

CAMPUS VÉTÉRINAIRE DE LYON

Année 2023 - Thèse n° 144

IMPACT ENVIRONNEMENTAL ET POUR LA SANTÉ HUMAINE DES ANTIPARASITAIRES EXTERNES DES CARNIVORES DOMESTIQUES : APPLICATION EN MÉDECINE PREVENTIVE

THESE

Présentée à l'Université Claude Bernard Lyon 1
(Médecine – Pharmacie)

Et soutenue publiquement le 14 décembre 2023
Pour obtenir le titre de Docteur Vétérinaire

Par

DA ROCHA Charlotte

CAMPUS VÉTÉRINAIRE DE LYON

Année 2023 - Thèse n° 144

**IMPACT ENVIRONNEMENTAL ET POUR LA SANTÉ
HUMAINE DES ANTIPARASITAIRES EXTERNES DES
CARNIVORES DOMESTIQUES : APPLICATION EN
MÉDECINE PREVENTIVE**

THESE

Présentée à l'Université Claude Bernard Lyon 1
(Médecine – Pharmacie)

Et soutenue publiquement le 14 décembre 2023
Pour obtenir le titre de Docteur Vétérinaire

Par

DA ROCHA Charlotte

LISTE DES ENSEIGNANTS

Pr	ABITBOL	Marie	Professeur
Dr	ALVES-DE-OLIVEIRA	Laurent	Maître de conférences
Pr	ARCANGIOLI	Marie-Anne	Professeur
Dr	AYRAL	Florence	Maître de conférences
Pr	BECKER	Claire	Professeur
Dr	BELLUCO	Sara	Maître de conférences
Dr	BENAMOU-SMITH	Agnès	Maître de conférences
Pr	BENOIT	Etienne	Professeur
Pr	BERNY	Philippe	Professeur
Pr	BONNET-GARIN	Jeanne-Marie	Professeur
Dr	BOURGOIN	Gilles	Maître de conférences
Dr	BRUTO	Maxime	Maître de conférences
Dr	BRUYERE	Pierre	Maître de conférences
Pr	BUFF	Samuel	Professeur
Pr	BURONFOSSE	Thierry	Professeur
Dr	CACHON	Thibaut	Maître de conférences
Pr	CADORÉ	Jean-Luc	Professeur
Pr	CALLAIT-CARDINAL	Marie-Pierre	Professeur
Pr	CHABANNE	Luc	Professeur
Pr	CHALVET-MONFRAY	Karine	Professeur
Dr	CHANOIT	Gillaume	Professeur
Dr	CHETOT	Thomas	Maître de conférences
Pr	DE BOYER DES ROCHES	Alice	Professeur
Pr	DELIGNETTE-MULLER	Marie-Laure	Professeur
Pr	DJELOUADJI	Zorée	Professeur
Dr	ESCRIOU	Catherine	Maître de conférences
Dr	FRIKHA	Mohamed-Ridha	Maître de conférences
Dr	GALIA	Wessam	Maître de conférences
Pr	GILOT-FROMONT	Emmanuelle	Professeur
Dr	GONTHIER	Alain	Maître de conférences
Dr	GREZEL	Delphine	Maître de conférences
Dr	HUGONNARD	Marine	Maître de conférences
Dr	JOSSON-SCHRAMME	Anne	Chargé d'enseignement contractuel
Pr	JUNOT	Stéphane	Professeur
Pr	KODJO	Angeli	Professeur
Dr	KRAFFT	Emilie	Maître de conférences
Dr	LAABERKI	Maria-Halima	Maître de conférences
Dr	LAMBERT	Véronique	Maître de conférences
Pr	LE GRAND	Dominique	Professeur
Pr	LEBLOND	Agnès	Professeur
Dr	LEDOUX	Dorothee	Maître de conférences
Dr	LEFEBVRE	Sébastien	Maître de conférences
Dr	LEFRANC-POHL	Anne-Cécile	Maître de conférences
Dr	LEGROS	Vincent	Maître de conférences
Pr	LEPAGE	Olivier	Professeur
Pr	LOUZIER	Vanessa	Professeur
Dr	LURIER	Thibaut	Maître de conférences
Dr	MAGNIN	Mathieu	Maître de conférences
Pr	MARCHAL	Thierry	Professeur

Dr MOSCA	Marion	Maître de conférences
Pr MOUNIER	Luc	Professeur
Dr PEROZ	Carole	Maître de conférences
Pr PIN	Didier	Professeur
Pr PONCE	Frédérique	Professeur
Pr PORTIER	Karine	Professeur
Pr POUZOT-NEVORET	Céline	Professeur
Pr PROUILLAC	Caroline	Professeur
Pr REMY	Denise	Professeur
Dr RENE MARTELLET	Magalie	Maître de conférences
Pr ROGER	Thierry	Professeur
Dr SAWAYA	Serge	Maître de conférences
Pr SCHRAMME	Michael	Professeur
Pr SERGENTET	Delphine	Professeur
Dr TORTEREAU	Antonin	Maître de conférences
Dr VICTONI	Tatiana	Maître de conférences
Dr VIRIEUX-WATRELOT	Dorothee	Chargé d'enseignement contractuel
Pr ZENNER	Lionel	Professeur

REMERCIEMENTS AU JURY

A Monsieur le Professeur **Pierre CALENDER**

De l'Université Claude Bernard Lyon 1, Faculté de Médecine Lyon Est

Président de ce jury

Pour m'avoir fait l'honneur d'accepter la présidence du jury de cette thèse,
Mes hommages respectueux.

A Monsieur le Professeur **Philippe BERNY**

De VetAgro Sup, Campus vétérinaire de Lyon

Directeur et premier assesseur de cette thèse

Pour m'avoir inspiré le sujet de cette thèse au cours de vos enseignements,
Pour votre intérêt et votre soutien au cours de la rédaction,
Merci infiniment.

A Madame la Professeure **Marie-Pierre CALLAIT-CARDINAL**

De VetAgro Sup, Campus vétérinaire de Lyon

Second Assesseur de cette thèse

Pour avoir accepté de faire partie du jury de cette thèse,
Sincères remerciements.

TABLE DES MATIERES

Liste des annexes.....	11
Liste des figures.....	13
Liste des tableaux.....	15
Liste des abréviations.....	17
Introduction.....	19
Partie 1 : Passage des molécules d'intérêt dans l'environnement	21
I. Prérequis	21
1. Liste des molécules d'intérêt.....	21
2. Physiologie cutanée.....	22
a. Structure de la peau saine des animaux de compagnie.....	22
b. Les annexes de la peau.....	24
II. Eléments de pharmacocinétique des molécules d'intérêt.....	25
1. Analogues des hormones juvéniles.....	26
a. Pyriproxifène	26
b. S-méthoprène.....	26
2. Isoxazolines	26
a. Afoxolaner	26
b. Esafoxolaner	26
c. Fluralaner.....	26
d. Lotilaner.....	27
e. Sarolaner	27
3. Lactones macrocycliques.....	27
a. Eprinomectine	27
b. Moxidectine.....	27
c. Sélamectine	28
4. Néonicotinoïdes	28
a. Dinotéfurane	28
b. Imidaclopride.....	28
c. Nitenpyrame.....	28
5. Phénylpyrazolés : le fipronil	29
6. Pyréthrinoïdes	29
a. Deltaméthrine	29
b. Fluméthrine	29
c. Perméthrine.....	29

7.	Spinosynes : le spinosad.....	29
III.	Preuves du passage dans l'environnement.....	31
1.	L'élimination des molécules directement dans les fèces et/ou les urines.....	31
a.	La bile via les fèces	31
b.	L'urine.....	32
2.	L'élimination des molécules via les débris cutanés et les poils.....	32
a.	Elimination physiologique	32
b.	Elimination favorisée par des pratiques qui augmentent le passage dans l'environnement	32
3.	Elimination depuis la formulation de la spécialité antiparasitaire.....	35
IV.	Passage sur les autres entités vivantes	35
1.	Contact direct.....	35
2.	Contact indirect via l'environnement.....	36
Partie 2 : Toxicité des molécules d'intérêt pour les organismes non-cibles		39
I.	Comportement des molécules antiparasitaires dans l'environnement.....	39
1.	Définition de la notion de PBT : Persistant, Bioaccumulable, Toxique	39
2.	Comportement dans les sols	39
3.	Comportement en milieux aqueux.....	41
a.	Solubilité dans l'eau.....	41
b.	Hydrolyse et photolyse.....	41
c.	Persistance dans l'eau et les sédiments	43
4.	Comportement dans les organismes vivants	44
II.	Données de toxicité pour les organismes non-cibles.....	46
1.	Analogues des hormones juvéniles.....	46
a.	Pyriproxyfène	46
b.	S-méthoprène.....	49
2.	Isoxazolines	51
a.	Afoxolaner	51
b.	Esafoxolaner	52
c.	Fluralaner.....	53
d.	Lotilaner.....	54
e.	Sarolaner	54
3.	Lactones macrocycliques.....	55
a.	Eprinomectine	55
b.	Moxidectine.....	57
c.	Sélamectine	59

4. Néonicotinoïdes	60
a. Dinotéfurane	60
b. Imidaclopride.....	62
c. Nitenpyrame.....	67
5. Phénylpyrazolés : le fipronil	69
a. Les mammifères	69
b. Les oiseaux.....	69
c. Les invertébrés terrestres.....	69
d. Les poissons.....	70
e. Les amphibiens	71
f. Les invertébrés aquatiques	71
6. Pyréthrinoïdes	72
a. Deltaméthrine	72
b. Fluméthrine	76
c. Perméthrine.....	77
7. Spinosynes : le spinosad.....	80
a. Les mammifères	80
b. Les oiseaux.....	80
c. Les invertébrés terrestres.....	80
d. Les poissons.....	81
e. Les amphibiens	81
f. Les invertébrés aquatiques	81
Partie 3 : Toxicité des molécules d'intérêt pour l'Homme.....	83
1. Analogues des hormones juvéniles	83
a. Pyriproxifène	83
b. S-méthoprène.....	85
2. Isoxazolines	86
a. Afoxolaner	86
b. Esafoxolaner	88
c. Fluralaner.....	89
d. Lotilaner.....	91
e. Sarolaner	93
3. Lactones macrocycliques.....	94
a. Eprinomectine	94
b. Moxidectine.....	96
c. Sélamectine	97

4. Néonicotinoïdes	99
a. Dinotéfurane	99
b. Imidaclopride.....	100
c. Nitenpyrame.....	103
5. Phénylpyrazolés : le fipronil	105
6. Pyréthriinoïdes	108
a. Deltaméthrine	108
b. Fluméthrine	112
c. Perméthrine.....	114
7. Spinosynes : le spinosad.....	118
Partie 4 : Application en médecine préventive	121
I. Mon animal dans son environnement urbain	121
1. Traiter mon chat dans son environnement urbain	121
2. Traiter mon chien dans son environnement urbain.....	121
3. Les précautions supplémentaires à prendre pour mon chat et mon chien en milieu urbain	123
II. Mon animal dans son environnement rural.....	124
1. Traiter mon chat qui vit la plupart du temps en extérieur.....	124
a. Choix du traitement en fonction de la voie d'élimination dans l'environnement.....	124
b. Choix du traitement en fonction de la toxicité pour les organismes non-cibles terrestres.....	124
2. Traiter mon chien qui vit la plupart du temps en extérieur	126
a. Choix du traitement en fonction de la voie d'élimination dans l'environnement	126
b. Choix du traitement lorsque mon animal n'a pas accès à des milieux aquatiques	126
c. Choix du traitement lorsque mon animal a accès à des milieux aquatiques	126
III. Mon animal au sein du foyer.....	129
1. Les précautions à employer pour limiter le risque d'exposition de l'Homme	129
2. Foyer ne comportant pas de personnes à risque.....	129
3. Foyer comportant une femme enceinte ou des personnes ayant l'intention de concevoir un enfant.....	132
4. Foyer comportant un enfant	134
5. Foyer comportant des personnes âgées ou immunodéprimées	136
Conclusion	139
Bibliographie.....	141
Annexes	181

LISTE DES ANNEXES

Annexe 1 : Valeurs seuils utilisées pour déterminer la toxicité d'une substance pour les organismes non-cibles de l'environnement considérés.....	181
---	-----

LISTE DES FIGURES

Figure 1 : Anatomie de la barrière cutanée.....	22
Figure 2 : Les différentes couches cellulaires composant l'épiderme.	23
Figure 3 : Structure d'un follicule pileux accompagné de ses annexes.....	24
Figure 4 : Visualisation du transfert d'une spécialité contenant du fipronil depuis l'animal traité sur les mains du propriétaires lors de l'application ou de caresses.....	36
Figure 5 : Résumé des modes de passage des molécules antiparasitaires dans les milieux extérieurs (eaux/sol) et dans l'environnement intérieur au sein du foyer.	37
Figure 6 : Choix du traitement pour mon animal en milieu urbain.....	123
Figure 7 : Bilan des molécules adaptées au traitement des animaux en milieu urbain.....	123
Figure 8 : Choix du traitement pour mon animal en milieu rural en fonction de la toxicité pour les organismes non-cibles terrestres.....	125
Figure 9 : Bilan des molécules adaptées au traitement des animaux en milieu rural sans accès au milieu aquatiques.	126
Figure 11 : Bilan des molécules adaptées au traitement des animaux ayant accès aux milieux aquatiques.....	127
Figure 10 : Choix du traitement pour mon animal en milieu rural en fonction de la toxicité pour les organismes non-cibles des milieux aquatiques.	128
Figure 13 : Bilan des molécules adaptées au traitement des animaux dans un foyer ne comportant pas de personnes à risque.....	130
Figure 12 : Choix du traitement pour mon animal au sein d'un foyer ne comportant pas de personnes à risque.	131
Figure 15 : Bilan des molécules adaptées au traitement des animaux dans un foyer comportant une femme enceinte ou des personnes ayant l'intention concevoir un enfant.	132
Figure 17 : Bilan des molécules adaptées au traitement des animaux dans un foyer comportant un enfant.	134
Figure 16 : Choix du traitement pour mon animal au sein d'un foyer comportant un enfant.	135
Figure 18 : Choix du traitement pour mon animal au sein d'un foyer comportant des personnes âgées ou immunodéprimées.....	136
Figure 19 : Bilan des molécules adaptées au traitement des animaux dans un foyer comportant un enfant.	136

LISTE DES TABLEAUX

Tableau I : Liste des molécules d'intérêt et des voies d'administration des spécialités disponibles en novembre 2022 chez le chien et le chat.....	21
Tableau II : Eléments de pharmacocinétique des antiparasitaires externes chez le chien et chez le chat.....	31
Tableau III : Log K_{ow} pour les molécules d'intérêt.....	33
Tableau IV : Coefficient de partage entre la fraction de carbone organique et l'eau dans le sol et son logarithme pour les molécules d'intérêt.....	40
Tableau V : Temps de demi-vie dans les sols pour les molécules d'intérêt.....	40
Tableau VI : Solubilité dans l'eau pour les molécules d'intérêt.....	42
Tableau VII : Hydrolyse et photolyse des molécules antiparasitaires.....	42
Tableau VIII : Demi-vie de dégradation dans l'eau et dans les sédiments des molécules d'intérêt.....	43
Tableau IX : Valeurs du BCF pour les molécules d'intérêt.....	44
Tableau X : Synthèse sur les comportements persistants et bioaccumulables des molécules d'intérêt.....	45
Tableau XI : Bilan du degré de toxicité du pyriproxyfène pour les différents organismes non-cibles présents dans l'environnement.....	48
Tableau XII : Bilan du degré de toxicité du (S)-méthoprène pour les différents organismes non-cibles présents dans l'environnement.....	51
Tableau XIII : Bilan du degré de toxicité de l'afoxolaner pour les différents organismes non-cibles présents dans l'environnement.....	52
Tableau XIV : Bilan du degré de toxicité de l'esafoxolaner pour les différents organismes non-cibles présents dans l'environnement.....	52
Tableau XV : Bilan du degré de toxicité du fluralaner pour les différents organismes non-cibles présents dans l'environnement.....	53
Tableau XVI : Bilan du degré de toxicité du lotilaner pour les différents organismes non-cibles présents dans l'environnement.....	54
Tableau XVII : Bilan du degré de toxicité du sarolaner pour les différents organismes non-cibles présents dans l'environnement.....	55
Tableau XVIII : Bilan du degré de toxicité de l'éprinomectine pour les différents organismes non-cibles présents dans l'environnement.....	57
Tableau XIX : Bilan du degré de toxicité de la moxidectine pour les différents organismes non-cibles présents dans l'environnement.....	59
Tableau XX : Bilan du degré de toxicité de la sélamectine pour les différents organismes non-cibles présents dans l'environnement.....	60
Tableau XXI : Bilan du degré de toxicité du dinotéfurane pour les différents organismes non-cibles présents dans l'environnement.....	62
Tableau XXII : Bilan du degré de toxicité de l'imidaclopride pour les différents organismes non-cibles présents dans l'environnement.....	67
Tableau XXIII : Bilan du degré de toxicité du nitenpyrame pour les différents organismes non-cibles présents dans l'environnement.....	68
Tableau XXIV : Bilan du degré de toxicité du fipronil pour les différents organismes non-cibles présents dans l'environnement.....	72

Tableau XXV : Bilan du degré de toxicité de la deltaméthrine pour les différents organismes non-cibles présents dans l'environnement.....	76
Tableau XXVI : Bilan du degré de toxicité de la fluméthrine pour les différents organismes non-cibles présents dans l'environnement.....	77
Tableau XXVII : Bilan du degré de toxicité de la perméthrine pour les différents organismes non-cibles présents dans l'environnement.....	80
Tableau XXVIII : Bilan du degré de toxicité du spinosad pour les différents organismes non-cibles présents dans l'environnement.....	82
Tableau XXIX : Synthèse des potentiels effets toxiques du pyriproxifène pour l'Homme.....	85
Tableau XXX : Synthèse des potentiels effets toxiques du (S)-méthoprène pour l'Homme.....	86
Tableau XXXI : Synthèse des potentiels effets toxiques de l'afoxolaner pour l'Homme.....	88
Tableau XXXII : Synthèse des potentiels effets toxiques de l'esafoxolaner pour l'Homme.....	89
Tableau XXXIII : Synthèse des potentiels effets toxiques du fluralaner pour l'Homme.....	91
Tableau XXXIV : Synthèse des potentiels effets toxiques du lotilaner pour l'Homme.....	92
Tableau XXXV : Synthèse des potentiels effets toxiques du sarolaner pour l'Homme.....	94
Tableau XXXVI : Synthèse des potentiels effets toxiques de l'éprinomectine pour l'Homme.....	95
Tableau XXXVII : Synthèse des potentiels effets toxiques de la moxidectine pour l'Homme.....	97
Tableau XXXVIII : Synthèse des potentiels effets toxiques de la sélamectine pour l'Homme.....	99
Tableau XXXIX : Synthèse des potentiels effets toxiques du dinotéfurane pour l'Homme.....	100
Tableau XL : Synthèse des potentiels effets toxiques de l'imidaclopride pour l'Homme.....	103
Tableau XLI : Synthèse des potentiels effets toxiques du nitenpyrame pour l'Homme.....	105
Tableau XLII : Synthèse des potentiels effets toxiques du fipronil pour l'Homme.....	108
Tableau XLIII : Synthèse des potentiels effets toxiques de la deltaméthrine pour l'Homme.....	112
Tableau XLIV : Synthèse des potentiels effets toxiques de la fluméthrine pour l'Homme.....	114
Tableau XLV : Synthèse des potentiels effets toxiques de la perméthrine pour l'Homme.....	118
Tableau XLVI : Synthèse des potentiels effets toxiques du spinosad pour l'Homme.....	120

LISTE DES ABREVIATIONS

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

C_{max} : Concentration maximale atteinte dans le plasma après administration d'un produit.

CL50 / DL50 : Concentration / Dose létale 50 = Dose pour laquelle on observe 50% de mortalité dans un groupe donné lors d'une étude de toxicité après une administration unique.

DSE : Dose sans Effet = Dose la plus élevée d'une substance qui ne provoque pas d'effet indésirable au cours d'une étude de toxicité.

EC50 : Concentration à partir de laquelle 50% des individus exposés lors d'une étude de toxicité présentent des effets néfastes.

EMA : European Medicine Agency = Agence Européenne du Médicament.

GIEC : Groupe d'experts intergouvernemental sur l'évolution du climat.

NOEC/NOEL : Concentration sans effet observable lors d'une étude de toxicité sur le long terme.

NOAEL : Concentration sans effet indésirable observable lors d'une étude de toxicité sur le long terme.

OMS : Organisation Mondiale de la Santé.

UE : Union Européenne.

INTRODUCTION

L'intérêt public pour l'environnement est grandissant et nécessaire dans notre société. Le rapport du GIEC publié en mars 2023 constitue une évidence supplémentaire du réchauffement climatique et de son aggravation continue ces dernières décennies en lien avec les activités humaines. (Ministère de la transition écologique et de la cohésion - Ministère de la transition énergétique des territoires 2023) Les efforts pour la protection de l'environnement doivent être faits dans tous les domaines ce qui inclut les domaines de la santé humaine et animale. La notion de « *One Health* », développée depuis les années 2000 dans cette optique, met en évidence les liens existants entre santé humaine, santé animale et état écologique global. (ANSES 2023a) L'exercice de la médecine vétérinaire peut avoir des liens et des impacts sur la médecine humaine et l'environnement et notamment l'utilisation des médicaments utilisés en médecine préventive de façon régulière comme les antiparasitaires.

L'utilisation raisonnée des antiparasitaires a été étudiée en grande majorité chez les ruminants. L'élimination des molécules via les fèces ayant prouvé des effets délétères notamment sur les populations d'insectes coprophages dans les pâtures. (ANSES 2023b) Les études sur les effets des antiparasitaires des ruminants pour les organismes non-cibles de l'environnement sont nombreuses. Toutefois, peu d'études ont été à ce jour réalisées sur l'utilisation des antiparasitaires des carnivores domestiques et leurs impacts sur l'environnement et sur la santé de leurs propriétaires.

Depuis 20 ans, la population de chats domestiques en France ne cesse d'augmenter (environ 10 millions en 2000 à 14,9 millions en 2022) tandis que le nombre de chiens tend à diminuer mais à plus faible vitesse (environ 9 millions en 2000 à 7,6 millions en 2022). (FACCO 2023) La majorité des propriétaires de ces animaux de compagnie (87%) utilise des antiparasitaires sans réellement être informée des risques pour l'environnement et pour la santé humaine lors d'exposition. (CLCV de Brest 2020)

L'objectif de ce travail est de réaliser un état des lieux des connaissances disponibles dans la littérature sur la toxicité des molécules antiparasitaires des chiens et des chats disponibles sur le marché en 2023. Cette toxicité est évaluée pour les organismes non-cibles de l'environnement susceptibles de rentrer en contact avec la forme active de la molécule, mais également pour l'Homme par contact direct ou indirect avec les animaux traités. Le but de cette compilation est d'identifier les molécules les plus adaptées au mode de vie de l'animal traité et à ses propriétaires.

Pour répondre à cette problématique, nous allons d'abord nous intéresser au passage des molécules antiparasitaires de nos carnivores domestiques dans l'environnement extérieur ou dans l'environnement direct de l'Homme. Ensuite, nous étudierons le comportement des molécules dans l'environnement et pour chaque molécule sa toxicité pour les organismes non-cibles de l'environnement (petits mammifères, oiseaux, invertébrés terrestres, poissons, invertébrés aquatiques...). Nous observerons ensuite les effets délétères des molécules pour l'Homme (femmes enceintes, enfants, personnes âgées). Et enfin, nous verrons comment adapter l'utilisation des antiparasitaires externes en médecine préventive en application de la connaissance de ces données de toxicité.

PARTIE 1 : PASSAGE DES MOLECULES D'INTERET DANS L'ENVIRONNEMENT

I. Prérequis

1. Liste des molécules d'intérêt

Le marché des antiparasitaires vétérinaires étant très vaste, nous allons nous intéresser aux molécules antiparasitaires externes du chien et du chat dont les spécialités étaient commercialisées en France en novembre 2022. (Unité de Parasitologie ONIRIS 2022a; 2022b)

On s'intéressera uniquement aux molécules ayant une action insecticide et couramment utilisées pour le traitement des infestations parasitaires chez les carnivores. On choisit les molécules qui peuvent être administrées par les propriétaires à leur domicile, donc on exclut les formes injectables.

Ces molécules sont regroupées par famille dans le Tableau I avec les voies d'administration des spécialités disponibles sur le marché en France en novembre 2022.

Molécule	Formes galéniques commercialisées chez le chien	Formes galéniques commercialisées chez le chat
Analogues des hormones juvéniles		
Pyriproxifène	Spray / Spot-on	Spot-on
S-méthoprène	Spot-on	Spot-on / Spray
Isoxazolines		
Afoxolaner	Comprimés	
Esafoxolaner		Spot-on
Fluralaner	Comprimés / Spot-on	Spot-on
Lotilaner	Comprimés	Comprimés
Sarolaner	Comprimés	Spot-on
Lactones macrocycliques		
Eprinomectine		Spot-on
Moxidectine	Spot-on / comprimés	Spot-on
Sélamectine	Spot-on	Spot-on
Néonicotinoïdes		
Dinotéfurane	Spot-on	Spot-on
Imidaclopride	Spot-on / Collier	Spot-on / Collier
Nitenpyrame	Comprimés	Comprimés
Phénylpyrazolés		
Fipronil	Spot-on / spray	Spot-on / Spray
Pyréthri-noïdes		
Deltaméthrine	Collier	
Fluméthrine	Collier	Collier
Perméthrine	Spot-on / spray	
Spinosynes		
Spinosad	Comprimés	Comprimés

Tableau I : Liste des molécules d'intérêt et des voies d'administration des spécialités disponibles en novembre 2022 chez le chien et le chat.

2. Physiologie cutanée

a. Structure de la peau saine des animaux de compagnie (Miller et al. 2013; Helton Rhodes, H.Werner 2018)

i. Les différentes couches de la peau

La peau des mammifères est composée de trois couches majeures, illustrées dans la Figure 1, de la surface vers la profondeur :

- _ L'épiderme ;
- _ Le derme : qui contient les annexes de la peau, les muscles érecteurs des poils, les vaisseaux sanguins et lymphatiques ainsi que les nerfs ;
- _ L'hypoderme : qui contient la graisse superficielle contenue dans les adipocytes.

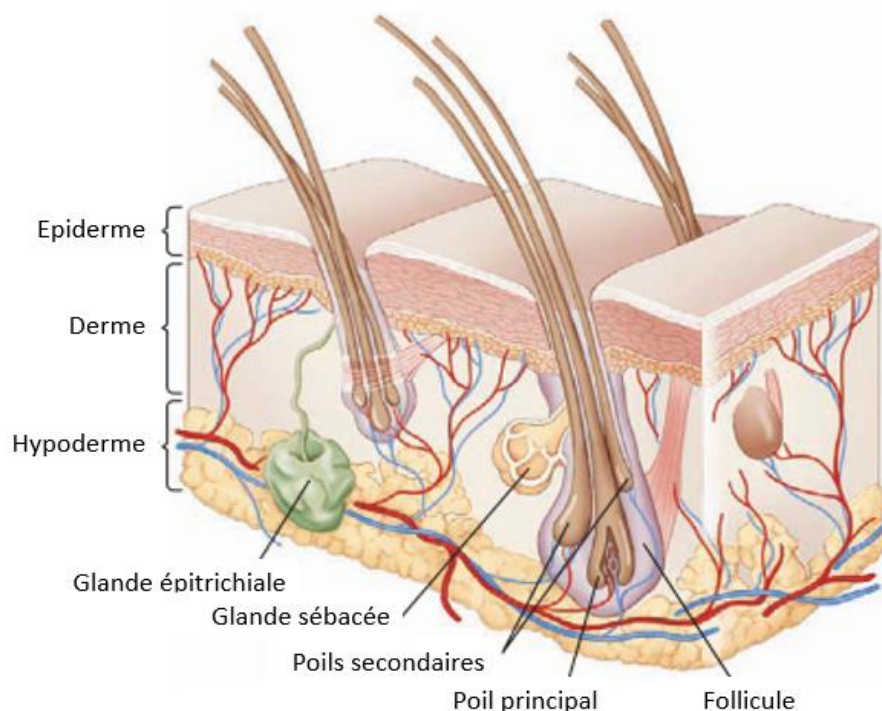


Figure 1 : Anatomie de la barrière cutanée. Source : (Miller et al. 2013)

ii. L'épiderme

L'épiderme de nos animaux de compagnie constitue la première barrière face au milieu extérieur et donc la première partie en contact avec les molécules antiparasitaires administrées par voie topique. Il est donc important de comprendre sa constitution et son fonctionnement.

L'épiderme est lui-même composé de quatre couches aux rôles et à l'organisation distincts. Ces couches sont illustrées dans la Figure 2 et sont, de l'intérieur vers l'extérieur :

- La couche basale ;
- La couche épineuse ;
- La couche granuleuse ;
- La couche cornée.

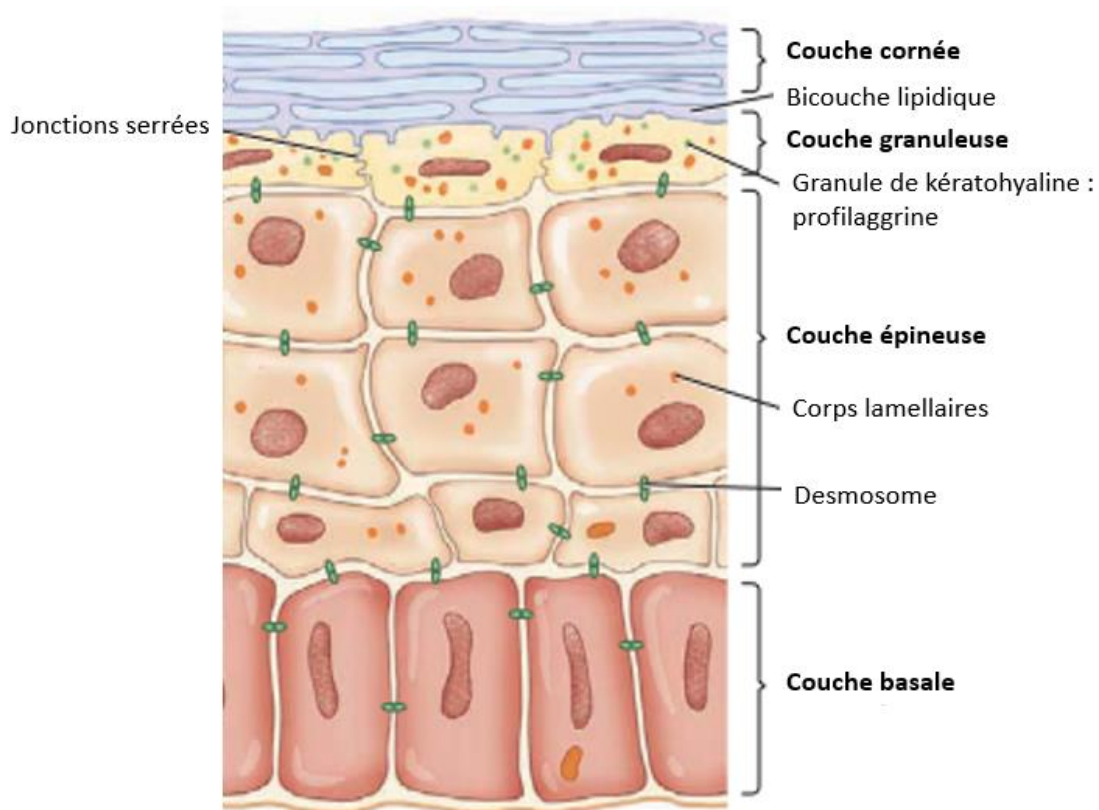


Figure 2 : Les différentes couches cellulaires composant l'épiderme. Source : (Miller et al. 2013)

La couche basale repose sur la membrane basale de l'épiderme. Il s'agit de la couche la plus profonde de l'épiderme, elle est composée en majorité de kératinocytes qui sont des cellules pavimenteuses. Ces cellules sont le siège de mitoses à l'origine du renouvellement de l'épiderme. Cette couche contient également des mélanocytes et des cellules de Merkel.

La couche épineuse est composée de kératinocytes adhérents entre eux.

La couche granuleuse est composée de kératinocytes contenant des granules de kératohyaline. Cette dernière est à l'origine de la formation de l'agent responsable de la réorganisation de la kératine dans les cellules de la couche superficielle de l'épiderme : la profilaggrine.

La couche cornée est composée de cornéocytes en suspension dans une matrice extracellulaire lipidique. Cette couche permet de contrôler l'hydratation de la peau en restreignant les mouvements de l'eau.

Les cornéocytes sont des cellules mortes, aplaties, énucléées et éosinophiles. Ils sont joints par les cornéodesmosomes. La couche cornée est composée d'environ 20 couches de cornéocytes qui desquament en continu. La matrice extracellulaire lipidique est située entre les couches de cornéocytes et autour de ces derniers. Les lipides qui la composent sont majoritairement du cholestérol, des céramides et des acides gras libres. Ces lipides forment également un film homogène qui recouvre les squames en surface de l'épiderme.

L'épiderme est le siège du processus de cornification. Il s'agit du processus de renouvellement cutané qui a lieu de la couche basale à la couche cornée et qui se termine par la desquamation et la chute des squames dans l'environnement. Ce processus est cyclique et la durée d'un cycle est d'environ 22 jours chez nos animaux de compagnie. Les cornéocytes de la couche cornée, se transforment en squames qui finissent par tomber. Les squames sont alors libérés dans l'environnement.

b. Les annexes de la peau

i. Les follicules pileux et les poils (Miller et al. 2013)

Les follicules pileux sont divisés en plusieurs parties illustrées dans la Figure 3.

L'infundibulum est la partie supérieure du follicule et est situé de l'embouchure de la glande sébacée à la sortie du poil en surface. Il contient une substance amorphe, composée de lipides cutanés et sébacés, et des squames. Cette substance et ces squames sortent de l'infundibulum grâce à la pousse des poils, et au toilettage des animaux.

L'isthme est la partie moyenne du follicule et est situé entre la glande sébacée et le muscle érecteur du poil.

Le segment inférieur du follicule est le lieu de la formation du poil et renferme la papille dermique. C'est une partie transitoire du follicule.

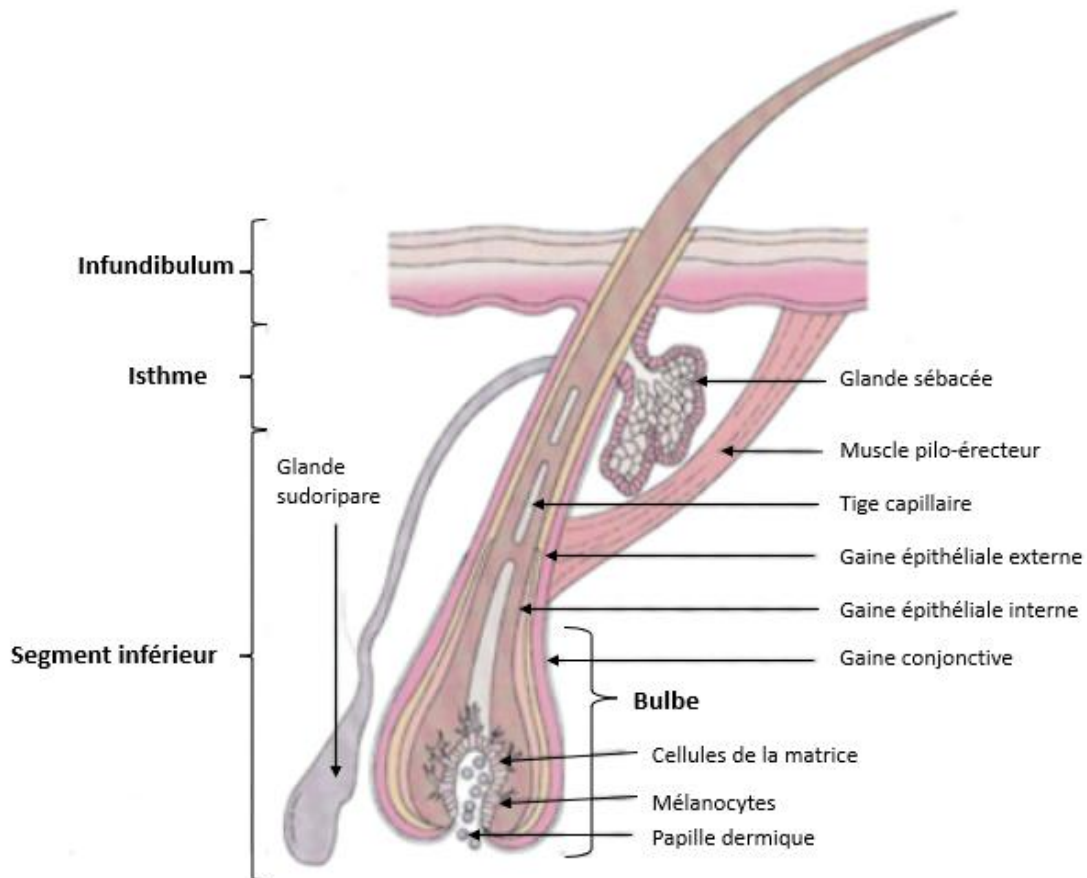


Figure 3 : Structure d'un follicule pileux accompagné de ses annexes. Source : (Lloyd, Patel 2012)

Les follicules pileux sont soumis au cycle pileux qui consiste en la pousse puis la chute du poil. Ce cycle a lieu en plusieurs phases :

- Phase de croissance : la phase anagène ;
- Phase de régression : la phase catagène ;
- Phase de repos : la phase télogène ;
- Phase de perte : la phase exogène.

La production moyenne de poils chez le chien s'élève à 60 à 180g/kg par an. Elle est en moyenne de 32,7g/kg par an chez le chat.

Il existe de nombreux facteurs qui influencent la pousse des poils et donc la chute à la fin du cycle.

Les facteurs extrinsèques comme notamment les changements de température ambiante ou le contexte environnemental du milieu de vie de l'animal modifient la durée du cycle pilaire. On observe notamment une chute continue des poils chez les animaux de compagnie qui vivent à l'intérieur toute l'année, qui sont exposés à la lumière artificielle et non soumis à la photopériode. Une grande part des poils sont alors en phase télogène et un faible pourcentage est en phase anagène de façon régulière.

Les facteurs intrinsèques comme la race de l'animal, la région du corps, le sexe et des facteurs physiologiques (hormonaux) ou pathologiques peuvent également influencer sur le cycle pilaire. Certaines races perdent leurs poils beaucoup moins souvent car la pousse est moins fréquente. La phase télogène est alors beaucoup plus longue et peut durer de 3 à 18 mois en fonction de la race.

ii. Les glandes sébacées (Miller et al. 2013)

Les glandes sébacées s'abouchent au niveau de l'infundibulum (Figure 3). Elles sont composées de cellules vacuolisées appelées les sébocytes qui donnent le sébum par dégénérescence. Les sécrétions sont alors déversées dans l'infundibulum puis diffusent à la surface de la couche cornée pour contribuer à la formation de la couche hydrolipidique superficielle. Le sébum se répartit également le long de la surface des poils.

iii. Les glandes sudoripares (Miller et al. 2013)

Les glandes épitrichiales sont réparties sur l'ensemble de la peau pourvue de poils et participent à l'élaboration du film hydrolipidique. Elles sont souvent situées sous les glandes sébacées avec un canal excréteur qui s'abouche dans l'infundibulum.

Les glandes atrichiales sont trouvées uniquement au niveau des coussinets.

Chez nos animaux de compagnie, la couche cornée constitue avec le pelage la première barrière physique et chimique de la peau, elle est imperméable grâce à l'émulsion qui la recouvre constituée de sébum, de sueur et de lipides épidermiques.

