

AVIS

de l'Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail

relatif aux substances actives biocides pouvant être utilisées dans le cadre de la prévention d'une épidémie de chikungunya en Guyane

L'Anses met en œuvre une expertise scientifique indépendante et pluraliste.

L'Anses contribue principalement à assurer la sécurité sanitaire dans les domaines de l'environnement, du travail et de l'alimentation et à évaluer les risques sanitaires qu'ils peuvent comporter.

Elle contribue également à assurer d'une part la protection de la santé et du bien-être des animaux et de la santé des végétaux et d'autre part l'évaluation des propriétés nutritionnelles des aliments.

Elle fournit aux autorités compétentes toutes les informations sur ces risques ainsi que l'expertise et l'appui scientifique technique nécessaires à l'élaboration des dispositions législatives et réglementaires et à la mise en œuvre des mesures de gestion du risque (article L.1313-1 du code de la santé publique).

Ses avis sont rendus publics.

L'Anses a été saisie en urgence le 04/03/2014 (saisine n°2014-SA-0060) par la Direction Générale de la Santé (DGS) et par la Direction Générale de la Prévention des Risques (DGPR) pour la réalisation de l'expertise suivante : Saisine de l'Anses relative aux substances actives biocides pouvant être utilisées dans le cadre de la prévention d'une épidémie de chikungunya en Guyane.

1. CONTEXTE ET OBJET DE LA SAISINE

Une épidémie de chikungunya touche actuellement la Martinique, Saint Barthélemy, Saint Martin et la Guadeloupe et présente un risque de propagation dans les prochaines semaines à la Guyane, où le moustique vecteur de la maladie (*Aedes aegypti*) est également présent. Des cas autochtones de chikungunya ont déjà été confirmés à Kourou.

Afin de prévenir la création de foyers de chikungunya en luttant contre les moustiques adultes dans un rayon de 100 à 200 mètres autour des cas suspects ou confirmés, la préfecture de Guyane souhaiterait disposer d'autres moyens de lutte contre *Aedes aegypti* que les pulvérisations spatiales de produits biocides contenant de la deltaméthrine (CAS n° 52918-63-5) comme seule substance active adulticide. En effet, l'efficacité de ces pulvérisations spatiales est amoindrie par la résistance d'*Aedes aegypti*, particulièrement importante en Guyane, à cette substance active.

La préfecture de Guyane a donc sollicité la DGS et la DGPR pour obtenir une autorisation pour utiliser des produits de lutte contre les moustiques adultes à base de malathion (CAS n° 121-75-5) ou de fénitrothion (CAS n° 122-14-5). Aucun dossier complet n'ayant été déposé pour ces deux substances actives dans le cadre du règlement (UE) n°528/2012, leur utilisation est actuellement interdite^{1,2}.

Conscients des risques sanitaires en cas de propagation de l'épidémie de chikungunya en Guyane, le Ministère de l'Écologie, du développement Durable, et de l'Énergie et le Ministère de la Santé souhaitent avoir un éclairage sur l'opportunité de délivrer une dérogation pour la mise sur le marché et l'utilisation de produits biocides contenant du malathion ou du fénitrothion au titre de l'article 55 du règlement (UE) n°528/2012.

Sur la base des données collectées, la DGS et la DGPR ont sollicité l'Anses, en lien avec le Centre National d'Expertise sur les Vecteurs (CNEV), afin de définir si le malathion et le fénitrothion représentent les seuls moyens de lutte à court terme pour éviter la propagation de l'épidémie à la Guyane.

Afin d'apporter des éléments sur l'efficacité et les risques pour la santé humaine et l'environnement d'alternatives à la deltaméthrine en Guyane, il est demandé à l'Agence, avec l'appui du CNEV :

- ✦ d'évaluer l'efficacité du malathion et du fénitrothion sur *Aedes aegypti* dans le contexte local ;
- ✦ d'identifier si une alternative à l'utilisation du malathion et du fénitrothion pour lutter contre les populations *Aedes aegypti* est disponible et efficace, notamment en termes de résistance, par exemple des associations d'une substance active autorisée et d'un synergiste (pipéronyl butoxyde ou PBO, CAS n° 51-03-6) ;
- ✦ de préciser les mesures de gestion des risques qu'il conviendrait de prendre lors de l'application de tels produits pour limiter les risques pour les expositions primaires (applicateurs professionnels), et secondaires (résidents et promeneurs) et pour l'environnement.

Sur la base de cette analyse, l'Etat Français pourra éventuellement autoriser temporairement l'utilisation du malathion et du fénitrothion. Il aura au préalable informé la Commission Européenne et les Etats membres des raisons ayant motivé sa décision, notamment le fait que le moustique vecteur *Aedes aegypti* ne peut être maîtrisé convenablement par d'autres moyens en situation de début d'épidémie.

¹ Décision de la Commission n°2007/565/CE du 14 août 2007 concernant la non-inscription, à l'annexe I, I A ou I B de la directive 98/8/CE du Parlement européen et du Conseil concernant la mise sur le marché des produits biocides, de certaines substances devant faire l'objet d'un examen dans le cadre du programme de travail de dix ans visé à l'article 16, paragraphe 2, de ladite directive.

² Décision de la Commission n°2009/324/CE du 14 avril 2009 concernant la non-inscription de certaines substances à l'annexe I, I A ou I B de la directive 98/8/CE du Parlement européen et du Conseil concernant la mise sur le marché des produits biocides.

2. ORGANISATION DE L'EXPERTISE

■ ORGANISATION GENERALE

L'expertise a été réalisée dans le respect de la norme NF X 50-110 « Qualité en expertise – Prescriptions générales de compétence pour une expertise (Mai 2003) ».

L'Anses s'est appuyée sur les compétences de ses différentes unités et du CNEV et a mobilisé un expert rapporteur extérieur.

L'Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail émet l'avis suivant.

■ DEMARCHE SUIVIE DES TRAVAUX D'EXPERTISE

Compte tenu des délais très contraints de la réponse (15 jours), l'Anses a fondé ses travaux d'expertise sur la base des données qu'elle a pu collecter :

- Dans les dossiers initiaux et rapports d'évaluation des Etats membres dans le cadre des demandes d'inclusion de substance active sous les réglementations biocides (CAR³) et phytopharmaceutique (DAR⁴) ;
- Dans les rapports de l'Anses sur la lutte anti-vectorielle ;
- Dans des rapports d'autres organismes (US EPA⁵, EFSA⁶, JMPR⁷, PMRA⁸ (Canada), CNEV, Conseil Général de Guyane, IPG⁹, OMS¹⁰) sur les substances actives ;
- Dans la bibliographie sur les propriétés toxicologiques et sur l'efficacité des substances actives contre les moustiques en Guyane ;
- Dans la documentation disponible sur les modes d'application des insecticides, dans le cadre de la lutte anti-vectorielle (LAV) en situation d'épidémie, en particulier le Programme de surveillance, d'alerte et de gestion des épidémies (PSAGE) dengue en Guyane et les guides de l'OMS.

3. ANALYSE ET CONCLUSIONS DE L'ANSES

3.1. SUBSTANCES ACTIVES CONSIDEREES

Les substances actives malathion et fénitrothion ont été identifiées par la Préfecture de Guyane pour un usage adulticide en pulvérisation spatiale dans un rayon de 100 à 200 mètres autour des cas suspects ou confirmés de chikungunya.

³ CAR: *Competent Authority Report* (rapport d'évaluation des substances actives dans le cadre de la réglementation biocide).

⁴ DAR : *Draft assessment report* (rapport d'évaluation des substances actives dans le cadre de la réglementation phytopharmaceutique).

⁵ EPA : *Environmental Protection Agency*.

⁶ EFSA : *European Food Safety Authority*.

⁷ JMPR: *Joint FAO/WHO Meeting on Pesticide Residues*.

⁸ PMRA : *Pest Management Regulatory Agency*.

⁹ IPG : Institut Pasteur de Guyane.

¹⁰ OMS : Organisation Mondiale de la Santé.

- Le **malathion** a été identifié comme étant une substance active de classe A (substance pour laquelle l'efficacité sur moustiques est connue et est ou a été utilisée en LAV selon les statistiques 2009 du WHOPES¹¹) dans le rapport de l'Anses « Hiérarchisation des insecticides potentiellement utilisables en lutte anti-vectorielle (LAV) » (avis de l'Anses du 4 janvier 2013)¹², pour les traitements adulticides en pulvérisation spatiale. Le malathion a déjà fait l'objet d'une dérogation pour son utilisation en Guyane en 2009. Des tests réalisés par l'IPG en 2003 et 2004 montraient une sensibilité totale de souches d'*Aedes aegypti* originaires du littoral de la Guyane au malathion. En revanche, une souche originaire d'Albina (ville frontière du Suriname) a montré en 2012 une résistance manifeste du produit à la dose diagnostique OMS.
- Le **fénitrothion** a fait l'objet de tests de sensibilité à l'Institut Pasteur, qui ont montré une bonne efficacité sur moustiques. Cependant, cet insecticide ne figure pas dans les 32 substances évaluées par l'Anses dans son rapport d'expertise de 2013.

Dans le cadre de la saisine « Hiérarchisation des insecticides potentiellement utilisables en lutte anti-vectorielle (LAV) », seules la deltaméthrine et le malathion ont été identifiés comme substances actives de classe A, utilisables par pulvérisation spatiale contre les moustiques adultes.

L'utilisation d'un synergiste permettant de restaurer l'efficacité de la deltaméthrine a été envisagée. Le **pipéronyl butoxyde (PBO)** inhibe le fonctionnement des oxydases, mécanismes enzymatiques de résistance aux pyréthrinoïdes et notamment à la deltaméthrine.

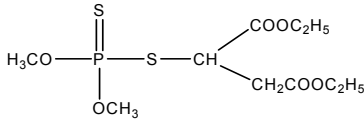
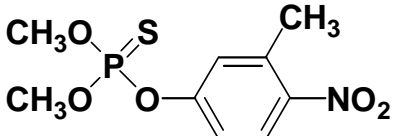
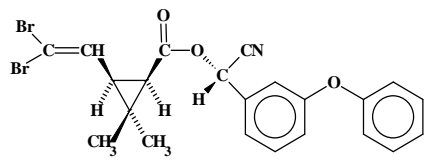
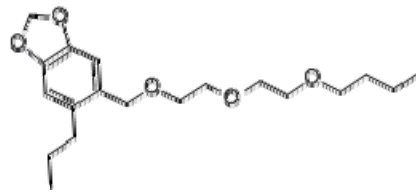
Les substances actives de classe B (substances pour lesquelles l'efficacité sur moustiques est connue à titre expérimental mais qui n'ont pas été utilisées en LAV selon les statistiques 2009 du WHOPES) identifiées pour la lutte adulticide dans ce même avis de l'Anses (alléthrine, dinotéfuran, indoxacarbe, imidaclopride) n'ont pas été étudiées. En effet, l'utilisation dans un contexte d'urgence de produits à base de ces substances ne peut être recommandé du fait, d'une part, de l'absence de produits destinés à la lutte contre les moustiques immédiatement disponibles, et, d'autre part, du peu de données existantes sur l'efficacité de ces substances actives contre *Aedes aegypti* en Guyane ainsi que de leur impact sur les organismes non-cibles.

La liste des substances actives considérées dans cet avis est reprise dans le Tableau 1 ci-dessous.

¹¹ WHOPES : *World Health Organization Pesticide Evaluation Scheme*.

¹² Saisine n° 2012-SA-0028 – Hiérarchisation des insecticides potentiellement utilisables en lutte anti-vectorielle (LAV) – Avis de l'Anses du 4 janvier 2013 et rapport d'expertise collective.

Tableau 1 : Identité des substances actives considérées

Substances actives	Malathion	Fénitrothion	Deltaméthrine	PBO
Famille	Organophosphoré	Organophosphoré	Pyréthriinoïde	Synergiste
Statut selon le règlement Biocides (UE) 528/2012	Interdite (décision 2007/565/CE) *	Interdite (décision 2009/324/CE) *	Approuvée (directive 2011/81/UE)	En cours d'évaluation (EMR ¹³ : Grèce)
Statut selon le règlement Phytopharmaceutiques (EC) 1107/2009	Approuvée (directive 2010/17/EU)	Interdite (décision 2007/379/EC)	Approuvée (Directive 2003/5/EC)	Non soutenu (hors champ réglementaire)
Numéro CAS	121-75-5 ¹⁴	122-14-5	52918-63-5	51-03-6
Nom chimique (IUPAC)	diethyl(diméthoxythiophosphorylthio) succinate	O,O-diméthyl O-4-nitro- <i>m</i> -tolyl phosphorothioate	(S)- α -cyano-3-phénoxybenzyl (1 <i>R</i> ,3 <i>R</i>)-3-(2,2-dibromovinyl)-2,2-diméthylcyclopropane carboxylate	5-[2-(2-butoxyéthoxy)éthoxyméthyl]-6-propyl-1,3-benzodioxole
Formule moléculaire	C ₁₀ H ₁₉ O ₆ PS ₂	C ₉ H ₁₂ NO ₅ PS	C ₂₂ H ₁₉ Br ₂ NO ₃	C ₁₉ H ₃₀ O ₅
Structure chimique				
Impuretés pertinentes et teneurs maximales dans la substance active technique	Malaoxon : < 1 g/kg Isomalathion : < 2 g/kg (impureté pertinente selon le règlement (UE) n° 540/2011) MeOOSPS-triester : < 15 g/kg MeOOOPS-triester : < 5 g/kg	s-méthylfénitrothion < 5 g/kg	All impuretés < 1 g/kg (pas d'impureté pertinente selon le règlement (UE) n° 540/2011)	Dihydrosafrole < 0,1 g/kg (specification FAO 33/TC, Septembre 2011)

* Aucun dossier n'a été déposé dans le cadre de la réglementation biocide.

¹³ EMR : Etat Membre Rapporteur.

¹⁴ Le malathion est un mélange racémique de R-malathion (CAS n° 141318-03-8) et S-malathion (CAS n° 145307-17-1).

3.2. DESCRIPTION DES METHODES D'APPLICATION POUR LA LUTTE CHIMIQUE

La lutte anti-vectorielle se déroule en Guyane selon les directives du PSAGE dengue (le vecteur, *Aedes aegypti*, étant identique pour la dengue et le chikungunya) et de l'OMS pour les pulvérisations spatiales.

Deux modes de traitement sont actuellement utilisés pour les produits à base de deltaméthrine : la nébulisation à froid (UBV¹⁵) avec un véhicule 4x4 (épandage depuis la route) et la pulvérisation avec atomiseur porté sur le dos (épandage en extérieur pour les endroits difficilement atteignables depuis la route, et brumisation en intérieur).

Les traitements effectués sont destinés à être répétés tous les 4 à 7 jours pendant 2 semaines si les données épidémiologiques le justifient. Ces traitements n'ont pas vocation à être rémanents.

Recommandations de l'OMS^{16 17}

Les doses d'emploi recommandées sont les suivantes :

- 250 à 300 g/ha pour le fénitrothion ;
- 112 à 600 g/ha pour le malathion ;
- 0,5 à 1 g/ha pour la deltaméthrine.

Pour une efficacité optimale, l'aérosol généré doit être composé de gouttelettes de 10 à 20 µm de diamètre, et épandu à un débit de 0,5 à 2,0 L/ha. La meilleure période pour traiter est tôt le matin ou en soirée, lorsque l'air près du sol est plus froid, afin de favoriser le maintien en suspension des gouttelettes d'insecticide. Par ailleurs, cela correspond aux périodes où *Aedes aegypti*, moustique diurne, est actif. Lors des applications extérieures, un léger vent (1 à 4 m/s) dans la direction des zones à traiter (portes et fenêtres des habitations ouvertes) permet la diffusion du produit.

Modes d'application considérés

Dans le cadre de cette saisine, les modes d'application suivants ont été pris en compte :

- à l'intérieur et à l'extérieur des domiciles dans un rayon de 100 à 200 mètres autour des cas suspects ou confirmés de chikungunya. A noter qu'en cas de passage en phase 4 (phase épidémique) du PSAGE, les efforts de LAV sont orientés vers les zones les plus touchées et les cas très graves ou mortels ;
- à l'intérieur des lieux recevant du public en journée (cas d'un passage en phase 4 du PSAGE).

¹⁵ UBV : ultra-bas volume.

¹⁶ OMS, *Pesticides and their application for the control of vectors and pests of public health importance*, 2006. WHO/CDS/NTD/WHOPES/GCDPP/2006.1

¹⁷ OMS, *Space spray application of insecticides for vector and public health pest control A practitioner's guide*, 2003. WHO/CDS/WHOPES/GCDPP/2003.5

3.3. CONSIDERANT L'EFFICACITE DES SUBSTANCES ACTIVES

3.3.1.1. Sensibilité des populations d'*Aedes aegypti* de Guyane à la deltaméthrine

La sensibilité d'*Aedes aegypti* à la deltaméthrine en Guyane est régulièrement évaluée par l'Institut Pasteur de la Guyane (IPG).

- Tests en tubes standardisés de l'OMS

Ces tests permettent d'évaluer le niveau de sensibilité d'une population de moustiques adultes à un insecticide, et permettent de suivre l'évolution temporelle de cette sensibilité s'ils sont utilisés en routine. Le principe est d'exposer des moustiques pendant une heure dans un tube contenant un papier imprégné d'insecticide à une dose diagnostique. La dose diagnostique est définie comme le double de la dose minimale suffisante pour tuer 100 % des individus sensibles de l'espèce considérée. Après une heure d'exposition, les moustiques sont transférés dans un tube d'observation où la mortalité est évaluée après 24 heures.

Une population présentant un pourcentage de mortalité supérieur à 97 % après 24 heures d'exposition à une dose diagnostique est considérée comme sensible. Entre 90 % et 97 % de mortalité, la population est considérée comme tolérante à l'insecticide. Enfin, un pourcentage de mortalité inférieur à 90 % caractérise une population résistante (CNEV, 2014).

Entre 2009 et 2011, l'IPG a réalisé ces tests sur 8 populations d'*Ae. aegypti*, réparties sur l'ensemble du littoral et du proche intérieur guyanais (IPG, 2011a). Le pourcentage de mortalité de ces différentes populations après 24 heures d'exposition à la deltaméthrine à la dose diagnostique de 0,06 %¹⁸ varie entre 2 % et 57 %, la plupart des tests (13 sur 15) présentant une mortalité inférieure à 40 %.

En 2012, 5 populations ont été testées. Les taux de mortalité variaient entre 1 % et 20 %. Il semble que les niveaux de résistance tendent à augmenter, notamment à Cayenne où le pourcentage de mortalité était de 20 % en 2011, contre 4 % en 2012 pour un même site d'échantillonnage. La résistance est présente également dans les populations du Haut-Maroni (Maripasoula et Loka), avec des taux de mortalité respectifs de 20 % et 19 %.

La Direction de la Démoustication et des Actions Sanitaires (DDAS) du Conseil général de Guyane a également réalisé des tests de sensibilité à la deltaméthrine en 2012 sur 5 souches d'*Ae. aegypti* (DDAS, 2013). Les mortalités observées après 24 heures d'exposition à une dose de 0,05 % (contre 0,06 % pour les tests de l'IPG) sont légèrement supérieures, et comprises entre 4,5 et 40 %, ce qui reste très faible.

En 2013, 4 populations, issues de 3 localités (Cayenne, Kourou et Saint-Georges-de-l'Oyapock), ont été testées (dose diagnostique de 0,06 %, IPG, 2014). Les taux de mortalité variaient entre 3 % et 24 %. De plus, début 2014, le Laboratoire d'Ecologie Alpine de Grenoble (LECA) et l'IPG ont comparé la résistance des populations guyanaises avec celles de Thaïlande. Les résultats indiquent que les populations de la

¹⁸ La dose diagnostique ne peut pas être comparée à la dose opérationnelle. A titre indicatif, une dose diagnostique de 0,06 % correspondrait à 218 g/ha de substance active.

Guyane sont bien plus résistantes que celles de Thaïlande où la résistance est avérée. Cette forte résistance se traduit notamment par un temps médian de Knock-down (KD₅₀) bien plus élevé en Guyane, probablement lié à une fréquence élevée de la mutation kdr des canaux sodium ciblé par les pyréthriinoïdes.

L'ensemble de ces résultats montre une très forte résistance d'*Ae. aegypti* à la deltaméthrine sur tout le territoire guyanais.

- Evaluation de l'efficacité de la deltaméthrine en situation semi-opérationnelle

L'IPG, en collaboration avec la DDAS du Conseil Général de Guyane, a évalué en 2011 l'efficacité des pulvérisations ultra-bas volume (UBV) de deltaméthrine (formulation AQUA K-OTHRINE® contenant 2 % de substance active) à l'extérieur des habitations ainsi que les brumisations intra-domiciliaires réalisées avec la même formulation (IPG, 2011b).

L'expérience consiste à exposer des femelles moustiques, placées en cages sur le terrain, en différents emplacements par rapport à la source insecticide et à mesurer l'effet choc après une heure d'exposition (effet Knock-Down) et la mortalité résultante après 24 heures d'exposition. Les tests ont été réalisés sur une population d'*Ae. aegypti* collectée à Cayenne en février 2011. Une souche sensible de référence conservée à l'IPG (souche Paea) a été utilisée comme témoin, permettant ainsi de vérifier qu'il y a bien contact entre l'insecticide et les moustiques en cage. Cette souche a également été utilisée dans des cages-témoins non exposées.

Le test de brumisation intra-domiciliaire a montré une bonne efficacité du traitement, avec une moyenne de 90 % de mortalité de la souche de Cayenne après 24 heures. Les résultats du test de pulvérisation UBV en extérieur sont plus difficiles à interpréter en raison d'une mortalité importante dans certaines cages-témoins non exposées. Cependant, la mortalité de 100 % pour la souche sensible, contre 9 % pour la souche testée, permet de conclure que **la pulvérisation UBV a eu une faible efficacité sur la souche de Cayenne** malgré une dose de matière active utilisée (2 g/ha) deux fois supérieure à celle utilisée en routine.

3.3.1.2. Alternatives envisageables

3.3.1.2.1. Deltaméthrine et PBO

Le PBO est utilisé dans les formulations insecticides comme synergisant des pyréthriinoïdes¹⁹. Il inhibe certaines enzymes produites par l'insecte, en particulier les monooxygénases à cytochrome P450 (P450s) et dans une moindre mesure des estérases, limitant ainsi la dégradation de l'insecticide dans le corps de l'insecte (résistance métabolique). Le PBO ne permet pas de contourner la résistance aux pyréthriinoïdes conférée par la mutation de cible kdr des canaux sodium.

Ainsi, lorsque la résistance métabolique par des P450s est impliquée, l'utilisation concomitante de deltaméthrine et de PBO pourrait donc théoriquement permettre de

¹⁹ A *contrario*, il est contreproductif d'utiliser le PBO avec le malathion ou le fénitrothion. En effet, ces deux organophosphorés sont notamment métabolisés par les oxydases des moustiques respectivement en malaaxon et fénitrooxon, qui constituent les métabolites actifs de ces insecticides sur les acétylcholinestérases. Or, le PBO inhibe l'action des oxydases et par conséquent la formation de ces métabolites actifs chez les moustiques.

recouvrir une certaine sensibilité au sein de populations de moustiques résistantes à la deltaméthrine.

Cet effet synergiste a été étudié sur une souche résistante d'*Ae. aegypti* provenant du Vietnam (Bingham *et al.*, 2011), dans le cadre d'une utilisation de moustiquaires imprégnées. Préalablement à ces tests, la recherche de mécanismes de résistance dans cette souche a mis en évidence une surexpression d'une P450 connue pour sa capacité à métaboliser la deltaméthrine (Stevenson *et al.* 2012). Cette souche vietnamienne résistante est aussi porteuse de mutations kdr des canaux sodium (Bingham *et al.* 2011). Le pourcentage de mortalité observé après 3 mn d'exposition et 24 heures d'observation est de 1 % dans le cas de la deltaméthrine seule, contre 98 % dans le cas d'un mélange deltaméthrine-PBO.

Dans leur article sur la résistance d'*Ae. aegypti* en Guyane, Dusfour *et al.* (2011) ont mis en évidence le rôle des P450s dans la résistance. On peut donc supposer que l'utilisation d'une combinaison deltaméthrine+PBO serait à même d'améliorer l'efficacité des traitements adulticides. Cette hypothèse reste toutefois à confirmer par le biais de bioessais comparatifs avec ou sans PBO.

