



Décision d'homologation

RD2024-12

Insecticide DeltaGard SC, contenant de la deltaméthrine

(also available in English)

Le 22 octobre 2024

Ce document est publié par l'Agence de réglementation de la lutte antiparasitaire de Santé Canada. Pour de plus amples renseignements, veuillez communiquer avec :

Publications
Agence de réglementation de
la lutte antiparasitaire
Santé Canada
2, promenade Constellation
8^e étage, I.A. 2608 A
Ottawa (Ontario) K1A 0K9

Internet : canada.ca/les-pesticides
pmra.publications-arla@hc-sc.gc.ca

Service de renseignements :
1-800-267-6315
pmra.info-arla@hc-sc.gc.ca

ISSN : 1925-0916 (imprimée)
1925-0924 (en ligne)

Numéro de catalogue : H113-25/2024-12F (publication imprimée)
H113-25/2024-12F-PDF (version PDF)

© Sa Majesté le Roi du chef du Canada, représenté par le ministre de Santé Canada, 2024

Tous droits réservés. Il est interdit de reproduire ou de transmettre l'information (ou le contenu de la publication ou du produit), sous quelque forme ou par quelque moyen que ce soit, reproduction électronique ou mécanique, photocopie, enregistrement sur support magnétique ou autre, ou de la verser dans un système de recherche documentaire, sans l'autorisation écrite préalable de Santé Canada, Ottawa (Ontario) K1A 0K9.

Table des matières

Énoncé de décision d'homologation concernant l'insecticide DeltaGard SC	1
Commentaires et réponses	1
Autres renseignements	17
Approche de l'évaluation	18
Liste des abréviations	22
Annexe I Résumé des publications citées dans les commentaires reçus au sujet du PRD2023-05, <i>Insecticide DeltaGard SC</i> (demande 2021-2702)	24
Tableau 1 Résumé des publications pertinentes	24
Liste des références des études figurant dans le tableau 1	32

Sous le régime de la *Loi sur les produits antiparasitaires*, les pesticides doivent être évalués avant que leur vente ou leur utilisation soient autorisées au Canada, afin de déterminer s'ils ne présentent pas de risques inacceptables pour les humains ou l'environnement et s'ils ont une valeur lorsqu'ils sont utilisés conformément au mode d'emploi figurant sur l'étiquette. L'évaluation préalable à la commercialisation prend en considération [les données et les renseignements](#)¹ provenant des titulaires d'homologation de pesticides, des rapports scientifiques publiés, d'autres gouvernements et d'organismes de réglementation étrangers, et elle tient compte, le cas échéant, des commentaires formulés par écrit durant les consultations publiques. Santé Canada se fonde sur des méthodes d'évaluation des risques actuelles qui sont conformes aux normes internationales et sur des méthodes et des politiques de gestion des risques. Davantage de précisions sur les exigences législatives, l'évaluation des risques et l'approche de gestion des risques sont présentées dans la section du présent document portant sur l'approche de l'évaluation.

Énoncé de décision d'homologation² concernant l'insecticide DeltaGard SC

En vertu de la [Loi sur les produits antiparasitaires](#), l'Agence de réglementation de la lutte antiparasitaire (ARLA) de Santé Canada accorde l'homologation à des fins de vente et d'utilisation de l'insecticide DeltaGard SC, contenant le principe actif de qualité technique deltaméthrine, pour lutter contre la pyrale du buis sur le buis cultivé à l'extérieur.

Le projet de décision d'homologation [PRD2023-05, Insecticide DeltaGard SC, contenant de la deltaméthrine](#), qui décrit en détail l'évaluation des renseignements présentés pour appuyer l'homologation, a fait l'objet d'une consultation de 45 jours qui a pris fin le 11 août 2023. L'évaluation révèle que, dans les conditions d'utilisation approuvées, les risques pour la santé et l'environnement ainsi que la valeur du produit antiparasitaire sont acceptables. Santé Canada a reçu des commentaires écrits au sujet des évaluations des effets sur la santé et sur l'environnement au cours de la période de consultation publique menée conformément à l'article 28 de la *Loi sur les produits antiparasitaires*.

Commentaires et réponses

Commentaire favorable à l'homologation

L'Agence canadienne d'inspection des aliments s'est dite favorable à l'homologation de l'insecticide DeltaGard SC pour lutter contre la pyrale du buis sur le buis, particulièrement à l'extérieur de la zone réglementée au Canada, et a précisé que l'élimination mécanique de la pyrale du buis n'est pas efficace ou faisable dans un contexte de production commerciale et qu'il y a peu de produits homologués pour lutter contre cet organisme nuisible.

¹ Note d'information – *Détermination de l'acceptabilité des études pour les évaluations des risques liés aux pesticides*

² « Énoncé de décision », conformément au paragraphe 28(5) de la *Loi sur les produits antiparasitaires*.

Commentaire exprimant des préoccupations au sujet des essais sur les animaux

Selon un commentaire d'un membre du public, [TRADUCTION] « le Canada a récemment adopté une loi prévoyant l'élimination progressive des tests de toxicité sur les animaux » et noté que des solutions de rechange à l'expérimentation animale existent.

Réponse de Santé Canada

Santé Canada exige des données sur la toxicité éventuelle des pesticides afin d'établir les dangers et les risques potentiels lorsque des personnes et l'environnement sont exposés à ces produits. Les renseignements toxicologiques comprennent entre autres les données d'expérimentation animale générées par les fabricants de pesticides. Ces études sont effectuées conformément aux protocoles d'essai internationaux et aux exigences connexes pour assurer la protection et le bien-être des animaux de laboratoire. Bien que les essais de toxicité chez les animaux jouent un rôle essentiel dans l'évaluation des risques sanitaires et environnementaux découlant de l'exposition aux substances chimiques, y compris aux pesticides, Santé Canada est favorable à la réduction des tests inutiles effectués sur des animaux lorsque des données scientifiques le justifient.

Dans cette optique, le gouvernement du Canada a récemment présenté des modifications à la Loi canadienne sur la protection de l'environnement (LCPE) dans le projet de loi S-5 (Loi sur le renforcement de la protection de l'environnement pour un Canada en santé), qui reconnaissent le besoin de remplacer, réduire ou raffiner l'utilisation des essais sur les animaux vertébrés dans l'évaluation des risques que les substances peuvent présenter pour la santé humaine et pour l'environnement. Ces modifications, qui ont reçu la sanction royale en juin 2023, aideront Santé Canada et Environnement et Changement climatique Canada à promouvoir l'élaboration et l'intégration de méthodes et de stratégies de rechange lorsqu'il convient de le faire, au vu de la science.

Dans le cadre de cet effort et conformément aux nouvelles exigences introduites par les modifications, Santé Canada et Environnement et Changement climatique Canada élaboreront une stratégie liée au plan des priorités pour la gestion des produits chimiques. Cette stratégie guidera leurs démarches visant le remplacement, la réduction ou le raffinement de l'utilisation des animaux vertébrés pour les essais et les évaluations de toxicité dans le cadre de la LCPE. Les produits antiparasitaires sont réglementés en vertu d'une loi distincte, la *Loi sur les produits antiparasitaires*. De ce fait, les récentes modifications apportées à la LCPE ne s'appliquent pas directement à la réglementation des pesticides. Toutefois, d'autres programmes de réglementation du gouvernement du Canada, dont celui des pesticides, pourraient être visés par la stratégie élaborée en lien avec la LCPE.

De plus, la *Loi sur les produits antiparasitaires* permet actuellement à Santé Canada de recourir aux méthodes de substitution à l'expérimentation animale dans l'évaluation des produits antiparasitaires. Par exemple, aux fins de l'évaluation des risques, Santé Canada étudie s'il est possible et justifié, du point de vue scientifique, de lever certaines obligations liées à la présentation d'études sur les animaux ou de recourir à des méthodes validées n'utilisant pas d'animaux. De plus, Santé Canada a publié en 2013 un document d'orientation pour l'industrie sur l'exemption relative aux études de toxicité aiguë chez les mammifères, et révisé en 2016 et 2018 les exigences de présentation de données sur les pesticides, de façon à ce que certaines

études sur les animaux ne soient plus exigées d'emblée. Bien que certains types d'essais puissent se faire sans animaux (p. ex. les essais in vitro sur l'irritation), l'expérimentation animale demeure la mieux adaptée pour évaluer avec précision plusieurs autres effets secondaires possibles, et plus important encore, la dose à laquelle ces effets peuvent se manifester. Ces renseignements pourront ensuite contribuer à la protection de la santé humaine et de l'environnement. Il importe d'analyser les tendances et les approches internationales sur une base continue dans une perspective d'harmonisation. Pour cette raison, Santé Canada participe activement à diverses activités internationales visant à réduire l'expérimentation animale tout en garantissant la protection de la santé humaine et de l'environnement.

Commentaires concernant l'examen des nouvelles publications au sujet des risques pour la santé

Une organisation non gouvernementale s'est opposée au projet de décision d'homologation concernant la deltaméthrine. Elle soutient que Santé Canada doit évaluer pleinement les nouvelles publications sur les risques sanitaires que posent les pyréthroïdes homologués comme pesticides au Canada.

Réponse de Santé Canada

Santé Canada a examiné minutieusement la base de données toxicologiques sur la deltaméthrine au cours de la réévaluation précédente. Un résumé de l'examen est présenté dans le projet de décision de réévaluation PRVD2015-07, *Deltaméthrine* et la décision de réévaluation RVD2018-27, *Deltaméthrine et préparations commerciales connexes*. Une mise à jour de l'évaluation des risques associés à la deltaméthrine a également été effectuée dans le cadre de l'examen d'Annihilator PolyZone, lequel a été homologué pour lutter contre les insectes nuisibles rampants ou volants par application sur les surfaces intérieures ou extérieures de bâtiments et de structures agricoles. Les nouveaux renseignements disponibles ont été pris en compte dans le cadre de cette mise à jour, comme il est indiqué dans le projet de décision d'homologation PRD2019-07, *Deltaméthrine et Annihilator PolyZone* et dans la décision d'homologation RD2019-15, *Deltaméthrine et Annihilator PolyZone*. Une vaste base de données toxicologiques permet l'évaluation des risques associés à la deltaméthrine pour la santé humaine, et la qualité des données est jugée adéquate pour définir la majorité des effets toxiques pouvant résulter de l'exposition à la deltaméthrine.

Comme il est indiqué dans le PRD2023-05, *Insecticide DeltaGard SC, contenant de la deltaméthrine*, la présente évaluation a été réalisée dans le cadre du Programme d'extension du profil d'emploi pour usages limités à la demande des utilisateurs, qui est un programme coopératif entre Agriculture et Agroalimentaire Canada et l'ARLA de Santé Canada, auquel participent des groupes de promoteurs, des fabricants et les gouvernements provinciaux et fédéral. Étant donné que la nouvelle utilisation de la deltaméthrine concerne uniquement la lutte contre la pyrale du buis sur le buis, il n'y aura pas d'incidence sur l'évaluation des risques associés à l'exposition à la deltaméthrine par le régime alimentaire. Cette nouvelle utilisation entraînera une exposition limitée à la deltaméthrine en milieu résidentiel. Vu la portée limitée de la nouvelle utilisation, l'évaluation des dangers s'est appuyée sur les évaluations antérieures, sans tenir compte des nouvelles études publiées.

Bien que l'examen des publications n'ait pas été actualisé dans la présente évaluation pour tenir compte des publications parues après le document PRD2019-07, les études mentionnées dans les commentaires de l'organisation non gouvernementale ont été prises en considération, et il a été déterminé qu'elles n'avaient pas d'incidence sur l'évaluation précédente des dangers (voir l'annexe I). De plus, tous les renseignements pertinents qui sont obtenus au fil du temps seront intégrés lors d'ajouts importants au profil d'emploi et dans le cadre de l'initiative de surveillance continue que Santé Canada élabore en ce moment. Santé Canada a aussi examiné les évaluations effectuées par d'autres organismes de réglementation^{3,4,5} et n'a relevé aucune nouvelle donnée toxicologique qui ne figurait pas déjà dans ses évaluations antérieures de la deltaméthrine. Fait à noter, les valeurs toxicologiques de référence en fonction desquelles Santé Canada évalue actuellement les risques pour la santé humaine liés à l'utilisation de la deltaméthrine sont généralement inférieures à celles des autres organismes de réglementation. Elles offrent ainsi une protection accrue.

Commentaires exprimant des préoccupations au sujet de la neurotoxicité potentielle de la deltaméthrine pour le développement

Une personne du public a fait remarquer de façon générale qu'il y a déjà bien assez de neurotoxines dans l'environnement. Elle se disait aussi préoccupée par la possibilité que l'exposition prénatale aux insecticides neurotoxiques contribue à l'apparition de l'autisme.

De plus, une organisation non gouvernementale a fait remarquer l'impossibilité d'affirmer avec certitude que l'exposition n'aura aucun effet néfaste sur la santé humaine, en raison du nombre limité d'études qui évaluent les effets neurocomportementaux chez les enfants aux doses de deltaméthrine auxquelles les enfants de la population générale sont exposés.

