6 à 19 de la gestation	1000	Non-ossification du sternum à la dose toxique pour la mère (3500 mg/kg/jr)
· Chez le lapin - entre les jours 7 à 27 de la gestation	350 (foe) 175 (mat)	Réduction passagère du poids corporel chez les mères. Pas d'effet tératogène

Tableau 2.10 NOEL des études sur les effets de l'hexazinone sur le développement et la reproduction et les effets toxiques correspondants

Études chroniques	NOEL mg/kg/jr	Effets
Reproduction		
· Chez le rat	50	Diminution du poids moyen des nourrissons de 21 jours en F2 et F3 au taux de 125 mg/kg/jr
Tératogénicité et toxicité sur le développement		
· Chez le rat Crl-CD Toxicité maternelle:	50	Diminution du poids corporel et augmentation de l'incidence de résorptions partielles au taux de 250 mg/kg/jr La dose la plus élevée
Effets sur le développement:	250	
· Chez le rat Sprague-Dawley Toxicité maternelle:	100	Diminution de la consommation alimentaire et du gain pondéral, augmentation du poids relatif du foie et de l'incidence de signes cliniques au taux de 400 mg/kg/jr Diminution du poids corporel, augmentation des anomalies rénales et de l'ossification des sternèbres au taux de 400 mg/kg/jr
Effets sur le développement:	100	
· Chez le lapin Toxicité maternelle:	50	Diminution du poids corporel et augmentation des résorptions et de signes cliniques au taux de 125 mg/kg/jr Diminution du poids corporel et augmentation du retard d'ossification des extrémités des côtes au taux de 125 mg/kg/jr
Effets sur le développement:	50	

Tableau 2.11 NOEL des études sur le développement et la reproduction du triclopyr et les effets toxiques correspondants

Études chroniques	NOEL mg/kg/jr	Effets
Reproduction · Chez le rat	3	Diminution du poids corporel néonatal en F2 au moment du sevrage au taux de 10 mg/kg/jr. Cet effet étant transitoire U.S. EPA a donc établi le NOEL > 30 mg/kg/jr
Tératogénicité et toxicité sur le développement · Chez le rat Toxicité maternelle Foetotoxicité · Chez le lapin Toxicité maternelle Foetotoxicité	< 50 50 25 75	Dose la plus élevée Diminution du gain pondéral accompagnée d'une diminution d'ingestion alimentaire au taux de 100 mg/kg/jr Mort de 1 mère au taux de 75 mg/kg/jr Dose la plus élevée, aucun effet n'est lié au traitement

2.6 GÉNOTOXICITÉ

En toxicologie génétique, une batterie de tests à court terme a été développée afin de détecter la capacité d'un produit d'altérer le matériel génétique des cellules. La plupart des tests à court terme sont basés sur la mise en évidence des dommages au niveau des chromosomes, des mutations des gènes ou des dommages de l'ADN.

Les tests à court terme permettent de détecter les produits génotoxiques i.e. ceux qui interagissent avec l'ADN ou avec d'autres macromolécules. Normalement, les cancérigènes ayant une activité épigénétique ou favorisant différents facteurs intervenant dans la formation de tumeurs ne peuvent être détectés dans ces tests.

Les résultats des tests à court terme permettent d'évaluer le potentiel génotoxique du produit. Cette évaluation est qualitative et contribue au poids de la preuve de la cancérogénèse d'un produit. Les résultats permettent également d'évaluer les effets héréditaires probables.

2.6.1 Glyphosate

Le glyphosate technique s'est avéré négatif lors d'une multitude de tests de mutation génique (*in vitro*), de modification chromosomique (*in vitro*) et de dommage à l'ADN (*in vivo* et *in vitro*). L'EPA considère par ailleurs que les études soumises par la compagnie sont satisfaisantes.

La formulation de Roundup^{MD} s'est révélée faiblement génotoxique à des doses variant de 0,25 à 25 mg/ml lors d'un test fondé sur l'échange de chromatides soeurs. (Vigfusson et Vyse, 1980).

2.6.2 Hexazinone

Les résultats des tests *in vitro* de mutation génique et de la synthèse non programmée de l'ADN sont négatifs (Haskell Laboratory, 1977; DuPont, 1979; Schneider et Kaplan, 1983 dans USDA, 1984; Ford, 1983). Une réponse positive est par contre obtenue dans le test cytogénétique *in vitro* (Valachos *et al.*, 1982). Toutefois, ce dernier résultat n'est pas confirmé dans le test cytogénétique chez le rat (Farrow *et al.*, 1982), ce qui permet de prédire que l'hexazinone n'a pas d'action clastogène. Selon U.S. EPA l'hexazinone n'est pas un mutagène (U.S. EPA, 1992c).

2.6.3 Triclopyr

Les résultats des tests à court terme de mutation génique, de modifications chromosomiques et de dommages à l'ADN sont tous négatifs à l'exception d'une réponse faiblement positive du test de dominance létale chez le rat (Fabrizio, 1973b).

Un deuxième test de dominance létale fut effectué chez les souris par Hanley *et al.* (1980). Dans cette dernière étude, aucune évidence de dominance létale n'a été observée chez les souris traités au triclopyr. Selon Dow Chemical (1988) ces derniers résultats réfutent ceux de Fabrizio (1973b) et laissent supposer que les changements observés par ce dernier, sont peut-être fortuits.

