



information



formation



recherche



coopération
internationale

PROFIL TOXICOLOGIQUE DU 2,4-D ET RISQUES À LA SANTÉ ASSOCIÉS À L'UTILISATION DE L'HERBICIDE EN MILIEU URBAIN

INSTITUT NATIONAL DE SANTÉ PUBLIQUE DU QUÉBEC

AVIS SCIENTIFIQUE

PROFIL TOXICOLOGIQUE DU 2,4-D ET RISQUES
À LA SANTÉ ASSOCIÉS À L'UTILISATION
DE L'HERBICIDE EN MILIEU URBAIN

GROUPE SCIENTIFIQUE SUR LES PESTICIDES

DIRECTION DE LA TOXICOLOGIE HUMAINE

JANVIER 2006

AUTEURS

Onil Samuel
Direction Toxicologie humaine
Institut national de santé publique du Québec

Louis St-Laurent
Direction Toxicologie humaine
Institut national de santé publique du Québec

AVEC LA COLLABORATION DE

Benoît Gingras
Direction de santé publique de Chaudière-Appalaches

Mathieu Valcke
Direction Risques biologiques, environnementaux et occupationnels
Institut national de santé publique du Québec

Ce document est disponible en version intégrale sur le site Web de l'Institut national de santé publique du Québec : <http://www.inspq.qc.ca>. Reproduction autorisée à des fins non commerciales à la condition d'en mentionner la source.

CONCEPTION GRAPHIQUE
MARIE PIER ROY

DOCUMENT DÉPOSÉ À SANTÉCOM ([HTTP://WWW.SANTECOM.QC.CA](http://www.santecom.qc.ca))
COTE : INSPQ-2006-061

DÉPÔT LÉGAL – 3^E TRIMESTRE 2006
BIBLIOTHÈQUE ET ARCHIVES NATIONALES DU QUÉBEC
BIBLIOTHÈQUE ET ARCHIVES CANADA
ISBN-13 : 978-2-550-47744-0 (VERSION IMPRIMÉE)
ISBN-10 : 2-550-47744-8 (VERSION IMPRIMÉE)
ISBN-13 : 978-2-550-47745-7 (PDF)
ISBN-10 : 2-550-47745-6 (PDF)

©Institut national de santé publique du Québec (2006)

TABLE DES MATIÈRES

LISTE DES TABLEAUX.....	III
1. INTRODUCTION	1
2. RAPPEL SUR LE MÉMOIRE DE L'INSPQ CONCERNANT L'UTILISATION DES PESTICIDES EN MILIEU URBAIN.....	3
3. LA TOXICITÉ DU 2,4-D	5
3.1. Effets à court terme (aigus).....	5
3.2. Métabolisme	6
3.3. Effets à moyen terme (subchroniques)	6
3.4. Effets à long terme (chroniques).....	7
3.4.1. Neurotoxicité.....	7
3.4.2. Effets sur le développement et la reproduction chez les animaux.....	8
3.4.3. Effets sur la reproduction chez les humains	10
3.4.4. Perturbation endocrinienne.....	11
3.4.5. Effets sur le système immunitaire	12
4. LE POTENTIEL CANCÉRIGÈNE DU 2,4-D	13
4.1. Les études de cancérogénicité avec des animaux	13
4.2. Les études de cancérogénicité chez l'humain.....	14
4.2.1. Les études cas-témoins.....	14
4.2.2. Les études de cohorte	23
4.2.3. Les évaluations des études épidémiologiques par des comités scientifiques.....	32
4.2.4. Les évaluations de la cancérogénicité du 2,4-D par les organismes de réglementation.....	33
4.2.5. La problématique de la cancérogénicité infantile.....	34
5. LA MUTAGÉNICITÉ DU 2,4-D.....	35
6. LES DONNÉES D'EXPOSITION	37
7. CONCLUSION	39
8. RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES.....	43

LISTE DES TABLEAUX

Tableau 1	Critères déterminant les différentes catégories de toxicité aiguë des pesticides.....	5
Tableau 2	Principales études cas-témoins ayant évalué le lien entre le sarcome des tissus mous et l'exposition aux herbicides chlorophénoxyx	15
Tableau 3	Études cas-témoins ayant évalué le lien entre le lymphome non hodgkinien et l'exposition aux herbicides chlorophénoxyx.....	19
Tableau 4	Principales études de cohorte ayant évalué le lien entre le sarcome des tissus mous et l'exposition aux herbicides chlorophénoxyx	24
Tableau 5	Principales études de cohorte ayant évalué le lien entre le lymphome non hodgkinien et l'exposition aux herbicides phénoxyx	28

1. INTRODUCTION

Le Code de gestion des pesticides interdit actuellement l'utilisation du 2,4-D ainsi que certains autres pesticides sur les surfaces gazonnées des espaces verts publics, parapublics et municipaux et il est prévu que la même interdiction s'applique pour les surfaces gazonnées des espaces verts privés et commerciaux dès le mois d'avril 2006. Or, l'Agence de réglementation de la lutte antiparasitaire (ARLA) a évalué cet herbicide en 2005 et considère qu'il ne présente pas de danger pour la santé humaine lorsqu'il est utilisé sur les gazons et ce, même si plusieurs incertitudes persistent encore sur l'innocuité de ce produit. Considérant les résultats de cette nouvelle évaluation, le ministère de la santé et des services sociaux du Québec (MSSS) a demandé au Groupe scientifique sur les pesticides de l'Institut national de santé publique du Québec (INSPQ) de produire un avis sur la toxicité du 2,4-D et sur ses impacts potentiels sur la santé dans le contexte de son utilisation en milieu urbain.

Après avoir fait un rappel de la position exprimée par le Groupe scientifique sur les pesticides de l'INSPQ dans un mémoire adressé au Groupe de réflexion sur les pesticides en milieu urbain en 2001, le document fait état des connaissances actuelles sur la toxicité aiguë et chronique du 2,4-D. À la lumière du profil toxicologique tracé à partir des données les plus récentes concernant ce produit, et parfois la classe chimique des herbicides phénoxy, une nouvelle appréciation de la problématique de l'utilisation des pesticides en milieu urbain sera présentée.

2. RAPPEL SUR LE MÉMOIRE DE L'INSPQ CONCERNANT L'UTILISATION DES PESTICIDES EN MILIEU URBAIN

Dans le cadre du processus de consultation mis en place en 2001 par le Groupe de réflexion sur l'utilisation de pesticides en milieu urbain dirigé par le député de Bertrand, M. Claude Cousineau, le Groupe scientifique sur les pesticides de l'Institut national de santé publique du Québec (INSPQ) avait été sollicité pour produire un mémoire traitant des façons de diminuer les risques pour l'environnement et pour la santé associés aux pesticides en milieu urbain. Le mémoire présenté dressait un bilan sommaire des connaissances sur les effets pour la santé des pesticides utilisés en milieu résidentiel, particulièrement pour les enfants, et énonçait des suggestions pour une gestion plus rationnelle et sécuritaire des pesticides (Samuel, 2001). Le mémoire abordait la problématique d'une façon générale et ne visait absolument pas à faire l'évaluation de la toxicité d'un pesticide en particulier.

En plus de mettre en évidence un nombre important de cas d'intoxication aiguë liés à l'utilisation de pesticides en milieu résidentiel, le mémoire rapportait aussi la possibilité de certains effets chroniques. Par exemple, certaines études épidémiologiques répertoriées dans la littérature scientifique laissaient suspecter un risque plus important de contracter certaines formes de cancers chez les enfants qui avaient été exposés à des pesticides en milieu résidentiel ou dont les parents avaient été exposés dans le même milieu pendant la grossesse. Bien que des biais méthodologiques propres aux études cas-témoins aient pu influencer les résultats, il demeure que l'ensemble des données laissait supposer un risque de cancer non négligeable pour de nombreux scénarios d'exposition aux pesticides, sans que soit ciblé un produit en particulier.

Certaines études soulevaient aussi la possibilité d'un lien entre l'exposition aux pesticides chez les femmes enceintes et la survenue de certains problèmes liés à la reproduction ou au développement. Des données laissaient aussi supposer une relation entre l'exposition à certains pesticides pendant la grossesse et la survenue de problèmes neurotoxiques chez l'enfant. Par ailleurs, bien que les études concernant les effets des pesticides sur les systèmes immunitaire et endocrinien soient encore très limitées, certaines de celles-ci indiquent la probabilité d'une relation causale entre l'exposition aux pesticides communément utilisés en milieux résidentiel et agricole et certains effets nocifs.

Les auteurs du mémoire avaient noté que chez l'humain, les risques à la santé liés à l'utilisation de pesticides en milieu résidentiel, la plupart du temps pour des raisons esthétiques, soulevaient encore beaucoup d'incertitudes en raison de difficultés propres aux approches méthodologiques utilisées, notamment :

- Relativement peu d'études étaient axées sur l'exposition des populations non-professionnelles aux pesticides;
- Les études épidémiologiques portent souvent sur un ensemble de pesticides, ce qui rend difficile l'identification des effets pour un pesticide en particulier;
- De nombreux biais rendent difficile l'interprétation des résultats de ces études; c'est le cas, entre autres, de la difficulté à bien préciser les niveaux d'exposition et leur durée.

Toutefois, en considérant l'ensemble des données disponibles, les éléments qui demeurent moins connus et la vulnérabilité de groupes d'individus plus sensibles, le groupe scientifique sur les pesticides de l'INSPQ en était venu à la conclusion qu'il y avait assez d'éléments pour justifier la prudence et préconiser l'application du principe de précaution dans le cas de l'utilisation de pesticides en milieu résidentiel et qu'un meilleur encadrement de l'utilisation de ces produits s'imposait. Il apparaissait important pour les auteurs de mettre en place des moyens visant à protéger les groupes plus vulnérables aux pesticides. Ces moyens devraient entre autres permettre de diminuer les risques d'exposition involontaire mais aussi d'améliorer les pratiques sécuritaires des utilisateurs.

Parmi les moyens proposés, on notait :

- La réduction de l'accessibilité à ces produits en les tenant derrière un comptoir dans les centres de vente;
- La formation des préposés à la vente;
- L'accès direct des consommateurs aux pesticides limité à des produits très peu toxiques et prêts à l'utilisation;
- La révision du mode de fonctionnement des firmes professionnelles afin de favoriser une diminution de l'exposition aux pesticides utilisés en entretien paysager;
- La mise en application d'une approche de lutte intégrée, et éventuellement la détermination de seuils d'intervention, pour favoriser une gestion plus rationnelle et sécuritaire des pesticides;
- La nécessité d'informer la population sur les risques liés aux pesticides et sur les alternatives à ces produits;
- L'importance de documenter davantage les niveaux de risque pour la santé et l'environnement.

Lors de l'élaboration du Code de gestion des pesticides, le ministère de l'environnement du Québec (MENV) a retenu plusieurs des recommandations du groupe scientifique de l'INSPQ. Toutefois, pour des raisons de faisabilité technique, le ministère avait préféré présenter une liste de produits à interdire plutôt que de préconiser une approche qui aurait nécessité le développement de seuils d'intervention. À ce moment, le groupe scientifique de l'INSPQ avait signifié au MENV que l'état des connaissances concernant le 2,4-D permettait difficilement de supporter cette décision d'un point de vue toxicologique et qu'il serait préférable d'attendre les résultats des nouvelles évaluations de l'ARLA et de US EPA avant de prendre une décision finale. En effet, ces nouvelles évaluations devaient permettre de mieux répondre aux nombreuses incertitudes concernant ce produit. Sur la base des données incriminantes disponibles à l'époque et des incertitudes qui persistaient, le MENV avait décidé d'inclure le 2,4-D dans sa liste en considérant le principe de précaution et de revoir éventuellement sa décision sur la base des nouvelles évaluations tel que recommandé par le groupe scientifique de l'INSPQ.

3. LA TOXICITÉ DU 2,4-D

3.1. EFFETS À COURT TERME (AIGUS)

À part quelques exceptions, les effets relatifs à la toxicité aiguë des différentes formes de sels et d'esters du 2,4-D indiquent un niveau de toxicité à peu près semblable à celui de la forme acide (Charles *et al.*, 2001). Dans les évaluations du risque à la santé effectuées par les différents organismes tels que l'EPA et Santé Canada, la forme acide était considérée comme représentative des autres formes de 2,4-D. Les études de toxicité aiguë pour le 2,4-D démontrent un niveau de toxicité allant de faible à léger pour les voies d'exposition orale, cutanée ou par inhalation (catégorie III ou IV). Le tableau 1 indique les différentes catégories de toxicité aiguë des pesticides adaptées de la classification de US EPA (US EPA, 2005a). Le 2,4-D est faiblement irritant pour la peau (catégories III ou IV) mais il n'est pas un sensibilisant cutané selon Santé Canada et l'EPA (ARLA, 2005; EPA 2005c). Alors que plusieurs études citées par l'OMS rapportent toutes des résultats négatifs (IPCS, 1997), la Commission Européenne a classé le 2,4-D acide et son ester d'éthyle et d'hexyle (EHE) comme pouvant causer une sensibilisation cutanée (European Commission, 2001). Toutefois, les formes acide et sel du 2,4-D sont des irritants sévères pour les yeux (catégorie I) alors que les formes ester causent peu d'irritation oculaire (catégorie III ou IV).

Tableau 1 Critères déterminant les différentes catégories de toxicité aiguë des pesticides

Indicateurs de toxicité aiguë	Catégories de toxicité			
	I	II	III	IV
DL₅₀ orale (mg/kg)	≤ 50	50-500	500-5000	> 5000
DL₅₀ cutanée (mg/kg)	≤ 200	200-2000	2000-20000	> 20000
CL₅₀ inhalation (mg/L)	≤ 0,2	0,2-2	2,0-20	> 20
Irritation cutanée	Sévèrement à extrêmement	Modérément	Légèrement	Très peu ou pas
Irritation oculaire	Sévèrement à extrêmement	Modérément	Légèrement	Très peu ou pas

Plusieurs signes cliniques ou symptômes ont été rapportés lors d'expositions importantes au 2,4-D (Bradberry *et al.*, 2000 et 2004; Klasco, 2005). L'inhalation peut causer une sensation de brûlure dans la gorge et la poitrine, faiblesse, perte d'appétit, perte de poids, sudation, mictions réduites, étourdissements, perte de coordination, hémorragie gastro-intestinale et effets sur le système nerveux. Les symptômes rencontrés lors d'une exposition cutanée sont entre autres, dépendamment de la dose reçue: nausées, vomissements, diarrhée, maux de tête, étourdissements, faiblesse, perte de réflexes de certains muscles, sensation de douleur et de brûlures et picotements aux extrémités. L'ingestion peut

causer les mêmes effets et en plus, selon le degré d'exposition, des brûlures douloureuses de la langue, la gorge et l'estomac, une température corporelle anormale, de la léthargie, une paralysie, de la congestion des organes internes, des dommages au cerveau, de l'œdème pulmonaire, des convulsions, des pertes de réflexes, de l'hypotonie et le coma.

3.2. MÉTABOLISME

Lorsqu'il est administré à des volontaires par voie orale, et ce quelque soit sa forme chimique, le 2,4-D est rapidement absorbé par le tractus gastro-intestinal. Le produit apparaît dans le sang en moins d'une heure et il atteint sa concentration maximale après 4 heures. Il peut être distribué dans certains tissus dont le foie et les reins mais il semble peu s'y accumuler car les concentrations de résidus mesurées sont très faibles. Les formes acide et de sel du 2,4-D sont excrétés inchangées alors que les produits sous la forme ester sont hydrolysés et excrétés sous la forme acide. Chez les humains, l'élimination urinaire est rapide, environ 73 % du 2,4-D ingéré est excrété en moins de 48 heures, une faible proportion seulement étant conjuguée (IPCS 1997).

Selon une étude qui traite de l'absorption cutanée du 2,4-D chez des volontaires humains, l'excrétion urinaire serait de $5,8 \pm 2,4$ % de la dose administrée après une période approximative de 96 heures (Feldman et Maibach, 1974). Dans le cas de l'administration par voie intraveineuse du produit l'élimination serait de $100 \pm 2,5$ %. Pour ses évaluations préliminaires du risque, l'Agence américaine de protection de l'environnement a initialement utilisé un facteur d'absorption cutané de 5,8 % mais à l'instar de Santé Canada, ce facteur a été ramené à 10 % pour tenir compte de la variabilité observée dans les différentes études (Harris et Solomon 1992b; Moody *et al.* 1990; Wester *et al.* 1996). Cette variabilité a également été rapportée dans un article récent (Ross *et al.*, 2005).

Les mécanismes de clairance rénale chez les animaux de laboratoire ont démontré que le 2,4-D était excrété activement par les tubules proximaux. Il semblerait que la pharmacocinétique du 2,4-D soit non linéaire et dépendante de la dose, en raison de la saturation du système de transport et de l'excrétion rénale. À cet effet, la clairance rénale chez le chien serait 30 fois plus faible que chez l'humain et les autres animaux comme les rats et les souris, ce qui rendrait cette espèce plus sensible à des doses répétées de 2,4-D. C'est pour cette raison que Santé Canada n'a pas retenu les études toxicologiques sur le chien pour son évaluation des risques à la santé (ARLA, 2005).