De plus, l'IPG a réalisé des tests d'efficacité de matériaux pré-imprégnés d'un mélange de deltaméthrine et de PBO, sur des populations d'*Ae. aegypti* de Guyane (IPG, 2011c). L'ajout de PBO a permis d'améliorer significativement l'effet Knock-Down et la mortalité à 24 heures par rapport à la deltaméthrine seule. Ces résultats ne sont toutefois pas directement extrapolables à des applications spatiales.

Il est à noter que des essais en condition semi-opérationnelle et opérationnelle sur des populations résistantes d'*Aedes aegypti* de Martinique n'ont pas montré une efficacité supérieure des associations pyréthrinés+PBO par rapport à la deltaméthrine seule (Marcombe *et al.* 2009, Marcombe *et al.* 2011).

Des formulations combinant notamment deltaméthrine et PBO semblent disponibles sur le marché français. Il existe également des formulations combinant pyréthrinés naturels et PBO, qui pourraient utilement être testées.

3.3.1.2.2. Organophosphorés : fénitrothion et malathion

Des tests de sensibilité d'*Aedes aegypti* au fénitrothion et, dans une moindre mesure, au malathion ont été réalisés par l'IPG.

Ainsi, en 2006, des tests en tube réalisés avec du fénitrothion (dose diagnostique de 1 %) sur des populations d'*Ae. aegypti* de 6 localités différentes ont montré une mortalité de 100 % (Girod *et al.*, 2008). Des bioessais réalisés avec des tests en tube sur une population d'*Ae. aegypti* de Saint Georges de l'Oyapock collectée en 2008 ont montré un taux de mortalité de 12 % pour le malathion (dose diagnostique 0,8 %) et de 42 % pour le fénitrothion (dose diagnostique de 0,5 %) (IPG, 2009).

En 2009, la mortalité de 5 populations de Guyane était comprise entre 22 et 85 % lors de la réalisation de tests en tube. Des tests de pulvérisation UBV de fénitrothion (à la dose de 250 g/ha) sur ces 5 populations, ont montré une mortalité à 24 heures comprise entre 64 et 91 % (Dusfour *et al.*, 2011). En 2012, des résultats non publiés (IPG, 2013b) montrent une bonne sensibilité au fénitrothion à la dose diagnostique de 1 % (100 % de mortalité à Loka et Maripasoula, 75 % de mortalité à Cayenne).

Les données de sensibilité disponibles montrent donc que les populations d'*Ae. aegypti* de la Guyane sont pour la plupart résistantes au fénitrothion, mais à des niveaux

moindres que pour la deltaméthrine. De plus, des essais semi-opérationnels ont montré que la substance conservait une certaine efficacité sur le terrain.

Aucune donnée récente de résistance n'est disponible. Il est toutefois envisageable que les niveaux de résistance aient diminué étant donné que le malathion n'est plus utilisé en LAV depuis 2009. Les résultats obtenus en 2012 pour le fénitrothion semblent aller dans ce sens, même si le nombre de populations testées est limité.

Le mode d'action de ces deux molécules est l'inhibition de l'acétylcholinestérase. Toutefois, les mécanismes de résistance aux différentes molécules organophosphorées ne sont pas strictement identiques et font intervenir des enzymes spécifiques aux molécules utilisées. Cette spécificité enzymatique explique ainsi l'absence de résistance croisée entre certains organophosphorés, en particulier selon la présence ou non de liaison ester carboxylique au niveau de la molécule insecticide. L'enzyme en cause dans le cas du malathion chez *Aedes aegypti* est une carboxylestérase spécifique (Hemingway, 1982). De plus, ces carboxylestérases peuvent être spécifiques non seulement d'un insecticide, mais également d'un stade déterminé (larves vs. adultes). Chez les adultes leur expression peut diminuer avec l'âge, les individus âgés étant alors moins résistants que les jeunes (Rowland and Hemingway, 1987).

Ainsi, une résistance au malathion (molécule présentant une liaison ester carboxylique) n'impliquera pas obligatoirement un niveau de résistance comparable au fénitrothion (molécule ne présentant pas de liaison ester carboxylique) et vice-versa (Hemingway, 1982). Des exemples de la littérature illustrent ce phénomène en montrant des niveaux de résistance au malathion et au fénitrothion sensiblement différents. Toutefois, les comparaisons de la sensibilité aux organophosphorés entre les différents pays ne sont pas toujours aisées car les modalités d'évaluation sont variables que ce soit en termes de doses ou de protocoles.

Cette spécificité nécessite donc, pour conclure quant à la résistance d'une population de moustique à un organophosphoré donné, de réaliser des tests de sensibilité à cet insecticide particulier. En d'autres termes, il est hasardeux d'extrapoler la résistance d'*Aedes aegypti* au fénitrothion à la résistance au malathion.

3.3.1.3. Conclusion quant à l'efficacité des alternatives envisageables

L'ensemble de ces résultats montre que la deltaméthrine seule n'est plus efficace pour lutter contre *Ae. aegypti* en Guyane, excepté en cas de brumisations intra-domiciliaires (milieu confiné, pulvérisation plus efficace avec probabilité plus importante que les moustiques soient atteints par le produit et doses de fait plus importantes qu'en extérieur).

Des niveaux de résistance très élevés sont observés sur tout le territoire guyanais, qui justifient :

- **l'arrêt de l'utilisation de la deltaméthrine seule en pulvérisation UBV à l'extérieur ;**
- **la recherche de substances alternatives pour les traitements adulticides UBV.**

Les niveaux de résistance à la deltaméthrine sont tels que toute stratégie de gestion basée sur une alternance dans le temps entre la deltaméthrine et un autre insecticide n'est pas une option envisageable à court terme.

Les conclusions relatives aux alternatives envisageables sont présentées ci-dessous :

Le fénitrothion :

Les données de sensibilité disponibles montrent que les populations d'*Ae. aegypti* de la Guyane sont pour la plupart résistantes au fénitrothion, mais à des niveaux moindres que pour la deltaméthrine. De plus, des essais semi-opérationnels ont montré que la substance conservait une certaine efficacité sur le terrain.

Le malathion :

Très peu de données récentes sont disponibles sur la Guyane. En l'état, il est impossible de se prononcer sur l'efficacité actuelle de cette molécule sur les populations d'*Ae. aegypti* en Guyane.

L'association deltaméthrine et PBO :

Peu de données sur l'efficacité de cette combinaison sur les populations d'*Ae. aegypti* de Guyane sont disponibles. Toutefois, de par les mécanismes de résistance identifiés par les travaux de l'IPG, il est possible que le PBO permette d'améliorer l'efficacité de la deltaméthrine seule.

Les données actuelles ne permettent pas de trancher sur la meilleure alternative à la deltaméthrine. Elles permettent uniquement d'identifier le fénitrothion comme un substitut intéressant du point de vue de l'efficacité.

Les données concernant le malathion et l'association deltaméthrine – PBO sont trop parcellaires pour conclure quant à l'intérêt de leur utilisation opérationnelle.

Il est urgent de réaliser des bioessais pour combler cette lacune, en particulier sur des populations d'*Aedes aegypti* des principales communes du littoral guyanais.

Recommandations pour s'assurer de l'efficacité des interventions à court et moyen terme

- Réaliser un monitoring de la sensibilité aux substances utilisées par la réalisation régulière de bioessais (idéalement entre 2 et 3 fois par an) ;
- Vérifier l'efficacité des pulvérisations UBV en situation semi-opérationnelle par la réalisation de tests en cage ;
- Définir et mettre en œuvre des protocoles de suivi d'efficacité des interventions, prenant en compte les différentes modalités d'utilisation des produits biocides.

Enfin, il peut être utile de rappeler que le recours aux substances adulticides n'est qu'un des outils de la lutte antivectorielle et d'insister sur l'importance des autres actions qui contribuent à diminuer la densité des populations de vecteurs : lutte mécanique, intensification de l'usage des larvicides (*Bti* en particulier), mobilisation communautaire et promotion des mesures de protection personnelle antivectorielle (répulsifs, adaptation de l'habitat).

3.4. CONSIDERANT LES PROFILS DE DANGER DES SUBSTANCES ACTIVES

3.4.1. CLASSIFICATION

Les classifications des substances considérées selon la directive 67/548/CEE²⁰ et le règlement (CE) 1272/2008²¹ (*Classification Labelling Packaging*) sont indiquées dans le Tableau 2 ci-dessous.

Le malathion, le fénitrothion et la deltaméthrine possèdent des classifications harmonisées. Une classification différente de la classification harmonisée a été proposée par l'Etat Membre rapporteur (EMR) dans le DAR du fénitrothion. Concernant le PBO, aucune classification harmonisée n'existe actuellement. Les évaluations des dossiers soumis dans le cadre des réglementations biocide et REACH²² n'étant pas finalisées, aucune proposition validée au niveau européen ne peut être indiquée. Cependant, les propositions des notifiants des dossiers biocide et REACH sont listées à titre indicatif.

²⁰ Directive 67/548/CEE du Conseil, du 27 juin 1967, concernant le rapprochement des dispositions législatives, réglementaires et administratives relatives à la classification, l'emballage et l'étiquetage des substances dangereuses

²¹ Règlement (CE) n°1272/2008 du Parlement européen et du Conseil du 16 décembre 2008 relatif à la classification, à l'étiquetage et à l'emballage des substances et des mélanges, modifiant et abrogeant les directives 67/548/CEE et 1999/45/CE et modifiant le règlement (CE) n°1907/2006

²² REACH: *Registration, Evaluation, Authorisation and Restriction of Chemicals*. Règlement (CE) n° 1907/2006 du Parlement européen et du Conseil, du 18 décembre 2006, concernant l'enregistrement, l'évaluation et l'autorisation des substances chimiques, ainsi que les restrictions applicables à ces substances (REACH).

Tableau 2 : Classification des substances actives

Malathion	Fénitrothion	Deltaméthrine	PBO
Classification harmonisée			
Selon le règlement (CE)1272/2008			
<p>Acute Tox 4 - H302 : nocif en cas d'ingestion ; Skin Sens. 1 – H317 : peut provoquer une allergie cutanée ; Aquatic Acute 1 – H400 : très toxique pour les organismes aquatiques ; facteur-M = 1 000 ; Aquatic Chronic 1 – H410 : très toxique pour les organismes aquatiques, entraîne des effets néfastes à long terme ; facteur-M = 1 000.</p> <p>Pas de limite de concentrations spécifiques.</p>	<p>Acute Tox 4 - H302 : nocif en cas d'ingestion ; Aquatic Acute 1 – H400 : très toxique pour les organismes aquatiques ; Aquatic Chronic 1 – H410 : très toxique pour les organismes aquatiques, entraîne des effets néfastes à long terme.</p> <p>Pas de limite de concentrations spécifiques.</p>	<p>Acute Tox 3 - H331 : toxique par inhalation ; Acute Tox 3 - H301 : toxique en cas d'ingestion ; Aquatic Acute 1 – H400 : très toxique pour les organismes aquatiques ; facteur-M = 1 000 000 ; Aquatic Chronic 1 – H410 : très toxique pour les organismes aquatiques, entraîne des effets néfastes à long terme ; facteur-M = 1 000 000.</p> <p>Pas de limite de concentrations spécifiques.</p>	<p>Aucune classification harmonisée n'est disponible en l'absence d'évaluation finalisée.</p>
Autres propositions de classification disponibles			
<p>na</p>	<p>Une proposition de classification selon la Directive 67/548/CEE a été proposée par l'EMR dans le rapport d'évaluation phytopharmaceutique (DAR) :</p> <p>E, R2 : risque d'explosion par le choc, la friction, le feu ou d'autres sources d'ignition ; Xn, R21/22 : nocif par contact avec la peau et par ingestion ; R43 : peut entraîner une sensibilisation par contact avec la</p>	<p>na</p>	<p>Proposition du pétitionnaire dans le dossier biocide (2006) : N, R50/53 : très toxique pour les organismes aquatiques, peut entraîner des effets néfastes à long terme pour l'environnement aquatique. Pas de limite de concentrations spécifiques.</p> <p>Propositions des notifiants dans les dossiers soumis dans le cadre du règlement REACH (à noter que la liste ci-dessous est une compilation des</p>

Avis de l'Anses
Saisine n° 2014-SA-0060

	<p>peau ; N, R50/53 : très toxique pour les organismes aquatiques, peut entraîner des effets néfastes à long terme pour l'environnement aquatique</p> <p>.</p> <p>Pas de limite de concentrations spécifiques.</p>		<p>propositions, toutes n'étant pas reprises dans chacun des dossiers) : Acute Tox. 2 - H310 (mortel par contact cutané) ; Acute Tox 1 - H330 (mortel par inhalation) ou Acute Tox 3 - H331 (toxique par inhalation) selon les notifiants ; Repr. 2 - H361 (susceptible de nuire à la fertilité ou au fœtus) ; Aquatic Acute 1 - H400 (très toxique pour les organismes aquatiques) ; Aquatic Chronic 1 - H410 (très toxique pour les organismes aquatiques, entraîne des effets néfastes à long terme) ou Aquatic Chronic 2 - H411 (toxique pour les organismes aquatiques, entraîne des effets néfastes à long terme) selon les notifiants.</p>
--	---	--	--

na : non applicable.

3.4.2. PROPRIETES PHYSICO-CHIMIQUES

Les propriétés physico-chimiques résumées ci-dessous proviennent des rapports d'évaluation des substances actives phytopharmaceutiques et biocides sauf indication spécifique.

Les informations sur les propriétés du PBO sont issues du dossier biocide déposé dans le cadre de la demande d'approbation de la substance active. Ce dossier étant en cours d'évaluation par l'Etat Membre rapporteur, les données n'ont pas été évaluées par l'Anses.

3.4.2.1. Malathion

Avec une pression de vapeur faible ($4,5 \times 10^{-4}$ Pa à 25 °C) et une solubilité dans l'eau relativement élevée (185 mg/L à 25 °C), le malathion est peu volatil (constante de la loi de Henry = $1,0 \times 10^{-3}$ Pa.m³.mol⁻¹). Son log K_{ow} (coefficient de partage 1-octanol/eau) expérimental est de 2,75 à 25 °C.

L'hydrolyse est négligeable à pH 5. A pH ≥ 7 , l'hydrolyse est assez rapide (DT₅₀ = 0,49 jour à pH 9).

La photolyse, déterminée à pH 4 afin de minimiser l'hydrolyse, est négligeable.

Le malathion n'est pas hautement inflammable (point d'éclair de 173 °C) ni explosif. Il ne présente pas de propriétés comburantes.

Une impureté pertinente, l'isomalathion, peut être formée lors d'un stockage prolongé et/ou à haute température.

Préconisations liées aux propriétés physico-chimiques

- Stocker au frais.

3.4.2.2. Fénitrothion

Avec une pression de vapeur faible ($1,57 \times 10^{-3}$ Pa à 25 °C) et une solubilité dans l'eau faible (19 mg/L à 20 °C), le fénitrothion est peu volatil (constante de la loi de Henry = $9,86 \times 10^{-3}$ Pa.m³.mol⁻¹). Son log K_{ow} expérimental à 20 °C est de 3,319.

L'hydrolyse est négligeable aux conditions de pH environnementales (DT₅₀ > 100 jours).

La photolyse est rapide (3,3 - 3,6 jours à 25 °C et pH 5). Le fénitrothion est donc sensible à la lumière.

Le fénitrothion n'est pas hautement inflammable (point d'éclair de 184 °C). Il ne présente pas de propriétés comburantes.

Il présente des propriétés explosives lorsqu'il est soumis à l'effet d'une flamme, et doit être classé explosif : E, R2 (risque d'explosion par le choc, la friction, le feu ou d'autres sources d'ignition) selon la directive 67/548/CEE. Les données sont insuffisantes pour le classer selon le règlement (CE) 1272/2008 pour les propriétés explosives, et la conversion directe entre les deux réglementations n'est pas possible.

Préconisations liées aux propriétés physico-chimiques

- Stocker à l'abri de la lumière.

3.4.2.3. Deltaméthrine

La deltaméthrine a une pression de vapeur de $1,24 \times 10^{-8}$ Pa à 25 °C et sa solubilité dans l'eau est de 0,2 µg/l à 25 °C. C'est une molécule hydrophobe possédant un log K_{ow} de 4,6 à 25 °C.

Avec une constante de la loi de Henry de $0,031 \text{ Pa}\cdot\text{m}^3\cdot\text{mol}^{-1}$ à 25 °C, la deltaméthrine peut se volatiliser à partir de l'eau.

Son hydrolyse est négligeable à $\text{pH} \leq 7$. A $\text{pH} 9$, l'hydrolyse est assez rapide ($\text{DT}_{50} = 2,5$ jours).

La photolyse est négligeable.

La deltaméthrine n'est pas hautement inflammable ni explosive. Elle ne présente pas de propriétés comburantes.

Préconisations liées aux propriétés physico-chimiques

Aucune.

3.4.2.4. PBO

Avec une pression de vapeur faible ($1,33 \times 10^{-5}$ Pa à 25 °C) et une solubilité dans l'eau assez faible (27 mg/L à 20 °C), le PBO est peu volatil (constante de la loi de Henry = $1,648 \times 10^{-4} \text{ Pa}\cdot\text{m}^3\cdot\text{mol}^{-1}$). C'est une molécule hydrophobe possédant un log K_{ow} expérimental de 4,8.

L'hydrolyse est négligeable aux conditions de pH environnementales ($\text{DT}_{50} > 500$ jours).

La photolyse est très rapide à l'exposition au soleil (8,4 heures à 25 °C à $\text{pH} 7$).

Le PBO n'est pas hautement inflammable (point d'éclair de 171 °C) ni explosif. Il ne présente pas de propriétés comburantes.

Préconisations liées aux propriétés physico-chimiques

- Stocker à l'abri de la lumière.

3.4.3. DANGERS ET RISQUES POUR LA SANTE HUMAINE

3.4.3.1. Malathion

Le résumé toxicologique du malathion présenté ci-dessous est issu des données rapportées dans l'évaluation européenne de cette substance en tant que phytopharmaceutique (DAR, 2003 et addendum 2005 et 2009; conclusions de l'EFSA²³,

²³ EFSA, 2009. *Conclusion regarding the peer review of the pesticides risk assessment of the active substance malathion*. EFSA scientific report 333, p.1-118.

2009). Une recherche bibliographique non exhaustive [publications entre 2006-2014] a été réalisée pour les effets CMR (Cancérogène, Mutagène et Reprotoxique) et PE (Perturbation Endocrinienne).

3.4.3.1.1. ADME (absorption, distribution, métabolisme, élimination)

Après administration orale chez le rat, le malathion est rapidement et fortement absorbé, métabolisé et excrété ($\geq 90\%$). La voie majoritaire de métabolisation passe par l'hydrolyse du groupement carboxyester conduisant à la formation des acides monocarboxyliques et dicarboxyliques, excrétés dans les urines et les fèces. Aucune accumulation n'a été mise en évidence. Le malathion est distribué majoritairement dans le foie, la peau, les graisses et le tractus gastro-intestinal.

Après administration cutanée chez le rat, des valeurs d'absorption cutanée de 1,9 % pour les produits concentrés et 12,7 % pour les produits dilués ont été retenues. Sur la base de données *in vitro* chez le rat et l'homme, la valeur d'absorption cutanée est de 2 % pour les produits concentrés et 5 % pour les dilutions. Chez l'homme, l'absorption cutanée moyenne varie entre 5,5 et 15 % en fonction du type de formulations ayant des solvants et des teneurs en malathion différents.

Après ingestion, la métabolisation et l'excrétion du malathion est très rapide avec une majorité des métabolites formés et éliminés en 12 heures. Cependant, il semblerait qu'il existe une grande variabilité interindividuelle concernant la métabolisation du malathion.

Note sur les impuretés : Le malathion ayant une pureté très élevée est peu toxique. En revanche, le malathion technique et les formulations à base de malathion contiennent des impuretés, en particulier des analogues des triméthyl phosphates. La plus connue de ces impuretés préoccupantes est l'isomalathion, formé lors du processus de fabrication mais aussi dans des conditions de stockage prolongé ou à haute température. Comme le malathion, l'isomalathion est un inhibiteur de l'acétylcholinestérase et peut ainsi augmenter la toxicité du malathion. Il pourrait également augmenter la génotoxicité du malathion.

Les spécifications actuelles autorisent une concentration maximale de 0,2 % (m/m) d'isomalathion dans la substance technique. D'après les spécifications FAO²⁴, la limite est de 0,4 % (m/m). Cependant, la plupart des études ci-dessous ont été réalisées avec du malathion ayant des teneurs en isomalathion inférieures à ces limites. Ainsi, seule la toxicité du malathion contenant jusqu'à 0,03 % d'isomalathion est prise en compte par les études de toxicologie.

3.4.3.1.2. Toxicité aiguë

Le malathion est classé nocif en cas d'ingestion sur la base d'une DL_{50} ²⁵ à 1778 mg/kg pc²⁶ chez le rat et possède une faible toxicité après exposition cutanée chez le lapin et le rat ou par inhalation chez le rat.

Après administration orale, les signes cliniques observés incluent des tremblements, une diminution de l'activité locomotrice, une sédation ou léthargie, une salivation et une dépression respiratoire. L'administration par inhalation induit aussi des effets sur le

²⁴ Food and Agriculture Organization of the United Nations (Organisation des Nations unies pour l'alimentation et l'agriculture).

²⁵ DL_{50} : la dose létale 50 est une valeur statistique de la dose d'une substance/préparation dont l'administration unique par voie orale provoque la mort de 50 % des animaux traités.

²⁶ pc : poids corporel.

système nerveux central tels qu'une respiration anormale, une salivation excessive et une ataxie. Certains de ces effets pourraient également être liés à une irritation potentielle.

3.4.3.1.3. Irritation et sensibilisation

Le malathion induit une légère irritation après application sur la peau ou les yeux du lapin, ne nécessitant pas de classification. Sur la base d'une étude de maximisation chez le cobaye, il est classé comme sensibilisant cutané.

3.4.3.1.4. Toxicité répétée

L'effet principal observé dans toutes les études de toxicité répétée consiste en une diminution de l'activité de l'acétylcholinestérase au niveau des érythrocytes, du plasma et du cerveau. L'inhibition de l'acétylcholinestérase au niveau du cerveau a été considérée comme l'effet toxicologique pertinent.

Après administration par voie orale de malathion, la plus faible NOAEL²⁷ est de 34,4 mg/kg pc/jour issue de l'étude de 90 jours chez le rat, sur la base d'une inhibition de l'activité de l'acétylcholinestérase au niveau du cerveau. A plus fortes doses, des modifications hématologiques et biochimiques, une augmentation du poids des reins et du foie ont été observées chez le rat et le chien. Enfin, une diminution de la masse corporelle, une hypertrophie des hépatocytes de la région périportale et une augmentation de la sévérité des néphropathies chroniques ont également été rapportées chez le rat.

La NOAEL après application cutanée pendant 21 jours de malathion chez le lapin est de 300 mg/kg pc/jour sur la base d'une inhibition de l'activité de l'acétylcholinestérase au niveau du cerveau. Une légère irritation cutanée a aussi été observée.

Après inhalation de malathion pendant 90 jours chez le rat, une inhibition de l'activité de l'acétylcholinestérase, des modifications biochimiques et urinaires et une augmentation du poids des reins et du foie ont été observées. La NOAEC²⁸ systémique de 0,45 mg/L est basée sur la diminution de l'activité de l'acétylcholinestérase au niveau du cerveau. Aucune NOAEC pour la toxicité locale n'a pu être déterminée du fait d'une irritation respiratoire (augmentation du poids des poumons avec trachée, hyperplasie laryngée, dégénérescence et/ou hyperplasie de l'épithélium olfactif) observée à toutes les concentrations testées.

3.4.3.1.5. Propriétés CMR (cancérogène, mutagène, reprotoxique)

- **Génotoxicité**

In vitro, le malathion induit des réponses contradictoires (test d'Ames négatif, test de mutations géniques sur lymphome de souris positif à des concentrations cytotoxiques et étude d'aberrations chromosomiques sur lymphocytes humains positif uniquement sans activation métabolique). Aucune aberration chromosomique n'est retrouvée *in vivo*. Aucune synthèse de l'ADN non programmée n'est observée *in vitro* et *in vivo*.

D'après les conclusions de l'EFSA (2006), les résultats positifs pourraient être liés à la présence d'isomalathion ou d'autres impuretés. Il a été considéré que, pour un contenu de 0,03 % en isomalathion, aucune préoccupation génotoxique n'est attendue. Un

²⁷ NOAEL: *No observed adverse effect level* (dose sans effet toxique observable).

