



**ÉVALUATION DE RISQUES À LA SANTÉ HUMAINE ATTRIBUABLES
À L'UTILISATION DU TRICLOPYR EN MILIEU FORESTIER**

(RÉSUMÉ)

**ONIL SAMUEL
LOUISE HOUDE
DENISE PHANEUF**

CENTRE DE TOXICOLOGIE DU QUÉBEC

**POUR LE
MINISTÈRE DES RESSOURCES NATURELLES DU QUÉBEC**

JUN 1994

**ÉVALUATION DE RISQUES À LA SANTÉ HUMAINE ATTRIBUABLES
À L'UTILISATION DU TRICLOPYR EN MILIEU FORESTIER**

(RÉSUMÉ)

**ONIL SAMUEL, COORDONNATEUR DE PROJET B.SC.
LOUISE HOUE, TOXICOLOGUE M.SC.
DENISE PHANEUF, PHARMACIENNE TOXICOLOGUE M.SC.**

CENTRE DE TOXICOLOGIE DU QUÉBEC

**POUR LE
MINISTÈRE DES RESSOURCES NATURELLES DU QUÉBEC
DIRECTION DE L'ENVIRONNEMENT FORESTIER**

JUN 1994

© Gouvernement du Québec
Ministère des Ressources naturelles
Dépôt légal, Bibliothèque nationale du Québec, 1995
ISBN 2-550-24137-1
Code de diffusion : RN95-3028

SOMMAIRE

À la demande du ministère des Ressources naturelles (MRN), le Centre de Toxicologie du Québec (CTQ) a procédé à une évaluation des risques potentiels pour la santé humaine attribuables à l'utilisation du phytocide Release^{MD} lors des opérations d'entretien de la régénération forestière. Seule une évaluation qualitative ou semi-quantitative de l'exposition des travailleurs et de la population a pu être faite compte tenu du peu de données disponibles. Une estimation des risques associés à la présence d'additifs ou d'impuretés dans la formulation commerciale a aussi été faite lorsque des données étaient disponibles.

L'évaluation du risque pour les travailleurs utilisant la méthode de traitement de l'écorce basale fut faite à partir des résultats de la seule étude d'exposition disponible dans la littérature. La technique d'application spécifiée est la seule retenue par le MRN et consiste à arroser la base de la tige à traiter à l'aide d'un pulvérisateur individuel muni d'une pompe à faible pression.

L'évaluation des risques potentiels pour la santé de la population n'a pas fait l'objet d'un traitement spécifique et ce, pour différentes raisons. Premièrement, il n'existe pas de données sur les taux résiduels dans l'environnement à la suite d'un traitement de l'écorce basale avec du triclopyr. Deuxièmement, les superficies traitées au triclopyr par le MRN représentent moins de 0,05% des superficies totales des travaux de pulvérisations. Finalement, la technique d'application utilisée étant très sélective, les risques de dérive ainsi que le risque d'entraîner des concentrations résiduelles importantes dans l'environnement devraient être faibles.

À la lumière des données disponibles, il s'avère que les travailleurs sont généralement peu exposés au triclopyr lorsque les travaux sont effectués dans le respect des pratiques sécuritaires recommandées et qu'il est peu probable que des effets nocifs sur la santé en résultent. Il est cependant possible que la dose de référence soit dépassée si les travailleurs ne portent pas les équipements de protection individuelle requis. Il serait cependant important de documenter davantage l'exposition des travailleurs dans un contexte québécois pour que nous puissions tirer des conclusions fermes pour ce qui est du risque à la santé attribuable à l'utilisation du triclopyr.

La technique d'application proposée implique l'utilisation importante d'huile minérale. L'équipement utilisé (pompe à faible pression et buses produisant de grosses gouttes) devrait limiter les risques d'irritation des voies respiratoires qui pourraient résulter d'une inhalation de brouillard d'huile. Par ailleurs, le port d'équipements de protection individuelle appropriés devrait permettre d'exclure les risques d'irritation cutanée, de folliculites ou d'acnés des huiles pouvant se produire à la suite d'une exposition prolongée à des huiles minérales. Par ailleurs, comme il est peu probable qu'il se produise une exposition orale au kérosène contenu dans la

formulation commerciale de Release^{MD}, il serait surprenant qu'on puisse observer des effets aigus tels des pneumonites d'aspiration.

Par ailleurs, dans le contexte d'utilisation actuelle, l'apport de triclopyr attribuable aux travaux d'entretien forestier ne devrait pas contribuer à augmenter la dose d'exposition de la population à un niveau qui pourrait représenter un risque pour la santé. Toutefois, notre appréciation du risque à la santé sera révisée si le mode d'application suggéré par le MRN est modifié. Il va de soi que la disponibilité de données sur les taux résiduels de triclopyr dans l'environnement nous permettrait de faire une évaluation quantitative des risques attribuables à l'exposition de la population.

Compte tenu du peu de données disponibles, le MRN devrait continuer à informer la population du lieu et de la date des applications de phytocides et qu'il est préférable de ne pas consommer les fruits sauvages immédiatement après une application. Par ailleurs, il serait important de documenter les niveaux de résidus environnementaux afin de diminuer les incertitudes inhérentes à l'estimation de l'exposition de la population.

Samuel O., L. Houde, et D. Phaneuf, 1994. *Évaluation des risques à la santé humaine attribuables à l'utilisation du triclopyr en milieu forestier (Résumé)*, Sainte-Foy, Centre de Toxicologie du Québec pour le ministère des Ressources naturelles du Québec, Direction de l'environnement forestier, publ. n° RN95-3028, 23 p.

Mots clés: Triclopyr, exposition, évaluation du risque, travailleur, population.