3.3. EFFETS À MOYEN TERME (SUBCHRONIQUES)

Chez les animaux de laboratoire, l'exposition subchronique au 2,4-D par voie orale a causé une baisse de consommation de nourriture et de poids corporel et a également provoqué des effets au foie et aux reins (ARLA, 2005; US EPA, 2005b). À des doses plus élevées qui dépasseraient le seuil de saturation pour la clairance rénale, des changements pathologiques ont été observés au foie, aux reins, aux glandes surrénales, aux testicules, aux yeux, et à la glande thyroïde (US EPA, 2005b). Ces effets ont été observés avec la forme acide du 2,4-D aussi bien qu'avec les formes de sel ou d'ester. Chez toutes les espèces, le rein était le principal organe cible. Les effets toxiques notés chez les chiens étaient de

même nature que ceux observés chez les rongeurs mais ils étaient apparents à des doses moins élevées alors que les reins et la thyroïde étaient les principaux organes cibles (ARLA 2005). Chez cette espèce, une baisse du poids des testicules, une hypo spermatogenèse juvénile et une inactivité de la prostate chez les jeunes étaient également observées (EPA 2005a). Aucune toxicité systémique n'a été observée chez le lapin après une exposition cutanée répétée à la plupart des formes du 2,4-D à des doses atteignant la limite de 1000 mg/kg/jour (US EPA, 2005b). Toutefois, une toxicité hépatique a été observée avec la forme DEA du 2,4-D, ce qui n'avait pas été noté avec les autres formes (ARLA, 2005).

Aucune étude traitant de l'exposition répétée par inhalation au 2,4-D n'est disponible dans la littérature scientifique, ce qui représente une lacune dans la base de données. De manière générale, les produits chimiques sont plus toxiques par la voie respiratoire que par la voie orale en raison de l'absorption et la distribution rapide qui évite la circulation portale donc la protection métabolique du foie et des effets potentiels importants tels que l'irritation, l'œdème, la transformation cellulaire, la dégénérescence ou la nécrose pourraient potentiellement être observés (US EPA, 2005c). L'estimation du risque par inhalation extrapolée à partir de données par voie orale pourrait sous estimer le risque réel. Pour cette raison, une étude par inhalation de 28 jours a été requise par US EPA. Il est cependant admis que l'exposition par inhalation est généralement plus importante comparativement à la voie cutanée. Le risque d'inhaler du 2,4-D serait par ailleurs relativement faible dans le cas d'application de l'herbicide sous forme granulaire.

3.4. EFFETS À LONG TERME (CHRONIQUES)

Les effets systémiques à long terme sont assez semblables à ceux observés lors des études subchroniques. Chez les rats, les reins, la thyroïde, les testicules, les ovaires, l'utérus, les glandes surrénales, le thymus, la moelle osseuse, les poumons et les yeux subissent des changements pathologiques suite à une exposition au 2,4-D à des dosages parfois au dessus ou bien au niveau de la saturation de la clairance rénale. Dans plusieurs études, ce niveau d'exposition était équivalent à la dose minimale entraînant un effet. Chez les chiens, les effets observés étaient une diminution du poids du cerveau, des lésions histopathologiques aux reins et au foie et une altération de certains paramètres chimiques cliniques (ARLA, 2005; US EPA 2005b). Chez toutes les espèces, le principal organe cible des effets toxiques était le rein.

3.4.1. Neurotoxicité

Une neurotoxicité a été démontrée après une exposition au 2,4-D à des doses relativement élevée. Des signes cliniques de neurotoxicité tels qu'une ataxie, une diminution de l'activité motrice, une myotonie, une prostration, un décubitus latéral, une perte du réflexe de redressement, une peau froide au toucher ont été observés chez les lapins gravides exposés au 2,4-D et à ses sels d'ammonium et esters pendant la gestation. Chez les rats adultes, l'administration d'une dose élevée unique de 2,4-D a causé temporairement une augmentation de l'incidence d'une anomalie de la démarche ainsi que de l'incoordination. Des doses répétées ont également eu une influence sur la force de préhension des pattes et ont causé une dégénérescence de la rétine. L'exposition pré- et postnatale chez les rats a révélé un déficit myélinique du système nerveux (cerveau) chez la progéniture ainsi qu'un retard sur le

développement du réflexe de redressement, de la géotaxie et de l'appui sur les pattes arrières (Duffard *et al.*, 1996; Bortolozzi *et al.*, 1999). Même si les effets se sont produits à des dosages élevés, ces résultats pourraient indiquer une vulnérabilité de la progéniture à l'exposition au 2,4-D pendant le développement pré- et postnatal. De plus, il semblerait dans certaines études qu'une exposition pré- et post natale pourrait avoir certains effets sur les animaux à l'âge adulte. Une étude spécifique sur la neurotoxicité du développement est donc requise pour étudier la vulnérabilité des petits (ARLA, 2005; EPA 2005b, c).

3.4.2. Effets sur le développement et la reproduction chez les animaux

Des études sur la toxicité du développement ont été réalisées chez les rats et les lapins pour la plupart des formes chimiques du 2,4-D. Chez les rats, une sensibilité qualitative accrue des fœtus a été notée après une exposition au 2,4-D acide et au sel de DEA. En effet, des anomalies squelettiques (côtes cervicales ou rudimentaires supplémentaires, retard de l'ossification, sternèbre mal alignée) ont été observées chez les fœtus alors que les mères ne subissaient qu'une baisse de gain de poids corporel et de consommation de nourriture (US EPA 2005b,c; IPCS 1997). Une autre étude avait démontré la présence de côtes surnuméraires chez les fœtus de rats après une exposition au 2,4-D mais les mères avaient subi une diminution de poids corporel et une mortalité importante avait été observée (Chernoff *et al.*, 1990). Il n'y avait pas d'évidence de sensibilité accrue dans les études de toxicité développementale prénatale chez les lapins à l'exception des fœtus exposés au sel DEA du 2,4-D qui ont démontré une sensibilité qualitative. Cependant, l'augmentation du taux de mortalité maternelle chez les lapines gravides indique que cette espèce est plus vulnérable aux effets toxiques du 2,4-D que le rat (Charles *et al.*, 2001). Les effets cités dans la section portant sur la neurotoxicité sont à prendre en compte également.

Lors d'une étude chez les rats sur plusieurs générations, aucun effet sur la reproduction n'a été noté à des doses parentales non toxiques. Cependant, l'administration de doses élevées, peu toxiques pour les mères, avait des effets sur la survie pré- et postnatale de la progéniture en particulier celle de la première génération (ARLA, 2005; IPCS, 1997). Santé Canada soulève le fait qu'on pourrait y voir une vulnérabilité particulière de la progéniture. D'autres effets ont été constatés tels qu'une hausse du rapport de masculinité chez les petits de la première génération aux doses élevées, un accroissement de la durée de la gestation, une diminution du nombre de nouveaux nés par portée et une augmentation du nombre de mortinaissances. Une étude de Cavieres *et al.* (2002) a rapporté une diminution du nombre d'implantations fœtales chez des souris traités avec de très faibles doses de 2,4-D en mélange avec du dicamba et du mécoprop vendus commercialement mais ces résultats ont été mis en doute par certains auteurs. Ces mêmes effets ne semblent cependant pas avoir été confirmés avec des herbicides phénoxy de grade technique utilisés lors des études toxicologiques exigées pour l'homologation. Ces derniers seraient cependant d'une plus grande pureté. Les auteurs de l'étude ont toutefois indiqué qu'ils maintenaient leur conclusion après avoir répété les essais qui sont toujours concluant et ils considèrent que leur étude a toute la robustesse voulu, que la grandeur de l'échantillon est adéquate et ils soulignent que des chercheurs indépendants de l'Université du Wisconsin confirment les résultats obtenus (Porter, 2005). Une autre étude récente réalisée *in vitro* a également démontré que des dommages pouvaient être induits par des pesticides très tôt dans le développement des embryons. Une variété d'agents chimiques dont des herbicides utilisés sur les pelouses (2,4-D, dicamba, MCPP) ont

été associés à de tels effets et ce, à des doses que l'on pense sans conséquences néfastes pour la santé des humains parce qu'elles sont équivalentes aux doses de référence (Greenlee *et al.*, 2004).

Une étude réalisée sur des embryons en culture utilisant des doses plus élevées, a démontré que le 2,4-D avait un effet dommageable sur le développement des somites, ce qui pouvait affecter les embryons (Sameshima *et al.*, 2004). Dans deux publications scientifiques récentes, on relate des malformations urogénitales chez des fœtus de rats exposés à des doses toxiques maternelles de 2,4-D (Fofana *et al.*, 2002; Sulik *et al.*, 2002). Dans l'étude de Fofana et ses collaborateurs la toxicité maternelle se présentait sous la forme de perte de poids corporel et d'une myopathie squelettique. Selon les auteurs, le taux plus élevé de mortalité postnatale observée chez les petits pourrait être causé par les malformations rénales et du tractus urinaire.

Une publication portant sur une formulation commerciale contenant du 2,4-D et du piclorame et pendant laquelle seul les rats mâles ont été traités en utilisant des doses semblables aux études précédentes n'a pas révélé de malformation pouvant avoir une origine mâle (Oakes *et al.*, 2002). Toutefois, dans une autre étude pendant laquelle des souris mâles ont été exposés pendant 60 jours avant l'accouplement à une formulation commerciale (Tordon 202c) contenant environ une part de piclorame pour 17 parts de 2,4-D, des effets ont été observés sur la reproduction et le développement (Blackley *et al.*, 1989b). Des paramètres de croissance fœtale, incluant le poids corporel fœtal et la longueur vertex-coccyx, étaient réduits à la dose la plus élevée alors que l'incidence des fœtus avec des malformations ou des variations augmentaient de façon variable. Les deux types de malformation fréquemment rencontrés soient la fente palatine et une agénésie unilatérale des testicules n'ont pas été notés chez le groupe témoin ni dans les groupes témoins historiques du laboratoire. Les variations observées dans le groupe ayant reçu le dosage le plus faible consistaient en une paire de côtes surnuméraires alors que celui ayant reçu la plus forte dose était caractérisé par une ossification incomplète du squelette. Certains effets sur le développement n'étaient pas dépendants de la dose administrée. Une mortalité des pères a été notée au dosage le plus élevé.

Dans une autre étude effectuée chez les souris, la présence de spermatozoïdes anormaux dans le sperme avait été observé après une exposition au 2,4-D par voie orale (Amer et Aly, 2001). Enfin, dans 2 études où les mères étaient exposées pendant la gestation, on a noté des effets importants sur le développement des fœtus de souris ayant reçu différentes doses de Tordon 202c (Blackley *et al.*, 1989a, c). Le poids fœtal, la longueur vertex-coccyx, le poids placentaire ainsi que le gain de poids maternel gestationnel étaient réduits en fonction du dosage suivant une exposition combinée avant la conception et pendant la gestation. L'incidence des fœtus avec des malformations (fente palatine, agénésie rénale, hydronéphrose, agénésie unilatérale des testicules, hernie ombilicale) ou avec des variations (ossification incomplète du squelette) étaient plus élevée en fonction de la dose suivant une exposition combinée. Une mortalité plus élevée et une diminution de gain de poids avant la conception étaient observées chez les mères ayant reçu le plus fort taux.

Le poids relatif du foie des mères augmentait aussi en fonction de la dose. Il est important de noter que le piclorame comprenant les formes de sels ou d'esters n'était pas associé à une toxicité de la reproduction ou développementale aux dosages élevés utilisés lors de tests sur les animaux de laboratoire (US EPA, 1995). La possibilité d'un effet synergique du piclorame avec le 2,4-D pour

augmenter la toxicité n'a pas été formellement étudiée pas plus d'ailleurs que les effets des ingrédients inertes ou des contaminants qui pourraient être présents dans la formulation (Blackley *et al.*, 1989c).

D'après Santé Canada (2005), une nouvelle étude multi générationnelle sur la reproduction des rats est requise pour avoir une meilleure évaluation de la vulnérabilité potentielle des jeunes exposés au 2,4-D. Cette étude devrait également permettre de répondre aux préoccupations concernant une potentielle perturbation endocrinienne révélée par des effets thyroïdiens et aux gonades entre autres, mais également pour revoir certains effets liés aux développements et à la reproduction observés dans les études animales (US EPA, 2005b,c).

3.4.3. Effets sur la reproduction chez les humains

Certaines études rapportent une association possible entre l'exposition aux herbicides chlorophénoxy dont fait partie le 2,4-D et l'avortement spontané ou la mort fœtale alors que d'autres suggèrent aussi un rôle paternel dans l'origine de certains effets nocifs sur la reproduction. L'exposition du père aux pesticides pourrait résulter en des effets directs aux testicules causant une altération ou une diminution de la production de sperme, des dommages génétiques aux spermatozoïdes, un dérèglement hormonal ou même une transmission des produits chimiques par le liquide séminal (Arbuckle *et al.*, 1999b). Même s'il y a une évidence de plus en plus grande d'effets sur la reproduction et le développement par suite d'une exposition de la mère ou du père aux pesticides, les conclusions des diverses études sont souvent limitées entre autres par la petite taille de l'échantillon, par divers facteurs confondants, par la difficulté d'identifier précisément les produits auxquels les personnes ont été exposées ainsi que le moment et la durée de cette exposition (Savitz *et al.*, 1997; Sever *et al.*, 1997; Arbuckle et Sever, 1998). Une étude canadienne récente démontre que l'on peut retrouver du 2,4-D dans le sperme d'utilisateurs professionnels mais on n'en connaît pas les effets sur la qualité de la semence ni les risques de conséquences néfastes sur la reproduction (Arbuckle *et al.*, 1999a). Une étude de Lerda et Rizzi (1991) avait évalué la qualité du sperme chez 32 applicateurs fermiers de pesticides exposés au 2,4-D. Des taux significatifs d'asthénospermie, de nécrozoospermie et de tératospermie ont été mesurés chez les travailleurs exposés comparativement à un groupe témoin. Ces taux étaient liés à la concentration du 2,4-D dans l'urine. Après un certain temps, l'asthénospermie, et la nécrozoospermie avaient diminué mais il y avait toujours présence de spermatozoïdes anormaux. Une étude réalisée dans des populations du Missouri et du Minnesota a révélé une association, quoique faible et inconsistante, entre la présence de 2,4-D dans l'urine et une qualité réduite du sperme (Swan *et al.*, 2003).

Une étude ontarienne conçue pour étudier rétrospectivement l'association entre différents pesticides et certains effets nocifs sur la reproduction, suggère un lien entre l'exposition paternelle aux pesticides de la famille des chlorophénoxy dont fait partie le 2,4-D, et le risque d'avortements spontanés précoces (Arbuckle *et al.*, 1999b).

Ceci pourrait refléter un effet lié au sperme. Les effets possibles de l'exposition paternelle aux herbicides phénoxy sont un effet direct sur les testicules causé par une diminution ou une altération de la production du sperme, des dommages génétiques aux cellules du sperme, un dérèglement hormonal ou une transmission de produits chimiques par le liquide séminal. Dans cette étude, le risque était plus élevé lorsque l'opérateur mâle rapportait ne pas avoir utilisé d'équipement de protection

individuelle ou de vêtement durant la manipulation des pesticides. Une seconde étude a rapporté un risque modéré de fausses couches précoces pour une exposition aux chlorophénoxy au cours des trois mois précédant la conception (Arbuckle *et al.*, 2001). Pour ces 2 dernières études, il n'était pas possible de caractériser l'exposition au 2,4-D ni de donner des informations sur les doses.

Dans une étude écologique menée dans quatre États américains producteurs de blé, on a observé une relation significative entre l'utilisation de pesticides, dont des herbicides phénoxy de façon importante, et certains types de malformations telles des anomalies respiratoires, circulatoires, tégumentaires et musculo-squelettiques ainsi que des décès en raison d'anomalies congénitales (Schreinemachers, 2003). Pour ce faire, l'auteur a comparé une région avec un niveau de production de céréales élevée, ce qui implique une utilisation importante de 2,4-D et de MCPA avec une région à faible production.

Une étude réalisée chez des travailleurs forestiers exposés au 2,4-D a révélé des changements dans les taux de certaines hormones de la reproduction, dont l'hormone lutéinisante (LH) (Garry *et al.*, 2001). Cependant, on ne connaît pas les effets que pourrait avoir ces faibles changements hormonaux quoique significatifs sur le potentiel de reproduction chez les mâles. Dans une perspective différente, les chercheurs ne savent pas quel pourrait être l'effet d'une augmentation mineure de la LH telle que mesurée sur le cycle menstruel et l'ovulation.

Le 18 novembre 2005, l'agence californienne de protection de l'environnement (California EPA) a annoncé son intention de porter le 2,4-D et plusieurs de ses sels et esters sur la liste (proposition 65) des produits connus comme causant une toxicité de la reproduction (OEHHA, 2005). Cette proposition est en consultation jusqu'au 2 février 2006.

3.4.4. Perturbation endocrinienne

Il existe une préoccupation certaine en ce qui concerne le potentiel de perturbation endocrinienne du 2,4-D qui n'a pas été évalué de façon spécifique chez les animaux de laboratoire. Même si certains tests ont été effectués et ont démontré que le 2,4-D n'avait pas d'activité œstrogénique *in vitro*, il induit de façon significative une production accrue d'œstradiol par des cellules de Leydig de rat (Liu *et al.*, 1996). Cette réponse est semblable à celle d'autres produits chimiques agissant comme des proliférateurs au niveau des peroxyosomes et qui sont impliqués dans la formation de tumeurs des cellules de Leydig *in vivo*. Cependant, le 2,4-D diminue la production de testostérone contrairement à la plupart des proliférateurs des peroxyosomes et des promoteurs de tumeurs. L'étude indique que le 2,4-D peut modifier la stéroïdogénèse dans des cellules Leydig de rat. Toutefois, il n'y a pas d'évidence adéquate qui suggère que le 2,4-D puisse agir comme un promoteur de tumeur des cellules de Leydig ou comme un perturbateur endocrinien *in vivo*.