2.7 ADDITIFS DE LA FORMULATION DES PHYTOCIDES

2.7.1 Vision^{MD}

2.7.1.1 Polyoxyéthylène amine (POEA)

Le POEA est un agent tensioactif anionique utilisé dans la formulation de Vision^{MD} et de Roundup^{MD} dans une proportion de 15%. C'est un dérivé de gras animal connu chimiquement comme étant un amine gras polyoxyéthylène. Les surfactants anioniques sont souvent utilisés dans les détergents, les savons anioniques et les shampoings.

Il existe peu de données spécifiques au POEA, les bases de données toxicologiques nous référant à la classe des surfactants ou des détergents anioniques sans faire de distinction.

Le POEA serait classé dans la liste 3 des ingrédients inertes de U.S. EPA (USDA, 1988b). Cette liste contient environ 800 ingrédients inertes jugés non prioritaires en terme d'action réglementaire. Afin de mieux situer ces produits, voici une description des produits classés dans les listes 1, 2, 3 et 4.

- Liste 1: Produits inertes ayant démontré un potentiel cancérigène, des effets sur le développement, des effets neurotoxiques ou présentant des risques écologiques et qui sont prioritaires en matière d'action réglementaire.
- Liste 2: Produits hautement prioritaires parce que les données de toxicité sont subjectives mais non concluantes, parce que des effets chroniques sur la santé sont possibles ou parce qu'ils ont une structure similaire aux produits de la liste 1.
- Liste 3: Produits jugés non prioritaires en terme d'action réglementaires parce que les données de toxicité ou l'évaluation de leurs structures chimiques n'entretenaient pas d'inquiétude quant à la toxicité ou les risques d'utilisation des produits.
- Liste 4: Ingrédients inertes généralement reconnus comme sécuritaires.

Les DL_{50} orale et cutanée chez les rats sont respectivement de 1200 et supérieure à 1260 mg/kg pour le POEA. Une solution de POEA à 30% n'aurait pas produit d'irritation ou de sensibilisation chez l'humain (USDA, 1988a). La toxicité aiguë du POEA semble être plus importante que pour le glyphosate technique ($DL_{50} > 4000$ mg/kg chez les rats).

Dans des cas d'ingestion intentionnelle de la formulation commerciale de Roundup^{MD}, les résultats cliniques suggèrent que le surfactant pourrait être la cause de la toxicité de la formulation, même si dans plusieurs des cas d'intoxications, on a décelé la présence de médicaments et d'alcool (Smith et Oehme, 1992). Il est en effet connu qu'une consommation d'alcool excessive peut provoquer la suppression des réflexes et amener à des troubles respiratoires graves. Il est donc difficile de connaître l'impact réel du surfactant sur la toxicité de la formulation commerciale.

Sawada et Nagai (1987) rapportent cependant deux cas cliniques où les effets observés étaient extrêmement similaires à des cas d'empoisonnement au Roundup^{MD}, soit un cas avec un shampooing et un autre avec un dispersant. Dans les deux cas on observa de l'hypervolémie, une leucophlegmasie, de l'oedème pulmonaire, des irritations du système digestif, de la stupeur et une hémolyse. Une diminution importante du coefficient d'efficacité du ventricule gauche du coeur ainsi que du système vasculaire périphérique fut aussi observée.

Il est difficile d'évaluer l'importance du POEA dans la toxicité de la formulation de Roundup^{MD} ou de Vision^{MD}. La formulation commerciale présente une faible toxicité aiguë ($DL_{50} = 5400$ mg/kg chez les rats) et lorsque l'on a soulevé l'hypothèse que les effets observés lors

d'ingestion volontaire pourraient être attribuables aux surfactants, on n'a pas tenu compte de variables confondantes comme la consommation d'alcool ou de médicaments.

Comme le POEA présente une toxicité supérieure au glyphosate technique, nous ne pouvons éliminer l'hypothèse d'un lien entre ce produit et les effets observés lors de l'ingestion de la formulation commerciale. Les études animales n'ont cependant pas démontré de différence significative entre la toxicité du produit technique et la toxicité de la formulation commerciale. Il ne faut pas négliger le fait que les cas graves d'intoxications sont survenus lors de tentatives de suicide et que les cas rapportés en situation opérationnelle n'ont présenté que de légères dermatites.

2.7.2 Velpar^{MD} L

2.7.2.1 Ethanol

La formulation du Velpar^{MD} L est composée de 25% d'hexazinone, de 40-45% d'éthanol et de 2% d'Alkanol XC (DuPont Canada Inc, 1992).

L'éthanol est utilisé dans la fabrication des boissons alcooliques et, en milieu industriel, dans la fabrication de parfums, de matières colorantes, de produits pharmaceutiques, d'explosifs et de produits antigel. On l'utilise aussi dans la synthèse organique et comme solvant pour l'industrie des peintures et des vernis (Morel et Cavigneaux, 1974).

La toxicité aiguë de l'éthanol est faible avec des DL₅₀ orales variant de 13 700 à 17 750 mg/kg chez les rats (Paquet et Gagné, 1993). L'éthanol représente un potentiel irritant pour la peau à la suite d'expositions répétées. Des concentrations plasmatiques supérieures à 0,03 mg% peuvent entraîner une faible perturbation du système nerveux de type euphorie (Ellenhorn et Barceloux, 1988).

L'éthanol présente aussi un potentiel tératogène et génotoxique (Hayes, 1985; Sanchis *et al.*, 1987 et Pradhan *et al.*, 1988).