II. Éléments de pharmacocinétique des molécules d'intérêt

La pharmacocinétique des molécules d'intérêt est importante pour déterminer leurs voies de passage dans l'environnement et leur potentielle entrée en contact avec l'homme. Nous allons donc étudier cette pharmacocinétique pour chaque molécule dans cette partie en nous concentrant sur les informations pertinentes pour l'exposition des personnes et de l'environnement. L'ensemble de ces informations sera résumé dans le Tableau II, à la fin de cette partie (page 30-31).

1. Analogues des hormones juvéniles

a. Pyriproxifène

Après administration topique, le pyriproxifène se répartit à la surface du corps et est stocké dans les poils et dans la couche lipidique à la surface de la peau. Il persiste dans la fourrure de l'animal pendant au moins 8 semaines. (Stanneck, Larsen, Mencke 2003) Environ 10% de la substance est absorbé dans la circulation générale. (EMA 2022a)

Il est éliminé sous forme active via la chute des débris cutanés et des poils (Stanneck, Larsen, Mencke 2003). Pour la fraction passée en systémique, le pyriproxifène est majoritairement excrété dans les fèces (90%). (Gwaltney-Brant 2013)

b. S-méthoprène

Après administration topique, le S-méthoprène passe très peu dans la circulation générale (concentrations inférieures au seuil de détection). La diffusion sur la peau et les poils se fait rapidement après l'application. (ANSES 2022)

Il est éliminé via les débris cutanés et sous forme inactive dans les urines et les fèces pour la faible fraction passée par voie générale. (Gwaltney-Brant 2013)

2. Isoxazolines

a. Afoxolaner

Après administration orale chez le chien, la biodisponibilité est de 73,9% et le passage est rapide dans la circulation générale (C_{max} dans le plasma atteinte en 2h à 6h). Le volume de distribution est large avec une forte liaison aux protéines plasmatiques. (Letendre et al. 2014) Les données actuelles ne renseignent pas sur la distribution de la molécule dans la peau et ses annexes.

La molécule mère est éliminée majoritairement par voie biliaire et donc via les fèces dans le milieu extérieur et via l'urine dans une moindre mesure. (Baynes 2017) L'élimination via les poils et les débris cutanés est négligeable par rapport aux autres voies. (Diepens et al. 2023)

b. Esafoxolaner

Après administration topique chez le chat, la biodisponibilité est de 47,2% et le passage est rapide dans la circulation générale (C_{max} en 7,1j en moyenne). Le volume de distribution est large avec une importante liaison aux protéines plasmatiques et une persistance dans le sang pendant plus de 70 jours après l'application. (Jacquot et al. 2021) Les données actuelles ne renseignent pas sur la distribution de la molécule dans la peau et ses annexes.

L'excrétion se fait comme pour l'afoxolaner, l'esafloxolaner étant le (S)-énantiomère de cette molécule. La molécule mère est éliminée majoritairement par voie biliaire et donc via les fèces dans le milieu extérieur et via l'urine dans une moindre mesure. (EMA 2022b)

c. Fluralaner

Après administration topique, la biodisponibilité est d'environ 25%. Le fluralaner pénètre dans la peau et les tissus sous-jacents et rejoint la circulation générale en moins d'une semaine. Il est ensuite redistribué au niveau du derme et des poils. (Kilp et al. 2016)

Après administration orale, la biodisponibilité varie entre 20% chez un animal à jeun et 34% si l'administration se fait avec de la nourriture. L'absorption est rapide (C_{max} en 24h) et le volume de distribution est très large. (Baynes 2017; Kilp et al. 2014)

L'élimination se fait via la chute des débris cutanés et des poils quelle que soit la voie d'administration. (Diepens et al. 2023) Elle se fait également sous forme de substance active par la voie biliaire et donc via les fèces pour la fraction présente dans la circulation générale. L'élimination est minoritaire dans l'urine. (Kilp et al. 2016)

d. Lotilaner

Après administration orale, respectivement chez le chien / chez le chat, la biodisponibilité est de 24.3% / 8.4% pour un animal à jeun et s'élève à 81% / 100% avec l'administration de nourriture concomitante. Le lotilaner rejoint rapidement la circulation générale (C_{max} atteinte en 2h à 4 heures) avec un grand volume de distribution et une forte liaison aux protéines plasmatiques. (Zhou, Hohman, Hsu 2022; Toutain, Seewald, Jung 2017; 2018) Les données actuelles ne renseignent pas sur la distribution de la molécule dans la peau et ses annexes.

L'élimination se fait par voie biliaire donc majoritairement via les fèces sous forme inchangée. (Toutain, Seewald, Jung 2018)

e. Sarolaner

Après administration topique, la biodisponibilité est de 57,9% en moyenne. Le sarolaner subit une absorption cutanée puis passe dans la circulation générale et est ensuite réparti dans l'ensemble du corps. (Becskei et al. 2017; EMA 2021a)

Après administration orale, la biodisponibilité est de 85% et le sarolaner passe rapidement dans la circulation générale (C_{max} atteinte en moins de 24 heures). (McTier et al. 2016) Le volume de distribution est grand et la liaison aux protéines plasmatiques est importante. (Lynn, Duquette 2021) Les données actuelles ne renseignent pas sur la distribution de la molécule dans la peau et ses annexes.

L'élimination se fait sous la forme de la molécule mère par excrétion biliaire et donc via les fèces. (Lynn, Duquette 2021)

3. Lactones macrocycliques

a. Eprinomectine

Après administration topique chez le chat, la biodisponibilité est de 31% en moyenne. L'absorption de l'éprinomectine est rapide dans la circulation générale (C_{max} obtenue en moins de 48 heures) et la liaison aux protéines plasmatiques est importante. (Kvaternick et al. 2014; Jacquot et al. 2021). Les données actuelles ne renseignent pas sur la distribution de la molécule dans la peau et ses annexes.

L'élimination se fait majoritairement par la voie biliaire donc via les fèces sous forme inchangée et de façon minoritaire dans l'urine. (Kvaternick et al. 2014)

b. Moxidectine

Après administration topique, l'absorption dans la circulation générale se fait en environ une semaine. La moxidectine est ensuite redistribuée avec un grand volume de distribution et déposée

dans la peau et le tissu adipeux sous-cutané où elle est l'objet d'un relargage durable. (Takano et al. 2023)

Après administration orale, la moxidectine est largement redistribuée dans les tissus gras après absorption rapide dans la circulation générale (C_{max} atteinte en 2 heures). La biodisponibilité est moins bonne que par voie topique mais l'absorption est plus rapide. (Takano et al. 2023; Baynes 2017; Al-Azzam et al. 2007)

L'élimination se fait majoritairement par voie biliaire donc via les fèces et de manière minoritaire via l'urine pour la fraction passée dans la circulation générale. (Prichard, Ménez, Lespine 2012) Elle se fait également via la chute des débris cutanés.

c. Sélamectine

Après administration topique, la biodisponibilité est de 74% chez le chat et de 4,4% chez le chien (différences de métabolisme et d'excrétion entre les espèces). L'absorption est rapide chez le chat et lente chez le chien (C_{max} atteinte en moins de 24h chez le chat et environ 3 jours chez le chien) dans la circulation générale. La sélamectine est ensuite redistribuée aux glandes sébacées, aux follicules pileux et à la couche basale de l'épiderme. Elle persiste dans la couche cornée de par son caractère lipophile. (Sarasola et al. 2002; Baynes 2017)

L'élimination se fait majoritairement par voie biliaire donc via les fèces et d'une façon minoritaire dans l'urine pour la fraction passée dans la circulation générale. (Baynes 2017) Elle est également éliminée via la chute des débris cutanés et les poils.

4. Néonicotinoïdes

a. Dinotéfurane

Après administration topique, le dinotéfurane est faiblement absorbé dans la circulation générale, la biodisponibilité est d'environ 30%. (EMA 2022a) Les données actuelles ne renseignent pas sur la distribution de la molécule dans la peau et ses annexes.

L'élimination se fait sous forme inchangée à 90% majoritairement dans l'urine et minoritairement dans les fèces pour la partie qui passe de façon systémique. L'élimination est rapide et se fait dans les 24h après le passage dans la circulation générale. (Baynes 2017; Vo et al. 2010)

b. Imidaclopride

Après administration topique, l'absorption est limitée. L'imidaclopride est rapidement distribué à la surface du corps et sur les poils avec l'aide des mouvements du corps. La molécule reste localisée dans la couche lipidique à la surface de l'épiderme et dans l'infundibulum des follicules pileux et les glandes sébacées et est libérée lentement. (Marsella 1999; Baynes 2017; Chopade et al. 2010)

L'élimination se fait majoritairement par la chute des débris cutanés. (Blagburn, Dryden 2009) Pour la faible fraction absorbée dans la circulation générale, l'élimination se fait via l'urine et les fèces en minorité. (Vo et al. 2010)

c. Nitenpyrame

Après administration orale, la biodisponibilité est de 100%. Le nitenpyrame passe rapidement dans la circulation générale (C_{max} atteinte en moins de 2h chez les chiens et les chats). Les données

actuelles ne renseignent pas sur la distribution de la molécule dans la peau et ses annexes. (Baynes 2017)

L'élimination se fait sous forme de métabolites majoritairement dans l'urine et peu dans les fèces dans les 48h suivant l'administration. (Vo et al. 2010)

5. Phénylpyrazolés : le fipronil

Après administration topique, l'absorption du fipronil dans la circulation générale est très limitée (biodisponibilité inférieure à 1%). La molécule diffuse par translocation dermique sur l'ensemble de la surface du corps et via le sébum et va se stocker dans les glandes sébacées, les follicules pileux et leur couches épithéliales. Le fipronil est ensuite libéré en continu et diffuse sur les poils et la peau via le film hydrolipidique superficiel. Une étude a montré l'absence de détection du fipronil dans le derme et l'hypoderme après une administration topique, ce qui confirme le faible passage transcutané de la molécule qui reste localisée au niveau de l'épiderme et principalement au niveau de la couche cornée. (Baynes 2017; Cochet et al. 1997)

L'élimination se fait via les chutes des débris cutanés et des poils. (Diepens et al. 2023)

6. Pyréthriinoïdes

a. Deltaméthrine

Après administration topique chez le chien, l'absorption dermique est limitée (biodisponibilité inférieure à 1%). La molécule reste dans la couche la plus externe de la couche cornée et diffuse via la couche hydrolipidique superficielle. (Lynn, Duquette 2021; Baynes 2017) Aucune étude n'a été publiée à ce jour sur la répartition de la deltaméthrine dans la peau et les annexes du chien mais une étude a été menée chez des moutons. Cette dernière a montré une concentration de la deltaméthrine dans les poils en majorité ainsi que dans la peau de façon moins importante. (Bäumer, Baynes 2021)

L'élimination se fait via la chute des débris cutanés et des poils. (Bäumer, Baynes 2021)

b. Fluméthrine

Après administration topique, l'absorption dermique est limitée (biodisponibilité inférieure à 1%). La molécule n'est pas retrouvée à des concentrations détectables dans la circulation générale. La fluméthrine se répartit sur l'ensemble de la surface du corps et est localisée au niveau de la couche cornée de l'épiderme. (Bäumer, Baynes 2021; Baynes 2017; Bäumer et al. 2012)

L'élimination se fait via la chute des débris cutanés et des poils.

c. Perméthrine

Après administration topique chez le chien, l'absorption dermique est limitée (biodisponibilité inférieure à 1%). La molécule n'est pas retrouvée à des concentrations détectables dans la circulation générale. En revanche, on la retrouve dans les poils sur l'ensemble du corps et dans les couches les plus externes de la couche cornée. La perméthrine diffuse sur l'ensemble du corps via la couche lipidique en surface, sur les poils et à l'intérieur de la couche cornée. (Baynes 2017; Bäumer, Baynes 2021)

L'élimination se fait via la chute des débris cutanés et des poils. (Lüssenhop et al. 2012)

7. Spinosynes : le spinosad

Après administration orale, la biodisponibilité est supérieure à 70% avec la prise de nourriture. Le spinosad passe rapidement dans la circulation générale (C_{max} atteinte en 2h à 4 heures). Les données actuelles suggèrent une présence de la molécule dans le sébum, les poils et les squames. (Baynes 2017; Blagburn et al. 2010)

L'élimination se fait sous forme inactive via les fèces et en minorité dans l'urine. (Vo et al. 2010) On ne le retrouve pas en concentration active dans les débris cutanés et les poils qui n'ont pas d'activité insecticide dans l'environnement. (Blagburn et al. 2010)

Molécule	Voie d'administration	Comportement	Voies d'élimination sous forme active
Analogues des hormones juvéniles			
Pyriproxifène	Topique	Poils / couche lipidique superficielle = +++ Circulation générale = +/-	Débris cutanés / poils = +++ Fèces = +/-
S-méthoprène	Topique	Peau / poils = +++ Circulation générale = +/-	Débris cutanés / poils +++
Isoxazolines			
Afoxolaner (CN uniquement)	Orale	Circulation générale = +++ Peau / annexes = ?	Fèces = +++ / Urine = + Débris cutanés / poils = ?
Esafoxolaner	Topique	Circulation générale = ++ Peau / annexes = ?	Fèces = +++ / Urine = + Débris cutanés / poils = ?
Fluralaner	Topique	Circulation générale = ++ Peau / poils = ++	Débris cutanés / poils = +++ Fèces = +++ / Urine = +
	Orale	Circulation générale = ++ Peau / poils = ++	
Lotilaner	Orale	Circulation sanguine = +++ (avec nourriture) Peau / annexes = ?	Fèces = +++ Débris cutanés / poils = ?
Sarolaner	Topique	Circulation générale = ++ Peau / annexes = ?	Fèces = +++ Débris cutanés / poils = ?
	Orale	Circulation générale = +++ Peau / annexes = ?	
Lactones macrocycliques			
Eprinomectine (CT uniquement)	Topique	Circulation générale = ++ Peau / annexes = ?	Fèces = +++ / Urine = + Débris cutanés / poils = ?
Moxidectine	Topique	Circulation générale = +++ Peau / tissu adipeux sous-cutané = +++	Fèces = +++ / Urine = + Débris cutanés / poils = +++
	Orale	Circulation générale = ++ Tissu adipeux sous-cutané = +++	
Sélamectine	Topique	Circulation générale = +++ (CT) / + (CN) Peau / poils = +++	Fèces = +++ / Urine = + Débris cutanés / poils = +++

Néonicotinoïdes			
Dinotéfurane	Topique	Circulation générale = ++ Peau / annexes = ?	Urine = +++ / Fèces = + Débris cutanés / poils = ?
Imidaclopride	Topique	Circulation générale = +/- Lipides cutanés / poils = +++	Débris cutanés = +++ Urine = +/- / Fèces = +/-
Nitenpyrame	Orale	Circulation générale = +++ Peau / annexes = ?	Urine = 0 / Fèces = 0 Débris cutanés / poils = ?
Phénylpyrazolés			
Fipronil	Topique	Circulation générale ~ 0 Peau / annexes = +++	Débris cutanés / poils = +++
Pyréthriinoïdes			
Deltaméthrine (CN uniquement)	Topique	Circulation générale ~ 0 Peau / poils = +++	Débris cutanés / poils = +++
Fluméthrine	Topique	Circulation générale ~ 0 Peau / poils = +++	Débris cutanés / poils = +++
Perméthrine (CN uniquement)	Topique	Circulation générale ~ 0 Peau / poils = +++	Débris cutanés / poils = +++
Spinosynes			
Spinosad	Orale	Circulation générale = +++ Peau / poils = ?	Débris cutanés / poils = 0 Fèces = 0

Tableau II : Eléments de pharmacocinétique des antiparasitaires externes chez le chien et chez le chat.

III. Preuves du passage dans l'environnement

Le passage des molécules antiparasitaires depuis l'animal dans l'environnement peut se faire par différentes voies dépendantes de la répartition de la molécule sur ou dans l'animal vue précédemment. L'élimination dans l'environnement peut être physiologique ou favorisée par des comportements de l'animal ou de leurs propriétaires. Les voies de passage dans l'environnement intérieur ou extérieur sont résumées à la fin de cette partie dans la Figure 5 (page 37).

L'élimination dans l'environnement peut se faire par trois voies principales : directement dans les déchets physiologiques, via la chute des débris cutanés et des poils ou directement depuis la spécialité antiparasitaire.

1. L'élimination des molécules directement dans les fèces et/ou les urines

Cette voie est directement liée à la pharmacocinétique des molécules et à leur métabolisme dans l'animal. Les molécules et leur métabolites peuvent alors être excrétés dans l'urine et dans la bile donc dans les fèces.

a. La bile via les fèces

La production moyenne de bile s'élève à 4-10mL/min/kg chez le chien et 11mL/min/kg chez le chat. (Baynes 2011) Cette bile se retrouve dans le milieu extérieur par l'émission des fèces.

L'émission de selles à lieu 2 à 3 fois par jour chez les carnivores domestiques. (Reece 2013)

Cette quantité de fèces potentiellement porteuse de molécules actives peut se retrouver dans l'environnement surtout pour les chats d'extérieur qui font leur besoins sans la surveillance de leurs propriétaires. Pour les chiens, il est théoriquement plus facile de ramasser les fèces après émission en promenade surveillée ou en laisse.

b. L'urine

La production moyenne d'urine par jour et par chien s'élève à : 25 à 41 mL/kg/jour d'urine excrétée. La production moyenne d'urine par jour et par chat s'élève à : 22 à 30mL/kg/jour d'urine excrétée. (William S. Spector 1956)

Il est difficile d'empêcher le passage d'urine dans l'environnement puisque la grande majorité des animaux de compagnie font leurs besoins en extérieur. Excepté pour les chats d'intérieur qui n'ont pas accès à l'extérieur et qui émettent leurs urines dans leurs litières.

2. L'élimination des molécules via les débris cutanés et les poils

a. Elimination physiologique

La chute des poils et des squames a lieu de façon physiologique comme décrit dans la première partie. Les molécules localisées dans la couche lipidique superficielle ou qui sont stockées dans la couche cornée de l'épiderme sont susceptibles de tomber dans l'environnement par le processus de desquamation. (Marsella 1999) Les molécules contenues dans le film hydrolipidique présent sur les poils et celles contenues dans les glandes sébacées et l'infundibulum pileaire passent dans l'environnement via la chute des poils.

Cette voie est non négligeable et a été démontrée pour le fipronil. Ce composé est quasi omniprésent dans les poussières présentes dans les maisons avec des concentrations 20 fois plus importantes dans les foyers qui possèdent un animal traité avec cette molécule. (Sadaria et al. 2017) Ces molécules peuvent ensuite, par le nettoyage des intérieurs et notamment des zones de couchage des animaux, se retrouver dans les eaux usées et donc dans les eaux évacuées en aval des stations d'épuration. La principale voie de passage des contaminants, dont les pesticides, dans l'environnement est la décharge de ces eaux dans les eaux de surface. (Teerlink, Hernandez, Budd 2017)

b. Elimination favorisée par des pratiques qui augmentent le passage dans l'environnement

i. Le brossage ou la tonte

Le brossage ou la tonte de l'animal en extérieur sans récupération des poils rasés ou éliminés mécaniquement par la brosse entraîne un passage direct des poils enduits dans l'environnement et la persistance des molécules dans ces derniers. Une étude a montré que du fipronil, du fluralaner et de l'imidaclopride avaient été retrouvés dans les poils de carnivores ayant servi à la fabrication des nids de certains oiseaux. Ce qui témoigne bien de cette voie de passage dans l'environnement. (Diepens et al. 2023)

ii. L'exposition à l'eau

L'immersion de l'animal dans l'eau peut favoriser le passage dans l'environnement des molécules qui ont une affinité plus ou moins importante avec l'eau. Cette affinité est décrite par le

paramètre K_{ow} qui désigne le coefficient de partition d'une substance donnée entre le n-octanol et l'eau.

$$K_{ow} = P = \frac{[Substance]_{n-octanol}}{[Substance]_{eau}}$$

On utilise le logarithme de ce coefficient pour déterminer le devenir dans l'environnement d'une substance et prédire sa bioaccumulation.

$$\text{Log } K_{ow} = \text{Log } P = \text{Log}\left(\frac{[Substance]_{n-octanol}}{[Substance]_{eau}}\right)$$

Les valeurs de ce coefficient de partition pour les différentes molécules sont regroupées dans le Tableau III. Une substance est considérée comme lipophile si $\text{Log } K_{ow} < 3$ et est dite liposoluble si $\text{Log } K_{ow} > 3$. (Tissier et al. 2005)

Molécule	Log K _{ow}	Source
Analogues des hormones juvéniles		
S-méthoprène	5,77	(Environmental Protection Agency 2023)
Pyriproxyfène	5,37	(FAO 1999)
Isoxazolines		
Afoxolaner	6,7	(Baynes 2017)
Esafoxolaner	5,84	(Environmental Protection Agency 2023)
Fluralaner	5,35	(Baynes 2017)
Lotilaner	5,3	(Toutain, Seewald, Jung 2018)
Sarolaner	3,25	(Lewis et al. 2016)
Lactones macrocycliques		
Eprinomectine	5,4	(Litskas et al. 2013)
Moxidectine	4,46	(Environmental Protection Agency 2023)
Sélamectine	5,23	(Environmental Protection Agency 2023)
Néonicotinoïdes		
Dinotéfurane	-0,55	(Lewis et al. 2016)
Imidaclopride	0,57	(Baynes 2017)
Nitenpyrame	-0,64	(Baynes 2017)
Phénylpyrazolés		
Fipronil	4	(Baynes 2017)
Pyréthriinoïdes		
Deltaméthrine	6,2	(Environmental Protection Agency 2023)
Fluméthrine	7,36	(Environmental Protection Agency 2023)
Perméthrine	6,5	(Environmental Protection Agency 2023)
Spinosynes		
Spinosad	4,1	(Lewis et al. 2016)

Tableau III : Log K_{ow} pour les molécules d'intérêt.

Pour les molécules hydrophiles comme l'imidaclopride ($\text{log } K_{ow} = 0.57$), l'affinité avec l'eau est importante et la molécule passe facilement de l'animal à l'eau. (Diepens et al. 2023) L'efficacité de

l'imidaclopride est donc diminuée par les baignades des animaux ou l'exposition à la pluie. (Marsella 1999)

Pour d'autres molécules plus lipophiles, avec un $\log K_{ow} > 4$, le passage dans l'eau lors de l'immersion est dépendant de la dose présente sur l'animal. Le fipronil ($\log K_{ow} = 4$) administré par voie topique n'est pas retrouvé dans l'eau de baignade (Marsella 1999). Le fluralaner administré par voie orale est retrouvé dans l'eau après un bain malgré une faible affinité pour l'eau ($\log K_{ow} = 5.35$), ce qui peut s'expliquer par la dose de fluralaner 10 fois plus importante que celle du fipronil retrouvée sur la peau et les annexes des chiens avant la baignade dans cette étude. (Diepens et al. 2023)

Les baignades en promenade ou la pluie sont donc un facteur de risque de passage dans l'environnement des molécules antiparasitaires localisées au niveau de la peau et de ses annexes.

iii. Les shampoings

La réalisation de shampoings peut également favoriser le passage de certaines molécules dans l'eau. En effet, de par leur action mécanique, les shampoings favorisent la chute des squames et des poils. On ajoute à cela l'exposition à l'eau que nous venons de voir dans le paragraphe précédent.

Les shampoings physiologiques utilisés pour le toilettage favorisent le passage dans l'eau par ces deux paramètres : l'action mécanique et l'affinité avec l'eau. Ces shampoings sont à proscrire s'ils sont réalisés en excès car ces deux facteurs peuvent rendre le passage dans l'eau non négligeable par accumulation. Pour les produits à administration topique, les shampoings et les bains réalisés par les propriétaires et les toiletteurs entraînent le passage dans les eaux usées. Des chiens ont été lavés après applications en spot-on de fipronil et dans 100% des cas du fipronil a été retrouvé dans l'eau. (Teerlink, Hernandez, Budd 2017) La réalisation de ces shampoings doit également être réfléchi pour les molécules à administration topique puis à passage systémique comme le fluralaner. Si l'on doit laver son animal, il faut éviter de le faire dans les 3 premiers jours suivant l'administration du produit. En effet la molécule doit avoir le temps de passer dans la circulation générale, sinon l'efficacité du produit peut être diminuée par l'élimination d'une partie de la substance active présente sur l'animal dans l'eau. (Pfister, Armstrong 2016)

Certains shampoings thérapeutiques possèdent une action spécifique qui augmente le passage des molécules dans l'eau. Les shampoings à action dégraissante ou anti-séborrhéique par exemple peuvent favoriser le passage des molécules lipophiles dans l'eau. Ils entraînent le retrait de la couche lipidique à la surface de l'épiderme et de ce fait la molécule contenue dans cette couche lipidique. (Blagburn, Dryden 2009) Par exemple le fipronil, qui diffuse en continu sur la peau et les poils via la couche lipidique superficielle, voit son efficacité diminuer quand ce type de shampoings est utilisé régulièrement sur l'animal. (Marsella 1999)

Cette voie de passage dans l'environnement est à la fois problématique pour les personnes qui lavent leurs animaux en extérieur dans les plans d'eaux ou rivières mais également en intérieur. En effet, les traitements antiparasitaires pourraient être la principale source de la présence de ces molécules dans les stations d'épuration. Les quantités de ces molécules présentes dans les spécialités antiparasitaires sont bien plus importantes que dans les autres produits autorisés à l'utilisation en zones urbaines. (Sadaria et al. 2017)

3. Elimination depuis la formulation de la spécialité antiparasitaire

L'élimination dans l'environnement peut également se faire directement depuis la spécialité antiparasitaire. C'est le cas des colliers qui servent à la diffusion topique des antiparasitaires sur de longues périodes et qui peuvent également libérer des molécules dans l'eau lors de l'exposition à cette dernière via les bains ou la pluie. Une étude a montré que l'imidaclopride et la fluméthrine associés dans un collier antiparasitaire voient leur efficacité réduite dans le temps après exposition à l'eau sous la forme d'une pluie artificielle pendant une minute répétée toutes les 2 semaines. Ce qui témoigne du lessivage de ces substances depuis le collier jusqu'à l'environnement lors d'une faible exposition à l'eau. (Halos et al. 2014)

IV. Passage sur les autres entités vivantes

1. Contact direct

Les molécules antiparasitaires peuvent être transférée depuis un animal traité à un autre animal ou à l'homme de façon directe par contact.

Une étude réalisée sur des chiens et mesurant la concentration en afoxolaner, fluralaner, fipronil et imidaclopride dans les poils et l'urine suggère ce transfert par contact entre chiens. En effet, 100% des chiens de l'étude présentent une concentration détectable en fipronil dans les poils alors qu'aucun d'eux n'a été traité avec cette molécule pendant l'étude. Le même constat est fait pour l'afoxolaner et l'imidaclopride qui sont retrouvés sur la quasi-totalité des chiens n'ayant pas été traités avec ces molécules. (Diepens et al. 2023) Le transfert d'un animal à l'autre peut se faire par le biais des jeux entre animaux et des comportements de toilettage entre congénères. En effet, ces molécules ont aujourd'hui une utilisation limitée en agriculture et aucune trace de ces substances n'a été retrouvée dans l'alimentation des animaux de l'étude.

Concernant le contact avec l'homme, des études ont été menées pour déterminer le passage de certains antiparasitaires d'un animal traité à l'homme par contact direct avec cet animal. Ces études révèlent, pour le fipronil et l'imidaclopride, qu'après application topique sur l'animal, il peut y avoir transfert sur l'homme lors des caresses pendant plusieurs semaines après l'application. Des gants ont été utilisés pour caresser pendant 5 minutes les animaux traités 24h après application puis à intervalle de temps régulier sur plusieurs semaines. Les concentrations de fipronil et d'imidaclopride les plus élevées ont été retrouvées sur les gants 24h après application des produits. Le fipronil et l'imidaclopride sont retrouvés en concentrations détectables sur les gants après des caresses ayant lieu jusqu'à 4 semaines après l'application des produits. (Craig et al. 2005; Jennings et al. 2002) Ces mêmes conclusions sont observées pour le fipronil dans une seconde étude par Bigelow Dyk et al en 2012 dans laquelle des gants de coton ont été utilisés de la même manière. Dans cette étude, un indicateur fluorescent a été utilisé pour visualiser la répartition du produit antiparasitaire sur l'animal. Ceci a permis de mettre en évidence un transfert du produit sur les mains de l'opérateur dans les premiers jours suivants l'application sur l'animal. L'illustration de ce transfert est visible sur la Figure 4. (Bigelow Dyk et al. 2012)



Figure 4 : Visualisation du transfert d'une spécialité contenant du fipronil depuis l'animal traité sur les mains du propriétaires lors de l'application ou de caresses. Source : (Bigelow Dyk et al. 2012)

2. Contact indirect via l'environnement

Un transfert des molécules antiparasitaires peut également se faire de façon indirecte, via l'environnement.

Une étude publiée en 2022 a montré le transfert indirect des substances d'un chien à l'autre. Des chiens ont été traités avec du fluralaner en application topique. Ils ont ensuite été baignés l'un après l'autre dans la même eau de baignade. La concentration en fluralaner dans l'eau est maximale après le bain du premier chien. Elle diminue progressivement après les bains des autres chiens, ce qui s'explique par la forte hydrophobicité du fluralaner ($\log K_{ow} = 5.35$) qui entraîne une tendance de la molécule à l'absorption dans la matière organique et donc sur les chiens suivants. (Diepens et al. 2023)

Ce transfert indirect peut également avoir lieu depuis l'environnement de l'animal sur l'homme. En effet, il a été montré que du fipronil est retrouvé après application spot-on sur l'animal pendant 4 semaines sur différentes surfaces qui entrent en contact direct avec les propriétaires. Des chaussettes de coton ont été portées par les propriétaires des animaux traités quotidiennement pendant 2h. Du fipronil a été retrouvé sur ces chaussettes avec une concentration plus importante au cours de la première semaine post-application du traitement. (Bigelow Dyk et al. 2012) Les vêtements des propriétaires sont donc une source indirecte de contact avec les molécules antiparasitaires de nos animaux de compagnie. Il a également été montré que le passage des molécules antiparasitaires se fait des vêtements à la peau des individus qui les portent. En effet, une étude publiée en 1992 a montré que la perméthrine présente sur des vêtements traités avec cet insecticide se retrouve en quantité non négligeable sur la peau de lapins exposés. (Snodgrass 1992)

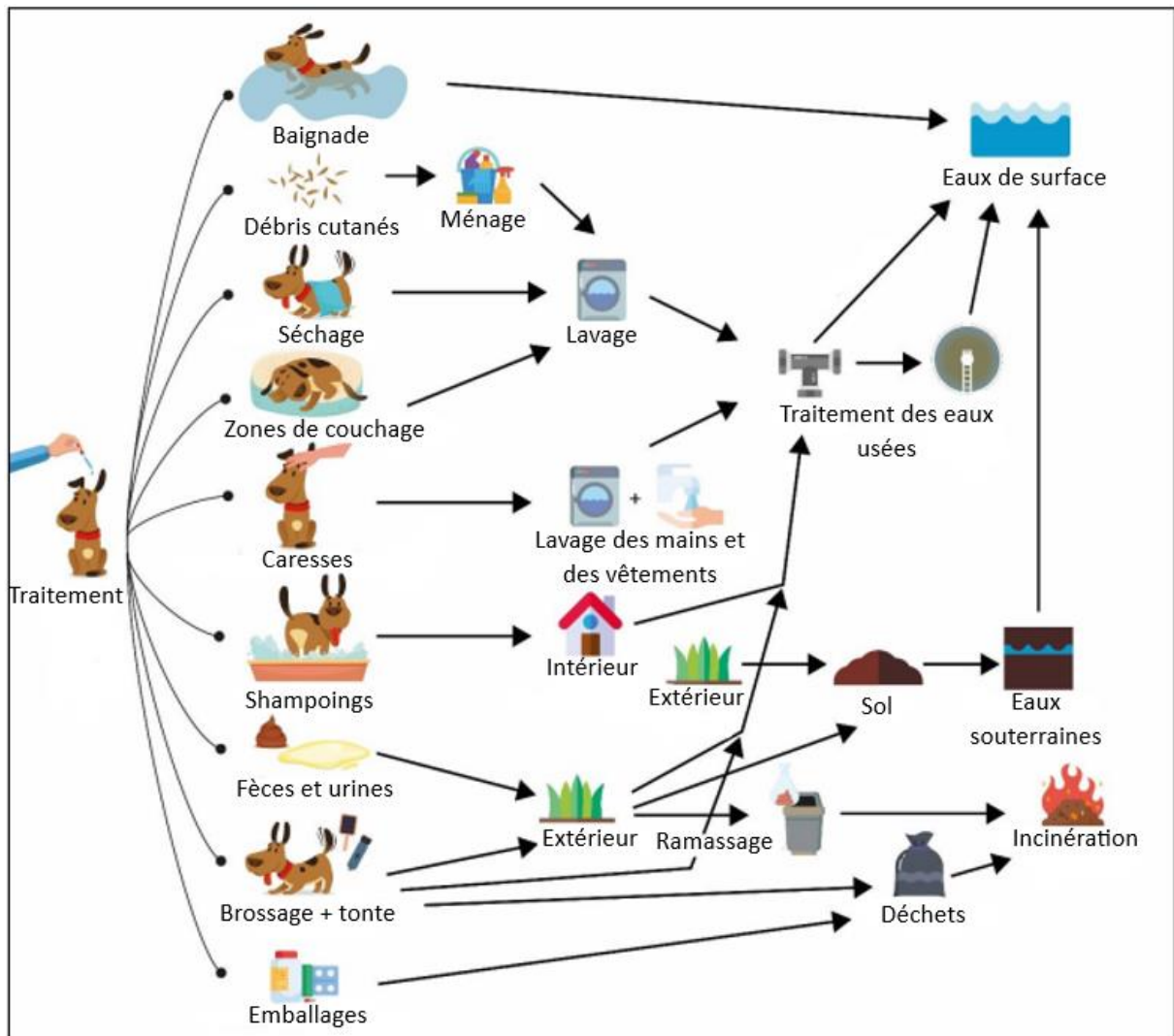


Figure 5 : Résumé des modes de passage des molécules antiparasitaires dans les milieux extérieurs (eaux/sol) et dans l'environnement intérieur au sein du foyer. Source : (EMA 2023)

Les molécules antiparasitaires appliquées sur nos animaux de compagnie peuvent donc être retrouvées sur d'autres animaux ou sur l'homme après transfert par contacts directs ou indirects via l'environnement proche.

PARTIE 2 : TOXICITE DES MOLECULES D'INTERET POUR LES ORGANISMES NON-CIBLES

Quand une substance peut avoir des effets néfastes dans l'environnement et notamment pour les organismes qui le composent, on cherche à déterminer si elle est potentiellement persistante, bioaccumulable et toxique. Pour évaluer ces caractéristiques, il faut évaluer le comportement de la dite substance dans les milieux et sa potentielle toxicité pour les organismes non-cibles qui vivent dans les écosystèmes.

I. Comportement des molécules antiparasitaires dans l'environnement

1. Définition de la notion de PBT : Persistant, Bioaccumulable, Toxique

Les substances qualifiées de persistantes, bioaccumulables et toxiques (PBT) sont particulièrement réglementées du fait de leur impact potentiel sur l'environnement. Elles possèdent une ou plusieurs des caractéristiques suivantes :

- Une substance persistante est une substance qui ne se décompose pas facilement dans l'environnement. Plus une substance est persistante, plus le risque d'exposition des organismes non-cibles est élevé sur le long terme.
- Une substance est bioaccumulable lorsqu'elle est capable de s'accumuler dans un organisme donné.
- Une substance est toxique lorsqu'elle entraîne des dommages sur des organismes vivants non-cibles et les chaînes trophiques auxquelles ils appartiennent. Cette toxicité peut être évaluée pour des organismes variés et pour l'Homme.

Certaines substances peuvent également être qualifiées de très persistantes et très bioaccumulables (vPvB). Elles sont alors l'objet de plus de précautions d'emploi, voire d'interdictions. (Lumaret, Nasser 2018)

Pour évaluer les notions de persistance et de bioaccumulation, il faut connaître le comportement des molécules dans les différents compartiments de l'environnement. Ce dernier dépend notamment du comportement dans les sols et du comportement en milieu aqueux. Dans ces différents compartiments, il existe des critères seuils pour certaines propriétés qui permettent de définir la persistance et la bioaccumulation.

2. Comportement dans les sols

Les molécules antiparasitaires sont capables de s'adsorber dans les sols à des degrés variables. Cette capacité d'adsorption est décrite par le K_{oc} qui désigne le coefficient de partage entre la fraction de carbone organique et l'eau dans le sol considéré.

A partir de $\log K_{oc} > 3$, la substance est considérée comme significativement adsorbable et comme ayant une faible mobilité et une forte stabilité dans le sol. Les valeurs de ce facteur pour les molécules d'intérêt sont consultables dans le Tableau IV. D'après ces données, toutes les molécules antiparasitaires étudiées ici sont considérées comme adsorbables sauf les néonicotinoïdes (dinotéfurane, imidaclopride et nitenpyrame) et le fipronil. Ce dernier est potentiellement adsorbable à un faible degré ($\log K_{oc}$ entre 2,6 et 3,3). (Tissier et al. 2005)

Molécule	K _{oc} en L/kg	Log K _{oc}	Molécule	K _{oc} en L/kg	Log K _{oc}
S-méthoprène	1 410 ^[1] – 2 535 ^[2]	3,1 – 3,4	Sélamectine	87 100 ^[1]	4,9
Pyriproxyfène	4 980 – 34 200 ^[3]	3,7 – 4,5	Dinotéfurane	12,9 ^[1] – 26 ^[2]	1,3 – 1,41
Afoxolaner	155 000 ^[1]	5,2	Imidaclopride	74 ^[1] – 794	2,2 – 2,9 ^[7]
Esafoxolaner	155 000 ^[1]	5,2	Nitenpyrame	60 – 269 ^[1]	1,78 ^[7] – 2,4
Fluralaner	19 953 ^[4] – 174 000 ^[1]	4,3 – 5,2	Fipronil	398 – 2 162 ^[8]	2,6 – 3,3
Lotilaner	251 000 ^[1]	5,4	Deltaméthrine	460 000 – 16 300 000 ^[9]	5,7– 7,2
Sarolaner	145 000 ^[1]	5,2	Fluméthrine	174 000 ^[1]	5,2
Eprinomectine	1 000 – 9208 ^[5]	3 – 4,5	Perméthrine	63 100 ^[1] – 280 000 ^[10]	4,8 – 5,5
Moxidectine	18 000 ^[6] – 132 000 ^[1]	4,3 – 5,1	Spinosad	2 800 ^[10] – 34 600 ^[2]	3,5 – 4,5

Sources : ^[1](Environmental Protection Agency 2023) ; ^[2](Lewis et al. 2016) ; ^[3](FAO 1999) ; ^[4](EMA 2018a) ; ^[5](EMA 2018b) ; ^[6](FDA Center for Veterinary Medicine 1997) ; ^[7](Morrissey et al. 2015) ; ^[8](FAO 2001) ; ^[9](FAO 2002) ; ^[10](López, Fernández-Bolaños 2011)

Tableau IV : Coefficient de partage entre la fraction de carbone organique et l'eau dans le sol et son logarithme pour les molécules d'intérêt.

Après l'adsorption dans les sols, il faut évaluer le temps de demi-vie dans les sols pour évaluer la persistance dans l'environnement. Le temps de demi-vie dans les sols pour les molécules d'intérêt sont regroupés dans le Tableau V.