Un autre commentaire d'une organisation non gouvernementale concernait l'incidence des méthodes non animales et des nouvelles approches méthodologiques, y compris les modèles in vitro et les modèles cinétiques fondés sur la physiologie, qu'il faudrait prendre en compte en plus des données in vivo. En particulier, l'organisation citait une étude⁶ résumant les résultats d'essais in vitro sur la deltaméthrine selon laquelle la deltaméthrine pourrait avoir des effets négatifs sur le développement neuronal, en particulier sur la formation du réseau neuronal dans les cellules humaines et de rats, ce qui poserait un risque de neurotoxicité pour le développement.

³ Bellisai, G. *et al.* 2022. Modification of the existing maximum residue level for deltamethrin in maize/corn. *EFSA Journal* 20(7); doi : 10.2903/j.efsa.2022.7446.

⁴ Joint FAO/WHO Meeting on Pesticide Residues. Pesticide residues in food 2000. FAO Plant Production and Protection Paper 163. ISSN 0259-2517.

⁵ Collantes, M. *et al.* 2020. Deltamethrin: Revised Human Health Risk Assessment in Support of Registration Review. USEPA; Document ID EPA-HQ-OPP-2009-0637-0088.

⁶ Masjosthusmann, S. *et al.* 2020. Establishment of an a priori protocol for the implementation and interpretation of an in-vitro testing battery for the assessment of developmental neurotoxicity. *EFSA Supporting Publications* 2020 : 17(10), 152 p. doi : 10.2903/sp.efsa.2020.EN-1938.

Réponse de Santé Canada

Comme présenté dans le PRVD2015-07, Santé Canada a examiné plusieurs études toxicologiques, menées sur des animaux de laboratoire, qui traitaient des effets neurocomportementaux potentiels de la deltaméthrine chez les jeunes. Ces études comprenaient divers régimes de dosage et scénarios d'exposition, comme une dose unique ou des doses répétées administrées par voie orale sur une courte période aux animaux adultes, l'exposition prénatale in utero et l'exposition des jeunes animaux pendant leur développement aux premiers stades de vie. La vaste base de données toxicologiques sur la deltaméthrine a permis à Santé Canada d'examiner en profondeur la neurotoxicité de la deltaméthrine chez les nourrissons et les enfants, ainsi que les effets néfastes potentiels pendant le développement. Plus précisément, la base de données toxicologiques sur la deltaméthrine comprenait des études de toxicité orale pour le développement chez les souris, les rats et les lapins; une étude de toxicité pour la reproduction sur deux générations chez les rats; des études sur la neurotoxicité pour le développement chez les souris et les rats; et une étude de neurotoxicité aiguë par voie orale chez les rats comparant les effets chez les adultes et les jeunes animaux.

En examinant les données disponibles, Santé Canada a constaté une possible sensibilité accrue à la deltaméthrine chez les jeunes comparativement aux adultes. Cette sensibilité potentielle des jeunes a été prise en compte lors de l'établissement de conditions d'utilisation sécuritaire qui garantiront que l'exposition à la deltaméthrine reste bien inférieure aux niveaux préoccupants. En particulier, Santé Canada a choisi une étude employant la mesure la plus sensible de la sensibilité des jeunes dans la base de données sur la deltaméthrine, le réflexe de sursaut auditif, pour établir les valeurs toxicologiques de référence correspondant aux scénarios d'exposition pertinents.

Enfin, la sensibilité connue des jeunes animaux aux effets toxiques de la deltaméthrine a été prise en compte au moment de déterminer les facteurs d'évaluation appropriés, y compris le facteur prévu par la *Loi sur les produits antiparasitaires*, et les marges d'exposition cibles. Ces facteurs sont décrits plus en détail dans le PRVD2015-07.

Par conséquent, Santé Canada a attentivement examiné les effets neurocomportementaux de la deltaméthrine ainsi que la sensibilité à ces effets chez les jeunes, et tenu compte de ces effets dans le choix des valeurs de référence. L'évaluation des risques confère une protection contre une éventuelle sensibilité des jeunes en faisant en sorte que les doses auxquelles les humains peuvent être exposés soient bien inférieures à la dose la plus faible ayant provoqué ces effets chez les animaux soumis aux essais.

Les résultats de l'étude in vitro citée par l'auteur du commentaire ont été pris en compte dans l'évaluation du poids de la preuve concernant la neurotoxicité potentielle de la deltaméthrine pour le développement. Il a déjà été signalé que la deltaméthrine pourrait avoir des effets neurotoxiques chez les jeunes en développement (voir le PRVD2015-07) d'après les résultats des études disponibles de neurotoxicité pour le développement in vivo et de l'étude de neurotoxicité aiguë par voie orale comparant les effets chez les adultes et les jeunes animaux. Ces résultats d'essais in vitro étaient présentés comme preuve à l'appui des résultats d'essais in vivo dans l'étude citée par l'auteur du commentaire. De plus, l'utilisation de données in vitro à l'appui de l'évaluation du poids de la preuve est conforme à l'approche adoptée dans une étude de cas

récente préparée pour l'Organisation de coopération et de développement économiques⁷. En l'occurrence, il a été déterminé que les résultats d'essais in vitro fournissaient une compréhension mécaniste supplémentaire qui pourrait être intégrée à la détermination et à la caractérisation des dangers liés à la neurotoxicité pour le développement, de manière à pallier les incertitudes cernées dans les études in vivo. Dans l'ensemble, le potentiel neurotoxique de la deltaméthrine pour le développement est considéré comme étant bien caractérisé aux fins de l'évaluation des risques pour la santé humaine, et les résultats des essais in vitro, même s'ils ont contribué au poids de la preuve, n'ont pas eu d'incidence sur les valeurs de référence établies en fonction de la santé.

Commentaires concernant la biosurveillance et les études épidémiologiques

Une organisation non gouvernementale a cité une étude de biosurveillance pour étayer le manque apparent d'études évaluant les effets neurocomportementaux chez les enfants exposés à la deltaméthrine. L'organisation à l'origine du commentaire soutenait que Santé Canada n'avait pas expliqué comment cette étude avait été prise en compte dans l'évaluation des risques. L'organisation a aussi fait remarquer que cette étude démontrait que les métabolites urinaires des pyréthroïdes sont associés à des incidences accrues de problèmes comportementaux. De plus, l'organisation demandait pourquoi Santé Canada n'avait pas exigé d'études épidémiologiques au cours de son évaluation.

Réponse de Santé Canada

L'étude de biosurveillance citée a relevé une association entre la détection des métabolites de pyréthroïdes *cis*-DCCA [acide 3-(2,2-dichloroéthényl)-2,2-diméthylcyclopropane-1-carboxylique] et *trans*-DCCA dans l'urine et des effets sur le comportement des enfants⁸. Ces deux métabolites sont des produits de dégradation de la cyperméthrine, de la cyfluthrine et de la perméthrine, des principes actifs de la classe des pyréthroïdes, mais pas de la deltaméthrine. L'étude de biosurveillance citée n'a révélé aucune association significative entre les paramètres comportementaux et les concentrations urinaires de l'acide 3-phénoxybenzoïque, qui est un métabolite commun à de nombreux pyréthroïdes, y compris la deltaméthrine. Par conséquent, cette étude n'a pas eu d'incidence sur l'évaluation des risques de la deltaméthrine.

Santé Canada reconnaît la valeur des études épidémiologiques qui sont prises en compte parallèlement aux études de toxicité, dans l'évaluation du poids de la preuve se rapportant aux effets toxiques potentiels de doses et de scénarios d'exposition variés. Bien que Santé Canada n'exige pas d'études épidémiologiques, il prend en considération toutes les données épidémiologiques figurant dans la documentation. L'évaluation du poids de la preuve tient compte de la pertinence des études, selon leur conception, pour une utilisation quantitative ou qualitative dans la prise de décisions réglementaires.

⁷ Organisation for Economic Co-operation and Development (OECD) Series on Testing and Assessment No. 362. Case study for the integration of in vitro data in the developmental neurotoxicity hazard identification and characterisation using deltamethrin as a prototype chemical. Septembre 2022.

⁸ Oulhote Y., Bouchard M.F. 2013. Urinary metabolites of organophosphate and pyrethroid pesticides and behavioral problems in Canadian children. *Environ. Health Perspect.* 121 : 1 378-1 384; doi :10.1289/ehp.1306667.

Les études épidémiologiques peuvent fournir des renseignements précieux sur les effets néfastes possibles chez les humains; par conséquent, Santé Canada continue d'appuyer la réalisation d'études épidémiologiques bien conçues, dans lesquelles les conditions d'exposition sont bien caractérisées.

Commentaires concernant l'évaluation des effets cancérigènes et endocriniens et les doses de référence établies

Une organisation non gouvernementale a fait remarquer que Santé Canada évalue de façon inadéquate les risques d'effets cancérigènes et endocriniens. Ses représentants ont souligné que la deltaméthrine est un perturbateur endocrinien et que le stress oxydatif pourrait être un facteur clé des effets toxiques de la deltaméthrine. Ils ont également fait remarquer que la deltaméthrine cause [TRADUCTION] « une toxicité marquée chez les vertébrés et les invertébrés, probablement en raison du stress oxydatif, de la production d'espèces réactives oxydatives et d'espèces réactives de l'azote et d'une modification du métabolisme et de la résistance ». Enfin, ils ont soutenu qu'aucun fondement scientifique solide ne permettait l'établissement de doses de référence pour la santé humaine, compte tenu de certaines propriétés de la deltaméthrine, particulièrement en ce qui concerne le potentiel de perturbation endocrinienne et les signes de stress oxydatif.

Réponse de Santé Canada

L'évaluation des dangers de la deltaméthrine pour la santé humaine repose sur l'examen d'une vaste base de données toxicologiques. Un résumé est fourni dans le PRVD2015-07. La valeur scientifique et la pertinence toxicologique de ces études ont été examinées en profondeur. Parmi les sources examinées, on retrouve des études de toxicité chez les animaux et des publications scientifiques évaluant la toxicocinétique, les effets aigus, la neurotoxicité, l'immunotoxicité, la toxicité chronique, la cancérigénicité, la toxicité pour le développement et la reproduction, ainsi que d'autres effets correspondant aux préoccupations relatives aux effets en aval du stress oxydatif. Plusieurs études de génotoxicité *in vivo* et *in vitro* ont également été examinées. Les rapports d'incident chez les humains et les animaux ont aussi été pris en compte.

Comme l'indique le PRVD2015-07, la base de données toxicologiques de la deltaméthrine comprend des études de cancérigénicité qui ont été menées conformément aux normes internationales sur des souris et des rats. Dans ces études, l'exposition à la deltaméthrine n'a pas augmenté l'incidence des tumeurs chez les rongeurs. De plus, toutes les études de génotoxicité *in vitro* et *in vivo* réalisées avec la deltaméthrine ont donné des résultats négatifs. Au vu du poids de la preuve, on a conclu à l'absence d'indication de cancérigénicité.

Comme l'indique le PRVD2015-07, la base de données toxicologiques de la deltaméthrine comprend des études de toxicité pour la reproduction et le développement qui ont été menées conformément aux normes internationales sur des rats ou des lapins. Ces études ont examiné plusieurs critères d'effet endocrinien qui pourraient découler de l'exposition pendant les périodes sensibles du développement. Ces critères d'effet permettent de définir adéquatement la majorité des effets à médiation endocrinienne qui pourraient découler de l'exposition à la deltaméthrine.

Dans l'ensemble, les valeurs toxicologiques de référence correspondent aux effets nocifs sur la santé qui ressortent de la vaste base de données sur la deltaméthrine. En outre, les valeurs de référence actuelles, en fonction desquelles Santé Canada évalue les risques pour la santé humaine liés aux utilisations de la deltaméthrine, sont de trois à cinq fois inférieures à celles des autres organismes de réglementation; elles offrent ainsi une protection accrue.

Commentaire concernant la classification des pyréthroïdes et les similitudes avec d'autres composés

Une organisation non gouvernementale a fait remarquer que la classification de types I et II ne reflète pas la diversité des signes d'intoxication décelés à la suite de l'administration orale de divers pyréthroïdes. Elle poursuit en indiquant que les pyréthroïdes agissent in vitro sur une variété de cibles biochimiques et physiologiques présumées.

Une personne du public a fait remarquer que la deltaméthrine paraissait semblable aux néonicotinoïdes, et une organisation non gouvernementale a soutenu qu'il faut tenir compte des effets combinés sur les enzymes acétylcholinestérases en cas d'exposition potentielle aux méthylcarbamates et aux organophosphates.

Réponse de Santé Canada

Santé Canada reconnaît la classification de type I et de type II des pyréthroïdes selon les divers mécanismes d'action. Toutefois, ce système de classification des pyréthroïdes n'a pas guidé l'évaluation des risques associés à la deltaméthrine ou à d'autres pyréthroïdes. La base de données toxicologiques contient diverses études qui évaluent les cibles physiologiques pertinentes et les signes éventuels d'intoxication, indépendamment de la classification.