La quantité d'éthanol de la formulation de Velpar^{MD} L est deux fois plus importante que celle de l'hexazinone. Pour estimer le risque que représente l'éthanol pour la santé humaine, nous présumons que la dose d'exposition d'une personne à l'éthanol sera deux fois plus élevée que celle pour l'hexazinone.

La dose estimée du chasseur-pêcheur exposé par voie orale à l'hexazinone (voir chapitre 3) est de 0,00002 mg/kg/jr. Si nous présumons que l'exposition à l'éthanol est deux fois plus élevée, nous obtenons une dose de 0,00004 mg/kg/jr. Par ailleurs, l'ingestion par une personne de 70 kg de 430 ml de bière contenant 5% d'alcool représente une exposition à l'alcool de 0,2 g/kg ce qui génère une concentration 0,05 mg% d'alcool dans le sang. Les perturbations du système

nerveux de type euphorie s'observent à des concentrations plasmatiques supérieures ou égales à 0,03 mg% (Ellenhorn et Barceloux, 1988). Nous pouvons donc conclure qu'une exposition à 0,00004 mg/kg/jr d'éthanol n'entraînera pas de telles perturbations.

L'éthanol possède un potentiel irritant qui provoque une irritation cutanée à la suite d'expositions répétées. Pour le chasseur-pêcheur de notre scénario d'exposition et les travailleurs qui peuvent être en contact avec la végétation fraîchement arrosée par le Velpar^{MD} L, le risque de développer une irritation cutanée est possible. Il faut toutefois noter que lors de l'application, la formulation est diluée. De plus, à cause de la tension de vapeur élevée de l'éthanol le produit aura tendance à s'évaporer rapidement.

À cause de son potentiel d'évaporation élevé, la teneur en alcool dans l'atmosphère devrait augmenter après le traitement. Par ailleurs, pour entraîner une élévation du taux d'alcool dans le sang il faut que la concentration atmosphérique soit supérieure à 18 g/m³ (L'Épée *et al.*, 1962). De plus, les limites acceptables d'exposition à l'éthanol en milieu professionnel émises par l'ACGIH et le NIOSH sont de 1880 mg/m³ - 8h TWA et 1900 mg/m³ - 8h respectivement (DuPont Canada Inc, 1992). Si on se réfère à la concentration maximale d'hexazinone mesurée dans la zone respiratoire d'un contremaître et d'un opérateur pendant la période effective d'exposition, soit 2,9 µg/m³ et 10,40 µg/m³ respectivement (Bertrand et Dugal, 1988), nous présumons que le risque que l'éthanol entraîne des effets sur la santé par voie respiratoire sera négligeable pour les travailleurs et également pour la population.

L'éthanol est reconnu pour son potentiel tératogène, toutefois la dose sans effet chez l'humain n'a pas été établie. L'exposition par voie orale étant négligeable, nous pouvons en déduire que le risque pour la femme enceinte sera négligeable. Pour les randonneurs, l'exposition par contact cutané devrait aussi être faible compte tenu des caractéristiques physico-chimiques qui favorisent la dissipation rapide de l'éthanol en contact avec la végétation. Dans le cas des travailleurs, les équipements de protection individuelle normalement requis devraient les protéger contre des expositions cutanées significatives.

Le potentiel génotoxique de l'éthanol pourrait représenter un risque à la santé. Cependant en se référant aux concentrations d'hexazinone mesurées dans la zone respiratoire des travailleurs nous pouvons supposer que les concentrations d'éthanol seront faibles et que le risque pour la santé des travailleurs et de la population devrait être négligeable.

2.7.2.2 Alkanol XC

Le surfactant Alkanol XC est classé dans la catégorie III pour la toxicité aiguë par voie orale avec une DL₅₀ de 1115 mg/kg chez les rats (CCHST, 1994a). La CL₅₀ est de 0,80 mg/l ce qui classe l'Alkanol XC dans la catégorie II pour la toxicité aiguë par inhalation.

L'Alkanol XC serait modérément irritant pour la peau alors qu'il serait un irritant variant de modéré à sévère pour les yeux (CCHST, 1994a). L'inhalation du produit peut provoquer de l'irritation des voies respiratoires. Chez l'humain, des effets respiratoires ont été observés à des concentrations inférieures à 1 mg/m³.

Selon les informations du Centre canadien d'hygiène et de sécurité au travail, les études animales disponibles ne permettent pas d'évaluer le potentiel cancérigène, la mutagénicité ni les effets sur le développement ou sur la reproduction pour ce produit. Par contre, aucun des constituants du surfactant ne fait partie des cancérigènes listés par IARC, OSHA, NTP ou ACGIH (CCHST, 1994a).

Le principal effet associé à l'Alkanol XC est l'irritation des voies respiratoires, de la peau et des yeux. Nous croyons donc que ce produit peut contribuer au pouvoir irritant de la formulation. Cependant comme le Velpar^{MD} L ne contient que 2% d'Alkanol XC et que la bouillie offre un facteur de dilution important, le risque d'une atteinte respiratoire ou cutanée par le surfactant devrait être faible autant pour les travailleurs que pour la population.

2.7.3 Release^{MD}

La formulation Release^{MD} contient l'ingrédient actif triclopyr sous forme d'ester butoxyéthyle présent au taux de 61,6%. Ce mélange contient aussi deux émulsifiants qui sont le Sponto AC31-2 et le Sponto AL 69-66 ainsi qu'un diluant de type kérosène.

2.7.3.1 Kérosène

Le kérosène est un mélange d'hydrocarbures aromatiques et aliphatiques, il est souvent utilisé comme solvant dans des formulations de pesticides. La formulation de Release^{MD} contient approximativement 40% de kérosène.