TABLE DES MATIÈRES

SOMMAIRE		iii
TABLE DES MATIÈRES		v
LISTE DES TABLEAUX		vii
1	INTRODUCTION	1
2	ANALYSE DES DONNÉES TOXICOLOGIQUES	3
2.1	TOXICOCINÉTIQUE ET MÉTABOLISME	3
2.2	TOXICITÉ AIGUË	4
2.3	TOXICITÉ SUBCHRONIQUE	5
2.4	TOXICITÉ CHRONIQUE ET ONCOGÉNÉCITÉ	7
2.5	EFFETS SUR LE DÉVELOPPEMENT ET SUR LA REPRODUCTION	8
2.6	GÉNOTOXICITÉ	9
2.7	ADDITIFS DE LA FORMULATION RELEASE ^{MD}	9
2.7.1	Kérosène	9
2.7.2	Huiles minérales	11
2.7.3	Sponto AL69-66	12
2.7.4	Sponto AC31-2	12
2.8	IMPURETÉS DE LA FORMULATION RELEASE ^{MD}	12
3	ÉVALUATION DE L'EXPOSITION DES TRAVAILLEURS AU TRICLOPYR	13
4	RISQUE À LA SANTÉ DES TRAVAILLEURS LORS DE L'UTILISATION DE ROUTINE DU TRICLOPYR (RELEASE^{MD})	15
	BIBLIOGRAPHIE	17

LISTE DES TABLEAUX

Tableau 2.1	Classification de la toxicité aiguë du triclopyr selon les voies d'exposition	5
Tableau 2.2	NOEL des études de toxicité subchronique du triclopyr et les effets toxiques correspondants	6
Tableau 2.3	NOEL des études de toxicité chronique du triclopyr et les effets toxiques correspondants	7
Tableau 2.4	NOEL des études sur le développement et la reproduction du triclopyr et les effets toxiques correspondants	8

1 INTRODUCTION

Le ministère des Ressources naturelles du Québec (MRN) utilise le phytocide Release^{MD} dont l'ingrédient actif est le triclopyr pour contrôler la végétation compétitive des espèces reboisées lors des travaux d'entretien des plantations en milieu forestier. Le traitement de l'écorce basale est la seule technique utilisée par le MRN pour l'application du Release^{MD}. Cette technique consiste à pulvériser le phytocide à l'aide d'un pulvérisateur à faible pression produisant de grosses gouttes directement sur les troncs des arbres à traiter. Le mode d'application proposé se veut très sélectif car seuls les troncs de plus de 6 cm seront traités.

Dans le cadre d'une demande d'autorisation par le MRN pour l'utilisation de ce phytocide pour l'entretien de la régénération forestière, le ministère doit présenter une évaluation des risques à la santé de la population et des travailleurs attribuables à l'utilisation du triclopyr en milieu forestier. Le présent document est un résumé de l'évaluation de risque effectué par le Centre de Toxicologie du Québec (CTQ) (Samuel *et al.*, 1994).

La première partie de l'étude vise à faire le bilan des données toxicologiques disponibles sur le triclopyr, les additifs et les impuretés présents dans la formulation commerciale Release^{MD}. La recherche a été effectuée à partir de bases de données bibliographiques et factuelles et des études réalisées par la compagnie DowElanco Canada inc. dans le cadre du processus d'homologation.

La section sur l'évaluation de l'exposition de la population au triclopyr n'est pas traitée dans ce document parce que nous avons présumé que l'exposition potentielle de la population sera négligeable. En effet, les superficies traitées au triclopyr par le MRN représentent, selon les données couvrant la période de 1985 à 1993, moins de 0,05% des superficies totales des travaux de pulvérisation et de plus, la technique d'application du triclopyr étant très sélective, le risque d'entraîner des concentrations résiduelles importantes dans l'environnement devrait être négligeable. En somme, le faible potentiel d'exposition de la population au triclopyr et la faible toxicité de ce phytocide nous permettent de présumer que le risque sur la santé de la population sera négligeable. Toutefois, notre appréciation du risque à la santé sera révisée si le mode d'application suggéré par le MRN est modifié. Il va de soi que la disponibilité des données sur les taux résiduels du triclopyr dans l'environnement nous amènerait à réévaluer l'exposition de la population.

Par ailleurs, les travailleurs étant en contact direct avec ce phytocide, nous avons évalué l'exposition potentielle des travailleurs à partir des données de la littérature. La caractérisation du risque pour la santé des travailleurs est présentée à la dernière section.

2 ANALYSE DES DONNÉES TOXICOLOGIQUES

Les données détaillées sur la toxicité du triclopyr, de la formulation Release^{MD}, des additifs de la formulation et des contaminants sont décrites dans le document sur l'évaluation de risques de Samuel *et al.*, (1994). Dans le présent document nous présentons un résumé succinct de ces données toxicologiques.

2.1 TOXICOCINÉTIQUE ET MÉTABOLISME

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

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

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

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

La toxicocinétique du triclopyr chez l'humain serait semblable à celle observée chez l'animal. Carmichael *et al.* (1989) ont étudié la cinétique du triclopyr chez des volontaires exposés par voie orale. Le triclopyr est rapidement absorbé par voie orale et il est rapidement excrété sous forme inchangée principalement. Carmichael *et al.* (1989) rapportent que plus de 80% de la dose ingérée se trouve dans l'urine sous forme de triclopyr inchangé. Le métabolite 3,5,6-trichloro-2-pyridinol représente moins de 0,5% du triclopyr total excrété. L'élimination du

triclopyr se fait en deux phases; une phase initiale rapide et une phase terminale lente ayant respectivement des temps de demi-vie de 1,3 et 5,0 heures.

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

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

2.2 TOXICITÉ AIGUË

Le triclopyr technique sous forme acide ou d'ester butoxyéthylique ainsi que la formulation commerciale sont considérés comme légèrement toxiques. La toxicité du métabolite du triclopyr, le 3,5,6-trichloro-2-pyridinol, varie de légère à modérée chez le rat et la souris respectivement.