La deltaméthrine appartient à la classe des pyréthroïdes, des insecticides qui agissent principalement par une modulation de l'ouverture et de la fermeture des canaux ioniques sodiques. Les néonicotinoïdes forment un groupe distinct de pesticides, qui se lient de façon sélective aux récepteurs nicotiques de l'acétylcholine des insectes et y exercent leur action. Les méthylcarbamates et les organophosphates agissent par l'entremise de mécanismes distincts impliquant l'inhibition de l'enzyme acétylcholinestérase. Les pyréthroïdes, les néonicotinoïdes, les méthylcarbamates et les organophosphates ont également des structures chimiques distinctes. Ces classes d'insecticides ont été associées à des effets neurotoxiques qui sont cependant provoqués par des mécanismes de toxicité différents. Les pesticides de chaque classe ont fait l'objet d'évaluations distinctes et approfondies des risques pour la santé humaine, en fonction des résultats compris dans les bases de données toxicologiques propres aux composés, ainsi que de leurs modes d'action distincts. Les classes de pesticides, ou les groupes de composés, qui constituent les pyréthroïdes, les néonicotinoïdes, les méthylcarbamates et les organophosphates seront considérés en tant que groupes distincts de composés pour l'évaluation des effets cumulatifs, conformément au processus décrit dans le [document de principes SPN2018-02, Cadre d'évaluation des risques cumulatifs pour la santé](#).

Commentaire relatif aux essais de la préparation commerciale

Une organisation non gouvernementale a indiqué qu'il était difficile d'identifier les essais menés avec le produit formulé : l'insecticide DeltaGard SC.

Réponse de Santé Canada

En ce qui concerne les renseignements sur la toxicité des préparations commerciales, l'ARLA exige des études de toxicité aiguë pour déterminer les dangers potentiels découlant de l'exposition aiguë. Les données sur la toxicité aiguë sont utilisées à des fins de classification et pour l'élaboration de mises en garde appropriées sur les étiquettes des produits. Les études de toxicité aiguë font ressortir le degré relatif de toxicité aiguë selon la voie d'exposition, ainsi que la capacité de produire une irritation et une sensibilisation.

Le profil de toxicité aiguë de l'insecticide DeltaGard SC (n° d'homologation de produit antiparasitaire 28791) a été examiné au moment de sa première homologation au Canada en 2007. Comme il est indiqué dans le PRD2023-05, aucun changement à la formulation homologuée de l'insecticide DeltaGard SC n'a été proposé dans la demande d'homologation du produit en vue de son utilisation sur le buis cultivé à l'extérieur. Les résultats des essais de toxicité aiguë réalisés avec l'insecticide DeltaGard SC sont résumés dans le PRD2023-05.

Le profil d'écotoxicité et le devenir dans l'environnement de la deltaméthrine et de l'insecticide DeltaGard SC ont été examinés au moment de la première homologation au Canada en 2007. Le PRD2023-05 renvoie à l'examen de 2007 pour davantage de détails sur le devenir dans l'environnement et l'écotoxicologie. Étant donné que l'utilisation proposée sur le buis cultivé à l'extérieur correspond au profil d'emploi actuel et qu'aucun changement n'a été apporté à la formulation homologuée de l'insecticide DeltaGard SC, aucune donnée environnementale supplémentaire n'était requise pour étayer cette demande.

Commentaire relatif aux références indiquées dans le projet de décision d'homologation PRD2023-05

Une organisation non gouvernementale a déclaré qu'il n'était pas clairement indiqué comment les références figurant à la fin du PRD2023-05 avaient été prises en compte dans l'évaluation des risques.

Réponse de Santé Canada

Deux références sont indiquées dans le PRD2023-05 à titre de renseignements fournis par le demandeur. Les deux références concernent l'évaluation de la valeur de l'insecticide DeltaGard SC dans la lutte contre la pyrale du buis. Ces études ont servi à établir le profil d'emploi au cours de l'évaluation de la valeur et n'ont pas directement été prises en compte dans les évaluations des risques. Toutefois, les évaluations des risques pour la santé et l'environnement sont effectuées en fonction du profil d'emploi établi lors de l'évaluation de la valeur. Pour obtenir des renseignements détaillés sur les évaluations de la valeur de l'ARLA, veuillez consulter le [document d'orientation de l'ARLA, Lignes directrices sur la valeur – Nouveaux produits phytosanitaires et modification des étiquettes](#), accessible sur Canada.ca.

Commentaire concernant la conformité de l'évaluation de l'exposition globale

Une organisation non gouvernementale a fait remarquer qu'il n'était pas clair dans l'évaluation de Santé Canada si l'exposition globale avait été évaluée conformément aux exigences ou si l'évaluation avait été menée de façon isolée. Le commentaire indiquait que le projet de décision

n'indiquait pas clairement si le risque global avait été inclus pour la nouvelle utilisation proposée (sur le buis) en plus des autres utilisations (aliments, eau potable et exposition résidentielle). De plus, l'organisation affirmait que le projet de décision publié en 2020 à l'égard des pyréthrinés (RVD2020-08, *Pyréthrinés et préparations commerciales connexes*) signalait l'existence d'utilisations résidentielles pour lesquelles aucune donnée n'était disponible, si bien que les évaluations actuelles de l'exposition résidentielle aux pesticides pyréthroïdes semblent insuffisantes. De plus, le commentaire indiquait que le risque cumulatif n'avait pas été évalué, puisque Santé Canada n'a pas encore terminé l'évaluation du risque cumulatif des pyréthroïdes. Ainsi, selon le commentaire, le projet de décision n'est pas conforme au sous-alinéa 7(7)b)(i) de la *Loi sur les produits antiparasitaires*.

Réponse de Santé Canada

Par « exposition globale », on entend l'exposition totale à un pesticide donné, attribuable à l'ingestion d'aliments et d'eau potable, aux utilisations en milieu résidentiel, aux sources d'exposition non professionnelles et à toutes les voies d'exposition connues ou possibles (voie orale, voie cutanée et inhalation). L'exposition globale à la deltaméthrine a été évaluée dans le cadre de la plus récente réévaluation de la deltaméthrine publiée dans le projet de décision de réévaluation PRVD2015-07. Dans le cas de la deltaméthrine, l'exposition par voie cutanée n'a pas été incluse dans l'exposition globale, parce qu'aucun effet toxicologique néfaste n'a été observé à la suite de doses répétées administrées par voie cutanée. Par conséquent, l'évaluation de l'exposition globale ne comprenait que les scénarios où l'exposition fortuite par voie orale (contact main-bouche) et l'exposition chronique par le régime alimentaire devraient se produire simultanément. Comme l'utilisation de la deltaméthrine sur le buis n'entraînerait que des expositions par voie cutanée, elle n'augmenterait pas les risques globaux associés aux expositions à la deltaméthrine en milieu résidentiel qui ont déjà été évaluées dans le PRVD2015-07.

Comme il est indiqué dans le PRVD2020-08 pour la réévaluation des pyréthrinés, lorsqu'il n'y avait pas de données disponibles pour l'évaluation, le maintien de l'homologation a été refusé et les utilisations ont été interdites, y compris certaines méthodes d'application à l'intérieur ou à l'extérieur pour les utilisateurs en milieu résidentiel. Des énoncés ont été ajoutés aux étiquettes des pyréthrinés pour empêcher ces utilisations. Cette conclusion a été réitérée dans le RVD2023-06, *Pyréthrinés et préparations commerciales connexes* et figure dans la liste des mesures d'atténuation des risques.

Pour évaluer les risques cumulatifs, il faut se concentrer sur l'estimation de l'exposition associée aux combinaisons d'utilisations et de pesticides qui constituent les sources de risque les plus grandes et les plus importantes (USEPA, 2002).

Il est précisé dans le projet de décision d'homologation que la nouvelle utilisation n'aura aucune incidence sur la contribution alimentaire et qu'elle n'entraînera qu'une exposition limitée à la deltaméthrine en milieu résidentiel. Par conséquent, selon l'évaluation qualitative du risque cumulatif, la nouvelle utilisation contribuera de façon minimale à l'exposition aux pyréthroïdes. Ainsi, une évaluation des risques cumulatifs associés au groupe des pyréthroïdes va au-delà de l'évaluation requise pour l'utilisation de la deltaméthrine sur le buis, cette nouvelle utilisation ayant une portée limitée.

L'évaluation des risques cumulatifs du groupe des pyréthroïdes suivra le processus décrit dans le cadre d'évaluation des risques cumulatifs pour la santé de l'ARLA (SPN2018-02).

Les risques globaux et cumulatifs associés à l'utilisation de la deltaméthrine ont été évalués, et le projet de décision concernant l'utilisation de la deltaméthrine sur le buis est pleinement conforme au sous-alinéa 7(7)b(i) de la *Loi sur les produits antiparasitaires*.

Commentaire relatif à la réévaluation de la deltaméthrine faite par l'ARLA en 2015 (PRVD2015-07)

Une organisation non gouvernementale a déclaré que la réévaluation de 2015 indiquait un dépassement des niveaux préoccupants pour diverses espèces terrestres et aquatiques, y compris les pollinisateurs, les oiseaux et les mammifères.

Réponse de Santé Canada

La décision finale de réévaluation concernant la deltaméthrine a été publiée en 2018 (RVD2018-27) et comprenait des mesures d'atténuation des risques, notamment des mises en garde et des zones tampons de pulvérisation, pour protéger l'environnement. Les risques pour les organismes terrestres et aquatiques sont acceptables lorsque la deltaméthrine est utilisée conformément au mode d'emploi figurant sur l'étiquette.

Commentaires liés au fait que l'ARLA ne tient pas compte des effets synergiques ou cumulatifs de la deltaméthrine

Une organisation non gouvernementale a déclaré que l'ARLA n'avait pas tenu compte des effets synergiques ni évalué les effets cumulatifs qu'avait la deltaméthrine avec les autres produits chimiques autorisés et pesticides homologués.

Réponse de Santé Canada

Actuellement, les évaluations des risques pour l'environnement qu'effectue l'ARLA portent sur des principes actifs uniques. Dans les évaluations des risques pour la santé menées selon la *Loi sur les produits antiparasitaires*, l'ARLA tient compte des renseignements disponibles au sujet des effets sanitaires cumulatifs, lorsque des produits ayant un mécanisme commun de toxicité font l'objet de décisions réglementaires majeures. Toutefois, les effets cumulatifs ne sont actuellement pas pris en compte dans les évaluations des risques pour l'environnement, en raison du manque de renseignements et de méthodologies standard.

Dans le contexte de l'homologation et de la réévaluation des pesticides, plus précisément dans le contexte de l'évaluation des risques pour l'environnement, l'évaluation des effets cumulatifs et synergiques des substances est une tâche difficile. Par exemple, l'exposition aux pesticides varie considérablement d'un endroit et d'une année à l'autre et en fonction des cultures, des pesticides et des doses d'application. Dans les scénarios où des organismes peuvent être exposés à plusieurs pesticides à la suite d'une utilisation intentionnelle dans un site particulier, il peut être relativement simple d'estimer l'exposition de certains organismes à petite échelle (par exemple, au champ ou à proximité du champ). Cependant, il est beaucoup plus difficile d'estimer l'exposition involontaire des organismes à de multiples pesticides lorsque des résidus sont

transportés dans l'environnement ou lorsque les organismes eux-mêmes se déplacent dans leur milieu. Les taxons présents dans le milieu (comme les pollinisateurs, les oiseaux, les mammifères, les poissons et les invertébrés aquatiques) ne seront pas tous exposés aux mêmes groupes et aux mêmes proportions de pesticides, en raison des différences d'habitat, de régime alimentaire et de cycle biologique. De plus, contrairement aux évaluations des risques pour la santé humaine, les mécanismes de toxicité des pesticides peuvent différer d'un taxon à l'autre au cours de l'évaluation des risques pour l'environnement.

Dans ce contexte, les organismes de réglementation internationaux, notamment l'ARLA, l'Environmental Protection Agency (EPA) des États-Unis et l'Autorité européenne de sécurité des aliments (EFSA), privilégient actuellement les évaluations des risques cumulatifs pour la santé.

Malgré les difficultés à surmonter, l'évaluation des effets environnementaux cumulatifs est un sujet d'intérêt mondial. Comme il est indiqué dans l'avis d'intention NOI2023-01, *Renforcer la réglementation des produits antiparasitaires au Canada*, l'ARLA propose de modifier le *Règlement sur les produits antiparasitaires* pour exiger que le ministre prenne en compte les effets cumulatifs des pesticides qui ont un mécanisme commun de toxicité sur l'environnement, lorsque les renseignements et la méthodologie connexe sont disponibles. De plus, les modifications donneraient explicitement au ministre le pouvoir d'exiger que les demandeurs et les titulaires soumettent les renseignements disponibles sur les effets environnementaux cumulatifs, et ce, afin que ces renseignements puissent être pris en compte dans l'évaluation des risques pour l'environnement de l'ARLA. Dans les cas où les renseignements et la méthodologie sont disponibles, les décisions réglementaires s'appuieraient sur une évaluation des effets environnementaux cumulatifs, ce qui permettrait de mieux protéger la santé et l'environnement de la population canadienne.