Bien que la dose létale orale du kérosène soit faible s'il ne se produit pas d'aspiration dans les poumons, l'ingestion du kérosène peut être extrêmement dangereuse s'il se produit une aspiration subséquente (Hayes et Laws, 1991) l'aspiration peut en effet provoquer des pneumonites hémorragiques. Les DL₅₀ respectives pour les rats, les lapins et les cobayes seraient de 30, 28 et 20 ml/kg s'il n'y a pas d'aspiration. Par ailleurs, l'aspiration du kérosène a été estimée de 18 à 140 fois plus létale que l'ingestion sans aspiration (Hayes et Laws, 1991). L'aspiration apparaît donc comme le risque prédominant suite à l'ingestion de kérosène. Le kérosène est bien absorbé par voie gastrointestinale et serait facilement détoxifiée ce qui expliquerait que l'absorption systémique ne représente pas un risque important comparativement à l'aspiration suite à une ingestion du produit (Hayes et Laws, 1991).

Les risques d'inhaler du kérosène dans l'air ambiant sont généralement faibles compte tenu de la faible pression de vapeur du produit. À la température de la pièce, les concentrations dans l'air atteignent un niveau de saturation à environ 100 mg/m³ alors qu'aucun effet adverse ne fut observé chez des rats exposés pendant 8 heures à une atmosphère saturée (Carpenter *et al.*, 1976). L'exposition de rats et de souris (mâles et femelles) à 3400 mg/m³ de kérosène en aérosol pendant 4 heures n'aurait pas provoqué de décès chez les animaux selon une étude de Dow Chemical (Hayes et Laws, 1991).

L'absorption cutanée du kérosène est négligeable mais, comme plusieurs autres huiles à base d'hydrocarbures, il est un irritant local et peut provoquer des éruptions cutanées qui disparaissent avec la fin de l'exposition. Le contact oculaire est généralement inoffensif (Hayes et Laws, 1991).

Deux études de cohorte furent effectuées chez des travailleurs japonais. Dans la première, on observa un excès de cancer des poumons chez les travailleurs exposés au kérosène, à l'huile diesel, au pétrole et à des huiles minérales. Dans la seconde étude, un excès de cancer de l'estomac fut observé chez des travailleurs possiblement exposés au kérosène, à des huiles ou des graisses. Des cas de leucémies ont aussi été rapportés dans des industries où du kérosène, des huiles paraffiniques ou du combustible à base de pétrole avaient été utilisés ou produits. Comme aucune exposition n'a pu être clairement définie, les résultats de ces études sont difficiles à interpréter (IARC, 1989) et ne permettent pas d'évaluer le potentiel cancérigène du kérosène chez l'humain. D'autres études ont trouvé un lien entre le cancer du poumon et l'utilisation de four au kérosène. Cette étude n'a pu faire de distinction entre le kérosène et l'exposition aux produits de combustion (IARC, 1989).

Chez l'animal, il y a une évidence limitée de cancérogénicité pour le kérosène (IARC, 1989). Les données disponibles, autant chez l'animal que chez l'humain ne nous permettent donc pas de conclure sur le potentiel cancérigène du kérosène.

Le kérosène ne produisait pas d'aberrations chromosomiques dans la moelle osseuse de rats ni de mutation génique dans des cultures de cellules de mammifères ou les bactéries (IARC, 1989).

Il est difficile d'évaluer le risque spécifique du kérosène dans la formulation commerciale de triclopyr. Les données disponibles sur la toxicité aiguë indiquent que la formulation commerciale ne serait pas plus toxique que le triclopyr technique et nous ne possédons pas de données sur la toxicité chronique de la formulation commerciale. Cependant, comme la technique de traitement de l'écorce basale ne devrait pas exposer significativement les travailleurs qui respectent les pratiques sécuritaires de travail, l'exposition au kérosène devrait être faible. Par ailleurs, comme il est peu probable qu'il se produise une exposition par voie orale chez les travailleurs, il serait surprenant qu'on puisse observer des pneumonites d'aspiration soit un des risques les plus importants lors d'une exposition aiguë par voie orale au kérosène. De plus,

les risques associés à une exposition chronique, bien que non concluants, ont peu de chance de se produire si on considère que moins de 1% des travaux d'entretien de la régénération sont effectués avec du triclopyr. Les expositions risquent en effet d'être peu fréquentes.

2.7.3.2 Huiles minérales

La solution prête à s'appliquer contient généralement 30% de Release^{MD} et 70% d'huile minérale. Nous ne pouvons donc évaluer le risque pour les travailleurs sans tenir compte de l'utilisation importante d'huile minérale. Plusieurs types d'huile sont suggérés pour les traitements de l'écorce basale. Il s'agit soit d'huile lubrifiante (Vitrea 22, Pella A), de mélange (Neutral light 45 ou Neutral light 50) ou d'huile minérale blanche de qualité pharmaceutique (Marcol 7,2).

Bien que la composition de ces huiles puisse être très variable, la toxicité aiguë des huiles minérales est généralement faible (Bismuth *et al.*, 1987). Lorsqu'elles sont ingérées, elles ont un effet laxatif et peuvent être responsables d'une pneumopathie chimique dans certains cas. Pour la plupart des huiles minérales recommandées, seul un contact prolongé et répété avec la peau pourrait causer un dégraissage et un dessèchement qui peut se traduire par une irritation et une dermite dont une folliculite et l'acné des huiles. Le pouvoir irritant des produits commerciaux pour la peau et les muqueuses est variable. Il est d'autant plus faible que le point d'ébullition de l'huile est plus élevé (Bismuth *et al.*, 1987).