Une autre étude réalisée *in vitro* rapporte que le 2,4-D n'a pas démontré d'activité androgénique seul mais il pourrait agir en synergie avec la 5-alpha-dihydrotestostérone pour produire une telle activité (Kim *et al.*, 2005).

Une étude peu détaillée rapporte que le cycle œstral de rats femelles ayant reçu par injection différentes doses de 2,4-D aurait été modifié (Gandhi *et al.*, 2000). Dans une étude alimentaire sur la reproduction de rats d'une durée de deux générations, une hausse du rapport de masculinité chez la progéniture de rats aux doses élevées et un accroissement de la durée de la gestation avaient été observés mais on ne sait pas si cela était dû à une perturbation endocrinienne ou à d'autres facteurs (ARLA, 2005; Rodwell, 1985 dans IPCS, 1997). Des effets thyroïdiens ont également été observés dans des études subchroniques chez les animaux de laboratoire. Parmi les changements observés, il y avait une diminution de l'hormone thyroïdienne thyroxine et une hypertrophie des cellules folliculaires chez les rats (US EPA, 2005b). Une étude publiée avait également rapporté une diminution des hormones thyroïdiennes T3 et T4 chez des rats suite à l'administration de doses relativement élevées de 2,4-D (Kobal *et al.*, 2000). Des effets similaires ont été notés lors des études chroniques. Des effets toxiques ont également été observés chez les animaux de laboratoire dans les études à moyen et long terme au niveau des testicules, des ovaires, des glandes surrénales et du thymus (ARLA, 2005; US EPA 2005b). Chez les humains, une étude a révélé une corrélation entre l'exposition aux 2,4-D et les concentrations de certaines hormones liés à la reproduction ce qui pourrait être un indicateur d'effets endocriens (Garry *et al.*, 2001). C'est en partie à cause de ces différents effets rapportés que US EPA (2005 b, c) a exigé qu'une nouvelle étude multi générationnelle sur la reproduction soit menée.

3.4.5. Effets sur le système immunitaire

Aucune étude spécifique sur le système immunitaire n'a été rapportée dans les documents d'évaluation de Santé Canada et US EPA. Toutefois, une nouvelle étude multi générationnelle sur la reproduction des rats est requise par US EPA pour documenter entre autres, les effets immunotoxiques du 2,4-D. Lors des études chez les animaux de laboratoire, certains organes, glandes ou tissus (rate, moelle osseuse, thymus) impliqués dans la réponse immunitaire ont subi des effets toxiques mais on n'a pas évalué la réponse immunitaire pouvant découler de ces effets. Parmi les effets, on notait une hypoplasie lymphoïde de la rate, une hypoplasie de la moelle osseuse et une diminution du poids absolu et relatif du thymus. Les études indiquant une suppression de la réponse immunitaire après une exposition au 2,4-D ont été réalisées chez la souris (Gandhi *et al.*, 2000; Lee *et al.*, 2001). Il a été démontré entre autres, que l'exposition à des doses élevées de 2,4-D pendant la gestation pouvait induire des changements permanents dans certains types de cellules impliquées dans la réponse immunitaire. Une autre étude effectuée chez le rat exposé au 2,4-D amine s'est révélée négative. Deux autres études réalisées chez les rats, ont démontré que l'utilisation combinée de 2,4-D avec un autre herbicide, le propanil, pouvait avoir un effet sur le thymus et la moelle osseuse alors que le 2,4-D seul avait peu ou pas d'effets (de la Rosa *et al.*, 2003 et 2005). Nous ne possédons pas de données en ce qui a trait aux effets combinés possibles des herbicides phénoxy utilisés en mélange sur les gazons au Québec.

Chez l'humain, une étude réalisée chez 10 fermiers a révélé une évidence d'effet sur le système immunitaire après une exposition à un mélange de 2,4-D et de MCPA (Faustini *et al.*, 1996; de la Rosa *et al.*, 2003 et 2005). Une réduction significative de certains types de cellules impliquées dans la réponse immunitaire (lymphocytes T4 et T8, lymphocytes cytotoxiques, cellules tueuses naturelles, etc.) a en effet été observée 1 à 12 jours après l'exposition.

4. LE POTENTIEL CANCÉRIGÈNE DU 2,4-D

De nombreuses études tant expérimentales qu'épidémiologiques ont été réalisées afin de définir le potentiel cancérigène des herbicides chlorophénoxy dont le 2,4-D. Plus particulièrement, les études épidémiologiques ont suggéré une association entre l'exposition à ces pesticides et la survenue de lymphomes non hodgkiniens et de sarcomes des tissus mous chez l'humain. Toutefois, ces études sont parfois ponctuées de biais méthodologiques et la difficulté à reconstituer l'exposition, la présence de nombreuses variables confondantes comme l'exposition simultanée à plusieurs pesticides dont certains étaient contaminés avec des dioxines, dont le potentiel cancérigène est confirmé, et les résultats contradictoires en rendent l'interprétation difficile.

4.1. LES ÉTUDES DE CANCÉROGÉNÉCITÉ AVEC DES ANIMAUX

Lors d'études expérimentales réalisées avec des rats et des souris, le 2,4-D n'a pas démontré de potentiel cancérigène significatif. Des tumeurs des glandes mammaires ont déjà été rapportées chez les souris mais après réévaluation des données, aucune différence significative ne fut notée entre les rongeurs témoins et exposés (Gandhi *et al.*, 2000). Par ailleurs, les études ayant observé de tels effets cancérigènes ont été jugées inadéquates par la US EPA car elles ne respectaient pas les standards des protocoles expérimentaux modernes. Une autre étude non publiée avait démontré une augmentation statistiquement significative d'astrocytomes malins chez des rats ayant reçu une dose de 45 mg/kg/jour de 2,4-D mais non à des doses inférieures. Cependant, cet effet n'a pu être reproduit dans des études de cancérogénicité plus récentes et ce, même à des doses orales aussi élevées que 300 mg/kg/jour (Gandhi *et al.*, 2000; Garabrant et Philbert, 2002). Par ailleurs, les études à long terme avec des chiens n'ont pas démontré d'effets cancérigènes du 2,4-D (IPCS, 1997; ARLA, 2005; US EPA, 2005). Newell *et al.* (1984) ont observé une association entre l'utilisation d'herbicides phénoxy dans des fermes et la survenue d'adénocarcinomes du petit intestin chez des moutons. Toutefois, plusieurs autres produits chimiques étaient utilisés et l'exposition aux phénoxy n'a pas été documentée.

Une étude de Hayes *et al.* (1991) ayant rapporté une association entre la survenue de lymphome chez les chiens et l'utilisation de 2,4-D sur la pelouse a soulevé beaucoup d'interrogation et d'inquiétudes au début des années 1990. Cependant, cette étude a été évaluée par des experts indépendants qui ont conclu que l'étude comportait des failles méthodologiques importantes et qu'il était impossible d'établir des corrélations entre l'exposition au 2,4-D et la survenue de lymphomes canins (Carlo *et al.*, 1992). Bien que les auteurs de l'étude aient réalisés de nouvelles analyses (Hayes *et al.*, 1995), des experts de l'Université du Michigan ont rapporté que l'effet attribué à l'herbicide avait été surestimé en raison de biais méthodologiques concernant, entre autres, des erreurs de classement du groupe d'exposition (Kanane et Miller, 1999). Dans une revue de littérature traitant des différentes formes de cancers chez les chiens, Kelsey et ses collaborateurs (1998) concluent à une association modeste entre la survenue de lymphomes canins et l'utilisation d'herbicide. Toutefois, à titre de mesure préventive, les auteurs recommandaient de ne pas laisser circuler les chiens sur un terrain récemment traité avec des herbicides.

Lors d'une étude plus récente, Gavazza *et al.* (2001) ont indiqué que l'utilisation de pesticides n'était pas associée au développement de lymphomes chez les chiens, ou que les résultats n'apprenaient rien de particulier. Dans l'ensemble, les résultats ne permettaient pas de conclure que les chiens sont plus à risque de contracter un lymphome en raison de l'utilisation de 2,4-D par les propriétaires. Cependant, Gandhi *et al.* (2000) notent qu'il serait important de réaliser une autre étude de plus grande ampleur considérant que les effets observés par Hayes *et al.* (1991) ont aussi été notés dans quelques études épidémiologiques chez l'humain.

4.2. LES ÉTUDES DE CANCÉROGÉNÉICITÉ CHEZ L'HUMAIN

Plusieurs études épidémiologiques ont évalué la relation entre l'exposition aux herbicides chlorophénoxy dont le 2,4-D et la survenue de différentes formes de cancers chez l'humain. Bien que certaines recherches aient suggéré une association entre la survenue de lymphomes non hodgkiniens et de sarcomes des tissus mous, les résultats des différentes études ne sont pas constants. Par ailleurs, les associations trouvées sont souvent faibles et des conclusions contradictoires ont été obtenues par les chercheurs. En raison de problèmes méthodologiques dont la difficulté à préciser l'exposition à un produit en particulier, les études positives ne permettent normalement pas d'incriminer spécifiquement le 2,4-D et les conclusions se rapportent généralement à la famille chimique des chlorophénoxy. Plus précisément, plusieurs de ces études impliquait l'utilisation de 2,4,5-T lequel était connu pour être contaminé avec des dioxines dont le 2,3,7,8-TCDD.

4.2.1. Les études cas-témoins

Sarcomes des tissus mous

En ce qui concerne les sarcomes des tissus mous, plusieurs études ayant porté sur l'exposition aux chlorophénoxy et aux chlorophénols ont été trouvées dans la littérature scientifique. Des associations positives ont été rapportées pour des études impliquant des travailleurs suédois (Hardel, 1981; Hardell et Sandstrom, 1979; Erickson *et al.*, 1981; Hardell and Eriksson, 1988) et italiens (Vineis *et al.*, 1986). Cependant, aucune de ces études ne rapportait un risque relatif ou un rapport de cote spécifique au 2,4-D. D'autres études cas-témoins réalisées en Nouvelle-Zélande et aux États-Unis n'ont pu établir de relation entre l'exposition aux chlorophénoxy et la survenue de sarcomes des tissus mous (Smith *et al.*, 1983 et 1984; Hoar *et al.*, 1986; Woods *et al.*, 1987). Pris dans leur ensemble, les résultats des études cas-témoins ne permettent pas de conclure que le 2,4-D est associé à un risque accru de développer un sarcome des tissus mous et ce, principalement en raison de la difficulté à préciser le risque pour un herbicide en particulier. Par ailleurs, même si certaines études laissent supposer un risque potentiel pour la classe chimique des herbicides chlorophénoxy, le poids de la preuve apparaît relativement faible. Sans être exclu complètement, le lien entre l'exposition aux herbicides phénoxy et le cancer chez l'humain peut difficilement être établi. De plus, la présence de dioxines dans certaines matières actives qui ne sont plus homologuées pourrait être ciblée comme responsable des résultats positifs de certaines études. Le tableau 2 présente une synthèse des principaux résultats de ces études.

Tableau 2 Principales études cas-témoins ayant évalué le lien entre le sarcome des tissus mous et l'exposition aux herbicides chlorophénoxy

Pesticides suspectés	Types d'études	Constats	Références
Herbicides phénoxy et chlorophénols (incluant le 2,4,5-T)	21 sujets suédois vivants et 31 sujets décédés atteints d'un sarcome des tissus mous. 220 témoins choisis dans la population.	<ul style="list-style-type: none"> • Augmentation par un facteur 6 des risques de développer un sarcome des tissus mous (OR = 5,3; IC 95%, 2,4-11). • Les effets des substances individuelles n'ont pu être évalués. • Presque tous les sujets avaient aussi été exposés au 2,3,7,8-TCDD. 	Hardell et Sandstrom, 1979
Herbicides phénoxy et chlorophénols (incluant le 2,4,5-T)	Investigation de la validité de l'évaluation de l'exposition dans l'étude précédente et reconsidération des données originales par comparaison avec des données sur le cancer du côlon.	<ul style="list-style-type: none"> • Les associations rapportées lors de l'étude précédente entre le sarcome des tissus mous et l'exposition aux herbicides phénoxy et aux chlorophénols ne peuvent être attribuables à des biais observables dans cette étude. 	Hardell, 1981
Herbicides phénoxy et chlorophénols (incluant le 2,4,5-T)	55 sujets mâles suédois atteints d'un sarcome des tissus mous comparés à 220 sujets vivants et 110 sujets décédés choisis dans la population, et à un second groupe témoin de 190 patients atteints d'un autre type de cancer.	<ul style="list-style-type: none"> • Augmentation par un facteur 3 des risques de développer un sarcome des tissus mous • (RR = 3,3; IC 95%, 1,4-8,1) lorsque la comparaison est effectuée sur toute la population de témoins stratifiée pour l'âge et le statut vital; (RR = 3,7; IC 95%, 1,5-9,1) en excluant les cas incertains de STM et leurs référents. • (RR = 2,2; IC 95%, 0,9-5,3) lorsque la comparaison est effectuée sur la population de témoins atteints d'une autre forme de cancer; (RR = 2,4; IC 95%, 1,0-5,9) en excluant les cas incertains de STM et leurs référents. • Les effets des substances individuelles n'ont pu être évalués. • Presque tous les sujets avaient aussi été exposés au 2,3,7,8-TCDD, ce qui pourrait expliquer les résultats. 	Hardell et Eriksson, 1988

Tableau 2 Principales études cas-témoins ayant évalué le lien entre le sarcome des tissus mous et l'exposition aux herbicides chlorophénoxy (suite)

Pesticides suspectés	Types d'études	Constats	Références
Herbicides phénoxy (incluant le 2,4,5-T)	110 sujets du nord de la Suède atteints d'un sarcome des tissus mous. 220 témoins choisis dans la population.	<ul style="list-style-type: none"> • Exposition aux phénoxy en général (OR = 6,8; IC 95%, 2,6-17). • Exposition aux phénoxy autres que le 2,4,5-T (OR = 4,2). • Pas spécifique au 2,4-D. 	Erickson <i>et al.</i> , 1981
Herbicides phénoxy (incluant le 2,4,5-T)	68 sujets (31 femmes) travaillant dans des plantations de riz en Italie et ayant contracté un sarcome des tissus mous. 158 témoins (73 femmes).	<ul style="list-style-type: none"> • Exposition aux phénoxy sans tenir compte de la période d'exposition (OR = 2,7; IC 90%, 0,59-12). • Exposition aux phénoxy entre 1950-55. (OR = 1, IC 90%, 1,3-180). • Plusieurs sujets avaient aussi été exposés au 2,4,5,-T. • Pas spécifique au 2,4-D. 	Vineis <i>et al.</i> , 1986
Herbicides phénoxy	82 sujets de la Nouvelle-Zélande atteints d'un sarcome des tissus mous entre 1976 et 1980. 92 témoins atteints d'un autre type de cancer.	<ul style="list-style-type: none"> • Aucune association significative. • (OR = 1,3; IC 90%, 0,7-2,5) pour les sujets potentiellement exposés. • (OR = 1,6; IC 90%, 0,7-3,3) pour les sujets probablement et certainement exposés pour plus d'un jour avant les 5 ans ayant précédé le diagnostique. 	Smith <i>et al.</i> , 1983 et 1984
Herbicides phénoxy	51 sujets de la Nouvelle-Zélande atteints d'un sarcome des tissus mous entre 1982 et 1986. 315 témoins atteints d'un lymphome ou de myélome multiple.	<ul style="list-style-type: none"> • Aucune association significative. • (OR = 0,7; IC 90%, 0,3-1,5) pour les sujets probablement et certainement exposés pour plus d'un jour avant les 5 ans ayant précédé le diagnostique. • (OR = 1,1; IC 90%, 0,7-1,8) lorsque les résultats des études de 1984 et 1986 sont combinés. 	Smith et Pearce, 1986

Tableau 2 Principales études cas-témoins ayant évalué le lien entre le sarcome des tissus mous et l'exposition aux herbicides chlorophénoxy (suite)

Pesticides suspectés	Types d'études	Constats	Références
Herbicides phénoxy (incluant le 2,4,5-T)	113 sujets du Kansas atteints d'un sarcome des tissus mous. 948 témoins choisis dans la population.	<ul style="list-style-type: none"> Pas de différence significative entre les fermiers et les non fermiers. (OR = 1; IC 95%, 0,7-1,6) Utilisation d'herbicides. (OR = 0,9; IC 95%, 0,5-1,6) Durée et fréquence d'utilisation d'herbicides. (OR = 1,1; IC 90%, 0,7-1,7) 	Hoar <i>et al.</i> , 1986
Herbicides phénoxy et chlorophénols	128 sujets de Washington atteints d'un sarcome des tissus mous. 694 témoins choisis dans la population.	<ul style="list-style-type: none"> Aucune association significative. (OR = 0,89; IC 95%, 0,4-1,9) 	Woods <i>et al.</i> , 1987
Herbicides phénoxy et chlorophénols (produits contaminés par dioxines et furanes)	Méta-analyse (4 études cas-témoins) : 434 cas et 948 témoins	<ul style="list-style-type: none"> Risque accru significatif : Herbicides phénoxy (OR : 2,7, IC 95 %, 1,9-4,7). Chlorophénols (OR : 3,3; IC 95 %, 1,8-6,1). 	Hardell <i>et al.</i> , 1995
Pesticides en général	251 sujets atteints d'un sarcome entre 1984-1988	<ul style="list-style-type: none"> Association significative entre un sous-type de sarcome (histiocytome fibreux malin) et usage d'herbicide pendant 5 ans (OR : 2,9; IC 95%, 1,1-7,3). 	Hoppin <i>et al.</i> , 1999 dans Olsson, 2004

Lymphomes non hodgkiniens

L'association entre l'exposition aux herbicides phénoxy et la survenue de lymphomes non hodgkiniens a été étudiée dans plusieurs pays dont la Suède, la Nouvelle-Zélande et les États-Unis. Les résultats de certaines de ces études suggèrent une association bien que le poids de la preuve ne soit pas toujours très fort. De façon plus spécifique, la preuve d'une telle relation apparaît moins claire, quoique toujours suggestive en ce qui concerne le 2,4-D. Les difficultés à isoler un herbicide spécifique ou à contrôler les différents facteurs confondants rendent l'interprétation des résultats de ces études particulièrement difficile. Par exemple, certains des cas évalués lors de ces études ont aussi été exposés au 2,4,5-T qui est connu pour avoir été contaminé avec des dioxines alors que ce ne serait pas le cas du 2,4-D. Comme il est parfois difficile de mettre en évidence un herbicide en particulier lors des analyses, il n'est pas toujours facile d'estimer la contribution réelle du 2,4-D dans l'apparition des Lymphomes non hodgkiniens. Même si des résultats sont présentés pour le 2,4-D, les difficultés à préciser clairement l'exposition ne permettent pas des conclusions fermes. Le lien est d'autant plus difficile à faire que les études expérimentales sont négatives.