Molécule	DT50 dans les sols	Molécule	DT50 dans les sols
S-méthoprène	10j ^[1]	Sélamectine	-
Pyriproxyfène	28j au départ puis > 6 mois (cinétique changeante) ^[2]	Dinotéfurane	50-100j en aérobie Plus long en anaérobie ^[6]
Afoxolaner	-	Imidaclopride	104 – 228j en aérobie Plus long en anaérobie ^[6]
Esafoxolaner	-	Nitenpyrame	1-15j en aérobie Plus long en anaérobie ^[6]
Fluralaner	404j – 989j ^[3]	Fipronil	122 – 128j en laboratoire 3 – 7,3 mois sur le terrain ^[7]
Lotilaner	-	Deltaméthrine	22 – 25j en aérobie 32 – 36j en anaérobie ^[8]
Sarolaner	-	Fluméthrine	90j ^[1]
Eprinomectine	10,9 – 67j à 20°C 23,3 - 143j à 12°C ^[4]	Perméthrine	39,5j en aérobie 197j en anaérobie ^[9]
Moxidectine	139j à 20°C 296,6j à 12°C ^[5]	Spinosad	9j – 17j ^[9]

- Données manquantes / non disponibles

Sources : ^[1](Lewis et al. 2016) ; ^[2](FAO 1999) ; ^[3](EMA 2018a) ; ^[4](EMA 2018b) ; ^[5](EMA 2017a) ; ^[6](Morrissey et al. 2015) ; ^[7](Singh et al. 2021) ; ^[8](FAO 2002) ; ^[9](López, Fernández-Bolaños 2011)

Tableau V : Temps de demi-vie dans les sols pour les molécules d'intérêt.

Les seuils européens pour la qualification de molécule persistante en fonction de la durée de vie dans les sols ont été définis de la façon suivante : (ECHA - European Chemicals Agency 2017)

- Une substance est considérée comme persistante lorsque la demi-vie de dégradation dans les sols est supérieure à 120 jours.
- Une substance est considérée comme très persistante lorsque la demi-vie de dégradation dans les sols est supérieure à 180 jours.

D'après les données du Tableau V, l'imidaclopride et le fipronil sont qualifiés de persistants à très persistants. La moxidectine et le fluralaner sont qualifiés de très persistants, de même que la perméthrine en anaérobie qui a également une demi-vie dans les sols supérieure à 180 jours. Nous considérerons également le pyriproxifène comme très persistant. Les autres molécules d'intérêt ne sont pas considérées comme persistantes au vu de ce seul facteur. Nous placerons également le dinotéfurane comme persistant à très persistant en anaérobie par principe de précaution.

Des données sont manquantes pour la sélamectine et le reste des isoxazolines. Ces dernières sont des molécules qui sont utilisées depuis peu de temps et seulement sur les animaux de compagnie, les études de toxicité n'ont pas encore été réalisées.

En résumé pour ce facteur de dégradation dans les sols :

Molécules identifiées comme persistantes à très persistantes : fipronil, imidaclopride et dinotéfurane.
Molécules identifiées comme très persistantes : moxidectine, pyriproxifène, fluralaner et perméthrine en milieu anaérobie.

3. Comportement en milieux aqueux

a. Solubilité dans l'eau

La solubilité dans l'eau d'une substance est la concentration de saturation dans l'eau de cette même substance à une température donnée. Une substance est considérée comme non soluble si sa solubilité est inférieure à 1mg/L. Les substances les plus solubles auront le plus tendance à passer dans les milieux aquatiques et humides.

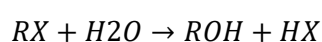
De la même façon, le log K_{ow} décrit dans la première partie, nous renseigne également sur la solubilité d'une substance. Les substances dont le log K_{ow} est supérieur à 3 étant considérées comme liposolubles et donc comme hydrophobes ont tendance à s'accumuler dans les matières organiques. (Tissier et al. 2005)

Les valeurs de solubilité pour les molécules d'intérêt sont regroupées dans le Tableau VI (page suivante). Les valeurs du K_{ow} sont à retrouver dans le Tableau III de la première partie à la page 35.

b. Hydrolyse et photolyse

En milieu aqueux, des réactions de dégradation des molécules peuvent avoir lieu par hydrolyse au contact avec l'eau ou par photolyse après exposition du milieu aqueux à la lumière. Ces réactions permettent d'évaluer la durée de vie des molécules en milieu aqueux et donc de donner des indications sur leur éventuelle persistance.

Les réactions d'hydrolyse sont des réactions de clivage des molécules par réaction avec une molécule d'eau. L'hydrolyse a particulièrement lieu chez les composés avec des groupes fonctionnels dérivés des acides. La réaction d'hydrolyse pour une substance RX, avec le groupe fonctionnel X, est la suivante :



De la même façon, certaines molécules antiparasitaires sont sensibles à la lumière, ce qui peut diminuer leur durée de persistance dans l'eau après exposition à la surface ou dans la couche superficielle d'une eau claire. En effet la lumière apporte de l'énergie qui entraîne une possible augmentation des réactions chimiques dans le milieu considéré et donc la dégradation potentielle du composé. (Van Gestel et al. 2019)

Le comportement des molécules d'intérêt face aux réactions d'hydrolyse et de photolyse sont regroupés dans le Tableau VII.

Molécule	Solubilité dans l'eau à 25°C (mg/L)	Molécule	Solubilité dans l'eau à 25°C (mg/L)
S-méthoprène	0,515 ^[1]	Sélamectine	0,43 ^[2]
Pyriproxifène	0,37 ^[1]	Dinotéfurane	39830 ^[5]
Afoxolaner	0,0087 ^[2]	Imidaclopride	610 ^[5]
Esafoxolaner	0,014 ^[2]	Nitenpyrame	590 000 ^[5] – 840 000 ^[6]
Fluralaner	0,078 ^[2]	Fipronil	2 ^[6]
Lotilaner	0,046 ^[2]	Deltaméthrine	0,0014 ^[2]
Sarolaner	1,76 ^[2]	Fluméthrine	200 ^[1]
Eprinomectine	3,5 ^[3]	Perméthrine	0,152 ^[2]
Moxidectine	4 ^[4] – 4,5 ^[2]	Spinosad	7,6 ^[1]

Sources : ^[1](Lewis et al. 2016) ; ^[2](Environmental Protection Agency 2023) ; ^[3](Litskas et al. 2013) ; ^[4](Horvat et al. 2012) ; ^[5](Morrissey et al. 2015) ; ^[6](Baynes 2017)

Tableau VI : Solubilité dans l'eau pour les molécules d'intérêt.

Molécule	Hydrolyse	Photolyse	Molécule	Hydrolyse	Photolyse
S-méthoprène	Stable ^[1]	Rapide DT50~4h ^[1]	Sélamectine	-	-
Pyriproxifène	Stable ^[2]	Modérément rapide DT50 = 11,5j ^[2]	Dinotéfurane	Stable ^[7]	Rapide DT50<2j ^[7]
Afoxolaner	-	-	Imidaclopride	Stable ^[7]	Rapide DT50<1j ^[7]
Esafoxolaner	-	-	Nitenpyrame	Stable ^[7]	-
Fluralaner	Stable ^[2]	Photostable ^[3]	Fipronil	Stable ^[2]	Rapide DT50 = 0,33j ^[2]
Lotilaner	-	-	Deltaméthrine	Stable ^[2]	Rapide DT50~2j ^[8]
Sarolaner	-	-	Fluméthrine	Hydrolyse à pH9 ^[9]	Photostable ^[10]
Eprinomectine	Stable ^[4]	Stable ^[5]	Perméthrine	Stable ^[11]	Photostable ^[10]
Moxidectine	-	Rapide ^[6]	Spinosad	Stable ^[2]	Rapide DT50 < 24h ^[2]

- = Données manquantes / non disponibles

Sources : ^[1](FAO 2005) ; ^[2](Lewis et al. 2016) ; ^[3](EMA 2018a) ; ^[4](Litskas et al. 2013) ; ^[5](EMA 2018b) ; ^[6](FDA Center for Veterinary Medicine 1997) ; ^[7](Morrissey et al. 2015) ; ^[8](FAO 2002) ; ^[9](FAO 1996) ; ^[10](Lynn, Duquette 2021) ; ^[11](López, Fernández-Bolaños 2011)

Tableau VII : Hydrolyse et photolyse des molécules antiparasitaires.

Le comportement des isoxazolines après exposition à l'eau ou à la lumière a été peu étudié jusqu'à présent du fait de la faible ancienneté de ces molécules et de leur domaine d'utilisation. En

effet, l'utilisation en tant qu'antiparasitaires externes uniquement sur les animaux de compagnie n'entraîne pas d'obligations réglementaires comme celles mises en place pour les antiparasitaires des animaux de rente. Les données sont donc manquantes, hormis pour le fluralaner. Les données pour la moxidectine et la sélamectine sont à ce jour non disponibles ou manquantes.

Les molécules d'intérêt sont donc globalement stables face aux réactions d'hydrolyse. La photolyse est rapide à modérément rapide sauf pour le fluralaner, l'éprinomectine, la fluméthrine et la perméthrine qui sont stables face à l'exposition à la lumière. Ce sont donc les molécules potentiellement les plus persistantes dans l'eau exposée aux rayons du soleil.

c. Persistance dans l'eau et les sédiments

Après passage dans l'eau, sans réaction d'hydrolyse ou de photolyse rapide, les molécules peuvent potentiellement persister dans ce milieu. Nous avons vu que les substances étaient capables de s'adsorber dans les sols. Elles peuvent, de la même manière, s'accumuler dans les sédiments en milieu aqueux. Les demi-vies de persistance dans l'eau et dans les sédiments sont des critères de qualification pour la notion de persistance dans l'environnement. Les valeurs de ces critères pour les molécules d'intérêt sont consultables dans le Tableau VIII.

Molécule	DT50 dans l'eau	DT50 dans les sédiments	Molécule	DT50 dans l'eau	DT50 dans les sédiments
S-méthoprène	30 - 40h ^[1]	-	Sélamectine	-	-
Pyriproxifène	23,1j en aérobie ^[2] 346,5j en anaérobie ^[2]	Biphasique : 750j d'abord puis 105j ensuite (au bout de 180j) ^[2]	Dinotéfurane	> 1 an ^[5]	-
Afoxolaner	-	-	Imidaclopride	30j ^[6]	129j ^[6]
Esafoxolaner	-	-	Nitenpyrame	-	-
Fluralaner	7,7j en aérobie 8,3j en anaérobie ^[3]	196,2j en aérobie 112,1j en anaérobie ^[3]	Fipronil	>100j ^[7]	48j – 75j ^[8]
Lotilaner	-	-	Deltaméthrine	17j ^[6]	65j ^[6]
Sarolaner	-	-	Fluméthrine	-	-
Eprinomectine	23,5 – 44,8j ^[4]	Stable ^[4]	Perméthrine	23j ^[6]	40j ^[6]
Moxidectine	-	-	Spinosad	36h ^[9]	70h ^[9]

- = Données manquantes / non disponibles

Sources : ^[1](FAO 2005) ; ^[2](Sullivan, Goh 2008) ; ^[3](EMA 2018a) ; ^[4](EMA 2018b) ; ^[5](Yin et al. 2023) ; ^[6](Lewis et al. 2016) ; ^[7](Singh et al. 2021) ; ^[8](FAO 2001) ; ^[9](Batiha et al. 2010)

Tableau VIII : Demi-vie de dégradation dans l'eau et dans les sédiments des molécules d'intérêt.

Les seuils européens définis pour la persistance dans l'eau et les sédiments en fonction de ces demi-vies sont les suivants : (ECHA - European Chemicals Agency 2017)

- Une substance est considérée comme persistante lorsque la demi-vie de dégradation dans l'eau est supérieure à 40 jours ou que la demi-vie de dégradation dans les sédiments est supérieure à 120 jours.

- Une substance est considérée comme très persistante lorsque la demi-vie de dégradation dans les eaux est supérieure à 60 jours ou la demi-vie de dégradation dans les sédiments est supérieure à 180 jours.

Nous pouvons donc déduire du tableau VIII que le pyriproxifène est très persistant à la fois dans les sédiments et dans l'eau. Le fluralaner est considéré comme très persistant dans les sédiments en anaérobie. Pour les autres isoxazolines, les données sont manquantes mais par principe de précaution, on considérera le fluralaner comme référence. L'éprinomectine est persistante dans l'eau et très persistante dans les sédiments. Le dinotéfurane est très persistant dans l'eau. L'imidaclopride est persistant dans les sédiments. Le fipronil est très persistant dans l'eau.

En résumé pour ces facteurs de dégradation dans les milieux aqueux :

Molécules identifiées comme persistantes : imidaclopride.

Molécules identifiées comme très persistantes : pyriproxifène, fluralaner (+ autres isoxazolines), éprinomectine, dinotéfurane et fipronil.

4. Comportement dans les organismes vivants

Une fois dans l'environnement, certaines molécules, de par leur propriétés physico-chimiques, sont capables de s'absorber depuis l'environnement dans un organisme comme le poisson.

Cette capacité à se concentrer dans les organismes s'appelle la bioconcentration. Elle est le résultat entre l'entrée de la substance dans l'organisme par la surface respiratoire et l'élimination de cette même substance par la respiration, l'élimination fécale, la transformation métabolique du composé parent et la dilution par la croissance de l'organisme.

Le degré suivant lequel la bioconcentration a lieu est exprimé à l'aide du facteur de bioconcentration (bioconcentration factor = BCF). Il traduit la capacité d'une substance à passer de la phase aqueuse au corps du poisson à travers les surfaces respiratoires et cutanées. Il est le rapport entre la concentration en la substance dans l'organisme (un poisson) et la concentration dans l'eau à l'équilibre. Il est exprimé en litres par kilogramme de poisson. (Van Gestel et al. 2019)

$$BCF = \frac{[substance]_{organisme}}{[substance]_{eau}} \text{ en L/kg}$$

Les valeurs du facteur de bioconcentration pour les molécules de l'étude sont regroupées dans le tableau IX.

Molécule	BCF en L/kg	Molécule	BCF en L/kg
S-méthoprène	145 ^[1] – 457 ^[2]	Sélamectine	20,9 ^[1]
Pyriproxifène	1379 – 1495 ^[3]	Dinotéfurane	2,03 ^[1]
Afoxolaner	245 ^[1]	Imidaclopride	6,44 ^[1]
Esafoxolaner	245 ^[1]	Nitenpyrame	43,7 ^[1]
Fluralaner	79,4 ^[4] – 83,2 ^[1]	Fipronil	138 ^[1] – 321 ^[2]
Lotilaner	69,2 ^[1]	Deltaméthrine	412 ^[1] – 1400 ^[2]
Sarolaner	5,01 ^[1]	Fluméthrine	856 ^[1]
Eprinomectine	-	Perméthrine	300 ^[2] – 1940 ^[6]
Moxidectine	2244 ^[5]	Spinosad	1141 – 1151 ^[6]

- Données manquantes / non disponibles

Sources : ^[1](Environmental Protection Agency 2023) ; ^[2](Lewis et al. 2016) ; ^[3](Sullivan, Goh 2008) ;

^[4](EMA 2018a) ; ^[5](EMA 2017a) ; ^[6](López, Fernández-Bolaños 2011)

Tableau IX : Valeurs du BCF pour les molécules d'intérêt.

Le facteur de bioconcentration d'un composé peut varier en fonction de plusieurs facteurs : (Arnot, Gobas 2006)

_La teneur en lipides des organismes : plus un organisme est riche en lipides plus une substance hydrophobe aura d'affinité pour celui-ci et donc plus elle aura tendance à se concentrer dedans.

_La taille de l'organisme : une augmentation du poids du poisson de l'étude peut augmenter le facteur de bioconcentration.

_Les biotransformations métaboliques : elles sont variables en fonction de l'espèce de poisson utilisée, du sexe, du stade de vie et de la santé des poissons par exemple.

_La teneur en matière organique dans l'eau : quand la concentration en carbone organique dans l'eau est plus élevée, la biodisponibilité de la substance étudiée est réduite et le facteur de bioconcentration également.

_La température : elle peut influencer le facteur de bioconcentration de 35 à 40% pour un écart de 20°C. La température affecte également le métabolisme et les réactions à l'intérieur de l'organisme. L'activité est réduite à basse température par exemple.

_Le pH.

Les valeurs du facteur de bioconcentration données sont donc à nuancer car toutes les études n'ont pas été réalisées dans les mêmes conditions et ces conditions peuvent être significativement différentes des conditions trouvées dans l'environnement.

Dans l'Union Européenne, des seuils ont toutefois été définis pour ce facteur de bioconcentration et la qualification de substance bioaccumulable. Une substance est considérée comme bioaccumulable quand le BCF chez les espèces aquatiques est supérieur à 2000L/kg. Elle est considérée comme très bioaccumulable quand le BCF chez les espèces aquatiques est supérieur à 5000L/kg. (ECHA - European Chemicals Agency 2017)

Au vu des données du Tableau IX, les molécules d'intérêt ne sont donc pas considérées comme bioaccumulable sauf la moxidectine.

L'ensemble des éléments vus dans cette partie permet de déterminer si une molécule est potentiellement persistante dans l'environnement et/ou bioaccumulable dans les organismes. Ces données sont synthétisées dans le tableau X qui suit.

	Très persistants (vP)	Persistants (P)	Bioaccumulable (B)
Substances concernées [S : dans le sol] [E : dans l'eau]	Imidaclopride [S] Fipronil [S + E] Eprinomectine [E] Moxidectine [S] Fluralaner [S + E] Perméthrine [S] Pyriproxifène [S + E] Dinotéfurane [S + E]	Imidaclopride [S + E] Fipronil [S] Dinotéfurane [S]	Moxidectine

Tableau X : Synthèse sur les comportements persistants et bioaccumulables des molécules d'intérêt.

II. Données de toxicité pour les organismes non-cibles

Nous allons maintenant nous intéresser à la toxicité de chaque molécule d'intérêt pour les organismes non-cibles potentiellement exposés dans l'environnement. Ces organismes peuvent être des mammifères, des oiseaux, des invertébrés terrestres (abeilles, vers de terre...), des poissons, des amphibiens ou encore des invertébrés aquatiques (crustacés, organismes des sédiments...).

L'Union Européenne identifie les substances toxiques pour l'environnement aquatique. C'est le cas si cette dernière remplit l'un de ces critères vis-à-vis des organismes aquatiques : (ECHA - European Chemicals Agency 2017)

- La concentration sans effet observable sur le long terme (NOEC) est inférieure à 0,01mg/L.
- La concentration à laquelle 10% des organismes exposés présentent un effet observable (EC10) est inférieure à 0,01mg/L.

Chaque molécule fait preuve d'une alerte à l'échelle européenne en cas de toxicité pour la vie aquatique. (*Informations sur les produits chimiques - Substances enregistrées 2023*)

Ce classement n'existe pas pour les autres organismes non-cibles que l'on peut trouver dans l'environnement bien que de nombreuses molécules de cette étude aient des effets néfastes sur ces autres entités. Nous allons donc rechercher ces différents effets pour chaque molécule antiparasitaire étudiée ici, puis nous étudierons les effets sur les mammifères et l'Homme qui rentrent aussi dans cette classification. Les niveaux de toxicité sont définis dans cette partie grâce à des valeurs seuils exposées dans l'Annexe 1.

1. Analogues des hormones juvéniles

a. Pyriproxyfène

Le pyriproxyfène est classé par l'Union Européenne comme substance très toxique pour la vie aquatique (H400) et très toxique pour la vie aquatique avec des effets sur le long terme (H410). (*Informations sur les produits chimiques - Substances enregistrées 2023*) L'ensemble des données de toxicité du pyriproxyfène pour les organismes non-cibles sera synthétisé dans le Tableau XI.

i. Les mammifères

La toxicité du pyriproxyfène est faible par voie orale chez les mammifères avec une DL50 > 5000mg/kg. (Lewis et al. 2016) Elle sera vue plus en détails dans la partie suivante portant sur les effets néfastes sur la santé humaine.

ii. Les oiseaux

La toxicité du pyriproxyfène est modérée pour les oiseaux après exposition aiguë avec une DL50 supérieure à 1906 mg/kg. (Lewis et al. 2016)

iii. Les invertébrés terrestres

Les vers de terre :

Les vers de terre sont exposés aux molécules lorsque ces dernières se retrouvent et persistent dans le sol. Il sont exposés par la peau majoritairement ou par le tube digestif. (Liu et al. 2019)

La toxicité aiguë du pyriproxifène pour les vers de terre est modérée avec une CL50 supérieure à 500 mg/kg. (Lewis et al. 2016)

Toutefois, une étude publiée en 2019 a montré que la toxicité des métabolites du pyriproxifène dans le sol est bien plus grande que celle du composé parent. Un ordre de toxicité des composés issus du pyriproxifène pour les vers de terre est établi de la façon suivante : D > B > F > C > E > A > I > G, H > PYR (pyriproxifène). Il est donc important de ne pas négliger cette toxicité modérée du pyriproxifène compte tenu de la forte toxicité de ses métabolites dans le sol. (Liu et al. 2019)

Les abeilles :

La toxicité aiguë du pyriproxifène pour les abeilles domestiques (*Apis mellifera*, abeilles à miel) est modérée par contact (DL50 = 74µg/abeille) et faible par voie orale (DL50 >100µg/abeille). (Lewis et al. 2016)

Lors d'exposition des abeilles au pyriproxifène pendant leurs différents stades de développement, il y a une altération de la pigmentation de la cuticule et de la sclérisation. Les larves nourries avec de la nourriture contenant du pyriproxifène présentent des malformations (sur les ailes par exemple) et une émergence plus rapide. Le pyriproxifène affecte également la synthèse, la sécrétion et l'accumulation de vitellogénine (protéine jouant un rôle dans le système immunitaire) chez les jeunes ouvrières. Des perturbations dans le comportement des nourrices peuvent aussi être observées. De manière générale, les abeilles présentent moins de comportement liés à la cohésion sociale de la colonie. (Devillers et al. 2014) La toxicité chronique doit donc prendre en compte le bien-être de la colonie qui d'après ces données peut être affecté sur le long terme avec notamment des abeilles malformées moins performantes, certaines jeunes rejetées (du fait des différences dans la composition de la cuticule) et des comportements sociaux réduits. Tout cela peut altérer le développement de la colonie et son équilibre. (Fourrier et al. 2015)

iv. Les poissons

Chez les poissons, la concentration à partir de laquelle 50% des individus présentent des effets néfastes varie entre EC50 = 0,230mg/L et EC50 = 8,398mg/L. Ces effets sont des effets tératogéniques et neurotoxiques. Il se traduisent par une inhibition du développement des embryons (museau et mâchoires anormaux), des œdèmes péricardiques ou du sac vitellin, une courbure du corps chez les embryons ainsi qu'une absence de gonflement de la vessie natatoire. Chez les adultes, de faibles doses de pyriproxifène entraînent des difficultés à la nage, des pertes d'équilibre et une léthargie. La toxicité aiguë est modérée à élevée avec une concentration létale comprise entre CL50 = 0,020mg/L et CL50 = 0,845mg/L. (Moura, Souza-Santos 2020)

La toxicité chronique du pyriproxifène est également élevée chez les poissons avec une NOEC = 0,0043mg/L. (Lewis et al. 2016)

Des études récentes ont également montré que le pyriproxifène pourrait avoir une activité oestrogénique et potentiellement agir comme un perturbateur endocrinien notamment sur la spermatogénèse. (Staldoni de Oliveira et al. 2021) Il peut également entraîner une modification du niveau de cortisol chez le poisson zèbre ainsi que des troubles cognitifs. (Gusso et al. 2020)

v. Les amphibiens

La toxicité aiguë du pyriproxifène est modérée pour les amphibiens avec une CL50 comprise entre 2,51 et 3,73mg/L sur 48h après exposition de têtards.

La toxicité chronique pour les amphibiens est également modérée (NOEC = 0,1mg/L). A cette concentration les têtards présentent de façon significative des effets sur leur comportement comme

une modification de la distance de nage, de la vitesse de nage et de l'activité globale des têtards. Ces derniers montrent des réponses antioxydantes, des modifications hormonales et une limitation de la fonction cardiaque. (Lajmanovich et al. 2019)

vi. Les autres organismes aquatiques

Les daphnies :

Les daphnies (crustacés millimétriques) sont les organismes aquatiques les plus sensibles au pyriproxyfène. Ce dernier est source d'un risque important pour les daphnies à des concentrations que l'on retrouve dans l'environnement. Il entraîne des effets sur la reproduction et la survie de ces organismes. (Moura, Souza-Santos 2020)

Sur les différentes études réalisées sur les daphnies, la dose létale pour 50% des daphnies sur la période considérée dans l'étude est comprise entre CL50 = 0,00125mg/L et CL50 = 0,0025mg/L pour *Daphnia magna*, soit une toxicité élevée après exposition aiguë. (Moura, Souza-Santos 2020)

De même, la concentration pour laquelle 50% des individus présentent un effet néfaste significatif varie entre EC50 = 0,051µg/L et EC50 = 0,042mg/L, soit une toxicité modérée à élevée. Ces effets néfastes se traduisent par une baisse de la fécondité, une production de descendance mâle uniquement, une inhibition de la prise de nourriture et de la mue par exemple. (Moura, Souza-Santos 2020)

La toxicité chronique est également élevée avec une NOEC comprise entre NOEC = 0,015mg/L et NOEC = 0.00063mg/L. (Moura, Souza-Santos 2020; Lewis et al. 2016)

Les crustacés en général :

Pour les autres crustacés, la dose létale varie entre CL50 = 0,00125mg/L et CL50 = 0,500mg/L, la toxicité aiguë est donc modérée à élevée pour les crustacés. Les effets néfastes sur la fécondité ou la mobilité apparaissent à des concentrations telles que EC50 = 0,00125 – 0,677mg/L ce qui traduit une toxicité modérée à élevée. (Moura, Souza-Santos 2020)

Par exemple chez une espèce de crabes terrestres, le pyriproxyfène stimule le développement précoce des ovaires, ce qui à terme entraîne une modification histologique des ovaires et l'apparition de désordres endocriniens. (Linton et al. 2009)

Les organismes des sédiments :

La toxicité chronique est modérée pour les organismes vivants dans les sédiments (NOEC = 0,01mg/L). La toxicité aiguë est modérée également (EC50 = 2,571mg/L) et impacte l'établissement des larves et leur métamorphose. (Moura, Souza-Santos 2020; Lewis et al. 2016)

Toxicité	Faible	Modérée	Modérée à élevée	Elevée
Organismes non-cibles concernés (voie si indiquée)	Mammifères (PO) Abeilles (PO) [aigu]	Oiseaux Vers de terre Abeilles (contact) [aigu] Amphibiens Organismes des sédiments	Poissons [aigu] Daphnies Crustacés	Poissons [chronique]

Tableau XI : Bilan du degré de toxicité du pyriproxyfène pour les différents organismes non-cibles présents dans l'environnement.

b. S-méthoprène

Les auteurs font rarement la distinction entre le méthoprène et le S-méthoprène et utilisent souvent le terme méthoprène de façon générale. Dans cette partie, nous synthétiserons les données disponibles pour ces deux termes.

Le S-méthoprène est classé par l'Union Européenne comme substance très toxique pour la vie aquatique (H400) et très toxique pour la vie aquatique avec des effets sur le long terme (H410). (*Informations sur les produits chimiques - Substances enregistrées 2023*) L'ensemble des données de toxicité du S-méthoprène pour les organismes non-cibles sera synthétisé dans le Tableau XII.

i. Les mammifères

La toxicité aiguë du S-méthoprène est faible pour les mammifères par voie orale avec une DL50 > 5000mg/kg chez le rat et chez le chien. (Lewis et al. 2016) Elle sera vue plus en détails dans la partie suivante portant sur les effets néfastes pour la santé humaine.

ii. Les oiseaux

La toxicité aiguë du S-méthoprène est faible pour les oiseaux (DL50 > 2250mg/kg). (Lewis et al. 2016) Une étude faite sur les carouges à épaulettes a montré qu'aucun effet significatif sur la reproduction, la croissance et le comportement de recherche de nourriture n'a été entrainé par l'exposition au (S)-méthoprène sur ces oiseaux. (Hanowski et al. 1997)

iii. Les invertébrés terrestres

Les vers de terre :

La toxicité aiguë du (S)-méthoprène est faible pour les vers de terre (CL50 > 1000mg/kg). (Lewis et al. 2016)

Les abeilles :

La toxicité aiguë pour les abeilles domestiques est faible à des concentrations supérieures à 1000µg/abeille. La toxicité chronique est également faible puisque des effets apparaissent à partir de doses importantes (250µg/abeille). On peut alors observer des changements de comportement, des dérèglements hormonaux ou des anomalies de développement chez les abeilles. (Agence de réglementation de la lutte antiparasitaire 2007) Chez les osmies (abeilles sauvages), l'exposition à la substance entraîne un arrêt de la diapause et une modification du comportement de recherche de nourriture. (Tonjes et al. 2018)

iv. Les poissons

Les toxicités aiguë (CL50 = 0,76mg/L) et chronique (NOEC = 0,048mg/L) pour les poissons sont modérées. (Lewis et al. 2016) Cela dépend avant tout de l'espèce de poisson. En effet, la toxicité est faible pour la barbus de rivière et pour le saumon coho, elle est modérée pour le méné tête-de-boule et elle est fortement élevée pour la truite arc en ciel. (Agence de réglementation de la lutte antiparasitaire 2007) Chez les poissons, l'exposition entraîne une altération des gènes et une modification du sex-ratio chez le poisson zèbre avec plus de 60% de mâles produits dans les futures générations. (Tonjes et al. 2018)

v. Les amphibiens

La toxicité chez les amphibiens entraîne l'apparition de difformités chez les grenouilles ainsi qu'une diminution du potentiel de survie des têtards face à la prédation qui voient leur taille diminuer à la concentration de 659µg/L. (Tonjes et al. 2018)

vi. Les invertébrés aquatiques

Les daphnies :

La toxicité aigüe pour les daphnies de l'espèce *Daphnia magna* est très élevée avec une CL50 comprise entre 0,002mg/L et 0,09mg/L. (Agence de réglementation de la lutte antiparasitaire 2007) Chez *Daphnia magna*, la substance entraîne des effets sur la mue et la reproduction. Ces effets sont notamment une réduction de la croissance, une diminution de la fréquence de mue et un retard de la première ponte. (Olmstead, LeBlanc 2001) Le méthoprène entraîne également des modifications significatives du sex-ratio avec une augmentation de la progéniture femelle et une diminution de la progéniture mâle. (Peterson, Kashian, Dodson 2001) Elle est également élevée pour les daphnies de l'espèce *Moina macrocopa* avec une CL50 = 0,51mg/L après 24h d'exposition et une CL50 = 0,34mg/L après 48h d'exposition. Une diminution de la survie, de la fécondité et de la longévité est observée à des concentrations plus faibles (>0,05mg/L). (Agence de réglementation de la lutte antiparasitaire 2007)

Les crustacés en général :

La toxicité est modérée à élevée en particulier pour les crustacés en aigu (CL50 = 0,106mg/L ou CL50 < 0,13mg/L). (Lewis et al. 2016) La toxicité chronique est également élevée pour les crustacés avec des effets sur la survie et la reproduction à très faibles concentrations. (Agence de réglementation de la lutte antiparasitaire 2007) Une étude a montré que l'exposition chronique au méthoprène chez les crabes de vase entraîne une diminution du gain de poids corporel spécialement chez les individus mâles qui se sont révélés plus sensibles à la substance. Ces derniers voient également la durée de la période qui précède la mue augmenter et sont plus sujets à des malformations des membres. (Stueckle, Likens, Foran 2008) Chez les crevettes, l'exposition chronique entraîne également une diminution de la taille de l'organisme et de la fréquence de mue. (Hu et al. 2019) On observe également une perte de fécondité avec des interférences de la substance dans le développement embryonnaire. Chez les homards, l'exposition au méthoprène entraîne des effets importants sur la reproduction avec une mortalité des larves au cours des différents stades de croissance, mais également des modifications dans l'expression des gènes et dans l'hépatopancréas. (Tonjes et al. 2018)

Les autres invertébrés aquatiques :

La toxicité du (S)-méthoprène est modérée en aigu (EC50 = 0,36mg/L) et en chronique (NOEC = 0,051mg/L) pour les invertébrés aquatiques. (Lewis et al. 2016) La toxicité est modérée à élevée pour de nombreux organismes invertébrés aquatiques avec des concentrations léthales CL50 variant entre 0,12mg/L et 0,20mg/L. (Agence de réglementation de la lutte antiparasitaire 2007)

Toxicité	Faible	Modérée	Modérée à élevée	Elevée
Organismes non-cibles concernés (voie si indiquée)	Mammifères (PO) Oiseaux Vers de terre Abeilles [aigu et chronique]	Poissons [aigu et chronique] Invertébrés aquatiques	Crustacés [aigu]	Daphnies Crustacés [chronique]

Tableau XII : Bilan du degré de toxicité du (S)-méthoprène pour les différents organismes non-cibles présents dans l'environnement.

2. Isoxazolines

a. Afoxolaner

L'ensemble des données de toxicité de l'afoxolaner pour les organismes non-cibles sera synthétisé dans le Tableau XIII.

i. Les mammifères

La toxicité aiguë de l'afoxolaner est faible par voie transcutanée (DL50 > 2000mg/kg) et modérée par voie orale (DL50 > 1000mg/kg) pour les mammifères. La toxicité chronique est faible pour les mammifères avec chez la souris une NOEL = 550mg/kg/jour. Toutefois la toxicité chronique sur la reproduction est modérée à élevée avec NOEL = 10mg/kg/jour. (Wells, Collins 2022) Elle sera vue plus en détails dans la partie suivante portant sur les effets néfastes pour la santé humaine.

ii. Les organismes aquatiques

L'afoxolaner est classé par l'Union Européenne comme substance très toxique pour la vie aquatique avec des effets néfastes sur le long terme (H410). (*Informations sur les produits chimiques - Substances enregistrées* 2023) Les données ne sont pas disponibles à ce jour mais nous considérerons que la toxicité de l'afoxolaner est modérée à élevée pour les poissons et les autres organismes aquatiques compte tenu de cette classification.

iii. Les autres organismes non-cibles

Les seules données disponibles portent sur la toxicité pour les insectes cibles. Pour ces différentes espèces d'insectes, l'afoxolaner est 2 à 3 fois plus toxique que le fluralaner. (Wells, Collins 2022) On peut supposer avec ces données que l'afoxolaner est au moins autant voire plus toxique que le fluralaner pour les insectes non-cibles présents dans l'environnement.

Pour les oiseaux et les invertébrés terrestres non-cibles, il n'existe encore aucune donnée. L'afoxolaner a déjà été utilisé par voie orale chez des oiseaux d'ornement à des doses efficaces pour le traitement des poux (2,5mg/kg) sans effets secondaires observés. (Yarto Jaramillo et al. 2019)

Toxicité	Faible	Modérée	Modérée à élevée	Elevée
Organismes non-cibles concernés (voie si indiquée)	Mammifères (contact) [aigu] Mammifères (PO) [chronique]	Mammifères (PO) [aigu]	Poissons [chronique] Autres organismes aquatiques [chronique]	

Tableau XIII : Bilan du degré de toxicité de l'afoxolaner pour les différents organismes non-cibles présents dans l'environnement.

b. Esafoxolaner

Il s'agit du (S)-énantiomère de l'afoxolaner. L'avantage d'utiliser un énantiomère purifié est de pouvoir diminuer les doses lors de l'utilisation en tant qu'insecticide et donc de pouvoir diminuer les éventuels effets secondaires pour les animaux domestiques et les autres organismes. L'esafloxolaner agit avec une spécificité importante pour les insectes et les acariens. (Jacquot et al. 2021) L'ensemble des données de toxicité de l'esafloxolaner pour les organismes non-cibles sera synthétisé dans le Tableau XIV.

Néanmoins on ne peut pas négliger les éventuels effets sur les autres entités vivantes. Les propriétés physico-chimiques n'étant pas tout à fait identiques entre l'afoxolaner et son énantiomère (S), on ne peut donc pas considérer les données de toxicité de l'afoxolaner comme exactes pour l'esafloxolaner.

L'esafloxolaner n'a pas encore été évalué par l'Union Européenne. Cette molécule est disponible sur le marché des antiparasitaires depuis février 2021. (British Veterinary Association 2021) Les données de toxicité de l'esafloxolaner sur les organismes non-cibles sont à ce jour quasi inexistantes. Il n'est donc pas classé. Il est souhaitable que des études pour les différents organismes non-cibles soient réalisées dans les années à venir afin que nous puissions évaluer la toxicité de cette substance pour l'environnement.

i. Les mammifères

Il n'existe pas de site connu de liaison de l'esafloxolaner chez les mammifères qui pourraient entraîner des effets indésirables. On imagine que la toxicité pour les mammifères est donc faible pour cette substance. (Jacquot et al. 2021) Dans une étude publiée en 2021, des doses d'esafloxolaner 23 fois supérieures à celle contenue dans les spécialités du marché (dose de l'étude = 103mg/kg) ont été administrées par voie topique sur des chatons. Aucun effet indésirable n'a été observé sur ces animaux. La toxicité aiguë est donc, si elle existe, obtenue à des doses plus importantes chez les mammifères. (Gupta et al. 2021)

ii. Les autres organismes non-cibles

Absence de données.

Toxicité	Faible	Modérée	Elevée
Organismes non-cibles concernés (voie si indiquée)	Mammifères [aigu] ?		