L'ARLA en est aux premières étapes de l'élaboration d'un cadre pour évaluer les effets cumulatifs des pesticides sur l'environnement, y compris les effets synergiques potentiels. Pour poursuivre sa démarche, l'ARLA collaborera avec d'autres administrations, des spécialistes et d'autres ministères partenaires, comme Environnement et Changement climatique Canada. En octobre 2023, l'ARLA a entamé les discussions initiales avec le Comité consultatif scientifique sur les produits antiparasitaires et sollicité ses conseils sur les premières étapes de l'élaboration d'un tel cadre.

Commentaire concernant la distribution de sensibilité des espèces

Une organisation non gouvernementale a déclaré que l'évaluation des risques faite par l'ARLA, y compris l'évaluation approfondie à des niveaux moins préoccupants, autorise une distribution de sensibilité des espèces qui, même si les niveaux préoccupants ne sont pas dépassés, permet la survenue d'effets néfastes chez 5 % des espèces, ce qui est contraire à la *Loi sur les produits antiparasitaires*.

Réponse de Santé Canada

La *Loi sur les produits antiparasitaires* établit des critères permettant de déterminer l'acceptabilité des risques environnementaux associés aux produits antiparasitaires. Il doit pour cela y avoir une certitude raisonnable que les produits, compte tenu de leurs conditions d'homologation, ne causeront aucun dommage à l'environnement. L'évaluation des risques environnementaux comprend une évaluation scientifique systématique du devenir des pesticides et des dangers pour les organismes non ciblés. Des directives détaillées sur l'approche de Santé Canada à l'égard de cette évaluation, ainsi que les objectifs de protection utilisés pour prévenir les risques environnementaux inacceptables, se trouvent dans le [document d'orientation de l'ARLA intitulé *Approche de Santé Canada en matière d'évaluation des risques environnementaux pour les produits antiparasitaires*](#).

L'ARLA évalue les risques environnementaux selon une approche à plusieurs niveaux. Le premier niveau, qui est l'évaluation préliminaire des risques, vise à cerner les pesticides qui présentent un risque négligeable pour l'environnement selon les données scientifiques (par exemple, études standard décrivant le devenir et le comportement du produit, ainsi que les risques qui y sont liés), en fonction d'hypothèses prudentes. Si un risque est mis en évidence, des évaluations de niveau supérieur sont réalisées. Comparativement aux évaluations préliminaires, les évaluations approfondies des risques pour l'environnement incorporent davantage de données réalistes sur l'exposition et sur la toxicité. Les objectifs de protection utilisés dans l'évaluation des risques pour l'environnement demeurent les mêmes lorsque l'évaluation des risques est approfondie.

Dans la réévaluation de la deltaméthrine (PRVD2015-07 et RVD2018-27), le niveau préoccupant a été dépassé pour les invertébrés marins dans l'évaluation préliminaire des risques. Une analyse de la distribution de sensibilité des espèces (DSE) a été effectuée en vue de l'obtention d'un paramètre d'effets plus précis. Un modèle de DSE fournit une estimation des valeurs CD_x . CD_x signifie « concentration dangereuse », et la lettre x en indice est une valeur en pourcentage. La CD_x est la concentration de la substance chimique préoccupante à laquelle on estime que x % des espèces ont dépassé leur critère d'effet toxicologique (ou l'ont atteint, dans le cas des espèces du centile x). Ainsi, par définition, les espèces pour lesquels il n'y aurait pas de dépassement des critères d'effet toxicologique à la CD_x représentent 100 – x % des espèces. Habituellement, une valeur CD_5 est utilisée comme paramètre d'effets pour que les objectifs de protection soient atteints à l'échelle de la communauté.

L'utilisation de la DSE dans l'évaluation approfondie des risques est conforme à l'objectif de l'ARLA de protéger les invertébrés aquatiques à l'échelle de la communauté.

Commentaires relatifs aux mesures d'atténuation sur l'étiquette

Une organisation non gouvernementale a déclaré que la plus récente évaluation des risques environnementaux relatives aux produits contenant de la deltaméthrine n'établit pas qu'il existe une certitude raisonnable qu'aucun dommage ne sera causé à l'environnement. Par conséquent, l'ARLA n'est pas en mesure d'autoriser l'utilisation de la deltaméthrine sur le buis. De plus, l'organisation affirme que l'ARLA n'a pas expliqué comment les mesures d'atténuation figurant sur l'étiquette protégeront un large éventail de biotes contre les effets de la deltaméthrine.

Réponse de Santé Canada

Comme il a été mentionné dans la réponse au commentaire sur la distribution de sensibilité des espèces, la *Loi sur les produits antiparasitaires* établit des critères permettant de déterminer l'acceptabilité des risques environnementaux associés aux produits antiparasitaires. Les conditions d'homologation (autrement dit, le mode d'emploi figurant sur l'étiquette) sont prises en compte lorsque l'ARLA détermine l'acceptabilité des risques environnementaux. L'évaluation des risques environnementaux de la deltaméthrine dans le PRD2023-05 a été effectuée conformément au [document d'orientation de l'ARLA intitulé *Approche de Santé Canada en matière d'évaluation des risques environnementaux pour les produits antiparasitaires*](#).

La nouvelle utilisation importante de la deltaméthrine pour la lutte contre la pyrale du buis sur le buis cultivé à l'extérieur s'applique de façon générale au principe actif, la deltaméthrine, et plus particulièrement à la préparation commerciale homologuée, l'insecticide DeltaGard SC (n° d'homologation 28791). La dose d'application cumulative maximale pour la lutte contre la pyrale du buis correspond à la dose d'application actuellement homologuée pour la deltaméthrine. En conséquence, l'évaluation des risques pour l'environnement présentée dans le PRVD2015-07 et le RVD2018-27 assure une protection suffisante lorsque la deltaméthrine est employée contre la pyrale du buis, sauf en ce qui concerne la dérive associée à l'application au moyen d'un pulvérisateur pneumatique. Il s'agit d'une nouvelle méthode d'application qui entraîne des facteurs différents à considérer en ce qui a trait à la dérive de pulvérisation par rapport au pulvérisateur agricole ou aux méthodes d'application aérienne.

Lorsque l'ARLA établit la présence de risques environnementaux associés aux pesticides, des mesures d'atténuation des risques sont prises pour réduire l'exposition potentielle et les risques pour les organismes non ciblés. Diverses mesures peuvent être utilisées pour réduire les risques selon le type de préoccupation et sa gravité.

Ces mesures peuvent comprendre des mises en garde sur l'étiquette pour indiquer les dangers et atténuer les risques, des changements dans la façon dont le pesticide est utilisé ou la révocation d'une partie ou de la totalité des utilisations. Ces mesures visent à informer les utilisateurs des dangers et des pratiques exemplaires et à imposer des restrictions pour réduire l'exposition (et donc le risque) pour les organismes non ciblés.

Dans le cas de la deltaméthrine, un certain nombre de mesures d'atténuation des risques sont utilisées :

- Énoncés sur l'étiquette indiquant que la deltaméthrine est toxique pour les abeilles, les insectes utiles, les mammifères et les organismes aquatiques;
- Instructions précisant les modalités d'application de la deltaméthrine pour réduire au minimum l'exposition de ces organismes par application directe ou ruissellement;
- Zones tampons de jusqu'à 120 mètres pour minimiser la dérive de pulvérisation dans les habitats terrestres et aquatiques en aval des sites d'application.

En plus des mesures d'atténuation des risques figurant déjà sur l'étiquette de l'insecticide DeltaGard SC, le PRD2023-05 proposait les mesures d'atténuation suivantes pour les utilisations du produit contre la pyrale du buis :

- Zones tampons de pulvérisation de jusqu'à 85 mètres pour protéger les habitats terrestres et aquatiques lors de l'application au moyen d'un pulvérisateur pneumatique;
- Modification de l'étiquette afin que les énoncés visant à atténuer les risques pour les pollinisateurs correspondent aux normes actuelles.

Les exigences d'étiquetage et les mesures d'atténuation susmentionnées, y compris les zones tampons de pulvérisation, devraient protéger les organismes terrestres et aquatiques non ciblés. Les risques environnementaux liés à l'utilisation de la deltaméthrine pour lutter contre la pyrale du buis sont acceptables lorsque l'insecticide DeltaGard SC est utilisé conformément au mode d'emploi figurant sur l'étiquette. Les étiquettes approuvées pour les produits antiparasitaires sont des documents juridiques qui régissent l'utilisation d'un pesticide. Il est interdit d'utiliser un pesticide d'une manière incompatible avec le mode d'emploi figurant sur l'étiquette.

Commentaires concernant la surveillance ou la modélisation

Une organisation non gouvernementale a déclaré qu'étant donné les antécédents limités de l'utilisation de la deltaméthrine, une meilleure surveillance ou un meilleur usage de la modélisation s'imposent si une extension du profil d'emploi est accordée. Elle a aussi signalé l'impossibilité de procéder à l'évaluation du risque potentiel pour les organismes aquatiques à l'aide des concentrations estimées dans l'environnement (CEE) issues de la surveillance des eaux de surface en ce qui concerne la nouvelle utilisation proposée sur le buis.

Réponse de Santé Canada

Depuis la publication de la précédente évaluation des risques pour la deltaméthrine (PRVD2015-07 et RVD2018-27), la disponibilité des données de surveillance de l'eau s'est améliorée à l'ARLA, en particulier avec le lancement en 2022 d'un projet pilote de Santé Canada concernant la mise sur pied d'un programme de collaboration nationale à long terme pour la surveillance des pesticides dans l'eau (PNSPE). Bien que la deltaméthrine ne fasse pas partie des analytes compris dans le projet pilote du PNSPE, en raison de difficultés liées à la méthode d'analyse, une nouvelle méthode d'analyse est en cours d'élaboration en vue de son inclusion future. Même si la deltaméthrine n'est pas visée par le PNSPE, de nombreuses bases de données publiques tenues par les gouvernements provinciaux renferment des données de surveillance de la deltaméthrine dans les eaux de surface, y compris en Alberta, en Ontario, au Québec et à l'Île-du-Prince-Édouard.

Le tableau 1 présente un aperçu des détections de deltaméthrine dans les échantillons d'eaux de surface prélevés entre le 1^{er} janvier 2015 et le 28 septembre 2023 dans différentes provinces.

Depuis la publication de la dernière évaluation des risques, 2 196 échantillons d'eaux de surface ont été analysés dans six provinces pour y détecter la présence de deltaméthrine. Environ 60 % de ces échantillons proviennent de l'Alberta (1 286 des 2 196 échantillons), et un peu plus de 30 %, de l'Ontario (706 échantillons). Le Québec (117 échantillons), l'Île-du-Prince-Édouard

(33 échantillons), la Nouvelle-Écosse (30 échantillons) et le Nouveau-Brunswick (24 échantillons) y sont aussi représentés. Sur les 2 196 échantillons, six détections (< 0,01 %), la plus haute concentration détectée étant de 0,063 µg/L. Les détections proviennent toutes de l'Alberta et ont eu lieu en 2015 (2), 2018 (2) et 2019 (2). Les deux détections de 2018 (0,008 µg/L et 0,01 µg/L dans la rivière Saskatchewan Nord) et de 2019 (0,008 µg/L dans la rivière Bow) se situent juste au-dessus de la limite de détection de 0,007 µg/L. Les trois autres détections sont de 0,051 µg/L (détections distinctes dans deux canaux d'irrigation inconnus en 2015) et de 0,063 µg/L (dans la rivière Saskatchewan Sud en 2019).

Tableau 1 Résumé des détections de deltaméthrine dans les sources d'eau de surface au Canada, d'après les données disponibles recueillies de 2015 à 2023 (données obtenues le 28 septembre 2023).

Lieu et date	Nombre d'échantillons	Nombre de détections	Pourcentage de détections (%)	Plage de détection (µg/L)	Concentration maximale mesurée (µg/L)
Alberta (2015-2016, 2018-2023)	1 286	6	< 0,01	0,007 – 0,040	0,063
Nouveau-Brunswick (2015)	24	0	0	0,003	N/Ap
Nouvelle-Écosse (2015)	30	0	0	0,003	N/Ap
Ontario (2015-2020)	706	0	0	Non signalé	N/Ap
Île-du-Prince-Édouard (2015, 2018)	33	0	0	0,003 – 0,025	N/Ap
Québec (2015-2016)	117	0	0	0,080	N/Ap
Canada (2013-2020)	2 196	6	< 0,01	0,003 – 0,080	0,063

Dans le cas des trois cultures choisies pour la modélisation de l'eau dans l'évaluation des risques précédente (PRVD2015-07), les pommes sont principalement cultivées en Ontario (39 %), puis au Québec et en Colombie-Britannique (27 %; Statista, 2019); le brocoli est principalement cultivé au Québec (64 %) et en Ontario (23 %; Agriculture et Agroalimentaire Canada, 2005); et le maïs est surtout cultivé en Ontario (62 %) et au Québec (30 %; Statistique Canada, 2015). La plupart des échantillons analysés pour vérifier la concentration de deltaméthrine, y compris les six détections, proviennent de l'Alberta, province qui ne figure pas parmi les grands producteurs de pommes, de brocolis et de maïs. L'Ontario et le Québec sont les principaux producteurs de ces trois types de cultures, et la substance n'a été détectée dans aucun des 823 échantillons d'eau prélevés dans ces deux provinces. Cependant, les limites de détection dans ces deux provinces n'ont pas été déclarées ou étaient de 0,08 µg/L, ce qui est supérieur à bon nombre des paramètres d'effets utilisés dans l'évaluation des risques pour les organismes aquatiques.