Le tableau 3 présente les principales études cas-témoins ayant évalué le lien entre le lymphome non hodgkinien et l'exposition aux herbicides chlorophénoxy.

Tableau 3 Études cas-témoins ayant évalué le lien entre le lymphome non hodgkinien et l'exposition aux herbicides chlorophénoxy

Pesticides suspectés	Types d'études	Constats	Références
Plusieurs familles de pesticides incluant les herbicides phénoxy	517 cas canadiens. 1506 témoins.	<ul style="list-style-type: none"> • Exposition aux herbicides phénoxy (RR = 1,38; IC 95%, 1,06-1,81). • Exposition au dicamba (RR = 2,33; IC 95%, 1,58-3,44). • Exposition au 2,4-D (RR = 1,32; IC 95%, 1,01-1,73). • Exposition au mécoprop (RR = 2,33; IC 95%, 1,58-3,44). • Exposition à un mélange contenant du dicamba (RR = 1,96; IC 95%, 1,40-2,75). • Exposition à un mélange contenant du mécoprop (RR = 2,22; IC 95%, 1,49-3,29). 	McDuffie <i>et al.</i> , 2001
Herbicides utilisés en milieu résidentiel	1321 cas américains âgés entre 20 et 74 ans. 1057 témoins.	<ul style="list-style-type: none"> • Aucun risque significatif n'a été observé pour les utilisateurs d'herbicides sur le gazon ou dans le jardin (RR = 1,02; IC 95%, 0,84-1,23). • Les traitements sur le gazon ne sont pas liés à l'augmentation du risque (RR = 0,99; IC 95%, 0,81-1,67). • Les traitements dans le jardin ne sont pas liés à l'augmentation du risque (RR = 1,12; IC 95%, 0,80-1,55). • Le risque estimé n'augmente pas avec un accroissement de la durée, de la fréquence ou du nombre total des applications d'herbicides sur le gazon, le jardin ou une combinaison des deux. • Lorsqu'ils sont mis en relation avec la mesure d'herbicides dans la poussière des tapis chez certains sujets, le 2,4-D et le dicamba n'ont pu être associés au risque de LNH. 	Hartge <i>et al.</i> , 2005

Tableau 3 Études cas-témoins ayant évalué le lien entre le lymphome non hodgkinien et l'exposition aux herbicides chlorophénoxy (suite)

Pesticides suspectés	Types d'études	Constats	Références
Herbicides phénoxy et chlorophénols	60 patients suédois hospitalisés avec la maladie de Hodgkin et 109 avec un lymphome non hodgkinien. 338 témoins choisis dans la population.	<ul style="list-style-type: none"> • Exposition aux phénoxy en général (OR = 4,8; IC 95%, 2,9-8,1). • Aucune estimation du risque individuel n'a pas été rapportée pour la maladie de Hodgkin et le lymphome non hodgkinien. 	Hardell, 1981
Herbicides phénoxy (incluant le 2,4,5-T)	121 cas américains (Kansas) avec la maladie de Hodgkin et 170 avec un lymphome non hodgkinien entre 1976 et 1982. 948 témoins choisis dans la population.	<ul style="list-style-type: none"> • Pas d'association significative entre l'exposition aux herbicides phénoxy et la maladie de Hodgkin. • Association presque significative pour les fermiers (OR = 1,4; IC 95%, 0,9-2,1). • Association légèrement significative pour l'utilisation d'herbicides phénoxy (OR = 2,2; IC 95%, 1,2-4,1). • Augmentation par un facteur 6 des risques de développer un LNH chez les fermiers ayant été exposés à des herbicides phénoxy plus de 20 jours/année (OR = 6,0; IC 95%, 1,9-20). • Association faiblement significative pour l'utilisation de 2,4-D seulement (OR = 2,6; IC 95%, 1,4-5,0). • Exposition à du 2,4-D plus de 20 jours/année (OR = 7,6; IC 95%, 1,8-32). • Exposition sans équipements de protection individuelle (OR = 2,1; IC 95%, 1,0-4,2). • Exposition avec équipements de protection individuelle (OR = 1,5; IC 95%, 0,7-3,1). • Grande difficulté à préciser l'exposition et biais de rappel important soupçonné. 	<i>Hoar et al.</i> , 1986

Tableau 3 Études cas-témoins ayant évalué le lien entre le lymphome non hodgkinien et l'exposition aux herbicides chlorophénoxy (suite)

Pesticides suspectés	Types d'études	Constats	Références
Herbicides phénoxy et chlorophénols	576 sujets de Washington atteints d'un sarcome des tissus mous. 694 témoins choisis dans la population.	<ul style="list-style-type: none"> • Association significative pour les fermiers (OR = 1,3; IC 95%, 1,0-1,7) et les forestiers (OR = 4,8; IC 95%, 1,2-19) ayant utilisé des herbicides phénoxy. • Association significative pour les travailleurs (tous types d'occupation confondus) potentiellement exposés à des herbicides phénoxy pendant 15 ans ou plus avant le diagnostic (OR = 1,7; IC 95%, 1,0-2,8). • Pas association significative pour l'exposition aux herbicides phénoxy, même à fort niveau (OR = 1,2; IC 95%, 0,8-1,9). • Pas association significative pour l'exposition spécifique au 2,4-D (OR = 0,73; IC 95%, 0,43-1,3). 	Woods <i>et al.</i> , 1987
Herbicides phénoxy (2,4-D et 2,4,5-T)		<ul style="list-style-type: none"> • Les préparations d'herbicides phénoxy n'augmentent pas le risque associé avec l'utilisation de pesticides variés et d'autres produits chimiques en agriculture. 	Wood and Pollissar, 1989
Herbicides phénoxy (principalement 2,4,5-T)	183 cas mâles de la Nouvelle-Zélande avec un lymphome non hodgkinien entre 1977 et 1981. 338 témoins mâles.	<ul style="list-style-type: none"> • Pas d'excès de risque (OR = 1,0; IC 95%, 0,7-1,5). 	Pearce <i>et al.</i> , 1986 et 1987; Pearce, 1989
2,4-D	201 sujets blancs du Nébraska atteints d'un lymphome non hodgkinien. 725 témoins choisis dans la population.	<ul style="list-style-type: none"> • Pas d'excès de risque pour les sujets ayant déjà travaillé ou habité sur une ferme (OR = 0,9; IC 95%, 0,6-1,4). • Risque accru de 50% (non significatif) pour les sujets ayant mélangé ou appliqué du 2,4-D (OR = 1,5; IC 95%, 0,0-2,5). • Risque accru (non significatif) pour les sujets ayant mélangé ou appliqué du 2,4-D pendant 21 jours ou plus/année (OR = 3,3; IC 95%, 0,5-22). 	Zahm <i>et al.</i> , 1990

Tableau 3 Études cas-témoins ayant évalué le lien entre le lymphome non hodgkinien et l'exposition aux herbicides chlorphénoxy (suite)

Pesticides suspectés	Types d'études	Constats	Références
Pesticides en général	622 sujets blancs de l'Iowa et du Minnesota atteints d'un lymphome non hodgkinien. 1245 témoins.	<ul style="list-style-type: none"> • Légère augmentation du risque pour les sujets ayant déjà travaillé ou habité sur une ferme comparativement aux non fermiers. (OR = 1,2; IC 95%, 1,0-1,5). • Pas d'augmentation significative du risque pour les sujets ayant déjà mélangé ou appliqué du 2,4-D. (OR = 1,2; IC 95%, 0,9-1,8). • Pas d'augmentation significative du risque pour les sujets ayant déjà manipulé du 2,4-D en portant (OR = 1,2; IC 95%, 0,9-1,6) ou non (OR = 1,2; IC 95%, 0,9-1,7) des équipements de protection individuelle. • Aucune information spécifique quant à la fréquence d'utilisation du 2,4-D n'est rapportée. 	Cantor <i>et al.</i> , 1992
Herbicides phénoxy (2,4-D, 2,4,5-T et MCPA)	404 cas suédois atteints d'un lymphome non hodgkinien. 741 témoins.	<ul style="list-style-type: none"> • Exposition aux phénoxy (OR = 1,5; IC 95%, 0,9-2,4). • Exposition au 2,4-D/2,4,5-T (OR = 1,3; IC 95%, 0,7-2,3). • Exposition au MCPA (OR = 2,7; IC 95%, 1,0-7,08). • Exposition au MCPA (OR = 0,9; IC 95%, 0,4-2,2). 	Hardell et Eriksson., 1999 dans Pearce et McLean, 2005
Herbicides phénoxy (2,4-D, 2,4,5-T, MCPA)	32 applicateurs et travailleurs de la production atteints d'un lymphome	<ul style="list-style-type: none"> • Exposition au 2,4-D (OR = 1,1; IC 95%, 0,5-2,7). • Exposition au 2,4,5-T (OR = 1,9; IC 95%, 0,7-4,8). • Exposition au MCPA (OR = 0,9; IC 95%, 0,4-2,2). 	Kogevinas <i>et al.</i> , 1995 dans Pearce et McLean, 2005
Herbicides phénoxy (2,4-D, dichlorprop, 2,4,5-T, MCPA)	Mise à jour de l'étude de Vineis <i>et al.</i> , 1991. 208 cas entre 1985-1988 et entre 1991-1993	<p>1985-1988</p> <ul style="list-style-type: none"> • Hommes (RR = 2,3; IC 95%, 1,4-3,5) • Femmes (RR = 1,3; IC 95%, 0,7-2,5) <p>1991-1993</p> <ul style="list-style-type: none"> • Hommes (RR = 1,6; IC 95%, 0,8-3,1) • Femmes (RR = 1,5; IC 95%, 0,8-2,9) 	Fontana <i>et al.</i> , 1998

4.2.2. Les études de cohorte

Sarcomes des tissus mous

Les études de cohorte principalement réalisées auprès de travailleurs exposés professionnellement présentent des résultats plutôt contradictoires et supportent difficilement l'hypothèse d'une relation causale entre l'exposition au 2,4-D et la survenue de sarcomes des tissus mous. Les quelques études qui démontrent une faible association impliquent aussi l'exposition au 2,4,5-T et par conséquent, une contamination aux dioxines. Tout comme dans le cas des études cas-témoins, les effets des substances individuelles n'ont généralement pas pu être évalués de façon précise.

Le tableau 4 présente les principales études de cohorte ayant évalué le lien entre le sarcome des tissus mous et l'exposition aux herbicides chlorophénoxy.

Tableau 4 Principales études de cohorte ayant évalué le lien entre le sarcome des tissus mous et l'exposition aux herbicides chlorophénoxy

Pesticides suspectés	Types d'études	Constats	Références
Herbicides phénoxy (2,4-D, dichlorprop et 2,4,5-T)	Travailleurs suédois de deux usines de production de pesticides (3844 et 615 travailleurs).	<ul style="list-style-type: none"> Excès non significatif de sarcomes des tissus mous observé chez les travailleurs mâles, (RR = 2,7; IC 95%, 0,88-6,3). Pour une période de latence excédant 10 ans, (RR = 3,7; IC 95%, 1,0-9,4). Un seul travailleur avec un sarcome avait été assigné à la production d'herbicides phénoxy. Plusieurs sujets avaient aussi été exposés au 2,4,5-T et à d'autres produits chimiques. Les auteurs n'ont pas présenté de RR pour le 2,4-D. 	Lynge, 1985
Herbicides phénoxy (MCPA, mécoprop, dichlorprop et de façon moins importante, 2,4-D et 2,4,5-T)	354,620 travailleurs suédois nés entre 1891 et 1940. Cohorte divisée en 6 sous-cohortes de façon à obtenir des groupes plus homogènes en regard de leur exposition aux herbicides phénoxy.	<ul style="list-style-type: none"> L'étude n'a pas permis d'observer un excès de risque significatif pour le sarcome des tissus mous et ce même si elle tenait compte de la période de latence nécessaire à l'apparition des cancers. (RR = 0,9; IC 95%, 0,8-1,0). Aucune différence n'a été observée entre les sous-cohortes en dépit des différences dans les niveaux d'exposition. L'étude ne permet pas de confirmer les résultats de Hardell et Sandstrom, 1979. 	Wiklund <i>et al.</i> , 1987
2,4-D	878 travailleurs ayant œuvré dans une usine de production de pesticides entre 1945 et 1983.	<ul style="list-style-type: none"> Résultats ne supportent pas l'hypothèse d'une relation de cause à effet entre l'exposition au 2,4-D et la survenue de différentes formes cancer dont le sarcome des tissus mous. 	Bond <i>et al.</i> , 1988
Herbicides phénoxy (incluant le 2,4-D, le MCPA et le 2,4,5-T)	Quatre cohortes de travailleurs britanniques (2239) ayant œuvré dans une usine de production de produits chimiques entre 1963 et 1985.	<ul style="list-style-type: none"> Aucun cas de sarcome des tissus mous n'a été enregistré. Les niveaux d'exposition pour les pesticides individuels n'ont pu être précisés. 	Coggon <i>et al.</i> , 1991

Tableau 4 Principales études de cohorte ayant évalué le lien entre le sarcome des tissus mous et l'exposition aux herbicides chlorophénoxy (suite)

Pesticides suspectés	Types d'études	Constats	Références
Principalement le 2,4-D et le 2,4,5-T	1222 travailleurs forestiers canadiens exposés aux herbicides entre 1950 et 1982.	<ul style="list-style-type: none"> Aucun excès de mortalité attribuable au sarcome des tissus mous n'a été enregistré. En raison du faible échantillon de la cohorte, la puissance statistique pour détecter une augmentation des risques de contracter un sarcome des tissus mous est faible. 	Green, 1991
Herbicides phénoxy (incluant le 2,4-D, le MCPA, le diclorprop et le 2,4,5-T) et chlorophénols	16863 travailleurs et 1527 travailleuses impliqués dans la production et l'application. Inclut les cohortes de Lynge, Coggon <i>et al.</i> , et de Green.	<ul style="list-style-type: none"> 4 cas de décès pour cause de sarcome des tissus mous contre 2 cas anticipés. (RR = 2,0; IC 95%, 0,53-5,0). Chez les applicateurs (3 cas). (RR = 8,8; IC 95%, 1,8-26). Les effets des substances individuelles n'ont pu être évalués. 	Saracci <i>et al.</i> , 1991
Herbicides phénoxy	1926 travailleurs de ferme finlandais exposés au moins 2 semaines entre 1951 et 1971.	<ul style="list-style-type: none"> Aucun excès de mortalité attribuable au sarcome des tissus mous n'a été enregistré. 	Riihimaki <i>et al.</i> , 1983
Mélange de 2,4-D et de 2,4,5-T	1909 applicateurs d'herbicides entre 1955 et 1971.	<ul style="list-style-type: none"> Aucun excès de mortalité attribuable au sarcome des tissus mous n'a été enregistré. En raison du faible échantillon de la cohorte, la puissance statistique pour détecter une augmentation des risques de contracter une forme de cancer rare comme le sarcome des tissus mous est faible. 	Asp <i>et al.</i> , 1994
Herbicides phénoxy, avec contaminants TCDD	Étude rétrospective sur 562 travailleurs impliqués dans la production d'herbicides et 567 témoins non exposés	<ul style="list-style-type: none"> Pas d'association entre exposition et sarcome. Association entre niveau élevé et moyen de dioxine et cancer. 	Hooiveld <i>et al.</i> , 1998

Tableau 4 Principales études de cohorte ayant évalué le lien entre le sarcome des tissus mous et l'exposition aux herbicides chlorophénoxy (suite)

Pesticides suspectés	Types d'études	Constats	Références
Herbicides phénoxy, chloro-phénols (contaminé par des dioxines)	Cohorte de 21 863 tra- vailleurs de 36 cohortes de 12 pays, 1939-1992	<ul style="list-style-type: none">• Faible association entre herbicides contaminés avec dioxine et sarcome. SMR : 2,03 (0,75-4,43).• Mortalité plus élevée pour les herbicides contaminés avec de la dioxine comparativement à une contamination minimale ou nulle des herbicides avec des dioxines.	Kogevinas <i>et al.</i> , 1997

Lymphomes non hodgkiniens

Les études de cohorte ne supportent pas l'hypothèse d'une relation entre l'exposition au 2,4-D et la survenue de lymphomes non hodgkiniens. Tout comme dans le cas des études cas-témoins, les effets des substances individuelles n'ont généralement pas pu être évalués.

Le tableau 5 présente les principales études de cohorte ayant évalué le lien entre le lymphome non hodgkinien et l'exposition aux herbicides chlorophénoxy.