Tableau XIV : Bilan du degré de toxicité de l'esafloxolaner pour les différents organismes non-cibles présents dans l'environnement.

c. Fluralaner

Le fluralaner est classé par l'Union Européenne comme substance très toxique pour la vie aquatique (H400) et très toxique pour la vie aquatique avec des effets sur le long terme (H410). (*Informations sur les produits chimiques - Substances enregistrées 2023*) L'ensemble des données de toxicité du fluralaner pour les organismes non-cibles sera synthétisé dans le Tableau XV.

i. Les mammifères

La toxicité aigüe du fluralaner est faible pour les mammifères par voie orale (DL50 > 2000mg/kg) et par voie topique (DL50 > 2000mg/kg). (Wells, Collins 2022) Elle sera vue plus en détails dans la partie suivante portant sur les effets néfastes pour la santé humaine.

ii. Les oiseaux

Aucune étude de toxicité pour les oiseaux n'a été réalisée jusqu'à présent. Le fluralaner est utilisé chez les volailles pour le traitement des poux sans effets secondaires sur les oiseaux traités aux concentrations employées (<1,0mg/kg). (Hinkle et al. 2018)

iii. Les invertébrés terrestres

Les abeilles sont les seuls invertébrés non-cibles pour lesquelles des études de toxicité ont été réalisées. La toxicité aigüe du fluralaner par contact ou par voie orale (DL50 = 0,13µg/abeille pour chacune des voies) est élevée pour les abeilles. L'exposition entraîne la crispation du corps des abeilles et le déploiement des ailes suivis par le décès. (Sheng et al. 2019)

iv. Les poissons

La toxicité aigüe du fluralaner est modérée pour les poissons (CL50 = 2,0mg/L) comme la carpe commune par exemple. (MSD Animal Health 2015) Toutefois le fluralaner, après exposition, est rapidement accumulé dans le corps des poissons. Ce niveau d'adsorption est plus rapide que l'élimination métabolique, pouvant amener à une plus forte toxicité après accumulation dans le poisson. Il serait donc intéressant de connaître les effets de l'exposition chronique au fluralaner sur les poissons. (Jia et al. 2018) Ces données ne sont pas encore disponibles mais l'ECHA a bien classé le fluralaner comme très toxique pour la vie aquatique sur le long terme en attendant plus d'études.

v. Les invertébrés aquatiques

La toxicité du fluralaner a été évaluée seulement pour les daphnies. Elle est élevée en aigu (EC50 < 0,01mg/L) (MSD Animal Health 2015) et modérée en chronique avec NOEC = 0,047mg/L (> 0,01mg/L). (Wells, Collins 2022)

Toxicité	Faible	Modérée	Elevée
Organismes non-cibles concernés (voie si indiquée)	Mammifères (PO / contact)	Daphnies [chronique] Poissons [aigu]	Daphnies [aigu] Abeilles (PO / contact)

Tableau XV : Bilan du degré de toxicité du fluralaner pour les différents organismes non-cibles présents dans l'environnement.

d. Lotilaner

Le lotilaner n'a pas encore été évalué par l'Union Européenne. Sa commercialisation en Europe a commencé en 2017, c'est une molécule relativement récente, il n'est donc pas encore classé. (British Veterinary Association 2017) L'ensemble des données de toxicité du lotilaner pour les organismes non-cibles sera synthétisé dans le Tableau XVI.

i. Les mammifères

La toxicité aigüe du lotilaner est faible pour les mammifères par voie orale (DL50 > 2000mg/kg). (Lewis et al. 2016) Elle sera vue plus en détails dans la partie suivante portant sur les effets néfastes pour la santé humaine.

ii. Les oiseaux, les invertébrés terrestres et les poissons

Aucune étude de toxicité sur ces organismes non-cibles n'a encore été publiée à ce jour.

iii. Les amphibiens

Le lotilaner a été utilisé par voie orale chez des crapauds mésoaméricain de l'espèce *Rhinella horribilis* pour le traitement de l'infestation par les tiques à la dose de 20mg/kg. Aucun effet indésirable n'a été observé chez les animaux traités. (Fuatos Gámez et al. 2022) On peut déjà supposer que la toxicité aigüe chez les amphibiens n'est pas élevée au moins chez le crapaud américain.

iv. Les invertébrés aquatiques

Le lotilaner a été démontré comme efficace contre des parasites du saumon qui se révèlent appartenir aux crustacés. Les valeurs d'efficacité s'avèrent même trois fois plus faibles que celles du fipronil qui nous le verrons dans les parties suivantes est toxique pour les crustacés. Il faut donc attendre des études supplémentaires sur l'utilisation du lotilaner sans risque pour les poissons ou les autres crustacés pour en évaluer la toxicité. (Rufener et al. 2017)

Toxicité	Faible	Modérée	Elevée
Organismes non-cibles concernés (voie si indiquée)	Mammifères (PO)		

Tableau XVI : Bilan du degré de toxicité du lotilaner pour les différents organismes non-cibles présents dans l'environnement.

e. Sarolaner

Le sarolaner est classé par l'Union Européenne comme substance très toxique pour la vie aquatique (H400) et très toxique pour la vie aquatique avec des effets sur le long terme (H410). (Informations sur les produits chimiques - Substances enregistrées 2023) L'ensemble des données de toxicité du sarolaner pour les organismes non-cibles sera synthétisé dans le Tableau XVII.

i. Les mammifères

La toxicité aiguë du sarolaner par voie orale est modérée pour les mammifères (DL50 > 550mg/kg). (*Informations sur les produits chimiques - Substances enregistrées 2023*) Elle sera vue plus en détails dans la partie suivante portant sur les effets néfastes pour la santé humaine.

ii. Les oiseaux

Aucune donnée n'est disponible à ce jour sur la toxicité du sarolaner pour les oiseaux.

iii. Les invertébrés terrestres

Les vers de terre :

Une étude a été réalisée dans laquelle des vers de terre ont été exposés à des fèces de lapin traités au sarolaner. Aucun effet secondaire n'a été observé sur la croissance de la population et sur le comportement des vers. De même, l'application directe de sarolaner dans la terre au contact des vers de terre n'a pas entraîné l'apparition d'effets indésirables pour 120mg de sarolaner dans le milieu. (Romero et al. 2021) On peut supposer en attendant plus d'études que la toxicité du sarolaner pour les vers de terre est peu élevée.

iv. Les poissons

La toxicité aiguë du sarolaner pour les poissons est modérée (CL50 > 0,54mg/L) d'après les données du fabricant. (Lewis et al. 2016; ZOETIS 2016)

v. Les invertébrés aquatiques

La toxicité aiguë du sarolaner pour les daphnies est modérée (EC50 = 0,27 mg/L) d'après les données du fabricant. (Lewis et al. 2016; ZOETIS 2016)

Toxicité	Faible	Modérée	Elevée
Organismes non-cibles concernés (voie si indiquée)		Mammifères (PO) [aigu] Poissons [aigu] Daphnies [aigu]	

Tableau XVII : Bilan du degré de toxicité du sarolaner pour les différents organismes non-cibles présents dans l'environnement.

3. Lactones macrocycliques

a. Eprinomectine

L'éprinomectine est classée par l'Union Européenne comme substance très toxique pour la vie aquatique (H400) et très toxique pour la vie aquatique avec des effets sur le long terme (H410). (*Informations sur les produits chimiques - Substances enregistrées 2023*) L'ensemble des données de toxicité de l'éprinomectine pour les organismes non-cibles sera synthétisé dans le Tableau XVIII.

i. Les mammifères

La toxicité aiguë de l'éprinomectine par voie orale chez les mammifères est élevée (DL50 = 35mg/kg). (Lewis et al. 2016) Elle sera vue plus en détails dans la partie suivante portant sur les effets néfastes pour la santé humaine.

ii. Les oiseaux

D'après des études réalisées chez des cailles et chez le canard col-vert, La toxicité aiguë de l'éprinomectine est modérée à élevée chez les oiseaux (DL50 = 24 – 272mg/kg). La toxicité chronique est également modérée à élevée chez ces espèces (NOEC < 62,5mg/kg pour les cailles et NOEC < 7,8mg/kg pour les canards). L'éprinomectine a entraîné chez les canards une faiblesse des membres inférieurs et une perte de coordination. (Lumaret et al. 2012; USDA - Agricultural Marketing Service 2009)

Lors d'administration sur plusieurs jours via l'alimentation, la toxicité aiguë est modérée (DL50 = 447 – 1813mg/kg) et la toxicité chronique est faible à modérée (NOEC = 1000mg/kg pour les cailles et NOEC < 100mg/kg pour les canards). Le régime à base d'éprinomectine a entraîné chez les oiseaux une faiblesse des membres, une réduction des réactions aux stimuli extérieurs, une perte de coordination et une léthargie. (Lumaret et al. 2012; USDA - Agricultural Marketing Service 2009)

iii. Les invertébrés terrestres

Les vers de terre :

La toxicité aiguë de l'éprinomectine est modérée pour les vers de terre (CL50 = 90,8mg/kg). (Lumaret et al. 2012) La toxicité chronique pour ces invertébrés est faible à modérée (NOEC = 56 – 295mg/kg). (Lewis et al. 2016) (Lumaret et al. 2012)

Les abeilles :

Absence de données sur l'effet de l'éprinomectine sur les abeilles.

Les insectes du sol :

Une étude a été réalisée sur des collemboles de l'espèce *Folsomia candida* et a montré que la toxicité de l'éprinomectine pour ces insectes du sol affecte la survie, la reproduction et le comportement des collemboles. Ces effets sont observés à des concentrations variables en fonction des caractéristiques physico-chimiques du sol (EC50 = 0,5mg/kg – 8mg/kg). La mort des collemboles est observée à partir d'une concentration en éprinomectine de 8mg/kg de sol sec. (Serafini, Soares, et al. 2019)

iv. Les poissons

La toxicité aiguë de l'éprinomectine est modérée pour les poissons (CL50 = 0,37 - 1,2mg/L). La toxicité chronique est également modérée (NOEC = 0,14 - 0,37mg/L). (Lumaret et al. 2012) L'éprinomectine entraîne des altérations dans le comportement des poissons avec notamment plus de déplacements et plus de temps passé à la surface. Elle peut également causer des dommages cérébraux chez les poissons. (Serafini, de Freitas Souza, Baldissera, Baldisserotto, Segat, et al. 2019)

Une étude réalisée à l'échelle moléculaire a montré que l'exposition des poissons à l'éprinomectine entraîne des processus inflammatoires dans de nombreux organes comme le foie, le cerveau et les branchies à des concentrations très faibles, bien inférieures aux concentrations limites

obtenues dans les études macroscopiques (0,0018mg/L). (Serafini et al. 2020) L'éprinomectine entraîne également un stress oxydatif hépatique chez les poissons exposés à des concentrations très faibles (0,001 – 0,004mg/L). (Serafini, de Freitas Souza, Baldissera, Baldisserotto, Picoli, et al. 2019)

v. Les amphibiens

Aucune donnée n'est disponible à ce jour sur la toxicité de l'éprinomectine sur les amphibiens.

vi. Les invertébrés aquatiques

Les daphnies :

La toxicité aiguë de l'éprinomectine pour les daphnies est élevée (EC50 = 0,45µg/L). (Lewis et al. 2016) La toxicité chronique est également élevée pour les daphnies (NOEC = 0,028µg/L) avec des effets sur la reproduction. (EMA 2018b)

Les organismes des sédiments :

La toxicité de l'éprinomectine pour les organismes des sédiments est élevée (NOEC = 0,34µg/kg). (EMA 2018b)

Toxicité	Faible à modérée	Modérée	Modérée à élevée	Elevée
Organismes non-cibles concernés (voie si indiquée)	Vers de terre [chronique]	Vers de terre [aigu] Poissons [aigu / chronique]	Oiseaux (PO) [aigu / chronique]	Mammifères (PO) [aigu] Daphnies [aigu / chronique] Organismes des sédiments

Tableau XVIII : Bilan du degré de toxicité de l'éprinomectine pour les différents organismes non-cibles présents dans l'environnement.

b. Moxidectine

La moxidectine est classée par l'Union Européenne comme substance très toxique pour la vie aquatique (H400) et très toxique pour la vie aquatique avec des effets sur le long terme (H410). (*Informations sur les produits chimiques - Substances enregistrées 2023*) L'ensemble des données de toxicité de la moxidectine pour les organismes non-cibles sera synthétisé dans le Tableau XIX.

i. Les mammifères

La toxicité aiguë de la moxidectine est modérée chez les mammifères (DL50 >106mg/kg). (*Informations sur les produits chimiques - Substances enregistrées 2023*) Elle sera vue plus en détails dans la partie suivante portant sur les effets néfastes pour la santé humaine.

ii. Les oiseaux

La toxicité aiguë de la moxidectine est modérée chez les oiseaux (DL50 = 278 - 365mg/kg). (Lumaret et al. 2012; FDA Center for Veterinary Medicine 1997)

iii. Les invertébrés terrestres

Les vers de terre :

La toxicité de la moxidectine est modérée pour les vers de terre (CL50 = 37,2mg/kg). (Lumaret et al. 2012; FDA Center for Veterinary Medicine 1997)

Les pollinisateurs :

Aucune donnée n'est disponible à ce jour sur la toxicité de la moxidectine pour les abeilles. Une étude a montré que chez des abeilles sauvages, la concentration de moxidectine retrouvée dans les larves non viables dans les nids était 4 fois plus élevée que celle retrouvée dans les larves viables. Des études supplémentaires sont nécessaires pour évaluer si la viabilité des larves est due à une éventuelle toxicité de cette substance. (Peterson et al. 2021)

Une étude a été publiée pour un papillon de l'espèce *Vanessa cardui*. Elle a montré que la toxicité aiguë de la moxidectine pour cette espèce est très élevée avec une CL50 = 0,0021mg/kg. Lors d'exposition chronique, les papillons ont présenté une réduction de la taille de la partie céphalique des larves, des retards de nymphose et d'éclosion. (Peterson, Shaw, Smith 2019)

iv. Les poissons

La toxicité de la moxidectine est élevée en aigu (CL50 = 0,16 – 0,6µg/L) et en chronique (NOEC < 0,15µg/L) pour les poissons. (Lewis et al. 2016; Lumaret et al. 2012; FDA Center for Veterinary Medicine 1997)

La toxicité chez le poisson zèbre est observée à partir de EC50 = 0,021mg/L et se traduit par une diminution du taux d'éclosion des embryons après 96h d'exposition. La moxidectine s'est fortement accumulée dans les embryons (concentrations 4 fois supérieures à celles du milieu) en majorité au niveau de la tête et des yeux. Cette accumulation est un facteur à prendre en compte dans l'évaluation de la toxicité chronique de la substance qui peut s'avérer bien plus importante de par ce phénomène. Elle a également entraîné des désordres métaboliques et de l'activité de certaines enzymes. La mortalité chez cette espèce est observée avec une CL50 >20mg/L, ce qui décrit une toxicité modérée en aigu. (Muniz et al. 2021)

v. Les amphibiens

Aucune étude n'a été réalisée à ce jour sur la toxicité de la moxidectine sur les amphibiens. Des grenouilles ont été traitées avec de la moxidectine à la dose de 0,4mg/kg sans observation d'effet secondaire. Si la toxicité pour les amphibiens existe, on peut supposer qu'elle a lieu à une dose plus importante donc qu'elle est au maximum considérée comme modérée. (Shaw et al. 2011)

vi. Les invertébrés aquatiques

Les daphnies :

La toxicité aiguë de la moxidectine pour les daphnies est élevée (EC50 = 0,03µg/L et NOEC = 0,01µg/L). (Lumaret et al. 2012; FDA Center for Veterinary Medicine 1997)

Les crustacés :

Une étude sur l'effet de la présence de la moxidectine dans les sédiments sur le crustacé *Hyalella curvispina* a montré qu'une concentration de 0,25µg/kg de sédiments entraîne la mort des crustacés en 7 jours. (Muniz et al. 2023)

Les autres organismes aquatiques :

Une étude sur l'effet de la présence de la moxidectine dans les sédiments sur le mollusque gastéropode *Pomacea canaliculata* a montré qu'une concentration de 0,25µg/kg de sédiments pendant 17 jours d'exposition entraîne une diminution de la survie des gastéropodes. La toxicité de la moxidectine serait donc élevée pour les organismes des sédiments. (Muniz et al. 2023)

Toxicité	Modérée	Modérée à élevée	Elevée
Organismes non-cibles concernés (voie si indiquée)	Mammifères [aigu] Oiseaux [aigu] Vers de terre	Poissons [aigu]	Poissons [chronique] Pollinisateurs [aigu] ? Daphnies [aigu] Organismes des sédiments

Tableau XIX : Bilan du degré de toxicité de la moxidectine pour les différents organismes non-cibles présents dans l'environnement.

c. Sélamectine

La sélamectine est classée par l'Union Européenne comme substance très toxique pour la vie aquatique (H400) et très toxique pour la vie aquatique avec des effets sur le long terme et pouvant être nocive sur le long terme (H410/H413). (*Informations sur les produits chimiques - Substances enregistrées* 2023) L'ensemble des données de toxicité de la sélamectine pour les organismes non-cibles sera synthétisé dans le Tableau XX.

i. Les mammifères

La toxicité aiguë de la sélamectine est modérée pour les mammifères par voie orale DL50 >1600mg/kg. (Wells, Collins 2022) Elle sera vue plus en détails dans la partie suivante portant sur les effets néfastes pour la santé humaine.

ii. Les oiseaux

La sélamectine a été utilisée par voie topique pour traiter des pintades casquées à la dose de 20mg/kg et des aigles royaux à la dose de 23mg/kg sans observation d'effet secondaire. (Wells, Collins 2022; Hahn et al. 2014; Sadar et al. 2015) Aucune étude de toxicité n'a été à ce jour réalisée sur des oiseaux, cela ne nous permet donc pas de conclure sur la toxicité de la sélamectine pour les oiseaux.

iii. Les invertébrés terrestres

A ce jour aucune étude n'est disponible sur la toxicité de la sélamectine pour les invertébrés terrestres comme les vers de terre et les pollinisateurs.

iv. Les poissons

La toxicité aiguë de la sélamectine est modérée pour les poissons CL50 = 0,266mg/L. (ZOETIS 2015) Les données sont rares sur la toxicité pour les poissons avec une valeur de CL50 disponible uniquement pour la truite arc-en-ciel malgré la classification par l'Union Européenne.

v. Les amphibiens

Aucune étude de toxicité de la sélamectine n'a été réalisée à ce jour pour les amphibiens. La substance a été utilisée chez des crapauds à la dose de 6mg/kg sans observation d'effets secondaires sur l'histologie d'organes variés (poumon, foie, rein et peau). (D'Agostino et al. 2007; Wells, Collins 2022) On peut donc supposer que si la toxicité de la sélamectine existe pour les amphibiens, elle a lieu à des concentrations plus élevée et que donc la toxicité aigüe est au maximum modérée.

vi. Les invertébrés aquatiques

Les daphnies :

La toxicité aigüe est élevée pour les daphnies en conditions statiques avec une EC50 = 0,026µg/L et NOEC = 0,0071µg/L. En présence de sédiments, la toxicité aigüe est environ 10 fois plus faible mais toujours élevée avec une EC50 = 0,24µg/L et NOEC = 0,073µg/L. (Wells, Collins 2022; Lumaret et al. 2012)

Les crustacés :

La toxicité aigüe est élevée pour les crustacés avec une CL50 = 0,028µg/L. (Lumaret et al. 2012)

Toxicité	Faible	Modérée	Elevée
Organismes non-cibles concernés (voie si indiquée)	Amphibiens ?	Mammifères [aigu] Amphibiens ? Poissons [aigu]	Daphnies [aigu] Crustacés [aigu]

Tableau XX : Bilan du degré de toxicité de la sélamectine pour les différents organismes non-cibles présents dans l'environnement.

4. Néonicotinoïdes

a. Dinotéfurane

Le dinotéfurane est classé par l'Union Européenne comme substance très toxique pour la vie aquatique (H400) et très toxique pour la vie aquatique avec des effets sur le long terme (H410). (*Informations sur les produits chimiques - Substances enregistrées* 2023) L'ensemble des données de toxicité du dinotéfurane pour les organismes non-cibles sera synthétisé dans le Tableau XXI.

i. Les mammifères

La toxicité aigüe du dinotéfurane est faible par voie orale pour les mammifères (DL50 > 2000mg/kg). (Lewis et al. 2016) Elle sera vue plus en détails dans la partie suivante portant sur les effets néfastes pour la santé humaine.

ii. Les oiseaux

La toxicité aigüe du dinotéfurane est faible pour les oiseaux (DL50 >2000mg/kg pour la caille du Japon). (Lewis et al. 2016) Aucune étude supplémentaire n'a été réalisée à ce jour sur la toxicité pour les oiseaux sauvages.

iii. Les invertébrés terrestres

Les vers de terre :

La toxicité aiguë du dinotéfurane pour les vers de terre est élevée (CL50 = 4,9mg/kg) et en particulier la toxicité de ses métabolites dans le sol. Ils entraînent, comme le dinotéfurane, un stress oxydatif chez les vers avec des dommages moléculaires et une expression anormale de certains gènes. (Liu et al. 2017; 2018)

La toxicité chronique est modérée (NOEC > 0,15mg/kg) pour les vers de terre sur des paramètres de reproduction comme la production et le poids des cocons, le nombre de juvéniles et le poids des adultes. (Ge et al. 2018)

Les abeilles :

La toxicité aiguë du dinotéfurane par contact pour les abeilles mellifères (*Apis mellifera*) est élevée (DL50 = 0,023 – 0,061µg/abeille). Elle l'est également en aigu par voie orale (DL50 = 0,0076 – 0,023µg/abeille). (Hatfield et al. 2021) Elle est très élevée également pour une autre espèce d'abeille à miel du Japon, *Apis cerana japonica* avec une CL50 = 0,0014µg/abeille. Cette espèce est généralement plus sensible aux pesticides que nos abeilles à miel européennes, comme les espèces sauvages. (Pisa et al. 2017; Hatfield et al. 2021)

Une étude a montré que l'exposition au dinotéfurane des abeilles adultes pendant 24h entraîne des changements de comportement des individus qui se déplacent moins et se toilettent plus. (Pisa et al. 2017) Le dinotéfurane entraîne également une baisse de la production de couvain, de la prise et de la recherche de nourriture, de la formation de nouvelles reines, de l'essaimage et de la thermorégulation. (Hatfield et al. 2021)

iv. Les poissons

La toxicité aiguë du dinotéfurane est faible (CL50 >100mg/L pour la truite arc-en-ciel) à modérée (CL50 = 44,67mg/L pour le poisson zèbre) chez les poissons. (Ran et al. 2021; ECHA 2014) Une étude réalisée sur le poisson zèbre a montré que le dinotéfurane entraîne un stress oxydatif chez le poisson à l'origine de perturbations à l'échelle moléculaire. L'énantiomère (R) est plus toxique que le (S) et entraîne des changements de comportement chez le poisson avec une nage plus lente, une perte d'équilibre et des flexions de la queue par exemple. (Ran et al. 2021)

La toxicité chronique du dinotéfurane pour les poissons est modérée et entraîne un stress oxydatif, une altération de l'expression de certains gènes et des dommages tissulaires du foie chez les jeunes poissons exposés sur le long terme. (Tian et al. 2020) L'énantiomère (R) est également plus toxique lors d'exposition chronique où il entraîne une diminution du poids et de la longueur du corps des poissons et donc un retard de croissance. La capacité d'évitement de la prédation au cours des premiers stades de vie peut également être affectée par l'exposition. (Ran et al. 2021)

v. Les amphibiens

La toxicité aiguë du dinotéfurane est faible pour les amphibiens avec une CL50 >100mg/L sans observation d'effets néfastes sur la croissance des têtards. (Saka, Tada 2021)

vi. Les invertébrés aquatiques

Les daphnies :

La toxicité du dinotéfurane est faible en aigu (EC50 > 968,3mg/L) et en chronique (NOEC = 95,3mg/L) pour les daphnies. (Lewis et al. 2016; Mineau, Palmer 2013; ECHA 2014)

Les crustacés :

La toxicité aiguë du dinotéfurane est modérée à élevée pour les crustacés : en moyenne CL50 = 37,8mg/L et pour certaines espèces les valeurs peuvent être basses (CL50 = 0,058 - 0,79mg/L). (Mineau, Palmer 2013; Raby, Nowierski, et al. 2018)

Une étude faite sur le crustacé *Hyalella azteca* a montré que l'exposition chronique au dinotéfurane entraîne chez les individus une diminution du taux de survie et de la croissance à des faibles concentrations (EC50 = 0,3µg/L). (Bartlett et al. 2019) La toxicité chronique du dinotéfurane chez les crustacés est donc supposée élevée.

Les autres organismes aquatiques :

La toxicité aiguë du dinotéfurane est modérée à élevée pour les organismes vivants dans les sédiments (CL50 = 0,024 – 2,4mg/L et NOEC = 0,25µg/L). (Lewis et al. 2016; ECHA 2014; Raby, Nowierski, et al. 2018)

La toxicité aiguë du dinotéfurane est modérée à élevée pour les insectes aquatiques (dont le milieu de vie implique un contact direct avec l'eau) avec EC50 = 0,006 – 5,2mg/L pour différentes espèces d'insectes (en moyenne EC50 = 0,23mg/L) (Morrisey et al. 2015; Raby, Nowierski, et al. 2018; Raby, Zhao, et al. 2018) La toxicité chronique du dinotéfurane entraîne, chez les insectes aquatiques, une baisse de la survie, de la croissance, un retard à l'émergence et une diminution de la production et de la masse d'œufs. (Raby, Zhao, et al. 2018)

Toxicité	Faible	Faible à modérée	Modérée	Modérée à élevée	Elevée
Organismes non-cibles concernés (voie si indiquée)	Mammifères [aigu] (PO) Oiseaux [aigu] Amphibiens [aigu] Daphnies [aigu / chronique]	Poissons [aigu]	Vers de terre [chronique] Poissons [chronique]	Crustacés [aigu] Organismes des sédiments [aigu] Insectes aquatiques [aigu]	Vers de terre [aigu] Crustacés [chronique] ? Abeilles [aigu] (PO / contact)

Tableau XXI : Bilan du degré de toxicité du dinotéfurane pour les différents organismes non-cibles présents dans l'environnement.

b. Imidaclopride

L'imidaclopride est classé par l'Union Européenne comme substance très toxique pour la vie aquatique (H400) et très toxique pour la vie aquatique avec des effets sur le long terme (H410). (Informations sur les produits chimiques - Substances enregistrées 2023) L'ensemble des données de toxicité de l'imidaclopride pour les organismes non-cibles sera synthétisé dans le Tableau XXII.

i. Les mammifères

La toxicité aiguë par voie orale est modérée pour les mammifères (DL50 = 131mg/kg). Elle est élevée lors d'administration régulière dans la nourriture (NOEL > 13mg/kg). La toxicité chronique est également modérée pour les mammifères (NOAEL > 50mg/kg/j). (Lewis et al. 2016) Elle sera vue plus en détails dans la partie suivante portant sur les effets néfastes pour la santé humaine.

ii. Les oiseaux

La toxicité aiguë de l'imidaclopride est modérée à élevée pour les oiseaux (DL50 = 13,9 – 283mg/kg). (Wells, Collins 2022; Gibbons, Morrissey, Mineau 2014) L'imidaclopride peut être à l'origine de problèmes de comportement, à des doses bien inférieures aux doses létales, comme une désorientation des oiseaux chez le bruant à couronne blanche après 72h d'exposition à la dose de 4,1mg/kg. (Wells, Collins 2022) Mais également des problèmes de coordination et une incapacité à voler chez les moineaux à la dose de 6mg/kg. (Gibbons, Morrissey, Mineau 2014) L'exposition peut également entraîner une perte d'orientation chez les oiseaux migrateurs qui présentent également une perte de poids et de masse grasseuse rapide après exposition aiguë. (Eng, Stutchbury, Morrissey 2017)

La toxicité chronique de l'imidaclopride est élevée pour les oiseaux (NOEL = 9,3mg/kg/j). (Lewis et al. 2016) Chez les perdrix rouges par exemple, l'exposition par voie orale a montré des effets sublétaux sur la reproduction avec une diminution du nombre d'œufs pondus, un retard de ponte et une altération des caractères sexuels secondaires. (Pisa et al. 2017) Une perturbation de l'axe hypothalamo-hypophysaire et de la production d'hormones sexuelles est également à l'origine d'effets reprotoxiques. (Pandey, Tsutsui, Mohanty 2017) L'imidaclopride entraîne également chez les oiseaux une diminution de la fertilité et une baisse de la survie des oisillons de manière générale. (Gibbons, Morrissey, Mineau 2014) Il a aussi montré des effets cytotoxiques et immunotoxiques avec une baisse des défenses immunitaires de la descendance. L'exposition des embryons d'oiseaux pendant le développement entraîne des malformations cardiaques, du système nerveux et d'autres organes. Il entraîne également des retards de croissance et une diminution de la prise de poids en lien avec une diminution de la prise de nourriture. (Pisa et al. 2017) Des effets cytotoxiques sont également observés chez des adultes exposés avec l'apparition d'un stress oxydatif et de dommages au niveau du foie et du système nerveux. (Abu Zeid et al. 2019)

iii. Les invertébrés terrestres

Les vers de terre :

La toxicité aiguë de l'imidaclopride est modérée à élevée pour les vers de terre (CL50 = 2,26 – 10,7mg/kg), de même que la toxicité chronique (NOEC > 0,18mg/kg). (Wang et al. 2015; Ge et al. 2018; Wang et al. 2019)

L'exposition à des concentrations sublétales (2,0mg/kg) entraîne des effets importants sur la reproduction avec une diminution de la fécondité de 84%, mais aussi une baisse de la production et du poids des cocons, ainsi que du nombre de juvéniles et du poids des adultes (Wang et al. 2015; Ge et al. 2018) L'exposition entraîne des anomalies spermatiques. (Wang et al. 2019) Elle entraîne également des effets cytotoxiques avec des perturbations des cellules de l'épiderme et de l'intestin en inhibant l'activité des cellulases. (Wang et al. 2015) Des effets cytotoxiques peuvent également résulter d'un stress oxydatif entraîné par l'exposition. L'exposition chronique a également des effets génotoxiques et modifie l'expression de différents gènes chez les vers. (Wang et al. 2019)

L'imidaclopride est neurotoxique chez les vers de terre en entraînant des effets cytotoxiques pour les neurones. (Huslysty et al. 2021)

Les abeilles :

La toxicité de l'imidaclopride est élevée pour les abeilles à miel par contact (DL50 = 0,081µg/abeille) et par voie orale (DL50 = 0,0037µg/abeille). (Lewis et al. 2016)

A l'échelle de l'individu, l'exposition à l'imidaclopride entraîne une diminution de la recherche de nourriture, du nombre de fleurs visitées et du pourcentage de retour à la ruche pour une butineuse. Le temps de retour à la ruche est également augmenté. (Pisa et al. 2017; Zhang et al. 2022) La mémoire à long terme et la mémoire olfactive sont aussi modifiées (altérations de l'apprentissage), de même que le comportement d'échappement aux prédateurs. L'imidaclopride a également un effet immunotoxique en diminuant l'activité des gènes liés à l'immunité. (Pisa et al. 2017; Zhang et al. 2022) L'exposition entraîne une modification de l'expression de gènes impliqués dans la détoxification (stress oxydatif) et l'utilisation des sens. (Zhang et al. 2022) La reproduction des abeilles est également altérée avec une baisse de la viabilité du sperme, une diminution du nombre d'œufs pondus, une diminution de l'activité des reines et une baisse des comportements de soins au sein de la ruche. (Pisa et al. 2017) On constate également une atteinte du système digestif des individus exposés avec des modifications histopathologiques au niveau de l'intestin entraînant un taux important de morts cellulaires qui peuvent affecter la digestion et la physiologie de l'abeille. (Carneiro et al. 2022)

Les larves peuvent être exposées indirectement et subir un effet neurotoxique de l'imidaclopride entraînant des anomalies de développement au niveau du système nerveux dans les régions qui gèrent l'olfaction et la vision une fois adulte. (Pisa et al. 2017)

A l'échelle de la colonie, l'exposition à l'imidaclopride affecte le rendement en miel du fait des effets vus précédemment et de la diminution du nombre d'abeilles constituant la colonie en lien avec les effets sur la reproduction. Des études ont également montré un lien entre l'exposition à l'imidaclopride et la mortalité des colonies sur le terrain mais également la plus forte contamination par le parasite *Varroa* et une baisse de la survie pendant l'hiver. (Pisa et al. 2017) L'exposition rend l'abeille plus sensible à d'autres facteurs extérieurs comme des virus responsables d'une mortalité importante. (Diao et al. 2018) Les performances de la danse frétillante sont également diminuées et donc on constate une altération de la communication entre individus. (Zhang et al. 2022)

La toxicité aiguë de l'imidaclopride est élevée par contact (DL50 = 0,218µg/abeille) et par voie orale (DL50 = 0,038µg/abeille) chez les bourdons. (Lewis et al. 2016)

A l'échelle de l'individu, l'exposition entraîne une baisse de l'immunité chez les bourdons exposés, mais également une baisse de la quantité de pollen collectée et une baisse de la fréquence de collection. (Pisa et al. 2017) Elle entraîne une altération de l'apprentissage et de l'activité locomotrice des bourdons qui récoltent, stockent, et consomment moins de nourriture. (Paus-Knudsen et al. 2023) L'exposition des larves du couvain entraîne des anomalies de développement du système nerveux (taille du cerveau plus petite) et une altération de l'apprentissage et des performances olfactives à l'âge adulte. (Smith et al. 2020)

A l'échelle de la colonie, lors d'exposition à long terme, l'imidaclopride entraîne une augmentation de la mortalité des reines et une baisse du gain de poids des individus de la colonie. (Pisa et al. 2017) On constate une croissance de la colonie diminuée, une baisse de la consommation de nourriture et de la production d'ouvrières. La reine passe plus de temps inactive et le soin apporté par cette dernière au couvain est diminué ce qui entraîne des effets sur le développement des larves. (Chole et al. 2022)

La toxicité aiguë de l'imidaclopride est modérée à élevée chez les autres espèces d'abeilles sauvages (DL50 = 0,031 – 24,5µg/abeille). (Lewis et al. 2016) L'exposition est neurotoxique et entraîne une altération de la mémoire et de l'apprentissage chez les individus exposés. (Aguiar et al. 2023) Elle est également cytotoxique, entraîne des modifications morphologiques des cellules et perturbe le métabolisme et le stockage des lipides chez les abeilles sauvages. (Conceição de Assis et al. 2022)

L'exposition chronique des abeilles sauvages entraîne une diminution de la reproduction et diminue les performances individuelles, ce qui peut entraîner une réduction de la population à grande échelle. Une exposition ponctuelle peut avoir des effets persistants sur la survie et la croissance au fil des générations. (Stuligross, Williams 2021)

Les insectes du sol :

La toxicité de l'imidaclopride est élevée pour les collemboles (CL50 = 0,44mg/kg) et cette toxicité s'étend à travers les générations lors d'exposition chronique via le sol (persistance de l'imidaclopride importante). (Pisa et al. 2017)

iv. Les poissons

La toxicité de l'imidaclopride est faible à modérée en aigu (CL50 = 1,2mg/L – 550mg/L) (Pisa et al. 2017) et modérée en chronique (NOEC = 9,02mg/L) pour les poissons. (Lewis et al. 2016)

A l'échelle macroscopique, l'imidaclopride a des effets sur le comportement en entraînant une baisse de l'activité de nage chez les larves et une baisse de l'exploration du milieu par les jeunes et les adultes. On constate également une réduction du poids du corps. (Gibbons, Morrissey, Mineau 2014; Pisa et al. 2017) Il entraîne chez les poissons des signes de détresse comme de l'agressivité, de l'agitation, des pertes d'équilibre et une recherche d'air à la surface. (Abdel Rahman et al. 2023)

A l'échelle microscopique, l'exposition entraîne des effets cytotoxiques avec un stress oxydatif des cellules. En effet, l'imidaclopride entraîne une réduction de l'expression de certains gènes codant pour des antioxydants. (Abdel Rahman et al. 2023; Pisa et al. 2017)

Des modifications histopathologiques du foie et du cerveau sont observées. Au niveau de ce dernier, des dommages sont causés au niveau des neurones avec une vacuolisation, voire une perte complète du neurone. (Abdel Rahman et al. 2023; Pisa et al. 2017) On retrouve également des modifications histologiques et de l'inflammation au niveau des intestins avec une perturbation de la flore intestinale. (Luo, Wang, Jin 2021) Les branchies et les muscles sont le siège d'altérations histopathologiques lors d'exposition. (El-Garawani et al. 2022)

Des modifications hématologiques sont également constatées (diminution des lignées sanguines, anémies), mais aussi des effets génotoxiques (dommages de l'ADN, micronucléus) à faible concentration (0,060mg/L). (Pisa et al. 2017; El-Garawani et al. 2022; Abdel Rahman et al. 2023)

On observe de même des effets immunotoxiques avec des jeunes poissons stressés plus sujets aux infestations par les ectoparasites. (Gibbons, Morrissey, Mineau 2014) Le cortisol, indicateur de stress, est augmenté chez les poissons exposés et certains gènes impliqués dans la réponse immunitaire voient leur expression diminuer. (Abdel Rahman et al. 2023)

La croissance, le développement et la reproduction sont également affectés. Les effets sur la reproduction se traduisent par une réduction du taux d'éclosion des œufs et des altérations histopathologiques des organes reproducteurs. Chez le mâle, on retrouve une atteinte testiculaire (cellules de Leydig, tubes séminifères) et chez la femelle on observe une atteinte des ovaires (vacuolisation) et des ovocytes (autolyse). (Akbulut 2021; Erhunmwunse, Tongo, Omigie 2023) Les effets sur le développement se traduisent par une altération du rythme cardiaque chez les embryons et des effets tératogènes comme une courbure de la colonne, une œdème péricardique, des malformations de la tête... (Erhunmwunse, Tongo, Omigie 2023)

v. Les amphibiens

La toxicité aiguë de l'imidaclopride est faible à modérée pour les amphibiens adultes (CL50 = 9mg/L – 219mg/L). Toutefois, elle peut l'être beaucoup plus chez les têtards (mortalité possible à partir de 0,5µg/L) et l'imidaclopride peut s'accumuler dans les amphibiens entraînant un risque de toxicité plus important (Crayton et al. 2020) L'exposition des têtards entraîne une diminution de la taille du corps et des anomalies de développement de la cavité orale et des intestins. (Samojeden et al. 2022)

L'exposition à des concentrations sublétales (0,05mg/L) entraîne des effets génotoxiques avec des dommages au niveau de l'ADN et des anomalies nucléaires chez les grenouilles. L'exposition est également neurotoxique, l'imidaclopride bioaccumule dans le cerveau des amphibiens. Ceci a pour conséquences des modifications de comportement comme une perturbation de la recherche de nourriture par exemple. On observe une réduction de la vitesse et de la distance de nage. L'évitement des prédateurs et la condition corporelle sont également diminués (Gibbons, Morrissey, Mineau 2014; Pisa et al. 2017; Crayton et al. 2020; Campbell et al. 2022) L'exposition entraîne un stress oxydatif et l'imidaclopride peut avoir un effet de perturbateur endocrinien. On observe une perturbation des hormones impliquées dans la métamorphose (diminution des hormones thyroïdiennes) et un retard de cette dernière par la modification de certains gènes. (Zhou et al. 2023)

vi. Les invertébrés aquatiques

Les daphnies :

La toxicité est faible à modérée en aigu (EC50 > 85mg/L) et en chronique (NOEC = 1,8mg/L) pour les daphnies. (Lewis et al. 2016) L'exposition chez les daphnies est cardiotoxique et entraîne une diminution du rythme cardiaque, une baisse de la contraction cardiaque et des perturbations de la régularité des battements. (Santoso et al. 2020) L'exposition aiguë entraîne également des modifications du comportement avec une diminution de la réponse d'évitement à la lumière qui peut favoriser la prédation. (Bellot, Barata, Gómez-Canela 2021) L'imidaclopride entraîne un stress oxydatif chez les daphnies et des perturbations de l'expression de certains gènes qui pourraient avoir des effets sur les performances de reproduction. (Qi et al. 2018) Il est également à l'origine de dommages de l'ADN chez les daphnies exposées. (Nugnes et al. 2023)

Les crustacés :

La toxicité aiguë de l'imidaclopride est élevée pour les crustacés (CL50 > 0,034mg/L) avec une moyenne de CL50 = 0,587mg/L. (Morrissey et al. 2015; Raby, Nowierski, et al. 2018)

L'exposition entraîne des modifications du comportement avec une baisse des comportements de défense chez les écrevisses, mais également des effets sur le développement avec une diminution de l'intervalle entre les mues chez les crevettes. (Wells, Collins 2022) L'exposition entraîne un stress oxydatif qui est à l'origine d'une baisse de la croissance, de dommages tissulaires et sur l'immunité. Elle entraîne également une perturbation du rythme circadien chez les crevettes. (Fu et al. 2022) L'imidaclopride perturbe le métabolisme des crustacés en ayant des effets sur la composition en acides gras et donc sur l'homéostasie lipidique. La fréquence des mues peut également être réduite. (McLuckie et al. 2020)

Les autres organismes aquatiques :

La toxicité aiguë de l'imidaclopride est élevée pour les organismes des sédiments (CL50 = 0,00152 – 0,055mg/L), de même que la toxicité chronique (NOEC > 0,0021mg/L). (Lewis et al. 2016; Pisa et al. 2017) L'exposition chronique entraîne des changements du poids du corps, une diminution de la reproduction et des modifications morphologiques des ailes (effets sur la reproduction et le

développement). L'exposition aigue des larves entraine des perturbations de la reproduction au stade adulte et l'apparition d'asymétrie au niveau des ailes au stade adulte. (Montaño-Campaz et al. 2023) L'exposition aigue est à l'origine d'une perturbation de l'homéostasie calcique et de dysfonctions mitochondriales qui entraînent une perturbation du système nerveux, un stress oxydatif et des dommages de l'ADN pouvant mener à la mort des organismes. (Wei et al. 2020)

La toxicité est modérée à élevée pour les insectes aquatiques (CL50 = 0,32µg/L – 9,32mg/L) avec une moyenne de CL50 = 26,8µg/L. (Morrissey et al. 2015; Pisa et al. 2017; Raby, Nowierski, et al. 2018) L'exposition via l'eau entraine une dérive des larves avec une diminution des comportements d'échappement ce qui les rend plus sensibles à la prédation.