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

Tableau 2.1 Classification de la toxicité aiguë du triclopyr selon les voies d'exposition

Voies d'exposition des produits	Catégorie	Dose ou concentration létale médiane (DL ₅₀ ou CL ₅₀)	Références
Orale			
Triclopyr acide	Légèrement toxique Légèrement toxique Modérément toxique	630-713 mg/kg chez le rat 550 mg/kg chez le lapin 310 mg/kg chez le cobaye	Henck <i>et al.</i> , 1980a; Olson, 1967 Olson, 1967; U.S. EPA, 1989c U.S. EPA, 1989c
Triclopyr sous forme d'ester butoxyéthyl	Légèrement toxique Légèrement toxique	980-1050 mg/kg chez le rat 850-900 mg/kg chez la souris	Toyoshima <i>et al.</i> , 1980a Toyoshima <i>et al.</i> , 1980b
Garlon 4 ^{MD}	Légèrement toxique	2140-2460 mg/kg chez le rat	Lichy <i>et al.</i> , 1975
3,5,6-trichloro-2-pyridinol	Légèrement toxique Modérément toxique	794-870 mg/kg chez le rat 380-415 mg/kg chez la souris	Gerbig et Emerson, 1970a Gerbig et Emerson, 1970b
Cutanée			
Triclopyr acide	Légèrement toxique	> 2000 mg/kg chez le lapin	Olson, 1967
Garlon ^{MD}	Légèrement et modérément toxique	> 200 mg/kg chez le lapin	Lichy <i>et al.</i> , 1975; Jeffrey <i>et al.</i> , 1986a, b
Respiratoire			
Triclopyr sous forme d'ester butoxyéthyl	Modérément toxique	> 1,84 mg/l chez le rat	Yakel et Johnson, 1980a
Garlon 4 ^{MD}	Modérément toxique	> 0,82 mg/l chez le rat	Yakel et Johnson, 1980b

Selon les études d'exposition cutanée chez l'animal et chez l'humain, le Garlon 4^{MD}, n'est pas considéré comme un irritant cutané (Olson, 1967; Lichy *et al.*, 1975; Mac Lennan et Davies, 1987). Des expositions répétées au Garlon 4^{MD} n'ont pas causé d'hypersensibilité par contact cutané chez le cobaye (Jones, 1984; Berdasco, 1990b, c). Une étude d'exposition cutanée au triclopyr acide indique un potentiel d'hypersensibilité retardée chez le cobaye (Berdasco et Lacher, 1990a). D'après Lockwood et Henck (1978a, b), le surfactant pyridon EB, présent dans certaines formulations commerciales, serait légèrement sensibilisant. Par contre, Carreron (1985) n'a pu démontrer le potentiel sensibilisant du surfactant.

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

2.3 TOXICITÉ SUBCHRONIQUE

Un résumé des valeurs de NOEL (dose sans effet) des études de toxicité subchronique du triclopyr et des effets systémiques correspondants est présenté au tableau 2.2.

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

Études de toxicité subchronique	NOEL mg/kg/jr	Effets	Références
<u>Triclopyr acide</u>			
. Voie orale			
. Chez le rat - 90 jours	5	Modifications histologiques des tubules proximaux rénaux aux taux supérieurs à 20 mg/kg/jr	Landry <i>et al.</i> , 1984b
. Chez le rat - 90 jours	30	Diminution du poids corporel accompagnée d'une diminution de la consommation alimentaire et du poids du foie et augmentation du poids rénal chez les mâles exposés au taux de 100 mg/kg/jr	Humiston <i>et al.</i> , 1975
. Chez le chien - 3 mois et 1 an	0,5 (2,5)	Les effets observés au taux de 2,5 mg/kg/j sont considérés comme non toxiques: réduction de l'élimination du PSP, augmentation de l'azote uréique dans le sang et du taux de créatinine	Quast <i>et al.</i> , 1977
. Chez le singe - 28 jours	30	Aucun effet	Molello <i>et al.</i> , 1976
<u>Triclopyr butoxyéthyl ester</u>			
. Voie orale			
. Chez le rat	28	Changements histopathologiques des reins et augmentation du poids relatif des reins au taux de 70 mg/kg/jr	Kawai <i>et al.</i> , 1979; Barna-Lloyd <i>et al.</i> , 1992
. Voie cutanée			
. Chez le lapin	1000 (systémique) 100 (irritation)	Observation des effets d'irritation à 500 mg/kg/jr	Lockwood et Szabo, 1992
<u>Garlon 4^{MD}</u>			
. Voie cutanée			
. Chez le rat	54	Diminution du gain pondéral et effet d'irritation à l'endroit d'application chez tous les rats mâles. Chez les femelles le NOEL est de 54 mg/kg/jr	Van Beck <i>et al.</i> , 1984
<u>3,5,6-trichloro-2-pyridinol de sodium</u>			
. Voie orale			
. Chez le rat - 3 mois	10	Augmentation du poids corporel accompagnée d'une augmentation de la consommation alimentaire au taux de 30 mg/kg/jr	Barna-Lloyd et Szabo, 1985

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

L'application cutanée répétée de triclopyr sous forme d'ester butoxyéthylrique chez le lapin entraîne des effets localisés au site d'application, cependant aucune indication de toxicité systémique n'est observée (Lockwood et Szabo, 1992). Par contre, l'exposition cutanée des rats au Garlon 4^{MD} entraîne des effets systémiques (Van Beck *et al.*, 1984). Les effets observés au foie et aux reins ne seraient pas, selon Dow Chemical (1988), le reflet d'une toxicité systémique. Le NOEL pour la toxicité cutanée subchronique de la formulation est de 54 mg/kg/jr chez les rats femelles et inférieur à 54 mg/kg/jr chez les rats mâles.

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

2.4 TOXICITÉ CHRONIQUE ET ONCOGÉNICITÉ

Un résumé des valeurs de NOEL des études de toxicité chronique du triclopyr et des effets systémiques correspondants est présenté au tableau 2.3.

Tableau 2.3 NOEL des études de toxicité chronique du triclopyr et les effets toxiques correspondants

Études chroniques	NOEL mg/kg/jr	Effets	Références
Voie orale			
· Chez le rat	3	Effets de toxicité rénale au taux de 12 mg/kg/jr	Eisenbrandt <i>et al.</i> , 1987
· Chez la souris	5 (50 ppm)	Augmentation des protéines urinaires, augmentation de l'azote uréique du sang et réduction du gain pondéral au taux de 250 ppm. Ces effets se sont manifestés au début de l'étude et correspondraient probablement à des effets d'adaptation. Selon U.S. EPA, le NOEL est de 250 ppm	Tsuda <i>et al.</i> , 1987; Eisenbrandt <i>et al.</i> , 1988

Le NOEL systémique a été établi chez les rats à 3 mg/kg/jr sur la base des observations mentionnées au taux de 12 mg/kg/jr (Agriculture Canada, 1991). D'après l'étude chronique de Tsuda *et al.*, (1987) effectuée chez les souris, les organes cibles sont le foie et les reins.