Tableau 5 Principales études de cohorte ayant évalué le lien entre le lymphome non hodgkinien et l'exposition aux herbicides phénoxy

Pesticides suspectés	Types d'études	Constats	Références
2,4-D	Employés ayant travaillé à la fabrication et à la formulation de 2,4-D chez Dow Chemical entre 1945 et 1995. (1517 travailleurs).	<ul style="list-style-type: none"> • 3 décès par LNH observés contre 3 attendus (SMR = 1,0; IC 95%, 0,21-2,92). 	Burns <i>et al.</i> , 2001
Herbicides phénoxy (2,4-D, dichlorprop et 2,4,5-T)	Travailleurs suédois de deux usines de production de pesticides (3844 et 615 travailleurs).	<ul style="list-style-type: none"> • 7 lymphomes malins observés contre 5,3 attendus chez les mâles, (RR = 1,3; IC 95%, 0,52-2,7). Aucun des cas n'a été observé dans les départements de production d'herbicides • 1 lymphome malin observé contre 1,2 attendus chez les femelles, (RR = 0,83). • Plusieurs sujets avaient aussi été exposés au 2,4,5,-T et à d'autres produits chimiques. • Les auteurs n'ont pas présenté de RR pour le 2,4-D. 	Lynge, 1985
Herbicides phénoxy (MCPA, mécoprop, dichlorprop et de façon moins importante, 2,4-D et 2,4,5-T)	354,620 travailleurs agricoles et forestiers suédois nés entre 1891 et 1940. Cohorte divisée en 6 sous-cohortes de façon à obtenir des groupes plus homogènes en regard de leur exposition aux herbicides phénoxy.	<ul style="list-style-type: none"> • L'étude n'a pas permis d'observer un excès de risque significatif pour le lymphome non hodgkinien. • Pour chacune des sous-cohortes, aucun RR ne différait significativement de l'unité. • Aucune différence n'a été observée entre les sous-cohortes en dépit des différences dans les niveaux d'exposition. 	Wiklund <i>et al.</i> , 1988

Tableau 5 Principales études de cohorte ayant évalué le lien entre le lymphome non hodgkinien et l'exposition aux herbicides phénoxy (suite)

Pesticides suspectés	Types d'études	Constats	Références
2,4-D	878 travailleurs ayant œuvré dans une usine de production de pesticides entre 1945 et 1983.	<ul style="list-style-type: none"> • 2 LNH observés contre 0,5 attendus (RR = 3,9; IC 95%, 0,4-14). • Cas observés chez des sujets faiblement exposés et pour une courte période de latence, ce qui diminue la force d'association entre l'exposition au 2,4-D et la survenue de LNH. • Possibilité d'exposition aux dioxines suspectée mais non confirmée. • Les résultats ne supportent pas l'hypothèse d'une relation de cause à effet entre l'exposition au 2,4-D et la survenue de différentes formes de cancer dont le LNH. 	Bond <i>et al.</i> , 1988
2,4-D	Ajout de 4 années de suivi à la cohorte de Bond <i>et al.</i> , 1988.	<ul style="list-style-type: none"> • Aucun nouveau cas de LNH (SMR = 196; IC 95%, 24-708). • Les résultats ne supportent pas l'hypothèse d'une relation de cause à effet entre l'exposition au 2,4-D et la survenue de différentes formes de cancer dont le LNH. 	Bloemen <i>et al.</i> , 1993
Herbicides phénoxy	Mortalité de 70,000 fermiers de la Saskatchewan.	<ul style="list-style-type: none"> • Pas d'excès de mortalité pour les LNH. • Relation dose-réponse significative LNH et le nombre d'acres traités avec des herbicides (≥ 250 acres) en 1970 (RR = 2,2; IC 95%, 1,0-4,6). • L'exposition au fuel (achats ≥ 900\$) pourrait être un facteur confondant pour les fermes de moins de 1000 acres. (RR = 2,3; IC 95%, 1,1-4,7). • Les auteurs indiquent que la difficulté à classer le statut d'exposition constitue la principale limite de l'étude. 	Wigle <i>et al.</i> 1990
Herbicides phénoxy (incluant le 2,4-D, le MCPA et le 2,4,5-T)	Quatre cohortes de travailleurs britanniques (2239) ayant œuvré dans une usine de production de produits chimiques entre 1963 et 1985.	<ul style="list-style-type: none"> • 2 LNH observés contre 0,87 attendu (RR = 2,3; IC 95%, 0,3-8,3). Les deux cas sont survenus plus de 10 ans après le début de l'exposition à des phénoxy. • Les niveaux d'exposition pour les pesticides individuels n'ont pu être précisés. 	Coggon <i>et al.</i> , 1991

Tableau 5 Principales études de cohorte ayant évalué le lien entre le lymphome non hodgkinien et l'exposition aux herbicides phénoxy (suite)

Pesticides suspectés	Types d'études	Constats	Références
Principalement le 2,4-D et le 2,4,5-T	1222 travailleurs forestiers canadiens exposés aux herbicides entre 1950 et 1982.	<ul style="list-style-type: none"> Aucun excès de mortalité attribuable au LNH n'a été enregistré. En raison du faible échantillon de la cohorte, la puissance statistique pour détecter une augmentation des risques de contracter un LNH est faible. Période de suivi trop courte pour tirer des conclusions sur un potentiel cancérigène des phénoxy. Toutefois les résultats permettent de conclure à un faible risque. 	Green, 1991
Herbicides phénoxy (incluant le 2,4-D, le MCPA, le diclorprop et le 2,4,5-T) et chlorophénols	16863 travailleurs et 1527 travailleuses impliqués dans la production et l'application. Inclut les cohortes de Lynge, Coggon <i>et al.</i> , et de Green.	<ul style="list-style-type: none"> 11 cas de LNH. Pas plus de cas dans le groupe des probablement exposés que dans le groupe des non exposés. Les effets des substances individuelles n'ont pu être évalués. 	Saracci <i>et al.</i> , 1991
Herbicides phénoxy	1926 travailleurs de ferme finlandais exposés au moins 2 semaines entre 1951 et 1971.	<ul style="list-style-type: none"> Aucun excès de mortalité attribuable au LNH n'a été enregistré. 	Riihimaki <i>et al.</i> , 1983
Herbicides phénoxy (principalement MCPA mais aussi 2,4-D)	20245 applicateurs de pesticides suédois.	<ul style="list-style-type: none"> L'étude n'a pas permis d'observer un excès de risque significatif pour les lymphomes. 11 cas de maladie de Hodgkin observés contre 9,1 attendus (RR = 1,0; IC 95%, 0,6-2,2). 21 cas de LNH observés contre 21 attendus (RR = 1,0; IC 95%, 0,63-1,5). 	Wiklund <i>et al.</i> , 1987
Mélange de 2,4-D et de 2,4,5-T	1909 applicateurs d'herbicides entre 1955 et 1971.	<ul style="list-style-type: none"> Aucun excès de mortalité attribuable au LNH n'a été enregistré. En raison du faible échantillon de la cohorte, la puissance statistique pour détecter une augmentation des risques de contracter une forme de cancer rare comme le LNH est faible. 	Asp <i>et al.</i> , 1994

Tableau 5 Principales études de cohorte ayant évalué le lien entre le lymphome non hodgkinien et l'exposition aux herbicides phénoxy (suite)

Pesticides suspectés	Types d'études	Constats	Références
Herbicides phénoxy, chlorophénols	Cohorte de 21863 travailleurs de 12 pays, 1939-1992	<ul style="list-style-type: none"> • 24 décès par lymphome (SMR =1,39; IC 95%, 0,89-2,06) • Herbicides phénoxy potentiellement contaminés par le TCDD. 	Kogevinas <i>et al.</i> , 1997
Herbicides phénoxy, avec contaminants TCDD, furanes et dioxines	Étude rétrospective sur 562 travailleurs et 567 témoins non exposés	<ul style="list-style-type: none"> • Pas d'association statistiquement significative entre exposition et LNH (RR =1,7; IC 95%, 0,2-16,5). • Association entre niveau élevé et moyen de dioxines et cancer. 	Hooiveld <i>et al.</i> , 1998
Herbicides (principalement 2,4-D)	Cohorte de 155 547 opérateurs ayant appliqué des herbicides dans des fermes de l'ouest canadien entre 1971 et 1987	<ul style="list-style-type: none"> • Risque relatif pour l'ensemble des provinces et pour des applications de plus de 250 acres (RR = 0,92; IC 95%, 0,61-1,39). 	Morrison <i>et al.</i> , 1994

4.2.3. Les évaluations des études épidémiologiques par des comités scientifiques

Plusieurs comités d'experts scientifiques ont évalué la possibilité d'un lien épidémiologique entre l'utilisation des herbicides phénoxy, notamment le 2,4-D, et la survenue de certaines formes de cancers tels que le sarcome des tissus mous, le lymphome non hodgkinien et la maladie de Hodgkin.

Le Centre international de recherche sur le cancer (IARC, 1987) a conclu qu'il y avait une preuve limitée de cancérogénicité des herbicides phénoxy pour l'humain. Bien que l'IARC avait alors classé comme cancérigène possible cette famille d'herbicides, dont certaines matières actives contenaient des dioxines, il avait été impossible de faire une distinction pour le 2,4-D.

Le comité aviseur sur les pesticides du ministère de l'Environnement de l'Ontario (Anders *et al.*, 1987) a aussi conclu à une preuve limitée en ce qui concerne la cancérogénicité des herbicides phénoxy pour les humains. En ce qui a trait plus spécifiquement au 2,4-D, le comité considère la preuve inadéquate pour classer ce produit comme cancérigène.

Afin de faire le point sur le potentiel cancérigène du 2,4-D, un groupe d'expert de l'école de santé publique de Harvard a évalué les données disponibles au début des années 1990. Ils ont conclu que même si les relations de causalité entre l'exposition au 2,4-D et la survenue de lymphome non hodgkinien était loin d'être prouvée, l'évidence d'une telle relation était fortement suggérée et que des investigations plus poussées étaient nécessaires. Selon l'évaluation du groupe, l'association entre l'exposition au 2,4-D et les sarcomes des tissus mous ou la maladie de Hodgkin serait faible mais pas impossible. Aucune relation n'a pu être faite avec toutes les autres formes de cancers (Ibrahim *et al.*, 1991).

Munro *et al.* (1992) ont réalisé une revue de l'ensemble des données scientifiques concernant la toxicité du 2,4-D pour le compte du Industry Task Force II on 2,4-D Research Data et en sont venus à la conclusion que les études cas-témoins, ayant été à la base de l'hypothèse d'un potentiel cancérigène du 2,4-D, n'étaient pas concluantes. Plus particulièrement, les auteurs soulèvent la difficulté à interpréter les résultats en raison d'une mauvaise caractérisation de l'exposition dans ces études. Tout en rappelant que les études de cohorte ne supportaient pas l'hypothèse d'un potentiel cancérigène du 2,4-D, les auteurs notent qu'au mieux, les résultats pris dans leur ensemble fournissent une faible preuve de cancérogénicité du 2,4-D.

En 1994, le Joint Committee of the Science Advisory Board/Scientific Advisory Panel (US EPA, 1994) concluait que même s'il y avait quelques preuves que des excès de lymphome non hodgkinien pouvaient apparaître chez les populations exposées au 2,4-D, les données n'étaient pas suffisantes pour conclure à une relation de cause à effet entre l'exposition à cet herbicide et la survenue de cette forme de cancer. Le comité notait cependant que les données étaient suffisantes pour exiger de poursuivre les évaluations sur cette problématique.

Plus récemment, Garabrant et Philbert (2002) de l'école de santé publique de l'Université du Michigan ont conclu que l'ensemble des études épidémiologiques ne supportait pas la preuve d'une association entre l'exposition au 2,4-D et la survenue de sarcome des tissus mous, de lymphome non hodgkinien, de la maladie de Hodgkin ou de toutes autres formes de cancers.

Gandhi *et al.* (2000) indique qu'il n'y a pas de preuve convaincante que le 2,4-D est un produit cancérigène pour l'humain en raison de l'inconsistance des résultats des études épidémiologiques et de l'exposition combinée à plus d'un produit chimique dans plusieurs études. Selon les auteurs, cette conclusion s'applique aux cancers affectant les systèmes lymphatique et immunitaire, aux sarcomes des tissus mous et aux cancers cervicaux, aux cancers du sein, du poumon, de la prostate et des testicules et ce, même si des associations positives ont parfois été rapportées. Les auteurs notent toutefois que même s'il y a une preuve inadéquate de la cancérogénicité du 2,4-D, la prudence est de mise, comme pour tous les produits chimiques, lorsqu'il s'agit d'utiliser, d'entreposer ou d'éliminer le 2,4-D.

4.2.4. Les évaluations de la cancérogénicité du 2,4-D par les organismes de réglementation

En 1996, le Cancer Peer Review Comitee de l'EPA a classé le 2,4-D dans la catégorie des cancérigènes du groupe D (non classable pour sa cancérogénicité chez l'humain). L'Agence a maintenu cette classification suite à de nouvelles évaluations réalisées en 1999. Depuis, L'EPA a réévalué le potentiel cancérigène du 2,4-D à deux reprises et a conclu qu'aucune preuve additionnelle ne permettait de lier définitivement des cas de cancers humains au 2,4-D et que ce produit devait demeurer dans la classe D (EPA, 2005b,c).

Dans sa dernière réévaluation des utilisations de l'acide (2,4-dichlorophénoxy) acétique (2,4-D) comme herbicide sur les pelouses et le gazon en plaques, l'ARLA (2005) est aussi d'avis que, d'après l'ensemble des données pertinentes à sa disposition, il n'est pas possible de classer le 2,4-D du point de vue de sa cancérogénicité pour l'humain.

En 1996, le Joint Meeting Pesticides Residues OMS/FAO (IPCS, 1997) notait qu'il n'y avait pas de preuve de cancérogénicité chez la souris et le rat et que les résultats des études épidémiologiques ne sont pas constants, que les associations trouvées sont souvent faibles et que des conclusions contradictoires ont été obtenues par les chercheurs. En raison de problèmes méthodologiques dont la difficulté à préciser l'exposition à un produit en particulier, les études positives ne permettent normalement pas d'incriminer spécifiquement le 2,4-D et les conclusions se rapportent généralement à la famille chimique des chlorophénoxy.

Le United States Department of Agriculture (USDA, 1999), le JMPR de l'OMS/FAO (OMS, 2003), la Commission Européenne (2001), le New-Zealand Pesticides Board Expert Panel on 2,4-D (2000) sont parmi les autres organismes qui en sont venus à la conclusion que le 2,4-D n'avait pas démontré de preuve de cancérogénicité lors des études expérimentales et que les études épidémiologiques n'avaient pas permis de démontrer un lien clair entre l'exposition aux herbicides phénoxy et le cancer chez l'humain.

4.2.5. La problématique de la cancérogénicité infantile

Il apparaît assez clair que les données actuelles ne permettent pas vraiment de considérer le 2,4-D comme ayant un potentiel de cancérogénicité important. Toutefois, il serait quelque peu illogique de considérer la problématique de l'exposition résidentielle aux pesticides sans tenir compte du fait que le 2,4-D est rarement utilisé seul et que généralement, il est appliqué en combinaison avec d'autres herbicides phénoxy et parfois avec des insecticides. Lors de sa dernière évaluation de l'éligibilité du 2,4-D à la réévaluation, l'EPA (2005b,c) notait qu'elle n'avait pas effectué une analyse des risques cumulatifs dans son évaluation des risques pour la santé humaine parce que justement l'Agence n'avait pas encore déterminé si oui ou non les herbicides phénoxy avaient un mécanisme commun de toxicité. Certaines études épidémiologiques laissent suspecter un risque plus important de contracter certaines formes de cancers chez les enfants qui ont été exposés à des pesticides en milieu résidentiel (à l'extérieur ou à l'intérieur de la résidence) ou dont les parents sont exposés dans le même milieu pendant la grossesse (Samuel, 2003; Infante-Rivard *et al.*, 1999; Buckley *et al.*, 1989; Leiss et Savitz, 1995; Davis *et al.*, 1993; Gold *et al.*, 1979; Daniels *et al.*, 2001). Les doutes subsistants en matière de cancers infantiles et le besoin d'examiner de plus près cette question exprimée par le comité scientifique mis sur pied par l'Agence de réglementation de la lutte antiparasitaire (ARLA, 2005) lors de sa dernière réévaluation du 2,4-D viennent renforcer la nécessité de véhiculer un message de prudence lors de l'utilisation des pesticides utilisés en milieu résidentiels. Les nombreux biais méthodologiques, la difficulté à reconstituer l'exposition et la présence de nombreuses variables confondantes sont parmi les facteurs qui font qu'il est difficile de se prononcer sur le niveau de risque réel et ce, particulièrement pour un pesticide en particulier. Toutefois, malgré ces limites méthodologiques, les résultats pris dans leur ensemble militent pour une approche basée sur la prudence et les approches préventives visant une réduction de l'exposition.