²⁸ NOAEC: *No observed adverse effect concentration* (concentration sans effet toxique observable).

nouveau test d'Ames avec du malathion contenant 0,2 % d'isomalathion a été soumis et jugé négatif. Aucune classification n'a été proposée.

- **Cancérogénèse**

L'effet principal observé dans les études de toxicité chronique réalisées avec du malathion dans deux études chez le rat et une chez la souris consiste, comme dans les autres études de toxicité répétée, en une diminution de l'activité de l'acétylcholinestérase, retrouvée au niveau des érythrocytes, du plasma et du cerveau. Sur la base d'une inhibition de l'activité de l'acétylcholinestérase au niveau du cerveau, la plus faible NOAEL est de 29 mg/kg pc/jour issue de l'étude de 2 ans chez le rat.

A plus fortes doses, les organes cibles communs aux deux espèces sont le foie (hypertrophie hépatocellulaire, augmentation de l'incidence et de la sévérité des dégénérescences kystiques hépatocellulaires), les reins (augmentation de la sévérité des inflammations et néphropathies chroniques, augmentation de l'incidence de la minéralisation et absence de vacuolisation de l'épithélium du tubule proximal) et l'épithélium nasal (inflammation, dégénérescence et hyperplasie des épithéliums olfactif et respiratoire, métaplasie de l'épithélium respiratoire).

Concernant les effets néoplasiques, l'apparition de tumeurs nasales chez le rat à la plus forte dose de 739-868 mg/kg pc/jour a été reliée à un mécanisme d'irritation locale et de cytotoxicité. Des tumeurs hépatiques ont également été retrouvées chez le rat et la souris. La NOAEL retenue pour les effets cancérigènes est de 143 mg/kg pc/jour sur la base des tumeurs hépatiques chez la souris. Aucune classification n'a été proposée.

Le malathion est classé dans le groupe 3 « inclassable quant à sa cancérogénicité pour l'homme » d'après le CIRC²⁹ (1987).

- **Toxicité sur les fonctions de reproduction**

Le malathion, administré pendant la gestation chez des rates, n'a pas induit de toxicité développementale jusqu'à la plus forte dose testée de 800 mg/kg pc/jour, dose provoquant une diminution de la masse corporelle chez les mères. Une augmentation du nombre de résorptions (sans relation dose-réponse claire), non attribuable à une toxicité maternelle, a été observée chez le lapin. La NOAEL pour les toxicités maternelle et développementale est de 25 mg/kg pc/jour.

Des données de la littérature rapportent des altérations des organes reproducteurs associées à une diminution de la testostérone chez les rats mâles exposés par voie orale^{30,31}. Cependant, dans le DAR du malathion, aucun effet sur la fertilité n'a été observé dans une étude sur deux générations chez le rat exposé au malathion par voie orale à des doses allant jusqu'à 595 mg/kg pc/jour chez le mâle et 655 mg/kg pc/jour chez la femelle. Dans cette même étude, une NOAEL de 132 mg/kg pc/jour chez les mâles et de 152 mg/kg pc/jour chez les femelles a été dérivée pour les petits sur la base d'une diminution du poids corporel.

3.4.3.1.6. Neurotoxicité

Le malathion n'induit pas de neurotoxicité retardée chez la poule.

²⁹ CIRC : Centre International de Recherche sur le cancer.

³⁰ Choudhary et al. *Effect of malathion on reproductive system of male rats*. J Environ Biol. 2008 Mar; 29(2):259-62.

³¹ Uzun et al. *Malathion-induced testicular toxicity in male rats and the protective effect of vitamins C and E*. Food and Chemical Toxicology 47. 2009. 1903-1908.

Chez le rat, une diminution de l'activité de l'acétylcholinestérase est retrouvée dans toutes les études. Une étude de neurotoxicité aiguë chez le rat exposé au malathion rapporte également une salivation, une altération de la résistance des pattes postérieures, une diminution de l'activité locomotrice et une légère augmentation de la dégénérescence des fibres nerveuses. Aucune NOAEL n'a pu être dérivée à partir de cette étude. Sur la base d'une inhibition de l'activité de l'acétylcholinestérase au niveau des érythrocytes, une NOAEL de 4 mg/kg pc/jour a été déterminée dans une étude de neurotoxicité de 13 semaines chez le rat.

Plusieurs études de neurotoxicité développementale étant disponibles, la NOAEL retenue est de 50 mg/kg pc/jour basée sur l'inhibition de l'activité de l'acétylcholinestérase au niveau du cerveau chez les mères et les petits et sur des effets sur le développement fonctionnel et morphologique du système nerveux chez les petits exposés au malathion.

3.4.3.1.7. Données additionnelles

Métabolites :

La NOAEL du malaoxon est de 1 mg/kg pc/jour sur la base d'une inhibition de l'activité de l'acétylcholinestérase issue d'une étude de 2 ans chez le rat. Des leucémies ont été observées chez les mâles à 114 mg/kg pc/jour, dose associée à une forte toxicité.

L'isomalathion augmente la toxicité du malathion. Dans une étude de toxicité aiguë réalisée avec du malathion et 2 % d'isomalathion, la toxicité est 10 fois plus élevée qu'avec du malathion pur.

Les acides monocarboxylique et dicarboxylique du malathion ont été considérés comme ayant une toxicité équivalente au malathion.

En l'absence d'étude sur le desméthyl-malathion, ce métabolite ne peut pas être considéré comme moins toxique que le malathion.

Perturbation endocrinienne :

Des données contradictoires *in vitro* sont disponibles dans la littérature. En effet, Kjeldsen et al (2013) indiquent que le malathion serait un agoniste faible pour le récepteur estrogénique *in vitro*³². Cependant, Kojima *et al.* (2010)³³ ont montré une absence d'effets pour les récepteurs estrogéniques, androgéniques, sur le récepteur activé par les proliférateurs de peroxyosomes (PPAR³⁴), le récepteur pregnane X (PXR) et le récepteur des hydrocarbures aromatiques AHR³⁵. Par ailleurs, aucun effet sur la fertilité n'a été observé dans une étude sur deux générations chez le rat.

En conclusion, même si un faible effet perturbateur endocrinien a été rapporté *in vitro*, il n'est pas supporté par des effets *in vivo*. En l'absence de critères harmonisés pour définir un perturbateur endocrinien, aucune conclusion ne peut être émise pour le malathion à ce jour.

³² Kjeldsen et al. *Currently used pesticides and their mixtures affect the function of sex hormone receptors and aromatase enzyme activity*. Toxicol Appl Pharmacol. 2013 Oct 15; 272(2):453-64.

³³ Kojima H., Takeuchi S. and Nagai T. *Endocrine-disrupting potential of pesticides via nuclear receptors and aryl hydrocarbon receptor*. Journal of Health Science. 2010. 56(4):374-386.

³⁴ PPAR: peroxisome proliferator-activated receptor.

³⁵ AHR: aryl hydrocarbon receptor.

3.4.3.1.8. Données humaines

Une administration unique par voie orale de malathion chez des volontaires a montré qu'une dose de 15 mg/kg pc/jour n'induit aucun effet indésirable.

De nombreux cas d'empoisonnement au malathion ont été rapportés dans la littérature montrant des diminutions de l'acétylcholinestérase associées à des symptômes digestifs, respiratoires et neuromusculaires, en particulier à des doses comprises entre 15 et 25 g/personne.

3.4.3.1.9. Dérivation des valeurs de référence

Les valeurs toxicologiques suivantes ont été dérivées dans le DAR du malathion.

Tableau 3 : Valeurs toxicologiques de référence pour le malathion

Evaluation du risque	Basée sur	Effet critique	Facteur de sécurité	Valeur
AOEL ³⁶	Etude rat (90 jours ; orale) NOAEL = 34 mg/kg pc/j	Inhibition de l'activité de l'acétylcholinestérase	1000*	0,03 mg/kg pc/j
DJA ³⁷	Etude rat (24 mois ; orale) NOAEL = 29 mg/kg pc/j	Inhibition de l'activité de l'acétylcholinestérase	1000*	0,03 mg/kg pc/j
ARfD ³⁸	Etude lapin (téatogénicité ; orale) NOAEL = 25 mg/kg/j	Résorption	100	0,3 mg/kg pc/j
ARfD	Données humaines NOAEL = 15 mg/kg pc/jour	Aucun effet	10**	1,5 mg/kg pc/j

* En plus du facteur par défaut de 100, un facteur de sécurité additionnel de 10 a été ajouté pour tenir compte des incertitudes liées à l'impact lié à la teneur en isomalathion entre les spécifications actuelles (0,2 %) et les teneurs couvertes dans les études de toxicologie (0,03 %).

** Un facteur de 10 lié à la variabilité inter-espèce n'est pas ici nécessaire.

3.4.3.2. Fénirothion

Le résumé toxicologique du fénirothion présenté ci-dessous est issu des données rapportées dans l'évaluation européenne de cette substance en tant que phytopharmaceutique (DAR, 2003 et conclusion de l'EFSA³⁹, 2006). Une recherche bibliographique non exhaustive [publications entre 2006-2014] a été réalisée pour les effets CMR (Cancérogène, Mutagène et Reprotoxique) et PE (Perturbation Endocrinienne).

³⁶ AOEL : niveau acceptable d'exposition pour l'opérateur.

³⁷ DJA : Dose Journalière Admissible.

³⁸ ARfD : Dose de référence aiguë.

³⁹ EFSA, 2006. *Conclusion regarding the peer review of the pesticides risk assessment of the active substance fenitrothion*. EFSA scientific report 59, p.1-80.

3.4.3.2.1. ADME (absorption, distribution, métabolisme, élimination)

Après administration orale, le fénitrothion est rapidement et fortement absorbé, métabolisé et excrété ($\geq 90\%$ en 24 heures). Il est distribué en particulier dans le foie, le sang et la carcasse. Les principaux métabolites sont le phosphate fénitrothion (FNO), les analogues mono méthyl du fénitrothion et du FNO, le 3-méthyl-4-nitrophénol et leurs conjugués phosphates et glucuronides.

Sur la base de données *in vitro*, des valeurs d'absorption cutanée de 3,9 % pour les formulations concentrées et de 20,9 % pour les formulations diluées ont été retenues.

3.4.3.2.2. Toxicité aiguë

Le fénitrothion est classé nocif en cas d'ingestion sur la base de DL_{50} comprises entre 330 et 1720 mg/kg pc chez le rat, selon la formulation testée. Après application cutanée, le fénitrothion est également classé comme nocif avec des DL_{50} comprises entre 890 et 1200 mg/kg pc chez le rat. Il présente une faible toxicité après inhalation avec une $CL_{50}^{40} > 2,2$ mg/L (concentration maximale atteignable).

3.4.3.2.3. Irritation et sensibilisation

Le fénitrothion n'est pas irritant pour la peau et les yeux chez le lapin. Une classification en tant que sensibilisant cutané a été proposée dans le DAR du fénitrothion sur la base d'une étude de maximisation chez le cobaye.

3.4.3.2.4. Toxicité répétée

L'effet principal observé dans toutes les études de toxicité répétée consiste en une diminution de l'activité de l'acétylcholinestérase.

Parmi les études réalisées par voie orale chez le rat (6 mois et 90 jours) et le chien (1 an), la NOAEL retenue pour la toxicité répétée à moyen terme est de 1,32 mg/kg pc/jour issue de l'étude de neurotoxicité chez le rat exposé pendant 90 jours sur la base d'une diminution de l'activité de l'acétylcholinestérase au niveau des érythrocytes et du cerveau.

Après application cutanée pendant 21 jours chez le lapin, une NOAEL de 3 mg/kg pc/jour a été dérivée sur la base de l'inhibition de l'activité de l'acétylcholinestérase au niveau des érythrocytes et du cerveau. Des réactions cutanées (légers érythèmes et œdèmes, desquamation de l'épiderme) ont été notées à toutes les doses, ainsi que des effets au niveau du foie, du tractus digestif et des reins aux plus fortes doses.

3.4.3.2.5. Propriétés CMR (cancérigène, mutagène, reprotoxique)

- **Génotoxicité**

Le fénitrothion n'est ni génotoxique ni clastogène dans de nombreuses études *in vitro* sur bactéries ou cellules de mammifères et *in vivo* sur cellules somatiques et germinales.

⁴⁰ CL_{50} : la concentration létale 50 est une valeur statistique de la concentration d'une substance/préparation dont l'administration unique par inhalation provoque la mort de 50 % des animaux traités.

- **Cancérogénèse**

L'effet principal observé dans les études de toxicité chronique réalisées chez le rat et la souris consiste en une inhibition de l'activité de l'acétylcholinestérase. La plus faible NOAEL pour la toxicité systémique est de 0,5 mg/kg pc/jour issue de l'étude de 2 ans chez le rat sur la base d'une inhibition de l'activité de l'acétylcholinestérase au niveau des érythrocytes et du cerveau. A la plus forte dose de 134-144 mg/kg pc/jour, une diminution du poids corporel et de la consommation alimentaire a été retrouvée chez la souris. Aucun effet cancérigène n'a été observé à des doses allant jusqu'à 5-6,5 mg/kg pc/jour chez le rat et 134-144 mg/kg pc/jour chez la souris.

- **Toxicité sur les fonctions de reproduction**

Le fénitrothion administré par voie orale pendant la gestation chez des rates n'a pas induit de toxicité développementale jusqu'à la plus forte dose testée de 25 mg/kg pc/jour, dose associée à une diminution de la masse corporelle et à des signes cliniques chez les mères. Chez le lapin, le développement fœtal n'est pas altéré jusqu'à la dose maximale de 30 mg/kg pc/jour. A cette dose, une augmentation des avortements, effet considéré comme relié à une toxicité maternelle, conduit à une NOAEL de 10 mg/kg pc/jour pour les mères.

Une publication rapporte une altération du sperme associée à un stress oxydant chez le rat exposé par voie orale à la dose de 20 mg/kg pc/jour pendant 28 jours⁴¹. Cependant, aucun effet sur les fonctions de reproduction n'a été observé dans une étude de deux générations chez le rat soumise dans le DAR. Dans cette étude, le fénitrothion a induit une diminution du poids corporel des petits, ainsi qu'une diminution de l'indice de viabilité et de lactation conduisant à dériver une NOAEL à 3,1 mg/kg pc/jour, dose associée à une légère diminution du poids corporel, du gain de poids corporel et de la consommation alimentaire chez les parents.

3.4.3.2.6. Neurotoxicité

Le fénitrothion n'induit pas de neurotoxicité retardée chez la poule.

Dans une étude de neurotoxicité aiguë chez le rat, des tremblements, une diminution de la force de préhension et de la température corporelle ainsi qu'une altération de l'activité motrice ont été notés à la dose de 50 mg/kg pc/jour, conduisant à une NOAEL de 12,5 mg/kg pc/jour. Lors d'une exposition pendant 3 mois chez le rat, une NOAEL de 1,32 mg/kg pc/jour a été dérivée sur la base d'une diminution de l'activité de l'acétylcholinestérase au niveau des érythrocytes et du cerveau.

3.4.3.2.7. Données additionnelles

Métabolites :

La toxicité du FNO et du 3-méthyl-4-nitrophénol a été évaluée dans une étude chez le rat exposé pendant 6 mois. La NOAEL du FNO est de 0,91 mg/kg pc/jour chez les mâles et 0,99 mg/kg pc/jour chez les femelles, sur la base d'une diminution de l'activité de l'acétylcholinestase au niveau du sang et des érythrocytes. La NOAEL du 3-méthyl-4-nitrophénol est de 94,7 mg/kg pc/jour chez les mâles et 101 mg/kg pc/jour chez les

⁴¹ Taib et al. *Fenitrothion induced oxidative stress and morphological alterations of sperm and testes in male sprague dawley rats*. Clinics. 2013 Jan. 68(1):93-100.

femelles, en l'absence d'effet nocif. La DL₅₀ orale du FNO est de 24 mg/kg pc/jour chez le rat et de 90 mg/kg pc/jour chez la souris.

Perturbation endocrinienne :

Dans la littérature, un effet antagoniste au récepteur androgénique a été rapporté *in vitro* (Kojima *et al.* 2010). Cependant, cet effet n'est pas confirmé *in vivo* dans une étude de Hershberger et aucun effet sur les fonctions de reproduction n'a été observé dans une étude de deux générations chez le rat.

En conclusion, même si un effet perturbateur endocrinien a été rapporté *in vitro*, il n'est pas supporté par des effets *in vivo*. En l'absence de critères harmonisés pour définir un perturbateur endocrinien, aucune conclusion ne peut être faite pour le fénitrothion à ce jour.

3.4.3.2.8. Données humaines

L'examen médical chez des travailleurs ne montre pas d'effet relié au fénitrothion. Des symptômes liés à une stimulation parasympathique ont été rapportés dans des cas d'empoisonnement.

3.4.3.2.9. Dérivation des valeurs de référence

Les valeurs toxicologiques suivantes ont été dérivées dans le DAR du fénitrothion.

Tableau 4 : Valeurs toxicologiques de référence pour le fénitrothion

Evaluation du risque	Basée sur	Effet critique	Facteur de sécurité	Valeur
AOEL	Etude rat (90 jours ; orale) NOAEL = 1,32 mg/kg pc/j	Inhibition de l'activité de l'acétylcholinestérase	100	0,013 mg/kg pc/j
DJA	Etude rat (24 mois ; orale) NOAEL = 0,5 mg/kg pc/j	Inhibition de l'activité de l'acétylcholinestérase	100	0,005 mg/kg pc/j
ARfD	Etude rat (90 jours ; orale) NOAEL = 1,32 mg/kg pc/j	Inhibition de l'activité de l'acétylcholinestérase	100	0,013 mg/kg pc/j

3.4.3.3. Deltaméthrine et PBO

La deltaméthrine est une substance active biocide approuvée dans le cadre du règlement (UE) n° 528/2012 en tant qu'insecticide (type de produit 18). Le résumé toxicologique présenté ci-dessous provient de la note de l'Anses émise suite à la saisine de l'Anses

« Actualisation des informations sur les substances deltaméthrine et *Bacillus thuringiensis israelensis* utilisées dans le cadre de la lutte anti-vectorielle » (2013)⁴².

Concernant le PBO, un dossier biocide en tant qu'insecticide a été soumis et est en cours d'évaluation auprès de l'Etat Membre rapporteur. Le dossier du déclarant soumis dans le cadre du règlement REACH est également disponible sur le site public de l'ECHA. Le PBO est inscrit au plan d'action roulant (CoRAP) de l'ECHA⁴³, et fera en 2014 l'objet d'une évaluation par la Suède. Les préoccupations qui ont motivé son inscription au CoRAP sont :

- la substance est suspectée d'être perturbateur endocrinien ;
- la substance est suspectée d'être PBT (persistante dans l'environnement, bioaccumulable, toxique) ;
- ses usages sont dispersifs ;
- certains de ses usages sont destinés au grand public.

Sachant que ces dossiers (biocide et REACH) n'ont pour le moment pas fait l'objet d'une évaluation communautaire, ils n'ont pas été pris en compte dans le résumé décrit ci-dessous.

Les synergistes sont désormais intégrés dans l'article 81 du règlement 1107/2009 concernant la mise sur le marché des produits phytopharmaceutiques. Cependant, le PBO n'a pas encore fait l'objet d'une évaluation dans le cadre de la réglementation phytopharmaceutique.

Néanmoins, le PBO a fait l'objet d'une évaluation par le *Joint FAO/WHO Meeting on Pesticide Residues* (JMPR) (1995⁴⁴, 2001⁴⁵, 2010⁴⁶), par l'US-EPA (2006)⁴⁷ et par la Commission d'étude de la toxicité (2005). Un avis de l'Anses relatif à une demande d'avis pour la fixation de limites maximales de résidus (LMR) concernant le PBO sur les végétaux (saisine 2012-SA-0049, 2013⁴⁸) est également disponible. Ces éléments ont été repris dans la synthèse ci-dessous.

Une recherche bibliographique non exhaustive a été réalisée concernant les effets CMR (Cancérogène, Mutagène et Reprotoxique) et PE (Perturbation Endocrinienne).

Peu de données sont disponibles dans la littérature sur la toxicité de l'association deltaméthrine / PBO. Une préparation à base de deltaméthrine et de PBO (K OBIOL CE 25PB) a fait l'objet d'une évaluation par l'Afssa en 2010⁴⁹. Les études de toxicologie soumises dans ce cadre ont été rapportées dans l'évaluation ci-dessous.

⁴² Saisine n° 2012-SA-0029 - Actualisation des informations sur les substances deltaméthrine et *Bacillus thuringiensis israelensis* utilisées dans le cadre de la lutte anti-vectorielle. Note de l'Anses.

⁴³ CoRAP (*Community Rolling Action Plan*) - List of substances. <http://echa.europa.eu/information-on-chemicals/evaluation/community-rolling-action-plan/corap-table/-/substance/1611/search/51-03-6/term>.

⁴⁴ JMPR. 1995. 903. *Piperonyl butoxide (Pesticide residues in food: 1995 evaluations Part II Toxicological & Environmental)*.
⁴⁵ JMPR. 2001. http://www.fao.org/fileadmin/templates/agphome/documents/Pests_Pesticides/JMPR/Reports_1991-2006/REPORT2001.pdf.

⁴⁶ JMPR. 2010. *FAO specifications and evaluations for agricultural pesticides – Piperonyl butoxide 5-[2-(2-butoxyethoxy)ethoxymethyl]-6-propyl-1,3-benzodioxole*.

⁴⁷ EPA, 2006. *Reregistration eligibility decision for piperonyl butoxide (PBO)*. EPA 738-R-06-005.

⁴⁸ Saisine n° 2012-SA-0049 - Demande d'avis pour la fixation de limites maximales de résidus (LMR) concernant le butoxyde de pipéronyle sur les végétaux. Avis de l'Anses du 12 juillet 2013.

⁴⁹ Avis de l'Agence française de sécurité sanitaire des aliments relatif à une demande d'extension d'usage majeur de la préparation K OBIOL CE 25PB à base de deltaméthrine et de pipéronyl butoxyde, de la société Bayer Environmental Science S.A.S. Avis de l'Afssa du 14 mai 2010.

3.4.3.3.1. ADME (absorption, distribution, métabolisme, élimination)

Deltaméthrine :

La deltaméthrine est largement absorbée par voie orale (environ 75 % chez le rat) et distribuée dans tout l'organisme, et en particulier dans les graisses. Chez le rat, la métabolisation se fait majoritairement par clivage de la fonction ester avec ou sans hydroxylation au niveau du groupement alcool. Enfin, elle est rapidement éliminée dans les urines et les fèces. De faibles concentrations en deltaméthrine sont également retrouvées dans le lait chez la vache.

Aucune étude de cinétique par inhalation n'est disponible.

Par voie cutanée, l'absorption de la deltaméthrine est considérée comme limitée (maximum 2 %) mais ce taux est dépendant de la nature du solvant présent dans les formulations.

PBO :

Les études chez l'animal montrent que le PBO peut être métabolisé au niveau de la chaîne glycolate, par hydroxylation du dernier carbone, oxydation en acide, suivi par des pertes successives de la partie acétate, en formant des alcools et des acides qui peuvent être conjugués. La métabolisation est également possible au niveau de la chaîne propyle, par cyclisation avec la chaîne glycolate hydrolysée ou par ouverture du cycle dioxole. Le résidu principal retrouvé dans les tissus animaux, les œufs et le lait est la molécule parent. Son $\log K_{ow}$ étant de 4,8, le PBO est considéré comme liposoluble et peut se concentrer dans les graisses (saisine de l'Anses n° 2012-SA-0049).

Une étude d'absorption cutanée a été réalisée chez des volontaires sains conduisant à des valeurs d'absorption cutanée de 3,8 % et de 0,77 % pour le PBO, en solution alcoolique et en solution aqueuse (saisine de l'Anses n° 2012-SA-0049).

Données deltaméthrine-PBO :

Le PBO est considéré comme un synergiste et est commercialisé exclusivement en association avec des substances actives insecticides (pyréthrines, pyréthrinoïdes). Son mode d'action, se traduisant par l'inhibition de certains cytochromes P450 (système de détoxification) chez les insectes, permet une augmentation de l'efficacité des insecticides avec lesquels il est utilisé. Après exposition répétée, le PBO induit l'inhibition des cytochromes P450 hépatiques chez le rongeur. D'après l'US-EPA, cette inhibition enzymatique serait transitoire et n'apparaîtrait qu'à fortes doses chez les mammifères. Cependant, des données supplémentaires sur le mélange PBO / deltaméthrine seraient nécessaires afin de pouvoir exclure de potentiels effets synergiques de cette association chez l'homme.