L'incidence de tumeurs mammaires chez les rats femelles exposés au taux de 36 mg/kg/jr ne semble pas significative selon des critères biologiques. Il en est ainsi pour l'incidence des tumeurs observées chez les souris (Molello *et al.*, 1979 et Tsuda *et al.*, 1987). Agriculture Canada (1991) conclut que le caractère tumorigène du triclopyr chez les rats est équivoque. Toutefois, d'après les résultats des études chez les rats et les souris, Santé et Bien-être social Canada (1990) considère le triclopyr comme non cancérigène dans le cadre d'une évaluation de risque.

2.5 EFFETS SUR LE DÉVELOPPEMENT ET SUR LA REPRODUCTION

D'après les études sur l'évaluation du potentiel foetotoxique et tératogène du triclopyr, testé chez les rats et les lapins, on note qu'aucun effet nocif sur le développement n'est observé au taux d'exposition sans effet chez les mères gravides.

Un résumé des valeurs de NOEL des études sur les effets du triclopyr sur le développement et la reproduction et les effets toxiques correspondants est présenté au tableau 2.4.

Tableau 2.4 NOEL des études sur le développement et la reproduction du triclopyr et les effets toxiques correspondants

Études chroniques	NOEL mg/kg/jr	Effets	Références
Reproduction · Chez le rat	3	Diminution du poids corporel néonatal en F2 au moment du sevrage au taux de 10 mg/kg/jr. Cet effet étant transitoire U.S. EPA a donc établi le NOEL à 30 mg/kg/jr	Agriculture Canada, 1991; Hanley <i>et al.</i> , 1984; Belisle et Weir, 1976 U.S. EPA, 1989c
Tératogénicité et toxicité sur le développement · Chez le rat Toxicité maternelle Foetotoxicité	50 50	Dose la plus élevée Diminution du gain pondéral accompagnée d'une diminution d'ingestion alimentaire au taux de 100 mg/kg/jr	Hanley <i>et al.</i> , 1984 Dyke <i>et al.</i> , 1979; U.S. EPA, 1989c
· Chez le lapin Toxicité maternelle Foetotoxicité	25 75	Mort de 1 mère au taux de 75 mg/kg/jr Dose la plus élevée, aucun effet n'est lié au traitement	Kirk <i>et al.</i> , 1988b

2.6 GÉNOTOXICITÉ

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

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

2.7 ADDITIFS DE LA FORMULATION RELEASE^{MD}

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

2.7.1 Kérosène

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

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

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

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

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

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

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

Il est difficile d'évaluer le risque spécifique du kérosène dans la formulation commerciale de triclopyr. Les données disponibles sur la toxicité aiguë indiquent que la formulation commerciale ne serait pas plus toxique que le triclopyr technique et nous ne possédons pas de données sur la toxicité chronique de la formulation commerciale. Cependant, comme la technique de traitement de l'écorce basale ne devrait pas exposer significativement les travailleurs qui respectent les pratiques sécuritaires de travail, l'exposition au kérosène devrait être faible. Par ailleurs, comme il est peu probable qu'il se produise une exposition par voie orale chez les travailleurs, il serait surprenant qu'on puisse observer des pneumonites d'aspiration soit un des risques les plus importants lors d'une exposition aiguë par voie orale au kérosène. De plus, les risques associés à une exposition chronique, bien que non concluants, on peu de chance de se produire si on considère que moins de 0,05% des travaux d'entretien de la régénération sont effectués avec du triclopyr. Les expositions risquent en effet d'être peu fréquentes.

2.7.2 Huiles minérales

La solution prête à appliquer contient généralement 30% de Release^{MD} et 70% d'huile minérale. Nous ne pouvons donc évaluer le risque pour les travailleurs sans tenir compte de l'utilisation importante d'huile minérale. Plusieurs types d'huile sont suggérés pour les traitements de l'écorce basale. Il s'agit soit d'huile lubrifiante (Vitrea 22, Pella A), de mélange (Neutral light 45 ou Neutral light 50) ou d'huile minérale blanche de qualité pharmaceutique (Marcol 72).

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

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

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

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

À prime abord, les principaux risques reliés à l'utilisation d'huile minérale nous semblent être l'inhalation du brouillard d'huile et le contact cutané prolongé. Comme l'équipement d'application proposé fonctionne à basse pression et produit des grosses gouttes de produit, le risque

d'inhalation devrait être faible en autant que les équipements soient bien entretenus. Pour ce qui est du contact cutané, le port d'équipements de protection individuelle adéquats devrait minimiser les risques.

2.7.3 Sponto AL69-66

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

2.7.4 Sponto AC31-2

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

2.8 IMPURETÉS DE LA FORMULATION RELEASE^{MD}

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

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

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

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

3 ÉVALUATION DE L'EXPOSITION DES TRAVAILLEURS AU TRICLOPYR

Plusieurs techniques d'application peuvent être utilisées pour effectuer l'entretien des plantations à l'aide du triclopyr. Dans cette section, nous ne discuterons que de la technique du traitement de l'écorce basale. Cette technique qui est la seule retenue par le MRN consiste à arroser la base de la tige à traiter à l'aide d'un pulvérisateur individuel muni d'une pompe à faible pression.

Il n'existe malheureusement que peu de données d'exposition professionnelle au triclopyr lors de l'utilisation de cette technique d'application. En fait, nous n'avons trouvé qu'une seule étude rapportée dans la littérature existante.

Middendorf (1992) a évalué l'exposition de travailleurs effectuant des travaux d'entretien de la régénération avec le Garlon 4^{MD} dont l'ingrédient actif est le triclopyr ester. Trois équipes de travailleurs (pour un total de 16 travailleurs) ont effectué les travaux en utilisant la technique du traitement de l'écorce basale.

Lors de cette étude, les travailleurs portaient les équipements de protection individuelle suivants: Chemise à manches longues et pantalon de tissu à tissage serré, des bottes de cuir et un chapeau rigide. Tous les travailleurs sauf deux ont porté soit des gants de latex, soit des gants de coton avec des pièces de cuir durant les applications. Les travailleurs qui devaient manipuler le produit sous sa forme concentrée ont toujours porté des gants.