5. LA MUTAGÉNICITÉ DU 2,4-D

Le potentiel génotoxique du 2,4-D a été évalué dans une grande variété de tests *in vitro* et *in vivo* (IPCS, 1997; US EPA, 2005b). Les tests de Ames sur des cellules bactériennes avec ou sans activation métabolique ont donné des résultats négatifs constants. Des résultats négatifs ont également été rapportés lors d'essais de formation de micronoyaux dans la moelle osseuse de souris et lors de tests de synthèse non programmée de l'ADN sur des hépatocytes de rats (Charles *et al.*, 1999; Gollapudi *et al.*, 1999). Des résultats équivoques ont été obtenus lors des essais de mutation chez la drosophile, les réponses étant variables selon le stade de croissance de l'insecte (US EPA, 2005b). Certaines données se sont révélées contradictoires lors de tests effectués *in vitro* sur des cellules mammaliennes. Toutefois, la réponse était faible et allait à l'encontre des résultats obtenus *in vivo*. L'ensemble des réponses observées lors des essais *in vitro* et *in vivo* semble indiquer que le 2,4-D n'est pas mutagène même si certains effets cytogénétiques ont été notés. Cependant, certaines études récentes semblent démontrer des contradictions par rapport aux études existantes ce qui selon US EPA ne permet pas d'exclure la possibilité d'une génotoxicité de la part du 2,4-D (US EPA 2005b). On peut citer entre autres, un article de Holland et ses collaborateurs qui démontre qu'une exposition professionnelle au 2,4-D peut modifier l'indice de réplication des lymphocytes et augmenter la formation de micronoyaux (Holland *et al.*, 2002). Cet effet avait également été signalé dans une autre étude (Figgs *et al.*, 2000). Les auteurs mentionnent, à la lumière de leurs résultats, qu'une augmentation de la prolifération après une faible exposition au 2,4-D peut avoir une importance puisqu'elle pourrait contribuer à la transformation de cellules saines en cellules malignes. De plus, selon ses mêmes auteurs, il n'est pas impossible que d'autres produits chimiques, en présence du 2,4-D, puissent modifier la réponse biologique et causer des effets génotoxiques. La possibilité également que les produits commerciaux donnent des résultats différents des pesticides de qualité technique ne peut être exclue. D'ailleurs, des essais de formation de micronoyaux dans des lymphocytes humains effectués sur différents produits commerciaux contenant du 2,4-D ont donné une réponse positive pour une formulation alors que pour les autres, le résultat était négatif (Garry *et al.*, 1999). Une étude récente a démontré un potentiel génotoxicité du 2,4-D acide et d'une préparation commerciale contenant un sel de diméthylamine du 2,4-D sur des cellules ovariennes de hamster chinois (González *et al.*, 2005). Dans une étude de Garry et ses collaborateurs, les dommages chromosomiques chez des applicateurs de pesticides n'étaient pas corrélés avec la concentration urinaire de 2,4-D mais une relation était observée chez ceux qui appliquaient plus de 1000 gallons d'herbicide par saison (Garry *et al.*, 2001). Une étude effectuée chez des souris a rapporté des aberrations chromosomiques dans la moelle osseuse et dans les spermatoocytes de souris ayant reçu des doses peu élevées (3,3 mg/kg de poids corporel et plus) de 2,4-D par voie orale (Amer et Aly, 2001). Des tests réalisés sur une lignée de cellules humaines d'hépatome HepG2 *in vitro* exposées à de faibles concentrations d'un produit commercial formé d'un sel de diméthylamine du 2,4-D, ont démontré une altération de l'expression de plusieurs gènes associés, entre autres, à la réponse immunitaire, à la réponse au stress, au cycle cellulaire et à la réparation de l'ADN (Bharadwaj *et al.*, 2005).

6. LES DONNÉES D'EXPOSITION

Le risque global d'exposition à un pesticide est lié à la toxicité intrinsèque du produit mais aussi au niveau d'exposition potentiel. Harris et Solomon (1992a), ont évalué la dose totale absorbée par des volontaires lors d'expositions au 2,4-D appliqué sur le gazon. Des évaluations ont été faites pour des expositions 1 heure et 24 heures après l'application. Les volontaires ont été divisés en deux groupes égaux. Les participants du premier devaient porter un pantalon pleine longueur, une chemise à manches courtes, des bas et des chaussures. Les autres portaient un pantalon court, une chemise à manches courtes et aucune chaussure. Les volontaires qui ont été exposés pendant une période de 1 heure devaient marcher, s'asseoir et se coucher sur le gazon en alternance pour des périodes de 5 minutes. Les auteurs ont noté que les résidus délogeables diminuaient rapidement après l'application avec 8 % de la dose appliquée après 1 heure et 1 % après 24 heures. Aucun résidu détectable n'a été mesuré dans les urines de 4 jours des participants qui portaient des chaussures et des vêtements longs ou lors des expositions 24 heures après l'application. Des niveaux détectables ont cependant été mesurés pour 3 des sujets qui étaient pieds nus. La dose maximale absorbée par un sujet était bien en deçà de la dose journalière acceptable. Les auteurs notent toutefois que les jeunes enfants pourraient aussi absorber des pesticides par voie orale ce qui pourrait favoriser des niveaux d'exposition plus importants.

Harris *et al.* (1992) ont effectué une étude similaire avec des jardiniers qui appliquaient du 2,4-D et des personnes qui habitaient la maison sans participer aux tâches d'application. Les propriétaires ont été divisés en deux groupes sur la base du port d'équipement de protection individuelle (EPI) et des applications liquides et granulaires ont été effectuées à des dates différentes. Le niveau d'exposition le plus élevé a été mesuré chez un participant qui ne portait pas d'EPI et qui avait appliqué le produit sous forme liquide. La dose absorbée estimée était cependant en deçà de la dose journalière acceptable. Aucun résidu de 2,4-D ne fut mesuré dans les échantillons d'urine chez les personnes qui n'effectuaient pas d'application. Sur un total de 76 échantillons d'air, des concentrations de 2,4-D ont été mesurées dans 4 des échantillons récoltés à l'extérieur et dans un échantillon intérieur.

Plus récemment, Nishioka *et al.* (2001) ont évalué la distribution du 2,4-D dans l'air et sur différentes surfaces à l'intérieur de 11 maisons suite à des applications de 2,4-D sur le gazon. Les auteurs ont mesuré des concentrations de l'herbicide dans l'air ambiant des maisons et sur toutes les surfaces échantillonnées. Le transport du produit par les animaux de compagnie et l'applicateur propriétaire a été identifié comme source de contamination. Le niveau d'exposition maximum estimé pour les jeunes enfants suite à une application était 10 fois plus élevé qu'avant une application. L'ingestion non alimentaire et l'exposition cutanée ont été identifiées comme des voies d'exposition importantes.

Selon les résultats d'une étude récente de l'Institut national de santé publique du Québec (Valcke *et al.*, 2004), 15 % des enfants dont les parents avaient utilisé du 2,4-D sur leur gazon, avaient des concentrations quantifiables de 2,4-D variant de 11 à 40 µg/g de créatinine dans une seule urine du matin. Comme les auteurs considèrent que les participants à l'étude étaient probablement sensibilisés à l'utilisation sécuritaire des pesticides, il faut se demander quel aurait été le niveau d'exposition chez des utilisateurs non préoccupés par les risques potentiels des pesticides. Cependant, si les résultats de cette étude indiquent que les utilisateurs d'herbicides peuvent être exposés à ces produits, ils

démontrent aussi qu'il est possible d'effectuer des applications de pesticides sans être exposé de façon mesurable. Pour ce, il faut cependant que les utilisateurs respectent un ensemble de mesures préventives, ce qui implique des activités de sensibilisation de la population.

Giroux et Therrien (2005) ont réalisé deux campagnes d'échantillonnage d'herbicides dans l'air ambiant suite à des applications sur des pelouses en milieu urbain. Des concentrations relativement faibles de 2,4-D, de mécoprop et de dicamba ont été mesurées dans l'air parfois jusqu'à 3 jours suivant l'application. Les résultats démontrent que l'application localisée contribue à réduire les teneurs détectées dans l'air ambiant des zones traitées. Le mécoprop a généralement été mesuré en plus forte concentration. Dans l'étude de l'INSPQ (Valcke *et al.*, 2004) les dosages urinaires effectués chez les enfants montraient aussi des concentrations plus élevées de mécoprop.

7. CONCLUSION

Les données de toxicité aiguë disponibles indiquent que le 2,4-D est faiblement à légèrement toxique pour les voies d'exposition orale, cutanée ou par inhalation. Lorsque les règles d'utilisation sont respectées, il devrait y avoir peu de risque d'intoxication aiguë à cet herbicide. Or, il apparaît important que ces règles soient connues de la population qui utilise souvent les pesticides sans se soucier de leur exposition. Même quand ce sont des professionnels qui effectuent les tâches de contrôle antiparasitaire, il n'est pas rare de voir de jeunes enfants jouer sur les terrains peu de temps après l'application des produits.

Plusieurs incertitudes persistent sur certains effets potentiels à plus long terme et ce, principalement parce que toutes les études n'ont pas été réalisées. Par exemple, pour combler l'absence d'une étude subchronique par inhalation, les estimations du risque par cette voie d'exposition ont été extrapolées à partir de données pour la voie orale. Cela pourrait contribuer en une sous estimation du risque réel. Par ailleurs, certains résultats laissent supposer une vulnérabilité de la progéniture à l'exposition au 2,4-D pendant le développement pré- et postnatal et il semblerait selon certaines études qu'une telle exposition puisse avoir certains effets sur les animaux à l'âge adulte. Il apparaît difficile de tirer des conclusions sur ces effets possibles avant qu'une étude spécifique sur la neurotoxicité du développement, tel qu'exigée par Santé Canada et US EPA, soit réalisée.

Il serait imprudent d'exclure des effets potentiels du 2,4-D sur le développement de la progéniture tant qu'une nouvelle étude multi générationnelle sur la reproduction des rats n'aura pas été réalisée. Tel que déjà précisé, cette étude devrait également permettre de répondre aux préoccupations concernant une potentielle perturbation endocrinienne révélée par des effets thyroïdiens et aux gonades entre autres, mais également pour revoir certains effets liés au développement et à la reproduction observés dans les études animales. Les inquiétudes relatives aux effets du 2,4-D sur la reproduction sont actuellement suffisantes pour que l'agence californienne de protection de l'environnement (California EPA) annonce son intention de porter le 2,4-D et plusieurs de ses sels et esters sur la liste des produits connus comme causant une toxicité de la reproduction.

Les effets possibles sur le système immunitaire font également partie des préoccupations soulevées par US EPA. La nouvelle étude multi générationnelle sur la reproduction des rats demandée par les organismes de réglementation pourrait également permettre de répondre à la question à savoir si les effets toxiques observés chez certains organes, tissus ou glandes (rate, thymus, moelle osseuse) peuvent affecter la réponse immunitaire.

La cancérogénicité du 2,4-D a souvent été au centre du débat concernant l'innocuité du 2,4-D. Pris dans leur ensemble les données animales n'indiquent pas un potentiel cancérigène significatif du 2,4-D. Bien que certaines études épidémiologiques aient fait des associations entre l'exposition au 2,4-D et certaines formes de pathologies cancéreuses, le poids de la preuve concernant ces associations demeure généralement faible. Les résultats de ces études ne sont pas toujours constants et les associations trouvées sont souvent faibles.

Par ailleurs, des conclusions contradictoires ont été obtenues par les chercheurs et des problèmes méthodologiques comme la difficulté à préciser l'exposition ne permettent pas de conclure à des associations clairement établies. Il est malheureux de constater que certaines incertitudes concernant les résultats des études épidémiologiques demeurent toujours en raison des difficultés méthodologiques de ces recherches. Cependant, bien que le risque puisse sembler faible et ce, surtout lorsque les fréquences d'exposition sont faibles, il serait imprudent d'exclure complètement un potentiel cancérigène du 2,4-D ou des herbicides phénoxy. En effet, si certaines limites rendent l'interprétation des résultats des études épidémiologiques difficile et ne permettent pas de tirer des conclusions fermes, ces mêmes limites empêchent de conclure à l'innocuité complète de ces produits.

L'ensemble des réponses observées lors des essais *in vitro* et *in vivo* semble indiquer que le 2,4-D n'est pas mutagène même si certains effets cytogénétiques ont été notés. Cependant, certaines études récentes semblent démontrer des contradictions par rapport aux études antérieures ce qui, selon US EPA, ne permet pas d'exclure la possibilité d'une génotoxicité du 2,4-D. En effet, des observations cytogénétiques ont été rapportées à la fois sur des cellules humaines et mammaliennes *in vitro* et *in vivo*. Certaines étaient de nature génotoxiques comme des aberrations chromosomiques alors que d'autres se révélaient sous la forme d'effets épigénétiques tel que la modification de l'indice de réplication des lymphocytes chez l'humain qui est un biomarqueur de prolifération cellulaire. On sait que la prolifération cellulaire peut être un élément contributif important dans la transformation de cellules saines en cellules malignes.

Il faut se demander si l'évaluation des risques sur la base unique du 2,4-D n'est pas un faux débat, dans le contexte de l'utilisation résidentielle des pesticides, considérant que cet herbicide est normalement utilisé avec d'autres produits. Certaines études épidémiologiques laissent suspecter un risque plus important de contracter certaines formes de cancers chez les enfants qui ont été exposés à des pesticides en milieu résidentiel ou dont les parents sont exposés dans le même milieu pendant la grossesse. Ces études ne ciblent pas le 2,4-D spécifiquement mais soulèvent des interrogations quant à une sensibilité particulière des enfants aux pesticides. Par ailleurs, un autre herbicide généralement utilisé en combinaison avec le 2,4-D, soit le mécoprop-P, a été classé comme ayant une évidence suggestive de cancérogénicité par l'EPA (2004). Dans l'étude de caractérisation de l'exposition des enfants aux herbicides phénoxy de Valcke et ses collaborateurs (2004), les résultats indiquent une exposition plus importante à cet herbicide. De plus, il n'est pas totalement exclu que les mélanges d'herbicides puissent avoir des effets qui n'ont pas été observés lors des études pour un produit en particulier. Lors de sa dernière évaluation de l'éligibilité du 2,4-D à la réévaluation, l'EPA notait par ailleurs qu'elle n'avait pas effectué d'analyse des risques cumulatifs dans son évaluation des risques pour la santé humaine parce que justement l'Agence n'avait pas encore déterminé si les herbicides phénoxy avaient un mécanisme commun de toxicité. Par ailleurs, certaines données laissent croire que des effets toxiques du 2,4-D, notamment sur la reproduction, ont été observés à des doses très faibles de produit commercial alors qu'aucun effet n'avait été noté avec le produit de grade technique.

L'ARLA note dans sa dernière réévaluation du 2,4-D que la forme de sels de diéthanolamine (DEA) avait un profil toxicologique différent de celui des autres formes. Elle précise par ailleurs que l'évaluation de nouvelles données concernant le DEA pourrait entraîner la prise de mesures d'atténuation dont des mesures réglementaires. Cette lacune n'est pas à négliger si on considère la

grande disponibilité de produits à base de 2,4-D sels d'amine, avec présence possible de DEA, sur le marché.

Dans l'ensemble, les données disponibles sur l'exposition au 2,4-D suite à une application sur le gazon ou dans le jardin indiquent des risques d'exposition relativement faibles lorsque des mesures sont prises pour minimiser le contact avec l'herbicide. Toutefois, les données récentes semblent contraster avec les études plus anciennes qui n'avaient pas décelé de résidus de 2,4-D dans les urines des personnes qui n'effectuaient pas d'application ou dans l'air ambiant des maisons des utilisateurs d'herbicides. Les données semblent confirmer un potentiel d'exposition plus important pour les jeunes enfants et ce, probablement en raison de leur modèle de comportements. Par ailleurs, les évaluations de risque ne portent généralement que sur l'exposition à un produit unique alors que dans la réalité un mélange d'herbicides est utilisé.

Comme des incertitudes persistent et que toutes les évaluations n'ont pas été complétées, il apparaît justifié de vouloir favoriser toutes les approches qui visent une utilisation plus rationnelle et sécuritaire des pesticides comme le 2,4-D. De plus, en raison du potentiel d'exposition plus important des enfants et parce que la plupart des utilisations de pesticides en milieu résidentiel le sont à des fins esthétiques, le recours aux méthodes qui ne comportent pas d'application de pesticides devrait être privilégié et ces produits ne devraient être utilisés qu'en derniers recours.

Considérant les incertitudes qui persistent encore concernant le 2,4-D, le Groupe scientifique sur les pesticides de l'INSPQ considère que les recommandations qui avaient été faites au Groupe de réflexion sur l'utilisation des pesticides en milieu urbain sont toujours d'actualité et que des mesures devraient être prises pour limiter les niveaux d'exposition des utilisateurs de pesticides et ce, plus particulièrement pour certains groupes plus vulnérables comme les enfants et les femmes enceintes. Par ailleurs, ces recommandations ne s'appliquent pas uniquement au 2,4-D mais bien à l'ensemble des pesticides. Par mesure de prudence, et considérant qu'il est difficile de s'assurer que tous les utilisateurs respectent les mesures préventives visant à minimiser les expositions aux pesticides utilisés en horticulture ou en entretien paysager, en milieu urbain ou autre, il apparaît important que l'utilisation de ces produits soit limitée aux situations de derniers recours.

8. RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES

AMER S.M. ET F.A. ALY (2001). Genotoxic effect of 2,4-dichlorophenoxy acetic acid and its metabolite 2,4-dichlorophenol in mouse. *Mutat. Res.*, vol. 494 (1-2), p.1-12.

ARBUCKLE T.E. ET L.E. SEVER (1998). Pesticide exposures and fetal death: a review of the epidemiologic literature. *Critical Reviews in Toxicology*, vol. 28(3), p. 229–270.

ARBUCKLE T.E., LIN Z. ET L.S. MERY (2001). An exploratory analysis of the effect of pesticide exposure on the risk of spontaneous abortion in an Ontario farm population. *Environ. Health Perspect.*, vol. 109 (11), p. 851-857.

ARBUCKLE T.E., SHRADER S.M., COLE D.J., HALL C., BANCEJ C.M., TURNER L.A. ET P. CLAMAN (1999a). 2,4-dichlorophenoxyacetic acid residues in semen of Ontario farmers. *Reproductive Toxicology*, vol. 13, p. 421-429.