Bien que ces échantillons ne fournissent pas des données de surveillance très étoffées pour l'Ontario et le Québec, le fait qu'il n'y ait pas eu de détections est un argument en faveur de l'extension du profil d'emploi, car il s'agit d'un usage limité sur le buis et la dose d'utilisation est inférieure à la dose maximale actuellement homologuée pour la deltaméthrine.

Commentaire concernant les espèces en péril

Une organisation non gouvernementale a déclaré que l'ARLA n'avait pas évalué les effets de la deltaméthrine sur les espèces en péril.

Réponse de Santé Canada

Au sens de la *Loi sur les produits antiparasitaires*, le terme « environnement » englobe la biodiversité et la faune, y compris les espèces en péril. L'ARLA applique présentement une approche à plusieurs niveaux à l'égard de la protection des espèces en péril. D'abord, l'évaluation des risques pour l'environnement est prudente en ce qui concerne la détermination des effets sur les organismes, notamment grâce à la prise en compte des organismes les plus sensibles et à l'application de facteurs d'incertitude permettant d'intégrer une marge de protection. De plus, lorsque l'utilisation d'un pesticide suscite des préoccupations pour une espèce en péril particulière, ces préoccupations sont prises en compte et intégrées à l'évaluation des risques pour l'environnement et aux mesures d'atténuation.

En outre, la *Loi sur les produits antiparasitaires* exige que des avis soient envoyés à l'ensemble des provinces, des territoires et des autres ministères fédéraux concernés lorsque des réévaluations ou des examens spéciaux sont entrepris, pour leur demander de fournir des renseignements relatifs aux risques sanitaires ou environnementaux et à la valeur du produit visé. La *Loi* exige également que ces groupes soient consultés avant que toute décision réglementaire importante soit rendue. Les renseignements fournis à l'ARLA en réponse à de tels avis peuvent comprendre des renseignements sur la faune et les espèces en péril, en particulier de la part de nos partenaires fédéraux à Environnement et Changement climatique Canada ainsi que dans les provinces et les territoires.

Enfin, les utilisateurs de pesticides sont tenus de respecter les dispositions des autres lois applicables, notamment la *Loi sur les espèces en péril* et la *Loi sur les pêches*, lorsqu'ils appliquent des pesticides.

Autres renseignements

Les données d'essai confidentielles citées dans le document PRD2023-05, *Insecticide DeltaGard SC, contenant de la deltaméthrine* et sur lesquelles la décision est fondée peuvent être consultées par le public, sur demande, dans la salle de lecture de l'ARLA. Pour des précisions, veuillez communiquer avec le [Service de renseignements sur la lutte antiparasitaire](#) de l'ARLA.

Toute personne peut déposer un avis d'opposition⁹ à l'égard de cette décision d'homologation dans les 60 jours suivant sa date de publication. Pour en savoir davantage sur les motifs d'un tel avis (l'opposition doit reposer sur un fondement scientifique), visitez la section Pesticides et lutte antiparasitaire du site Web de Canada.ca (Portail de participation du public – Formulaire du Portail de participation du public – Avis d'opposition) ou contactez le Service de renseignements sur la lutte antiparasitaire de l'ARLA.

⁹ Conformément au paragraphe 35(1) de la *Loi sur les produits antiparasitaires*.

Approche de l'évaluation

Cadre législatif

Selon le paragraphe 4(1) de la *Loi sur les produits antiparasitaires*, le ministre de la Santé a comme objectif premier de prévenir les risques inacceptables pour les individus et l'environnement que présente l'utilisation des produits antiparasitaires.

Comme le mentionne le préambule de la *Loi*, il est dans l'intérêt du Canada de continuer à poursuivre les objectifs du système fédéral de réglementation, par l'instauration d'un système d'homologation national reposant sur une base scientifique et abordant la question des risques sanitaires et environnementaux et de la valeur avant et après l'homologation, tout en réglementant les produits antiparasitaires au Canada; et d'homologuer pour utilisation seulement les produits antiparasitaires de risque et de valeur acceptables lorsqu'il est démontré que leur utilisation est efficace et que le risque pour la santé humaine et l'environnement est acceptable, compte tenu des conditions d'homologation.

Pour l'application de la *Loi* au sens du paragraphe 2(2), les risques sanitaires ou environnementaux d'un produit antiparasitaire sont acceptables s'il existe une certitude raisonnable qu'aucun dommage à la santé humaine, aux générations futures ou à l'environnement ne résultera de l'exposition au produit ou de l'utilisation de celui-ci, compte tenu des conditions d'homologation.

Le risque sanitaire, le risque environnemental et la valeur sont définis ainsi au paragraphe 2(1) de la *Loi* :

Risque sanitaire : Risque pour la santé humaine résultant de l'exposition au produit antiparasitaire ou de l'utilisation de celui-ci, compte tenu des conditions d'homologation proposées ou fixées.

Risque environnemental : Risque de dommage à l'environnement, notamment à sa diversité biologique, résultant de l'exposition au produit antiparasitaire ou de l'utilisation de celui-ci, compte tenu des conditions d'homologation proposées ou fixées.

Valeur : L'apport réel ou potentiel d'un produit dans la lutte antiparasitaire, compte tenu des conditions d'homologation proposées ou fixées, notamment en fonction : a) de son efficacité; b) des conséquences de son utilisation sur l'hôte du parasite sur lequel le produit est destiné à être utilisé; c) des conséquences de son utilisation sur l'économie et la société de même que de ses avantages pour la santé, la sécurité et l'environnement.

Lors de l'évaluation des risques sanitaires et environnementaux d'un pesticide et de la détermination de l'acceptabilité de ces risques, le paragraphe 19(2) de la *Loi sur les produits antiparasitaires* prévoit que Santé Canada adopte une approche qui s'appuie sur une base scientifique. Cette approche tient compte de la toxicité et du degré d'exposition pour une caractérisation complète du risque.

Les évaluations préalables à la commercialisation sont fondées sur un ensemble prescrit de données scientifiques que le demandeur de l'homologation d'un pesticide doit fournir. Des [renseignements supplémentaires](#) provenant de rapports scientifiques publiés, d'autres ministères et d'organismes de réglementation internationaux sont également pris en considération¹⁰.

Cadre d'évaluation des risques et de la valeur

Santé Canada applique un vaste ensemble de méthodes scientifiques modernes et utilise des données probantes pour déterminer la nature et l'ampleur des risques que peuvent poser les pesticides. Cette approche permet de protéger la santé humaine et l'environnement par l'application de stratégies de gestion des risques adéquates et efficaces, qui concordent avec les objectifs relatifs au préambule décrits ci-dessus.

L'approche de Santé Canada en matière d'évaluation des risques et de la valeur est énoncée dans le [Cadre d'évaluation et de gestion des risques liés aux produits antiparasitaires](#)¹¹. En voici les grandes lignes :

i) Évaluation des risques potentiels pour la santé

Pour évaluer et gérer les risques sanitaires potentiels, Santé Canada suit un processus structuré, prévisible et compatible avec les méthodes internationales et le [Cadre décisionnel de Santé Canada pour la détermination, l'évaluation et la gestion des risques pour la santé](#)¹².

L'évaluation des risques potentiels pour la santé commence par un examen du profil toxicologique d'un pesticide afin de calculer les doses de référence auxquelles aucun effet nocif n'est attendu, puis de s'en servir pour évaluer l'exposition prévue. Le cas échéant, on utilise des facteurs d'incertitude pour apporter une protection supplémentaire qui tient compte de la variation de sensibilité observée dans la population humaine et de l'incertitude associée à l'extrapolation aux humains des résultats d'études menées sur des animaux. Dans certaines conditions, la *Loi sur les produits antiparasitaires* exige l'utilisation d'un autre facteur pour conférer une protection supplémentaire aux femmes enceintes, aux nourrissons et aux enfants. Certains cas particuliers nécessitent d'autres facteurs d'incertitude, pour tenir compte par exemple des lacunes de la base de données. Pour des précisions sur l'application des facteurs d'incertitude, consulter le document [SPN2008-01](#)¹³.

¹⁰ Note d'information – *Détermination de l'acceptabilité des études pour les évaluations des risques liés aux pesticides*

¹¹ Document d'orientation de l'ARLA, *Cadre d'évaluation et de gestion des risques liés aux produits antiparasitaires*

¹² *Cadre décisionnel de Santé Canada pour la détermination, l'évaluation et la gestion des risques pour la santé* – Le 1^{er} août 2000

¹³ Document de principes : *Utilisation de facteurs d'incertitude et du facteur issu de la Loi sur les produits antiparasitaires dans l'évaluation des risques des pesticides pour la santé humaine*

Les évaluations servent à estimer les risques potentiels pour la santé de [populations définies](#)¹⁴ dans des conditions d'exposition précises. Elles sont effectuées dans le contexte des scénarios d'utilisation proposés ou homologués, par exemple l'utilisation d'un pesticide sur une grande culture donnée, à une dose d'application déterminée, et avec des méthodes et des équipements conformes. Les scénarios d'exposition possibles tiennent compte de l'exposition pendant et après l'application de pesticides en milieu professionnel ou résidentiel, de l'exposition par les aliments et l'eau potable, ou encore de l'exposition découlant d'interactions avec des animaux de compagnie traités. La durée d'exposition (de courte, moyenne ou longue durée) et les voies d'exposition (voie orale, inhalation, contact cutané) prévues sont également prises en considération. L'évaluation des risques pour la santé tient également compte des renseignements disponibles sur l'exposition globale et les effets cumulatifs.

ii) Évaluation des risques pour l'environnement

Au moment d'évaluer les risques environnementaux, Santé Canada adopte une méthode structurée par niveau pour établir la probabilité qu'une exposition à un pesticide cause des effets néfastes à l'échelle de l'individu, de la population ou de l'écosystème. On commence par une évaluation préliminaire faisant appel à des méthodes simples, à des scénarios d'exposition prudents et à des paramètres d'effet toxicologique traduisant la plus grande sensibilité, puis, le cas échéant, on procède à une évaluation approfondie qui peut inclure des modèles d'exposition, des données de surveillance, des résultats d'études menées sur le terrain ou en mésocosme, ainsi que des méthodes probabilistes d'évaluation des risques.

L'évaluation environnementale tient compte à la fois de l'exposition (les propriétés chimiques, le devenir et le comportement dans l'environnement, ainsi que les doses et les méthodes d'application) et du danger (les effets toxiques sur les organismes) associés à un pesticide. L'évaluation de l'exposition permet d'examiner le déplacement du pesticide dans le sol, l'eau, les sédiments et l'air, ainsi que son absorption possible par des plantes ou des animaux et son transfert par le réseau trophique. Elle permet également d'examiner la possibilité que le pesticide pénètre dans des compartiments environnementaux sensibles, par exemple les eaux souterraines, les lacs et les cours d'eau, ainsi que la possibilité qu'il soit entraîné dans l'air. L'évaluation du danger consiste à examiner les effets sur un grand nombre d'espèces indicatrices végétales et animales reconnues à l'échelle internationale (les organismes terrestres comprennent des invertébrés, comme les abeilles, les arthropodes utiles et les lombrics, des oiseaux, des mammifères et des plantes; les organismes aquatiques comprennent des invertébrés, des amphibiens, des poissons, des plantes et des algues), ce qui suppose de tenir compte des effets sur la biodiversité et la chaîne alimentaire. Les critères d'effet pour une exposition aiguë ou chronique sont tirés d'études en laboratoire et d'études sur le terrain qui permettent de caractériser la réponse toxique et de déterminer la relation dose-effet d'un pesticide.

La caractérisation des risques pour l'environnement nécessite l'intégration de l'information sur l'exposition du milieu et les effets environnementaux pour cerner les organismes ou les compartiments environnementaux à risque, le cas échéant, ainsi que les incertitudes liées à la caractérisation des risques.

¹⁴ Prise en compte du genre et du sexe dans l'évaluation des risques des pesticides

iii) Évaluation de la valeur

Les évaluations de la valeur comportent deux éléments : l'évaluation du rendement du produit antiparasitaire et de ses avantages.

L'évaluation du rendement comporte une évaluation de l'efficacité du pesticide dans la lutte contre l'organisme ciblé et de la possibilité qu'il endommage les cultures hôtes ou les sites sur lesquels il est utilisé. Si l'efficacité d'un pesticide est acceptable, l'évaluation sert à établir les allégations et les instructions appropriées figurant sur l'étiquette ainsi qu'une dose (ou une gamme de doses) d'application efficace, sans être excessive, et qui ne cause pas de dommages inacceptables au site d'utilisation ou à l'organisme/la culture hôte (ni aux hôtes et aux cultures subséquents) dans des conditions normales d'utilisation.

Bien souvent, l'établissement du rendement permet à lui seul de déterminer la valeur du pesticide, de sorte qu'il ne soit plus nécessaire de procéder à une évaluation approfondie ou générale des avantages. Dans certains cas, cependant, l'évaluation approfondie peut être indiquée pour préciser la valeur du produit ou élaborer des options de gestion des risques.