L'inhalation du brouillard de certaines huiles minérales peut causer une irritation des voies respiratoires et à long terme causer une fibrose pulmonaire bénigne (Bismuth *et al.*, 1987, CCHST, 1994b).

Tel que déjà spécifié, nous ne connaissons pas la composition exacte ni le niveau de raffinage de toutes les huiles recommandées par le MRN. Cependant, il s'agit généralement d'huiles lubrifiantes extra-blanches (Neutral light 45 ou Neutral light 50) ou de qualité pharmaceutique (Marcol 72), donc des huiles très raffinées. Ces huiles ne contiennent généralement que des hydrocarbures qui sont pour la plupart des paraffiniques et des cycloparaffiniques. La concentration en aromatiques est souvent faible (2% dans le cas de l'huile Neutral 45 et 50), ce qui nous permet de supposer que le contenu en benzène sera très faible. À titre comparatif, l'essence d'automobile (également un dérivé du pétrole) contient entre 0,5 et 2,5 % de benzène pour un contenu en aromatiques total de 20 à 50%. Ces types d'huiles étant très raffinés, leur contenu en contaminants toxiques (ex. HAP et nitroarène) sera très faible. Dans le cas des huiles Neutral 45 et 50, par exemple, la fiche technique nous indique qu'aucun composé polaire n'a été retrouvé dans ces huiles.

Au niveau du potentiel cancérigène, IARC (1989) a classé les huiles minérales très raffinées dans la catégorie III, c'est-à-dire que les preuves de cancérogénicité tant chez l'humain que chez l'animal sont inadéquates. Il semble cependant que plus l'on raffine les huiles minérales, plus le potentiel cancérigène tend à diminuer. Ainsi, lors de tests de mutagénicité réalisés avec la bactérie *Salmonella typhimurium*, plusieurs huiles minérales ont montré des résultats positifs alors que les huiles minérales blanches ont montré des résultats négatifs.

À prime abord, les principaux risques reliés à l'utilisation d'huile minérale nous semblent être l'inhalation du brouillard d'huile et le contact cutané prolongé. Comme l'équipement d'application proposé fonctionne à basse pression et produit des grosses gouttes de produit, le risque d'inhalation devrait être faible en autant que les équipements soient bien entretenus. Pour ce qui est du contact cutané, le port d'équipements de protection individuelle adéquats devrait minimiser les risques.

2.7.3.3 Sponto AL69-66

Le nom chimique du Sponto AL69-66 est le polyoxyéthylène sorbitol tallate. Selon la fiche toxicologique (WMSDS-Sponto AL69-66) ce produit est un irritant pour les yeux. Par contre, les données sur les effets chroniques ou sur la limite acceptable permise dans l'atmosphère ne sont pas disponibles.

2.7.3.4 Sponto AC31-2

Le Sponto AC31-2 est un mélange de surfactant composé d'un solvant aromatique et de 7% de butanol (WMSDS-Sponto AL69-66)). Les limites acceptables permises par OSHA et ACGIH sont de 150 mg/m³ pour l'alcool n-butyl. Aucune information toxicologique n'est disponible concernant le Sponto AC31-2. Pour le solvant aromatique le fournisseur suggère une limite acceptable de 563 mg/m³. Toutefois, nous ne pouvons déterminer exactement la limite acceptable parce que nous ne connaissons pas la composition du solvant aromatique.

2.8 IMPURETÉS DE LA FORMULATION DES PHYTOCIDES

2.8.1 **Vision^{MD}**

La possibilité que l'on retrouve des contaminants dans la formulation commerciale utilisée lors de pulvérisation en milieu forestier a été soulevé à plusieurs reprises comme source de préoccupation. Deux contaminants ont fait l'objet d'un questionnement, il s'agit du 1,4-dioxane dans l'agent tensioactif utilisé dans la formulation de Roundup^{MD} ou Vision^{MD} et du N-nitrosoglyphosate dans la matière active technique. Nous traiterons ici de la toxicité de ces contaminants et de la probabilité de les retrouver dans la formulation commerciale.

2.8.1.1 1,4-dioxane

Le 1,4-dioxane a été utilisé pour un grand nombre d'applications à cause de ses nombreuses propriétés comme solvant. Il est utilisé dans le 1,1,1-trichloroéthane comme agent anti-corrosif pour protéger l'aluminium, comme solvant dans plusieurs composés organiques complexes comme les résines ainsi que pour les préparations histopathologiques. On le retrouve aussi comme ingrédient dans les adhésifs et les encres et on lui connaît de nombreux autres usages. Le 1,4-dioxane fut reconnu comme un contaminant important de certains types de surfactants éthoxylés utilisés dans des détergents, des shampoings ou des produits cosmétiques (Hartung, 1989). Dans le cas des formulations commerciales de Roundup^{MD} et de Vision^{MD}, on aurait observé un maximum de 325 ppm de 1,4-dioxane dans l'agent tensioactif fourni à la Compagnie Monsanto par différents distributeurs avant 1989 (Paquette, 1994). Suite à une demande adressée à ses fournisseurs, la Compagnie Monsanto indique que les concentrations du contaminant auraient été diminuées de plus de 90% entre 1989 et 1991 et qu'à partir de 1991, le 1,4-dioxane ne serait plus détectable dans le Vision^{MD} et le Roundup^{MD} (limite de détection de 0,5 ppm) (Paquette, 1994).