Toxicité	Faible à modérée	Modérée	Modérée à élevée	Elevée
Organismes non-cibles concernés (voie si indiquée)	Poissons [aigu] Amphibiens [aigu] Daphnies [aigu / chronique]	Mammifères (PO) [aigu] Poissons [chronique]	Oiseaux [aigu] Abeilles sauvages [aigu] Vers de terre [aigu / chronique] Insectes aquatiques	Oiseaux [chronique] Abeilles (PO / contact) Bourdons (PO / contact) [aigu] Insectes du sol [aigu] Crustacés [aigu] Organismes des sédiments [aigu]

Tableau XXII : Bilan du degré de toxicité de l'imidaclopride pour les différents organismes non-cibles présents dans l'environnement.

c. Nitenpyrame

Le nitenpyrame est classé par l'Union Européenne comme substance nocive pour les organismes aquatiques et qui entraîne des effets néfastes à long terme (H412). (*Informations sur les produits chimiques - Substances enregistrées 2023*) L'ensemble des données de toxicité du nitenpyrame pour les organismes non-cibles sera synthétisé dans le Tableau XXIII.

i. Les mammifères

La toxicité aigüe du nitenpyrame est modérée par voie orale chez les mammifères (DL50 = 1575mg/kg). (Lewis et al. 2016) Elle sera vue plus en détails dans la partie suivante portant sur les effets néfastes pour la santé humaine.

ii. Les oiseaux

La toxicité aigüe du nitenpyrame est modérée pour les oiseaux (DL50 = 1124mg/kg). (Lewis et al. 2016) Aucune étude supplémentaire n'a été réalisée à ce jour sur la toxicité pour les oiseaux sauvages.

iii. Les invertébrés terrestres

Les vers de terre :

La toxicité aigüe du nitenpyrame est modérée à élevée pour les vers de terre en aigu (CL50 = 4,34 – 32,2mg/kg). (Lewis et al. 2016; Wang et al. 2015)

La toxicité chronique est modérée pour les vers de terre et entraine des perturbations des cellules de l'épiderme et de l'intestin en inhibant l'activité des cellulases. Il agit également sur la

reproduction (EC50 = 0,261mg/kg, NOEC > 0,4mg/kg) en inhibant la fécondité, ou encore en diminuant la production et le poids des cocons, le nombre de juvéniles et le poids des adultes. (Ge et al. 2018; Wang et al. 2015) Le nitenpyrame a des effets à l'échelle moléculaire en entraînant des modifications dans l'expression de certaines enzymes antioxydantes mais possède aussi un effet génotoxique en entraînant des dommages au niveau de l'ADN des vers de terre. (Zhang et al. 2021)

Les abeilles :

La toxicité aiguë du nitenpyrame est élevée pour les abeilles par voie inconnue (DL50 = 0,138µg/abeille). (Lewis et al. 2016)

L'exposition chronique des abeilles au nitenpyrame entraîne une modification du microbiome digestif. Cette modification est à l'origine d'une perturbation de l'homéostasie et de l'immunité et pourrait être à l'origine d'une diminution de la consommation de nourriture et d'une baisse de la survie chez les abeilles. (Zhu et al. 2020)

iv. Les poissons

La toxicité aiguë du nitenpyrame est faible à modérée pour les poissons (CL50 = 10 – 250,7mg/L). (Lewis et al. 2016; Zhao et al. 2022) Les poissons exposés en aigu voient leur vitesse de nage ralentir, leur corps couler vers le fond et s'assombrir avant de mourir. (Zhao et al. 2022)

La toxicité chronique du nitenpyrame pour les poissons est modérée et entraîne un stress oxydatif, une altération de l'expression de certains gènes et des dommages tissulaires du foie et du cerveau chez les jeunes poissons exposés sur le long terme. (Yan et al. 2015; Tian et al. 2018; 2020)

v. Les amphibiens

A ce jour aucune étude n'est disponible sur la toxicité du nitenpyrame sur les amphibiens.

vi. Les invertébrés aquatiques

Les daphnies :

La toxicité aiguë du nitenpyrame est faible pour les daphnies (EC50 = 10000mg/L). (Lewis et al. 2016)

Les crustacés :

La toxicité aiguë du nitenpyrame pour les crustacés est modérée (CL50 = 0,9 – 21 mg/L). (Hano et al. 2019)

Toxicité	Faible	Faible à modérée	Modérée	Modérée à élevée	Elevée
Organismes non-cibles concernés (voie si indiquée)	Daphnies [aigu]	Poissons [aigu]	Mammifères (PO) [aigu] Oiseaux [aigu] Vers de terre [chronique] Poissons [chronique] Crustacés [aigu]	Vers de terre [aigu]	Abeilles [aigu]

Tableau XXIII : Bilan du degré de toxicité du nitenpyrame pour les différents organismes non-cibles présents dans l'environnement.

5. Phénylpyrazolés : le fipronil

Le fipronil est classé par l'Union Européenne comme substance très toxique pour la vie aquatique (H400) et très toxique pour la vie aquatique avec des effets sur le long terme (H410). (*Informations sur les produits chimiques - Substances enregistrées* 2023) L'ensemble des données de toxicité du fipronil pour les organismes non-cibles sera synthétisé dans le Tableau XXIV.

a. Les mammifères

La toxicité du fipronil est élevée pour les mammifères en aigu (DL50 = 92mg/kg, NOEL = 0,35mg/kg) ou en chronique (NOAEL = 2,53mg/kg/j). (*Informations sur les produits chimiques - Substances enregistrées* 2023) Elle sera vue plus en détails dans la partie suivante portant sur les effets néfastes pour la santé humaine.

b. Les oiseaux

La toxicité aiguë du fipronil est faible à élevée pour les oiseaux en fonction des espèces, mais est en général modérée (DL50 = 11,3 – 2150mg/kg). (Gibbons, Morrissey, Mineau 2014)

Macroscopiquement, l'exposition se traduit par des tremblements, des halètements, une crête anémique et des diarrhées chez les oiseaux. (Hussain et al. 2017)

L'exposition est à l'origine d'effets néfastes sur la reproduction en entraînant une diminution de la production des hormones sexuelles (perturbateur endocrinien avec activité oestrogénique chez les mâles notamment), une altération des caractères sexuels secondaires et une baisse du taux d'éclosion des œufs. Les comportements sexuels sont également modifiés et la spermatogenèse est diminuée. (Pisa et al. 2017; Hussain et al. 2017)

La croissance et le développement des oisillons sont également affectés avec des retards de croissance, une baisse du gain de poids et des pertes de condition corporelle qui sont souvent la conséquence d'une baisse de la prise de nourriture. (Pisa et al. 2017) L'exposition entraîne également des malformations et des altérations comportementales chez les oisillons. (Gibbons, Morrissey, Mineau 2014)

Le fipronil est également immunotoxique pour les oiseaux et entraîne une diminution de la réponse immunitaire chez les individus exposés et leur progéniture. Il est aussi cytotoxique en entraînant du stress oxydatif chez les oiseaux et leurs œufs, des modifications histopathologiques et biochimiques potentiellement hépatotoxiques ou néphrotoxiques. (Pisa et al. 2017; Hussain et al. 2017) Des modifications histologiques sont observables également au niveau des villosités et cryptes des intestins. La cytotoxicité s'exprime également au niveau hématologique, au niveau cardiaque et au niveau pulmonaire. (Hussain et al. 2017; Khalil et al. 2019)

La toxicité chronique du fipronil est élevée pour les oiseaux (NOEL = 0,88mg/kg/j). (Lewis et al. 2016)

c. Les invertébrés terrestres

Les vers de terre :

La toxicité aiguë du fipronil est modérée pour les vers de terre (CL50 > 500mg/kg). (Lewis et al. 2016)

La toxicité chronique du fipronil est faible à modérée pour les vers de terre (NOEC = 5 – 500mg/kg). (Lewis et al. 2016; Zortéa et al. 2018) Elle entraîne dans certains sols une réduction du

nombre de juvéniles produits mais aussi une diminution du poids du corps et de la croissance de ces organismes. (Zortéa et al. 2018)

Les abeilles :

La toxicité aiguë du fipronil par contact (DL50 = 0,0059µg/abeille) ou par voie orale (0,00417µg/abeille) est élevée pour les abeilles domestiques. (Lewis et al. 2016)

L'exposition au fipronil entraîne des modifications du comportement des abeilles qui sont moins actives voire léthargiques. (Pisa et al. 2017)

Le fipronil est également neurotoxique en modifiant les niveaux de plusieurs protéines au niveau cérébral et peut entraîner des troubles de la mémoire, de la capacité d'apprentissage et une durée de vie réduite. Cette modification de l'expression des enzymes intervient également à d'autres niveaux entraînant des altérations physiologiques et du stress oxydatif chez les abeilles mais également une altération de la communication et de la reconnaissance entre les individus de la colonie. (Roat et al. 2017)

Le fipronil est également immunotoxique en diminuant l'expression de certains gènes impliqués dans l'immunité. (Pisa et al. 2017) Il augmente la sensibilité aux agents pathogènes. (Roat et al. 2017)

L'exposition entraîne des effets sur la reproduction avec une diminution du nombre d'œufs pondus et du nombre de larves viables et donc une diminution du nombre de cadres de couvain dans la ruche. (Pisa et al. 2017; Muñoz-Capponi et al. 2018) La production de spermatozoïdes chez les mâles exposés est réduite, de même que leur viabilité et leur survie. (Pisa et al. 2017) Elle entraîne également des effets néfastes sur la croissance et le développement des abeilles avec des malformations au niveau des antennes et des ailes et une taille des individus réduite dans les colonies exposées. (Muñoz-Capponi et al. 2018)

La toxicité aiguë du fipronil par contact est élevée pour d'autres espèces d'abeilles sauvages (DL50 = 0,0004 – 0,004µg/abeille). (Lewis et al. 2016)

Elle entraîne une altération de l'activité de recherche de nourriture en diminuant la vitesse de déplacement des abeilles, en les rendant léthargiques ou en état d'hyperexcitation, avec des difficultés à se déplacer, pouvant aller jusqu'à la paralysie. On observe également des comportements agressifs entre abeilles. (De Morais et al. 2018) L'exposition est également neurotoxique et entraîne l'apoptose ou la nécrose des cellules cérébrales. (Pisa et al. 2017) Le fipronil est également cytotoxique, il entraîne des altérations au niveau de l'intestin des abeilles sauvages, mais également une modification de l'expression de certaines enzymes impliquées dans la physiologie de l'organisme. (Farder-Gomes et al. 2021)

Les insectes du sol :

La toxicité aiguë pour les collembolés du sol entraîne une diminution de la survie de ces organismes. (CL50 = 0,32 – 0,48mg/kg) (Lewis et al. 2016; Zortéa et al. 2018)

La toxicité chronique du fipronil pour les collembolés (EC50 = 0,18 -0,37mg/kg, NOEC = 0,15mg/kg) entraîne une réduction significative de la reproduction et du nombre de juvéniles produits dans la population. (Zortéa et al. 2018)

d. Les poissons

La toxicité aiguë du fipronil est modérée à élevée pour les poissons (CL50 = 0,042 – 0,34mg/L). (Gibbons, Morrissey, Mineau 2014) La toxicité chronique du fipronil est modérée pour les poissons (NOEC = 0,015mg/L). (Lewis et al. 2016)

Le fipronil est à l'origine de modifications du comportement chez les poissons, en entraînant un état d'anxiété qui se traduit par une augmentation de la vitesse de nage et une mauvaise accommodation à la photopériode chez les larves. (Pisa et al. 2017) Chez les adultes, l'exposition entraîne une diminution de l'activité de nage et de la survie. (Wu et al. 2021)

L'exposition au fipronil entraîne des altérations de la croissance et du développement en inhibant le gonflement de la vessie natatoire et en entraînant des malformations comme une courbure de la colonne ou des déformations de la queue. On observe également un taux d'éclosion des œufs plus faible, des poissons qui grandissent moins et des altérations au niveau de l'axe hypothalamo-hypophysaire qui impactent la reproduction. (Pisa et al. 2017) L'exposition entraîne également une modification de la perception sensorielle des individus en empêchant le bon développement des cellules sensorielles au stade embryonnaire. (Wu et al. 2021) Le fipronil est cardiotoxique et crée des défauts de la contraction cardiaque, il entraîne notamment des œdèmes et une circulation sanguine anormale. (Park et al. 2020)

L'exposition est également cytotoxique en entraînant un stress oxydatif, des modifications à l'échelle des cellules sanguines et des effets histopathologiques et biochimiques notamment au niveau du foie. Il peut de ce fait perturber le métabolisme. (Pisa et al. 2017)

Le fipronil est immunotoxique et est aussi génotoxique en entraînant des altérations de la transcription des gènes. (Pisa et al. 2017; Gibbons, Morrissey, Mineau 2014) Il est également neurotoxique et entraîne stress oxydatif, inflammation et apoptose des cellules cérébrales qui peuvent aller jusqu'à la mort des neurones. (Wu et al. 2021)

e. Les amphibiens

La toxicité du fipronil chez les amphibiens est élevée (CL50 = 1,34 – 3mg/L). (Saka, Tada 2021)

L'exposition est cytotoxique chez les amphibiens chez lesquels le fipronil entraîne du stress oxydatif et la modification de l'expression de certaines enzymes. (Pisa et al. 2017) Elle altère également la croissance et le développement en entraînant des malformations axiales avec des courbures anormales de la queue qui entraînent une nage anormale et qui ne peut se faire en ligne droite. (Saka, Tada 2021) Le fipronil est également neurotoxique. (Rutkoski et al. 2021)

f. Les invertébrés aquatiques

Les daphnies :

La toxicité aiguë du fipronil pour les daphnies est modérée à élevée (EC50 = 0,001 – 0,19mg/L). (Lewis et al. 2016; Bownik, Szabelak 2021) L'exposition est neurotoxique et entraîne une réduction de la vitesse de nage et de la distance parcourue. Elle entraîne également des altérations physiologiques comme une réduction de la fréquence cardiaque ou encore une altération de l'activité de certains membres chez les daphnies qui peut affecter l'apport en nourriture et en oxygène. (Bownik, Szabelak 2021)

La toxicité chronique du fipronil pour les daphnies est modérée (NOEC = 0,068mg/L). (Lewis et al. 2016) L'exposition chronique entraîne des effets sur la reproduction comme une baisse du taux de reproduction, une diminution du nombre de naissances et une augmentation du temps de génération. (Stark, Vargas 2005)

Les crustacés :

La toxicité aiguë du fipronil pour les crustacés est modérée à élevée (CL50 = 0,00012 – 0,85mg/L). (Bownik, Szabelak 2021; Onwubiko et al. 2022)

L'exposition entraîne des effets sur la reproduction comme une infertilité des mâles qui entraîne une baisse des taux de reproduction et de naissance, et une hausse du temps entre deux générations. Elle est également neurotoxique et entraîne une réduction de l'activité des crevettes et des perturbations de la coordination lors de la nage. (Bownik, Szabelak 2021) Le fipronil a aussi une action cytotoxique et entraîne des altérations biochimiques et hématologiques chez les crabes. En effet, la teneur en protéines dans les crabes diminue avec l'exposition et l'organisme subit un stress oxydatif. (Onwubiko et al. 2022)

Les organismes des sédiments :

La toxicité du fipronil est élevée pour les organismes des sédiments en aigu (CL50 = 0,0037mg/L) ou en chronique (NOEC = 0,1µg/L dans l'eau stagnante et NOEC = 0,2µg/L dans les sédiments). (Lewis et al. 2016)

L'exposition entraîne des modifications comportementales en altérant le comportement de fouissage des larves et l'activité de vol chez les adultes. (Monteiro, Pestana, Novais, Leston, et al. 2019) Le fipronil est à l'origine d'une altération de la croissance (diminution) et du développement (malformations de la capsule céphalique) des larves ainsi que d'une baisse de leur survie. (Pinto, Moreira, et al. 2021) L'exposition entraîne également des effets sur la reproduction avec un retard à l'émergence, un nombre d'œufs et un taux d'éclosion diminués ainsi qu'une modification du sex-ratio chez ces organismes. (Wells, Collins 2022; Pinto, Rocha, et al. 2021) Le fipronil est cytotoxique et entraîne un stress oxydatif ainsi que des modifications du métabolisme des lipides et des protéines. (Monteiro, Pestana, Novais, Leston, et al. 2019)

Toxicité	Faible à modérée	Modérée	Modérée à élevée	Elevée
Organismes non-cibles concernés (voie si indiquée)	Vers de terre [chronique]	Oiseaux [aigu] Vers de terre [aigu] Poissons [chronique]	Poissons [aigu] Crustacés [aigu]	Mammifères [aigu / chronique] Oiseaux [chronique] Abeilles (PO / contact) Amphibiens Organismes des sédiments [aigu / chronique]

Tableau XXIV : Bilan du degré de toxicité du fipronil pour les différents organismes non-cibles présents dans l'environnement.

6. Pyréthriinoïdes

a. Deltaméthrine

La deltaméthrine est classée par l'Union Européenne comme substance très toxique pour la vie aquatique (H400) et très toxique pour la vie aquatique avec des effets sur le long terme (H410). (Informations sur les produits chimiques - Substances enregistrées 2023) L'ensemble des données de toxicité de la deltaméthrine pour les organismes non-cibles sera synthétisé dans le Tableau XXV.

i. Les mammifères

La toxicité aiguë de la deltaméthrine pour les mammifères est élevée (DL50 = 87mg/kg et NOEL = 2,5mg/kg). La toxicité chronique pour les mammifères est quant à elle modérée (NOAEL = 18,3mg/kg/j). Elle sera vue plus en détails dans la partie suivante portant sur les effets néfastes pour la santé humaine.

ii. Les oiseaux

La toxicité aiguë de la deltaméthrine est faible pour les oiseaux (DL50 > 2250mg/kg). (Lewis et al. 2016)

La toxicité chronique de la deltaméthrine est modérée pour les oiseaux (NOAEL > 55mg/kg/j). (Lewis et al. 2016) L'exposition à des doses subchroniques (20mg/kg/j) entraîne chez les poules des modifications histopathologiques au niveau des intestins et du foie. Ce dernier est le siège de lésions importantes qui peuvent être irréversibles. L'épaisseur de la paroi intestinale diminue avec une perte des villosités qui diminuent en hauteur. La deltaméthrine entraîne également une modification du poids de certains organes et présente une toxicité pour le foie, les reins, et la rate. (Yiming Liu et al. 2022) Des études récentes ont également montré que l'exposition chronique chez les oiseaux à des doses sublétales entraîne également des effets neurotoxiques, avec des changements histologiques, du stress oxydatif et l'apoptose des neurones, mais également des effets cardiotoxiques avec une inflammation et l'apoptose des cardiomyocytes. (Siyu Li et al. 2022; Yang et al. 2022)

iii. Les invertébrés terrestres

Les vers de terre :

La toxicité aiguë de la deltaméthrine est modérée pour les vers de terre (CL50 = 68,1mg/kg – 432,9mg/kg). (Song et al. 2015) L'exposition aiguë entraîne des modifications du comportement des vers avec notamment un enroulement sur eux-mêmes et la surproduction de mucus. Macroscopiquement on peut observer sur les vers un gonflement du clitellum, des saignements puis des segmentations du corps avec une dissolution de la paroi corporelle. (Singh, Tiwari, Pandey 2019) Elle inhibe également la croissance des vers de façon significative. (Shi et al. 2007)

La toxicité chronique de la deltaméthrine est modérée pour les vers de terre (NOEC = 0,165mg/kg). (Lewis et al. 2016) L'exposition à la deltaméthrine a des effets sur la reproduction en diminuant la production des cocons et en prolongeant la durée d'incubation des larves de manière significative. La deltaméthrine possède également des effets cytotoxiques sur les vers. (Song et al. 2015)

Les abeilles :

La toxicité aiguë de la deltaméthrine est élevée par contact (DL50 = 0,0015µg/abeille) et par voie orale (DL50 = 0,07µg/abeille) chez les abeilles domestiques. (Lewis et al. 2016)

A l'échelle macroscopique, l'exposition entraîne des modifications comportementales chez les abeilles domestiques en diminuant les performances de la danse frétillante (communication) et de recherche de nourriture notamment en augmentant le temps de retour à la ruche et en diminuant le temps de recherche. (Zhang et al. 2022)

A l'échelle microscopique, elle a un effet génotoxique et modifie l'expression de gènes impliqués dans la détoxification, l'immunité, l'utilisation des sens, ainsi que dans les voies de signalisation et le métabolisme. Elle a par conséquent un effet immunotoxique et réduit la résistance des abeilles aux parasites. (Zhang et al. 2022; Ben Abdelkader et al. 2021) L'exposition est également

neurotoxique en étant à l'origine d'altérations de l'apprentissage de la mémoire des abeilles. (Zhang et al. 2022) La deltaméthrine a sur les abeilles domestiques des effets reprotoxiques en diminuant la production de couvain et de spermatozoïdes, et en augmentant le pourcentage de spermatozoïdes anormaux. (Ben Abdelkader et al. 2021)

La toxicité aigüe de la deltaméthrine pour les bourdons est élevée par contact (DL50 >0,2µg/bourdon) et par voie orale (DL50 >0,61µg/bourdon). (Lewis et al. 2016) Les bourdons exposés voient leur prise alimentaire diminuer et leur espérance de vie réduite. Le sex-ratio est également modifié avec une production de mâle diminuée. (Gradish et al. 2012)

La toxicité aigüe de la deltaméthrine pour les osmies (abeilles sauvages) est élevée par contact (DL50 = 0,057µg/osmie). (Lewis et al. 2016) Elle est également élevée par contact pour d'autres espèces d'abeilles (DL50 = 0,0016 – 0,556µg/abeille). (Lewis et al. 2016; Piccolomini et al. 2018) L'exposition à la deltaméthrine peut entraîner des altérations de la respiration et un stress physiologique chez ces abeilles sauvages. (Piccolomini et al. 2018) Elle a également des effets sur la reproduction en entraînant une mortalité chez les larves avant l'élaboration du cocon. (Gradish, Scott-Dupree, Cutler 2012)

iv. Les poissons

La toxicité aigüe de la deltaméthrine est élevée pour les poissons (CL50 = 0,15µg/L chez la truite arc-en-ciel). (Lewis et al. 2016) Lors d'exposition aigüe, on observe des changements brutaux de comportement avant la mort du poisson. Les poissons présentent des signes de stress, ils nagent de façon irrégulière, produisent une quantité anormale de mucus, sont victimes de pertes d'équilibre, restent en surface, sont parfois immobiles et semblent avoir des difficultés respiratoires pouvant s'apparenter à une détresse respiratoire. (Chukwuka et al. 2022)

L'exposition aigüe entraîne des effets sur la reproduction avec un retard dans l'oogenèse et le développement embryonnaire, des malformations larvaires et des modifications dans l'expression de certaines hormones de croissance notamment. La deltaméthrine est également neurotoxique pour les embryons et cardiotoxique pour les poissons en entraînant l'apparition d'œdèmes péricardiques, de troubles du rythme et de la force de contraction cardiaque. L'exposition entraîne également des dommages au niveau des organes avec du stress oxydatif dans les reins, les branchies, les intestins et le foie mais également des modifications histopathologiques dans ces organes. (Strungaru et al. 2019) Des modifications hématologiques sont également observables ainsi que des altérations de l'immunité cellulaire et des perturbations endocriniennes. (Strungaru et al. 2019; Chukwuka et al. 2022)

La toxicité chronique de la deltaméthrine est élevée pour les poissons (NOEC <0,032µg/L). (Lewis et al. 2016) Lors d'exposition chronique, on retrouve les effets observés lors d'exposition aigüe et on ajoute à cela une diminution de la résistance des poissons face aux maladies. (Kong et al. 2021; Strungaru et al. 2019)

v. Les amphibiens

La toxicité de la deltaméthrine pour les amphibiens est élevée (CL50 = 0,0062mg/L). (Ranatunga, Kellar, Pettigrove 2023) L'exposition entraîne des modifications comportementales avec une baisse d'activité et moins de temps passé à la surface de l'eau. L'exposition à des concentrations sublétales peut entraîner une perturbation de l'homéostasie notamment au niveau du foie chez les grenouilles, mais surtout des anomalies histopathologiques au niveau du foie, du tractus gastro-intestinal et des reins. (Wolmarans et al. 2022; Alnoaimi, Dane, Şişman 2021) Elle a également des effets génotoxiques. (Alnoaimi, Dane, Şişman 2021)

vi. Les invertébrés aquatiques

Les daphnies :

La toxicité de la deltaméthrine est élevée pour les daphnies en aigu (CL50 = 0,000038 – 0,0094mg/L). (Urbina et al. 2019) L'exposition entraîne des modifications comportementales chez les daphnies avec notamment une diminution et un retard des comportements d'évitement. (Ren et al. 2009)

La toxicité est élevée également lors d'exposition chronique (NOEC = 0,0041µg/L). (Lewis et al. 2016) L'exposition chronique a des effets reprotoxiques avec une diminution du nombre de juvéniles et de leur croissance entraînant une taille réduite une fois adultes. Elle a également des effets embryotoxiques avec l'apparition de malformations chez les jeunes daphnies (épines incurvées, antennes non développées). Elle pourrait aussi avoir un effet de perturbateur endocrinien car elle entraîne une modification du sex-ratio chez les jeunes daphnies avec une augmentation de la production de mâles. (Toumi et al. 2013)

Les crustacés :

La toxicité aiguë de la deltaméthrine est élevée pour les crustacés (CL50 = 0,0006 – 1,3µg/L). (Urbina et al. 2019) L'exposition entraîne des modifications de comportement avec une diminution de la vitesse de nage chez les crevettes et une perte de capacité à la nage chez les larves de crabe par exemple. Des altérations physiologiques sont également observables avec des modifications de l'expression de certaines enzymes dans l'intestin, les branchies ou les muscles, mais aussi l'apparition de stress oxydatif. (Urbina et al. 2019) La deltaméthrine crée également des lésions sur les organes avec des atteintes irréversibles de l'hépatopancréas et des branchies lors d'exposition aiguë qui entraînent des dysfonctions de ces organes. Elle impacte également le métabolisme et l'immunité en diminuant l'expression de certains gènes. Elle est immunotoxique, génotoxique et induit du stress oxydatif chez les crustacés. (Jiang et al. 2021)

Les autres organismes aquatiques :

La toxicité aiguë de la deltaméthrine pour les organismes des sédiments est élevée (CL50 = 0,039mg/L). La toxicité chronique est modérée à élevée pour les organismes des sédiments (NOEC = 0,01mg/L ; NOEC = 0,004mg/kg). (Lewis et al. 2016) L'exposition chronique à des concentrations sublétales est reprotoxique, elle entraîne une baisse de la fécondité, avec une diminution de la production d'œufs, et de la fertilité. Elle entraîne des anomalies morphologiques des ailes des adultes. (Montaño-Campaz et al. 2022)

La toxicité de la deltaméthrine pour les insectes aquatiques est élevée (CL50 = 0,6µg/L). L'exposition à des concentrations sublétales est cytotoxique avec des modifications des cellules dans l'intestin moyen et dans les ganglions thoraciques des insectes. (Gutiérrez et al. 2016)

Toxicité	Faible	Modérée	Elevée
Organismes non-cibles concernés (voie si indiquée)	Oiseaux [aigu]	Mammifères [chronique] Oiseaux [chronique] Vers de terre [aigu / chronique]	Mammifères [aigu] Amphibiens Poissons [aigu / chronique] Daphnies [aigu / chronique] Crustacés [aigu] Organismes des sédiments Insectes aquatiques Abeilles (PO / contact) [aigu / chronique] Bourdons (PO / contact) [aigu] Abeilles sauvages (contact) [aigu]

Tableau XXV : Bilan du degré de toxicité de la deltaméthrine pour les différents organismes non-cibles présents dans l'environnement.

b. Fluméthrine

La fluméthrine n'est pas classée par l'Union Européenne pour ses effets sur l'environnement et les organismes qui le composent. L'ensemble des données de toxicité de la fluméthrine pour les organismes non-cibles sera synthétisé dans le Tableau XXVI.

i. Les mammifères

La toxicité aiguë de la fluméthrine pour les mammifères est élevée par voie orale (DL50 = 41mg/kg). (Lewis et al. 2016) Elle sera vue plus en détails dans la partie suivante portant sur les effets néfastes pour la santé humaine.

ii. Les oiseaux

La fluméthrine a été utilisée en spray sur les perchoirs et dans les nids dans des élevages de poulets de chair reproducteurs pour le traitement des poux rouges sans observation d'effets indésirables sur les oiseaux ou sur la ponte. (Cooper, Cobb 1987) Aucune étude de toxicité de la fluméthrine n'a été réalisée à ce jour sur les oiseaux.

iii. Les invertébrés terrestres

Les vers de terre :

Aucune étude de toxicité de la fluméthrine n'a été réalisée à ce jour sur les vers de terre.

Les abeilles :

La toxicité aiguë de la fluméthrine est élevée par contact (DL50 = 0,05µg/abeille) et par voie orale (DL50 = 0,18 – 0,47µg/abeille) chez les abeilles. (Zhen Li et al. 2022; Oruc et al. 2012) L'exposition aiguë perturbe la coordination motrice des abeilles, entraîne des convulsions et des contactations involontaires des antennes et des pattes pouvant aller jusqu'à la paralysie puis la mort. (Oruc et al. 2012)

L'exposition chronique à des concentrations sublétales entraîne un stress oxydatif, une diminution de la durée de vie et une baisse de l'activité des gènes liés à la mémoire et à l'immunité des abeilles adultes. Elle a également des effets au cours du développement avec un poids des larves à la naissance plus faible, une mortalité plus importante et des malformations. L'exposition entraîne

une diminution de l'activité des gènes impliqués dans la détoxification, une dépression immunitaire mais aussi des déficiences dans l'apprentissage olfactif et de la mémoire. (Zhen Li et al. 2022)

iv. Les poissons

La toxicité aigüe de la fluméthrine chez les poissons est modérée (NOEC = 0,022mg/L à 48h et EC50 = 0,11mg/L à 6 jours). L'exposition entraîne des modifications comportementales chez les poissons avec des tremblements, des individus qui se couchent sur le côté, une augmentation de la fréquence cardiaque des embryons. Mais également des effets sur la reproduction avec un précocité ou un retard de l'éclosion. (Carlsson et al. 2013)

v. Les amphibiens

Aucune étude de toxicité de la fluméthrine n'a été réalisée à ce jour sur les amphibiens.

vi. Les invertébrés aquatiques

Chez les mollusques, l'exposition à la fluméthrine pourrait entraîner des effets cytotoxiques sur les cellules gonadiques, du manteau, des branchies et des glandes digestives d'après une étude réalisée sur des cellules in vitro. Les cellules gonadiques étaient les plus sensibles et la mort de ces cellules a lieu à la concentration de 0,3mg/L. (Arslan et al. 2021; Wells, Collins 2022) On peut supposer que la toxicité de la fluméthrine est modérée pour les mollusques.

Aucune étude de toxicité de la fluméthrine n'a été réalisée à ce jour sur les daphnies ou d'autres organismes aquatiques.

Toxicité	Faible	Modérée	Elevée
Organismes non-cibles concernés (voie si indiquée)		Poissons [aigu] Mollusques ?	Mammifères (PO) [aigu] Abeilles (contact /PO) [aigu]

Tableau XXVI : Bilan du degré de toxicité de la fluméthrine pour les différents organismes non-cibles présents dans l'environnement.

c. Perméthrine

La perméthrine est classée par l'Union Européenne comme substance très toxique pour la vie aquatique (H400) et très toxique pour la vie aquatique avec des effets sur le long terme (H410). (*Informations sur les produits chimiques - Substances enregistrées 2023*) L'ensemble des données de toxicité de la perméthrine pour les organismes non-cibles sera synthétisé dans le Tableau XXVII.

i. Les mammifères

La toxicité aigüe de la perméthrine par voie orale est modérée pour les mammifères (DL50 > 430mg/kg). (Lewis et al. 2016) Elle sera vue plus en détails dans la partie suivante portant sur les effets néfastes pour la santé humaine.

ii. Les oiseaux

La toxicité aiguë de la perméthrine est faible pour les oiseaux (DL50 >9800mg/kg). (Lewis et al. 2016) Toutefois, une étude récente a montré que l'exposition des œufs à la perméthrine dans les nids entraîne des oisillons plus petits à la naissance avec des signes de microcéphalie. Le développement des oisillons est également altéré au niveau cardiaque et on peut voir des malformations vasculaires. (Curtis et al. 2021) La perméthrine entraînerait également une diminution du taux de succès du premier envol chez ces oiseaux issus d'œufs exposés. (Bulgarella et al. 2020)

iii. Les invertébrés terrestres

Les vers de terre :

La toxicité aiguë de la perméthrine est faible pour les vers de terre (CL50 = 1440mg/kg). (Lewis et al. 2016) A ce jour, aucune étude n'a été publiée sur les effets de la perméthrine chez les vers de terre à doses sublétales ou suite à une exposition chronique.

Les abeilles :

La toxicité aiguë de la perméthrine pour les abeilles domestiques est élevée par contact (DL50 = 0,024µg/abeille) et par voie orale (DL50 = 0,03µg/abeille). (Lewis et al. 2016; Thompson 2001) L'exposition entraîne des modifications comportementales chez les abeilles avec notamment une augmentation du temps de toilettage et de la danse frétilante, un repliement de l'abdomen et des rotations sur elles-mêmes. On observe également une diminution de la recherche de nourriture ainsi que du taux d'abeilles qui retournent à la ruche et des capacités d'apprentissage. (Thompson 2001) L'exposition entraîne une diminution de l'activité et de la distance parcourue par les abeilles ainsi qu'une diminution des comportements sociaux. (Ingram et al. 2015)

La toxicité aiguë de la perméthrine par contact est élevée pour les bourdons (DL50 > 0,22µg/bourdon). (Lewis et al. 2016)

La toxicité aiguë de la perméthrine par contact est élevée pour d'autres espèces d'abeilles sauvages (DL50 = 0,0157 – 0,07µg/abeille). (Lewis et al. 2016) L'exposition entraîne une altération de la respiration ainsi qu'un stress physiologique chez les abeilles sauvages. (Piccolomini et al. 2018)

iv. Les poissons

La toxicité aiguë de la perméthrine est modérée à élevée pour les poissons (CL50 = 0,00005 – 0,246mg/L) mais élevée à très élevée pour la plupart des espèces. L'exposition entraîne des modifications du comportement chez les poissons avec une baisse générale de l'activité, des pertes d'équilibre, une immobilisation prolongée ou encore une nage erratique. (Başer et al. 2003)

La toxicité chronique de la perméthrine est élevée pour les poissons (NOEC = 0,093µg/L). (Lewis et al. 2016) L'exposition sublétales est cytotoxique et entraîne des modifications hématologiques (diminution significative de l'hématocrite) et histopathologiques au niveau des branchies, du foie, des reins et du cerveau (hyperhémie, hémorragies...). Elle est également génotoxique et entraîne des anomalies nucléaires. (Saylor 2016) La perméthrine a des effets néfastes sur la reproduction des poissons en entraînant un retard à l'éclosion, des malformations myosquelettiques (courbure de la colonne) chez les jeunes poissons, un retard au gonflement de la vessie natatoire, des défauts dans la réponse aux stimuli et dans la coordination des mouvements. Ces effets peuvent entraîner une nette

diminution de la survie des jeunes poissons et donc de la taille de la population (González-Doncel et al. 2003) L'exposition est également immunotoxique. (Shelley, Ross, Kennedy 2012)

v. Les amphibiens

La toxicité aiguë de la perméthrine est élevée pour les amphibiens (CL50 = 0,0025 – 0,693mg/L). L'exposition entraîne des modifications comportementales et notamment des altérations de la nage avec des modifications de la distance parcourue, de l'activité globale et une possible immobilité des têtards. Ces modifications peuvent avoir un impact significatif sur les chances de survie de ces organismes. (Junges et al. 2017)

Elle peut entraîner lors d'expositions chroniques à très faibles concentrations une augmentation du poids des têtards chez les grenouilles qui pourrait être due à une diminution de la compétition entre individus du fait de la survie réduite. (Hua, Relyea 2019) A des concentrations sublétales, on peut aussi observer une réduction de la croissance des têtards avec une diminution de la taille à l'éclosion et des retards de croissance de certains organes. L'exposition entraîne également des malformations et un comportement altéré face aux menaces extérieures. (Berrill et al. 1993)

vi. Les invertébrés aquatiques

Les daphnies :

La toxicité aiguë de la perméthrine est élevée pour les daphnies (EC50 = 0,02 – 0,6µg/L). (Day 1989) L'exposition entraîne une mortalité significative menant à la réduction de la taille des populations voire à leur disparition. (Hua, Relyea 2019) Elle entraîne perte de coordination, des paralysies et une fixation de particules sur les appendices des daphnies, diminuant leur capacité de filtration de nourriture. (Day 1989)

Les crustacés :

La toxicité aiguë de la perméthrine est élevée pour les crustacés (CL50 = 0,00002 – 0,007mg/L). (Day 1989) L'exposition entraîne des effets sur la reproduction chez les crevettes avec un retard ou un défaut d'éclosion et une modification du comportement des larves qui nagent moins (léthargie). (DeLorenzo et al. 2006) Chez les crabes, elle entraîne des anomalies de la croissance et du développement comme une diminution du gain de poids, de l'épaisseur de la carapace ou encore une plus faible condition corporelle. (Stueckle, Shock, Foran 2009)

Les organismes des sédiments :

La toxicité aiguë de la perméthrine est élevée pour les organismes des sédiments (CL50 = 0,0029mg/L). (Lewis et al. 2016)

Toxicité	Faible	Modérée	Elevée
Organismes non-cibles concernés (voie si indiquée)	Oiseaux [aigu] Vers de terre [aigu]	Mammifères (PO) [aigu]	Abeilles domestiques (PO / contact) [aigu] Bourdons [aigu] Abeilles sauvages [aigu] Amphibiens [aigu] Poissons [aigu / chronique] Daphnies Crustacés [aigu] Organismes des sédiments

Tableau XXVII : Bilan du degré de toxicité de la perméthrine pour les différents organismes non-cibles présents dans l'environnement.

7. Spinosynes : le spinosad

Le spinosad est classé par l'Union Européenne comme substance très toxique pour la vie aquatique (H400) et très toxique pour la vie aquatique avec des effets sur le long terme (H410). (*Informations sur les produits chimiques - Substances enregistrées 2023*) L'ensemble des données de toxicité du spinosad pour les organismes non-cibles sera synthétisé dans le Tableau XXVIII.

a. Les mammifères

La toxicité aiguë du spinosad est faible pour les mammifères (DL50 > 2000mg/kg). La toxicité chronique est modérée (NOAEL = 10mg/kg/j). (Lewis et al. 2016) Elle sera vue plus en détails dans la partie suivante portant sur les effets néfastes pour la santé humaine.

b. Les oiseaux

La toxicité aiguë du spinosad est faible pour les oiseaux (DL50 > 2000mg/kg). (Lewis et al. 2016)
La toxicité chronique du spinosad est faible à modérée pour les oiseaux (NOEL = 68,35 - 550mg/kg/j). (Lewis et al. 2016; Lumaret et al. 2012) Très peu d'études sur les effets sublétaux chez les oiseaux ont été réalisées pour le spinosad, les données sont donc manquantes. L'exposition chronique entraînerait une réduction du nombre d'œufs pondus par les oiseaux. (EFSA et al. 2018)

c. Les invertébrés terrestres

Les vers de terre :

La toxicité du spinosad est modérée en aigu (CL50 > 458mg/kg) et en chronique (NOEC = 1,79 – 18,65mg/kg) pour les vers de terre. (Lewis et al. 2016; Lumaret et al. 2012) L'exposition chronique entraîne des modifications de la croissance des vers et a un impact significatif sur leur poids sur le long terme. (Sekulic et al. 2020)

Les abeilles :

La toxicité aiguë du spinosad par contact (DL50 = 0,0036µg/abeille) ou par voie orale (DL50 = 0,057µg/abeille) est élevée pour les abeilles. (Lewis et al. 2016) L'exposition a des effets sur le comportement des abeilles et entraîne une altération du comportement de recherche de nourriture, une réduction de la vitesse et de la distance parcourue et une augmentation du temps de repos. (Cappa, Baracchi, Cervo 2022) L'ingestion de nourriture et la survie des individus est diminuée. (Araújo et al.