Gestion des risques

Les stratégies de gestion des risques reposent sur les résultats de l'évaluation des risques pour la santé humaine et l'environnement et les résultats de l'évaluation de la valeur. Ces stratégies prévoient des mesures appropriées d'atténuation des risques et sont indispensables pour décider si les risques sanitaires et environnementaux sont acceptables. L'élaboration de telles stratégies se fait selon les conditions d'homologation du pesticide. Les conditions peuvent être liées, entre autres, à l'utilisation (par exemple les doses, la période, la fréquence et la méthode d'application), à l'équipement de protection individuelle, aux délais d'attente avant la récolte, aux délais de sécurité, aux zones tampons, aux mesures d'atténuation de la dérive de pulvérisation et du ruissellement, de même qu'à la manipulation, la fabrication, le stockage ou la distribution d'un pesticide. Si, pour un pesticide donné, il est impossible d'établir des conditions d'utilisation réalisables avec un risque et une valeur acceptables, l'utilisation du pesticide ne sera pas admissible à l'homologation.

La stratégie de gestion des risques sélectionnée est ensuite mise en œuvre dans le cadre de la décision d'homologation. Les conditions d'homologation des pesticides comprennent l'inscription d'un mode d'emploi juridiquement contraignant sur les étiquettes. Toute utilisation qui n'est pas conforme au mode d'emploi de l'étiquette ou aux autres conditions précisées constitue une infraction à la *Loi sur les produits antiparasitaires*.

Après la prise d'une décision, il existe des outils essentiels pour assurer l'acceptabilité continue des risques et de la valeur des pesticides homologués, notamment des activités de contrôle continu comme les évaluations postérieures à la commercialisation, et des activités de suivi et de surveillance, comme la déclaration d'incident.

Liste des abréviations

↑	augmentation
↓	diminution
♀	femelle
♂	mâle
µg	microgramme
ADN	acide désoxyribonucléique
ALT	alanine aminotransférase
ARLA	Agence de réglementation de la lutte antiparasitaire
ARN	acide ribonucléique
ASC	aire sous la courbe
CD	concentration dangereuse
C/EBP	protéine de liaison activatrice de CCAAT (cytosine-cytosine-adénosine-adénosine-thymidine)
COX2	cyclooxygénase 2
CPG-ICN-SM	chromatographie en phase gazeuse avec ionisation chimique négative et spectrométrie de masse
CYP2E1	cytochrome P450, famille 2, sous-famille E, membre 1
DBCA	acide 3-(2,2-dibromoéthényl)-2,2-diméthylcyclopropane-1-carboxylique
DCCA	acide 3-(2,2-dichloroéthényl)-2,2-diméthylcyclopropane-1-carboxylique
DSE	distribution de sensibilité des espèces
EFSA	Agence européenne de sécurité des aliments
ERO	espèces réactives de l'oxygène
GRP78	protéine régulée par le glucose de 78 kilodalton
IATA	approche intégrée en matière d'essai et d'évaluation
IV	intraveineux
j	jour
kg	kilogramme
L	litre
LCPE	<i>Loi canadienne sur la protection de l'environnement</i>
MDA	malonaldéhyde
mg	milligramme
ml	millilitre
ng	nanogramme
NO	monoxyde d'azote
NOI	avis d'intention
NTD	neurotoxicité pour le développement
p.c.	poids corporel
p66shc	protéine collagène homologue p66 src
PBA	acide phénoxybenzoïque
PBK	cinétique fondé sur la physiologie
PNSPE	Programme national pour la surveillance des pesticides dans l'eau
PRD	projet de décision d'homologation
PRVD	projet de décision de réévaluation
qPCR	réaction en chaîne de la polymérase quantitative
RC	rapport de cotes
RD	décision d'homologation

RE	réticulum endoplasmique
SPN	document de principes
TP53	protéine gardienne du génome
USEPA	United States Environmental Protection Agency

Annexe I Résumé des publications citées dans les commentaires reçus au sujet du PRD2023-05, *Insecticide DeltaGard SC* (demande 2021-2702)

Les études résumées dans le tableau 1 ci-dessous étaient citées dans les commentaires reçus au sujet du PRD2023-05 et ont été jugées pertinentes pour l'évaluation du danger que représente la deltaméthrine pour la santé humaine. Ces études ont été évaluées pour en déterminer l'acceptabilité selon les [lignes directrices de Santé Canada](#), les méthodes d'étude décrites dans les publications ont été analysées et un résumé des principales constatations a été rédigé.

Les études citées ont été jugées « acceptables avec des limites » compte tenu de leur nature complémentaire, entre autres parce que le plan d'étude se limitait à une seule dose, ce qui empêchait l'évaluation d'une relation dose-réponse, ou parce que d'autres limites de l'étude restreignaient son utilité. Dans l'ensemble, les résultats de ces études n'ont pas eu d'incidence sur l'évaluation précédente des dangers associés à la deltaméthrine, soit parce que l'évaluation des dangers existante tenait déjà compte adéquatement des critères d'effet cernés ou des effets potentiels en aval, soit parce que les valeurs toxicologiques de référence comportaient une marge suffisante par rapport aux doses auxquelles les effets avaient été signalés.

Plusieurs autres études concernant la toxicité ou la détermination des dangers potentiels qui étaient citées dans les commentaires sur le PRD2023-05 n'ont pas été incluses dans ce tableau en raison d'un manque de pertinence pour l'évaluation du danger. Ces autres études n'ont pas été prises en compte dans l'évaluation du danger pour diverses raisons : elles portaient sur des préparations à base de deltaméthrine ou des combinaisons de deltaméthrine et d'un autre composé (les effets ne pouvaient donc pas être précisément attribués à la deltaméthrine); elles utilisaient des méthodes d'administration peu pertinentes pour les scénarios d'exposition humaine (une injection intrapéritonéale ou sous-cutanée); ou il s'agissait d'études portant sur des filets antimoustiques, d'articles de revue faisant la synthèse des résultats d'études primaires (les études clés citées dans ces articles ont été incluses dans le tableau suivant lorsqu'elles présentaient un certain intérêt pour l'évaluation du danger), de documents autres que des études examinées par les pairs, de lignes directrices ou de ressources générales, et d'autres articles de revue dans lesquels les doses ou les critères d'effet ne convenaient pas pour l'évaluation du danger.

Tableau 1 Résumé des publications pertinentes

Type d'étude, titre de l'étude, auteurs, animal (le cas échéant) et n° de l'ARLA	Pureté, taille du groupe, exposition et autres caractéristiques de l'étude	Résultats de l'étude
Études sur le stress oxydatif (études non exigées)		
Toxicité par voie orale, 30 jours (gavage) Influence de l'extrait de thé vert sur les dommages oxydatifs et l'apoptose provoqués par la deltaméthrine dans le cerveau des rats	Pureté > 99 % 0 (0,2 ml d'huile de maïs seulement), 0,6 mg/kg p.c./j dans l'huile de maïs pendant 30 jours Remarque : Les autres groupes ont reçu du thé vert ou du thé vert et de la deltaméthrine (les résultats ne sont pas	Acceptable avec des limites (une seule dose évaluée) 0,6 mg/kg p.c./j : ↑ paramètres de stress oxydatif (MDA, NO), ↓ capacité antioxydante totale, ↑ fragmentation de l'ADN, ↑ clivage internucléosomique de l'ADN, ↑ marqueurs de dommages à l'ADN, ↑ cellules immunopositives pour

Type d'étude, titre de l'étude, auteurs, animal (le cas échéant) et n° de l'ARLA	Pureté, taille du groupe, exposition et autres caractéristiques de l'étude	Résultats de l'étude
<p>Rats albinos</p> <p>Ogaly, H.A., <i>et al.</i>, 2015 (étude citée dans la revue publiée par Chrustek, A. <i>et al.</i>, 2018, n° de l'ARLA 3613495)</p> <p>N° de l'ARLA 3613496</p>	<p>indiqués ici).</p> <p>12 ♂/groupe</p> <p>Les essais comprenaient un essai des paramètres de stress oxydatif, l'évaluation des dommages à l'ADN, le pourcentage de fragmentation de l'ADN, un essai de détection du clivage internucléosomique de l'ADN, un test des comètes, des analyses de l'expression des gènes de l'apoptose et l'analyse histopathologique du cerveau.</p> <p>Les animaux ont été sacrifiés à la fin de la période d'administration et leurs tissus cérébraux ont été prélevés en vue d'analyses.</p>	<p>COX2 et P53, ↑ gènes de l'apoptose (TP53, COX), chromatolyse centrale, hypertrophie des neurones, lyse de la membrane cellulaire, neurones atrophiés, dégénérescence et nécrose des neurones avec gliose et vacuolisation marquée du neuropile cérébral, dégénérescence des cellules de Purkinje dans le cervelet, neurophagie.</p>
<p>Étude prénatale sur le transcriptome placentaire (gavage)</p> <p>Effets de l'exposition prénatale aux pesticides sur les transcriptomes du cerveau des fœtus et du placenta dans un modèle de rongeur</p> <p>Souris C57BL/6J</p> <p>Lesseur, C. <i>et al.</i>, 2023</p> <p>N° de l'ARLA 3613501</p>	<p>Pureté non signalée</p> <p>0,3 mg/kg p.c./j dans de l'huile de maïs</p> <p>Mères : 19 ♀ dans le groupe témoin, 12 ♀ dans le groupe deltaméthrine</p> <p>Les échantillons de cerveau fœtal ont été regroupés pour quelques mères; il y avait donc 18 portées dans le groupe témoin et 8 dans le groupe deltaméthrine.</p> <p>Les mères ont reçu une dose aux 3 jours pendant 2 semaines avant la reproduction et jusqu'au 17^e jour de gestation. Elles ont été sacrifiées à la fin de l'étude. Des échantillons de cerveau des fœtus et de placenta ont été prélevés. Le séquençage de l'ARN a été effectué pour obtenir les transcriptomes. Des analyses des réseaux de co-expression génique pondérés, de l'expression différentielle et des voies ont été menées, et 14 modules de co-expression des gènes du cerveau ont été identifiés.</p>	<p>Acceptable avec des limites (une seule dose évaluée)</p> <p>3 mg/kg p.c. : gènes affectés dans les voies régissant la signalisation calcique, le spliceosome et les interactions de la matrice extracellulaire</p>
<p>Étude de toxicité par voie orale, 7 jours (gavage)</p> <p>Rôle de la protéine p66shc dans le stress oxydatif induit par la deltaméthrine</p> <p>Rats Sprague Dawley</p> <p>Ding, R. <i>et al.</i>, 2017</p>	<p>Pureté de 98,2 %</p> <p>0, 2, 5, 10, 20 ou 40 mg/kg p.c./j dans de l'huile de maïs pendant 7 jours</p> <p>7 ♂/groupe</p> <p>4 heures après l'administration de la dose, la mortalité, le poids corporel et les effets néfastes généraux ont fait l'objet d'un</p>	<p>Acceptable avec des limites (les résultats de l'étude proposent une voie mécaniste à l'origine des effets toxiques de la deltaméthrine)</p> <p>≥ 2 mg/kg p.c./j : hémorragie des cavités orale et nasale et du canthus, ↑ superoxydes cytosoliques dans le cerveau, le foie et le cœur, ↑ p66shc dans le cœur</p>