Le 1,4-dioxane présente une faible toxicité aiguë. Il ne semble pas y avoir de différence de toxicité entre les voies orales et intrapéritonéales pour le 1,4-dioxane. Pour la voie orale, les DL₅₀ rapportées pour les souris, les rats, les cobayes et les lapins sont respectivement de 5900, 5400-7300, 3300-4000 et 2000 mg/kg (Hartung, 1989). La DL₅₀ cutanée chez les lapins serait de 7600 mg/kg et il n'y aurait aucune évidence d'irritation cutanée suite à l'application de 8,3 g/kg de 1,4-dioxane sur la peau rasée de rats (Hartung, 1989). L'exposition cutanée de cobayes sur une période de 49 à 101 jours n'a pas produit d'irritation de la peau. Lors d'exposition par voie orale, cutanée ou respiratoire, le foie et les reins ont été les principaux organes atteints (Hartung, 1989).

Bien que des effets foetotoxiques modérés aient été observés chez les rats, aucun signe de tératogénicité ne fut noté. Il faut spécifier que les effets foetotoxiques n'ont été observés qu'à des doses toxiques pour les mères (Hartung, 1989).

Le 1,4-dioxane n'est pas mutagène selon les résultats d'étude sur la mutation génique avec la bactérie *Salmonella typhimurium*, les drosophiles ou des levures (Hartung, 1989). Il augmente cependant les bris et la fréquence de réparation de l'ADN dans les hépatocytes de rats (Hartung, 1989).

Lors d'essais d'initiation/promotion de cancer pour lesquels des initiateurs connus furent utilisés avec le 1,4-dioxane comme promoteur ont observé une réponse positive. En contrepartie, lorsque le 1,4-dioxane est utilisé comme initiateur, les résultats sont négatifs. (Hartung, 1989)

Des taux élevés de 1,4-dioxane (0,5 à 1%) dans de l'eau ont été associés à l'apparition de tumeurs nasales et hépatiques chez les rats ainsi qu'à des tumeurs du foie chez les souris (Buffler *et al.*, 1978). On n'a pas observé de lien entre l'apparition de ces tumeurs et l'exposition par inhalation. La démonstration du potentiel cancérigène du 1,4-dioxane à fortes doses est claire et le produit agirait principalement comme promoteur.

Deux études épidémiologiques relatives à des travailleurs exposés au 1,4-dioxane n'indiquent aucune augmentation de cas de cancer au delà du nombre attendu (Hartung, 1989; Buffler *et al.*, 1978). Il faut cependant spécifier que l'échantillon était relativement petit pour ces deux études. Dans une des études, on a vérifié les altérations chromosomiques chez les travailleurs exposés. On observa aucune différence entre le groupe exposé et les sujets témoins.

Il est improbable que le 1,4-dioxane puisse augmenter les risques à la santé suite à l'utilisation de la formulation commerciale du Roundup^{MD} ou du Vision^{MD}. D'une part, les résidus de 1,4-dioxane seraient inférieurs à 0,5 ppm dans l'agent tensioactif non dilué utilisé par Monsanto depuis 1991 alors qu'il est officiellement autorisé pour une exposition de 25 ppm/8 h/jr en milieu professionnel aux États-Unis (NIOSH, 1990; ACGIH, 1993-1994). D'autre part, les quelques données épidémiologiques n'ont pas démontré d'excès de risque de cancer chez les travailleurs exposés à des doses typiques comprises entre 1,5 et 32 ppm. Il faut cependant spécifier que les tailles échantillonales étaient faibles. Dans certains cas, les doses atteignaient même 800 ppm dans l'air ambiant des travailleurs.

Le grand facteur de dilution rencontré et la faible absorption cutanée du produit ne font que renforcer l'affirmation voulant que la contamination au 1,4-dioxane ne représente pas un risque supplémentaire pour les travailleurs. Par ailleurs, le port d'équipement de protection individuelle constitue un autre facteur d'atténuation du risque pour ces derniers.

Si l'on considère qu'un litre de la formulation commerciale contient au maximum 0,5 mg/l de 1,4-dioxane (limite de détection quantifiable) et 356 g de glyphosate, nous pourrions supposer que pour chaque milligramme d'ingrédient actif nous avons $1,4 \times 10^{-6}$ milligramme de 1,4-dioxane. En se référant à la dose quotidienne totale ingérée par une personne résidant à proximité du site traité et par un chasseur-pêcheur telle que déterminée à la section 3.1.5.2, nous pouvons estimer la quantité de 1,4-dioxane qui pourrait être ingérée pour les deux scénarios. Le tableau 2.12 présente les résultats de l'estimation.

Tableau 2.12 Estimation de l'ingestion quotidienne de 1,4-dioxane

Scénario	Dose quotidienne de glyphosate (mg/kg/jr)	Dose quotidienne de 1,4-dioxane (mg/kg/jr)
Personne résidant près du site	3×10^{-4}	$4,2 \times 10^{-10}$
Chasseur-pêcheur	3×10^{-4}	$4,2 \times 10^{-10}$

L'unité de risque (q_1^*) estimée par U.S. EPA (IRIS, 1994) est de $1,1 \times 10^{-2}$ (mg/kg/jr)⁻¹. En multipliant la dose possible d'exposition par l'unité de risque, nous obtenons 4,6 excès de cancer par 10^{12} de population. Lorsque l'on parle d'exposition environnementale, plusieurs organismes (U.S. EPA, OMS, SBSC) considèrent que le risque est négligeable lorsque l'exposition à une substance n'occasionne pas plus d'un excès de cancer par 10^5 ou 10^6 de la population. Nous pouvons donc conclure que la faible contamination commerciale de Vision^{MD} par le 1,4-dioxane ne constitue pas un risque pour la population.