L'auteur a évalué l'exposition cutanée, par inhalation et totale des travailleurs. L'exposition cutanée fut évaluée à l'aide de pièces de tissus attachées à l'extérieur et à l'intérieur du vêtement de travail. L'exposition par inhalation fut évaluée à l'aide d'un moniteur dans la zone respiratoire du travailleur et l'exposition totale fut évaluée par la mesure du triclopyr dans l'urine des travailleurs.

Les doses en milieu biologique furent calculées à partir des résultats urinaires et ce, de deux façons. Premièrement, la quantité de triclopyr absorbée fut calculée en divisant la quantité totale de triclopyr excrétée dans l'urine par un facteur de correction de 0,789. Ce facteur fut obtenu à partir d'une étude de pharmacocinétique chez des volontaires qui ont reçu des doses orales et cutanées de triclopyr, et correspond à la portion du triclopyr administrée qui n'a pas été éliminée dans l'urine avant que la période de prélèvement soit terminée. Pour les travailleurs qui avaient 3 prélèvements ou plus au-dessus de la limite de détection, une seconde estimation fut effectuée en utilisant un modèle pharmacocinétique. En général, la plus élevée des deux doses estimées fut retenue comme dose représentative pour chaque travailleur.

La moyenne géométrique des doses estimées à partir des données biologiques était de 9,55 µg/kg/jr ce qui est inférieur au plus bas NOEL observé dans les études animales (2500 µg/kg/jr) par un facteur de 262. Selon les auteurs, aucun des volontaires ne dépassait le NOEL. Tel que spécifié à la section 2, la Drf du triclopyr est actuellement de 0,025 mg/kg/jr. En comparant cette valeur avec la moyenne géométrique des doses biologiques estimées (0,009 mg/kg/jr), nous obtenons un facteur relatif de sécurité de 2,7.

Par contre, deux des volontaires avaient des doses pour lesquelles le facteur de sécurité (NOEL/DOSE) était inférieur à 100 soit le standard adopté par USDA, Forest Service (1988a). Cette information nous indique que ces 2 travailleurs auraient dépassé la Drf. Ces travailleurs n'ont jamais porté de gants au cours de l'étude et un des deux a admis avoir été exposé au triclopyr un jour avant l'étude. Les résultats de l'étude ont aussi indiqué que le facteur de sécurité était 4 fois plus élevé chez les travailleurs qui portaient des gants comparativement aux travailleurs qui n'en portaient pas. Par ailleurs, il fut aussi démontré que les travailleurs qui avaient décelé des fuites dans leur pulvérisateur individuel avaient des doses moyennes supérieures de 1,4 fois comparativement aux travailleurs qui avaient des équipements en bon état.

À partir des données de cette étude, nous pouvons supposer que le traitement de l'écorce basale ne présente pas de risque important pour la santé des travailleurs si les recommandations en matière de protection individuelle sont respectées. Il est important de noter que dans le contexte québécois, les exigences en matière de protection individuelle sont beaucoup plus élevées et que les niveaux d'exposition devraient être inférieurs à ceux mesurés par Middendorf (1992). Cette technique de traitement n'a pratiquement pas été utilisée jusqu'à maintenant et le manque d'informations relatives aux nombres de tiges qui pourraient être traitées par hectare, au nombre de travailleurs qui pourraient être impliqués, au niveau d'exposition dans le contexte du travail au Québec, nous empêchent d'approfondir davantage l'évaluation du risque pour les travailleurs.

4 RISQUE À LA SANTÉ DES TRAVAILLEURS LORS DE L'UTILISATION DE ROUTINE DU TRICLOPYR (RELEASE^{MD})

Les résultats de l'étude de Middendorf (1992) nous indiquent que lorsque les travailleurs portent leur équipement de protection individuelle et entretiennent bien leur pulvérisateur, les niveaux d'exposition sont en deça de la Drf. En tenant compte de ces données, nous pouvons supposer que le traitement de l'écorce basale ne présente pas de risque important pour la santé des travailleurs. Cependant, le manque d'information relative à certains aspects techniques concernant les travaux qui pouvaient être effectués au Québec nous empêche de tirer des conclusions fermes à partir des seules données fournies par l'étude de Middendorf (1992). En effet, le MRN nous indique que seules des tiges de plus de 6 cm seraient traitées mais nous ne connaissons pas le nombre de tiges moyen qui pourrait être traité par un travailleur lors d'une journée de travail. Il nous est donc impossible de faire une estimation de l'importance de l'utilisation pour une journée type de travail.

Selon une étude effectuée par DowElanco (Léveillé, 1994), 97% des feuillus arborescents retrouvés dans une plantation de 5 ans auraient des tiges inférieures à 2 centimètres de diamètre, ce qui pourrait nous faire supposer une faible utilisation de triclopyr par les travailleurs. Cependant, nous ne pouvons être certains que le site évalué possède les mêmes caractéristiques que les sites qui pourraient être traités dans le futur.

Bien que la toxicité aiguë du triclopyr, de son métabolite (3,5,6-trichloro-2-pyridinol) et de la formulation commerciale soit faible, nous ne possédons cependant pas de donnée relative à la toxicité chronique de la formulation commerciale.

De façon générale, les risques d'exposition nous semblent faibles en autant que les travailleurs respectent les recommandations en matière de pratiques sécuritaires de travail. Cependant, la Drf n'a pas été révisée par le Comité HED RfD à cause des données manquantes sur la toxicité du triclopyr (U.S. EPA, 1991) et toutes modifications par rapport à la Drf nous amèneraient donc à reconsidérer notre évaluation. Il serait aussi important de documenter davantage l'exposition des travailleurs dans un contexte québécois pour que nous puissions tirer des conclusions fermes pour ce qui est des risques pour la santé attribuable à l'utilisation du triclopyr. D'autre part, la technique proposée pour les traitements implique l'utilisation importante d'huile minérale. Bien que l'équipement proposé pour effectuer les travaux devrait limiter les risque d'inhalation de brouillard d'huile (pompe à faible pression, buse produisant des grosses gouttes), il est primordial qu'un bon programme d'entretien préventif soit mis sur pied pour s'assurer du bon fonctionnement des équipements.