Type d'étude, titre de l'étude, auteurs, animal (le cas échéant) et n° de l'ARLA	Pureté, taille du groupe, exposition et autres caractéristiques de l'étude	Résultats de l'étude
N° de l'ARLA 3613502	<p>suivi.</p> <p>Animaux sacrifiés, sang recueilli et analysé, examens histopathologiques effectués. Autres analyses effectuées : production de superoxydes cytosoliques, culture cellulaire, production d'ERO, transfert Western, immunofluorescence, construction de plasmide et transfection cellulaire, interférence ARN.</p> <p>p66shc est une isoforme d'une protéine adaptatrice qui joue un rôle crucial dans les altérations mitochondriales induites par le stress oxydatif et la modulation de la production d'espèces réactives de l'oxygène.</p>	<p>≥ 5 mg/kg p.c./j : contorsions des membres et du tronc, asthénie, anorexie, ↑ p.c. (sauf dans le groupe recevant 20 mg/kg p.c./j), légère atteinte des reins, ↑ pourcentage de neutrophiles</p> <p>≥ 10 mg/kg p.c./j : tremblements marqués de tout le corps, dégénérescence des tubules rénaux, exfoliation intraluminal avec formation de cylindres granuleux, congestion des vaisseaux sanguins rénaux, veines rénales hypertrophiées et congestionnées, débris cellulaires dans la lumière tubulaire, atrophie glomérulaire, dégénérescence de la capsule de Bowman avec grand espace cellulaire et débris cellulaires, veines centrales du foie dilatées et congestionnées, altération de l'architecture des hépatocytes, vacuolisation du cytoplasme des hépatocytes, ↑ ALT, ↑ p66shc dans le cerveau et le foie</p> <p>40 mg/kg p.c./j : mortalité le jour 2 (100 %)</p> <p>La partie in vitro de l'étude a montré une augmentation des ERO et de l'expression de la lignée cellulaire de p66shc.</p>
<p>Toxicité par voie orale, 30 jours (gavage)</p> <p>Stress subi par le RE hippocampique et déficits d'apprentissage à la suite de l'exposition répétée aux pyréthroides</p> <p>Souris C57BL/6 (♂)</p> <p>Hossain, M. <i>et al.</i>, 2015</p> <p>N° de l'ARLA 3613519</p>	<p>Pureté de 99 %</p> <p>0,3 mg/kg p.c./j dans de l'huile de maïs à intervalles de 3 jours pendant 60 jours</p> <p>Remarque : L'intervalle de 3 jours a été choisi pour permettre l'élimination de la deltaméthrine du corps.</p> <p>17 ♂/groupe</p> <p>Après la période d'administration, les animaux ont été répartis en 4 groupes pour différentes analyses. Analyses comportementales (labyrinthe de Morris) (n = 6), biochimiques (transfert Western) (n = 5), immunohistochimiques (n = 3), neurogénèse (n = 3).</p>	<p>Acceptable avec des limites (une seule dose évaluée)</p> <p>3 mg/kg p.c./j : ↑ protéine homologue C/EBP dans l'hippocampe, ↑ GRP78 dans l'hippocampe, apoptose médiée par le stress subi par le RE (↑ caspase-12 et caspase-3 activée hippocampiques, ↑ nombre de cellules immunoréactives pour la caspase-3 clivée dans le gyrus denté), apprentissage/acquisition altérés dans le test du labyrinthe de Morris, ↓ prolifération cellulaire dans le gyrus denté</p>
<p>Étude de toxicité par voie orale, 30 jours (gavage)</p> <p>La vitamine E atténue la neurotoxicité induite par la</p>	<p>Pureté > 99 %</p> <p>0 (1 ml d'huile de maïs/kg p.c.) ou 0,6 mg/kg p.c./j dans de l'huile de maïs pendant 30 jours</p>	<p>Acceptable avec des limites (une seule dose évaluée)</p> <p>0,6 mg/kg p.c./j : ↑ peroxydation des lipides, concentration de monoxyde</p>

Type d'étude, titre de l'étude, auteurs, animal (le cas échéant) et n° de l'ARLA	Pureté, taille du groupe, exposition et autres caractéristiques de l'étude	Résultats de l'étude
<p>deltaméthrine chez les rats.</p> <p>Rats albinos (souche non précisée)</p> <p>Galal, M.K. <i>et al.</i>, 2014 (étude citée dans la revue publiée par Lu, Q. <i>et al.</i>, 2019, n° de l'ARLA 3613526)</p> <p>N° de l'ARLA 3613525</p>	<p>10 ♂/groupe</p> <p>Remarque : Les autres groupes ont reçu de la vitamine E ou de la vitamine E et de la deltaméthrine (les résultats ne sont pas indiqués ici).</p> <p>Les essais comprenaient une analyse biochimique, un essai de fragmentation de l'ADN, des analyses par qPCR, un essai de détection du clivage internucléosomique de l'ADN, un test des comètes, des analyses de l'expression des gènes de l'apoptose et l'analyse histopathologique du cerveau.</p> <p>Les animaux ont été sacrifiés à la fin de la période d'administration et leurs tissus cérébraux ont été prélevés en vue d'analyses.</p>	<p>d'azote, fragmentation de l'ADN, CYP2E1, TP53, COX2, ↓ capacité antioxydante</p>
Modèles PBK et batterie d'essais in vitro de NTD (études non exigées)		
<p>Modèle cinétique fondé sur la physiologie (PBK)</p> <p>Prise en compte des données in vitro sur la neurotoxicité pour le développement (NTD) au moyen de modélisations cinétiques fondées sur la physiologie dans l'évaluation des risques pour la santé humaine : étude de cas sur la deltaméthrine</p> <p>Maass, C. <i>et al.</i>, 2023</p> <p>N° de l'ARLA 3613499</p>	<p>Comparaison des concentrations dans le cerveau des fœtus humains à la concentration repère de NTD in vitro, modèle PBK créé par PK-Sim (version 9).</p> <p>Les propriétés de la deltaméthrine étaient tirées de la littérature, des données internes de l'entreprise et des données in vivo et in vitro sur les rats. Le modèle a ensuite été adapté à l'exposition humaine in vivo.</p> <p>Les auteurs ont estimé l'exposition du cerveau du fœtus humain après l'exposition de la mère à la deltaméthrine. Une méthode de lecture croisée a servi à estimer l'intervalle de répartition sang-placenta.</p>	<p>Acceptable avec des limites (l'étude ne fournit pas d'information sur les critères d'effet à utiliser dans l'évaluation quantitative des risques)</p> <p>Résumé des principales constatations : Le modèle a démontré un passage limité de la deltaméthrine à travers la barrière hémato-encéphalique, de sorte que le ratio entre les concentrations plasmatiques et cérébrales chez la mère est d'environ 0,06 selon l'extrapolation aux humains des données obtenues chez les rats.</p> <p>Dans le scénario le plus défavorable, le ratio des concentrations plasmatiques fœtales et maternelles a été estimé à 1,2 (d'après une médiane des produits chimiques examinés en lecture croisée).</p> <p>Les concentrations modélisées dans le cerveau des fœtus humains étaient bien inférieures à la valeur repère in vitro de la batterie d'essais de NTD.</p>
<p>Modèle cinétique fondé sur la physiologie (PBK) avec essais toxicocinétiques in vivo (gavage et voie IV, étude non exigée)</p>	<p>Pureté de 98,9 %</p> <p>Un modèle PBK a été utilisé pour décrire l'absorption gastro-intestinale (médiée par les transporteurs d'efflux de phase III, qui pompent la deltaméthrine depuis les entérocytes vers le tractus gastro-</p>	<p>Acceptable avec des limites (l'étude ne fournit pas d'information sur les critères d'effet à utiliser dans l'évaluation quantitative des risques)</p> <p>Résumé des principales constatations : Il n'y avait pas de différence de</p>

Type d'étude, titre de l'étude, auteurs, animal (le cas échéant) et n° de l'ARLA	Pureté, taille du groupe, exposition et autres caractéristiques de l'étude	Résultats de l'étude
<p>Modélisation cinétique fondée sur la physiologie pour la deltaméthrine : élaboration d'un modèle limité par la diffusion chez le rat et l'humain</p> <p>Rats Long-Evans</p> <p>Godin, S.J. <i>et al.</i>, 2010</p> <p>N° de l'ARLA 3613511</p>	<p>intestinal). Des analyses de l'absorption et de la biodisponibilité en fonction de la dose ont été effectuées in vivo pour évaluer les prévisions du modèle PBK. Le modèle a été optimisé, une analyse de sensibilité a été effectuée, puis les prévisions ont été extrapolées aux humains.</p> <p>0,3 et 3,0 mg/kg p.c. administrés dans de l'huile de maïs (1 ml/kg p.c.)</p> <p>4 ♂/groupe</p> <p>Les animaux sacrifiés ont fait l'objet d'analyses histopathologiques.</p> <p>Un autre groupe a reçu de la deltaméthrine par voie IV à raison de 1 mg/kg p.c.; la biodisponibilité a été calculée en comparant les groupes d'administration par voie orale et voie IV.</p> <p>Les sources de deltaméthrine figurant dans la littérature et des données in vitro ont été utilisées pour établir l'exposition humaine in vivo en fonction d'une dose de 1 mg/kg p.c./j.</p> <p>Les auteurs ont estimé l'exposition du cerveau du fœtus humain après l'exposition de la mère à la deltaméthrine a été effectuée. Une méthode de lecture croisée a servi à estimer l'intervalle de répartition sang-placenta.</p>	<p>biodisponibilité entre les deux doses. Aucune relation entre la dose et l'absorption orale n'a pas été observée in vivo, contrairement à ce que prévoyait le modèle PBK.</p> <p>Une distribution biphasique dans le sang et le cerveau a été constatée après l'administration IV.</p> <p>Le mode limité par la diffusion décrit avec précision la diminution rapide des concentrations dans le foie et dans le cerveau pour la dose de 3,0 mg/kg p.c.</p> <p>L'ASC_{0-48 h} prédite pour la deltaméthrine dans le cerveau était trois fois plus élevée chez les humains que chez les rats.</p>
<p>Batterie d'essais in vitro de NTD</p> <p>Établissement d'un protocole a priori pour la mise en œuvre et l'interprétation d'une batterie d'essais in vitro en vue de l'évaluation de la NTD</p> <p>Masjosthusmann, S. <i>et al.</i>, 2020</p> <p>N° de l'ARLA 3613533</p>	<p>Batterie d'essais in vitro sur cellules d'humains et de rats pour l'étude de la NTD</p> <p>L'évaluation de l'adéquation aux fins d'utilisation comptait quatre grands critères : le système d'essai, le schéma d'exposition, les critères d'effet d'essai et d'analyse, la méthode de classification.</p> <p>Examen de 119 produits chimiques (pour lesquels il y avait des données toxicologiques exhaustives) dans 5 systèmes d'essai et évaluation de 10 critères d'effet se rapportant à la NTD et de 9 critères d'effet se rapportant à la viabilité/cytotoxicité.</p>	<p>Acceptable avec des limites (l'étude ne fournit pas d'information sur les critères d'effet à utiliser dans l'évaluation quantitative des risques; les effets potentiels de NTD sont couverts par la base de données toxicologiques in vivo existante)</p> <p>Résumé des principales constatations : L'essai de formation d'un réseau de neurones indique que la deltaméthrine a des effets sur la formation du réseau neuronal chez le rat et sur la différenciation des oligodendrocytes (NPC5). Les effets de la deltaméthrine sur la formation du réseau neuronal humain et sur la migration des cellules de la crête neurale (UKN2) étaient moins puissants et se sont produits à des</p>

Type d'étude, titre de l'étude, auteurs, animal (le cas échéant) et n° de l'ARLA	Pureté, taille du groupe, exposition et autres caractéristiques de l'étude	Résultats de l'étude
	<p>La deltaméthrine a fait l'objet d'une étude de cas destinée à montrer comment les données obtenues peuvent être utilisées dans une IATA pour la prise de décisions réglementaires. Comparaison des effets associés à la concentration repère dans les divers essais de la batterie et application du modèle de classification aux données. Présentation de ToxPies et DNTPies. L'objectif était d'évaluer comment les résultats de la batterie pourraient améliorer l'évaluation des risques lorsqu'ils sont utilisés conjointement avec les autres données disponibles.</p>	<p>doses d'une à deux fois supérieures. Des effets ont également été observés sur la synaptogenèse chez le rat, la maturation des axones chez le rat, la longueur (NPC4) et l'aire (NPC4, UKN5) des axones humains, ainsi que la migration de la glie radiaire (NPC2a) à des concentrations plus élevées (effets non spécifiques, ne pouvant être distingués des effets sur la viabilité des cellules).</p>
Biosurveillance, épidémiologie ou études de cas chez l'humain		
<p>Étude de biosurveillance humaine</p> <p>Pyréthroïdes dans le lait maternel humain : estimation de la présence et de la dose ingérée dans le lait maternel</p> <p>Corcellas C. <i>et al.</i>, 2012</p> <p>N° de l'ARLA 3613515</p>	<p>Échantillons de lait maternel prélevés au Brésil (20 échantillons), en Colombie (27 échantillons) et en Espagne (6 échantillons) en 2009 et 2010. Les participantes résidaient dans des régions urbaines, industrielles et rurales. Trois échantillons archivés entre 2003 et 2006 ont aussi été inclus dans les analyses.</p> <p>Des échantillons de 10 à 50 ml ont été analysés. Les informations déclarées par les mères comprenaient l'utilisation de pesticides à la maison, l'âge de la mère, la parité, le poids et le sexe du nouveau-né.</p> <p>Les concentrations de pyréthroïdes (y compris la deltaméthrine) dans les échantillons ont été établies par CPG-ICN-SM-SM.</p>	<p>Acceptable avec des limites (l'étude ne fournit pas d'information sur les critères d'effet à utiliser dans l'évaluation quantitative des risques)</p> <p>Résumé des principales constatations : La deltaméthrine détectée dans le lait maternel se trouvait en concentrations allant de 0,09 à 1,86 ng/g en poids liquide; certains échantillons n'en contenaient aucune quantité décelable. La valeur estimée des doses de deltaméthrine ingérées par les nourrissons allaités allait de 0,07 à 1,3 µg/kg p.c./j.</p>
<p>Étude d'épidémiologie et de biosurveillance humaine</p> <p>Métabolites urinaires de pesticides organophosphatés et pyréthroïdes et problèmes de comportement chez les enfants canadiens</p> <p>Oulhote, Y., <i>et al.</i>, 2013</p> <p>N° de l'ARLA 3613516</p>	<p>Pour évaluer les associations possibles entre l'exposition aux pyréthroïdes et les problèmes de comportement chez les enfants, les auteurs ont utilisé les résultats de l'Enquête canadienne sur les mesures de la santé (2007-2009). Cela comprenait des renseignements autodéclarés sur les caractéristiques sociodémographiques et la santé. Des échantillons de sang et d'urine ont été prélevés. Les résultats des enfants de 6 à 11 ans (N = 1 081) ont été analysés. Le Questionnaire sur les points forts et les points faibles a été utilisé. Les rapports de cotes (RC) ont été estimés par régression logistique pour déterminer les associations entre les métabolites urinaires des pyréthroïdes et les résultats comportementaux.</p>	<p>Acceptable avec des limites (l'étude ne fournit pas d'information sur les critères d'effet à utiliser dans l'évaluation quantitative des risques; les effets potentiels de NTD sont couverts par la base de données toxicologiques in vivo existante)</p> <p>Résumé des principales constatations : Les concentrations du métabolite 3-PBA n'ont pas été associées de façon significative aux résultats d'apprentissage (les RC pour les résultats vont de 0,7 à 1,3). L'association entre les concentrations de 3-PBA et les scores de trouble des conduites était plus marquée chez les filles que chez les garçons, mais il n'y avait pas de signification statistique.</p>