2023) Elle a également des effets génotoxiques et altère l'expression de certains gènes impliqués dans le métabolisme. (Cappa, Baracchi, Cervo 2022) Ce dernier est également altéré par une diminution de la fréquence respiratoire et un stress oxydatif. (Araújo et al. 2023) Le spinosad entraîne également des modifications hématologiques et histopathologiques des organes, notamment du système nerveux et des épithéliums. (Cappa, Baracchi, Cervo 2022; Araújo et al. 2023)

La toxicité aiguë du spinosad pour les bourdons par contact (DL50 = 0,37 – 17,2µg/bourdon) ou par voie orale (DL50 = 0,385µg/bourdon) est élevée. (Lewis et al. 2016) L'exposition des bourdons entraîne des pertes au niveau des colonies avec une mortalité, des tremblements et des paralysies. Le comportement de recherche de nourriture est également altéré chez les individus exposés pendant le développement. (Cappa, Baracchi, Cervo 2022)

La toxicité aiguë du spinosad est modérée à élevée pour les osmies d'autres espèces d'abeilles sauvages (DL50 = 0,012 – 2,59µg/abeille). (Lewis et al. 2016) L'exposition entraîne une diminution de la survie chez les adultes ainsi qu'une altération de la croissance et du développement des différents stades. En effet le spinosad entraîne un retard de développement, des malformations des pupes, et une altération de la locomotion et de la capacité à voler chez les adultes émergents. (Cappa, Baracchi, Cervo 2022) Des malformations digestives sont également observées chez les individus exposés. (Araujo et al. 2019) La marche et le vol sont réduits chez les adultes exposés, de même que le comportement de recherche de nourriture. A terme l'exposition entraîne une réduction de la force de la colonie. (Cappa, Baracchi, Cervo 2022) Le spinosad est également immunotoxique chez les abeilles sauvages. (Viana et al. 2021)

d. Les poissons

La toxicité aiguë du spinosad est modérée pour les poissons (CL50 = 4 – 49mg/L). (Lumaret et al. 2012)

La toxicité chronique du spinosad est modérée pour les poissons (NOEC = 0,5 – 1,22mg/L). (Lewis et al. 2016; Lumaret et al. 2012) L'exposition à des concentrations sublétales entraîne un stress oxydatif et une altération histopathologique d'organes comme le foie (apoptose) ou le cerveau. (Piner, Üner 2013; 2014)

e. Les amphibiens

La toxicité du spinosad est modérée pour les amphibiens (CL50 = 2,81 – 35,44mg/L). L'exposition à des concentrations sublétales entraîne des effets sur l'activité de nage mais également sur la croissance et le développement avec l'apparition d'anomalies chez les têtards. Le spinosad entraîne également la modification de l'expression de certaines enzymes. (Bahl et al. 2021)

f. Les invertébrés aquatiques

Les daphnies :

La toxicité aiguë du spinosad est modérée à élevée pour les daphnies (CL50 = 0,0018mg/L). (Hanson, Stark 2012) La toxicité chronique du spinosad est élevée pour les daphnies (NOEC = 0,0012mg/L). (Lewis et al. 2016) L'exposition entraîne une diminution de la survie, de la croissance des adultes et de la production de juvéniles (baisse de la fertilité). (Duchet et al. 2011; Hanson, Stark 2012)

Les crustacés :

La toxicité aigüe du spinosad est modérée pour les crustacés (EC50 = 1,0 – 9,1mg/L). (Lumaret et al. 2012)

Les organismes des sédiments :

La toxicité chronique du spinosad est élevée dans l'eau stagnante (NOEC = 0,0016mg/L) et les sédiments (NOEC = 0,0585mg/kg) pour les organismes des sédiments. L'exposition entraîne une altération de la croissance et de l'émergence des larves. Elle entraîne également des désordres biochimiques et des dommages oxydatifs. (Monteiro, Pestana, Novais, Soares, et al. 2019)

Toxicité	Faible	Faible à modérée	Modérée	Modérée à élevée	Elevée
Organismes non-cibles concernés (voie si indiquée)	Mammifères [aigu] Oiseaux [aigu]	Oiseaux [chronique]	Mammifères [chronique] Vers de terre [aigu / chronique] Crustacés [aigu]	Abeilles sauvages Daphnies [aigu]	Abeilles (contact / PO) Bourdons (contact / PO) Daphnies [chronique]

Tableau XXVIII : Bilan du degré de toxicité du spinosad pour les différents organismes non-cibles présents dans l'environnement.

PARTIE 3 : TOXICITE DES MOLECULES D'INTERET POUR L'HOMME





Le potentiel toxique des antiparasitaires est également à objectiver pour l'Homme afin d'évaluer les risques lors du contact avec nos animaux de compagnie et lors du passage dans l'environnement direct des êtres humains évoqué dans la première partie.

Pour étudier cette toxicité chez l'Homme, nous allons nous intéresser aux études réalisées et aux données disponibles chez les Mammifères. Cette synthèse recense les effets observés sur ces seuls modèles animaux in vitro et in vivo, et sur les quelques données disponibles en humaine. Nous ne nous intéresserons pas aux modèles non Mammifères, ni aux études démontrant une absence de toxicité des molécules d'intérêt. Par principe de précaution, sont recensées ici uniquement les effets néfastes pouvant être observés lors de l'exposition aux agents antiparasitaires. De même, les conclusions seront faites avec les observations les plus mauvaises.

Les effets observés chez les mammifères et chez l'Homme vont nous permettre dans la partie suivante de déterminer les individus du foyer les plus à risque lors de l'exposition : femmes enceintes, enfants, personnes immunodéprimées...

Nous allons maintenant, pour chaque molécule d'intérêt, évaluer sa classification par l'Union Européenne et les autorités sanitaires mais également ses différents effets sur les Mammifères et sur l'Homme. La toxicité est présentée dans cette partie uniquement pour la substance active et non pour les formulations commerciales des antiparasitaires externes. Cette partie ne prend donc pas en compte les potentiels effets irritants, allergisants ou toxiques des solvants ou autres composants des spécialités disponibles sur le marché.

Pour l'ensemble des tableaux de synthèse présentés dans cette partie, nous utiliserons la légende suivante :

Intensité de la toxicité	Données non disponibles	Absence de toxicité démontrée	Toxicité possible	Toxicité avérée
Pastille colorée utilisée				

1. Analogues des hormones juvéniles

a. Pyriproxifène

Généralités

La toxicité du pyriproxifène est faible par voie orale chez les mammifères avec une DL50 > 5000mg/kg. Il est donc classé par l'OMS comme pesticide pour lequel un **risque aigu est peu probable lors d'un usage normal**. (Lewis et al. 2016) L'ensemble des données de toxicité du pyriproxifène pour l'Homme sera synthétisé dans le Tableau XXIX.

En 2019, l'Union Européenne décrit le pyriproxifène comme **non irritant pour la peau et les yeux et non sensibilisant pour la peau**. (EFSA et al. 2019) Toutefois, en 2023, il est classé comme responsable **d'irritation cutanée (H315), de sérieuse irritation oculaire (H319) et comme pouvant causer une irritation respiratoire par inhalation (H335)**. Il est également classé comme **dangereux en cas d'ingestion (H302)**. (*Informations sur les produits chimiques - Substances enregistrées 2023*) Une

potentielle **phototoxicité** est à envisager dans l'attente d'études supplémentaires, les données sont actuellement manquantes. (EFSA et al. 2019; Lewis et al. 2016)

En 2019, l'Union Européenne décrit le pyriproxifène comme **non génotoxique, peu probable d'être tératogène et non neurotoxique**. L'Union Européenne a également conclu que le pyriproxifène était **peu susceptible d'être cancérigène** faute d'études suffisantes. (EFSA et al. 2019)

Organotoxicité

Le pyriproxifène est décrit comme ayant une activité **organotoxique** en étant possiblement toxique pour le foie et le sang (diminution de la lignée rouge, modification de la composition en protéines). (Lewis et al. 2016; Koyama et al. 1989) On observe chez les mammifères exposés un gain de poids du foie, des changements histopathologiques dans les reins et une amyloïdose systémique. (EFSA et al. 2019) Les reins et la thyroïde voient également leur poids augmenter. (Koyama et al. 1989)

Mutagénicité et génotoxicité

Une étude réalisée en 2023 sur des cellules humaines in vitro a conclu à de potentiels effets **génotoxiques et mutagènes** du pyriproxifène. (Bugda, Guven Ezer, Rencuzogullari 2023) Les données étant pauvres dans cette catégorie, il est difficile à ce jour de conclure sur ces effets pour le pyriproxifène.

Reproduction et Développement

Une étude réalisée en 2019 sur des souris mâles montre un **effet reprotoxique** du pyriproxifène. En effet, il entraîne des modifications histopathologiques dans les testicules après exposition qui pourraient potentiellement empêcher le bon déroulement de la spermatogenèse et donc jouer un rôle sur la fertilité. (Shahid et al. 2019) L'exposition lors de la gestation entraîne une diminution de la prise de poids des femelles gestantes et une augmentation de la durée de la gestation dans les groupes exposés aux plus fortes concentrations (300mg/kg et 1000mg/kg, doses bien inférieures à la DL50). La mortalité lors de la naissance est nettement augmentée. (Shahid, Saher 2020)

Le pyriproxifène a également des effets néfastes sur le **développement**. En effet, Shadid et Saher montrent chez la souris une diminution du poids des petits à la naissance avec des organes au poids modifié et qui présentent des modifications histologiques. (Shahid, Saher 2020) Une étude de Sartori et al. montre un retard de développement chez les souriceaux issus de femelles exposées pendant la gestation. Cette étude ne montre pas d'effets tératogènes ou de malformations à des doses comparables avec l'étude de Shadid et Saher (300mg/kg et 500mg/kg). (Sartori et al. 2020) Il en est de même pour une étude réalisée par Vani et al. qui ne montre pas d'effets génotoxiques ou tératogènes du pyriproxifène à des doses bien inférieures (0,002mg/kg). (Vani et al. 2021)

Perturbateur endocrinien

Le pyriproxifène est décrit comme **possible perturbateur endocrinien** avec effets oestrogéniques. (Lewis et al. 2016) L'Union Européenne le décrit en 2019 comme n'étant pas un perturbateur endocrinien au vu des données disponibles. (EFSA et al. 2019) A l'inverse, une étude publiée en 2021 montre l'interférence endocrinienne du pyriproxifène sur des cellules humaines. (Spaggiari, Iovine, Cozzini 2021)

Données manquantes

Les données sur l'**immunotoxicité** du pyriproxifène sont manquantes.















Dangereux en cas d'ingestion	Irritant du tractus respiratoire	Irritant oculaire	Irritant cutané	Sensibilisant cutané
 Acute Tox 4	 STOT SE 3	 Eye Irrit 2A	 Skin Irrit 2	
Organotoxique	Mutagène / Génotoxique	Cancérogène	Immunotoxique	Neurotoxique
	 ?			
Reprotoxique	Développement	Tératogène	Perturbateur endocrinien	Classement européen
				H302 ; H315 ; H319 ; H335

Tableau XXIX : Synthèse des potentiels effets toxiques du pyriproxifène pour l'Homme.

b. S-méthoprène

Généralités

La toxicité aiguë du S-méthoprène est faible pour les mammifères par voie orale avec une DL50 > 5000mg/kg chez le rat et chez le chien. Il est donc classé par l'OMS comme pesticide pour lequel un **risque aigu est peu probable lors d'un usage normal**. (Lewis et al. 2016) La toxicité chronique du S-méthoprène est modérée à élevée chez les Mammifères (NOAEL = 8.6mg/kg/j chez le chien et NOAEL = 29mg/kg/j pour la reproduction chez le rat). (EMA 2013a) L'ensemble des données de toxicité du S-méthoprène pour l'Homme sera synthétisé dans le Tableau XXX.

Le S-méthoprène n'est **pas irritant pour les yeux**. (Lewis et al. 2016) Il est classé par l'Union Européenne comme **irritant cutané (H315)** et comme **pouvant causer une irritation des voies respiratoires** par inhalation (**H335**). (*Informations sur les produits chimiques - Substances enregistrées* 2023) L'Agence Européenne du Médicament le décrit comme n'ayant pas d'effets **sensibilisants cutanés**. (EMA 2013a) Le S-méthoprène n'est **pas neurotoxique**. (Lewis et al. 2016)

Reproduction et Développement

Des études supplémentaires seront nécessaires pour compléter les données existantes sur le S-méthoprène. Un étude de 1976 décrit le méthoprène comme n'ayant pas d'effets reprotoxiques sur 3 générations exposées. Il est également décrit comme non tératogène et non mutagène chez les Mammifères. (Siddall 1976)

Perturbateur endocrinien

Les études sur un potentiel effet de **perturbateur endocrinien** n'ont pas encore été réalisées. (EFSA 2021) L'étude réalisée en 1976 décrit le méthoprène comme n'ayant ni activité oestrogénique, ni activité androgénique, ni activité anabolisante, ni activité glucocorticoïde. (Siddall 1976)

Données manquantes

Son statut reste incertain sur d'éventuels effets **phototoxiques**, **cancérogènes** ou **immunotoxiques**. Ses effets sur la reproduction, le développement et le génome restent également à ce jour inconnus. (Lewis et al. 2016)















Dangereux en cas d'ingestion	Irritant du tractus respiratoire	Irritant oculaire	Irritant cutané	Sensibilisant cutané
	 STOT SE 3		 Skin Irrit 2	
Organotoxique	Mutagène / Génotoxique	Cancérogène	Immunotoxique	Neurotoxique
				
Reprotoxique	Développement	Tératogène	Perturbateur endocrinien	Classement européen
 ?	 ?	 ?	 ?	H315 ; H335

Tableau XXX : Synthèse des potentiels effets toxiques du (S)-méthoprène pour l'Homme.

2. Isoxazolines

a. Afoxolaner

Généralités

La toxicité aiguë de l'afoxolaner est faible par voie transcutanée (DL50 > 2000mg/kg) et modérée par voie orale (DL50 > 1000mg/kg) pour les mammifères. La toxicité chronique est faible pour les mammifères avec chez la souris une NOEL = 550mg/kg/jour. La toxicité chronique sur la reproduction est modérée à élevée avec NOEL = 10mg/kg/jour chez le rat. (Wells, Collins 2022) L'ensemble des données de toxicité de l'afoxolaner pour l'Homme sera synthétisé dans le Tableau XXXI.

Les données concernant l'**irritation cutanée**, la **sensibilisation cutanée**, l'**irritation oculaire** ou un **effet organotoxique** ne sont pas suffisantes pour conclure à un classement selon l'Union Européenne. Il est toutefois classé comme **dangereux en cas d'ingestion (H302)**. (*Informations sur les produits chimiques - Substances enregistrées* 2023) L'Agence Européenne du Médicament indique toutefois que l'afoxolaner peut être **légèrement irritant pour les yeux**. (EMA 2013b)

L'afoxolaner est classé par l'Union Européenne comme suspecté de causer des **dommages foetaux** (dommages sur la fertilité de l'enfant à naître) (**H361**). Les données concernant un **potentiel mutagène** sont insuffisantes pour conclure à un classement à ce jour. (*Informations sur les produits chimiques - Substances enregistrées 2023*)

Organotoxicité

Des modifications histologiques du foie (stéatose, vacuolisations) ainsi que de sa production enzymatique (AST) ont été observées chez les lapins exposés à l'afoxolaner laissant penser à un certain **potentiel organotoxique** chez les mammifères. (Sodelli et al. 2023)

Neurotoxicité

L'afoxolaner est **neurotoxique** pour les mammifères. (Lewis et al. 2016) Une étude réalisée à partir de 2751 réponses à un questionnaire sur des chiens exposés à des doses utilisées en routine a montré plusieurs effets neurotoxiques. Parmi ces effets on retrouve des convulsions (11,91% des chiens), des tremblements (15,32%), une ataxie ou encore des pertes d'équilibre (12,34%). (Palmieri et al. 2020) Néanmoins, cette seule étude sur des questionnaires remplis par des propriétaires comporte des biais non négligeables et des études supplémentaires seront nécessaires pour connaître l'exact potentiel neurotoxique de l'afoxolaner chez les mammifères et chez l'Homme. (Zhou, Hohman, Hsu 2022)

Reproduction et Développement

Les effets observés dans les études sont principalement dus à la toxicité pour la mère lors de l'exposition pendant la gestation qui voit son gain de poids diminuer, qui perd des poils et mange moins. Des avortements sont également possibles et on observe une diminution du poids des petits et de la taille des portées ainsi qu'une mortalité des petits. Le taux d'implantation est également modifié. Aucun effet sur le développement ainsi qu'aucun effet tératogène n'a été constaté dans les résultats d'études disponibles. (EMA 2013b) Des études supplémentaires pour expliquer le classement par l'Union Européenne sont nécessaires pour connaître les effets de l'afoxolaner sur le développement.

Données manquantes

Les données concernant des effets potentiels **d'irritation du tractus respiratoire** ou sur le **potentiel cancérigène** sont manquantes. (*Informations sur les produits chimiques - Substances enregistrées 2023*) De même que les données sur une éventuelle **phototoxicité, génotoxicité** ou **immunotoxicité**. (Lewis et al. 2016) Aucune étude n'a été réalisée à ce jour sur les potentiels effets **perturbateurs endocriniens** de l'afoxolaner.















Dangereux en cas d'ingestion	Irritant du tractus respiratoire	Irritant oculaire	Irritant cutané	Sensibilisant cutané
 Acute Tox 4				
Organotoxique	Mutagène / Génotoxique	Cancérigène	Immunotoxique	Neurotoxique
				
Reprotoxique	Développement	Tératogène	Perturbateur endocrinien	Classement européen
 Repr 2	 Repr 2			H302 ; H361

Tableau XXXI : Synthèse des potentiels effets toxiques de l'afoxolaner pour l'Homme.

b. Esafoxolaner

Comme vu précédemment dans la partie sur la toxicité pour les organismes non-cibles de l'environnement l'esafoxolaner est le (S) énantiomère de l'afoxolaner. Par principe de précaution, on considérera dans cette synthèse que les effets inhérents à l'afoxolaner sont assimilables à l'esafoxolaner. L'ensemble des données de toxicité de l'esafoxolaner pour l'Homme sera synthétisé dans le Tableau XXXII.

Pour rappel, l'esafoxolaner n'a pas encore été évalué par l'Union Européenne. Cette molécule est disponible sur le marché des antiparasitaires depuis février 2021. (British Veterinary Association 2021) On trouve quelques études résumées par l'Agence Européenne du Médicament et qui sont présentées dans ce qui suit.

Généralités

La toxicité chronique de l'esafoxolaner est élevée pour les Mammifères (NOEL = 5mg/kg/j). (EMA 2021b) La DL50 pour la toxicité aigüe n'a pas été déterminée.

Organotoxicité

Lors d'exposition à l'afoxolaner, les reins et le foie voient leur poids diminuer et on observe une histiocytose dans les poumons. Des modifications hématologiques sont également constatées avec une diminution des réticulocytes lors d'exposition chronique. (EMA 2021b)

Immunotoxicité

L'exposition entraîne une diminution du poids de la rate et du thymus (atrophie). On constate une diminution du nombre de lymphocytes dans la rate. (EMA 2021b)

Reproduction et Développement

Une atteinte des organes reproducteurs est constatée lors d'exposition chronique. On observe une diminution du poids de l'ensemble de l'appareil reproducteur masculin ainsi que de l'utérus et des ovaires chez les femelles. Toutefois, aucun effet n'a été observé sur les performances reproductives et le développement. (EMA 2021b)

Perturbateur endocrinien

Des effets sont observés au niveau des organes endocrines avec une augmentation du poids des glandes surrénales dans lesquelles on observe une hypertrophie de la couche corticale et une vacuolisation des cellules. On observe également une diminution du poids de l'hypophyse et de la thyroïde. (EMA 2021b) Aucune étude n'a été réalisée à ce jour sur le profil hormonal lors d'exposition, nous ne pouvons donc pas conclure pour le moment sur ce potentiel effet, sans pouvoir l'exclure au vu des modifications observées sur les organes.

Données manquantes

Les données sont manquantes sur l'ensemble des autres effets non mentionnés plus haut.















Dangereux en cas d'ingestion	Irritant du tractus respiratoire	Irritant oculaire	Irritant cutané	Sensibilisant cutané
				
Organotoxique	Mutagène / Génotoxique	Cancérogène	Immunotoxique	Neurotoxique
				
Reprotoxique	Développement	Tératogène	Perturbateur endocrinien	Classement européen
				

Tableau XXXII : Synthèse des potentiels effets toxiques de l'esafoxolaner pour l'Homme.

c. Fluralaner

Généralités

La toxicité aiguë du fluralaner est faible pour les mammifères par voie orale (DL50 > 2000mg/kg) et par voie topique (DL50 > 2000mg/kg). La toxicité chronique du fluralaner est modérée pour les mammifères (NOAEL = 60mg/kg/j chez le rat ; NOEL = 100mg/kg/j pour la reproduction). (Wells, Collins 2022) L'ensemble des données de toxicité du fluralaner pour l'Homme sera synthétisé dans le Tableau XXXIII.

Les données concernant l'**irritation cutanée**, l'**irritation oculaire**, l'**irritation des voies respiratoires**, un **effet organotoxique** ou un **potentiel carcinogène** ne sont pas suffisantes pour

conclure à un classement selon l'Union Européenne. (*Informations sur les produits chimiques - Substances enregistrées* 2023) Malgré l'absence de notification par l'Union Européenne, le fluralaner possède un potentiel **d'irritant cutané et oculaire** (peut causer de sérieux dommages oculaires) mais également de **sensibilisant cutané** et **d'irritant des voies respiratoires** (peut causer des difficultés respiratoires ou des symptômes d'asthme). (Lewis et al. 2016; EMA 2016)

Le fluralaner est classé par l'Union Européenne comme suspecté de causer des **dommages foetaux** (dommages sur la fertilité de l'enfant à naître)(**H361**). Les données concernant d'éventuels effets **mutagènes** ne sont pas suffisantes pour conclure à un classement selon l'Union Européenne. (*Informations sur les produits chimiques - Substances enregistrées* 2023)

Observations chez l'Homme

Chez l'homme, 37 cas d'exposition au fluralaner ont été enregistrés en 2018 et les symptômes associés étaient essentiellement locaux avec des sensations de picotements, brûlure, engourdissement ou encore de prurit parfois accompagné d'une réaction inflammatoire. D'autres symptômes concernant les appareils digestifs (nausée, irritation buccale), immunitaires (urticaire), ou ostéoarticulaires (douleurs) ont été observés dans de plus rares cas. (ANSES 2019)

Organotoxicité

Les études de toxicité chronique révèlent une potentielle **action organotoxique** avec des effets sur le foie (gain de poids, modification des graisses cellulaires et des paramètres sanguins associés au foie), les poumons et les glandes surrénales (gain de poids) chez les mammifères. (EMA 2016; 2018c)

Mutagénicité et génotoxicité

Le fluralaner est suspecté de causer des **défauts à l'échelle génétique**. (Lewis et al. 2016)

Immunotoxicité

Globalement, les études sur un potentiel **immunotoxique** sont manquantes, on observe toutefois une perte de poids du thymus lors de l'exposition. (EMA 2018c)

Neurotoxicité

Le fluralaner a un **potentiel neurotoxique** chez les mammifères. Une étude réalisée par Palmieri et al en 2020 a montré plusieurs effets neurotoxiques chez le chien. Parmi ces effets on retrouve des convulsions (14,79% des chiens de l'étude), des tremblements (17,19%), une ataxie ou encore des pertes d'équilibre (14,66%). (Palmieri et al. 2020) Cette étude est à consulter avec prudence compte tenu de ses biais et donc à compléter par d'autres études. (Zhou, Hohman, Hsu 2022) Des effets neurotoxiques transitoires ont pu être observés chez une chienne de 7 mois traitée au Bravecto avec complète résolution spontanée au bout de 10h post-administration. Cette neurotoxicité s'est traduite notamment par une ataxie généralisée, des tremblements et contractions musculaires involontaires et une dysphagie. (Gaens et al. 2019) Le potentiel neurotoxique du fluralaner n'est donc pas à négliger et des études supplémentaires seront nécessaires pour préciser cet effet. Chez l'Homme, sur les expositions constatées en 2018, certaines personnes ont présenté des symptômes neurologiques (vertiges, ataxie, altération du goût). (ANSES 2019)

Reproduction et Développement

Les **effets sur la reproduction** chez les rats se traduisent par une diminution de la taille des portées due à une diminution du taux d'implantation et à une augmentation des pertes post-implantation. (EMA 2016; 2018c)

Les **effets sur le développement** se traduisent chez les petits par des anomalies du poids et par une réduction du poids du thymus et une atrophie lymphoïde et donc une certaine immunotoxicité chez la descendance. Chez les petits, on observe des **effets tératogènes** avec des anomalies du tractus urinaire (dilatation du bassin et des uretères) mais aussi des malformations externes, des viscères et du squelette (côtes surnuméraires, fusions vertébrales). (EMA 2016; 2018c) Ces **effets tératogènes** du fluralaner peuvent être également observés chez les chiens avec des chiots qui présentent des déformations des membres, une hypertrophie de la rate ou encore une fente palatine. Les récentes données préconisent la prudence avant de prescrire des isoxazolines chez les femelles gestantes ou en lactation. (Zhou, Hohman, Hsu 2022) Des précautions sont donc à prendre avec les autres espèces de Mammifères.

Données manquantes

Les données sur une potentielle **phototoxicité**, un potentiel danger lors d'ingestion sont manquantes. De même que les données sur un possible effet de perturbateur endocrinien.















Dangereux en cas d'ingestion	Irritant du tractus respiratoire	Irritant oculaire	Irritant cutané	Sensibilisant cutané
				
Organotoxique	Mutagène / Génotoxique	Cancérogène	Immunotoxique	Neurotoxique
				
Reprotoxique	Développement	Tératogène	Perturbateur endocrinien	Classement européen
 Repr 2	 Repr 2			H361

Tableau XXXIII : Synthèse des potentiels effets toxiques du fluralaner pour l'Homme.

d. Lotilaner

Généralités

La toxicité aiguë du lotilaner est faible pour les mammifères par voie orale et par voie topique (DL50 > 2000mg/kg). (Lewis et al. 2016; EMA 2018d) Comme vu dans la partie sur la toxicité pour les organismes non-cibles de l'environnement, le lotilaner n'a pas encore été évalué par l'Union Européenne. Sa commercialisation en Europe a commencé en 2017, c'est une molécule relativement récente, il n'est donc pas encore classé. (British Veterinary Association 2017) L'ensemble des données de toxicité du lotilaner pour l'Homme sera synthétisé dans le Tableau XXXIV.

Très peu de données sont disponibles sur les effets indésirables du lotilaner sur les mammifères. L'Agence Européenne des Médicaments le décrit comme **non irritant pour la peau, légèrement irritant pour les yeux** et comme n'ayant **pas d'effet de sensibilisant cutané**. (EMA 2018d)

L'EMA décrit également le lotilaner comme n'ayant **pas montré de signes d'effets tératogènes ou d'effets indésirables sur la reproduction** (EMA 2021c) et comme n'ayant pas de potentiel effet **génotoxique**. (EMA 2017b)

Observations chez l'Homme

Une solution ophtalmologique contenant du lotilaner a été testée récemment chez l'Homme pour le traitement de la démodécie au niveau des paupières. Quelques patients (4 participants sur 18) ont présenté une légère sensation de brûlure après instillation du produit. Aucun effet indésirable observé n'a nécessité l'arrêt de l'étude. (Gonzalez-Salinas et al. 2021) Une seconde étude sur 212 patients traités a montré que l'effet indésirable principal était une douleur locale au site d'instillation chez 11,8% des patients. (Yeu et al. 2023) Des études supplémentaires seront nécessaires pour évaluer les potentiels effets oculaires du lotilaner.

Neurotoxicité

L'Agence Européenne des médicaments décrit le lotilaner comme pouvant entraîner dans de rares cas des **effets indésirables neurologiques** comme des tremblements, une ataxie ou des convulsions. (EMA 2021c) L'utilisation doit se faire avec précaution chez les animaux ayant des antécédents de crises d'épilepsie. (Palmieri et al. 2020)

Données manquantes

Les données concernant un éventuel potentiel **carcinogène** sont manquantes et aucun effet **immunotoxique** n'a été constaté sur les études chroniques à ce jour. (EMA 2017b) Les données concernant un effet phototoxique, un effet irritant pour les voies respiratoires, un danger après ingestion ou un potentiel effet perturbateur endocrinien sont également manquantes.

Dangereux en cas d'ingestion	Irritant du tractus respiratoire	Irritant oculaire	Irritant cutané	Sensibilisant cutané
Organotoxique	Mutagène / Génotoxique	Cancérogène	Immunotoxique	Neurotoxique
Reprotoxique	Développement	Tératogène	Perturbateur endocrinien	Classement européen

Tableau XXXIV : Synthèse des potentiels effets toxiques du lotilaner pour l'Homme.

e. Sarolaner

Généralités

La toxicité aiguë du sarolaner par voie orale est modérée pour les mammifères (DL50 > 550mg/kg), elle est faible par voie transcutanée (DL50 > 2020mg/kg). (EMA 2015) La toxicité chronique pour les mammifères est élevée (NOAEL = 0,25mg/kg/j). L'ensemble des données de toxicité du sarolaner pour l'Homme sera synthétisé dans le Tableau XXXV. Il est classé par l'Union Européenne comme **dangereux en cas d'ingestion (H302)**. (*Informations sur les produits chimiques - Substances enregistrées 2023*)

Le sarolaner n'est pas connu pour être potentiellement un **irritant ou un sensibilisant cutané, phototoxique ou cancérigène**. Il est potentiellement un **irritant oculaire**. (Lewis et al. 2016)

Organotoxicité

L'Agence Européenne des Médicaments décrit des effets (vacuolisation) sur certains organes comme le foie, les glandes surrénales et les ovaires mais devant une absence de changement du fonctionnement de ces organes, **l'effet organotoxique** n'est pas retenu. (EMA 2015)

Mutagénicité et génotoxicité

L'Agence Européenne des médicaments considère le sarolaner comme **non mutagène et non génotoxique**. (EMA 2015)

Neurotoxicité

L'Agence Européenne des Médicaments décrit le sarolaner comme pouvant entraîner des **effets neurotoxiques** (tremblements, convulsions) à des doses supérieures à celles recommandées ou chez certains chiens prédisposés. (EMA 2015) L'étude réalisée par Palmieri et al en 2020 a montré plusieurs effets neurotoxiques du sarolaner chez le chien. Parmi ces effets on retrouve des convulsions (4,55% des chiens de l'étude), des tremblements (15,91%), une ataxie ou encore des pertes d'équilibre (13,64%). (Palmieri et al. 2020) Cette étude est toujours à envisager compte tenu de ses biais et donc à compléter par d'autres études. (Zhou, Hohman, Hsu 2022)

Reproduction et Développement

Il n'est pas connu comme causant des **effets sur la reproduction ou le développement**. (Lewis et al. 2016)

Données manquantes

Les études concernant un **potentiel cancérigène** n'ont pas été conduites à ce jour, les données sont donc manquantes. (EMA 2015) Les données sont également manquantes concernant un **potentiel d'irritant des voies respiratoires, immunotoxique ou de perturbateur endocrinien**. (Lewis et al. 2016)















Dangereux en cas d'ingestion	Irritant du tractus respiratoire	Irritant oculaire	Irritant cutané	Sensibilisant cutané
				
Organotoxique	Mutagène / Génotoxique	Cancérogène	Immunotoxique	Neurotoxique
				
Reprotoxique	Développement	Tératogène	Perturbateur endocrinien	Classement européen
				

Tableau XXXV : Synthèse des potentiels effets toxiques du sarolaner pour l'Homme.

3. Lactones macrocycliques

a. Eprinomectine

Généralités

La toxicité aiguë de l'éprinomectine par voie orale chez les mammifères est élevée (DL50 = 35mg/kg). Elle est élevée lors d'exposition à court terme par voie orale (NOEL = 8mg/kg). La toxicité chronique est également élevée chez les mammifères (NOAEL = 0,8 – 1mg/kg/j). (EMA 2021b) L'ensemble des données de toxicité de l'éprinomectine pour l'Homme sera synthétisé dans le Tableau XXXVI.

L'éprinomectine est classée par l'Union Européenne comme **toxique en cas d'ingestion (H301)**, mais aussi comme **organotoxique (H373)** (peut causer des dommages sur les organes lors d'exposition prolongée ou répétée). Elle est classée comme **toxique pour la reproduction (H361)** car suspectée de causer des altérations de la fertilité de l'enfant à naître. (Cayman chemical 2023)

Les données du fabricant le décrivent comme **non irritant pour la peau et les yeux** et sans effet de **sensibilisant cutané** connus. (Cayman chemical 2023) Aucun effet **irritant du tractus respiratoire** n'est connu à ce jour. L'Agence Européenne du Médicament décrit l'éprinomectine comme **légèrement irritante pour les yeux**. (EMA 2013a)

Observations chez l'Homme

Les cas d'exposition à des spécialités antiparasitaires à base d'éprinomectine avec effets secondaires chez l'Homme entre 1987 et 2007 ont engendré des maux de tête, une douleur abdominale, des éruptions cutanées et des convulsions. (Woodward 2009)

Organotoxicité

L'éprinomectine aurait un potentiel **organotoxique**, notamment sur le foie et les reins. (Lewis et al. 2016) Une étude réalisée sur l'activité d'une enzyme humaine après exposition à l'éprinomectine révèle une inhibition de cette enzyme impliquée dans la détoxification et laisse envisager un potentiel

stress oxydatif lors de l'exposition qui pourrait mener à une certaine cytotoxicité chez l'Homme. (Türkan, Huyut, Atalar 2018)

Mutagénicité et génotoxicité

L'EMA ne considère pas l'éprinomectine comme ayant un potentiel **génotoxique** après réalisation d'études in vitro et in vivo. (EMA 2021b)

Neurotoxicité

Lors d'exposition répétée à dose toxique chez des rats, des **symptômes neurologiques** comme de l'ataxie, des tremblements et une dégénérescence des nerfs sciatiques apparaissent. Chez le chien on retrouve une mydriase, de l'ataxie, de la salivation et une dégénérescence neuronale à la dose de 20mg/kg/j soit 40 fois la dose thérapeutique chez cette espèce. (EMA 1996)

Reproduction et Développement

De possibles **effets sur la reproduction et le développement** sont décrits. (Lewis et al. 2016) L'Agence Européenne des Médicaments décrit une diminution des performances reproductives au cours des études de toxicité. On observe également des tremblements dans les portées de rats dont la mortalité augmente et dont la croissance et la prise de poids sont diminuées. L'EMA ne décrit pas d'effet **tératogène**. (EMA 2021b)

Données manquantes

Les données sur un potentiel effet **cancérigène, génotoxique** ou de **perturbateur endocrinien** sont manquantes, de même que les données sur d'éventuels effets **immunotoxiques** ou **phototoxiques**. (Lewis et al. 2016)















Dangereux en cas d'ingestion	Irritant du tractus respiratoire	Irritant oculaire	Irritant cutané	Sensibilisant cutané
 Acute Tox 3		 ?		
Organotoxique	Mutagène / Génotoxique	Cancérigène	Immunotoxique	Neurotoxique
 STOT RE 2				 ?
Reprotoxique	Développement	Tératogène	Perturbateur endocrinien	Classement européen
 Repr 2	 Repr 2			H301 ; H361 ; H373

Tableau XXXVI : Synthèse des potentiels effets toxiques de l'éprinomectine pour l'Homme.

b. Moxidectine

Généralités

La toxicité aiguë de la moxidectine est modérée à élevée chez les mammifères (DL50 = 106mg/kg chez le rat ; DL50 = 84mg/kg chez la souris). La toxicité chronique est élevée chez les mammifères (NOEL = 0,3mg/kg/j chez le chien). (EMA 2018c) L'ensemble des données de toxicité de la moxidectine pour l'Homme sera synthétisé dans le Tableau XXXVII.

Elle est classé par l'Union Européenne comme **toxique en cas d'ingestion (H301), dangereuse en cas d'inhalation (H332)**, causant une sérieuse **irritation oculaire (H319)** et causant des **dommages au niveau des organes (H372)**. Les données concernant les effets **d'irritation cutanée**, de **sensibilisant cutané**, **mutagènes** ou **cancérigènes** ne sont pas suffisantes pour aboutir à une classification. (*Informations sur les produits chimiques - Substances enregistrées* 2023) Elle est décrite par l'Agence Européenne des Médicaments comme **non sensibilisante** pour la peau. La moxidectine est aussi décrite comme ayant des effets légèrement **irritants pour la peau**. (EMA 2018c)

La moxidectine est classé par l'Union Européenne comme suspectée de causer des **dommages sur la fertilité de l'enfant à naître (H361)** et causant des **dommages sur le système nerveux central (H372)** en cas d'exposition prolongée ou répétée. (*Informations sur les produits chimiques - Substances enregistrées* 2023) Elle est considérée par l'EMA comme **non génotoxique**. (EMA 2018c)

Observations chez l'Homme

Les principaux effets secondaires observés lors d'administration volontaire chez l'Homme pour le traitement de parasitoses sont un mal de tête, une douleur abdominale et des démangeaisons. Ces effets secondaires sont principalement d'intensité légère. (Hürlimann, Hofmann, Keiser 2023)

Organotoxicité

Concernant l'effet organotoxique, une étude réalisée sur l'activité d'une enzyme humaine après exposition à la moxidectine révèle une inhibition de cette enzyme impliquée dans la détoxification et laisse envisager un potentiel stress oxydatif lors de l'exposition qui pourrait mener à une certaine cytotoxicité chez l'Homme. (Türkan, Huyut, Atalar 2018) Une étude réalisée en 2003 sur l'Homme montre des **désordres hématologiques** suite à la prise de moxidectine comme une leucopénie, une éosinophilie, une monocytose ou une leucocytose à la dose ponctuelle de 36mg. (Cotreau et al. 2003)

Neurotoxicité

Une étude réalisée par Cotreau et al en 2003 révèle que les effets secondaires les plus fréquents chez les individus exposés sont des symptômes **d'atteinte du système nerveux central** (nausées, vomissements, somnolence). (Cotreau et al. 2003) On retrouve cette atteinte neurologique lors d'intoxication chez le chien avec des symptômes comme des tremblements généralisés et de l'ataxie. (Snowden et al. 2006)

Reproduction et Développement

La moxidectine entraîne des effets **reprotoxiques** avec une diminution des comportements sexuels et de l'érection chez les rats ainsi qu'une diminution de la motivation et du nombre de rapports. (Rodrigues-Alves et al. 2008)

Elle entraîne également des **effets sur le développement**. Chez les petits, on observe une diminution du poids et du taux de survie dans la portée. (EMA 2018c)

A ce jour, l'utilisation de la moxidectine n'est pas recommandée chez les femmes enceintes du fait du peu de données sur la toxicité maternelle et fœtale. (Hürlimann, Hofmann, Keiser 2023) D'autant plus que le passage transplacentaire de la moxidectine a été prouvé chez des mammifères, de même que le passage de la moxidectine sous forme active dans le lait des femmes qui allaitent. (Pérez et al. 2009; Korth-Bradley et al. 2011)

Données manquantes

Les données concernant un potentiel **immunotoxique, phototoxique ou de perturbateur endocrinien** sont manquantes.















Dangereux en cas d'ingestion	Irritant du tractus respiratoire	Irritant oculaire	Irritant cutané	Sensibilisant cutané
 Acute Tox 3	 Acute Tox 4	 Eye Irrit 2		 ?
Organotoxique	Mutagène / Génotoxique	Cancérogène	Immunotoxique	Neurotoxique
 STOT RE 1				
Reprotoxique	Développement	Tératogène	Perturbateur endocrinien	Classement européen
 Repr 2	 Repr 2			H301 ; H332 ; H319 ; H372 ; H361

Tableau XXXVII : Synthèse des potentiels effets toxiques de la moxidectine pour l'Homme.

c. Sélamectine

Généralités

La toxicité aiguë de la sélamectine est modérée pour les mammifères par voie orale (DL50 > 1600mg/kg). (Wells, Collins 2022) La toxicité chronique de la sélamectine est élevée pour les mammifères par voie orale (NOEL < 80mg/kg ; NOEL = 5mg/kg/j) (EMA 2002) L'ensemble des données de toxicité de la sélamectine pour l'Homme sera synthétisé dans le Tableau XXXVIII.