Les données d'exposition des travailleurs au glyphosate que nous possédons ne peuvent être utilisées pour l'analyse du risque cancérigène des travailleurs. Par contre, un comité d'évaluation de U.S. EPA a évalué le risque cancérigène pour les travailleurs qui appliquent du Roundup^{MD} contaminé au 1,4-dioxane à l'aide d'un applicateur à barillet (OPTS, 1991). Les taux d'exposition des responsables du mélange et du chargement ainsi que de l'application ont été estimés en supposant qu'ils appliqueraient des pesticides 200 jours par année pendant 40 ans. Le taux d'exposition a ensuite été multiplié par le q_1^* afin de déterminer le risque cancérigène pour les travailleurs. Le tableau 2.13 présente les résultats obtenus. Pour son évaluation, le comité a supposé une absorption cutanée de 100% pour le 1,4-dioxane.

Tableau 2.13 Évaluation du risque cancérigène pour les travailleurs exposés au 1,4-dioxane dans la formulation de Roundup^{MD}

Catégorie de travail	Dose estimée (mg/kg/jr)	Risque
Mélangeur/chargeur	$2,4 \times 10^{-3}$	$2,64 \times 10^{-5}$
Applicateur	4×10^{-3}	$4,4 \times 10^{-5}$
Combiné	$6,4 \times 10^{-3}$	$7,04 \times 10^{-5}$

Comme les travailleurs québécois appliquent le Vision^{MD} sur une période approximative de 10 semaines et que le 1,4-dioxane n'est plus décelable dans la formulation commerciale depuis 1991, nous pouvons supposer que le risque pour les travailleurs québécois sera inférieur aux estimations du comité d'évaluation d'U.S. EPA. Par ailleurs, comme nous pouvons le voir aux sections 4.1.2 et 4.1.2.1, les travailleurs oeuvrant dans le contexte québécois sont peu exposés lorsque les pratiques sécuritaires de travail sont respectées ce qui nous amène à conclure que le risque d'une atteinte à la santé à cause du 1,4-dioxane devrait être négligeable.

2.8.1.2 N-Nitrosoglyphosate

Le N-nitrosoglyphosate (NNG) a été reconnu comme micro-contaminant de la matière active technique et les concentrations retrouvées seraient de l'ordre de 0,1 à 0,4 ppm (la limite de détection était de 0,1 à 0,2 ppm). Cependant, selon Agriculture Canada, la concentration

réelle de ce contaminant dans le produit formulé serait inférieure au seuil de détection de 0,05 ppm (Doliner, 1991). Le N-nitrosoglyphosate pourrait aussi être formé dans le sol contaminé aux nitrites.

Plusieurs études ont été effectuées afin de mesurer le potentiel de nitrosation du glyphosate dans le sol selon différentes conditions de température, d'acidification ou de contenu en matières organiques. Des niveaux de 5 ppm de NNG ont été atteints pour des niveaux d'application de 185 ppm de glyphosate. Ces niveaux sont cependant de 90 à 100 fois plus élevés que les taux d'application opérationnels. Il ne devrait donc pas y avoir de formation importante de NNG dans le sol aux taux d'application recommandés (USDA, 1988a). Nous ne possédons cependant aucune donnée nous permettant de confirmer cette hypothèse.

U.S. EPA a établi que le glyphosate technique contenait 0,1 ppm ou moins de NNG, l'agence n'a donc pas exigé de recherche supplémentaire pour ce contaminant de type nitrosamine (USDA, 1988a). Elle considère de plus que le NNG comme contaminant du glyphosate technique ne constitue pas un risque pour la santé humaine.

Le NNG possède une faible toxicité aiguë. Chez les rats, la DL_{50} fut estimée à 7600 mg/kg.

Chez les souris, les études de toxicité subchronique ont démontré une augmentation du poids de la rate des femelles à la dose de 500 mg/kg/jr. L'examen histopathologique a aussi révélé des infiltrats de cellules inflammatoires dans le foie, les reins, les poumons. Les glandes salivaires et l'utérus ainsi qu'une accumulation lymphocytaire péribronchique et une fibroplasie de la muqueuse utérine. Le NOEL est de 150 mg/kg/jr pour cette étude (Doliner, 1991).

Chez les rats, une exposition à des doses comprises entre 0 et 1000 mg/kg pendant 14 jours n'a pas produit d'effet lié au traitement. Dans une autre étude, l'exposition des rats (25/sexe/dose) à des taux aussi élevés que 2000 mg de NNG sodique/kg/jr pendant 90 jours n'a entraîné aucun effet lié au traitement. Le NOEL de cette étude est de 2000 mg/kg/jr (Doliner, 1991).

Lors d'exposition de rats à des doses comprises entre 0 et 6000 mg/kg/jr pendant 91 jours, on a observé une augmentation de la mortalité liée à la dose, une incidence plus élevée de diarrhée et la présence de sang autour du nez et de la bouche aux doses de 3000 et 6000 mg/kg/jr. À ces mêmes doses, une augmentation statistiquement significative du poids relatif des testicules pourrait s'expliquer par une réduction importante de poids. Aucun NOEL n'a été déterminé pour cette étude (Doliner, 1991).