3.4.3.3.2. Toxicité aiguë

Deltaméthrine :

La deltaméthrine est classée toxique par inhalation et par ingestion sur la base d'une DL_{50} de 87 mg/kg pc et d'une CL_{50} de 0,6 mg/L d'air (poussières, 6 heures) chez le rat. La toxicité aiguë par voie cutanée est faible ($DL_{50} > 2000$ mg/kg pc, rat). Il a été montré que le solvant a une influence significative sur la valeur de la DL_{50} .

Les symptômes observés après ingestion et inhalation sont représentatifs d'un effet sur le système nerveux tel que salivation, tremblement ou modification de l'activité locomotrice.

Après inhalation, une irritation respiratoire et cutanée et des difficultés respiratoires ont également été rapportées. Aucun effet n'a été observé après une application cutanée.

PBO :

Le PBO présente une faible toxicité par voie orale chez le rat ($DL_{50} > 4570$ mg/kg pc), par voie cutanée chez le lapin ($DL_{50} \geq 2000$ mg/kg pc) et par inhalation chez le rat ($CL_{50} \geq 5900$ mg/m³) (US-EPA, JMPR, dossier biocide).

Données deltaméthrine-PBO :

Des études réalisées avec le K-OBIOL CE 25PB montrent que cette préparation est nocive en cas d'ingestion (DL_{50} de 710-780 mg/kg pc/jour chez les rats). Elle est de faible toxicité par voie cutanée.

3.4.3.3. Irritation et sensibilisation

Deltaméthrine :

La deltaméthrine n'est pas irritante par voie cutanée et oculaire chez le lapin. Les études de sensibilisation cutanée chez le cobaye sont négatives (Buehler et Maximisation).

PBO :

Le PBO est légèrement irritant pour la peau et les yeux chez le lapin (JMPR, US-EPA). Selon le rapport du JMPR (2011), il n'induit pas de sensibilisation cutanée chez le cobaye. Cependant, d'après le rapport de l'US-EPA (2006), il est considéré comme sensibilisant cutané.

Données deltaméthrine-PBO :

La préparation K-OBIOL CE 25PB est non irritante pour la peau chez le lapin mais sévèrement irritante pour les yeux chez le lapin. Cependant, cet effet pourrait être dû à la présence de co-formulants classés comme corrosifs.

3.4.3.3.4. Toxicité répétée

Deltaméthrine :

Après exposition par voie orale, le principal organe cible de la deltaméthrine est le système nerveux. En effet, des études à moyen terme réalisées chez le rat (90 jours) et le chien (90 jours et un an) ont montré que l'ingestion de deltaméthrine induit des tremblements, démarche chancelante et une diminution du poids corporel. Des effets gastrointestinaux (diarrhée) et des modifications mineures des paramètres hématologiques et biochimiques ont également été rapportés chez le chien. La plus faible NOAEL est de 1 mg/kg pc/jour, basée sur des effets neurotoxiques observés dans les études réalisées chez le chien, espèce la plus sensible.

Des effets sur les paramètres hématologiques, sur le foie et les reins ont également été rapportés dans la littérature après administration dans l'eau de boisson pendant 4

semaines chez le rat⁵⁰. Selon les auteurs, ces effets seraient consécutifs à l'induction d'un stress oxydant.

Par voie cutanée, les effets sont surtout de type irritatif. Après 21 jours d'applications cutanées chez le rat, la deltaméthrine a induit des nécroses, dermatites ou ulcères à toutes les doses testées (à partir de 1000 mg/kg pc/jour).

L'inhalation de deltaméthrine induit des signes neurotoxiques et irritatifs. Dans une étude de 14 jours chez le rat exposé à la deltaméthrine par inhalation, une diminution du poids corporel (mâles uniquement), une irritation des yeux, des flancs et des oreilles et une neurotoxicité ont été observées à toutes les concentrations testées (à partir de 3 mg/m³). Du prurit a été rapporté, pouvant être associé à un effet irritant ou à des paresthésies induites par la deltaméthrine.

PBO :

Le principal organe cible du PBO est le foie. Des études de toxicité répétée par voie orale ont été réalisées chez la souris, le rat, le chien et le singe pendant des durées allant de 4 semaines à 1 an. Chez le rat, des modifications biochimiques et une toxicité hépatique (augmentation de la masse du foie, nécrose, hyperplasie des conduits biliaires, élargissement des hépatocytes) ont été observées. Des effets similaires ont été retrouvés chez la souris. La NOAEL utilisée pour la dérivation des valeurs seuils toxicologiques est de 16 mg/kg pc/jour issue d'une étude d'un an chez le chien, sur la base d'une diminution du poids corporel, de modifications biochimiques et d'une toxicité hépatique (JMPR, US-EPA).

Après application cutanée pendant 3 semaines chez le lapin, une NOAEL de 1000 mg/kg pc/jour a été déterminée (JMPR).

Dans une étude de 13 semaines chez le rat exposé au PBO, des effets sur le foie et les reins ont été observés à partir de 512 mg/m³. La NOAEC est de 155 mg/m³. Une irritation du larynx a également été notée à toutes les concentrations (JMPR, US-EPA).

Données deltaméthrine-PBO :

Des études de toxicité répétée issue de la littérature ont été réalisées par voies orale et cutanée avec plusieurs mélanges de pesticides, incluant un mélange deltaméthrine / PBO, à des doses n'induisant pas de toxicité lors d'une administration répétée avec les substances seules.

Des rats exposés par voie orale à un mélange contenant 1 mg/kg pc/jour de deltaméthrine et 5 mg/kg pc/jour de PBO pendant 28 jours ont montré des modifications des paramètres biochimiques (mâles uniquement) et des effets au niveau du foie⁵¹.

Une augmentation de la mortalité, une diminution du poids corporel associée à une baisse de la consommation alimentaire, des modifications des paramètres hématologiques et biochimiques ainsi que des effets au niveau du foie, de la peau, de la rate et des ovaires ont été rapportés chez des rats exposés au mélange deltaméthrine / PBO (400 + 2000 mg/kg pc/jour) par voie cutanée pendant 14 jours⁵².

⁵⁰ Mongi S, Mahfoud M, Amel B, Kamel J, Abdelfattah el F. *Protective effects of vitamin C against haematological and biochemical toxicity induced by deltamethrin in male Wistar rats. Ecotoxicol Environ Saf.* 2011;74(6):1765-9.

⁵¹ Yavuz et al. *Subacute oral toxicity of combinations of selected synthetic pyrethroids, piperonyl butoxide and tetramethrin in rats. Toxicol Ind Health.* 2013 Jan 8.

⁵² Yavuz et al. *Repeated-dose 14 day dermal toxicity of different combinations of some synthetic pyrethroid insecticides, piperonyl butoxide, and tetramethrin in rats. Cutaneous and Ocular Toxicology.* 2010; 29(1):16-25.

En conclusion, ces données suggèrent une toxicité accrue de l'association deltaméthrine / PBO par rapport aux substances seules.

3.4.3.3.5. Propriétés CMR (cancérogène, mutagène, reprotoxique)

- **Génotoxicité**

Deltaméthrine :

Les tests *in vitro* montrent des résultats négatifs (test d'Ames, test d'aberrations chromosomiques sur cellules de mammifères, test de synthèse non programmée de l'ADN). Aucun effet cytotoxique n'a été observé dans ces essais. Aucun essai *in vivo* n'a été soumis dans le cadre de l'évaluation biocide de la deltaméthrine. Dans le rapport d'évaluation européen pour la deltaméthrine en tant que substance active phytopharmaceutique, des résultats négatifs ont été trouvés dans des essais *in vivo* (essais du micronoyau, du dominant létal et d'aberrations chromosomiques).

Une augmentation des aberrations chromosomiques *in vivo* et des dommages à l'ADN ont été rapportés dans une publication⁵³. Cependant, ce résultat est à prendre avec précaution car l'étude a été réalisée avec un concentré émulsifiable contenant 2,5 % de deltaméthrine (aucune information sur les coformulants) administré chez le rat pendant une longue période (4 semaines).

En conclusion, sur la base des résultats *in vitro* et *in vivo* et de l'absence d'effets cancérogènes dans les études appropriées, la deltaméthrine n'est pas considérée comme génotoxique.

PBO :

Excepté un résultat équivoque dans une étude de mutations géniques sur cellules de mammifères, les tests *in vitro* (test d'Ames, test d'aberrations chromosomiques sur cellules de mammifères, test de mutations géniques sur cellules de mammifères) et *in vivo* (test du micronoyau) ont montré des résultats négatifs (JMPPR, US-EPA).

- **Cancérogénèse**

Deltaméthrine :

La deltaméthrine n'est pas cancérogène après administration dans la nourriture chez le rat pendant 2 ans à des doses allant jusqu'à 47 mg/kg pc/jour et chez la souris pendant 97 semaines à des doses allant jusqu'à 395 mg/kg pc/jour.

Des effets similaires à ceux observés dans les études de plus courtes durées ont été notés : neurotoxicité dans les deux espèces, diminution du poids corporel et modifications mineures des paramètres hématologiques et biochimiques chez le rat. Une hépatotoxicité mineure a également été observée chez le rat. Des lésions cutanées (ulcération et cellulite) ont été rapportées chez la souris, ces effets pouvant être une conséquence indirecte des paresthésies observées (lésions de grattage). La plus faible NOAEL pour des effets chroniques est de 1 mg/kg pc/jour, basée sur les effets hépatiques chez le rat.

⁵³ Ismail MF, Mohamed HM. *Deltamethrin-induced genotoxicity and testicular injury in rats: comparison with biopesticide*. Food Chem Toxicol. 2012 Oct;50(10):3421-5

PBO :

Le PBO a induit une toxicité hépatique dans des études chez le rat et la souris conduisant à une NOAEL de 30 mg/kg pc/jour. Des adénomes et carcinomes hépatiques ont été rapportés dans certaines études à très fortes doses (doses toxiques pour le foie et provoquant une toxicité générale) chez le rat et la souris (JMPR, US-EPA). Une légère augmentation des tumeurs de la thyroïde a également été observée chez le rat (US-EPA). Enfin, d'après la justification pour l'inscription au CoRAP⁵⁴, un élargissement des ovaires et des testicules de petite taille ont été notés dans l'étude chez le rat.

Le PBO n'est pas considéré comme cancérigène selon l'OMS (WHO, 1995). Il est classé dans le groupe C « cancérigène possible pour l'homme » selon l'US-EPA (2006) et dans le groupe 3 « inclassable pour sa cancérogénicité pour l'homme » d'après le CIRC (1987).

- **Toxicité sur les fonctions de reproduction**

Deltaméthrine :

Aucun effet sur le développement n'a été observé dans des études de tératogénicité chez le rat et le lapin. Chez la souris, une augmentation de l'incidence des côtes surnuméraires a été observée à toutes les doses testées (dès 3 mg/kg pc/jour) et en présence d'une maternotoxicité. Même si cette dernière étude a été réalisée avec un nombre restreint de femelles, l'augmentation de l'incidence des côtes surnuméraires doit être considérée comme un effet pertinent.

Chez les mères, une diminution du poids corporel a été observée dans les trois espèces et des effets neurotoxiques ont été rapportés chez le rat et la souris. Une diminution du gain de poids corporel néonatal a été notée après exposition à la deltaméthrine chez des rates gestantes à partir du 7^{ème} jour de gestation jusqu'au 15^{ème} jour de lactation.

La deltaméthrine n'induit pas d'effet sur la fertilité dans une étude sur deux générations chez le rat à des doses allant jusqu'à 18,3 – 43,8 mg/kg pc/jour. Une neurotoxicité, une diminution du gain de poids corporel et une érosion gastrique ont été observées chez les adultes. Chez les petits, une réduction du poids corporel ainsi qu'une augmentation de la mortalité et une réduction de l'index de lactation ont été observés à des doses maternotoxiques dans la 1^{ère} génération.

Cependant, certaines données de la littérature rapportent une toxicité testiculaire (avec arrêt de la spermatogénèse) associée à une diminution des teneurs en LH⁵⁵, FSH⁵⁶ et testostérone chez le rat après exposition répétée jusqu'à 60 jours à la deltaméthrine (diluée dans de l'éthanol ou sous la forme de concentrés émulsifiables contenant maximum 5% de deltaméthrine) par voie sous-cutanée ou par voie orale^{57, 58, 59}. Selon les auteurs, ces effets seraient consécutifs à l'induction d'un stress oxydant. Des altérations du sperme ont également été observées chez des souris traitées pendant 21 jours ou après exposition *in utero* du 3^{ème} au 21^{ème} jour de gestation^{60, 61}.

⁵⁴ ECHA, 2013. Justification for the selection of a candidate CoRAP substance. <http://echa.europa.eu/documents/10162/b2880176-1a4c-4616-bca2-d54998863388>

⁵⁵ LH : Luteinizing Hormone.

⁵⁶ FSH: Follicle Stimulating Hormone.

⁵⁷ Issam C, Samir H, Zohra H, Monia Z, Hassen BC. *Toxic responses to deltamethrin (DM) low doses on gonads, sex hormones and lipoperoxidation in male rats following subcutaneous treatments.* J Toxicol Sci. 2009 Dec;34(6):663-70

⁵⁸ Ismail MF, Mohamed HM. *Deltamethrin-induced genotoxicity and testicular injury in rats: comparison with biopesticide.* Food Chem Toxicol. 2012 Oct;50(10):3421-5

⁵⁹ Oda SS, El-Maddawy ZKh. *Protective effect of vitamin E and selenium combination on deltamethrin-induced reproductive toxicity in male rats.* Exp Toxicol Pathol. 2012 Nov;64(7-8):813-9.

⁶⁰ Abdallah FB, Slima AB, Dammak I, Keskes-Ammar L, Mallek Z. *Comparative effects of dimethoate and deltamethrin on reproductive system in male mice.* Andrologia. 2010 Jun;42(3):182-6

En conclusion, mis à part une augmentation de l'incidence des côtes surnuméraires chez la souris, aucun effet sur le développement n'a été noté chez le rat et le lapin. La deltaméthrine n'affecte pas la fertilité dans une étude sur deux générations chez le rat, malgré des effets testiculaires mentionnés dans la littérature.

PBO :

Aucun effet sur le développement n'a été observé dans des études de tératogénicité à des doses allant jusqu'à 1000 mg/kg pc/jour chez le rat et jusqu'à 200 mg/kg pc/jour chez le lapin. A ces doses, une diminution du poids corporel a été notée chez les mères dans les deux espèces (JMPR, US-EPA).

Le PBO n'induit pas d'effet sur la fertilité dans une étude sur deux générations chez le rat à des doses allant jusqu'à 350 mg/kg pc/jour. Une NOAEL de 68 mg/kg pc/jour a été déterminée sur la base d'une diminution du poids corporel chez les adultes et les petits à la plus forte dose (JMPR).

Dans la littérature, quelques études rapportent des déformations des membres, une augmentation des résorptions et une diminution du nombre de petits viables à des doses équivalentes ou supérieures aux plus fortes doses testées dans les études ci-dessus (US-EPA).

3.4.3.3.6. Neurotoxicité

Deltaméthrine :

La deltaméthrine induit une neurotoxicité après exposition subaiguë et subchronique. Une NOAEL a été fixée à 5 mg/kg pc/jour pour la neurotoxicité aiguë et à 4 mg/kg pc/jour pour la neurotoxicité subchronique chez le rat.

La NOAEL pour la neurotoxicité pour le développement a été fixée à 6,78 mg/kg pc/jour sur la base d'une diminution du poids corporel, d'une augmentation de l'incidence des vocalisations (mâles) et d'un retard de la maturation sexuelle (séparation balano-préputiale) à une dose maternotoxique chez le rat. Malgré certaines incertitudes liées à cette dernière étude, il a été considéré que les possibles effets neurotoxiques développementaux étaient couverts par les NOAELs fixées dans les études à court et moyen termes, sur la base de la neurotoxicité observée.

Des données de la littérature suggèrent également que la deltaméthrine pourrait avoir un effet sur la libération de la dopamine cérébrale en agissant sur les canaux sodiques et calciques⁶².

PBO :

Aucun effet neurotoxique n'a été rapporté dans les études de toxicité répétée, de toxicité sur le développement et sur les fonctions de reproduction (US-EPA).

Cependant, une association entre une exposition au PBO pendant la gestation et des effets neuro-développementaux chez les petits a été suggérée dans plusieurs publications^{63,64,65} et nécessiterait une clarification.

⁶¹ Ben Slima A, Ben Abdallah F, Keskes-Ammar L, Mallek Z, El Feki A, Gdoura R. *Embryonic exposure to dimethoate and/or deltamethrin impairs sexual development and programs reproductive success in adult male offspring mice.* Andrologia. 2012 May;44 Suppl 1:661-6

⁶² Morikawa T, Furuhashi K. *Effects of the NMDA receptor antagonists on deltamethrin-induced striatal dopamine release in conscious unrestrained rats.* J Vet Med Sci. 2009 Aug;71(8):1129-32.

3.4.3.3.7. Données additionnelles (perturbation endocrinienne)

Deltaméthrine :

Certaines données de la littérature scientifique montrent des effets sur les récepteurs hormonaux (effets estrogénique, anti-androgénique, anti-thyroïdien) pour la deltaméthrine dans des essais *in vitro*^{66,67}. Cependant, le test utéro-trophique et le test de Hershberger n'ont pas montré d'activité (anti)estrogénique/androgénique de la deltaméthrine⁶⁸. De plus, aucun effet sur la fertilité n'a été rapporté dans l'étude sur deux générations chez le rat soumise dans le rapport d'évaluation biocide.

En conclusion, des effets perturbateurs endocriniens ont été observés dans des essais *in vitro*, non supportés par des effets *in vivo*. En l'absence de critères harmonisés pour définir un perturbateur endocrinien, aucune conclusion ne peut être émise pour la deltaméthrine à ce jour.

PBO :

Aucun effet perturbateur endocrinien n'a été mis en évidence pour le PBO (US-EPA). Cependant, dans le cadre de la réglementation REACH, cette substance a été inscrite au Corap sur la base d'un doute concernant son potentiel perturbateur endocrinien et est en cours d'évaluation par la Suède.

3.4.3.3.8. Données humaines

Deltaméthrine :

Comme tous les pyréthri-noïdes, la deltaméthrine est susceptible d'induire des paresthésies au niveau des zones exposées ; elles apparaissent généralement dans l'heure et disparaissent dans les 24 h. Elles peuvent être accompagnées d'un érythème et de prurit, d'une conjonctivite. L'inhalation d'un aérosol, peut entraîner une gêne respiratoire et une toux, voire un bronchospasme chez des sujets ayant des antécédents d'asthme ou de bronchite chronique. L'ingestion de doses importantes provoque des troubles digestifs (vomissements, diarrhées, douleurs abdominales), des vertiges, des céphalées, puis des troubles neuromusculaires (tremblements, fasciculations, myoclonies, convulsions), associés à des troubles de conscience (somnolence à coma) ; des signes d'hyperadrénergisme (tachycardie, hyperkaliémie, hyperglycémie) et plusieurs décès ont été rapportés.

PBO :

Aucune donnée n'a été décrite sur le PBO seul dans les rapports JMPR et US-EPA.

⁶³ Horton et al. *Impact of prenatal exposure to piperonyl butoxyde and permethrin on 36-month neurodevelopment*. Pediatrics. 2011 Mar. 127(3):e699-706

⁶⁴ Tanaka. *Reproductive and neurobehavioural effects of piperonyl butoxide administered in mice in the diet*. Food Addit Contam. 2003 Mar. 20(3):207-14

⁶⁵ Tanaka et al. *Effects of piperonyl butoxide on spontaneous behavior in F1-generation mice*. Toxicol Ind Health. 2009 Aug; 25(7):489-97

⁶⁶ Du G, Shen O, Sun H, Fei J, Lu C, Song L, Xia Y, Wang S, Wang X. *Assessing hormone receptor activities of pyrethroid insecticides and their metabolites in reporter gene assays*. Toxicol Sci. 2010 Jul;116(1):58-66

⁶⁷ Birkhøj M, Nellemann C, Jarfelt K, Jacobsen H, Andersen HR, Dalgaard M, Vinggaard AM. *The combined antiandrogenic effects of five commonly used pesticides*. Toxicol Appl Pharmacol. 2004 Nov 15;201(1):10-20

⁶⁸ Andrade AJ, Araújo S, Santana GM, Ohi M, Dalsenter PR. *Screening for in vivo (anti)estrogenic and (anti)androgenic activities of technical and formulated deltamethrin*. Regul Toxicol Pharmacol. 2002 Jun;35(3):379-82

3.4.3.3.9. Dérivation des valeurs de référence

Deltaméthrine :

Tableau 5 : Valeurs toxicologiques de référence pour la deltaméthrine

Evaluation du risque	Basée sur	Effet critique	Facteur de sécurité	Valeur
AEL ⁶⁹ court et moyen terme	Etude chien (13 semaines ; orale) NOAEL = 1 mg/kg pc/j	Neurotoxicité	100	0,0075 mg/kg pc/j* (Assessment report, 2011)
AEL long terme	Etude chien (1 an; orale) NOAEL = 1 mg/kg pc/j	Neurotoxicité	100	0,0075 mg/kg pc/j* (Assessment report, 2011)
AOEL	Etude chien (13 semaines/1 an ; orale) NOAEL = 1 mg/kg pc/j	Neurotoxicité	100	0,0075 mg/kg pc/j* (review report, Commission européenne, 2002)
DJA/ ARfD	Etude chien (13 semaines/1 an ; orale) NOAEL = 1 mg/kg pc/j	Neurotoxicité	100	0,01 mg/kg pc/j (review report, Commission européenne, 2002)

* Prise en compte d'une absorption orale de 75 %.

PBO :

Tableau 6 : Valeurs toxicologiques de référence pour le PBO

Evaluation du risque	Basée sur	Effet critique	Facteur de sécurité	Valeur
AOEL	Etude chien (1 an ; orale) NOAEL = 16 mg/kg pc/j	Diminution du poids corporel, modifications biochimiques et toxicité hépatique	100	0,2 mg/kg pc/j (Commission d'étude de la toxicité, 2005)
DJA	Etude chien (1 an ; orale) NOAEL = 16 mg/kg pc/j	Diminution du poids corporel, modifications biochimiques et toxicité hépatique	100	0,2 mg/kg pc/j (JMPR, 1995, 2001)
ARfD	Non nécessaire (JMPR, 2001)			

3.4.3.4. Bilan toxicologique des substances actives sélectionnées

⁶⁹ AEL : (Acceptable Exposure Level ou niveau acceptable d'exposition) est la quantité maximum de substance active à laquelle une personne peut être exposée quotidiennement, sans effet dangereux pour sa santé.