La sélamectine a des propriétés **irritantes pour la peau et les yeux**. Elle n'est pas considérée comme **sensibilisant cutané**. (Lewis et al. 2016; EMA 2002)

La sélamectine est classée par l'Union Européenne comme **toxique pour la reproduction** car suspectée de causer des altérations de la fertilité de l'enfant à naître (**H361**). (*Informations sur les produits chimiques - Substances enregistrées* 2023)

Organotoxicité

L'Agence Européenne des Médicaments rapporte des **effets au niveau des organes** lors d'exposition répétée sur le long terme (3 mois) avec une augmentation du poids du foie et des glandes surrénales notamment, ainsi qu'une inflammation tissulaire. Des atteintes du système digestif et de l'appareil urinaire sont également possibles. (EMA 2002) Un pouvoir autophage (cytotoxicité) sur certaines cellules est aussi remarqué lors de l'exposition. (Bozzatto et al. 2013)

Les **dommages au niveau de la peau** ont été montrés dans plusieurs études chez le lapin. Des modifications histologiques comme une diminution de l'épaisseur de la couche cornée, une modification et une désorganisation du contenu cellulaire de la peau après l'application. (Bozzatto, de Oliveira, Camargo-Mathias 2013) Les atteintes cutanées font partie des effets secondaires les plus fréquents de la sélamectine chez les chiens et les chats avec notamment du prurit, de l'inflammation (dermatite, eczéma, érythème), des lésions et un changement des poils au site d'application. (Xu et al. 2019)

Neurotoxicité











Elle n'est pas considérée comme **neurotoxique**. (Lewis et al. 2016) Toutefois, des effets **neurotoxiques** peuvent être observés à des doses thérapeutiques lors d'exposition chez le chien avec des changements de comportement (agressivité), des frissons, des tremblements musculaires, une léthargie ou encore des convulsions. (Xu et al. 2019; Schnabl et al. 2010)

Reproduction et Développement

L'Agence Européenne des Médicaments rapporte des effets **reprotoxiques** et **tératogènes** chez les mammifères avec une diminution de la taille des portées et du poids des petits chez le rat, une augmentation des résorptions et des morts fœtales ainsi que du nombre de mort-nés. La fertilité est également diminuée. Les effets tératogènes sont surtout observés au niveau vasculaire avec des malformations cardiaques ou artérielles. (EMA 2002)

Données manquantes

Les données sont manquantes sur d'éventuels effets **irritants respiratoires**, **phototoxiques**, **immunotoxique** ou pour un éventuel **danger en cas d'ingestion**. Les données concernant la **génétoxicité**, la **cancérogénicité** et le potentiel **perturbateur endocrinien** sont également manquantes.

Dangereux en cas d'ingestion	Irritant du tractus respiratoire	Irritant oculaire	Irritant cutané	Sensibilisant cutané
				
Organotoxique	Mutagène / Génétoxique	Cancérogène	Immunotoxique	Neurotoxique
				





Reprotoxique	Développement	Tératogène	Perturbateur endocrinien	Classement européen
 Repr 2				H361

Tableau XXXVIII : Synthèse des potentiels effets toxiques de la sélamectine pour l'Homme.

4. Néonicotinoïdes

a. Dinotéfurane

Généralités

La toxicité aiguë du dinotéfurane est faible par voie orale (DL50 > 2000mg/kg) et par voie transcutanée (DL50 > 2000mg/kg) chez les Mammifères. La toxicité chronique est élevée pour les Mammifères (NOEL = 22mg/kg/j). (Lewis et al. 2016; EMA 2014) L'ensemble des données de toxicité du dinotéfurane pour l'Homme sera synthétisé dans le Tableau XXXIX.

Le dinotéfurane est classé par l'Union Européenne comme **dangereux en cas d'ingestion (H302)**. (*Informations sur les produits chimiques - Substances enregistrées* 2023) Il n'est pas considéré comme ayant un potentiel **cancérigène** ou **immunotoxique**. Il est toutefois connu comme ayant de légers **effets irritants oculaires**. **L'irritation cutanée** et la **sensibilisation cutanée** n'ont pas été montrées, il est un possible **irritant cutané**. (EMA 2014; Thompson et al. 2020)

Organotoxicité

L'Agence Européenne des Médicaments décrit des altérations histopathologiques des glandes surrénales chez le rat. (EMA 2014) Chez le rat, on retrouve des dommages morphologiques du foie suite à l'exposition qui entraîne une perturbation de l'homéostasie du calcium et un dysfonctionnement énergétique mitochondrial. (Li et al. 2021) L'exposition entraîne également une perturbation du métabolisme lipidique à l'origine d'un stress oxydatif chez les individus exposés. (Yan, Meng, et al. 2020)

Cancérogénicité

Les études ne montrent pas l'apparition de cancer suite à l'exposition. Toutefois des études récentes suggèrent que l'exposition peut augmenter la progression du cancer du sein chez la femme. (Xin Li et al. 2022)

Neurotoxicité

Le dinotéfurane n'est pas connu pour avoir des effets **neurotoxiques**. (Lewis et al. 2016) Des études supplémentaires sont à ce jour nécessaires pour clarifier le potentiel effet neurotoxique du dinotéfurane chez les mammifères (voir effets sur le développement).

Reproduction et Développement

Le dinotéfurane est décrit comme ayant possiblement **des effets sur la reproduction et le développement**. (Lewis et al. 2016; Thompson et al. 2020) A des doses importantes, on observe chez

les mammifères une augmentation des pertes embryonnaires après l'implantation, une augmentation du taux d'avortement et une diminution de la taille des portées. Il n'est pas **tératogène**. (EMA 2014)

Le dinotéfurane a montré des effets **neurotoxiques pour le développement** dans des études réalisées chez la souris. L'exposition de souris gestantes entraîne des modifications comportementales et sur la reproduction de la progéniture. Ces modifications sont par exemple une diminution des performances olfactives et de l'exploration du milieu pour les modifications comportementales, et une augmentation de la durée d'élevage pour les paramètres de reproduction. (Tanaka, Suzuki, Inomata 2023) D'autres études montrent au contraire une augmentation de l'activité locomotrice chez les rats exposés en période de puberté avec une perturbation des voies de signalisation dopaminergiques. (Yoneda et al. 2018)

Chez l'homme, une étude visant à associer l'exposition aux néonicotinoïdes et les phénomènes de restriction de la croissance fœtale suggère que le dinotéfurane est le néonicotinoïde le plus fortement imputable à l'augmentation de ces phénomènes dans la population étudiée. (Pan et al. 2023)

Données manquantes

Les données concernant un potentiel **d'irritant du tractus respiratoire, phototoxique, génotoxique** ou de **perturbateur endocrinien** sont manquantes. (Lewis et al. 2016; EMA 2014; Thompson et al. 2020)















Dangereux en cas d'ingestion	Irritant du tractus respiratoire	Irritant oculaire	Irritant cutané	Sensibilisant cutané
 Acute Tox 4				
Organotoxique	Mutagène / Génotoxique	Cancérogène	Immunotoxique	Neurotoxique
				
Reprotoxique	Développement	Tératogène	Perturbateur endocrinien	Classement européen
				H302

Tableau XXXIX : Synthèse des potentiels effets toxiques du dinotéfurane pour l'Homme.

b. Imidaclopride

Généralités

La toxicité aiguë de l'imidaclopride par voie orale est modérée pour les mammifères (DL50 = 131mg/kg), elle est faible par voie transcutanée (DL50 = 5000mg/kg). Elle est élevée lors d'administration régulière par voie orale (NOEL > 13mg/kg). La toxicité chronique de l'imidaclopride est également modérée pour les mammifères (NOAEL > 50mg/kg/j). (Lewis et al. 2016) L'ensemble des données de toxicité de l'imidaclopride pour l'Homme sera synthétisé dans le Tableau XL.

L'imidaclopride est classé par l'Union Européenne comme **toxique et dangereux en cas d'ingestion (H301/H302)**. (*Informations sur les produits chimiques - Substances enregistrées* 2023) Il est classé comme modérément dangereux par l'OMS. (Lewis et al. 2016) L'Agence Européenne des médicaments le décrit comme ayant un **léger effet irritant respiratoire**. (EMA 2009)

Il n'est pas connu comme étant **cancérigène**. Il est possiblement un **irritant cutané et oculaire**. (Lewis et al. 2016; Thompson et al. 2020)

Observations chez l'Homme

Chez l'Homme, les cas les plus classiques présentent surtout une **atteinte gastro-intestinale** ou **neurologique**. Les cas d'intoxications par voie orale se traduisent par des nausées, des vomissements, des douleurs abdominales, de la somnolence, des maux de tête, des tremblements ou des étourdissements. Des symptômes plus graves peuvent apparaître comme une atteinte et un défaut de fonctionnement de plusieurs organes (foie, reins, cerveau, poumons), des fibrillations ventriculaires, des séquelles neuropsychiatriques ou encore des convulsions. Ces complications peuvent mener à la mort dans certains cas. (Bhatta et al. 2023)

Organotoxicité

L'imidaclopride possède des propriétés **organotoxiques**. Les organes touchés sont nombreux chez les mammifères. On retrouve notamment le foie avec une augmentation du poids et du nombre des cellules anormales. (EMA 2009) On observe une élévation anormale des protéines hépatiques (ALAT, ASAT...) ainsi qu'une dégénérescence lipidique du foie et des hépatocytes soumis à un stress oxydatif. (Thompson et al. 2020; Pisa et al. 2017)

L'exposition à l'imidaclopride entraîne un stress oxydatif dans le cerveau (Thompson et al. 2020) mais aussi des altérations biochimiques au niveau des reins. Des modifications hématologiques atteignant les lignées rouges et blanches sont également observées chez les mammifères. (Pisa et al. 2017)

L'intestin est également atteint lors d'exposition avec une diminution du rôle de barrière de l'épithélium intestinal et une réponse inflammatoire des entérocytes. (Zhao et al. 2021) Des infiltrations inflammatoires sont retrouvées au niveau de plusieurs organes chez le lapin (foie, poumons, cœur, reins). (Akter et al. 2023)

L'imidaclopride a un effet organotoxique sur les organes génitaux en créant notamment du stress oxydatif au niveau des testicules qui sont le siège d'une dégénérescence, de nécrose et d'atrophie de diverses cellules. (Mehanna et al. 2022) Chez les femelles, l'exposition entraîne du stress oxydatif au niveau des ovaires et de l'utérus, responsable d'une dégénérescence. (Lohiya, Kumar, Punia 2019)

Mutagénicité et génotoxicité

L'imidaclopride n'est pas considéré comme **génotoxique** mais posséderait une faible **activité clastogène**. (Lewis et al. 2016; EMA 2009) Certaines études ont toutefois montré un effet **génotoxique** de l'imidaclopride avec une augmentation des aberrations chromosomiques et de la fréquence d'apparition de micronucléus dans les cellules somatiques après exposition. (Pisa et al. 2017) Une étude récente a montré une augmentation des micronucléus, des mutations et des altérations de l'ADN chez des cellules humaines in vitro. (Guo et al. 2020)

Immunotoxicité

Des effets **immunotoxiques** ont été constatés chez la souris in vivo et in vitro. (Wells, Collins 2022) Mais aussi chez le rat avec des effets néfastes sur le nombre de leucocytes et d'immunoglobulines ainsi que sur l'activité phagocytaire et sur la réponse immunitaire cellulaire. (Gibbons, Morrissey, Mineau 2014) L'imidaclopride présente une toxicité pour certaines cellules immunitaires comme les macrophages. (Cestonaro et al. 2023)

Neurotoxicité

Les effets **neurotoxiques** de l'imidaclopride se traduisent par des modifications de l'activité motrice chez le rat adulte mais aussi des comportements sociaux (réduction de l'agressivité). (Thompson et al. 2020; Pisa et al. 2017)

Reproduction et Développement

Les **effets sur la reproduction** se traduisent par une baisse des comportements sexuels, de la production et de la capacité de fertilisation des spermatozoïdes (baisse de la motilité et de la viabilité, malformations) ainsi qu'une suppression de la fonction testiculaire chez le mâle. (Thompson et al. 2020; Gibbons, Morrissey, Mineau 2014; Mehanna et al. 2022)

Chez le rat et le lapin, l'exposition à l'imidaclopride pendant la gestation entraîne des effets sur le **développement** avec un retard de maturation du squelette chez les fœtus et une diminution du poids du corps à la naissance. Il n'est toutefois pas considéré comme **tératogène** ou **embryotoxique** car ces effets sont imputés à la toxicité pour la mère par l'EMA. (EMA 2009) Une étude réalisée en 2013 montre que l'exposition est à l'origine d'avortements, de malformations au niveau des tissus mous et des altérations du squelette. Un potentiel effet **tératogène** n'est donc pas à négliger. (Gibbons, Morrissey, Mineau 2014) Des effets sur le métabolisme de la descendance ont également été mis en évidence chez le rat, ce qui pourrait favoriser certaines maladies comme le diabète. (Ndonwi et al. 2020)

Des études montrent des **effets neurotoxiques de l'imidaclopride sur le développement** comme des déficits sensoriels et locomoteurs et une excitation anormale des neurones chez la progéniture de rats exposés pendant la gestation. (Thompson et al. 2020) La capacité d'apprentissage est également diminuée lors d'exposition et on observe une altération de la régulation de l'expression de gènes importants dans le développement du cerveau. (Pisa et al. 2017)

Chez l'Homme, il peut causer des dommages sur le système nerveux en développement, notamment au niveau du cerveau et des neurones associés à l'apprentissage et à la mémoire. Toujours chez l'Homme, des liens entre l'exposition maternelle lors de la grossesse et des malformations congénitales cardiaques, l'autisme ou encore une absence de développement de l'encéphale ont été faits par plusieurs études. (Thompson et al. 2020)

Perturbateur endocrinien

Les données concernant un potentiel effet de **perturbateur endocrinien** sont manquantes au niveau des études de classification européennes mais l'imidaclopride a montré des effets néfastes sur plusieurs organes endocriniens. Au niveau de la thyroïde, il entraîne chez les Mammifères un phénomène de minéralisation et un dérèglement des niveaux d'hormones. (EMA 2009; Pisa et al. 2017) Il entraîne également des altérations biochimiques au niveau de l'axe hypothalamo-hypophysaire. (Pisa et al. 2017)

Chez le mâle, l'exposition chronique entraîne une diminution de la testostérone circulante (inhibition de l'expression des gènes impliqués dans la synthèse) et une diminution de l'expression des récepteurs androgéniques (possiblement par interaction avec l'imidaclopride). Ceci pourrait être à l'origine de perturbations endocriniennes. (Yuan et al. 2020) Il entraîne également une augmentation des gonadotrophines (FSH, LH) circulantes. (Mehanna et al. 2022) Chez les femelles, l'exposition entraîne une augmentation de l'absorption du zinc au niveau des ovaires, ce qui peut affecter la synthèse des hormones reproductrices (FSH, œstrogènes). (Pisa et al. 2017) L'imidaclopride pourrait avoir des effets sur la production des œstrogènes avec notamment une surproduction dans le tissu mammaire. On observe également une augmentation de la durée du cycle. (Thompson et al. 2020; Soujanya et al. 2022)

Données manquantes

Les données concernant la **sensibilisation cutanée** et le pouvoir **phototoxique** sont manquantes.















Dangereux en cas d'ingestion	Irritant du tractus respiratoire	Irritant oculaire	Irritant cutané	Sensibilisant cutané
				
Organotoxique	Mutagène / Génotoxique	Cancérogène	Immunotoxique	Neurotoxique
				
Reprotoxique	Développement	Tératogène	Perturbateur endocrinien	Classement européen
				H301 / H302 ; H312 ; H332

Tableau XL : Synthèse des potentiels effets toxiques de l'imidaclopride pour l'Homme.

c. Nitenpyrame

Généralités

La toxicité aiguë du nitenpyrame est modérée par voie orale chez les mammifères (DL50 = 1575mg/kg) et faible par voie transcutanée (DL50 > 2000mg/kg). (Lewis et al. 2016) L'ensemble des données de toxicité du nitenpyrame pour l'Homme sera synthétisé dans le Tableau XLI. Il est classé par l'Union Européenne comme **dangereux en cas d'ingestion (H302), irritant cutané (H315)**, causant une **sévère irritation des yeux (H319)** et pouvant causer une **irritation respiratoire (H335)**. Il est également classé comme pouvant causer des dommages au niveau des organes (**organotoxique H371**). (*Informations sur les produits chimiques - Substances enregistrées 2023*) Il est classé par l'OMS comme modérément dangereux. (Lewis et al. 2016)

Le nitenpyrame est classé par l'Union Européenne comme pouvant avoir des **effets sur la reproduction** (altération de la fertilité de l'enfant à naître suspectée **H361**). (*Informations sur les produits chimiques - Substances enregistrées 2023*)

Organotoxicité

L'effet **organotoxique** peut s'expliquer par une cytotoxicité du nitenpyrame. Chez le rat, on retrouve des dommages morphologiques au niveau du foie suite à l'exposition qui entraîne une perturbation de l'homéostasie du calcium et un dysfonctionnement énergétique mitochondrial. (Li et al. 2021) L'exposition entraîne également une perturbation du métabolisme lipidique à l'origine d'un stress oxydatif chez les individus exposés. (Yan, Meng, et al. 2020)

Chez l'Homme, un lien a été fait entre l'exposition au nitenpyrame et une perturbation du métabolisme pouvant aller jusqu'à l'apparition d'un diabète sucré de type 2. (Wang et al. 2023)

Mutagénicité et génotoxicité

Une étude réalisée in vitro chez des cellules humaines a montré que l'exposition au nitenpyrame entraîne un stress oxydatif, l'apparition de micronucléus et une atteinte du noyau, des dommages de l'ADN et a un effet **génotoxique**. (Wei Liu et al. 2022)

Cancérogénicité

Le nitenpyrame n'est pas décrit comme **cancérogène**, toutefois une étude réalisée en 2018 a montré que l'exposition chronique au nitenpyrame augmente significativement l'apparition de papillomes œsophagiens et de lésions pré-néoplasiques chez le rat. Le taux de survie est également réduit après 2 ans d'exposition. (Xing et al. 2018) Un potentiel effet cancérogène du nitenpyrame n'est donc pas à négliger. D'autant plus qu'une étude sur des cellules humaines a montré des altérations au niveau de gènes impliqués dans des voies de signalisation liées au cancer de la vessie par exemple. (Wei Liu et al. 2022)

Reproduction et Développement

Le nitenpyrame présente des **effets sur le développement**. Des études chez la souris ont montré des effets répercutés sur la progéniture lors d'exposition pendant la gestation. Les petits voient leur métabolisme lipidique modifié ainsi que la composition de leur flore intestinale. (Yan, Tian, et al. 2020) La muqueuse intestinale est également atteinte avec une destruction potentielle de la muqueuse colique et une inflammation de l'intestin. Des répercussions sont possibles au niveau du foie. (Yan et al. 2021)

Données manquantes

Les données sont manquantes sur la **cancérogénicité**, la **sensibilisation cutanée** et la **phototoxicité**. Les données concernant une potentielle **immunotoxicité**, **génotoxicité** sont également manquantes, de même que pour d'éventuels effets **neurotoxiques**, **tératogènes** ou **perturbateurs endocriniens**. (Lewis et al. 2016)















Dangereux en cas d'ingestion	Irritant du tractus respiratoire	Irritant oculaire	Irritant cutané	Sensibilisant cutané
 Acute Tox 4	 STOT SE 3	 Eye Irrit 2	 Skin Irrit 2	
Organotoxique	Mutagène / Génotoxique	Cancérigène	Immunotoxique	Neurotoxique
 STOT SE 2		 ?		
Reprotoxique	Développement	Tératogène	Perturbateur endocrinien	Classement européen
 Repr 2	 Repr 2			H302 ; H335 ; H315 ; H319 ; H371 ; H361

Tableau XLI : Synthèse des potentiels effets toxiques du nitenpyrame pour l'Homme.

5. Phénylpyrazolés : le fipronil

Généralités

La toxicité du fipronil est élevée pour les mammifères en aigu (DL50 = 92mg/kg, NOEL = 0,35mg/kg) et en chronique (NOAEL = 2,54mg/kg/j). (Wells, Collins 2022) L'ensemble des données de toxicité du fipronil pour l'Homme sera synthétisé dans le Tableau XLII. Il est classé par l'Union Européenne comme **toxique en cas d'ingestion (H301)** ou de **contact avec la peau (H311)**, **toxique ou fatal en cas d'inhalation (H330/H331)** et comme causant une **sévère irritation des yeux (H319)**. Il est également classé comme **organotoxique** en cas d'exposition prolongée ou répétée avec une atteinte du système nerveux central, du foie et de la thyroïde (**H372**). (*Informations sur les produits chimiques - Substances enregistrées* 2023) Il est **irritant cutané** et il est classé par l'Organisation Mondiale de la Santé comme modérément toxique pour la santé humaine. (Lewis et al. 2016)

Observations chez l'Homme

Chez l'Homme, les cas d'intoxication accidentelle identifiés entraînent des symptômes en général peu graves avec des troubles digestifs (vomissements, douleurs abdominales, diarrhées) mais aussi une irritation oro-pharyngée, de la dysphagie ou de l'hypersalivation. (ANSES 2018a) Des cas plus graves sont possibles avec l'apparition notamment de symptômes traduisant une neurotoxicité (convulsions) et une hépatotoxicité (ictère) du fipronil. (Gutta et al. 2019)

Organotoxicité

L'**organotoxicité** touche plusieurs organes dont le foie qui voit son poids augmenter avec une hypertrophie et une vacuolisation des hépatocytes en cas d'exposition chronique. (ANSES 2018a) Le foie est le siège d'un stress oxydatif et de perturbations de l'activité mitochondriale. (Pisa et al. 2017) On observe une augmentation significative des enzymes hépatiques (ALAT, ASAT...). Le métabolisme lipidique est également modifié. Les reins et leur fonctionnement sont également altérés avec un stress oxydatif rénal et une augmentation de l'urée et de la créatinine circulante. La cytotoxicité s'exprime également dans le foie et les reins par une augmentation de l'expression de gènes favorisant

l'apoptose cellulaire. (Abdel-Daim et al. 2019) Ces organes subissent de nombreuses altérations histopathologiques. (Abdel-Mobdy, Abdel-Mobdy, AL-Farga 2023) Des phénomènes inflammatoires au niveau des poumons sont également observables. (Wells, Collins 2022)

Le système circulatoire est également atteint avec l'apparition d'une hypertension et un stress oxydatif avec dysfonction mitochondriale au niveau du cœur. (Pisa et al. 2017; Seydi et al. 2021) De même, des modifications hématologiques sont présentes lors d'exposition chez les Mammifères avec une hémolyse, une altération des érythrocytes et des leucocytes (morphologie, viabilité). (Konig et al. 2022)

Mutagénicité et génotoxicité

Le fipronil n'est pas considéré comme **génotoxique** par l'Union Européenne sur la base d'études in vivo malgré l'apparition d'aberrations chromosomiques dans une étude in vitro chez le hamster. (European Food Safety Authority 2014) On retrouve ces aberrations chromosomiques chez des cellules de souris dans une autre étude. (Pisa et al. 2017) Chez l'homme, une étude in vitro sur des lymphocytes montre une génotoxicité du fipronil avec une augmentation du taux de micronucléus, d'échanges de chromatides entre chromosomes et des altérations de l'ADN. (Çelik et al. 2014)

Cancérogénicité

Les données sont manquantes sur un potentiel effet **cancérigène** toutefois l'Agence de Protection de l'Environnement des Etats-Unis le décrit comme un potentiel cancérigène pour l'Homme. (Lewis et al. 2016) Des tumeurs thyroïdiennes ont été observées chez le rat mais cette observation est considéré comme non significative chez l'Homme (spécifique au rat) par l'ANSES. (European Food Safety Authority 2014)

Immunotoxicité

L'exposition au fipronil a également un effet **immunotoxique** en entraînant des modifications histologiques au niveau des organes lymphoïdes. (Aldayel et al. 2021)

Neurotoxicité

Le fipronil est connu pour avoir des effets **neurotoxiques** (dommages sur le système nerveux central). (*Informations sur les produits chimiques - Substances enregistrées* 2023; Lewis et al. 2016) L'effet organotoxique sur le système nerveux entraîne des **troubles neurologiques** comme des convulsions, des tremblements ou encore une posture anormale chez les mammifères exposés. (European Food Safety Authority 2014)

A l'échelle de l'individu, on observe des changements de comportement, les animaux exposés voient leur activité modifiée, sont plus émotifs et peureux. L'exposition entraîne une altération de l'apprentissage spatial et de la mémoire, ainsi que des changements dans l'activité motrice, de la coordination et de la nociception. (Gibbons, Morrissey, Mineau 2014; Mahmoud et al. 2021; Bharatiya et al. 2020)

A l'échelle tissulaire, on observe un stress oxydatif au niveau du cerveau avec une dégénérescence neuronale (notamment des neurones dopaminergiques) et des altérations tissulaires induites par des phénomènes d'apoptose. (Awad et al. 2021; Bharatiya et al. 2020) On retrouve cette neurotoxicité chez des cellules humaines in vitro. L'exposition entraîne une apoptose des neurones avec des dysfonctionnements mitochondriaux et la formation de vacuoles d'autophagie. (Ruangjaroon

et al. 2017) Le mode d'action observé chez les Mammifères, à savoir la perte progressive de neurones dopaminergiques, est à mettre en lien avec certaines maladies neurodégénératives chez l'Homme comme la maladie de Parkinson. (Souders et al. 2021)

Reproduction et Développement

Les données concernant l'effet du fipronil sur la reproduction et le développement sont manquantes dans les documents Européens mais des effets sont observables dans d'autres études. Aucun effet **tératogène** n'a été montré. (European Food Safety Authority 2014)

Les études réalisées sur la **toxicité pour la reproduction** montrent une diminution de la fécondité et de l'accouplement. (European Food Safety Authority 2014) Chez les mâles, on observe une diminution du nombre, de la motilité et de la viabilité des spermatozoïdes avec un taux d'anormaux plus important. Les spermatozoïdes sont le siège d'un stress oxydatif, d'apoptose et d'une réduction de l'intégrité de l'ADN. (Khan et al. 2015) Les épидидymes sont également altérés avec de l'œdème, une dégénérescence dans les tubes séminifères, et des phénomènes d'hyperplasie, vacuolisation et apoptose. (Saleh et al. 2020) Chez les femelles, de récentes études ont montré une perturbation du cycle et de la maturation des oocytes. (Wells, Collins 2022) L'exposition en début de gestation entraîne, du fait des propriétés antiprolifératives et apoptotiques du fipronil, une altération de l'implantation embryonnaire. (Park, Lim, Song 2021)

Des **effets du fipronil sur le développement** sont également observables. Les petits voient leur viabilité réduite et ont un développement retardé chez le rat. (European Food Safety Authority 2014) Le taux de gestation peut être réduit et la taille des portées également. Dans ces dernières les petits grandissent moins. (Gibbons, Morrissey, Mineau 2014) On observe lors d'exposition pendant la gestation, une altération du développement du système reproducteur chez la descendance femelle avec un retard du premier œstrus et des cycles modifiés (durée, nombre). (de Barros et al. 2016) L'exposition pendant la lactation ou la gestation entraîne des troubles de la mémoire chez les petits. (Pisa et al. 2017) Une neurotoxicité est également observée chez la descendance. (European Food Safety Authority 2014) L'atteinte neurologique peut porter préjudice à la reproduction et au développement avec un comportement maternel perturbé et un mauvais développement des réflexes chez la progéniture. (Pisa et al. 2017) Chez l'homme certaines études montrent un lien entre l'exposition des enfants au fipronil et l'autisme. (Ongono et al. 2020) On observe sur des cellules humaines in vitro, une inhibition de la migration cellulaire et de la différenciation neuronale. (Schmitz et al. 2021)

Perturbateur endocrinien

Les données concernant un potentiel effet de **perturbateur endocrinien** sont insuffisantes pour permettre une classification au niveau européen. Toutefois des études ont montré des effets sur les **hormones sexuelles et thyroïdiennes**. L'exposition entraîne une diminution de la testostérone circulante et le fipronil aurait également une action anti-androgénique. (Saleh et al. 2020; Ait-Aïssa et al. 2010) Au niveau de l'activité de la thyroïde, le fipronil augmente chez le rat la clairance de la T4, on observe une diminution du taux plasmatique de T4 ainsi qu'une augmentation de la TSH. (Leghait et al. 2009) La thyroïde est le siège d'une hypertrophie et hyperplasie folliculaire avec modification du profil hormonal. (European Food Safety Authority 2014; Pisa et al. 2017) Sur des cellules humaines, le fipronil pourrait entraîner une dysfonction des thyrocytes par des phénomènes de stress oxydatif. (Zhuang et al. 2023) Un potentiel effet de perturbateur endocrinien n'est donc pas à négliger.

Données manquantes

Les données sont manquantes sur un potentiel effet de **sensibilisant cutané** ou **phototoxique**.















Dangereux en cas d'ingestion	Irritant du tractus respiratoire	Irritant oculaire	Irritant cutané	Sensibilisant cutané
 Acute Tox 3	 Acute Tox 2/3	 Eye Irrit 2	 Acute Tox 3	
Organotoxique	Mutagène / Génotoxique	Cancérogène	Immunotoxique	Neurotoxique
 STOT RE 1		 ?	 ?	
Reprotoxique	Développement	Tératogène	Perturbateur endocrinien	Classement européen
				H301 ; H330/H331 ; H319 H311 ; H372

Tableau XLII : Synthèse des potentiels effets toxiques du fipronil pour l'Homme.

6. Pyréthrinoïdes

a. Deltaméthrine

Généralités

La toxicité aiguë de la deltaméthrine pour les mammifères est élevée (DL50 = 87mg/kg et NOEL = 2,5mg/kg). La toxicité chronique pour les mammifères est quant à elle modérée (NOAEL = 18,3mg/kg/j). (Lewis et al. 2016) L'ensemble des données de toxicité de la deltaméthrine pour l'Homme sera synthétisé dans le Tableau XLIII.

La deltaméthrine est classée par l'Union Européenne comme **toxique en cas d'ingestion (H301), d'inhalation (H331) ou de contact avec la peau (H311)**, comme pouvant causer une **réaction allergique cutanée (H317)**. L'ingestion peut être fatale (**H300**). Elle est également classée comme **irritante oculaire sévère (H319)**, potentielle **irritante respiratoire (H335)** et **organotoxique** en cas d'exposition prolongée ou répétée (système nerveux central, système immunitaire) (**H372**). (*Informations sur les produits chimiques - Substances enregistrées 2023*) La deltaméthrine est classée comme modérément dangereuse pour la santé humaine par l'Organisation Mondiale de la Santé. (Lewis et al. 2016) Elle a également des propriétés **irritantes cutanées** qui se traduit par des nécroses, dermatites, cellulite ou ulcères. (ANSES 2016; 2023b)

La deltaméthrine est classée par l'Union Européenne comme ayant des effets sur la **reproduction** car suspectée d'endommager la fertilité et l'enfant à naître (**H361**). L'organotoxicité touchant notamment le système nerveux central, une potentielle **neurotoxicité** est décrite. (*Informations sur les produits chimiques - Substances enregistrées 2023*; Lewis et al. 2016)

Observations chez l'Homme

Chez l'homme, l'intoxication se traduit par des vertiges et des réactions cutanées comme des paresthésies avec un engourdissement, du prurit, des fourmillements ou une sensation de brûlure. L'exposition orale se traduit également par des symptômes digestifs (douleurs abdominales, vomissements) ou hyperadrénergiques (tachycardie, hyperglycémie, hyperkaliémie, hypertension). On peut également retrouver une conjonctivite, des écoulements nasaux et des maux de tête. (ANSES 2016; 2023b; Rehman et al. 2014) Dans quelques cas systémiques graves, on peut observer des difficultés respiratoires (dyspnée, cyanose, toux, bronchospasme, éternuements) et des signes neurotoxiques non spécifiques comme une confusion mentale, des vertiges, des spasmes, des troubles de la vision, des tremblements, une diminution des réflexes, une tétanie, des convulsions ou encore un coma. (ANSES 2016; 2023b; Rehman et al. 2014; Chrustek et al. 2018) On peut également observer une hypersensibilité aux sons, à la lumière et au toucher, un choc anaphylactique ou encore de l'œdème facial. (Chrustek et al. 2018)

Organotoxicité

L'**organotoxicité** de la deltaméthrine touche de multiples organes. On retrouve une atteinte de la peau avec des dommages histopathologiques de cet organe lors d'exposition par voies variées. (Rehman et al. 2014)

Une atteinte du foie et des reins est visible lors d'exposition due notamment à un stress oxydatif qui entraîne une apoptose et la mort cellulaire mais aussi de la nécrose et de l'inflammation. (ANSES 2016; Lu et al. 2019) Dans le foie on observe une vacuolisation des hépatocytes et un élargissement nucléaire. Au niveau des reins, on observe également une vacuolisation des cellules, de la néphrosclérose et une diminution du diamètre glomérulaire. (Oliveira et al. 2022) On constate une augmentation des marqueurs de souffrance hépatique (ALAT, ASAT) et rénale (urée, créatinine, acide urique). (Chrustek et al. 2018)

Les intestins font également partie des organes touchés avec notamment un infiltrat inflammatoire, une dégénérescence et une nécrose des cellules mais aussi une perturbation du microbiote intestinal. (Oliveira et al. 2022; Ma et al. 2023) On retrouve cette atteinte sur des cellules humaines isolées. (Ma et al. 2023)

On peut observer des difficultés respiratoires et une tachycardie lors d'exposition aiguë associées à une atteinte histopathologique des poumons et du cœur chez les mammifères exposés. (ANSES 2023b; Erdogan et al. 2006; Feriani et al. 2020)

Des modifications hématologiques et biochimiques sont également observables lors d'exposition. (ANSES 2016) On observe une augmentation des plaquettes et des leucocytes circulants ainsi qu'une diminution des globules rouges. (Chrustek et al. 2018) On observe également une altération du métabolisme avec notamment un stockage des lipides dans les adipocytes. (Qi et al. 2022)

Chez l'homme, l'exposition à la deltaméthrine peut entraîner une modification des lipides circulants et pourraient être associée à l'apparition de diabète de type 2. (Jia et al. 2023)

Mutagénicité et génotoxicité

Les données sont manquantes sur un potentiel **génotoxique**, en 2016 l'ANSES ne considère pas la deltaméthrine comme génotoxique. (Lewis et al. 2016; ANSES 2016) Aucun effet mutagène n'a été rapporté à ce jour. (ANSES 2023b) Un potentiel **génotoxique** est toutefois à envisager puisque des études in vitro et in vivo ont montré chez la souris l'apparition de dommages de l'ADN (micronucléus,

aberrations chromosomiques) dans la moelle osseuse. (Rehman et al. 2014; Lu et al. 2019) Des études in vivo chez le rat ont également montré un effet génotoxique de la deltaméthrine par l'induction d'un stress oxydatif. (Lu et al. 2019)

Chez l'Homme, une récente étude a mis en évidence une association entre l'exposition à la deltaméthrine et l'apparition de dommages de l'ADN chez les travailleurs exposés. (Ferri et al. 2019)

Cancérogénicité

Les données sont manquantes sur un potentiel effet **cancérigène**, à ce jour les études réalisées n'ont pas mis en évidence de potentiel cancérogène. (Lewis et al. 2016; ANSES 2023b) Chez le rat, on observe l'apparition d'adénomes thyroïdiens lors d'exposition chronique mais qui ne permettent pas une classification chez l'Homme. (Rehman et al. 2014)

Chez l'Homme, des études récentes ont mis en évidence un lien modéré entre le risque de leucémie lymphoïde chronique ou de lymphome à petits lymphocytes avec l'exposition à la deltaméthrine. (Leon et al. 2019; ANSES 2023b) De même un lien avec le lymphome de Hodgkin a été mis en évidence lors d'exposition chronique. (Kim et al. 2023)

Immunotoxicité

La deltaméthrine a un potentiel **immunotoxique** car l'organotoxicité touche les organes du système immunitaire. (*Informations sur les produits chimiques - Substances enregistrées* 2023) Elle modifie les voies de signalisation de la réponse immunitaire avec comme conséquences une augmentation ou une diminution de cette réponse. Elle peut entraîner des réactions d'hypersensibilité. (ANSES 2023b)

L'exposition entraîne une diminution de l'activité lymphocytaire et une apoptose des cellules thymiques et spléniques chez le rat. La deltaméthrine affecte à la fois l'immunité humorale et l'immunité cellulaire. (Chrustek et al. 2018; Lu et al. 2019) Cette toxicité pour les cellules immunitaires est retrouvée chez l'Homme in vitro avec une augmentation de la mort cellulaire lors d'exposition à la deltaméthrine. (Barbasz et al. 2020)

Neurotoxicité

La **neurotoxicité** est observable à plusieurs niveaux, le principal organe cible de la deltaméthrine étant le système nerveux. Lors d'exposition aiguë, on observe chez les rongeurs de la faiblesse, des paresthésies, un défaut de coordination motrice, une ataxie, une hypotonie, des tremblements et convulsions et des mouvements choréiformes. On retrouve des symptômes de ce type chez le chien et lors d'exposition chronique. (ANSES 2023b) On retrouve également une modification des réflexes, une augmentation des comportements anxieux et une altération de l'apprentissage et de la mémoire chez les adultes exposés. (Rehman et al. 2014; Ahmed et al. 2021; Hossain et al. 2020)

À l'échelle cellulaire, la deltaméthrine entraîne une augmentation des hormones de stress, un stress oxydatif au niveau du cerveau et une apoptose et dégénérescence des cellules du cortex cérébral et de l'hippocampe. (Chrustek et al. 2018; Lu et al. 2019; Ahmed et al. 2021) On retrouve ce stress oxydatif in vitro sur des cellules humaines du système nerveux qui sont plus sensibles que les cellules hépatiques ou intestinales. Ces cellules meurent ou subissent une apoptose. (Lu et al. 2019) Chez l'Homme, l'action de la deltaméthrine sur les transporteurs dopaminergiques pourrait contribuer à la maladie de Parkinson. (Chrustek et al. 2018)

Reproduction et Développement

Les effets sur la **reproduction** passent par l'existence d'une toxicité testiculaire chez le mâle avec un arrêt de la spermatogénèse et des altérations du sperme (quantité, mobilité, viabilité, malformations, modifications membranaires). (ANSES 2016; Chrustek et al. 2018; Lu et al. 2019; Hozyen et al. 2020) On observe lors d'exposition une diminution du poids des organes reproducteurs et des altérations histopathologiques des testicules (diminution du diamètre des tubes séminifères) et des épидидymes. (Chrustek et al. 2018; Hozyen et al. 2020) La deltaméthrine entraîne une desquamation des cellules germinales et une atrophie des cellules de Leydig chez les mammifères. (Oliveira et al. 2021) On constate également des modifications des comportements reproducteurs et de la libido avec diminution nette de l'activité sexuelle et une baisse de la fréquence d'accouplement chez le rat. (Hozyen et al. 2020) Chez la femelle, on observe des altérations histologiques des ovaires et de l'utérus ainsi qu'une réduction des sites d'implantation chez la rate. Le nombre de follicules et de corps jaunes est nettement diminué en cas d'exposition et on constate une augmentation de l'atrésie des follicules. (Marettova, Marett, Legáth 2017) La cytotoxicité de la deltaméthrine pour les ovocytes entraîne un défaut de maturation et une diminution de la survie de ces derniers. (Jia et al. 2019)

Les effets sur le **développement** de la deltaméthrine se traduisent par une augmentation de l'incidence des côtes surnuméraires chez la souris ainsi qu'un retard à l'ossification et au développement fœtal. (ANSES 2016; Rehman et al. 2014) Le poids des petits à la naissance est diminué, la mortalité augmentée et l'index de lactation diminué lors d'exposition pendant la gestation. On constate également chez les petits un retard de la maturation sexuelle et des modifications de la fertilité de la descendance mâle (altérations du sperme et modifications testiculaires similaires à celles observées chez les adultes). (ANSES 2016; Ben Slima et al. 2012) L'exposition des adultes est foetotoxique et entraîne des résorptions embryonnaires mais aussi cardiotoxique pour la descendance (altérations du rythme cardiaque). (Marettova, Marett, Legáth 2017; Luo et al. 2019)

Des études suggèrent un effet **neurotoxique** pour le développement avec notamment à l'échelle macroscopique une augmentation des vocalisations dans la descendance des individus exposés. (ANSES 2016) On observe une hyperactivité, des troubles de l'apprentissage et de l'attention et des comportements impulsifs qui rappellent les manifestations lors de TDAH. (Richardson et al. 2015) A l'échelle cellulaire, on observe chez la descendance d'individus exposés une diminution de la prolifération, de la maturation et de la différenciation des neurones ainsi qu'une augmentation de l'apoptose des cellules nerveuses. (Guo et al. 2018)

Chez l'Homme, la deltaméthrine est capable d'interférer avec un récepteur du placenta, augmentant le risque de développement d'anomalies congénitales. (Markus et al. 2018) L'exposition pendant la grossesse peut entraîner des modifications du système nerveux central du fœtus. Les enfants peuvent alors présenter des troubles de la mémoire, du sommeil, mais aussi une baisse des capacités verbales et du QI. (Chrustek et al. 2018) Un lien entre l'exposition de la mère et l'anxiété chez les enfants a également été mis en évidence, de même que les TDAH. (ANSES 2023b; Richardson et al. 2015)

Perturbateur endocrinien

La deltaméthrine est décrite comme **perturbateur endocrinien**. (Lewis et al. 2016) On constate une diminution des teneurs en LH, en FSH et en testostérone chez les mâles exposés. Certaines études montrent des effets oestrogéniques, anti-androgéniques et antithyroïdiens de la deltaméthrine (ANSES 2016) On constate une diminution du poids de la thyroïde soumise à un stress oxydatif et des altérations morphologiques ainsi qu'une modification de la production des hormones liées au

fonctionnement thyroïdien (diminution de la T4, T3) et de l'axe hypothalamo-hypophysaire (variations de la TSH et TRH). (Mekircha et al. 2018; Zhang et al. 2020) L'exposition entraîne une apoptose cellulaire et des altérations histopathologiques au niveau des glandes surrénales ainsi qu'une modification de la production des hormones de stress (corticostéroïdes). (Chrustek et al. 2018; Chigrinski et al. 2017) On peut également observer une diminution de la production de progestérone, en lien avec la cytotoxicité pour les organes reproducteurs. (Mekircha et al. 2018)















Dangereux en cas d'ingestion	Irritant du tractus respiratoire	Irritant oculaire	Irritant cutané	Sensibilisant cutané
 Acute Tox 2/3	 Acute Tox 3 STOT SE 3	 Eye Irrit 2	 Acute Tox 3	 Skin Sens 1A
Organotoxique	Mutagène / Génotoxique	Cancérogène	Immunotoxique	Neurotoxique
 STOT RE 1	 ?	 ?		
Reprotoxique	Développement	Tératogène	Perturbateur endocrinien	Classement européen
 Repr 2	 Repr 2			H300/301 ; H331/H335 ; H319 ; H311 ; H317 ; H372 ; H361

Tableau XLIII : Synthèse des potentiels effets toxiques de la deltaméthrine pour l'Homme.

b. Fluméthrine

Généralités

La toxicité aiguë de la fluméthrine pour les mammifères est élevée par voie orale (DL50 = 41mg/kg). (Lewis et al. 2016) La toxicité chronique est également élevée (NOEL = 0,36mg/kg/j). (EMA 1998) L'ensemble des données de toxicité de la fluméthrine pour l'Homme sera synthétisé dans le Tableau XLIV.