BIBLIOGRAPHIE

- AGRICULTURE CANADA, 1991. *Document des décisions, Triclopyr herbicide*, Division de la gestion des produits, Direction des pesticides, Direction générale de la production et de l'inspection des aliments, 45 p.
- AGRICULTURE CANADA, 1994. *Lettre de Andrew Russell à Pierre Léveillé*, Ottawa, 18 février 1994, 2 p.
- BARNA-LLOYD T., YANO B.L. and RACHUNEK B.L., 1992. *Triclopyr Butoxyethyl Ester (Triclopyr BEE): Subchronic Dietary Toxicity Study in Fisher 344 Rats*. DECO-TXT: K-120085-012, Health & Environmental Sciences-Texas. Dow Chemical USA, étude non publiée.
- BARNA-LLOYD T. and SZABO J.R., 1985. *Sodium (3,5,6-Trichloro-2-Pyridiol: 3-Month Rat Dietary Toxicology Study TXT: K-065999-009*, Health & Environmental Sciences-Texas, Dow Chemical USA, étude non publiée.
- BELISLE R.P. and WEIR N.J., 1976. *Three-Generation Reproduction Study in Rats, DOWCO 233, Final Report*. LBI Project No. 2528. Litton Bionetics, Inc., Submitted to Dow Chemical USA.
- BERDASCO N.M. and LACHER J.W., 1990a. *Triclopyr Acid: Dermal Sensitization Potential in the Hartley Albino Guinea Pig*. HET K-042085-043, Toxicology Research Laboratory, Health and Environmental Sciences USA, Dow Chemical USA, étude non publiée.
- BERDASCO N.M., 1990b. *2,5% Dilution of Garlon 4: Dermal Sensitization Potential in the Hartley Albino Guinea Pig*. M-004714-008, Toxicology Research Laboratory, Health and Environmental Sciences USA, Dow Chemical USA, étude non publiée.
- BERDASCO N.M., 1990c. *7,5% Dilution of Garlon 4: Dermal Sensitization Potential in the Hartley Albino Guinea Pig*. M-004714-007, Toxicology Research Laboratory, Health and Environmental Sciences USA, Dow Chemical USA, étude non publiée.
- BISMUTH C., BAUD F., CONSO F., FRÉJAVILLE J.P. and GARNIER R., 1987. *Toxicologie clinique*, Médecine-Science, Flammarion, p. 596-598.
- CARMICHAEL N.G., NOLAN R.J., PERKINS J.M., DAVIES R. and WARRINGTON S.J., 1989. "Oral and Dermal Pharmacokinetics of Triclopyr in Human Volunteers" dans *Human Toxicology*, 8, p. 431-437.

- CARPENTER C.P., GEARY D.L., MYERS R.C., NACHREINER D.J., SULLIVAN L.J. and KING U.M., 1976. "Petroleum Hydrocarbon Toxicity Studies. XI. Animal and Human Response to Vapors of Deodorized Kerosene" dans *Toxicology and Applied Pharmacology*, vol. 36, p. 443-456.
- CARRERON R.E., 1985. *Triclopyr: Dermal Sensitization Study in Hartley Guinea Pigs*. HET K-042085-029, Mammalian and Environmental Toxicology Research Laboratory, Dow Chemical USA, étude non publiée.
- CCHST (Centre canadien d'hygiène et de sécurité au travail), 1994. *Fiche toxicologique*, Base de données sur CC Info.
- DOW CHEMICAL, 1988. *Summary of Toxicological Studies on Triclopyr (3,5,6-trichloro-2-pyridinyloxyacetic Acid)*, North American Agricultural Products Department, The Dow Chemical Company, Midland, Michigan 48640, étude non publiée.
- DOW CHEMICAL CANADA INC., s.d. *Triclopyr Methyl Ester: Analysis of Production Samples for the Presence of 2,4,7,8-Tetrachloro-1,4-dioxino-[2,3b-5,6b']Dipyridine*, Dow Chemical Canada inc., Sarnia, Ontario, étude non-publiée.
- DYKE I.L., THOMPSON D.J., LOWER C.E. and MOLELLO J.A., 1979. *Results of a Teratology Study on DOWCO 233 [(3,5,6-Trichloro-2-pyridinyloxy) Acetic Acid] in the Rat*. NBX-238, Department of Toxicology, Dow Chemical USA, étude non publiée.
- EISENBRANDT D.L., LANDRY T.D., FIRCHAU H.M., TSUDA S. and QUAST J.F., 1988. "Dietary Chronic Toxicity and Oncogenicity Studies of Triclopyr in Rats and Mice" dans *The Toxicologist*, Attachment 11, vol.8, N° 1, 704.
- EISENBRANDT D.L., FIRCHAU H.M., WOLFE E.L. and LANDRY T.D., 1987. *Triclopyr: 2-year Dietary Chronic Toxicity-Oncogenicity Study in Fischer 344 Rats*. HET K-04085-026, Health and Environmental Sciences, The Dow Chemical Company, Midland, MI 48640, étude non publiée.
- FABRIZIO D.P.A., 1973b. *Dominant Lethal Assay for Mutagenesis, Final Report*. Compound DOWCO 233. LBI Project No. 2421. Litton Bionetics, Inc. Submitted to Dow Chemical USA, étude non publiée.
- GERBIG C.G. and EMERSON J.L., 1970a. *Oral Median Lethal Dose (LD₅₀) Determination of 3,5,6-Trichloro-2-pyridinol in the Rat*, Human Health Research and Development Laboratories, The Dow Chemical Company, étude non publiée.