Avis de l'Anses
Saisine n° 2014-SA-0060

Tableau 7 : Bilan toxicologique pour les substances actives sélectionnées

	Malathion	Fénirothion	Deltaméthrine	PBO
Toxicité aiguë				
Toxicité orale	Acute Tox 4 - H302 (DL50 = 1778 mg/kg pc)	Acute Tox 4 - H302 (DL50 = 330-1720 mg/kg pc)	Acute Tox 3 - H301 (DL50 = 87 mg/kg pc)	DL50> 4570 mg/kg pc
Toxicité cutanée	DL50 > 2000 mg/kg pc	DL50 = 890-1200 mg/kg pc Proposition de classification dans le DAR en tant que nocif par contact avec la peau	DL50 > 2000 mg/kg pc	DL50> 2000 mg/kg pc
Toxicité inhalation	CL50 > 5 mg/L	CL50 > 2,2 mg/L (concentration maximale atteignable)	Acute Tox 3 - H331 (CL50 = 0,6 mg/L)	CL50 > 5,9 mg/L
Irritation cutanée	Faible irritation	Non irritant	Non irritant	Faible irritation
Irritation oculaire	Faible irritation	Non irritant	Non irritant	Faible irritation
Irritation respiratoire	Irritation respiratoire dans une étude de toxicité répétée; tumeurs nasales dans des études de cancérogénicité	Pas de données	Irritation respiratoire dans une étude de toxicité répétée.	Irritation respiratoire dans une étude de toxicité répétée.
Sensibilisation cutanée	Skin Sens. 1 – H317	Sensibilisant cutané (avec proposition de classification dans le DAR)	Non sensibilisant	Sensibilisant cutané
Sensibilisation respiratoire	Pas de données	Pas de données	Pas de données	Pas de données
Toxicité répétée				
Voie orale	* NOAEL = 34,4 mg/kg pc/jour (90 jours; rat) * NOAEL = 29 mg/kg pc/jour (2 ans; rat) Inhibition de l'activité de l'acétylcholinestérase	* NOAEL = 1,32 mg/kg pc/jour (90 jours, rat) * NOAEL = 0,5 mg/kg pc/jour (2 ans; rat) Inhibition de l'activité de l'acétylcholinestérase	* NOAEL = 1 mg/kg pc/jour (90 jours et 1 an; chien) Neurotoxicité * NOAEL = 1 mg/kg pc/jour (2 ans; rat) Toxicité hépatique	* NOAEL = 16 mg/kg pc/jour (1 an; chien) Diminution du poids corporel, modifications biochimiques et toxicité hépatique * NOAEL = 30 mg/kg pc/jour (18 mois; souris) - Toxicité hépatique
Voie cutanée	NOAEL = 300 mg/kg pc/jour Inhibition de l'activité de l'acétylcholinestérase	NOAEL = 3 mg/kg pc/jour Inhibition de l'activité de l'acétylcholinestérase Réactions cutanées à toutes les doses	LOAEL = 1000 mg/kg pc/j Irritation cutanée	NOAEL = 1000 mg/kg pc/jour Pas d'effet nocif
Inhalation	NOAEC = 0,45 mg/L Inhibition de l'activité de l'acétylcholinestérase	Pas de données	LOAEC = 0,003 mg/L Neurotoxicité et irritation respiratoire	NOAEC = 0,155 mg/L Toxicité hépatique et rénale Irritation du larynx à toutes les

Avis de l'Anses
Saisine n° 2014-SA-0060

	Malathion	Fénitrothion	Deltaméthrine	PBO
	Irritation respiratoire dès 0,1 mg/L			concentrations (dès 0,015 mg/L)
Propriétés CMR				
Mutagénicité	Non génotoxique	Non génotoxique	Non génotoxique	Non génotoxique
Cancérogénicité	NOAEL = 143 mg/kg pc/jour Tumeurs hépatiques A plus fortes doses, tumeurs nasales (irritation locale)	Non cancérigène	Non cancérigène	Adénomes et carcinomes hépatiques à très fortes doses. Légère augmentation des tumeurs de la thyroïde. Non cancérigène (OMS), groupe C (US-EPA), groupe 3 (CIRC)
Tératogénicité	Non tératogène chez le rat Augmentation du nombre de résorptions chez le lapin NOAEL = 25 mg/kg pc/jour	Non tératogène chez le rat et le lapin	Non tératogène chez le rat et le lapin. Chez la souris, augmentation de l'incidence des côtes surnuméraires dès 3 mg/kg pc/jour (étude de faible qualité)	Non tératogène chez le rat et le lapin. Déformation des membres, augmentation des résorptions et diminution du nombre de petits viables (US-EPA)
Toxicité sur la reproduction	Pas d'effet sur la fertilité chez le rat	Pas d'effet sur les fonctions de reproduction chez le rat NOAEL = 3,1 mg/kg pc/jour Diminution de l'indice de viabilité et de lactation	Pas d'effet sur la fertilité chez le rat	Pas d'effet sur la fertilité chez le rat
Autre toxicité				
Neurotoxicité	Pas de neurotoxicité retardée chez la poule. Rat: Altération de la résistance des pattes postérieures, une diminution de l'activité locomotrice et une légère augmentation de la dégénérescence des fibres nerveuses dans une étude de neurotoxicité aiguë. Effets sur le développement fonctionnel et morphologique du système nerveux chez les petits dans une étude de neurotoxicité développementale NOAEL = 50 mg/kg pc/jour	Pas de neurotoxicité retardée chez la poule. Rat: Tremblements, diminution de la force de préhension et de la température corporelle, altération de l'activité motrice dans une étude de neurotoxicité aiguë. NOAEL = 1,32 mg/kg pc/j (90 jours, rat) Inhibition de l'activité de l'acétylcholinestérase	* NOAEL = 5 mg/kg pc/jour (neurotoxicité aiguë) * NOAEL = 4 mg/kg pc/jour (neurotoxicité subchronique) * NOAEL = 6,78 mg/kg pc/jour (neurotoxicité pour le développement)	Aucun effet neurotoxique dans les études de toxicité répétée. Suspicion d'effets neurodéveloppementaux (littérature).
Perturbation	Données contradictoires <i>in vitro</i> , non	Effet antagoniste au récepteur	Effets PE <i>in vitro</i> , non supportés <i>in</i>	Substance mise au Corap pour une

Avis de l'Anses
Saisine n° 2014-SA-0060

	Malathion	Fénitrothion	Deltaméthrine	PBO
endocrinienne	supportées <i>in vivo</i> .	androgénique <i>in vitro</i> , non supporté <i>in vivo</i> .	<i>vivo</i> .	suspicion d'effet PE.
Valeurs toxicologiques de référence				
AOEL	0,03 mg/kg pc/jour	0,013 mg/kg pc/jour	0,0075 mg/kg pc/jour	0,2 mg/kg pc/j
AELs	Pas de rapport d'évaluation biocide	Pas de rapport d'évaluation biocide	0,0075 mg/kg pc/jour	Pas de rapport d'évaluation biocide
DJA	0,03 mg/kg pc/jour	0,005 mg/kg pc/jour	0,01 mg/kg pc/jour	0,2 mg/kg pc/j
ARfD	Données animales --> 0,3 mg/kg pc/jour Données humaines --> 1,5 mg/kg pc/jour	0,013 mg/kg pc/jour	0,01 mg/kg pc/jour	Non déterminée

3.4.4. EXPOSITION HUMAINE LORS DE L'UTILISATION EN PULVERISATION SPATIALE DANS UN CONTEXTE DE LUTTE ANTI-VECTORIELLE

3.4.4.1. Exposition humaine directe lors de l'application

En l'absence de données d'efficacité de terrain pour chacun des produits susceptibles d'être utilisés, les doses d'emploi privilégiées lors des traitements sont celles recommandées par l'OMS :

- 250 à 300 g/ha pour le fénitrothion ;
- 112 à 600 g/ha pour le malathion ;
- 0,5 à 1 g/ha pour la deltaméthrine.

Comme présenté précédemment, deux modes d'application sont actuellement utilisés : la nébulisation à froid sur véhicule et les atomiseurs à dos.

Des modèles de première approche pire-cas sont mis à disposition par l'OMS dans un guide d'évaluation des risques pour la pulvérisation spatiale d'insecticides⁷⁰. Les niveaux d'expositions modélisés conduisent à des risques inacceptables pour l'opérateur pour le malathion et fénitrothion, avec les doses d'application minimales et la dilution maximale, et malgré le port d'équipement de protection individuelle (EPI) (combinaison type 3, gants et appareil de protection respiratoire ayant un facteur de protection assigné de 40). Pour la deltaméthrine, les risques sont acceptables pour l'opérateur avec un port a minima d'un masque de protection respiratoire ayant un facteur de protection assigné de 10, pour avec la dose d'application minimale et la dilution maximale ; et d'une combinaison type 3, de gants et d'un appareil de protection respiratoire ayant un facteur de protection assigné de 40, pour les plus fortes doses et les dilutions les plus faibles. Ces modèles permettent seulement soit d'identifier une situation sans risque, soit de mettre en valeur la nécessité d'acquérir plus d'information sur les expositions. En effet, il est indiqué dans ce guide que d'autres modèles sont nécessaires pour affiner les évaluations.

Pour les deux modes d'application considérés, les guides techniques biocides et phytosanitaires ne possèdent pas de modèles spécifiques pour évaluer les expositions des opérateurs et des personnes présentes lors du traitement en LAV. Les matériels utilisés sont différents des applications classiques de pulvérisation manuelle ou par véhicule en contexte biocide et phytopharmaceutique. En effet, les tailles de gouttelettes générées pour les applications spatiales utilisées en LAV étant plus fines, l'aérosol reste plus longtemps en suspension dans l'air. Ceci est nécessaire pour assurer l'efficacité de ces substances. Les modèles utilisés dans ces deux réglementations pourraient donc sous-estimer les expositions, en particulier celle des opérateurs utilisant des atomiseurs à dos en intérieur, de même que celle de la population générale.

Le **malathion** est autorisé en tant que substance active phytopharmaceutique. Les usages jugés acceptables dans le DAR pour l'opérateur sont des applications en tracteur avec pulvérisation basse (pour les cultures de fraises) et des applications avec un pulvérisateur manuel en extérieur (pour les pommiers), sous réserve de port d'EPI adéquat (gants et combinaison de travail) par les opérateurs. A noter que les applications

⁷⁰ OMS, 2011. *Generic risk assessment for indoor and outdoor space spraying of insecticides*. WHO/HTM/NTD/WHOPES/2010.6 rev 1.

de pulvérisation par tracteur sans cabine en verger n'ont pas été jugées acceptables malgré le port d'EPI (avec des doses d'expositions évaluées par modélisation de l'ordre de 1 à 15 fois l'AOEL), ainsi que certaines applications de pulvérisateur à main (avec des doses d'expositions évaluées par modélisation de l'ordre de 1 à 3 fois l'AOEL). Pour les usages phytopharmaceutiques, l'évaluation a considéré des applications foliaires par pulvérisation, à raison de 1,2 kg/ha de malathion. Au vu des niveaux d'expositions en LAV, même si les doses appliquées étaient du même ordre de grandeur que les doses recommandées par l'OMS pour la LAV (2 à 6 fois plus faibles), un risque serait toujours identifié.

L'exposition du passant en bordure de cultures lors de traitement en verger était estimée à 66 % de l'AOEL. Cependant, ce scénario ne considère qu'un passage de 5 minutes le long du champ traité et celui-ci ne reçoit qu'une dérive du panache de pulvérisation. Il sous-estime donc l'exposition d'une personne présente dans la rue ou dans sa maison avec fenêtres et portes ouvertes lors d'une nébulisation à froid, pendant laquelle la personne peut être directement dans le panache et pendant une durée plus longue. Sur cette base, il ne peut donc être démontré une absence de risque pour les résidents dans la zone traitée avec du malathion.

Le **fénitrothion** a fait l'objet d'une non-inscription en tant que substance active phytopharmaceutique pour l'ensemble des usages revendiqués dans le DAR, notamment en raison de risques inacceptables pour les opérateurs malgré le port d'EPI (gants, masque et combinaison), aussi bien pour des applications par tracteur sans cabine que pour des pulvérisations manuelles. Les doses d'exposition étaient entre 2,7 et 166 fois l'AOEL par modélisation, et entre 1,5 et 100 fois l'AOEL sur la base d'études de terrain pour les traitements de vigne à la lance et par tracteur. Pour les usages phytopharmaceutiques, l'évaluation a considéré une pulvérisation en milieu extérieur à la dose de 750 g/ha de fénitrothion. Au vu des niveaux d'expositions en LAV, même si les doses appliquées étaient du même ordre de grandeur que les doses recommandées par l'OMS pour la LAV (2,5 à 3 fois plus faibles), un risque serait toujours identifié.

L'exposition du passant en bord de terrain traité était de l'ordre de 23 % de l'AOEL pour les applications par tracteur avec pulvérisation vers le bas, et de 13 fois l'AOEL pour les applications par tracteur avec pulvérisation haute. Dans ce cas, les applications par tracteur avec pulvérisation haute sont plus proches des applications de nébulisation à froid sur véhicule. De même que pour l'exposition des opérateurs, même si les doses appliquées étaient de l'ordre de grandeur des doses recommandées par l'OMS pour la LAV, un risque serait toujours identifié pour l'exposition du passant en bord de cultures traitées par pulvérisation haute avec un produit à base de fénitrothion.

La **deltaméthrine** est autorisée en tant que substance active phytopharmaceutique sans restriction d'usages, mais avec un port d'EPI obligatoire (combinaison de travail et gants), pour des doses d'application du même ordre de grandeur que les doses recommandées par l'OMS pour la LAV. La deltaméthrine est également approuvée dans le cadre de la réglementation biocide. Les usages revendiqués dans le dossier biocide correspondent à des applications de pulvérisation de surface à des doses 10 fois inférieures à la dose recommandée par l'OMS en LAV. L'usage est acceptable sans port d'EPI pour le professionnel et aucun risque n'a été identifié pour les personnes chez qui le traitement à base de deltaméthrine a été réalisé.

Le **PBO** fait actuellement l'objet d'une évaluation par la Grèce dans le cadre de la réglementation biocide mais les conclusions ne sont pas encore disponibles.

En 2006, dans le cadre d'une saisine sur la LAV en contexte d'épidémie de chikungunya sur l'île de la Réunion »⁷¹, le Bureau d'Évaluation des Risques des Produits Chimiques (BERPC) a réalisé une évaluation des traitements spatiaux en extérieur avec la deltaméthrine et le fénitrothion pour l'Agence Française de Sécurité Sanitaire de l'Environnement et du Travail (Afsset, 2007). En l'absence de modèle spécifique, l'évaluation des expositions a été réalisée sur la base des modèles biocides et phytopharmaceutiques en tenant compte des limites présentées précédemment.

Pour le **fénitrothion** appliqué la dose de 200 g/ha, les niveaux d'exposition déterminés lors de ces travaux conduisent à des risques inacceptables pour les applicateurs, avec des expositions plus de 10 fois supérieures à l'AOEL, en considérant un port d'EPI variable selon les scénarios et modèles (allant jusqu'à la combinaison type 3, gants et un appareil de protection respiratoire ayant un facteur de protection assigné de 20 pour les pulvérisations à main). Pour la population générale dans les zones de traitement par pulvérisation à dos, les risques sont acceptables au-delà de 10 mètres de distance entre l'applicateur et les passants ou résidents. Dans le cas de pulvérisation tractée, des risques sont identifiés quelle que soit la distance entre l'applicateur et les passants ou résidents (la distance maximum dans ce scénario étant de 100 mètres).

Les risques associés à l'utilisation de la **deltaméthrine** à la dose de 1 g/ha pour les opérateurs avec port d'EPI variable en fonction des scénarios et modèles (allant combinaison type 6, gants) sont significativement plus faibles que ceux associés à l'utilisation du fénitrothion. Il n'y a pas de risque identifié pour les passants ou résidents dès 5 mètres de distance avec le lieu d'application, ce qui correspond à la distance la plus proche de la source d'émission pour laquelle l'évaluation a été réalisée.

Ce rapport ne couvrait pas les usages du malathion ni du PBO. Cependant, au vu des doses utilisées pour le fénitrothion (200 g/ha) comparées aux doses préconisées par l'OMS pour le malathion (112 à 600g/ha), des différences entre les AOEL du fénitrothion (0,013 mg/kg) et du malathion (0,03 mg/kg) et des % d'AOEL obtenus pour l'évaluation du fénitrothion, les conclusions concernant le fénitrothion semblent transposables au malathion.

Il est important de noter que, dans le cas de cette saisine, l'Afsset a identifié des besoins d'amélioration des évaluations des expositions, qui sont toujours d'actualité. L'Afsset recommandait notamment l'amélioration des connaissances sur l'exposition des opérateurs par la réalisation de mesures d'exposition, et l'amélioration et/ou la réalisation de modèles d'exposition adaptés à la LAV dans des zones tropicales.

Les usages du malathion à grande échelle contre les moustiques ont été évalués au Canada en 2003⁷². Dans cette évaluation, les doses d'applications étaient proches ou inférieures aux doses préconisées par l'OMS, l'application étant aérienne (UBV à 260 g/ha) ou à partir du sol (UBV à 60,8 g/ha). Des risques inacceptables ont été identifiés pour les applications non UBV. Cependant les risques ont été jugés acceptables pour les personnes exposées (en considérant un risque aigu et des valeurs toxicologiques de références plus élevées que celles présentées dans cet avis) et les opérateurs portant les EPI adaptés si les applications étaient réalisées avec des appareils UBV. Sur la base de cette évaluation, le malathion a été autorisé pour la lutte anti-moustiques. Le rapport

⁷¹ Saisine Afsset n°2006/002. Évaluation comparée des risques et de l'efficacité des produits de lutte antivectorielle adulticide dans le cadre de la lutte contre l'épidémie de chikungunya. Avis de l'Afsset du 15 Octobre 2007, synthèse bibliographique de l'Institut de recherche pour le développement, Rapport du Bureau d'évaluation des risques des produits et agents chimiques et Rapports du *Consultancy for Environmental and Human Toxicology and Risk Assessment* (saisine Afsset n°2006/002).

⁷² *Pest Management Regulatory Agency*. 2003. *Re-evaluation of Malathion*. PACR2003-10.

identifie les mêmes besoins d'amélioration des évaluations des expositions que ceux identifiés par l'Afsset en 2007.

D'autre part, une évaluation simple de l'exposition de la population présente lors des traitements a été réalisée par l'Anses, en considérant que le traitement par nébulisation à froid sur véhicule a pour objectif de traiter l'extérieur des bâtiments et habitations ainsi que l'intérieur en laissant les portes et fenêtres ouvertes. Si la zone à traiter n'est pas évacuée, les habitants présents peuvent être directement exposés au panache et pas seulement à des dérives du panache. L'évaluation a été réalisée en considérant qu'un adulte et un enfant peuvent être exposés par contact cutané et par inhalation à chacune des substances, appliquée à la dose d'application recommandée sur 1 m².

Une exposition de 10 minutes a été considérée pour la voie par inhalation, comme dans le scénario utilisé dans le rapport de l'Afsset (2007), en considérant que la dose appliquée sur 1 m² est répartie dans un volume de 2 m³ autour de la personne.

Tableau 8 : Estimation de l'exposition cutanée et par inhalation de la population présente lors des traitements

	Dose appliquée (g/ha)	Exposition cutanée			Exposition par inhalation		
		Dose interne (mg/kg)	% AOEL adultes	% AOEL enfants	Concentration dans l'air (mg/m ³)	% AOEL adultes	% AOEL enfants
Malathion	112	0,028	93	560	5,6	65	130
	600	0,15	500	nd	30	347	694
Fénitrothion	250	0,087	670	nd	12,5	334	668
	300	0,10	804	nd	15	401	801
Deltaméthrine	1	3,33 x10 ⁻⁵	0,44	3	0,05	2	5

nd : non déterminé, le risque étant inacceptable chez l'adulte.

Pour le malathion et le fénitrothion, cette approche ne permet pas d'écarter les risques. Des informations supplémentaires seraient nécessaires pour affiner l'évaluation.

Aucune dose d'application n'étant disponible pour le PBO, un scénario inverse pour la voie cutanée a été réalisé pour déterminer à partir de quelle dose un risque serait inacceptable si la personne était exposée à la dose présente sur 1 m². Cette dose est de 315 mg/m² ou 3150 g/ha pour un adulte et 52,6 mg/m² ou 526 g/ha pour les enfants de 1 an.

Conclusion pour les opérateurs

Au regard du manque d'information sur les expositions au **malathion** et au **fénitrothion** lors d'application par nébulisation à froid sur véhicule et par atomiseurs à dos ainsi que des résultats des évaluations réalisés dans le cadre de la réglementation des produits et substances phytopharmaceutiques, du rapport de l'Afsset (2007) et des compléments apportés par l'Anses, les risques ne peuvent pas être écartés pour les opérateurs malgré le port d'EPI (gants, masque, combinaison). Dans le cas de l'utilisation de ces deux

substances, des mesures organisationnelles et techniques sont nécessaires pour limiter au maximum les expositions des opérateurs.

Peu d'informations sont disponibles pour les usages en LAV de la **deltaméthrine**. Le port d'EPI est nécessaire lors de l'application.

Au vu des conditions locales de température et d'humidité, le port d'EPI (gants, combinaison et masque) peut être difficile à supporter pour les opérateurs mais restent absolument obligatoires. Les durées d'application doivent donc être limitées et les traitements doivent être réalisés à des horaires où les conditions de température sont plus supportables.

Tableau 9 : Synthèse des évaluations pour les opérateurs

	Malathion	Fénitrothion	Deltaméthrine	PBO
Evaluation de l'Anses avec les modèles de l'OMS	Inacceptable	Inacceptable	Acceptable avec EPI	Pas de dose disponible
Evaluation Phytopharmaceutique	Inacceptable pour les pulvérisations hautes tractées Inacceptable pour certaines pulvérisations manuelles	Inacceptable	Acceptable avec EPI	Non évalué
Evaluation Biocides	Non évalué	Non évalué	Acceptable sans EPI mais doses d'applications très faibles.	Evaluation en cours non disponible
Saisine Afsset	Inacceptable par extrapolation avec le fénitrothion	Inacceptable	Acceptable avec EPI	Pas de dose disponible pour réaliser une extrapolation

Conclusion pour les résidents présents lors des traitements

Au regard du manque d'information sur les expositions au **malathion** et au **fénitrothion** lors d'application par nébulisation à froid sur véhicule et par atomiseurs à dos ainsi que des résultats des évaluations réalisées dans le cadre de la réglementation des produits et substances phytopharmaceutiques, du rapport de l'Afsset (2007) et des compléments apportés par l'Anses, les risques ne peuvent pas être écartés pour les résidents. Aussi, dans le cas de l'utilisation de ces deux substances, des mesures organisationnelles et techniques sont nécessaires pour limiter au maximum les expositions de cette population.

Peu d'informations sont disponibles pour les usages en LAV de la **deltaméthrine**. Cependant, selon les évaluations réalisées dans le cadre de la réglementation des produits et substances phytopharmaceutiques, le rapport de l'Afsset (2007) et les compléments apportés par l'Anses, les risques associés à cet usage seraient acceptables pour les résidents.

Tableau 10 : Synthèse des évaluations pour les résidents présents lors des traitements

	Malathion	Fénirothion	Deltaméthrine	PBO
Evaluation Phytopharmaceutique	Acceptable mais la marge de sécurité entre l'exposition et l'AOEL n'est pas suffisamment grande pour écarter les risques en cas d'extrapolation aux applications de LAV.	Inacceptable	Acceptable	Substances non inscrite au programme d'évaluation
Evaluation Biocides	Substances non inscrite au programme d'évaluation	Substances non inscrite au programme d'évaluation	Acceptable mais doses d'applications très faibles.	Evaluation en cours non disponible
Saisine Afsset	Inacceptable par extrapolation avec le fénirothion	Inacceptable	Acceptable	Pas de dose disponible pour réaliser une extrapolation
Scénario de l'Anses	Inacceptable	Inacceptable	Acceptable	Acceptable à des doses d'application inférieures à 526 g/ha

3.4.4.2. Exposition humaine via la contamination des denrées alimentaires

Dans le cadre des traitements en LAV, deux voies de contamination des aliments ont été identifiées :

- Suite à l'application des substances en extérieur sur ou à l'abord de cultures ou d'étals de denrées alimentaires.
- Suite à l'application des substances à l'intérieur des habitations (exposition des ustensiles de cuisine, plan de travail et aliments en présence).

3.4.4.2.1. Estimation du risque alimentaire suite au traitement de LAV en extérieur sur ou à l'abord de cultures ou d'étals de denrées consommables

Les cultures avoisinant le traitement insecticide sont susceptibles d'être contaminées (cultures vivrières et industrielle)⁷³. Une exposition via les denrées disposées sur les étals

⁷³ IEDIOM : Institut d'émission des départements d'Outre Mer – Etablissement public national – Rapport annuel 2011 – la Guyane : http://www.iedom.fr/IMG/pdf/ra2011_guyane_reduit.pdf.

est également envisageable (les ménages guyanais s'approvisionnant essentiellement sur les marchés : 55 % des denrées achetées contre 15 % en territoire métropolitains)⁷⁴

Les données de production et de consommation des denrées spécifiques à la population Guyanaise⁷⁵ ont pu être identifiées à partir des données Agreste du ministère de l'Agriculture⁷⁶ et du service statistique (SRISE) de la Direction de l'Alimentation, de l'Agriculture et de la Forêt (DAAF) de Guyane⁷⁷.

La quantité consommée de ces denrées n'est actuellement pas disponible via l'étude individuelle nationale des consommations alimentaires (INCA)⁷⁸. Elle a donc été estimée à l'aide des informations disponibles pour les pays avoisinants (Brésil, Suriname et Guyana), pour lesquels le régime alimentaire a été considéré suffisamment comparable (au sein du cluster n°5) selon la classification GEMS/Food de la FAO⁷⁹ (la France métropolitaine étant reliée au cluster n°7). Les denrées identifiées par le SRIRE ont ensuite été appariées avec les données correspondantes de consommation issues du GEMS/Food.