Type d'étude, titre de l'étude, auteurs, animal (le cas échéant) et n° de l'ARLA	Pureté, taille du groupe, exposition et autres caractéristiques de l'étude	Résultats de l'étude
	Les concentrations d'autres métabolites des pyréthroïdes ainsi que d'organophosphates ont été évaluées, mais ne sont pas signalées ici en raison d'un manque de pertinence.	
<p>Étude d'épidémiologie et de biosurveillance humaine</p> <p>Exposition aux insecticides pyréthroïdes et troubles cognitifs du développement chez les enfants : la cohorte mères-enfants PELAGIE</p> <p>Viel, J.F. <i>et al.</i>, 2015</p> <p>N° de l'ARLA 3613534</p>	<p>Cohorte de femmes enceintes (N = 3 421) de Bretagne, en France (2002-2006).</p> <p>287 mères ont consenti à une évaluation cognitive de leur enfant à l'âge de 6 ans. Elles ont rempli un questionnaire d'information sociodémographique.</p> <p>Les métabolites urinaires ont été mesurés chez les mères entre 6 et 19 semaines de grossesse, puis chez les enfants à 6 ans.</p> <p>Suivi neuropsychologique pour évaluer la compréhension verbale et la mémoire de travail à l'aide de l'échelle d'intelligence de Wechsler pour les enfants.</p> <p>Les associations ont été calculées entre les métabolites urinaires des mères et des enfants et les résultats cognitifs.</p>	<p>Acceptable avec des limites (l'étude ne fournit pas d'information sur les critères d'effet à utiliser dans l'évaluation quantitative des risques; les effets potentiels de NTD sont couverts par la base de données toxicologiques in vivo existante)</p> <p>Résumé des principales constatations : Il n'y avait pas de corrélation constante entre les concentrations prénatales de métabolites des pyréthroïdes chez les mères et les scores cognitifs des enfants. L'exposition des enfants à de faibles quantités de deltaméthrine (le <i>cis</i>-DBCA étant son métabolite principal et sélectif), en particulier, et aux pyréthroïdes en général (comme en témoignent les concentrations du métabolite 3-PBA) peut avoir un effet négatif sur le développement neurocognitif à l'âge de 6 ans. Les concentrations de 3-PBA et de <i>cis</i>-DBCA (métabolites de la deltaméthrine) pendant l'enfance étaient toutes deux associées négativement aux scores de compréhension verbale et aux scores de mémoire de travail.</p>
<p>Étude d'épidémiologie et de biosurveillance humaine</p> <p>Déterminants de l'exposition des enfants aux insecticides pyréthroïdes dans l'ouest de la France</p> <p>Glorennec, P. <i>et al.</i>, 2017</p> <p>N° de l'ARLA 3613535</p>	<p>Étude de suivi de la cohorte mères-enfants PELAGIE (examinée ci-dessus, n° de l'ARLA 3613534)</p> <p>Métabolites urinaires de pyréthroïdes mesurés chez des enfants de 6 ans (N = 245) de Bretagne, en France (2009-2012), ainsi que dans des échantillons de poussière domestique.</p> <p>Les mères ont fourni des renseignements sociodémographiques et de l'information sur l'utilisation d'insecticides. Les sources d'exposition alimentaire étaient tirées du questionnaire sur la fréquence de consommation des aliments rempli par un parent. Un examen de la documentation a été fait pour cerner les déterminants potentiels de l'exposition.</p> <p>D'autres métabolites non associés à la</p>	<p>Acceptable avec des limites (l'étude ne fournit pas d'information sur les critères d'effet à utiliser dans l'évaluation quantitative des risques; les effets potentiels de NTD sont couverts par la base de données toxicologiques in vivo existante)</p> <p>Résumé des principales constatations : La deltaméthrine a été détectée dans 15 % des échantillons de poussière domestique. Des métabolites de la deltaméthrine ont été détectés dans 16 à 84 % des échantillons d'urine. Les habitudes alimentaires étaient le plus souvent associées aux concentrations de métabolites urinaires. La consommation de fruits était principalement associée aux concentrations de 3-PBA, les céréales étaient principalement associées avec celles de <i>cis</i>-DBCA et la semoule était principalement</p>

Type d'étude, titre de l'étude, auteurs, animal (le cas échéant) et n° de l'ARLA	Pureté, taille du groupe, exposition et autres caractéristiques de l'étude	Résultats de l'étude
	deltaméthrine ont été examinés, mais ne sont pas signalés ici en raison du manque de pertinence.	associée aux concentrations de F-PBA. Les concentrations urinaires de métabolites étaient multipliées par trois chez les enfants dont les parents manipulaient des pesticides au travail.
Études concernant les effets sur les tissus reproducteurs mâles (études non exigées)		
<p>Toxicité pour la reproduction, 1 génération (gavage)</p> <p>L'exposition embryonnaire au diméthoate et/ou à la deltaméthrine nuit au développement sexuel et détermine le succès reproducteur chez les souris ♂ adultes.</p> <p>Souris albinos Swiss</p> <p>Slima, A.B. <i>et al.</i>, 2011</p> <p>N° de l'ARLA 3613521</p>	<p>0 ou 5 mg/kg p.c./j dans de l'huile de maïs</p> <p>5 ♀/groupe</p> <p>Les souris gravides ont été exposées du 3^e au 21^e jour de gestation. Les critères d'effet sur la fécondité et la reproduction ont été mesurés chez les descendants ♂ à l'âge adulte.</p> <p>Deux autres groupes ont reçu une dose de diméthoate et une combinaison de deltaméthrine et de diméthoate; les résultats de ces groupes n'ont pas été déclarés.</p>	<p>Acceptable avec des limites (une seule dose évaluée)</p> <p>5 mg/kg p.c./j : ↓ poids des testicules, ↓ concentration, motilité et vitalité des spermatozoïdes, ↑ spermatozoïdes anormaux</p>
<p>Toxicité par voie orale pour la reproduction chez les ♂, 35 jours (gavage)</p> <p>Potentiel de perturbation endocrinienne et dysfonctionnement du système reproducteur chez les souris mâles</p> <p>Souris albinos Swiss (♂)</p> <p>Slima, A.B. <i>et al.</i>, 2017</p> <p>N° de l'ARLA 2967885</p>	<p>Pureté de 98 %</p> <p>24 ♂/groupe</p> <p>0 (eau distillée) ou 5 mg/kg p.c./j de deltaméthrine</p> <p>Les ♂ ont ensuite été accouplés avec des ♀ non traitées.</p> <p>Évaluation des indices d'accouplement et de fécondité des ♂, des anomalies spermatiques, des taux sériques d'hormones de la reproduction (testostérone et inhibine B), examen histopathologique des testicules.</p>	<p>Acceptable avec des limites (une seule dose évaluée)</p> <p>5 mg/kg p.c./j : ↓ indice d'accouplement et indice de fécondité chez les souris ♂, ↓ nombre de ♀ gravides et nombre de portées, ↓ volume de sperme, ↓ nombre de spermatozoïdes, ↓ motilité et viabilité des spermatozoïdes, ↑ nombre de spermatozoïdes anormaux, ↓ taux de testostérone et d'inhibine B, altérations des tubules séminifères, détachement des cellules germinales dans la lumière tubulaire, ↑ vacuolisation du cytoplasme des cellules germinales, perturbation de l'organisation des cellules spermatogènes, atrophie des tubules séminifères avec ↑ subséquente de l'espace interstitiel</p>

Liste des références des études figurant dans le tableau 1 de l'annexe I

Numéro de l'ARLA	Référence
3613495	Chrustek A, Hołyńska-Iwan I, Dziembowska I, et al. Current Research on the Safety of Pyrethroids Used as Insecticides. <i>Medicina (Kaunas)</i> . 2018;54(4):61. Published 2018 Aug 28. doi:10.3390/medicina54040061. DACO 4.8
3613496	Ogaly HA, Khalaf AA, Ibrahim MA, Galal MK, Abd-Elsalam RM. Influence of green tea extract on oxidative damage and apoptosis induced by deltamethrin in rat brain. <i>Neurotoxicol Teratol</i> . 2015;50:23-31. doi:10.1016/j.ntt.2015.05.005. DACO 4.8
3613499	Maass C, Schaller S, Dallmann A, Bothe K, Müller D. Considering developmental neurotoxicity in vitro data for human health risk assessment using physiologically-based kinetic modeling: deltamethrin case study. <i>Toxicol Sci</i> . 2023;192(1):59-70. doi:10.1093/toxsci/kfad007. DACO 4.8
3613501	Lesseur C, Kaur K, Kelly SD, et al. Effects of prenatal pesticide exposure on the fetal brain and placenta transcriptomes in a rodent model. <i>Toxicology</i> . 2023;490:153498. doi:10.1016/j.tox.2023.153498. DACO 4.8
3613502	Ding R, Cao Z, Wang Y, et al. The implication of p66shc in oxidative stress induced by deltamethrin. <i>Chem Biol Interact</i> . 2017;278:162-169. doi:10.1016/j.cbi.2017.10.005. DACO 4.8
3613511	Godin SJ, DeVito MJ, Hughes MF, et al. Physiologically based pharmacokinetic modeling of deltamethrin: development of a rat and human diffusion-limited model. <i>Toxicol Sci</i> . 2010;115(2):330-343. doi:10.1093/toxsci/kfq051. DACO 4.8
3613533	Masjosthusmann S., Blum J., Bartmann K., Dolde X., Holzer A., Stürzl L., Keßel E. H., Förster N., Dönmez A., Klose J., et al. (2020). Establishment of an a priori protocol for the implementation and interpretation of an in-vitro testing battery for the assessment of developmental neurotoxicity. <i>EFS3</i> 17, 1938E. DACO 4.8
3613515	Corcellas C, Feo ML, Torres JP, et al. Pyrethroids in human breast milk: occurrence and nursing daily intake estimation. <i>Environ Int</i> . 2012;47:17-22. doi:10.1016/j.envint.2012.05.007. DACO 4.8
3613516	Oulhote Y, Bouchard MF. Urinary metabolites of organophosphate and pyrethroid pesticides and behavioral problems in Canadian children. <i>Environ Health Perspect</i> . 2013;121(11-12):1378-1384. doi:10.1289/ehp.1306667. DACO 4.8
3613519	Hossain MM, DiCicco-Bloom E, Richardson JR. Hippocampal ER stress and learning deficits following repeated pyrethroid exposure. <i>Toxicol Sci</i> . 2015;143(1):220-228. doi:10.1093/toxsci/kfu226. DACO 4.8
2967885	Ben Slima A, Chtourou Y, Barkallah M, Fetoui H, Boudawara T, Gdoura R. Endocrine disrupting potential and reproductive dysfunction in male mice exposed to deltamethrin. <i>Hum Exp Toxicol</i> . 2017;36(3):218-226. doi:10.1177/0960327116646617. DACO 4.8

Numéro de l'ARLA	Référence
3613521	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. <i>Andrologia</i> . 2012;44 Suppl 1:661-666. doi:10.1111/j.1439-0272.2011.01246.x. DACO 4.8
3613525	Galal MK, Khalaf AA, Ogaly HA, Ibrahim MA. Vitamin E attenuates neurotoxicity induced by deltamethrin in rats. <i>BMC Complement Altern Med</i> . 2014;14:458. Published 2014 Dec 2. doi:10.1186/1472-6882-14-458. DACO 4.8
3613526	Lu Q, Sun Y, Ares I, et al. Deltamethrin toxicity: A review of oxidative stress and metabolism. <i>Environ Res</i> . 2019;170:260-281. doi:10.1016/j.envres.2018.12.045. DACO 4.8
3613534	Viel JF, Warembourg C, Le Maner-Idrissi G, et al. Pyrethroid insecticide exposure and cognitive developmental disabilities in children: The PELAGIE mother-child cohort. <i>Environ Int</i> . 2015;82:69-75. doi:10.1016/j.envint.2015.05.009. DACO 4.8
3613535	Glorennec P, Serrano T, Fravallo M, et al. Determinants of children's exposure to pyrethroid insecticides in western France. <i>Environ Int</i> . 2017;104:76-82. doi:10.1016/j.envint.2017.04.007. DACO 4.8