- GERBIG C.G. and EMERSON J.L., 1970b. *Oral Median Lethal Dose (LD₅₀) Determination of 3,5,6-Trichloro-2-pyridinol in Mice*, Human Health Research and Development Laboratories, The Dow Chemical Company, étude non publiée.
- HANLEY T.R. jr, THOMPSON D.J., PALMER A.K., BELILES R.P., and SCHWETZ B.A., 1984. "Teratology and Reproduction Studies with Triclopyr in the Rat and Rabbit" dans *Fundamental and Applied Toxicology*, vol. 4, p. 872-882.
- HANLEY T.R., MURRAY J.S., COBEL-GEARD S.R., HAYES W.C., JOHN J.A. and RAO K.S., 1980. *DOWCO 233: Dominant Lethal Study in Mice*, HET K-42085(12), Toxicology Research Laboratory, Health and Environmental Sciences, Dow Chemical USA, étude non publiée.
- HAYES J.H., LAWS E.R., 1991. *Handbook of Pesticide Toxicology*, vol.1, General Principles, Academic Press, Inc. p. 413.
- HENCK J.W., NEW M.A. and JOHNSON K.A., 1980a. *Acute Oral Toxicity of Triclopyr*, HET-K-42085(17), Toxicological Research Laboratory, Health and Environmental Sciences, Dow Chemical USA, cité dans Dow Chemical, 1988.
- HENCK J.W. and KOCIBA R.J., 1980b. *Dipyridine: Acute Oral Toxicity and Chloracneogenic Potential*. HET-DR-0197-5208-(1), Toxicology Research Laboratory, Dow Chemical USA, étude non publiée.
- HUMISTON C.G., SCHWETZ B.A. and QUAST J.F., 1975. *2,5,6-Trichloro-2-pyridinyloxyacetic Acid (DOWCO 233 Herbicide): 90-Day Dietary Feeding Study in Rats*, HET-K-42085(7), Toxicology Research Laboratory, Dow Chemical USA, étude non publiée.
- IARC (International Agency for Research on Cancer), 1989. *Occupational Exposures in Petroleum Refining; Crude Oil and Major Petroleum Fuels*, vol. 45
- JEFFREY M.M., SCHUETZ D.J., and LOMAX L.G., 1986a. *Garlon 4 Herbicide (XRM-4717): Acute Dermal Toxicity Study in New Zealand White Rabbits*. HET M-004714-001, Mammalian and Environmental Toxicology Research Laboratory, Dow Chemical USA, étude non publiée.
- JEFFREY M.M., SCHUETZ D.J., and YANO B.L., 1986b. *Garlon 480 Herbicide: Acute Dermal Toxicity Study in New Zealand White Rabbits*, HET DR-0280-9667-001D, Mammalian and Environmental Toxicology Research Laboratory, Dow Chemical USA, étude non publiée.

- JONES J.R., 1984. *DOWCO 233 EGBE: Delayed Contact Hypersensitivity Study in the Guinea Pig (Buehler Test)*, Report No. 3865-50/255, Hazleton Laboratories Europe Ltd., North Yorkshire, England for Dow Chemical Europe S.A., cité dans Dow Chemical, 1988.
- KASTL P.E., VEENSTRA G.E. and HERMANN E.A., 1986. *A Pharmacokinetic Comparison of Triclopyr and its Butoxyethylester in Fisher 344 Rats*, cité dans Carmichael *et al*, 1989.
- KAWAI M., TANABE M. and HANABUSA K., 1979. *Three-Month Subacute Toxicity Test of DOWCO 233 (Triclopyr-ester) in Rats*. GHF-R 36, Tokyo Dental College and Kanto-Ishi Pharmaceutical Compagny, Agricultural Products, R&D, Dow Chemical USA, étude non publiée.
- KIRK H.D., HANLEY T.R. jr, and EISENBRANDT D.L, 1988b. *DOWCO 233: Oral Teratology Study in New Zealand White Rabbits*, HET K-042085-042, Mammalian and Environmental Toxicology Research Laboratory, Dow Chemical USA, étude non publiée.
- LANDRY T.D., KASTL P.E. and GUSHOW T.S., 1984a. *Triclopyr: Dietary Pharmacokinetics Study in Fischer 344 Rats*. HET-K-42085(25). Toxicology Research Laboratory, Dow Chemical USA, étude non publiée.
- LANDRY T.D., EISENBRANDT D.L., GUSHOW T.S., WACKERLE, D.L. and PHILLIPS J.E., 1984b. *Triclopyr: 13-week Dietary Toxicity Study in Fischer 344 Rats*. HET-K-42085(23), Toxicology Research Laboratory, Dow Chemical, étude non publiée.
- LEEGWATER D.C., 1981. *Effect of the Dose and Mode of Administration on the Excretion of Triclopyr by the Rat*, Report Submitted to The Dow Chemical Company by CIVO Institutes TNO, Netherlands, étude non publiée.
- LÉVEILLÉ P., 1994. (*Communication personnelle*), Ministère des Ressources naturelles du Québec, Direction de l'environnement forestier.
- LICHY C.T., KEELER P.A. and OLSON K.J., 1975. *Toxicological Properties of Experimental Formulation M-4021 Containing DOWCO 233*, Toxicology Research Laboratory, Health and Environmental Research, Dow Chemical USA, étude non publiée.
- LOCKWOOD D.D. and SZABO J.R., 1992. *Triclopyr Butoxyethyl Ester (Triclopyr BEE): Probe and 21-Day Dermal Toxicity Studies in New Zealand White Rabbits*, DECO-TXT: K-120085-011, Health & Environmental Sciences-Texas, Dow Chemical USA, étude non publiée.