Le niveau de résidus dans les différentes denrées a été estimé selon une approche maximaliste se basant sur les doses d'emploi recommandées par l'OMS, les rendements respectifs des différentes cultures en kg/ha (Agreste), et en considérant un transfert maximaliste de 100 % des substances appliquées vers les aliments. Un niveau de résidus « pire cas » en mg/kg a ainsi pu être calculé pour chaque denrée ou groupe de denrées.

Les niveaux de résidus estimés ont ensuite été croisés avec les données de consommation précédemment décrites afin d'obtenir pour chaque denrée un niveau d'exposition.

L'estimation du risque chronique n'est pas considérée pertinente dans le cadre d'une application en LAV. Ainsi, l'exposition de l'adulte et de l'enfant a été confrontée à la dose de référence aiguë (ARfD) de chaque substance active⁸⁰ de manière à estimer le risque lié à la contamination de chaque denrée.

Le bilan de cette évaluation est résumé dans le tableau suivant :

⁷⁴ ODEADOM : Office de Développement de l'Economie Agricole d'Outre Mer : http://www.odeadom.fr/?page_id=12. GUYANE - Modification du programme sectoriel Fruits et Légumes 2008 – 2013 p19/39 <http://test.odeadom.fr/wp-content/uploads/2009/06/rapport-ps-f-l-2007-2013.pdf> et INSEE, budget des ménages 2001 (Guyane) ; panel consommateur Sécodip 2006 (Métropole).

⁷⁵ Le Service Statistique (SRISE) relève deux fois par semaine les prix de 28 fruits et 34 légumes frais locaux présents sur les marchés de détail de Cayenne, Kourou et Saint – Laurent du Maroni. Ces denrées ont été identifiées comme étant les plus pertinentes et représentatives du mode de consommation des Guyanais : légumes : aubergines, bananes à cuire (plantain), calous (gombo, okra), choux chinois, choux pommés, christophines (chayote), ciboule, citrouille (giraumon), concombres longues, concombres piquants, concombres salades, concombres torchons, courgettes, cramanioc, dachines (edoe, taro), épinards, haricots chinois (adzuki), haricots verts, ignames blancs, ignames jaunes, ignames violets, maïs (en épis), navet, patates douces, persil, piments, poivrons, radis (botte), riz, salades - laitues, sorossis (balsam pear), tayoves (tania), tomates et couac (manioc) ; fruits : abricots, ananas, avocats (gros et petits), bacoves beurrés (banane), bacoves pommes (banane), bacoves verts (banane), chadèques, citrons verts, cocos secs, comou, corossols, goyave, gingembre, mandarines, mangues, maracudjas (fruit de la passion), melons, oranges, pamplemousses, papayes, parepous, pastèques, pitayas (coeur/fruit du dragon), prunes de Cythère, ramboutans et tongolos.

⁷⁶ MINISTERE DE L'AGRICULTURE, DE L'AGROALIMENTAIRE ET DE LA FORET - Agreste - La statistique, l'évaluation et la prospective agricole – Guyane : <http://agreste.agriculture.gouv.fr/en-region/guyane/>.

⁷⁷ Service Statistique Régional et de l'Information Economique (SRISE) de la Direction de l'Alimentation Direction de l'Alimentation, de l'Agriculture et de la Forêt (DAAF) de Guyane - Préfecture de la région Guyane - Le Portail des services de l'Etat en Guyane : <http://www.guyane.pref.gouv.fr/relevés-des-prix-sur-le-marché-de-la-guyane-2/>.

⁷⁸ INCA : Etude Individuelle Nationale des Consommations Alimentaires - 2006-2007 : <http://www.anses.fr/fr/glossaire/1205>.

⁷⁹ *Global Environment Monitoring System - Food Contamination Monitoring and Assessment Programme*, FAO/WHO GEMS/Food) - <http://www.who.int/foodsafety/chem/gems/en/index1.html> et basé sur l'approche méthodologique : Sy M.M., Feinberg M., Verger P., Barré, T., Clémenton S., Crépet A. (2013): *New approach for the assessment of cluster diets*. Food and Chemical Toxicology, 52: 180–187.

⁸⁰ Le PBO n'a pas été inclus dans cette évaluation du risque aigu étant donné qu'aucune valeur toxicologique de référence aiguë (ARfD) n'a été considérée pertinente pour cette substance.

Tableau 11 : Estimation du risque alimentaire (risque aigu et maximaliste) pour chaque substance impliquée dans un traitement de LAV - Traitement à l'extérieur des habitations

Denrées ou groupes de denrées considérées pertinentes en Guyane	Malathion				Fenitrothion				Deltaméthrine			
	% ARfD adulte		% ARfD enfant		% ARfD adulte		% ARfD enfant		% ARfD adulte		% ARfD enfant	
	min	max	min	max	min	max	min	max	min	max	min	max
abricots	1	4	3	18	34	41	170	204	0,1	0,2	0,4	1
avocats	1	5	4	23	44	53	221	265	0,1	0,2	1	1
ananas	1	4	4	22	42	51	211	253	0,1	0,2	1	1
citrons et citrons verts	5	25	23	124	239	287	1194	1433	1	1	3	6
oranges	32	171	160	855	1645	1974	8225	9870	4	9	21	43
mandarines et hybrides	7	37	34	184	353	424	1767	2120	1	2	5	9
pamplemousses	3	17	16	83	160	192	799	959	0,4	1	2	4
autres citrus	6	35	32	173	333	400	1667	2001	1	2	4	9
papayes	2	13	12	63	121	145	603	724	0,3	1	2	3
mangues	7	40	37	198	381	458	1907	2288	1	2	5	10
melons	2	9	8	45	87	104	435	522	0,2	0,5	1	2
pastèques	2	8	8	41	79	95	396	475	0,2	0,4	1	2
noix de coco	30	159	149	797	1533	1840	7665	9198	4	8	20	40
gingembre	0,1	1	1	4	7	8	34	41	0,02	0,04	0,1	0,2
autres fruits frais, secs et jus	10	56	52	280	539	647	2695	3234	1	3	7	14
autres fruits tropicaux	1	4	4	22	43	51	213	256	0,1	0,2	1	1
bananes fruits et bananes plantains	8	43	40	214	411	493	2056	2467	1	2	5	11
tomates	1	5	5	27	51	61	256	307	0,1	0,3	1	1
aubergines	0,2	1	1	4	8	9	39	47	0,0	0,0	0,1	0,2
carottes et navets	3	15	14	74	142	170	708	850	0,4	1	2	4
manioc	9	50	47	250	480	576	2399	2879	1	2	6	12
taros	3	18	17	89	172	206	860	1032	0,4	1	2	4
autres légumes racines	8	42	40	212	408	490	2040	2448	1	2	5	11
choux pommés et choux feuillus	0,3	2	1	8	15	18	76	91	0,04	0,1	0,2	0,4
concombres et cornichons	1	6	6	30	57	68	284	341	0,1	0,3	1	1
okra, gombo, camboux	4	23	22	116	222	267	1112	1334	1	1	3	6
potirons et assimilés à peau non comestible	0,4	2	2	11	21	25	103	124	0,1	0,1	0,3	1
poivrons et piments	0,1	1	1	3	5	6	27	32	0,01	0,03	0,1	0,1
haricots verts	1	6	6	30	58	70	290	349	0,2	0,3	1	2
laitues et salades	1	4	4	22	43	51	213	256	0,1	0,2	1	1
épinards	0,2	1	1	6	11	13	54	65	0,03	0,1	0,1	0,3
légumes bulbes	1	3	3	14	28	33	138	166	0,1	0,1	0,4	1
poireau et ciboule	0,3	1	1	7	14	17	70	84	0,04	0,1	0,2	0,4
patates douces	1	4	4	19	37	44	184	221	0,1	0,2	0,5	1
maïs	50	266	249	1332	2561	3073	12803	15364	7	13	33	67
riz	79	423	395	2114	4065	4878	20323	24388	11	21	53	106
autres légumes	24	126	118	630	1212	1454	6059	7271	3	6	16	32

En orange : exposition significative (>100% de l'ARfD)

Min/max : exposition estimée selon la dose min et max d'efficacité estimée pour chaque substance active.

Selon cette méthode, des dépassements de l'ARfD du fenitrothion sont vraisemblables pour la quasi-totalité des denrées contaminées à la suite d'un traitement en LAV. Par ailleurs, le fenitrothion n'étant pas autorisé en France, la présence de résidus dans les denrées consommables induirait de fortes contraintes de surveillance et de contrôle pour vérifier le respect des LMRs (Limites Maximales en Résidus)⁸¹ actuellement en vigueur. Ainsi, concernant le risque alimentaire et sous réserve de disposer de mesures suffisamment efficaces de gestion permettant d'éviter toute contamination des aliments, son utilisation en LAV n'est pas recommandée.

⁸¹ Fenitrothion : à ce jour, aucun usage n'est autorisé pour le fenitrothion en tant que substance active phytopharmaceutique. Ainsi les LMR du fenitrothion sont toutes fixées par défaut à la limite de quantification par le Règlement (UE) No 899/2012 (<http://eur-lex.europa.eu/LexUriServ/LexUriServ.do?uri=OJ:L:2012:273:0001:0075:FR:PDF>).

Selon cette même approche maximaliste, peu de dépassements de l'ARfD de la deltaméthrine sont vraisemblablement attendus. La deltaméthrine est actuellement autorisée en tant que produit phytopharmaceutique sur les cultures identifiées comme significativement consommées en Guyane. Par ailleurs le PBO qui lui est associé a déjà fait l'objet d'une saisine à l'Anses et est déjà autorisé dans certaines préparations phytopharmaceutiques à base de deltaméthrine et autres pyréthriinoïdes. Néanmoins, il faut souligner que les LMR^{82,83} associées aux usages actuellement autorisés sont le reflet des Bonnes Pratiques Agricoles (BPA) pour lesquelles le risque pour le consommateur est acceptable. Ainsi, toute utilisation additionnelle à ces usages est susceptible d'entraîner des dépassements de ces LMR. Des mesures renforcées de surveillance et de contrôle seront donc à mettre en œuvre et fortement conseillées à la suite d'un traitement en LAV pour vérifier le respect des LMR en vigueur et plus particulièrement pour les denrées dont le niveau de résidu estimé dans le tableau ci-dessus est proche de 100 % de l'ARfD.

Enfin, selon cette même méthode, la situation du malathion est intermédiaire à celle du fénitrothion et de la deltaméthrine précédemment décrites. Aucun produit à base de malathion n'est actuellement autorisé en France pour des usages phytopharmaceutiques en application directe sur cultures ; cependant certains produits sont autorisés en France pour le traitement des parois des locaux de stockage. La présence de résidus dans les denrées consommables induirait donc de fortes contraintes de surveillance et de contrôle pour vérifier le respect des LMR⁸⁴ actuellement en vigueur. Ainsi, concernant le risque alimentaire et sous réserve de disposer de mesures suffisamment efficaces de gestion permettant d'éviter toute contamination des aliments, son utilisation en LAV n'est pas recommandée.

3.4.4.2.2. Estimation du risque alimentaire suite au traitement de LAV à l'intérieur des habitations (exposition des ustensiles de cuisine, plan de travail et aliments en présence)

Une exposition indirecte des aliments, via la vaisselle, les ustensiles de cuisine et les surfaces contaminées est susceptible de se produire à la suite d'un traitement de LAV à l'intérieur des habitations. En l'absence de données de données expérimentales d'exposition, les lignes directrices, scénarii et valeurs par défaut du DRAWG⁸⁵ ont été utilisés pour cette évaluation.

Selon le document guide, la surface par défaut à considérer pour envisager l'ensemble des contaminations potentielles sur les lieux courants de préparation et de consommation des aliments est de 0,53 m² pour l'estimation du risque aigu.

Les résultats sont présentés dans le tableau suivant :

⁸² Deltaméthrine : les LMR de la deltaméthrine sont fixées aujourd'hui par le Règlement (UE) No 441/2012 (<http://eur-lex.europa.eu/LexUriServ/LexUriServ.do?uri=OJ:L:2012:135:0004:0056:FR:PDF>).

⁸³ PBO : en tant que synergiste, il n'est pas couvert par le règlement (CE) n° 396/2005 concernant les LMR de substances actives phytopharmaceutiques. Ainsi il n'existe actuellement pas de LMR harmonisée fixées au niveau Européen. Un avis de l'Anses (saisine n° 2012-SA-0049 du 12/07/2013) relatif à une demande d'avis pour la fixation de limites maximales de résidus (LMR) concernant le pipéronyl butoxyde sur les végétaux établit l'état des propositions à ce sujet: <http://www.anses.fr/sites/default/files/documents/PHYTO2012sa0049.pdf>.

⁸⁴ Malathion : à ce jour, les LMR du malathion sont fixées par le Règlement (UE) No 270/2012 (<http://eur-lex.europa.eu/LexUriServ/LexUriServ.do?uri=OJ:L:2012:089:0005:0063:FR:PDF>). Ces LMRs sont pour l'essentiel définies par défaut à la limite de quantification étant donné les usages restreints au traitement des dispositifs de stockage contre les insectes.

⁸⁵ DRAWG : *Dietary Risk Assessment Working Group*. « *Guidance on estimating transfer of biocidal active substance into foods* ».

Tableau 12 : Estimation du risque alimentaire (risque aigu et maximaliste) pour chaque substance impliquée dans un traitement de LAV - Traitement à l'intérieur des habitations

		Estimation selon la dose d'application minimale recommandée (% d'ARfD respectif de la s.a)	Estimation selon la dose d'application minimale recommandée (% d'ARfD respectif de la s.a)
Malathion	Adulte	33 %	177 %
	Enfant	165 %	883 %
Fénitrothion	Adulte	1 699 %	2 038 %
	Enfant	8 494 %	10 192 %
Deltaméthrine	Adulte	4 %	9 %
	Enfant	22 %	44 %

Selon cette approche maximaliste et en considérant les gammes de doses efficaces pour chaque substance, seule la deltaméthrine présenterait un risque acceptable dans le cadre d'un traitement de LAV. Néanmoins, et afin d'éviter tout cumul d'exposition et afin de veiller au respect des LMR actuellement en vigueur, il est fortement conseillé, quelle que soit la substance active employée, de ne pas traiter en présence de denrée consommable et d'éviter toute contamination des surfaces et ustensiles potentiellement en contact avec les denrées alimentaires.

Le cas échéant des mesures renforcées de surveillance et de contrôle seront à mettre en œuvre et fortement conseillées pour vérifier le respect des LMRs actuellement en vigueur pour les denrées contaminées par le traitement de LAV.

3.4.4.3. Mesures de gestion des risques pour la sante humaine

Au vu des risques identifiés dans le cas de l'utilisation du fénitrothion ou du malathion pour des traitements de LAV des mesures organisationnelles et techniques sont nécessaires pour limiter au maximum les expositions des populations. *A minima*, les mesures de gestions des risques pour les opérateurs et la population générale présentées dans le guide de l'OMS¹⁷ doivent être appliquées pour les applications spatiales d'insecticides dans le cadre de la LAV. Ces mesures portent à la fois sur les EPI et matériels à utiliser par les opérateurs mais aussi sur l'organisation des traitements et l'information des populations.

Recommandations et mesures de gestion supplémentaires en cas d'autorisation d'utilisation du malathion ou du fénitrothion

- Une surveillance particulière de la santé des opérateurs doit être mise en place.
- Des mesures doivent être prises pour éviter l'exposition des populations lors des traitements (telles que des mesures d'évacuation ou de confinement).
- Selon le protocole d'application, une surveillance de la population générale doit être envisagée en cas d'exposition.
- Ne pas traiter en présence de denrées alimentaires ni aux abords des marchés.
- Eviter toute contamination des surfaces et ustensiles potentiellement en contact avec les denrées alimentaires.

- Le cas échéant, renforcer les mesures de surveillance et de contrôle des denrées potentiellement contaminées à la suite du traitement de LAV afin de veiller au respect des LMRs actuellement en vigueur.
- Des modèles d'exposition adaptés à la LAV dans des zones tropicales doivent être développés.

3.4.5. ENVIRONNEMENT

3.4.5.1. Malathion

La synthèse sur les propriétés de danger vis-à-vis de l'environnement de la substance se base sur les conclusions de l'EFSA pour l'usage phytosanitaire de la substance malathion (2009). L'évaluation de l'usage phytosanitaire considère des applications foliaires par pulvérisation, à raison de 1,2 kg de malathion par hectare. Un risque élevé pour les organismes aquatiques a été identifié, et qui nécessite la mise en place de mesures de gestion limitant l'exposition du compartiment aquatique (limitation de la dérive lors de la pulvérisation). Un risque très élevé a également été identifié pour les abeilles. Concernant les risques vis-à-vis des organismes du sol (ver de terre, arthropodes non-cibles), celui-ci a été considéré comme faible.

3.4.5.1.1. Devenir et comportement de la substance active dans l'environnement

La substance active malathion est modérément soluble dans l'eau (148 mg/L à 25 °C). Sur la base des données disponibles, l'hydrolyse n'est pas considérée comme une voie de dégradation majoritaire de cette substance.

En l'absence de données sur la biodégradabilité facile de la substance, le malathion est considéré comme non facilement biodégradable. Cependant les études disponibles sur le comportement de la substance active dans un système eau-sédiment indique que la biodégradation est la voie de dégradation majoritaire. La DT_{50} du malathion dans le système eau-sédiment est comprise entre 8 et 10 heures à 20 °C.

Deux métabolites majeurs ont été identifiés, le malathion acide monocarboxylique (MMCA) et le malathion acide dicarboxylique (MDCA). Ces deux métabolites présentent une persistance faible dans le système eau-sédiment.

Dans le sol, la DT_{50} de 0,17 jours à 20 °C indique que le malathion n'est pas persistant. La biodégradation est la voie de dégradation majoritaire. Deux métabolites majeurs ont été identifiés, le MMCA et le MDCA. Ces deux métabolites présentent une persistance faible dans le sol.

La substance active malathion présente une affinité modérée pour la matière organique, avec un coefficient d'adsorption moyen (K_{oc}^{86}) de 217 L/kg, qui se traduit par une mobilité modérée dans le sol.

La substance active malathion possède un $\log K_{ow}$ de 2,75, ainsi qu'un BCF^{87} mesuré (test de bioaccumulation sur poisson) de 103 L/kg, indiquant un potentiel de bioaccumulation faible. Le test de bioaccumulation indique également que 90 % du malathion sont dépurés en moins de 3 jours.

⁸⁶ K_{oc} : coefficient de partage sol-solution par unité de masse de carbone organique.

⁸⁷ BCF : *BioConcentration Factor* (facteur de bioconcentration).

3.4.5.1.2. Ecotoxicité de la substance active

Le malathion montre une forte toxicité pour les organismes aquatiques, les invertébrés aquatiques étant les plus sensibles, avec une NOEC⁸⁸ à 0,21 µg/L (Tableau 13).

Tableau 13 : Toxicité aquatique du malathion [EFSA, 2009]

Substance	Espèce	Toxicité	Valeur
Poisson			
Malathion	<i>Cyprinodon . variegatus</i>	Aiguë	CL ₅₀ (96 h) = 0,040 mg/L
Malathion	<i>Lepomis . macrochirus</i>	Aiguë	CL ₅₀ (96 h) = 0,054 mg/L
Malathion	<i>Onchorhynchus mykiss</i>	Aiguë	CL ₅₀ (96 h) = 0,18 mg/L
Malathion	<i>Cyprinus . carpio</i>	Aiguë	CL ₅₀ (96 h) > 10 mg/L
Malathion	<i>Gasterosteus . aculeatus</i>	Aiguë	CL ₅₀ (96 h) = 21,7 µg/L
Malathion	<i>Pimaphales . promelas</i>	Aiguë	CL ₅₀ (96 h) > 7,98 mg/L
Malathion	<i>O. mykiss</i>	Chronique	NOEC = 21 µg/L
Invertébrés			
Malathion	<i>Daphnia . magna</i>	Aiguë	CE ₅₀ (48 h) = 0,21 µg/L
Malathion	<i>D. magna</i>	Chronique	NOEC (21 jours) = 0,06 µg/L
Algues			
Malathion	<i>Skeletonemma . capricornutum</i>	-	CE ₅₀ (72 h)= 13 mg/L

Des données additionnelles sur montré une toxicité aiguë élevée pour les espèces de batraciens suivantes⁸⁹ :

- *Bufo woodhousei fowler* : DL₅₀ = 0,42 mg/L ;
- *Pseudacris triseriata* : DL₅₀ = 0,20 mg/L.

Concernant la toxicité vis-à-vis des organismes du sol de la substance active malathion, les données disponibles démontrent une toxicité faible pour le ver de terre (Tableau 14).

Tableau 14 : Toxicité du malathion vis-à-vis des organismes du sol (ver de terre) [EFSA, 2009]

Substance	Espèce	Toxicité	Valeur
-----------	--------	----------	--------

⁸⁸ NOEC: No Observed Effect Concentration (concentration sans effet observé).

⁸⁹ Devillers, J. and Exbrayat, J.M. (1992). *Ecotoxicity of Chemicals to Amphibians*. Gordon and Breach Science Publishers, Reading, UK, p. 351.

Malathion	<i>E. foetida</i>	Aiguë	CL ₅₀ = 306 mg/kg poids sec
-----------	-------------------	-------	--

Concernant la toxicité vis-à-vis des abeilles de la substance active malathion, les données disponibles démontrent une toxicité très élevée (Tableau 15).

Tableau 15 : Toxicité du malathion vis-à-vis des abeilles [EFSA, 2009]

Substance	Espèce	Toxicité	Valeur
Malathion	<i>A. mellifera</i>	Contact	DL ₅₀ = 0,27 µg/abeille
Malathion	<i>A. mellifera</i>	Orale	DL ₅₀ = 0,38 µg/abeille

Concernant la toxicité vis-à-vis des oiseaux de la substance active malathion, les données disponibles démontrent une toxicité modérée (Tableau 16).

Tableau 16 : Toxicité du malathion vis-à-vis des oiseaux [EFSA, 2009]

Substance	Espèce	Toxicité	Valeur
Malathion	<i>Colinus virginianus</i>	Orale aiguë	DL ₅₀ = 359 mg/kg poids corporel
Malathion	<i>C. virginianus</i>	Alimentaire	DL ₅₀ = 554 mg/kg de nourriture
Malathion	<i>C. virginianus</i>	reproduction	NOEC = 110 mg/kg de nourriture
Malathion	<i>C. virginianus</i>	reproduction	NOEC = 300 mg/kg de nourriture
Malathion	<i>Anas platyrhynchos</i>	reproduction	NOEC = 1200 mg/kg de nourriture

La substance active malathion n'est pas considérée comme PBT (persistante, bioaccumulable et toxique).

3.4.5.2. Fénirothion

La synthèse sur les propriétés de danger vis-à-vis de l'environnement de la substance se base sur les conclusions de l'EFSA pour l'usage phytosanitaire de la substance fénirothion (2006).

L'évaluation de l'usage phytosanitaire (insecticide) considère des applications par pulvérisation en milieu extérieur, à raison de 750 g de fénirothion par hectare. Un risque très élevé pour les organismes aquatiques, pour les abeilles, les oiseaux, ainsi que les organismes du sol a été identifié.

3.4.5.2.1. Devenir et comportement de la substance active dans l'environnement

La substance active fénirothion est modérément soluble dans l'eau (19 mg/L à 20 °C). Elle est modérément hydrolysable. A pH 5, 7, et 9, sa DT₅₀ est respectivement de 195, 183, et 101 jours à 25 °C. L'étude disponible a permis d'identifier selon le pH testé deux

métabolites majeurs de la substance active, le desmethylfénitrothion (DM-FMT) à pH 5 et 7, et le 3-méthyl-4-nitrophenol (NMC) à pH 9.

La substance active fénitrothion est faiblement volatile (pression de vapeur = $1,57 \times 10^{-3}$ Pa à 25 °C).

La substance active fénitrothion n'est pas facilement biodégradable. Toutefois, sa DT_{50} dans le système eau-sédiment comprise entre 1,56 et 3,6 jours à 20 °C démontre une dégradation rapide.

Dans le sol, la DT_{50} de 2 jours à 20 °C indique que le fénitrothion n'est pas persistant. Les études disponibles ont permis d'identifier un métabolite majeur de la substance active dans le sol, le 3-méthyl-4-nitrophenol (NMC). La DT_{50} de ce métabolite dans le sol est de 3,1 jours à 20 °C.