ARBUCKLE T.E., SAVITZ D.A., MERY L.S., ET K.M. CURTIS (1999b). Exposure to phenoxy herbicides and the risk of spontaneous abortion. *Epidemiology*, vol.10, p. 752-760.

ARLA: AGENCE DE RÉGLEMENTATION DE LA LUTTE ANTIPARASITAIRE (2005). Projet d'acceptabilité d'homologation continue PACR2005-01: Réévaluation des utilisations de l'acide (2,4-dichlorophénoxy)acétique (2,4-D) comme herbicide sur les pelouses et le gazon en plaques. Santé Canada, 21 février 2005, 76 pages.

ASP S., RIIHIMAKI V., HERNBERG S. ET E. PUKKALA (1994). Mortality and cancer morbidity of Finnish chlorophenoxy herbicide applicators: An 18-year prospective follow-up. *Am. J. Ind. Med.*, vol. 26, p. 243-253.

BHARADWAJ L., DHAMI K., SCHNEBERGER D., STEVENS M., RENAUD C. ET A. ALI (2005). Altered gene expression in human hepatoma HepG2 cells exposed to low-level 2,4-dichlorophenoxyacetic acid and potassium nitrate. *Toxicol. In Vitro*, vol. 19 (5), p. 603-19.

BLAKLEY P.M., KIM J.S. ET G.D. FIRNEISZ (1989a). Effects of preconceptional and gestational exposure to Tordon 202c on fetal growth and development in CD-1 mice. *Teratology*, vol. 39 (6), p. 547-53.

BLAKLEY P.M., KIM J.S. ET G.D. FIRNEISZ (1989b). Effects of paternal subacute exposure to Tordon 202c on fetal growth and development in CD-1 mice. *Teratology*, vol., 39 (3), p. 237-41.

BLAKLEY P.M., KIM J.S. ET G.D. FIRNEISZ (1989c). Effects of gestational exposure to Tordon 202c on fetal growth and development in CD-1 mice. *J. Toxicol. Environ. Health*, vol. 28 (3), p. 309-16.

BLOEMEN L.J., MANDEL J.S., BOND G.G., POLLOCK A.F., VITECK R.P. ET R.R. COOK (1993). An update of mortality among chemical workers potentially exposed to the herbicide 2,4-dichlorophenoxyacetic acid and its derivatives. *J. Occup. Med.*, vol. 35, p. 1208-1212.

BOND G.G., WETTERSTROEM N.H., ROUSH G.J., MCLAREN E.A., LIPPS T.E. ET R.R. COOK (1988). Cause specific mortality among employees engaged in the manufacture, formulation, or packaging of 2,4-dichloro-phenoxy-acetic acid and related salts. *Br. J. Ind. Med.*, vol. 45, p. 98-105.

BORTOLOZZI A.A., DUFFARD R.O. ET A.M. EVANGELISTA DE DUFFARD (1999). Behavioral alterations induced in rats by a pre- and postnatal exposure to 2,4-dichlorophenoxyacetic acid. *Neurotoxicol. Teratol.*, vol. 21 (4), p. 451-465.

BRADBERRY S.M., PROUDFOOT A.T. ET J.A. VALE (2004). Poisoning due to chlorophenoxy herbicides. *Toxicol. Rev.*, vol. 23 (2), p. 65-73.

BRADBERRY S.M., WATT B.E., PROUDFOOT A.T. ET J.A. VALE (2000). Mechanisms of toxicity, clinical features, and management of acute chlorophenoxy herbicide poisoning: a review. *J. Toxicol. Clin. Toxicol.*, vol. 38 (2), p. 111-22.

BUCKLEY J.D., ROBISON L.L., SWOTINSKY R., GARANGRANT D.H., LEBEAU M., MANCHESTER P., NESBIT M.E., ODOM L., PETERS J.M., WOODS W.G. ET G.D. HAMMOND (1989). Occupational exposures of parents of children with acute nonlymphocytic leukemia: A report from the children's cancer study group. *Cancer Research*, vol. 49, p. 4030-4037.

BURNS C.J., ET AL. (2001). Mortality in chemical workers potentially exposed to 2,4-D 1945-94: an update. *Occupational Environmental Medicine*, vol. 58, p. 24-30.

CANTOR K.P., BLAIR A., EVERETT G., GIBSON R., BURMEISTER L.F. ET L.M. BROWN (1992). Pesticides and other agricultural risk factors for non-Hodgkin's lymphoma among men in Iowa and Minnesota. *Cancer Res.*, vol. 52, p. 2447-2455.

CARLO G.L., COLE P., MILLER A.B., MUNRO I.C., SOLOMON, K.R. ET R.A. SQUIRE (1992). Review of a study reporting an association between 2,4-dichlorophenoxyacetic acid and canine malignant lymphoma: report of an expert panel. *Regulatory Toxicology and Pharmacology*, vol. 16, p. 245-252.

CAVIERES M.F., JAEGER J. ET W. PORTER (2002). Developmental toxicity of a commercial herbicide mixture in mice: I. Effects on Embryo Implantation and Litter Size. *Environ. Health Perspect.*, vol. 110 (11), p. 1081-1085.

CHARLES J.M., CUNNY H.C., WILSON R.D., IVETT J.L., MURLI H., BUS J.S. ET B. GOLLAPUDI (1999). In vivo micronucleus assays on 2,4-dichlorophenoxyacetic acid and its derivatives. *Mutat. Res.*, vol. 444 (1), p. 227-34.

CHARLES J.M., HANLEY T.R. JR, WILSON R.D., VAN RAVENZWAAY B. ET J.S. BUS (2001). Developmental toxicity studies in rats and rabbits on 2,4-dichlorophenoxyacetic acid and its forms. *Toxicol. Sci.*, vol. 60(1), p. 121-131.

CHERNOFF N., SETZER R.W., MILLER D.B., ROSEN M.B. ET J.M. ROGERS (1990). Effects of chemically induced maternal toxicity on prenatal development in the rat. *Teratology*, vol. 42 (6), p. 651-8.

COGGON D., PANNETT B. ET P. WINTER (1991). Mortality and incidence of cancer at four factories making phenoxy herbicides. *Br. J. Ind. Med.*, vol. 48, p. 173-178.

DANIELS J.L., OLSHAN A.F., TESCHKE K., HERTZ-PICCIOTTO I., SAVITZ D.A., BLATT J., BONDY M.L., NEGLIA J.P., POLLOK B.H., COHN S.L., LOOK T., SEEGER R.C. ET R.P. CASTLEBERRY (2001). Residential pesticide exposure and neuroblastoma. *Epidemiology*, vol. 12, p. 20-27.

DAVIS J.R., BROWNSON R.C., GARCIA R., BENTZ B.J. ET A. TURNER (1993). Family pesticide use and childhood brain cancer. *Arch. Environ. Contamin. Toxicol.*, vol. 24, p. 87-92.

DE LA ROSA P., BARNETT J. ET R. SCHAFER (2005). Characterization of thymic atrophy and the mechanism of thymocyte depletion after in vivo exposure to a mixture of herbicides. *J. Toxicol Environ. Health A*, vol. 68 (2), p.81-98.

DE LA ROSA P., BARNETT J. ET R. SCHAFER (2003). Loss of pre-B and IgM(+) B cells in the bone marrow after exposure to a mixture of herbicides. *J. Toxicol. Environ. Health A*, vol. 66 (24), p. 2299-313.

DUFFARD R., GARCIA G., ROSSO S., BORTOLOZZI A., MADARIAGA M., DI PAOLO O. ET A.M. EVANGELISTA DE DUFFARD (1996). Central nervous system myelin deficit in rats exposed to 2,4-dichlorophenoxyacetic acid throughout lactation. *Neurotoxicol. Teratol.*, vol. 18 (6), p. 691-696.

ERIKSSON M., HARDELL L., BERG N.O., MOLLER T. ET O. AXELSON (1981). Soft-tissue sarcomas and exposure to chemical substances: A case reference study. *Br. J. Ind. Med.*, vol. 38, p. 27-33.

EUROPEAN COMMISSION (2001). Review report for the active substance 2,4-D. Health & Consumer Protection Directorate-General, Directorate E. Food Safety: plant health, animal health and welfare, international questions, E1 - Plant health, 7599/VI/97-final, 1 October 2001, 63 p.

FAUSTINI A., SETTINI L., PACIFICI R., FANO V., ZUCCARO P. ET F. FORASTIERE (1996). Immunological changes among farmers exposed to phenoxy herbicides: preliminary observations. *Occupational and Environmental Medicine*, vol. 53, p. 583-585.

FELDMAN R.J. ET H.I. MAIBACH (1974). Percutaneous penetration of some pesticides and herbicides in man. *Toxicol. Appl. Pharmacol.*, vol. 28, p. 126-132.

FIGGS L.W., HOLLAND N.T., ROTHMANN N., ZAHM S.H., TARONE R.E., HILL R., VOGT R.F., SMITH M.T., BOYSEN C.D., HOLMES F.F., VANDYCK K. ET A. BLAIR (2000). Increased lymphocyte replicative index following 2,4-dichlorophenoxyacetic acid herbicide exposure. *Cancer Causes Control*, vol.11 (4), p. 373-80.

FOFANA D., KOBAE H., SAMESHIMA K. ET K. MIYATA (2002). Postnatal survival of rat offspring prenatally exposed to pure 2,4-dichlorophenoxyacetic acid (2,4-D). *Congenital Anomalies (Kyoto)*, vol. 42 (1), p. 32-35.

FONTANA A., PICOCO C., MASALA G., PRASTARO C., ET P. VINEIS (1998). Incidence rates of lymphomas and environmental measurements of phenoxy herbicides: ecological analysis and case-control study. *Archives of Environmental Health*, vol. 53 (6), p. 384-387.

GANDHI R., WANDJI S-A. ET S. SNEDEKER (2000). Critical Evaluation of Cancer Risk from 2,4-D. *Rev. Environ. Contam. Toxicol.*, vol. 167, p. 1-33.

GARABRANT D.H. ET M.A. PHILBERT (2002). Review of 2,4-Dichlorophenoxyacetic acid (2,4-D) epidemiology and toxicology. *Critical Reviews in Toxicology*, vol. 32 (4), p. 233-257.

GARRY V.F., BURROUGHS B., TARONE R. ET J.S. KESNER (1999). Herbicides and adjuvants: an evolving view. *Toxicol. Ind. Health*, vol. 15 (1-2), p.159-67.

GARRY V.F., TARONE R.E., KIRSCH I.R., ABDALLAH J.M., LOMBARDI D.P., LONG L.K., BURROUGHS B.L., BARR D.B. ET J.S. KESNER (2001). Biomarker correlations of urinary 2,4-D levels in foresters: genomic instability and endocrine disruption. *Environ. Health Perspect.*, vol. 109 (5), p. 495-500.

GAVAZZA A., PRESCIUTTINI S., BARALE R., LUBAS G. ET B. GUGLIUCCI (2001). Association between canine malignant lymphoma, living in industrial areas, and use of chemicals by dog owners. *J. Veterinary Internal Medicine*, vol. 15, p. 190-195.

GIROUX I. ET M. THERRIEN (2005). Les pesticides utilisés dans les espaces verts urbains: présence dans l'eau des rejets urbains et dans l'air ambiant, Direction du suivi de l'état de l'environnement, ministère du Développement durable, de l'Environnement et des Parcs, ISBN 2-550-44907-X, Envirodoq n° ENV/2005/0165, collection n° QE/164, 21 p. et 4 annexes.

GOLD E., GORDIS L., TONASCIA J.E. ET M. SZKLO (1979). Risk factors for brain tumours in children. *Am. J. Epidemiol.*, vol. 109, p. 309-319.

GOLLAPUDI B.B., CHARLES J.M., LINScombe V.A., DAY S.J. ET J.S. BUS (1999). Evaluation of the genotoxicity of 2,4-dichlorophenoxyacetic acid and its derivatives in mammalian cell cultures. *Mutat. Res.*, vol. 444 (1), p. 217-25.

GONZÁLEZ M., SOLONESKI S., REIGOSA M.A. ET M.L. LARRAMENDY (2005). Genotoxicity of the herbicide 2,4-dichlorophenoxyacetic and a commercial formulation, 2,4-dichlorophenoxy acetic acid dimethylamine salt. I. Evaluation of DNA damage and cytogenetic endpoints in Chinese Hamster ovary (CHO) cells. *Toxicol. In Vitro*, vol. 19 (2), p. 289-97.

GREEN L.M. (1991). A cohort mortality study of forestry workers exposed to phenoxy acid herbicides. *Br. J. Ind. Med.*, vol. 48, p. 234-238.

GREENLEE A.R., ELLIS T.M. ET R.L. BERG (2004). Low-dose agrochemicals and lawn-care pesticides induce developmental toxicity in murine preimplantation embryos. *Environ. Health Perspect.*, vol. 112 (6), p. 703-709.

HARDELL L. ET A. SANDSTROM (1979). Case-control study: Soft-tissue sarcomas and exposure to phenoxyacetic acids or chlorophenols. *Br. J. Cancer*, vol. 39, p. 711-717.

HARDELL L. ET M.E. ERIKSSON (1988). The association between soft tissue sarcomas and exposure to phenoxyacetic acids. A new case-referent study. *Cancer*, vol. 62 (3), p. 652-656.

HARDELL L. ET M.E. ERIKSSON (1999). A case-control study of non-Hodgkin lymphoma and exposure to pesticides. *Cancer*, vol. 85 (6), p. 1353-1360.

HARDELL L. (1981). Relation of soft tissue sarcoma, malignant lymphoma and colon cancer to phenoxy acids, chlorophenols and other agents. *Scand. J. Work Environ. Health*, vol. 7, p. 119-130.

HARDELL L., ERIKSSON M. ET A. DEGERMAN (1995). Meta-analysis of four Swedish case-control studies on exposure to pesticides as risk-factor for soft-tissue sarcoma including the relation to tumour localization and histopathological type. *Int J Oncol.*, vol. 6, p. 847-851.

HARRIS S.A. ET K.R. SOLOMON (1992a). Human Exposure to 2,4-D Following Controlled Activities on Recently Sprayed Turf. *J. Environ. Sci. Health*, vol. B27 (1), p. 9-22.

HARRIS S.A. ET K.R. SOLOMON (1992b). Percutaneous penetration of 2,4-dichlorophenoxy acetic acid and 2,4-D dimethylamine salt in human volunteers. *J. Toxicol. Environ. Health*, vol. 36 (3), p. 233-40.

HARRIS S.A., SOLOMON K.R. ET G.R. STEPHENSON (1992). Exposure of Homeowners and Bystanders to 2,4-D. *J. Environ. Sci. Health*. Vol. B27 (1), p. 23-38.

HARTGE P., COLT J.S., SEVERSON R.K., CERHAN J.R., COZEN W., CAMANN D., ZAHM S.H. ET S. DAVIS (2005). Residential Herbicide Use and Risk of Non-Hodgkin Lymphoma. *Cancer Epidemiology Biomarkers & Prevention*, vol. 14, p. 934-937.

HAYES H.M., TARONE R.E. ET K.P. CANTOR (1995). On the association between canine malignant lymphoma and opportunity for exposure to 2,4-Dichlorophenoxy acetic acid. *Environmental Res.*, vol.70, p. 119-125.

HAYES H.M., TARONE R.E., CANTOR K.P., JESSEN C.R., MCCURNIN D.M. ET R.C. RICHARDSON (1991). Case-control study of canine malignant lymphoma: Positive association with dog owner's use of 2,4-dichloro-phenoxyacetic acid herbicides. *J. Natl Cancer Inst.*, vol. 83, p. 1226-1231.

HOAR S.K., BLAIR A., HOLMES F.F., BOYSEN C.D., ROBEL R.J., HOOVER R. ET J. FRAUMENI (1986). Agricultural herbicide use and risk of lymphoma and soft-tissue sarcoma. *J. Am. Med. Assoc.*, vol. 256, p. 1141-1147.

HOLLAND N.T., DURAMAD P., ROTHMAN N., FIGGS L.W., BLAIR A., HUBBARD A. ET M.T. SMITH (2002). Micronucleus frequency and proliferation in human lymphocytes after exposure to herbicide 2,4-dichlorophenoxyacetic acid in vitro and in vivo. *Mutat. Res.*, vol. 52 (1-2), p. 165-78.

HOOVELD M., HEEDERIK D.J., KOGEVINAS M., BOFFETTA P., NEEDHAM L.L., PETERSON D.G. JR. ET H.B. BUENO-DE-MESQUITA (1998). Second follow-up of a dutch cohort occupationally exposed to phenoxy herbicides, chlorophenols, and contaminants. *Am J Epidemiol.*, vol. 147 (9), p. 891-901.

HOPPIN J.A., TOLBERT P.E., FLANDERS W.D., ZHANG R.H., DANIELS D.S., RAGSDALE B.D. ET E.A. BRANN (1999). Occupational Risk Factors for Sarcoma Subtypes. *Epidemiology*, vol. 10 (3), p. 300-306.

IARC (1987). IARC Monographs on the Evaluation of the Carcinogenic Risk of Chemicals to Humans, *Suppl. 7*, Overall Evaluations of Carcinogenicity. An Updating of IARC Monographs Volumes 1 to 42, Lyon, International Agency for Research on Cancer, p. 150-160.

IBRAHIM M.A., BOND G.G., BURKE T.A., COLE P., DOST F.N., ENTERLINE P.E., GOUGH M., GREENBERG R.S., HALPERIN E., MCCONNELL E., MUNRO I.C., SWENBERG J.A., ZAHM S.H. ET J.D. GRAHAM (1991). Weight of the evidence on human carcinogenicity of 2,4-D. *Environ. Health Perspectives*, vol.96, p. 213-222.