Lors d'une étude chronique, on a exposé des hamsters à des doses de 0, 3, 10 ou 30 mg/kg/jr pendant environ 392 jours. On n'a pas observé d'effet important pour ce qui est de la toxicité, de l'ophtalmologie ou de l'analyse d'urine. À la dose de 30 mg/kg/jr, le taux de glucose sanguin a diminué chez les femelles après 17 mois. Parmi les effets observés, suite à l'examen

histopathologique, on note une fréquence accrue d'hémorragies surrenaliennes bilatérales, une augmentation de l'incidence de l'amylose splénique ainsi qu'une hyalinisation des glomérules rénales. À cause de l'absence de manifestation histopathologique aux doses faibles et intermédiaires, SBSC n'a pas établi de NOEL pour cette étude. Le produit n'était cependant pas oncogène à la plus forte dose (Doliner, 1991).

Une étude de mutagénicité (test d'Ames) sur différentes souches de *Salmonella typhimurium* a donné des résultats négatifs (Doliner, 1991).

Bien que les bases de données sur le contaminant NNG ne soient pas complètes, Santé Bien-être social Canada considère que les données sur l'exposition aiguë ou à court terme sont suffisantes pour affirmer que le NNG n'est pas plus toxique que le glyphosate sous forme d'acide (Doliner, 1991).

Par ailleurs, il a été impossible de déceler des traces de NNG dans les formulations commerciales de Vision^{MD} ou de Roundup^{MD}. Il est aussi peu probable que l'utilisation forestière de ces produits amène à la formation importante de NNG dans le sol compte tenu que des taux d'application de 90 à 100 fois supérieurs aux taux d'application opérationnels n'ont pas produit des taux de NNG supérieurs à 5 ppm dans le sol. Nous ne sommes pas en mesure de déterminer précisément les niveaux de NNG qui pourraient être formés, mais, comme le sol ne constitue généralement pas une voie importante d'exposition aux pesticides nous pouvons considérer qu'une faible concentration de NNG dans le sol ne constituerait pas une source de risque importante.

Selon des études de Monsanto, le NNG présente une faible toxicité aiguë et ne serait pas tératogène, mutagène ou oncogène (Doliner, 1991). Nous n'avons cependant pas les détails de ces études.

Pour toutes ces considérations, nous croyons que le NNG comme contaminant du glyphosate technique ne constitue pas un risque pour la santé humaine.

2.8.2 Velpar^{MD} L

La présence d'impuretés dans la formulation Velpar^{MD} L ne peut être démontrée à cause de l'absence de données disponibles. Dans le cadre de la ré-homologation de l'hexazinone par U.S. EPA (1988b) une demande a été formulée à la compagnie responsable de sa fabrication pour qu'elle fournisse de l'information concernant la formation probable d'impuretés pendant et après la production du phytocide. Normalement la compagnie doit indiquer, dans le cadre du processus d'homologation du phytocide, la présence de contaminants lorsque le taux est égal ou supérieur à 0,1%. De plus, aucune information n'est disponible concernant la présence possible de nitrosamines dans la formulation.

La compagnie DuPont (Corcoran, 1994) nous a indiqué que les contaminants présents dans la formulation se retrouvent également dans le produit technique et que la toxicité de ces contaminants a été indirectement étudiée lors des tests de toxicité sur le produit technique.

Toutefois l'incertitude concernant les impuretés ne nous permettent pas d'en évaluer le risque sur la santé de la population potentiellement exposée par les voies orale, cutanée et respiratoire. D'après les données d'exposition à l'hexazinone estimée dans notre étude nous pouvons présumer que l'exposition de la population aux contaminants présents dans la formulation sera très faible.

2.8.3 Release^{MD}

Au cours de la fabrication de l'ester butoxyéthylrique de triclopyr, il se forme de l'ester de pyridone. Ce dernier produit est une impureté qui demeure présent dans la formulation Release. Toutefois sa concentration est inférieure à 0,4%.

L'étude de Lockwood et Henck (1978a et b) sur le potentiel sensibilisant du EB pyridone, démontre que les formulations contenant 1,02% de ce produit sont légèrement sensibilisant pour le cobaye. L'ester de pyridone pourrait donc être considéré comme un produit potentiellement sensibilisant pour l'humain.

Le 2,3,7,8-tétrachloro-1,4-dioxino-[2,3b-5,6b'] dipyridine pourrait potentiellement être une autre impureté du triclopyr. La dipyridine est légèrement toxique chez les rats avec une DL₅₀ supérieure à 600 mg/kg (Henck et Kociba, 1980b). La souris semble plus sensible à la dipyridine avec une DL₅₀ de 300 mg/kg. Selon l'étude de Henck et Kociba (1980), la dipyridine ne posséderait pas le potentiel de produire une acné chlorique chez l'humain, même si la formulation chimique de la dipyridine ressemble à la dioxine TCDD (2,3,7,8-tétrachlorodibenzo-p-dioxine). L'exposition de la peau, chez les lapins, à une solution de 0,005% de dipyridine n'a entraîné que des signes d'irritation et n'a pas causé d'acné chlorique.

Les risques à la santé associés à cette impureté devraient être faibles étant donné les faibles quantités, s'il en est, dans la formulation. Une étude de Dow Chemical indique qu'à la limite de détection de 1 ppm, la dipyridine n'a été détectée dans aucun échantillon (Dow Chemical Canada inc., s.d.). Après analyse de cette étude, la division des services de laboratoire d'Agriculture Canada a conclu qu'aucune dioxine n'était détectée à 1 ppm (Agriculture Canada, 1994).