La substance active fénitrothion ainsi que le métabolite majeur NMC présente une affinité modérée pour la matière organique. Le coefficient d'adsorption moyen (K_{oc}) du fénitrothion et du NMC atteint respectivement 322 et 285 L/kg, qui se traduit par une mobilité modérée dans le sol.

La substance active fénitrothion possède un log de K_{ow} de 3,3, ainsi qu'un BCF mesuré (test de bioaccumulation sur poisson) de 29 L/kg, indiquant un potentiel de bioaccumulation faible. Le test de bioaccumulation indique également que 90 % du fénitrothion sont dépurés en moins de 7 jours.

3.4.5.2.2. Ecotoxicité de la substance active

Le fénitrothion montre une forte toxicité pour les organismes aquatiques, les invertébrés aquatiques étant les plus sensibles, avec une NOEC à 0,087 µg/L (Tableau 17).

Tableau 17 : Toxicité aquatique du fénitrothion et du 3-méthyl-4-nitrophenol (NMC) [EFSA, 2006]

Substance	Espèce	Toxicité	Valeur
Poisson			
Fénitrothion	<i>O. mykiss</i>	Aiguë	CL ₅₀ (96 h) = 1,3 mg/L
Fénitrothion	<i>O. mykiss</i>	Chronique	NOEC (21 jours) = 0,088 mg/L
Invertébrés			
Fénitrothion	<i>D. magna</i>	Aiguë	CE ₅₀ (48 h) = 0,0086 mg/L
Fénitrothion	<i>D. magna</i>	Chronique	NOEC (21 jours) = 0,087 µg/L
NMC	<i>D. magna</i>	Aiguë	CE ₅₀ (48 h) = 18 mg/L
Algues			
Fénitrothion	<i>S. capricornutum</i>	-	CE ₅₀ (72 h) = 1,2 mg/L

Des données additionnelles sur montré une toxicité aiguë élevée pour l'espèce de batracien *Microhyla ornata* avec une DL₅₀ comprise entre 1,14 et 3,21 mg/L selon l'âge des organismes⁸⁹.

Concernant la toxicité vis-à-vis des organismes du sol de la substance active fénitrothion et de ses métabolites majeurs, les données disponibles démontrent une toxicité faible pour le ver de terre (Tableau 18).

Tableau 18 : Toxicité du fénitrothion et du 3-méthyl-4-nitrophenol (NMC) vis-à-vis des organismes du sol (ver de terre) [EFSA, 2006]

Substance	Espèce	Toxicité	Valeur
Fénitrothion	<i>E. foetida</i>	Aiguë	CL ₅₀ = 231 mg/kg poids sec
NMC	<i>E. foetida</i>	Aiguë	CL ₅₀ = 35 mg/kg poids sec

Une étude "higher tier" sur arthropodes non-cibles a démontré qu'une dose d'application de 750g/ha entraînait plus de 50 % de mortalité chez l'espèce *Aphidius rhopalosiphi*.

Concernant la toxicité vis-à-vis des abeilles de la substance active fénitrothion, les données disponibles démontrent une toxicité très élevée. Aucune donnée n'est disponible sur la toxicité du NMC vis-à-vis des abeilles (Tableau 19).

Tableau 19 : Toxicité du fénitrothion vis-à-vis des abeilles [EFSA, 2006]

Substance	Espèce	Toxicité	Valeur
Fénitrothion	<i>A. mellifera</i>	Contact	DL ₅₀ = 0,16 µg/abeille
Fénitrothion	<i>A. mellifera</i>	Orale	DL ₅₀ = 0,20 µg/abeille

Concernant la toxicité vis-à-vis des oiseaux de la substance active fénitrothion, les données disponibles démontrent une toxicité modérée. Aucune donnée n'est disponible sur la toxicité du NMC vis-à-vis des oiseaux (Tableau 20).

Tableau 20 : Toxicité du fénitrothion vis-à-vis des oiseaux [EFSA, 2006]

Substance	Espèce	Toxicité	Valeur
Fénitrothion	<i>A. platyrhynchos</i>	Orale aiguë	DL ₅₀ > 244 mg/kg poids corporel
Fénitrothion	<i>C. virginarius</i>	Orale aiguë	DL₅₀ = 23 mg/kg poids corporel
Fénitrothion	<i>A. platyrhynchos</i>	Alimentaire	CL ₅₀ = 1150 ppm
Fénitrothion	<i>C. virginarius</i>	Alimentaire	CL₅₀ = 126 ppm
Fénitrothion	<i>A. platyrhynchos</i>	Reproduction	NOEC = 51 ppm
Fénitrothion	<i>C. virginarius</i>	Reproduction	NOEC = 20 ppm

La substance active fénitrothion n'est pas considérée comme PBT (persistante, bioaccumulable et toxique).

3.4.5.3. Deltaméthrine

La synthèse sur les propriétés de danger vis-à-vis de l'environnement de la deltaméthrine se base sur le dossier d'approbation de la substance active en tant que biocide pour des usages insecticides (TP18)⁹⁰.

3.4.5.3.1. Devenir et comportement de la substance active dans l'environnement

La deltaméthrine n'est pas soluble dans l'eau (< 5 µg/L), à pH environnemental.

La deltaméthrine est stable à l'hydrolyse aux pH inférieurs à 8. Toutefois, en pH alcalin, la substance active s'hydrolyse avec une demi-vie (DT₅₀) de 2,5 jours à pH 9 et à 12 °C.

La deltaméthrine est faiblement volatile (pression de vapeur de 1,24 x 10⁻⁸ Pa à 25 °C).

La deltaméthrine n'est pas facilement biodégradable. Sa DT₅₀ dans le système eau-sédiment comprise entre 85 jours et 267 jours (à 12 °C) variant selon la texture du sédiment.

Dans le sol, la DT₅₀ moyenne de la deltaméthrine est de 48 jours à 12 °C. Les études disponibles dans le CAR ont permis d'identifier un métabolite majeur de la substance active dans le sol : Br₂CA. La DT₅₀ moyenne de ce métabolite dans le sol est de 5,6 jours. La deltaméthrine présente une très forte affinité pour la matière organique qui se traduit par sa rétention dans le sol et son adsorption élevée sur les particules en suspension dans l'eau. Le coefficient d'adsorption moyen (K_{oc}) de cette substance atteint 408 250 L/kg. Le K_{oc} moyen du métabolite Br₂CA est de 25,6 L/kg indiquant une forte mobilité dans le sol.

Une étude de bioaccumulation chez le poisson révèle un BCF poisson de 1400. Toutefois, la demi-vie biologique de la substance dans l'organisme est de 4,3 jours. La substance n'est pas considérée comme bioaccumulable.

3.4.5.3.2. Ecotoxicité de la substance

La deltaméthrine montre une très forte toxicité pour les organismes aquatiques. Les invertébrés aquatiques sont les plus sensibles à la substance active deltaméthrine, avec une NOEC à 0,0035 µg/L (Tableau 21).

Tableau 21 : Toxicité aquatique de la deltaméthrine [CAR, 2011]

Substance	Espèce	Toxicité	Valeur
Poisson			
Deltaméthrine	<i>O. mykiss</i>	Aiguë	CL ₅₀ (96 h) = 0,26 µg/L
Deltaméthrine	<i>P. promelas</i>	Chronique	NOEC (21 jours) = 0,017 µg/L
Invertébrés			
Deltaméthrine	<i>G. fasciatus</i>	Aiguë	CL ₅₀ (48 h) = 0,0003 µg/L
Deltaméthrine	<i>D. magna</i>	Aiguë	CE ₅₀ (48 h) = 0,0041 µg/L
Deltaméthrine	<i>C. riparius</i>	Chronique	NOEC (21 jours) = 0,0035 µg/L

⁹⁰ Competent Authority Report (CAR) of Deltamethrin – product type 18 (insecticides). June 2011.

Algues			
Deltaméthrine	<i>C. vulgaris</i>	-	CE ₅₀ (72 h) > 0,47 mg/L

Concernant la toxicité vis-à-vis des organismes du sol de la substance active deltaméthrine, les données disponibles démontrent une toxicité faible pour les organismes du sol (Tableau 22). Le métabolite Br₂CA est toxique pour les organismes du sol.

Tableau 22 : Toxicité de la deltaméthrine vis-à-vis des organismes du sol [EFSA, 2009]

Substance	Espèce	Toxicité	Valeur
Deltaméthrine	<i>E. foetida</i>	Aiguë	CL ₅₀ > 1290 mg/kg poids sec
Deltaméthrine	<i>H. aculeifer</i>	Chronique	NOEC > 1000 mg/kg poids sec
Br ₂ CA	<i>H. aculeifer</i>	Chronique	NOEC = 10 mg/kg poids sec

Concernant la toxicité vis-à-vis des abeilles, aucune donnée n'est disponible dans le CAR. Des données additionnelles présentes dans le DAR démontrent une toxicité aiguë très élevée de la deltaméthrine vis-à-vis des abeilles⁹¹ :

- Par voie orale : DL₅₀ = 280 ng/abeille ;
- Par contact : DL₅₀ = 10 ng/abeille.

Concernant la toxicité vis-à-vis des oiseaux de la substance active deltaméthrine, les données disponibles démontrent une toxicité très faible (Tableau 23).

Tableau 23 : Toxicité de la deltaméthrine vis-à-vis des oiseaux [EFSA, 2009]

Substance	Espèce	Toxicité	Valeur
Deltaméthrine	<i>C. virginarius</i>	Orale aiguë	DL ₅₀ > 2250 mg/kg poids corporel
Deltaméthrine	<i>C. virginarius</i>	Alimentaire	CL ₅₀ > 5620 ppm

La substance active deltaméthrine n'est pas considérée comme PBT (persistante, bioaccumulable et toxique).

3.4.5.4. PBO

La synthèse sur les propriétés de danger vis-à-vis de l'environnement de la substance se base sur un rapport de l'EPA (2006). Le PBO est inscrit au plan d'action roulant (CoRAP) de l'ECHA, et fera en 2014 l'objet d'une évaluation par la Suède. Les préoccupations qui ont motivé son inscription au CoRAP sont une suspicion de perturbation endocrinienne, et/ou de caractère PBT.

⁹¹ EEC (2002). Review report for the active substance deltamethrin. Finalised in the Standing Committee on the Food Chain and Animal Health at its meeting on 18 October 2002 in view of the inclusion of deltamethrin in Annex I of Directive 91/414/EEC, 6504/VI/99-final.

3.4.5.4.1. Devenir et comportement de la substance dans l'environnement [EPA, 2006]

Le PBO se dégrade rapidement dans l'environnement par photolyse dans l'eau, et est métabolisé par les micro-organismes du sol. D'autres voies testées de dégradation, telles que l'hydrolyse, la dégradation en phase aqueuse aérobie et anaérobie, sont très lentes. La demi-vie atmosphérique estimée du PBO est de 3,4 heures, en fonction de la vitesse de réaction estimée avec les radicaux hydroxyles. Le PBO est modérément mobile dans les systèmes sol - eau ($K_{oc} = 399-830$ L/kg). Peu de volatilisation à partir du sol ou de l'eau est prévu.

Les principaux produits de dégradation sont le PBO-alcool, le PBO -aldéhyde, et le PBO-acide. Ils sont censés être plus solubles dans l'eau que le parent et donc plus mobiles dans les systèmes sol - eau.

3.4.5.4.2. Ecotoxicité de la substance

Le PBO montre une forte toxicité pour les organismes aquatiques. Les invertébrés aquatiques sont les plus sensibles, avec une NOEC à 0,03 µg/L (Tableau 24).

Tableau 24 : Toxicité aquatique du PBO [EPA, 2006]

Substance	Espèce	Toxicité	Valeur
Poisson			
PBO	<i>O. mykiss</i>	Aiguë	CL ₅₀ = 1,9 mg/L
PBO	<i>P. promelas</i>	Chronique	NOEC = 0,04 mg/L
Invertébrés			
PBO	<i>D. magna</i>	Aiguë	CL ₅₀ = 0,51 mg/L
PBO	<i>D. magna</i>	Chronique	NOEC = 0,03 mg/L
Amphibiens			
PBO	<i>P. triseriata</i>	Aiguë	CL ₅₀ = 0,210 mg/L

Des données additionnelles sur montre une toxicité aiguë élevée pour l'espèce de batracien *Pseudacris triseriata* avec une DL₅₀ de 0,210 mg/L⁸⁹.

Aucune donnée sur la toxicité du PBO vis-à-vis des organismes du sol n'est mentionnée dans le rapport de l'EPA (2006).

Concernant la toxicité vis-à-vis des abeilles de la substance active PBO, les données disponibles démontrent une absence de toxicité aux concentrations testées (Tableau 25).

Tableau 25 : Toxicité du malathion vis-à-vis des abeilles [EFSA, 2009]

Substance	Espèce	Toxicité	Valeur
PBO	<i>A. mellifera</i>	Contact	DL ₅₀ > 25 µg/abeille

Concernant la toxicité vis-à-vis des oiseaux de la substance active PBO, les données disponibles démontrent une très faible toxicité (Tableau 26).

Tableau 26 : Toxicité du PBO vis-à-vis des oiseaux [EPA, 2006]

Substance	Espèce	Toxicité	Valeur
PBO	<i>C. virginarius</i>	Orale aiguë	DL ₅₀ > 2250 mg/kg poids corporel
PBO	<i>C. virginarius</i>	Alimentaire	CL ₅₀ > 5620 ppm
PBO	<i>A. Platyrhynchos</i>	Reproduction	NOEC = 300 ppm

3.4.5.5. Conclusions et mesures de gestion des risques pour l'environnement associées à l'utilisation des différentes substances

Au regard des données disponibles, le malathion et le fénitrothion ont un comportement similaire dans l'environnement avec une faible persistance dans les différents compartiments environnementaux et la formation de métabolites non préoccupants. Ces 2 substances présentent une toxicité très élevée pour les organismes aquatiques (en particulier les invertébrés), les oiseaux ainsi que les abeilles et autres insectes non-cibles.

Leur utilisation dans le cadre de la LAV nécessiterait la mise en place de mesures spécifiques visant à limiter très fortement l'exposition de ces organismes, détaillées ci-dessous.

En cas d'utilisation à grande échelle de produits à base de malathion ou de fénitrothion, un suivi post-application doit être envisagé pour évaluer l'impact à moyen et long terme sur l'écosystème.

Concernant la substance deltaméthrine, son comportement dans l'environnement indique une persistance plus importante que les 2 substances précédentes dans le système eau/sédiment et dans le sol. Elle montre également une toxicité plus élevée pour les organismes aquatiques, et les organismes terrestre non-cibles, ainsi qu'un potentiel de bioaccumulation qui laisse présager des effets long terme le long de la chaîne alimentaire.

Peu de données sont disponibles pour la substance PBO et pour le mélange deltaméthrine et PBO. Le PBO fait l'objet d'une évaluation pour l'identification du caractère PBT ainsi d'un risque potentiel de perturbation endocrinienne.

A minima, les mesures de gestions des risques pour les opérateurs et la population générale présentées dans le guide de l'OMS¹⁷ doivent être appliquées pour les applications spatiales d'insecticides dans le cadre de la LAV. Ces mesures portent à la fois sur les EPI et matériels à utiliser par les opérateurs mais aussi sur l'organisation des traitements et l'information des populations.

Recommandations et mesures de gestion supplémentaires en cas d'autorisation d'utilisation du malathion ou du fénitrothion, afin de limiter l'exposition des organismes aquatiques et terrestres

- Limiter la dérive lors de la pulvérisation.

- Eviter tout rejet vers la station d'épuration (STEP).
- Ne pas traiter par temps de vent (> 15km/h).
- Ne pas traiter près des cours d'eau.
- Traiter en dehors des périodes d'activité des abeilles, tôt le matin ou tard le soir.
- Ne pas traiter à proximité des ruchers.
- En cas d'utilisation à grande échelle de produits à base de malathion ou de fénitrothion, un suivi post-application doit être mis en place pour mesurer l'impact sur les organismes non-cibles (abeilles, arthropodes...).

4. CONCLUSIONS ET RECOMMANDATIONS DE L'AGENCE

En se fondant sur l'ensemble des éléments dont elle a eu connaissance, l'Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail estime que :

Les produits disponibles et efficaces à ce jour pour la lutte anti-vectorielle en Guyane sont à base des substances actives suivantes : la deltaméthrine seule, la deltaméthrine en association avec le PBO, le fénitrothion et le malathion. Il n'existe pas *a priori* de produits à base d'autres substances actives, immédiatement disponibles sur le marché, ayant démontré une efficacité pour un usage en LAV. La deltaméthrine et le PBO sont autorisés pour des usages biocides tels que la LAV (le PBO étant autorisé par défaut jusqu'à la conclusion de l'évaluation communautaire du dossier biocide), le fénitrothion et le malathion ne sont pas autorisés.

Conclusion sur l'efficacité des substances actives identifiées

Des niveaux de résistance très élevés des populations de moustiques *Aedes aegypti* à la deltaméthrine sont observés sur tout le territoire guyanais. La deltaméthrine seule n'est plus efficace pour lutter contre *Ae. aegypti* en Guyane en pulvérisation en extérieur. **La deltaméthrine reste néanmoins efficace pour des usages en brumisation spatiale intra-domiciliaire**, du fait du confinement des moustiques et des doses d'exposition des moustiques réelles plus importantes.

Les populations d'*Ae. aegypti* de la Guyane sont pour la plupart résistantes au fénitrothion, mais à des niveaux moindres que pour la deltaméthrine. Des essais semi-opérationnels ont montré que la substance conservait une certaine efficacité sur le terrain. **Le fénitrothion peut donc être considéré comme un substitut intéressant du point de vue de l'efficacité** pour les zones pour lesquels la deltaméthrine n'est plus efficace.

Le manque de données récentes sur l'efficacité du malathion ou de la deltaméthrine associée au PBO ne permet pas de se prononcer sur l'efficacité de ces substances sur les populations d'*Ae. aegypti* en Guyane. D'autre part, la résistance au fénitrothion n'engendre pas nécessairement de résistance au malathion, les mécanismes de résistance étant différents. Il est possible que le PBO permette d'améliorer l'efficacité de la deltaméthrine seule. Aussi, les données d'efficacité concernant le malathion et l'association deltaméthrine – PBO sont trop parcellaires pour conclure quant à l'intérêt de leur utilisation opérationnelle. **Il est par conséquent urgent de réaliser des tests de résistance (bioessais)**, en particulier sur des populations d'*Aedes aegypti* des principales communes du littoral. Réalisés rapidement, ces bioessais permettraient, à

court terme, d'évaluer l'intérêt du recours à ces substances pour éventuellement réorienter les efforts de lutte anti-vectorielle.

Enfin, il peut être utile de rappeler que le recours aux substances adulticides n'est qu'un des outils de la lutte antivectorielle et d'insister sur l'importance des autres actions qui contribuent à diminuer la densité des populations de vecteurs : lutte mécanique, intensification de l'usage des larvicides (*Bti* en particulier), mobilisation communautaire et promotion des mesures de protection personnelle antivectorielle (répulsifs, adaptation de l'habitat).

Conclusion sur les effets toxicologiques des substances actives et des risques pour la santé humaine

Le malathion et le fénitrothion présentent des profils de toxicité similaires, avec une inhibition de l'acétylcholinestérase comme effet commun. Ces deux substances sont des sensibilisants cutanés. La deltaméthrine est particulièrement associée à des effets hépatiques et neurotoxiques. **Parmi ces trois substances, le malathion présente un profil toxicologique plus favorable** avec les valeurs toxicologiques de référence les plus élevées (AOEL 2,3 fois plus élevée que celle du fénitrothion et 4 fois plus élevée que celle de la deltaméthrine). Le PBO, considéré comme un synergiste, est commercialisé exclusivement en association avec des substances actives insecticides, telle que la deltaméthrine. Etant en cours d'évaluation, les données permettant de statuer sur le profil de toxicité du PBO restent parcellaires. Enfin, il existe très peu de données sur l'association deltaméthrine / PBO mais des publications suggèreraient une toxicité accrue de ce mélange comparé aux substances seules. Par conséquent, des données supplémentaires sur l'association deltaméthrine / PBO seraient nécessaires pour conclure sur la toxicité de ce mélange.

Au regard du manque d'information sur les expositions au malathion et au fénitrothion lors d'application par nébulisation à froid sur véhicule et par atomiseurs à dos ainsi que des résultats des évaluations réalisées dans le cadre de la réglementation des produits et substances phytopharmaceutiques, du rapport de l'Afssset (2007) et des compléments apportés par l'Anses, **les risques ne peuvent pas être exclus pour les opérateurs malgré le port d'EPI, ni pour les résidents**. L'utilisation de ces substances en intérieur doit être écartée. **Dans le cas de leur utilisation en extérieur, des mesures organisationnelles et techniques (telles que l'évacuation ou le confinement des personnes à l'intérieur des habitations pendant le traitement) sont nécessaires pour limiter au maximum les expositions de la population.**

Au vu des conditions locales de température et d'humidité, le port d'EPI (gants, combinaison et masque) peut être difficile à supporter pour les opérateurs mais reste absolument obligatoire. Les durées d'application doivent donc être limitées et les traitements doivent être réalisés à des horaires où les conditions de température sont plus supportables.

En ce qui concerne le risque alimentaire, deux voies de contamination des aliments suite au traitement de LAV en extérieur (sur ou à l'abord de cultures ou d'étals de denrées alimentaires) et à l'intérieur des habitations (exposition des ustensiles de cuisine, plan de travail et aliments en présence) ont été identifiées. Sous réserve de disposer de mesures de gestion suffisamment efficaces permettant d'éviter toute contamination des aliments, l'évaluation du risque alimentaire n'est pas en faveur d'une utilisation du malathion et

fénitrothion. Concernant l'association de deltaméthrine et du PBO, il faut souligner que les LMR associées aux usages actuellement autorisés sont le reflet des Bonnes Pratiques Agricoles. Ainsi, à moins de disposer de mesures de gestion suffisamment efficaces permettant d'éviter toute contamination des aliments, toute utilisation de substances additionnelle aux usages agricoles est susceptible d'entraîner des dépassements de ces LMR. Des mesures renforcées de surveillance et de contrôle seraient donc à mettre en œuvre à la suite d'un traitement en LAV avec ces substances pour vérifier le respect des LMR en vigueur.

Conclusion sur les effets écotoxicologiques des substances actives et des risques pour l'environnement

Les trois substances insecticides présentent une toxicité élevée pour les organismes aquatiques et terrestres non-cibles. Le malathion et le fénitrothion ont un comportement similaire dans l'environnement avec une faible persistance dans les différents compartiments environnementaux et la formation de métabolites non préoccupants. Ils ont une toxicité élevée pour les oiseaux ainsi que pour les abeilles. La deltaméthrine, présente une persistance plus importante dans le système eau/sédiment et dans le sol. La deltaméthrine a également un potentiel de bioaccumulation qui laisse présager des effets long terme le long de la chaîne alimentaire.

L'utilisation de produits à base de malathion ou de fénitrothion dans le cadre de la LAV nécessiterait la mise en place de mesures spécifiques visant à limiter l'exposition de ces organismes. En cas d'utilisation à grande échelle de produits à base de malathion ou de fénitrothion, un suivi post-application sera nécessaire pour s'assurer de l'impact sur les organismes non-cibles (abeilles, arthropodes...).

Au regard des données disponibles aujourd'hui, **il n'est pas possible d'évaluer les risques pour l'environnement liés à l'utilisation du PBO en association avec la deltaméthrine.**

Comme souligné à l'issue de la saisine de l'Afssset sur la LAV en contexte d'épidémie de chikungunya sur l'île de la Réunion »⁷¹, l'amélioration des évaluations des expositions lors des traitements de LAV est nécessaire. A noter également que certaines substances actives sont utilisées en LAV dans d'autres pays (par exemple, le malathion au Canada⁷²). Des modèles d'exposition adaptés à la LAV dans des zones tropicales et métropolitaines doivent être développés et/ou améliorés.

Recommandations et mesures de gestion supplémentaires en cas d'autorisation d'utilisation du malathion ou du fénitrothion

A minima, les mesures de gestion des risques pour les opérateurs, la population générale et l'environnement ainsi que pour éviter le développement de résistance, présentées dans le guide de l'OMS sur la pulvérisation spatiale d'insecticides en contexte de LAV¹⁷ doivent être appliquées. Ces mesures portent à la fois sur les EPI et matériels à utiliser par les opérateurs, mais également sur l'organisation des traitements et l'information des populations. Ces mesures sont listées à l'Annexe 1.