INFANTE-RIVARD LABUDA C., KRAJINOVIC D.M. ET D. SINNET (1999). Risk of childhood leukemia associated with exposure to pesticides and with gene polymorphisms. *Epidemiology*, vol. 10 (5), p. 481-487.

IPCS: INTERNATIONAL PROGRAM ON CHEMICAL SAFETY (1997). Join FAO/WHO Meeting on Pesticides Residues. *Pesticide Residues in Food – 1996, Evaluation 1996, Part II-Toxicological*. Organisation mondiale de la santé, WHO/PCS/97.1.

KANEENE J.B. ET R. MILLER (1999). Re-analysis of 2,4-D use and the occurrence of canine malignant lymphoma. *Veterinary and Human Toxicology*, vol. 41 (2), p. 164–170.

KELSEY J.L., MOORE A.S. ET L.T. GLICKMAN (1998). Epidemiologic studies of risk factors for cancer in pet dogs. *Epidemiologic Reviews*, vol. 20 (2), p. 204–217.

KIM H.J., PARK Y.I. ET M.S. DONG (2005). Effects of 2,4-D and DCP on the DHT-induced androgenic action in human prostate cancer cells. *Toxicol. Sci.*, vol. 88 (1), p.52-9.

KLASCO RK (ED): TOMES ® SYSTEM (ELECTRONIC VERSION). THOMSON MICROMEDEX, GREENWOOD VILLAGE, COLORADO, USA. (Edition expires December 31 2005). (The reference for the TOMES ® System includes MEDITEXT® Medical Managements, HAZARDTEXT ® Hazard Managements, INFOTEXT ® Documents, and ERG2004 - 2004 Emergency Response Guidebook Documents.)

KOBAL S., CEBULJ-KADUNC N. ET V. CESTNIK (2000). Serum T3 and T4 concentrations in the adult rats treated with herbicide 2,4-dichlorophenoxyacetic acid. *Pflugers Archiv European Journal of Physiology*, vol. 440 (7), R171-2. (résumé seulement)

KOGEVINAS M., BECHER H., BENN T., BERTAZZI P.A., BOFFETTA P., BUENO-DE-MESQUITA H.B., COGGON D., COLIN D., FLESCH-JANYS D., FINGERHUT M., GREEN L., KAUPPINEN, T., LITTORIN M., LYNGE E., MATHEWS J.D., NEUBERGER M., PEARCE N. ET R. SARACCI (1997). Cancer mortality in workers exposed to phenoxy herbicides, chlorophenols, and dioxins. *American journal of Epidemiology*, vol. 145 (12), p. 1061-1075

KOGEVINAS M., KAUPPINEN T., WINKELMANN R., BECHER H., BERTAZZI P.A., BUENO-DE-MESQUINA B.H., ET AL (1995). Soft-Tissue Sarcoma and non-Hodgkins lymphoma in Workers exposed to phenoxy herbicides, chlorophenols and dioxins : two nested case-control studies. *Epidemiology*, vol. 6 (4), p. 396-402.

LEE K., JOHNSON V.L. ET B.R. BLAKLEY (2001). The effect of exposure to a commercial 2,4-D formulation during gestation on the immune response in CD-1 mice. *Toxicology*, vol. 165 (1), p.39-49.

LEISS J.K. ET D.A. SAVITZ (1995). Home pesticide use and childhood cancer: a case-control study. *Am. J. Public Health*, vol. 85 (2), p. 249-252.

LERDA D, ET R. RIZZI (1991). Study of reproductive function in persons occupationally exposed to 2,4-dichlorophenoxyacetic acid (2,4-D). *Mutat Res.*, vol. 262(1), p. 47-50.

LIU R.C., HAHN C. ET M.E. HURTT (1996). The direct effect of hepatic peroxisome proliferators on rat Leydig cell function in vitro. *Fundam. Appl. Toxicol.*, vol. 30(1), p. 102-8.

LYNGE E. (1985). A follow-up study of cancer incidence among workers in manufacture of phenoxy herbicides in Denmark. *Br. J. Cancer*, vol. 52, p. 259-270.

MCDUFFIE H.H., ET AL. (2001). Non-Hodgkin's lymphoma and specific pesticide exposures in men: cross-Canada study of pesticides and health. *Cancer Epidemiology, Biomarkers & Prevention*, vol. 10, p. 1155-1163.

MOODY R.P., FRANKLIN C.A., RITTER L. ET H.I. MAIBACH (1990). Dermal absorption of the phenoxy herbicides 2,4-D, 2,4-D amine, 2,4-D isooctyl, and 2,4,5-T in rabbits, rats, rhesus monkeys, and humans: a cross-species comparison. *J. Toxicol. Environ. Health*, vol. 29 (3), p. 237-45.

MORRISON H.I., SEMENCIW R.H., WILKINS K., MAO Y. ET D.T. WIGLE (1994). Non-Hodgkin's lymphoma and agricultural practices in the prairie provinces of Canada. *Scand. J. Work. Environ. Health*, vol. 20, p. 42.

MUNRO I.C., CARLO G.L., ORR J.C., SUND K.G., WILSON R.M., KENNEPOHL E., LYNCH B.S., JABLINSKE M. ET N.L. LEE (1992). A comprehensive, integrated review and evaluation of the scientific evidence relating to the safety of the herbicide 2,4-D. *J. Am. Coll. Toxicol.*, vol. 11, p. 559-664.

NEW ZEALAND PESTICIDES BOARD EXPERT PANEL ON 2,4-D. (2000). *Report of the Pesticides Board Expert Panel on 2,4-D*. 11 September 2000.
<http://www.nzfsa.govt.nz/acvm/publications/information-papers/2-4-d-expertpanelreport.pdf>

NEWELL K.W., ROSS A.D. ET R.M. RENNER (1984). Phenoxy and picolinic acid herbicides and small-intestinal adenocarcinoma in sheep. *Lancet*, vol. 2 (8415), p. 1301-1305.

NISHIOKA M.G., LEWIS R.G., BRINKMAN M.C., BURKHOLDER H.M., HINES C.E. ET J.R. MENKEDICK (2001). Distribution of 2,4-D in air and on surfaces inside residences after lawn applications: comparing exposure estimates from various media for young children. *Environ. Health. Perspec.*, vol. 109 (11), p. 1185-91.

OAKES D.J., WEBSTER W.S., BROWN-WOODMAN P.D. ET H.E. RITCHIE (2002). A study of the potential for a herbicide formulation containing 2,4-D and picloram to cause male-mediated developmental toxicity in rats. *Toxicol. Sci.*, vol. 68(1), p. 200-206.

OEHHA: OFFICE OF ENVIRONMENTAL HEALTH HAZARD ASSESSMENT (2005). Proposition 65- Notice of Intent to List Chemicals: Extension of public comment period for (2,4-dichlorophenoxy) acetic acid; 2,4-D n-butyl ester; 2,4-D isopropyl ester; 2,4-D isooctyl ester; propylene glycol butyl ether ester (of 2,4-D); 2,4-D butoxyethanol ester; and 2,4-D dimethylamine salt.

http://www.oehha.ca.gov/prop65/CRNR_notices/admin_listing/intent_to_list/extendpkg5d.html
(consulté le 19 décembre 2005)

OLSSON H. (2004). An update review of the epidemiology of soft tissue sarcoma. *Acta. Orthop. Scand.*, supp. 311, p. 16-19.

OMS: ORGANISATION MONDIALE DE LA SANTE (2003). Guidelines for Drinking-water Quality. Third Edition. Geneva. World Health Organization, p. 340-342.

PEARCE N. ET D. MCLEAN (2005). Agricultural exposures and non-hodgkin's lymphoma. *Scand. J. Work Environ. Health*, vol. 31 (suppl. 1), p. 18-25.

PEARCE N.E. (1989). Phenoxy herbicides and non-Hodgkin's lymphoma in New Zealand: Frequency and duration of herbicide use. *Br. J. Ind. Med.*, vol. 46, p. 143-144.

PEARCE N.E., SHEPARD R.A., SMITH A.H. ET C.A. TEAGUE (1987). Non-Hodgkin's lymphoma and farming: An expanded case-control study. *Int. J. Cancer*, vol. 39, p. 155-161.

PEARCE N.E., SMITH A.H., HOWARD J.K., SHEPPARD R.A. ET C.A. TEAGUE (1986). Non-Hodgkin's lymphoma and exposure to phenoxyherbicides, chlorophenols, fencing work, and meat works employment: A case-control study. *Br. J. Ind. Med.*, vol. 43, p. 75-83.

PORTER W. (2005). Communication personnelle.

RIIHIMAKI V., ASP S., PUKKALA E. ET S. HERNBERG (1983). Mortality and cancer morbidity among chlorinated phenoxy acid applicators in Finland. *Chemosphere*, vol. 2, p. 779-784.

RODWELL D.E. (1985). A dietary two-generation reproduction study in Fischer 344 rats with dichlorophenoxy acetic acid. Unpublished report No. WIL-81137 from WIL Research Laboratories, Inc., OH, USA. Submitted to WHO by Industry Task Force II on 2,4-D Research Data, Indianapolis, Indiana, USA.

ROSS J.H., DRIVER J.H., HARRIS S.A. ET H.I. MAIBACH (2005). Dermal absorption of 2,4-D: a review of species differences. *Regul. Toxicol. Pharmacol.*, vol. 41 (1), p. 82-91.

SAMESHIMA K., KOBAE H., FOFANA D., YOSHIDOME K., NISHI J. ET M. KOICHIRO (2004). Effects of pure 2,4-dichlorophenoxyacetic acid on cultured rat embryos. *Congenital Anomalies*, vol. 44 (2), p. 93-96. (résumé seulement)

SAMUEL O. (2003). L'utilisation domestique des pesticides: Des risques pour la santé? *MedActuel*, vol. 3 (2), p. 21-26.

SAMUEL O. (2001). Réflexions sur l'utilisation des pesticides en milieu urbain. Groupe scientifique sur les pesticides. Direction de la toxicologie humaine et Direction des risques biologiques, environnementaux et occupationnels. INSPQ. 22 pages.

SARACCI R., KOGEVINAS M., BERTAZZI P.A., BUENO-DE-MESQUITA B.H., COGGON D., GREEN L.M., KAUPPINEN T., L'ABBE K.A., LITTORIN M., LYNGE E., MATHEWS J.D., NEUBERGER M., OSMAN J., PEARCE N. ET R. WINKELMANN (1991). Cancer mortality in workers exposed to chlorophenoxy herbicides and chlorophenols. *Lancet*, vol. 338, p. 1027-1032.

SAVITZ D.A., ARBUCKLE T., KACZOR D. ET K.M. CURTIS (1997). Male pesticide exposure and pregnancy outcome. *Am. J. Epidemiol.*, vol. 146 (12), p.1025-36.

SCHREINEMACHERS D.M. (2003). Birth malformations and other adverse perinatal outcomes in four U.S. Wheat-producing states. *Environ. Health Perspect.*, vol. 111 (9), p. 1259-1264.

SEVER L.E., ARBUCKLE T.E. ET A. SWEENEY (1997). Reproductive and developmental effects of occupational pesticide exposure: The epidemiologic evidence. *Occup. Med.*, vol. 12(2), p. 305-325.

SMITH A.H., FISHER D.O., GILES H.J. ET N. PEARCE (1983). The New Zealand soft tissue sarcoma case-control study: Interview findings concerning phenoxyacetic acid exposure. *Chemosphere*, vol. 12, p. 565.

SMITH A.H. ET N.E. PEARCE (1986). Update on soft-tissue sarcoma and phenoxyherbicides in New Zealand. *Chemosphere*, vol. 15, p. 1795-1798.

SMITH A.H., PEARCE N.E., FISHER D.O., GILES H.J., TEAGUE C.A. ET J.K. HOWARD (1984). Soft tissue sarcoma and exposure to phenoxy-erbicides and chlorophenols in New Zealand. *J. Natl Cancer Inst.*, vol. 73, p. 1111-1117.

SULIK M., SULIK A., BARWIJUK-MACHALA M., ET B. PILAT-MARCINKIEWICZ (2002). Fetotoxic action of 2,4-dichlorophenoxyacetic acid (2,4-D). III. Morphological changes in rat kidneys. *Rocz. Akad. Med. Bialymst.*, vol.47, p. 175-185. (résumé seulement)

SWAN S.H., KRUSE R.L., LIU F., BARR D.B., DROBNIS E.Z., REDMON J.B., WANG C., BRAZIL C., OVERSTREET J.W. ET STUDY FOR FUTURE FAMILIES RESEARCH GROUP (2003). Semen quality in relation to biomarkers of pesticide exposure. *Environ. Health Perspect.*, vol. 111(12), p. 1478-84.

US EPA: UNITED STATES ENVIRONMENTAL PROTECTION AGENCY (1995). *Reregistration Eligibility Decision (RED): Picloram*. Office of Prevention, Pesticides and Toxic Substances, Document 738-R95-019, August 1995, 301 p.

US EPA: UNITED STATES ENVIRONMENTAL PROTECTION AGENCY (1994). An SAB Report: Assessment of Potential 2,4-D Carcinogenicity. Review of the Epidemiological and Other Data on Potential Carcinogenicity of 2,4-D by the SAB/SAP Joint Committee (EPA-SAB-EHE-94-005), Washington DC, USA.

US EPA: UNITED STATES ENVIRONMENTAL PROTECTION AGENCY (2005b). Toxicity Categories and Pesticide Label Statements. Last updated on Wednesday, February 23rd, 2005.
http://www.epa.gov/pesticides/health/tox_categories.htm

US EPA: UNITED STATES ENVIRONMENTAL PROTECTION AGENCY (2005b). 2,4-D: HED's Revised Human Health Risk Assessment for the Reregistration Eligibility Decision (RED) Revised to Reflect Public Comments. Office of Prevention, Pesticides and Toxic Substances, PC Code 030001; DP Barcode D310850, January 4, 2005, 101 p.

US EPA: UNITED STATES ENVIRONMENTAL PROTECTION AGENCY (2005c). *Reregistration Eligibility Decision (RED): 2,4-D*. Office of Prevention, Pesticides and Toxic Substances, Document 738-R-05-002, June 2005, 320 p.

US EPA: US ENVIRONMENTAL PROTECTION AGENCY (2004). Chemicals evaluated for carcinogenic potential. Science Information Management Branch, Health Effects Division, Office of Pesticides Programs, July 19, 2004, 22 p.

USDA: UNITED STATES DEPARTMENT OF AGRICULTURE (1999). 2,4-Dichlorophenoxyacetic acid Formulations - Human Health and Ecological Risk Assessment Final Report. United States Department of Agriculture, Forest Service. Document code SERA TR 95-21-09-01d.

VALCKE M., SAMUEL O., BELLEVILLE D. DUMAS P., SAVOIE E., BOUCHARD M. ET C. TREMBLAY (2004). Étude de caractérisation de l'exposition aux pesticides utilisés en milieu résidentiel chez des enfants québécois âgés de 3 à 7 ans. Institut national de santé publique du Québec, 63 pages, annexes.

VINEIS P., TERRACINI B., CICCONE G., CIGNETTI A., COLOMBO E., DONNA A., MAFFI L., PISA R., RICCI P., ZANINI E. ET P. COMBO (1986). Phenoxy herbicides and soft tissue sarcomas in female rice weeders, a population-based case-referent study. *Scand. J. Work. Environ. Health*, vol. 13, p. 9-17.

WESTER R.C., MELENDRES J., LOGAN F., HUI X., MAIBACK H.I., WADE M. ET K.C. HUANG (1996). Percutaneous absorption of 2,4-dichlorophenoxyacetic acid from soil with respect to soil load and skin contact time: in vivo absorption in rhesus monkey and in vitro absorption in human skin. *J. Toxicol. Environ. Health*, vol. 47(4), p. 335-44.

WIGLE D.T., SEMECIW R.M., WILKINS K., RIEDEL D., RITTER L., MORRISON H.I. ET Y. MAO (1990). Mortality study of Canadian male farm operators: Non-Hodgkin's lymphoma mortality and agricultural practices in Saskatchewan. *J. Natl Cancer Inst.*, vol. 82, p. 575-582.

WIKLUND K., BRITT-MARIE L. ET L.E. HOLM (1988). Risk of malignant lymphoma in Swedish agricultural and forestry workers. *Br. J. Ind. Med.*, vol. 45, p. 19-24.

WIKLUND K., DICH J. ET L.E. HOLM (1987). Risk of malignant lymphoma in Swedish pesticide applicators. *Br. J. Cancer*, vol. 56, p. 505-508.

WOODS J.S. ET L. POLISSAR (1989). Non-Hodgkin's lymphoma among phenoxy herbicide-exposed farm workers in western Washington State. *Chemosphere*, vol. 18, p. 401-406.

WOODS J.S., POLISSAR L., SEVERSON R.K., HEUSER L.S. ET B.G. KULANDER (1987). Soft tissue sarcoma and non-Hodgkin's lymphoma in relation to phenoxyherbicide and chlorinated phenol exposure in western Washington. *J. Natl Cancer Inst.*, vol. 78, p. 899-910.

ZAHM S.H., WEISENBURGER D.D., BABBITT P.A., SAAL R.C., VAUGHT J.B., CANTOR K.P. ET A. BLAIR (1990). A case-control study of non-Hodgkin's lymphoma and the herbicide 2,4-dichlorophenoxyacetic acid (2,4-D) in eastern Nebraska. *Epidemiology*, vol. 1, p. 349-356.