- LOCKWOOD D.D. and HENCK J.W., 1978a. *Skin Sensitization Potential of M-4021 Herbicide Formulation Containing Dowanol EB Ester of DOWCO 233*, HET M-4021-(2). Toxicology Research Laboratory, Dow Chemical USA, étude non publiée.
- LOCKWOOD D.D. and HENCK J.W., 1978b. *Skin Sensitization Potential of 5 Samples of M-4021 Herbicide Formulation Containing Varying Amounts of 2-Butoxyethyl 3,5,6-Trichloro-2-oxy-1-(2H) Pyridine Acetate*. HET M-4021-(3). Toxicology Research Laboratory, Dow Chemical USA, étude non publiée.
- MAC LENNAN A., and DAVIES R., 1987. *Preliminary Irritation Trial of Garlon 4*, DET 906, Toxicology - Horgen, Dow Chemical Europe, étude non publiée.
- MIDDENDORF P.J., 1992. *Forest Worker Exposure to Triclopyr, Butoxyethyl Ester during Streamline Basal Bark Applications of Garlon™4 Herbicide*, Georgia Institute of Technology. Environmental Science and Technology Laboratory, Atlanta, Projet # A-8112-000
- MOLELLO J.A., AYERS K.M., STREBING R.J., STARRETT M.G., EHALT W.L. and CHENG W., 1979. *Results of a Carcinogenic Study in Mice on Dietary Treatment with DOWCO 233 (AGR 134832) For Two Years*, NBX-148. Department of Toxicology, Dow Chemical USA, étude non publiée.
- MOLELLO J.A., GERBIG C.G. and BARNARD S.D., 1976. *Results of 28-Day Test in Rhesus Monkeys Treated Daily Via Nasogastric Intubation with DOWCO 233 [(3,5,6-Trichloro-2-pyridinyloxy) Acetic Acid]*, NBX-58, Department of Pathology and Toxicology, Dow Chemical USA, étude non publiée.
- OLSON K.J., 1967. *Toxicology Properties of 3,5,6-Trichloro-2-pyridinyloxyacetic Acid*, HET 35.12-42085-1. Biochemical Research Laboratory. The Dow Chemical Company, cité dans Dow Chemical, 1988.
- QUAST J.F., WADE C.E., KALNINS R.V., BLOGG C.D., GORZINSKI S.J. and HUMISTON C.G., 1977. *3,5,6-Trichloro-2-pyridinyloxyacetic Acid (DOWCO 233 Herbicide): Supplemental Subchronic Dietary Feeding Study in Beagle Dogs*, HET-K-42085(10), Toxicology Research Laboratory, Health and Environmental Research, Dow Chemical USA, étude non publiée.
- RAMSEY J.C., VIGIL J.A. and LARSEN D.L., 1976a. *The Metabolism of 14C-DOWCO 233 Following IV and Oral Administration in Rats and Dogs*, NBK-126, Health and Consumer Products, Pharmacokinetic/Metabolism Group, Dow Chemical USA, cité dans Dow Chemical, 1988.

- RAMSEY J.C., VIGIL J.A., LARSEN D.L. and LEBEAU J.E., 1976b. *The Pharmacokinetic Profile of 14C-DOWCO 233 Following Intravenous Administration in the Rhesus Monkey, NBK-130*, Toxicology Research Laboratory, Health and Environmental Research, Dow Chemical USA, étude non publiée.
- SAMUEL O., HOUDE L., et PHANEUF D., 1994. *Évaluation de risques à la santé humaine attribuables à l'utilisation de phytocides en milieu forestier*, Ste-Foy, Centre de Toxicologie du Québec pour le ministère des Ressources naturelles du Québec, Direction de l'environnement forestier, 177 p., annexes.
- SBSC (ministère de la Santé et du Bien-être social, Canada), 1990, *Status Report, Triclopyr*.
- TIMCHALK C., DRYZGA M.D. and KASTL P.E., 1990. "Pharmacokinetics and Metabolism of Triclopyr (3,5,6-Trichloro-2-Pyridinyloxyacetic Acid) in Fisher 344 Rats" dans *Toxicology*, 62, p. 71-87.
- TOYOSHIMA S., SATO R. and SATO S., 1980a. *Acute Oral Toxicity Study of Triclopyr (Butoxy-Ethyl) in Rats*, GHF-R-50, Agricultural Products, R&D, Dow Chemical Pacific, étude non publiée.
- TOYOSHIMA S., SATO R. and SATO S., 1980b. *Acute Oral Toxicity Study of Triclopyr (Butoxy-Ethyl) in Mice*, GHF-R-49, Agricultural Products, R&D, Dow Chemical Pacific, étude non publiée.
- TSUDA S.K., EBINO E., IKEDA M., HARADA T. and SHIRASU Y., 1987. *Triclopyr: 22-Month Oral Chronic Toxicity and Oncogenicity Study in Mice*, GHF-R-111. The Institute of Environmental Toxicology, Mitseikaido, Japan for Dow Chemical Japan Ltd, étude non publiée.
- USDA FOREST SERVICE, 1988a. *Managing Competing and Unwanted Vegetation*, Final Environmental Impact Statement, Appendices D & H, Pacific Northwest Region.
- U.S. EPA, 1991. Office of Pesticide Programs Rfd Tracking Report.
- U.S. EPA, 1989c. *Garlon, Toxchem No. 8821- Trichloro-2-Pyridinyl Oxyacetic Acid*, U.S. Environmental Protection Agency Office of pesticides /HEC/SACB, Tox Oneliners.
- VAN BECK L., FALKE H.E. and BOSLAND M.C., 1984. *Sub-acute (3 week) Dermal Toxicity Study with Garlon 4 in Rats (Final Report)*, DET 408, CIVO Institutes TNO, Ziest, Netherlands for Dow Chemical Europe S.A., Horgen, Switzerland, étude non publiée.

- VAN BECK L., LEEGWATER D.C. and BRUYNTJES J.B., 1981c. *Sub-acute (3-week) Percutaneous Study with GARLON 4E in Albino Rabbits. Part I; Repeated Treatment with 0.5 and 1.0 ml 50% Aqueous GARLON 4E/kg Body Weight.* GHE-T-043. CIVO Institutes TNO, Zeist, Netherlands for Dow Chemical Company Ltd., King's Lynn, Norfolk U.S., étude non publiée.
- VAN BECK L., LEEGWATER D.C. and BRUYNTJES J.P., 1981d. *Sub-acute (3-week) Percutaneous Absorption Study with GARLON 4E in Albino Rabbits. Part II: Repeated Treatment with 2.1 ml 50% aqueous GARLON 4E/Kg Body Weight.* GHE-T-044. CIVO Institutes TNO, Zeist, Netherlands for Dow Chemical Company Ltd., King's Lynn, U.K., étude non publiée.
- VEENSTRA G.E., KASTL P.E. and HERMANN E.A., 1983. *DOWCO 233: Comparison of the Pharmacokinetic Profile of the Acid and Butoxyethyl Ester in Rats,* HET T2.02-187-000-005, Toxicology Research Laboratory, étude non publiée.
- YAKEL H.O. and JOHNSON K.A., 1980a. *Acute Inhalation Toxicity Evaluation of Triclopyr, Butoxy Ethyl Ester,* Toxicology Research Laboratory, Health and Environmental Sciences USA, Dow Chemical USA, étude non publiée.
- YAKEL H.O. and JOHNSON K.A., 1980b. *Acute Inhalation Toxicity Evaluation of GARLON 4 Herbicide,* HET-M-4021(4), Toxicology Research Laboratory, Health and Environmental Sciences, Dow Chemical USA, cité dans Dow Chemical, 1988.