En plus de ces recommandations générales, l'Anses préconise les mesures de gestion spécifiques suivantes dans le cas d'un usage essentiel du fénitrothion ou du malathion autorisé par dérogation :

- Des tests de résistance (bioessais) au malathion et/ou au fénitrothion doivent être réalisés, en particulier sur des populations d'*Aedes aegypti* des principales communes du littoral.
- Mettre en place une surveillance du développement de résistance.
- Adopter des méthodes de gestion intégrée telle que la combinaison de méthodes de lutte chimique physique et autres mesures d'hygiène publique.
- Une surveillance particulière de la santé des opérateurs doit être mise en place.
- Des mesures doivent être prises pour éviter l'exposition des populations lors des traitements (telles que des mesures d'évacuation ou de confinement).
- Selon le protocole d'application, une surveillance de la population générale doit être envisagée en cas d'exposition.
- Ne pas traiter en présence de denrées alimentaires ni aux abords des marchés.
- Eviter toute contamination des surfaces et ustensiles potentiellement en contact avec les denrées alimentaires.
- Le cas échéant, renforcer les mesures de surveillance et de contrôle des denrées potentiellement contaminées à la suite du traitement de LAV afin de veiller au respect des LMRs actuellement en vigueur.
- Limiter la dérive lors de la pulvérisation.
- Eviter tout rejet vers la STEP.
- Ne pas traiter par temps de vent (> 15km/h).
- Ne pas traiter près des cours d'eau.
- Traiter en dehors des périodes d'activité des abeilles, tôt le matin ou tard le soir.
- Ne pas traiter à proximité des ruchers.
- En cas d'utilisation à grande échelle de produits à base de malathion ou de fénitrothion, un suivi post-application doit être mis en place pour mesurer l'impact sur les organismes non-cibles (abeilles, arthropodes...).
- Des modèles d'exposition adaptés à la LAV dans des zones tropicales doivent être développés.

Marc MORTUREUX

MOTS-CLES

Lutte anti-vectorielle, *Aedes aegypti*, malathion, fénitrothion, deltaméthrine, pipéronyl butoxyde.

ANNEXES

Annexe 1. Recommandations de l'OMS pour la pulvérisation spatiale en contexte de LAV

Mesures générales pour limiter l'exposition de l'opérateur

- Toutes les personnes réalisant des traitements par pulvérisation spatiale doivent porter des gants de protection, des combinaisons et des masques pendant les étapes de chargement, de préparation du liquide à pulvériser et de préparation de l'appareil de pulvérisation.
- Les gouttelettes générées étant suffisamment petites pour être inhalées, un équipement de protection respiratoire doit être fourni aux opérateurs et être porté. Le filtre doit être changé périodiquement selon les instructions du fabricant.
- Une protection auditive doit être portée en cas d'utilisation d'équipement motorisé.
- Les équipements doivent être munis de protections pour éviter à l'opérateur tout contact avec des surfaces brûlantes.

Mesures générales pour le stockage et l'élimination

- Tous les insecticides utilisés pour des traitements de surface doivent être stockés dans une zone sécurisée, selon les instructions indiquées sur la notice par le fabricant.
- Les insecticides non utilisés et dilués ne doivent pas être laissés dans la machine après traitement ni conservés.
- Les conteneurs vides et les excédents d'insecticides doivent être éliminés en accord avec les dispositions et réglementations nationales.
- Les conteneurs vides doivent être rendus inutilisables avant élimination.

Mesures préconisées pour les traitements en intérieur

- Couper l'électricité au niveau de l'interrupteur principal.
- Eteindre les équipements de chauffage et de cuisson, incluant les veilleuses, et les laisser refroidir avant de commencer le traitement.
- Le risque d'incendie est minimisé par l'utilisation de produits dilués dans l'eau.
- Protéger tous les conteneurs d'eau et les aliments.
- Couvrir les aquariums ou retirer les poissons.
- S'assurer que tous les occupants et animaux sont hors de l'habitation durant le traitement et restent dehors pendant 30 minutes après le traitement. S'assurer que le bâtiment est bien ventilé avant la ré-entrée.
- Fermer toutes les portes et fenêtres avant pulvérisation et les maintenir fermées pendant 30 minutes après pulvérisation pour assurer une efficacité maximale.
- Les opérateurs doivent effectuer la pulvérisation vers l'arrière et en s'écartant du nuage pour minimiser leur exposition.
- Pour les petites maisons de plain-pied, le produit peut être pulvérisé depuis la porte d'entrée ou à travers une fenêtre ouverte sans avoir besoin d'entrer dans toutes les pièces, à condition qu'une dispersion adéquate de gouttelettes d'insecticide soit réalisée.

- Pour les grands bâtiments de plain-pied, il peut être nécessaire d'appliquer le produit pièce par pièce, en commençant par le fond du bâtiment et en travaillant en direction de l'avant du bâtiment.
- Pour les bâtiments à plusieurs étages, la pulvérisation doit être réalisée à partir de l'étage supérieur en direction du rez-de-chaussée, et depuis le fond vers l'avant du bâtiment. Cela permet à l'opérateur de conserver une bonne visibilité à tout moment.
- Le débit de l'appareil doit être vérifié de manière à ce que le temps moyen requis pour pulvériser chaque logement soit connu et que les opérateurs en soient informés.

Mesures pour les traitements en extérieur

- Le trajet suivi lors du traitement doit être planifié avant toute opération de nébulisation en extérieur, qui peut requérir une combinaison de véhicules et d'équipements portés ou à dos dans les zones d'accès difficile ou limité pour les véhicules.
- La pulvérisation ne doit pas être réalisée lors d'épisodes de pluie, lorsque le vent dépasse 15 km/h, ou en pleine chaleur en journée.
- Les portes et les fenêtres des habitations doivent être maintenues ouvertes pour permettre la pénétration du nuage de produit et améliorer l'efficacité du traitement⁹².
- Pour les appareils montés sur véhicules, dans les zones où les routes sont étroites et les maisons sont proches du bord des routes, le nébulisateur doit être dirigé vers l'arrière du véhicule. Dans les zones où les routes sont larges et les bâtiments sont loin du bord des routes, le véhicule doit être conduit près du bord des routes et le nébulisateur doit être dirigé sous le vent en formant un angle par rapport à la route, plutôt que directement vers l'arrière du véhicule.
- La buse des nébulisateurs à froid montés sur véhicule peut être dirigée vers le haut avec un angle quand des barrières entravent le déplacement du flux d'air, comme par exemple des murs d'enceinte ou des clôtures ; pour les nébulisateurs thermiques montés sur véhicules, la buse doit être dirigée horizontalement.
- La distance entre les passages successifs en agglomération dépendra fortement de la disposition des routes. Un espacement de 50 mètres est généralement recommandé, le véhicule se déplaçant contre le vent de manière à ce que le brouillard soit entraîné loin du véhicule et des opérateurs.
- Dans la mesure du possible, la vitesse prédéterminée du véhicule doit être maintenue et le pulvérisateur doit être éteint quand le véhicule stationne.
- Le côté sous le vent de la zone pulvérisée doit être traité en premier, en travaillant systématiquement dans le sens contraire de la direction du vent.
- Pour éviter de devoir traverser le nuage de produit, les impasses doivent être traitées uniquement lors du trajet retour.
- Essayer d'éviter de pulvériser les massifs d'arbustes et les zones fleuries chères, sauf en cas d'utilisation d'un produit à base d'eau ou dilué dans l'eau.

⁹² En cas d'utilisation en extérieur de produits à base de fénitrothion ou de malathion, pour lequel l'Anses recommande le confinement des personnes, cette mesure de gestion ne devra pas être appliquée.

Annexe 2. Bibliographie

- Abdallah F.B., Slima A.B., Dammak I., Keskes-Ammar L. and Mallek Z. 2010. *Comparative effects of dimethoate and deltamethrin on reproductive system in male mice*. *Andrologia*. 2010 Jun;42(3):182-6.
- Afssa (Agence française de sécurité sanitaire des aliments). 2010. Avis de l'Agence française de sécurité sanitaire des aliments relatif à une demande d'extension d'usage majeur de la préparation K OBIOL CE 25PB à base de deltaméthrine et de pipéronyl butoxyde, de la société Bayer Environmental Science S.A.S. Avis de l'Afssa du 14 mai 2010.
- Afsset (Agence française de sécurité sanitaire de l'environnement et du travail). 2007. Evaluation comparée des risques et de l'efficacité des produits de lutte antivectorielle adulticide dans le cadre de la lutte contre l'épidémie de chikungunya. Avis de l'Afsset du 15 Octobre 2007, synthèse bibliographique de l'Institut de recherche pour le développement, Rapport du Bureau d'évaluation des risques des produits et agents chimiques et Rapports du Consultancy for Environmental and Human Toxicology and Risk Assessment (saisine Afsset n°2006/002).
- ARS (Agence Régionale de la Santé) de Guyane. 2010. Programme de surveillance, d'alerte et de gestion des épidémies (PSAGE dengue) en Guyane, octobre 2010.
- Andrade A.J., Araújo S., Santana G.M., Ohi M. and Dalsenter P.R. 2002. *Screening for in vivo (anti)estrogenic and (anti)androgenic activities of technical and formulated deltamethrin*. *Regul Toxicol Pharmacol*. 2002 Jun;35(3):379-82.
- Anses (Agence nationale de la sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail). 2007. Etude Individuelle Nationale des Consommations Alimentaires (INCA). <http://www.anses.fr/fr/glossaire/1205>.
- Anses. 2011. Recherche d'insecticides potentiellement utilisables en lutte antivectorielle. Avis de l'Anses du 29 novembre 2011 et rapport d'expertise collective (saisine n° 2009-SA-0338).
- Anses. 2013. Hiérarchisation des insecticides potentiellement utilisables en lutte anti-vectorielle (LAV). Avis de l'Anses du 4 janvier 2013 et rapport d'expertise collective (saisine n° 2012-SA-0028).
- Anses. 2013. Demande d'avis pour la fixation de limites maximales de résidus (LMR) concernant le butoxyde de pipéronyle sur les végétaux. Avis de l'Anses du 12 juillet 2013 (saisine n° 2012-SA-0049).
- Anses. 2013. Actualisation des informations sur les substances deltaméthrine et *Bacillus Thuringiensis israelensis* utilisées dans le cadre de la lutte anti-vectorielle. Note de l'Anses (saisine n° 2012-SA-0029).
- Ben Slima A., Ben Abdallah F., Keskes-Ammar L., Mallek Z., El Feki A. and Gdoura R. 2012. *Embryonic exposure to dimethoate and/or deltamethrin impairs sexual development and programs reproductive success in adult male offspring mice*. *Andrologia*. 2012 May;44 Suppl 1:661-6.
- Bingham G., Strode C., Tran L., Khoa P.T., and Jamet H.P. 2011. *Can piperonyl butoxide enhance the efficacy of pyrethroids against pyrethroid-resistant Aedes aegypti?* *Trop Med Int Health* 16:492-500.
- Birkhøj M., Nellemann C., Jarfelt K., Jacobsen H., Andersen H.R., Dalgaard M. and Vinggaard A.M. 2004. *The combined antiandrogenic effects of five commonly used pesticides*. *Toxicol Appl Pharmacol*. 2004 Nov 15;201(1):10-20.
- CoRAP (Community Rolling Action Plan). List of substances. <http://echa.europa.eu/information-on-chemicals/evaluation/community-rolling-action-plan/corap-table/-/substance/1611/search/51-03-6/term>.
- CNEV (Centre National d'Expertise sur les Vecteurs des maladies humaines et animales). 2014. Utilisation des insecticides et gestion de la résistance. 71 pp.
- Choudhary, N., Goyal, R. and Joshi, SC. 2008. Effect of malathion on reproductive system of male rats. *J Environ Biol*. 2008 Mar; 29(2):259-62.
- ECHA (Agence européenne des produits chimiques). 2013. *Justification for the selection of a candidate CoRAP substance*. <http://echa.europa.eu/documents/10162/b2880176-1a4c-4616-bca2-d54998863388>.
- EEC. 2002. *Review report for the active substance deltamethrin. Finalised in the Standing Committee on the Food Chain and Animal Health at its meeting on 18 October 2002 in view of the inclusion of deltamethrin in Annex I of Directive 91/414/EEC, 6504/VI/99-final*.
- EFSA (Autorité européenne de sécurité des aliments). 2006. *Conclusion regarding the peer review of the pesticides risk assessment of the active substance fenitrothion*. EFSA scientific report 59, p.1-80.
- EFSA. 2009. *Conclusion regarding the peer review of the pesticides risk assessment of the active substance malathion*. EFSA scientific report 333, p.1-118.
- Conseil Général de la Guyane, Direction de la Démoustication et des Actions Sociales. 2013. Bilan d'activités – Année 2012.
- Devillers J. and Exbrayat J.M. 1992. *Ecotoxicity of Chemicals to Amphibians*. Gordon and Breach Science Publishers, Reading, UK, p. 351.
- Du G., Shen O., Sun H., Fei J., Lu C., Song L., Xia Y., Wang S. and Wang X. 2010. *Assessing hormone receptor activities of pyrethroid insecticides and their metabolites in reporter gene assays*. *Toxicol Sci*. 2010 Jul;116(1):58-66.

- Dusfour I., Thalmensy V., Gaborit P., Issaly J., Carinci R. and Girod R. 2011. *Multiple insecticide resistance in Aedes aegypti (Diptera : Culicidae) populations compromises the effectiveness of dengue vector control in French Guiana*. Mem inst Oswaldo Cruz, Rio de Janeiro, Vol.106(3) :346-352.
- DRAWG (*Dietary Risk Assessment Working Group*). « *Guidance on estimating transfer of biocidal active substance into foods* ».
- FAO (Organisation des Nations unies pour l'alimentation et l'agriculture)/OMS (Organisation mondiale de la santé) GEMS/Food (Global Environment Monitoring System - Food Contamination Monitoring and Assessment Programme). <http://www.who.int/foodsafety/chem/gems/en/index1.html>.
- Girod R., Gaborit P., Carinci R., Issaly J. 2008. Sensibilité d'*Aedes aegypti* aux insecticides utilisés pour la lutte antivectorielle en Guyane. BASAG 5: 3-4.
- Hemingway, J. 1982. *The biochemical nature of malathion resistance in Anopheles stephensi from Pakistan*. Pesticide Biochemistry and Physiology, 17:149–155.
- Horton M.K., Rundle A., Camann D.E., Boyd Barr D., Rauh V.A. and Whyatt R.M. 2011. *Impact of prenatal exposure to piperonyl butoxyde and permethrin on 36-month neurodevelopment*. Pediatrics. 2011 Mar. 127(3):e699-706.
- IEDIOM (Institut d'émission des départements d'Outre Mer). 2011. Rapport annuel. http://www.iedom.fr/IMG/pdf/ra2011_guyane_reduit_.pdf.
- INSEE (Institut national de la statistique et des études économiques). 2001. Budget des ménages (Guyane).
- IPG (Institut Pasteur de la Guyane). 2009. Sensibilité d'*Aedes aegypti* aux insecticides utilisés pour la lutte antivectorielle à St-Georges de l'Oyapock. Rapport d'étude. Document n°001/IPG/UEM/2009.
- IPG. 2011a. Suivi de la résistance à la deltaméthrine dans les populations d'*Aedes aegypti* en Guyane – Années 2009-2011. Rapport d'étude. Document n°007/IPG/UEM/2011.
- IPG. 2011b. Evaluation de l'efficacité de l'Aqua K'Othrine® dans la lutte imagicide contre *Aedes aegypti*, vecteur de la dengue en Guyane. Rapport d'étude. Document n°005/IPG/UEM/2011.
- IPG. 2011c. Evaluation des effets toxique, irritant et répulsif de matériaux pré-imprégnés de pyréthriinoïdes sur des populations d'*Aedes aegypti* de Guyane. Rapport d'étude. Document n°001/IPG/UEM/2011.
- IPG. 2012. Suivi de la résistance à la deltaméthrine et de l'efficacité du Bti dans les populations d'*Aedes aegypti* en Guyane. Rapport d'étude. Document n°004/IPG/UEM/2012.
- IPG. 2013a. 1. *Insecticide resistance levels in an Aedes aegypti population collected in Albina, Suriname*, 2. *Search of Plasmodium sp. In Anopheles darlingi specimens collected in Mozeskreek, Suriname*. Rapport d'étude. Document n°03/IPG/UEM/2013.
- IPG. 2013b. *Collaborative work on Aedes aegypti insecticide resistance in French Guiana and Suriname - Results and perspectives*. Présentation.
- IPG. 2014. Suivi de la résistance à la deltaméthrine et au Bti dans les populations d'*Aedes aegypti* en Guyane. Document n°01/IPG/UEM/2014.
- Ismail M.F. and Mohamed H.M. 2012. *Deltamethrin-induced genotoxicity and testicular injury in rats: comparison with biopesticide*. Food Chem Toxicol. 2012 Oct;50(10):3421-5.
- Issam C., Samir H., Zohra H., Monia Z. and Hassen B.C. 2009. *Toxic responses to deltamethrin (DM) low doses on gonads, sex hormones and lipoperoxidation in male rats following subcutaneous treatments*. J Toxicol Sci. 2009 Dec;34(6):663-70.
- JMPR (*Joint FAO/WHO Meeting on Pesticide Residues*). 1995. 903. *Piperonyl butoxide (Pesticide residues in food: 1995 evaluations Part II Toxicological & Environmental)*.
- JMPR. 2001. http://www.fao.org/fileadmin/templates/agphome/documents/Pests_Pesticides/JMPR/Reports_1991-2006/REPORT2001.pdf.
- JMPR. 2010. *FAO specifications and evaluations for agricultural pesticides – Piperonyl butoxide 5-[2-(2-butoxyethoxy)ethoxymethyl]-6-propyl-1,3-benzodioxole*.
- Kjeldsen L.S., Ghisari M. and Bonefeld-Jørgensen E.C. 2013. *Currently used pesticides and their mixtures affect the function of sex hormone receptors and aromatase enzyme activity*. Toxicol Appl Pharmacol. 2013 Oct 15; 272(2):453-64.
- Kojima H., Takeuchi S. and Nagai T. 2010. *Endocrine-disrupting potential of pesticides via nuclear receptors and aryl hydrocarbon receptor*. Journal of Health Science. 2010. 56(4):374-386.
- Marcombe S., Carron A., Darriet F, Etienne M., Agnew P., Tolosa M., Yp-Tcha M.M., Lagneau C., Yebakima A., and Corbel V. 2009. *Reduced efficacy of pyrethroid space sprays for dengue control in an area of Martinique with pyrethroid resistance*. Am J Trop Med Hyg 80: 745-751.
- Marcombe S., Darriet F., Tolosa M., Agnew P., Duchon S., Etienne M., Yp Tcha M.M., Chandre F., Corbel V., and Yebakima A. 2011. *Pyrethroid resistance reduces the efficacy of space sprays for dengue control on the island of Martinique (Caribbean)*. PLoS Negl Trop Dis 5: e1202.
- Ministère de l'agriculture, de l'agroalimentaire et de la forêt. Agreste - La statistique, l'évaluation et la prospective agricole – Guyane : <http://agreste.agriculture.gouv.fr/en-region/guyane/>.

- Mongi S., Mahfoud M., Amel B., Kamel J. and Abdelfattah el F. 2011. *Protective effects of vitamin C against haematological and biochemical toxicity induced by deltamethrin in male Wistar rats*. *Ecotoxicol Environ Saf.* 2011;74(6):1765-9.
- Morikawa T. and Furuhashi K. 2009. *Effects of the NMDA receptor antagonists on deltamethrin-induced striatal dopamine release in conscious unrestrained rats*. *J Vet Med Sci.* 2009 Aug;71(8):1129-32.
- Oda S.S. and El-Maddawy Z.Kh.2012. *Protective effect of vitamin E and selenium combination on deltamethrin-induced reproductive toxicity in male rats*. *Exp Toxicol Pathol.* 2012 Nov;64(7-8):813-9.
- ODEADOM (Office de Développement de l'Economie Agricole d'Outre Mer). 2013. Modification du programme sectoriel Fruits et Légumes 2008 – 2013 p19/39. <http://test.odeadom.fr/wp-content/uploads/2009/06/rapport-ps-f-l-2007-2013.pdf>
- Ocampo, C. B., Salazar-Terreros M.J., Mina N.J., McAllister J., and Brogdon W.. 2011. *Insecticide resistance status of Aedes aegypti in 10 localities in Colombia*. *Acta Trop* 118:37-44.
- OMS. 1992. *Vector resistance to pesticides. Fifteenth report of the WHO Expert Committee on Vector Biology and Control*. WHO technical report series, 818. 69p.
- OMS. 2003. *Space spray application of insecticides for vector and public health control, a practitioner's guide*. WHO/CDS/WHOPES/GCDPP/2003.5.
- OMS. 2006. *Pesticides and their application for the control of vectors and pests of public health importance*. WHO/CDS/NTD/WHOPES/GCDPP/2006.1
- OMS. 2011. *Generic risk assessment for indoor and outdoor space spraying of insecticides*. WHO/HTM/NTD/WHOPES/2010.6 rev 1.
- Pest Management Regulatory Agency (Canada). 2003. *Re-evaluation of Malathion*. PACR2003-10
- Rodriguez, M. M., Bisset J.A., and Fernandez D. 2007. *Levels of insecticide resistance and resistance mechanisms in Aedes aegypti from some Latin American countries*. *J Am Mosq Control Assoc* 23:420-429.
- Rowland, M., and Hemingway J. 1987. *Changes in malathion resistance with age in Anopheles stephensi from Pakistan*. *Pesticide Biochemistry and Physiology*, 28:239–247.
- Sécodip. 2006. Panel consommateur (Métropole).
- SRISE (Service Statistique Régional et de l'Information Economique) de la Direction de l'Alimentation, de l'Agriculture et de la Forêt (DAAF) de Guyane. Préfecture de la région Guyane. Le Portail des services de l'Etat en Guyane. <http://www.guyane.pref.gouv.fr/relevés-des-prix-sur-le-marché-de-la-guyane-2/>.
- Stevenson, B. J., Pignatelli P., Nikou D., and Paine M.J. 2012. *Pinpointing P450s associated with pyrethroid metabolism in the dengue vector, Aedes aegypti: developing new tools to combat insecticide resistance*. *PLoS Negl Trop Dis* 6:e1595.
- Sy M.M., Feinberg M., Verger P., Barré, T., Cléménçon S. et Crépet A. 2013. *New approach for the assessment of cluster diets*. *Food and Chemical Toxicology*, 52: 180–187.
- Taib I.S., Budin S.B., Ghazali A.R., Jayusman P.A., Louis S.R. and Mohamed J. 2013. *Fenitrothion induced oxidative stress and morphological alterations of sperm and testes in male sprague dawley rats*. *Clinics*. 2013 Jan. 68(1):93-100.
- Tanaka T. 2003. *Reproductive and neurobehavioural effects of piperonyl butoxide administered in mice in the diet*. *Food Addit Contam.* 2003 Mar. 20(3):207-14.
- Tanaka T., Takahashi O., Oishi S. and Ogata A. 2009. *Effects of piperonyl butoxide on spontaneous behavior in F1-generation mice*. *Toxicol Ind Health.* 2009 Aug; 25(7):489-97.
- US EPA (Environmental Protection Agency). 2006. *Reregistration eligibility decision for piperonyl butoxide (PBO)*. EPA 738-R-06-005.
- Uzun FG., Kalender S., Durak D., Demir F. and Kalender Y. 2009. *Malathion-induced testicular toxicity in male rats and the protective effect of vitamins C and E*. *Food and Chemical Toxicology* 47. 2009. 1903-1908.
- Yavuz O., Aksoy A., Das Y.K., Gulbahar M.Y., Yarim G.F., Cenesiz M., Atmaca E. and Guvenc D. 2010. *Repeated-dose 14 day dermal toxicity of different combinations of some synthetic pyrethroid insecticides, piperonyl butoxide, and tetramethrin in rats*. *Cutaneous and Ocular Toxicology*. 2010; 29(1):16-25.
- Yavuz O., Aksoy A., Das Y.K., Gulbahar M.Y., Guvenc D., Atmaca E., Yarim F.G. and Cenesiz M. 2013. *Subacute oral toxicity of combinations of selected synthetic pyrethroids, piperonyl butoxide and tetramethrin in rats*. *Toxicol Ind Health.* 2013 Jan 8.