La fluméthrine est classée par l'Union Européenne comme **toxique (H301) ou fatale (H300) en cas d'ingestion ou de contact avec la peau (H310/H311)**, comme **irritant cutané (H315)**, possible **irritant respiratoire (H335)** et **sensibilisant cutané (H317)** (peut causer des allergies). Elle est également un sévère **irritant oculaire (H319)**, **toxique en cas d'inhalation (H330) ou de contact avec la peau (H311) et organotoxique (H370/H372)** (exposition aiguë ou chronique/répétée). (*Informations sur les produits chimiques - Substances enregistrées 2023*) Elle n'est pas considérée comme **cancérogène**. (Lewis et al. 2016)

La fluméthrine est classée comme **toxique pour la reproduction (H360)** par l'Union Européenne, elle peut entraîner des dommages sur la fertilité de l'enfant à naître. (*Informations sur les produits chimiques - Substances enregistrées 2023*)

Observations chez l'Homme

Chez l'Homme, très peu de cas sont rapportés, un cas d'exposition chez un fermier a entraîné des symptômes assez graves. Il a présenté une éruption cutanée avec des démangeaisons généralisées, des douleurs abdominales, des vomissements et des malaises. Il a également développé une polyarthrite généralisée. (Box, Lee 1996)

Organotoxicité

Les effets **organotoxiques** sont observables au niveau du foie et des reins. On observe une augmentation des enzymes hépatiques (ASAT, ALAT), un stress oxydatif et des altérations fonctionnelles et histologiques au niveau de ces organes. (Dewangan et al. 2012; Fayeq et al. 2023)

Un étude sur des cellules humaines montre un potentiel cytotoxique et apoptotique de la fluméthrine. (Kara-Ertekin, Yazar, Erkan 2021) Sur des cellules de souris un effet cytotoxique sur la myélopoïèse et l'érythropoïèse a été montré. (Nakano, Rabello-Gay, de Bragança Pereira 1996)

Mutagénicité et génotoxicité

La **génotoxicité** n'a pas été mise en évidence au cours des études européennes. Toutefois, une étude réalisée sur des cellules de souris montrent une activité clastogène et l'apparition de micronucléus lors d'exposition. (Nakano, Rabello-Gay, de Bragança Pereira 1996) Une étude in vitro sur des cellules humaines montre des modifications de l'ADN lors de l'exposition. (Kara-Ertekin, Yazar, Erkan 2021)

Immunotoxicité

Aucun effet **immunotoxique** n'a été décrit dans les études européennes mais une étude de Dewangan et al le suggère. On observe après une exposition chronique, une diminution du nombre de leucocytes et d'IgG circulants. (Dewangan et al. 2012)

Neurotoxicité

Les données concernant un potentiel neurotoxique sont manquantes. Toutefois les signes observés lors d'exposition incluent une mobilité réduite et une altération de la démarche (**neurologique**). (Wells, Collins 2022) On observe également une baisse de l'activité et de l'ataxie. (EMA 1998)

Reproduction et Développement

Les études sur la **toxicité pour la reproduction et le développement** montrent une diminution du poids du placenta, des fœtus et des petits à la naissance. On constate également une baisse de la viabilité en post-partum et un retard à l'ossification. (EMA 1998) Chez le mâle, la fluméthrine entraînerait une réduction de l'activité des spermatozoïdes chez le chien. (Yurdakok et al. 2016)

Perturbateur endocrinien

Les données concernant un potentiel effet de **perturbateur endocrinien** sont manquantes dans les études européennes. Un étude réalisée sur des cellules humaines met en évidence des effets oestrogéniques de l'exposition à la fluméthrine. Un potentiel effet de perturbateur endocrinien n'est donc pas à négliger. (Kara-Ertekin, Yazar, Erkan 2021)

Données manquantes

Les données concernant un potentiel effet **phototoxique** sont manquantes. (Lewis et al. 2016)















Dangereux en cas d'ingestion	Irritant du tractus respiratoire	Irritant oculaire	Irritant cutané	Sensibilisant cutané
 Acute Tox 2/3	 Acute Tox 2/3 STOT SE 3	 Eye Irrit 2	 Acute Tox 1/3 Skin Irrit 2	 Skin Sens 1
Organotoxique	Mutagène / Génotoxique	Cancérigène	Immunotoxique	Neurotoxique
 STOT SE 1 STOT RE 1	 ?	 ?	 ?	
Reprotoxique	Développement	Tératogène	Perturbateur endocrinien	Classement européen
 Repr 1B	 Repr 1B		 ?	H300/H301 ; H330/H331/H335 ; H319 ; H310/H311/H315 ; H317 ; H370/H372 ; H360

Tableau XLIV : Synthèse des potentiels effets toxiques de la fluméthrine pour l'Homme.

c. Perméthrine

Généralités

La toxicité aiguë de la perméthrine par voie orale est modérée pour les mammifères (DL50 > 430mg/kg). (Lewis et al. 2016) La toxicité chronique est élevée pour les mammifères (NOEL = 5mg/kg/j). (EMA 2013c) L'ensemble des données de toxicité de la perméthrine pour l'Homme sera synthétisé dans le Tableau XLV.

Elle est classée par l'Union Européenne comme **dangereuse en cas d'ingestion (H302)**, **dangereuse et toxique en cas d'inhalation (H331/H332)** et **dangereuse en cas de contact avec la peau (H312)** et comme **pouvant causer une réaction allergique cutanée (H317)**. (*Informations sur les produits chimiques - Substances enregistrées* 2023) Elle est classée par l'Organisation Mondiale de la Santé comme modérément dangereuse pour la santé humaine. Elle est classée par l'Agence de protection de l'Environnement comme probable **cancérigène** pour l'Homme. (Lewis et al. 2016) Elle

est **irritante cutanée et respiratoire**. Elle est légèrement **irritante pour les yeux**. (EMA 2013c) La perméthrine est connue pour avoir des **effets sur la reproduction et le développement** des mammifères et être **neurotoxique**. (Lewis et al. 2016)

Observations chez l'Homme

Chez l'homme, l'intoxication se traduit majoritairement par une atteinte du tractus gastro-intestinal (irritation des muqueuses) et par des démangeaisons au niveau cutané. Une atteinte du système nerveux et des poumons est également possible pouvant entraîner une détresse respiratoire. (EMA 2013c; Chrustek et al. 2018) On constate des lésions épidermiques, des maux de tête, des nausées et vomissements et des maux de gorge. (Chrustek et al. 2018)

Organotoxicité

La perméthrine est **organotoxique**, elle est à l'origine d'un stress oxydatif au niveau du foie et de modifications histopathologiques de cet organe (apoptose, nécrose). (Wang et al. 2016; Sun et al. 2022; Aoiadni et al. 2022) La perméthrine a des effets sur les reins, elle diminue le taux de filtration glomérulaire et altère la balance sodique. (Chrustek et al. 2018) On observe au niveau de ces organes des altérations morphologiques avec un gonflement des tubules proximaux. (Sun et al. 2022)

L'exposition chronique entraîne un stress oxydatif et des dommages cellulaires au niveau du cœur et des vaisseaux. Le rythme cardiaque est altéré et on observe une fibrose cardiaque ainsi qu'une inflammation et une apoptose des cellules. (Chrustek et al. 2018; Feriani et al. 2021) L'exposition altère les cellules musculaires lisses présentes dans les parois vasculaires. (Nasuti et al. 2007)

La perméthrine altère le métabolisme et notamment le métabolisme du cholestérol. (Feriani et al. 2021) Elle entraîne une augmentation des triglycérides et du glucose circulants et du stress oxydatif. Son exposition favorise l'insulino-résistance et augmente la perméabilité de l'intestin. (He et al. 2020) La perméthrine modifie également la composition du microbiote digestif chez les mammifères en favorisant les bactéries potentiellement pathogènes. (FAO 2023)

Mutagénicité et génotoxicité

L'exposition à la perméthrine est **génotoxique**, elle est clastogène in vitro. (ANSES 2018b) Chez le rat, la perméthrine entraîne in vivo l'apparition de micronucleus et d'aberrations chromosomiques. (Wang et al. 2016) Chez l'homme, l'exposition entraîne in vivo une augmentation du nombre de globules rouges anormaux, une augmentation du nombre de micronucléus, de cellules tri ou tétra nucléées. (Chrustek et al. 2018) Elle entraîne également une augmentation du nombre d'aberrations chromosomiques et d'échanges de chromatides. (Wang et al. 2016)

Des modifications épigénétiques (méthylation et hydroxy-méthylation de l'ADN) lors de l'exposition sont également observables et transmissibles à la descendance lors de gestation hors exposition. Ces modifications peuvent perturber la santé des petits. (Bordoni et al. 2019)

Cancérogénicité

La **cancérogénicité** a été montrée chez les rongeurs avec une augmentation significative du nombre d'adénomes pulmonaires lors d'exposition chronique chez les souris mâles. (ANSES 2018b) On observe aussi chez la souris une apparition de tumeurs hépatiques lors d'exposition chronique. (Chrustek et al. 2018)

Chez l'homme, les études d'association entre l'exposition et l'incidence de différents cancers montrent un lien entre l'exposition et le risque de myélome multiple. Quelques cas de leucémies infantiles ont été identifiés lors d'exposition lors de la grossesse. (Boffetta, Desai 2018) De même, une étude a mis en lien l'exposition à la perméthrine et le risque de cancer de la prostate. (Koutros et al. 2010) Toutefois, les cas sont peu nombreux pour ces types de cancers et requièrent à ce jour plus d'études pour la confirmation de l'association. (Boffetta, Desai 2018) Une étude publiée en 2021 a toutefois mis en évidence un lien entre l'exposition à la perméthrine et la gammopathie monoclonale précédant l'apparition de myélome multiple. (Hofmann et al. 2021) Une autre étude a montré in vitro que la perméthrine entraîne des dommages de l'ADN codant pour des gènes associés aux cancers des cellules du sang sur des cellules humaines. (Navarrete-Meneses et al. 2018)

Immunotoxicité

La perméthrine a des effets **immunotoxiques**, elle entraîne une diminution de la prolifération cellulaire au niveau de la rate. On constate le même effet au niveau du thymus avec en plus une apoptose de certaines cellules. L'exposition est également à l'origine d'une apoptose des neutrophiles mais aussi d'altérations au niveau des monocytes et des lymphocytes. (Chrustek et al. 2018; Wang et al. 2016) On observe une diminution de la réponse immunitaire par les leucocytes. (Prater et al. 2003)

Chez l'homme, on observe une diminution de la viabilité des lymphocytes. (Chrustek et al. 2018)

Neurotoxicité

La **neurotoxicité** se traduit à l'échelle macroscopique par une déficience motrice et sensorielle. (EMA 2013c) On peut observer une agitation, des tremblements du corps, des convulsions, une flexion exagérée des membres, une perte de coordination et une hypersensibilité aux sons. (ANSES 2018b; Chrustek et al. 2018) A l'échelle cellulaire, on observe une mort des cellules neuronales et l'apparition d'anomalies au niveau du cortex cérébral, du cervelet et de la formation de l'hippocampe. (EMA 2013c) La perméthrine augmente le temps de dépolarisation et modifie la conductance des neurones. (Chrustek et al. 2018)

Chez l'homme, on observe des problèmes de mémoire à court-terme et de concentration chez les individus exposés. (Chrustek et al. 2018) Une étude a également mis en évidence un lien entre l'exposition à la perméthrine et une altération de l'odorat. (Shrestha et al. 2021)

Reproduction et Développement

Si l'exposition a lieu pendant la gestation ou pendant les premiers jours de vie, on observe une diminution de la surface cardiaque et de l'hypertension chez les adultes. (Chrustek et al. 2018)

L'exposition à la perméthrine a des effets sur la **reproduction**, notamment sur les organes reproducteurs. Chez les mâles, la fertilité est affectée avec une quantité et une qualité du sperme diminuée (altérations morphologiques, diminution de la motilité) et des changements structuraux des testicules (déformations dans les épидидymes, atteinte des cellules de Leydig). L'exposition lors du développement des gonades est néfaste pour la future spermatogénèse et entraîne notamment une immaturité des spermatozoïdes produits. L'exposition chez des individus adultes entraîne également une dérégulation de la spermatogénèse. (Chrustek et al. 2018; Wang et al. 2016; Zhang et al. 2007) Chez la femelle, la perméthrine entraîne une altération de la morphologie des ovaires avec une apoptose de certaines cellules. (Chrustek et al. 2018) On retrouve une dégénérescence cellulaire au niveau des follicules et des corps jaunes. A forte dose d'exposition chez les mammifères, on observe

une augmentation du poids des ovaires et de l'utérus. (Marettova, Mareta, Legáth 2017; ANSES 2018b)

La perméthrine a également des **effets sur le développement**. Chez les lapines gestantes elle augmente le pourcentage de résorptions embryonnaires ou fœtales. (EMA 2013c) L'exposition entraîne une réduction du poids des fœtus, des avortements mais également des anomalies du développement avec la présence de côtes surnuméraires et une diminution de l'ossification des membres. (Chrustek et al. 2018)

L'exposition pendant la gestation entraîne un **développement** insuffisant du cerveau chez le rat par le biais d'une altération de la mise en place et du développement de la vascularisation. (Wang et al. 2016) Chez la descendance d'individus exposés avant l'accouplement, on observe une diminution du développement des réflexes, de la capacité de nage et de l'activité. (Farag et al. 2006) De même, l'exposition dans les premiers jours de vie entraîne des conséquences sur l'expression de certains gènes entraînant des altérations neuronales et le vieillissement cérébral chez les adultes. (Carloni et al. 2013) La perméthrine administrée autour de la naissance est à l'origine d'altération de l'apprentissage et de la mémoire et d'une mauvaise adaptation à leur environnement pour les petits. On observe chez ces animaux une immaturité des neurones avec une atteinte de la formation du circuit neuronal. (Saito et al. 2019) De même les altérations de la fonction reproductive des mâles observées chez les adultes sont retrouvées chez la descendance de femelles exposées pendant la gestation. (von Ehrenstein et al. 2019)

Chez l'Homme, l'exposition pendant la grossesse et l'exposition des nourrissons sont associées à un plus grand risque de développement de troubles autistiques avec ou sans déficience intellectuelle. (von Ehrenstein et al. 2019) L'exposition dans l'environnement est à l'origine de certaines maladies chroniques chez l'homme comme les allergies ou l'asthme (majoritairement chez l'enfant). Des modifications comportementales comme une augmentation des comportements agressifs chez l'enfant sont également constatées. (Chrustek et al. 2018) Un lien a également été mis en évidence avec l'apparition de diabète de type 2 et de la maladie de Parkinson. (Iheagwam et al. 2021; Shrestha et al. 2020)

Perturbateur endocrinien

La perméthrine est connue comme ayant des effets de **perturbateur endocrinien**, elle agit comme un agoniste des récepteurs aux œstrogènes. Elle entraîne également une diminution de la progestérone circulante. (Marettova, Mareta, Legáth 2017) La perméthrine entraîne une diminution de la testostérone circulante dans le plasma et une augmentation de la LH chez le mâle. (Zhang et al. 2007) La perméthrine peut également interférer avec le fonctionnement des récepteurs aux androgènes chez l'homme et donc entraîner des dysfonctionnements de la fonction reproductive. (Sheikh, Beg 2021)

La perméthrine a également une action sur les hormones thyroïdiennes. Elle diminue les taux plasmatiques et cérébraux de T3 et T4 et augmente le taux de TSH circulante. (Wang et al. 2002) Chez l'homme âgé de plus de 60 ans, un lien entre l'exposition à la perméthrine et le développement d'une hypothyroïdie a été mis en évidence. (Shrestha et al. 2018)

Données manquantes

Les données concernant la **phototoxicité** sont manquantes. (Lewis et al. 2016)















Dangereux en cas d'ingestion	Irritant du tractus respiratoire	Irritant oculaire	Irritant cutané	Sensibilisant cutané
 Acute Tox 4	 Acute Tox 3/4		 Acute Tox 4	 Skin Sens 1
Organotoxique	Mutagène / Génotoxique	Cancérogène	Immunotoxique	Neurotoxique
				
Reprotoxique	Développement	Tératogène	Perturbateur endocrinien	Classement européen
		 ?		H302 ; H331/H332 ; H312 ; H317 ;

Tableau XLV : Synthèse des potentiels effets toxiques de la perméthrine pour l'Homme.

7. Spinosynes : le spinosad

Généralités

La toxicité aiguë du spinosad est faible pour les mammifères (DL50 > 2000mg/kg). La toxicité chronique est modérée (NOAEL = 10mg/kg/j). (Lewis et al. 2016) Le spinosad n'est pas classé par l'Union Européenne pour les critères de santé humaine, les données disponibles sont insuffisantes pour aboutir à un classement. (*Informations sur les produits chimiques - Substances enregistrées 2023*) Il est classé comme légèrement dangereux pour la santé humaine par l'OMS. (Lewis et al. 2016) L'ensemble des données de toxicité du spinosad pour l'Homme sera synthétisé dans le Tableau XLVI.

Le spinosad n'est pas connu pour avoir des effets **cancérogènes, phototoxiques, d'irritant oculaire, cutané ou respiratoire**, ni de **sensibilisant cutané**. Il peut causer une inflammation dans des organes variés (**organotoxique**). (Lewis et al. 2016) Une légère irritation oculaire est constatée chez le lapin. (WHO, FAO 2001) Une proposition de classification, en tant que pouvant causer des dommages sur les organes en cas d'exposition prolongée ou répétée, a été proposée en 2018 par l'Union Européenne. (EFSA et al. 2018)

Il a possiblement des **effets sur la reproduction et le développement** chez les Mammifères. (Lewis et al. 2016) Une proposition de classification en tant que toxique pour la reproduction car susceptible d'altérer la fertilité a été proposée par l'Union Européenne en 2018. (EFSA et al. 2018)

Observations chez l'Homme

Chez l'Homme, le spinosad est utilisé pour le traitement des infestations par les poux. Les principaux effets indésirables observés sont une irritation et rougeur oculaire en cas de contact avec les yeux ainsi qu'une rougeur et irritation cutanée au niveau du site d'application. (Aditya, Rattan 2012)

Organotoxicité

Le spinosad a un effet **organotoxique** et entraîne une inflammation chronique (nécrose) et une vacuolisation de cellules épithéliales et des macrophages dans de nombreux tissus et organes chez les

mammifères. L'exposition entraîne une augmentation sérique d'enzymes témoignant de l'activité du foie (ASAT, ALAT, bilirubine), des reins (urée, créatinine), des muscles et du cœur. (WHO, FAO 2001; Zidan 2015) On constate une augmentation du poids et des altérations histopathologiques du foie et des reins. (WHO, FAO 2001; EFSA et al. 2018; Mossa, Mohafrash, Chandrasekaran 2018) Les effets néfastes du spinosad pour ces organes ont été confirmés sur des cellules humaines. (Yang et al. 2016) Le foie est le siège d'un stress oxydatif important. (Mossa, Mohafrash, Chandrasekaran 2018)

L'organotoxicité touche aussi les poumons et notamment chez l'Homme où les cellules pulmonaires sont le siège d'apoptose ou d'autophagie. (Zhang et al. 2019) Le système digestif est également touché avec une myopathie de la langue ou encore une hyperplasie et une hyperkératose de l'estomac. Des altérations hématologiques sont constatées en cas d'exposition avec des signes d'anémie régénérative ou non. (EFSA et al. 2018) La moëlle est également le siège d'atteintes avec notamment une hyperplasie. (WHO, FAO 2001) On observe également des perturbations du métabolisme lipidique et protéique avec des variations de paramètres comme une augmentation des triglycérides ou une baisse de l'albumine et des protéines totales. (Zidan 2015)

Mutagénicité et génotoxicité

Les données concernant un potentiel effet **génotoxique** sont manquantes, il est considéré comme peu susceptible d'être **génotoxique**. (Lewis et al. 2016; EFSA et al. 2018) Toutefois une étude sur la moelle osseuse de rat a montré des effets **génotoxiques** du spinosad mais pas d'effets mutagènes. (Mossa, Mohafrash, Chandrasekaran 2018) Sur des cellules humaines in vitro, le spinosad a entraîné une inhibition de la prolifération cellulaire et des dommages de l'ADN comme des cassures. (Zhang et al. 2019) Il a également montré des effets génotoxiques sur des cellules humaines rénales et hépatiques in vitro. (Yang et al. 2016)

Cancérogénicité

Aucun effet **cancérogène** n'a été constaté dans les études recensées par l'Union Européenne qui a conclu que le spinosad est peu susceptible de poser un risque cancérogène pour l'Homme. (WHO, FAO 2001)

Immunotoxicité

Des effets **immunotoxiques** potentiels ont été mis en évidence avec notamment une diminution de la réponse immunitaire liée aux immunoglobines M. Les nœuds lymphatiques sont atteints par l'organotoxicité, de même que le thymus. (WHO, FAO 2001; EFSA et al. 2018) Une augmentation du poids de la rate est également possible ainsi que des composants de la lignée blanche sanguine. (WHO, FAO 2001; Mossa, Mohafrash, Chandrasekaran 2018)

Neurotoxicité

Le spinosad a des effets **neurotoxiques** et entraîne chez le rat une dégénérescence du ganglion trigéminal. (EFSA et al. 2018) On observe chez la souris de nombreux changements neurodégénératifs au niveau du cervelet et une perturbation des fonctions cognitives en cas d'exposition. (El-Naggar et al. 2017; Acar, Akkoc, Erdinc 2021) Chez les carnivores, des symptômes neurologiques peuvent être associés à la prise de spinosad comme une léthargie, des perturbations systémiques et du comportement, de l'ataxie, des convulsions ou encore des tremblements musculaires. (Xu et al. 2019; Moriceau, Laurentie 2019) Ces effets sont rares et restent à explorer chez l'Homme.

Reproduction et Développement

Les **effets sur la reproduction** se traduisent chez les Mammifères par une réduction de la fertilité chez les individus exposés, des dystocies lors de la naissance et une mortalité néonatale plus importante. (Hanley et al. 2002; EFSA et al. 2018) On observe une baisse du nombre de petits par portées, ce qui peut être le reflet de pertes lors de l'implantation. (WHO, FAO 2001) L'exposition est à l'origine d'une baisse des soins maternels prodigués aux petits (estomacs vides, petits froids et maigres). (Hanley et al. 2002) A l'échelle tissulaire, on observe une organotoxicité au niveau des épидидymes, des ovaires et de l'utérus chez les adultes exposés. (EFSA et al. 2018) Une récente étude a montré que les dystocies accrues seraient dues à une inhibition de la contraction des muscles lisses utérins. Ce mode d'action ne seraient pas applicables à l'Homme, on peut donc espérer une absence de cet effet chez l'Homme. (Corvaro et al. 2022)

Des **effets sur le développement** sont également visibles lors d'exposition avec notamment un retard à l'ossification chez les petits. (EFSA et al. 2018) Les effets sur la descendance sont en majorité expliqués par la toxicité pour la mère. (Mossa, Mohafrash, Chandrasekaran 2018)

Perturbateur endocrinien

Le spinosad n'est pas connu pour avoir des effets de **perturbateur endocrinien**. Il est un possible toxique pour la thyroïde qui voit son poids augmenter lors d'exposition. (Lewis et al. 2016; WHO, FAO 2001) Les effets organotoxiques (vacuolisation) sont observés sur des organes du système endocrinien comme la thyroïde, le thymus, le pancréas, les glandes surrénales et les organes reproducteurs. Des informations supplémentaires sont nécessaires pour conclure sur un potentiel effet de perturbateur endocrinien du spinosad. (EFSA et al. 2018)















Dangereux en cas d'ingestion	Irritant du tractus respiratoire	Irritant oculaire	Irritant cutané	Sensibilisant cutané
				
Organotoxique	Mutagène / Génotoxique	Cancérogène	Immunotoxique	Neurotoxique
				
Reprotoxique	Développement	Tératogène	Perturbateur endocrinien	Classement européen
				

Tableau XLVI : Synthèse des potentiels effets toxiques du spinosad pour l'Homme.

PARTIE 4 : APPLICATION EN MEDECINE PREVENTIVE

Maintenant que nous avons étudié le comportement et la toxicité des molécules d'intérêt dans l'environnement ainsi que leur toxicité pour l'homme, nous allons pouvoir déterminer quelle molécule est la plus adéquate pour le traitement des parasites externes en fonction du mode de vie de chaque animal.

Nous nous intéresserons dans cette partie au traitement d'un animal dans un environnement urbain, puis au traitement d'un animal dans un environnement rural et enfin au traitement d'un animal en fonction des personnes composant leur foyer.

I. Mon animal dans son environnement urbain

Dans cette partie, nous considérerons les animaux vivants en ville, sans accès à l'extérieur ou avec accès restreint à l'extérieur. On appellera accès restreint, des sorties hygiéniques régulières en laisse ou en parc à chiens sous surveillance, sans accès possible à un point d'eau naturel. Cette partie concernera également les chats d'appartement ou de maison n'ayant pas accès à l'extérieur.

On rappelle que les principales voies d'élimination des molécules antiparasitaires dans l'environnement sont les fèces et les urines ainsi que la chute des poils et des débris cutanés. Nous allons donc nous intéresser à la limitation du passage dans l'environnement par ces voies d'élimination en fonction du mode de vie de l'animal.

1. Traiter mon chat dans son environnement urbain

Pour les chats d'intérieur, la gestion du passage dans l'environnement est plutôt aisée. L'élimination des fèces et des urines se fait via l'élimination de la litière dans les ordures ménagères. L'élimination dans les eaux usées (fèces jetées dans les toilettes) est à limiter pour éviter la persistance des molécules dans ces eaux et le passage potentiel dans les eaux de surface (voir Figure 5 page 37). Cette option est à proscrire lorsque l'assainissement ne se fait pas via le tout à l'égout.

Pour cette catégorie d'animaux, l'élimination des poils et des débris cutanés ne se fait pas dans le milieu extérieur, on peut donc utiliser n'importe quelle molécule de cette synthèse si l'on ne prend pas en compte l'exposition des personnes du foyer. On prendra en compte ce critère dans les parties suivantes (page 129).

2. Traiter mon chien dans son environnement urbain

Pour les chiens en milieu urbain, la gestion du passage dans l'environnement se fait à plusieurs niveaux. Pour la voie d'élimination par les fèces, la gestion se fait par le ramassage des fèces lors des promenades en laisse ou en parc à chiens. L'élimination des débris cutanés et des poils par chute physiologique dans le milieu extérieur est limitée lors de ce type d'exposition car le temps de présence de ces animaux dans le milieu extérieur est limité. On ne le prendra pas en compte dans cette section.

La voie de passage dans l'environnement passe donc majoritairement par l'urine qu'on ne peut pas ramasser et qui passe directement dans le sol. Les molécules à éviter pour la gestion des parasites externes chez ces animaux sont donc les molécules essentiellement éliminées sous forme active par l'urine et potentiellement persistantes dans les sols.

Les molécules qui ne sont pas éliminées dans l'urine sont d'après le Tableau II de la Partie I :

- Les analogues des hormones juvéniles (pyriproxifène, (S)-méthoprène)
- Le nitenpyrame
- Le fipronil
- Les pyréthriinoïdes (deltaméthrine ; fluméthrine ; perméthrine)
- Le spinosad

Parmi ces molécules, on choisira celles qui sont les moins toxiques pour les organismes qui sont en contact avec le sol : principalement les vers de terre et les abeilles. Les abeilles sauvages qui construisent les cloisons de leurs nids avec de la terre sont particulièrement exposées. Les petits mammifères vivant au sol peuvent également être considérés de manière générale.

Parmi ces molécules, les molécules persistantes sont le pyriproxifène, le fipronil et la perméthrine d'après le Tableau X de la Partie 2. Elles sont indiquées dans la Figure 6 par une pastille rouge « vP ».

Les données de toxicité et de persistance pour ces molécules sont synthétisées dans la Figure 6. Pour le classement dans la colonne « Bilan » un score est attribué à chaque molécule selon la méthodologie suivante :

- Pour chaque organisme non-cible considéré, chaque molécule se voit attribuer un score de la manière suivante : ① pour une toxicité « faible » ; ② pour une toxicité « faible à modérée » ; ③ pour une toxicité « modérée » ; ④ pour une toxicité « modérée à élevée » ; ⑤ pour une toxicité « élevée ».
- Pour les molécules avec une toxicité inconnue pour un organisme non-cible donné, on attribue le score de ③ soit une toxicité « modérée » par défaut. *Par exemple dans la Figure 6, la fluméthrine se voit appliquer le score de ③ pour les vers de terre.*
- La somme des scores de toxicité attribués est faite puis divisée par le nombre d'organismes considérés dans le milieu donné.
- Pour les molécules très persistantes, un coefficient de 1,25 est appliqué. *Par exemple dans la Figure 6 pour le fipronil, on a : $(⑤+②+⑤)/3 \times 1,25 = 4 \times 1,25 = 5$.*
- Pour les molécules persistantes, un coefficient de 1,15 est appliqué.
- Pour les molécules bioaccumulables, un coefficient de 1,15 est appliqué.
- Lorsque des molécules ont une toxicité comparable, celles qui comportent une toxicité élevée pour au moins une catégorie d'organismes sont classées comme plus toxiques.

Cette méthodologie est utilisée pour toutes les figures dans la suite de cette partie.

D'après la Figure 6, les molécules les plus adaptées pour le traitement de cette catégorie d'animaux sont représentées dans la Figure 7 et sont le **(S)-méthoprène**, le **pyriproxifène** (malgré sa persistance) et le **spinosad**. On peut également considérer éventuellement la **perméthrine** car le choix des antiparasitaires avec si peu de molécules est compliqué compte tenu des associations réalisées dans la plupart des formulations.

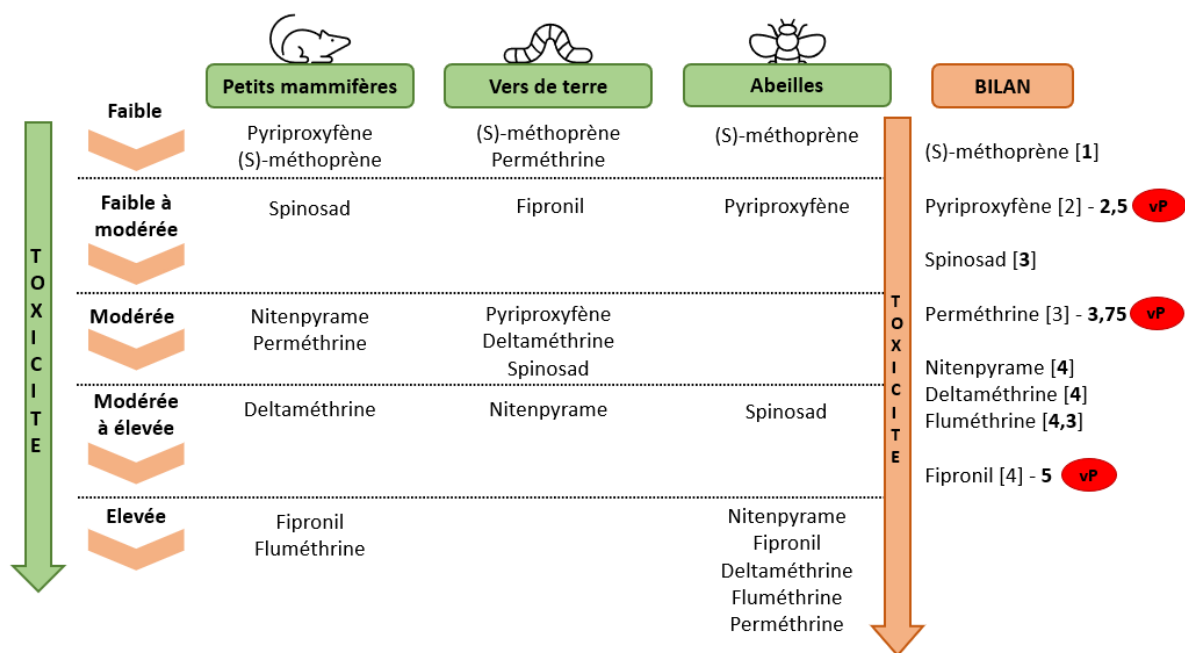


Figure 6 : Choix du traitement pour mon animal en milieu urbain.



Figure 7 : Bilan des molécules adaptées au traitement des animaux en milieu urbain.
(l'intensité de la couleur diminue avec l'augmentation de la toxicité)

D'après les tableaux des spécialités antiparasitaires disponibles en France en 2022 (Tableaux ESCAPP 2022), on peut utiliser, par exemple, les spécialités suivantes :

- Pour les chats : le Comfortis (comprimés).
- Pour les chiens : le Comfortis (comprimés) > le Duowin (spray) > le Pulvex (shampooing)

3. Les précautions supplémentaires à prendre pour mon chat et mon chien en milieu urbain

Il existe d'autres précautions à prendre pour nos animaux en milieu urbain, notamment concernant leur toilette et leur hygiène qui peuvent être sources de contamination dans l'environnement comme vu dans la première partie. Lors du brossage ou de la tonte, l'élimination des poils doit se faire dans les ordures ménagères et non pas dans le milieu extérieur pour éviter les contacts avec les oiseaux et oisillons lors de la fabrication des nids. Les shampooings doivent se faire avec un système de récupération des eaux usées avec assainissement tout à l'égout à minima pour limiter les risques et non une élimination dans une fosse septique.

Comme vu précédemment, l'élimination des débris cutanés et des poils se fait majoritairement dans le milieu intérieur, il faudra donc pour ces animaux considérer l'exposition des personnes du foyer que nous verrons dans les parties suivantes.

II. Mon animal dans son environnement rural

1. Traiter mon chat qui vit la plupart du temps en extérieur

Cette partie concerne les chats qui passent une grande partie de leur journée en extérieur sans surveillance. La gestion des fèces et des urines est donc impossible lorsqu'ils font leurs besoins en extérieur et la majorité de leurs débris cutanés et poils sont perdus dans l'environnement. On considèrera dans cette partie que les chats ne vont pas s'immerger dans l'eau et donc on ne prendra pas en compte l'élimination dans les milieux aquatiques.

a. Choix du traitement en fonction de la voie d'élimination dans l'environnement

Pour ces animaux, si l'on utilise des molécules qui ne sont pas éliminées dans les fèces et les urines, on se verra dans l'obligation d'utiliser en grande majorité des molécules éliminées via les débris cutanés et les poils. Dans tous les cas, on aura une élimination dans l'environnement. On ne peut donc pas prendre en compte la voie d'élimination pour ces animaux, on considèrera uniquement la toxicité pour les différents organismes de l'environnement concernés.

Si l'on considèrerait les voies d'élimination, on pourrait uniquement choisir le nitenpyrame et le spinosad. En effet, on rappelle que le nitenpyrame n'est pas éliminé dans les fèces et les urines et on ignore à ce jour s'il est éliminé dans les débris cutanés et des poils. Le spinosad n'est pas éliminé dans les fèces ni dans les débris cutanés et poils mais on ignore s'il est éliminé via les urines. Les incertitudes concernant ces molécules ne permettent pas de conclure sur la limitation de la toxicité pour l'environnement par leur usage.

On choisira donc les molécules qui sont les moins toxiques pour les petits mammifères, les oiseaux et les invertébrés terrestres (vers de terre, abeilles, insectes du sol) quel que soit le mode d'élimination dans l'environnement. Parmi ces molécules, on choisira les moins persistantes dans le milieu terrestre.

b. Choix du traitement en fonction de la toxicité pour les organismes non-cibles terrestres

Pour ce choix, nous examinerons dans cette partie toutes les molécules indépendamment de l'espèce d'utilisation (chat ou chien) car cette synthèse sera également valable dans les parties suivantes.

Les données de toxicité et de persistance pour les molécules d'intérêt sont synthétisées dans la Figure 8. Pour le classement dans la colonne « Bilan » on utilise la même méthodologie que celle vue précédemment à la page 122.

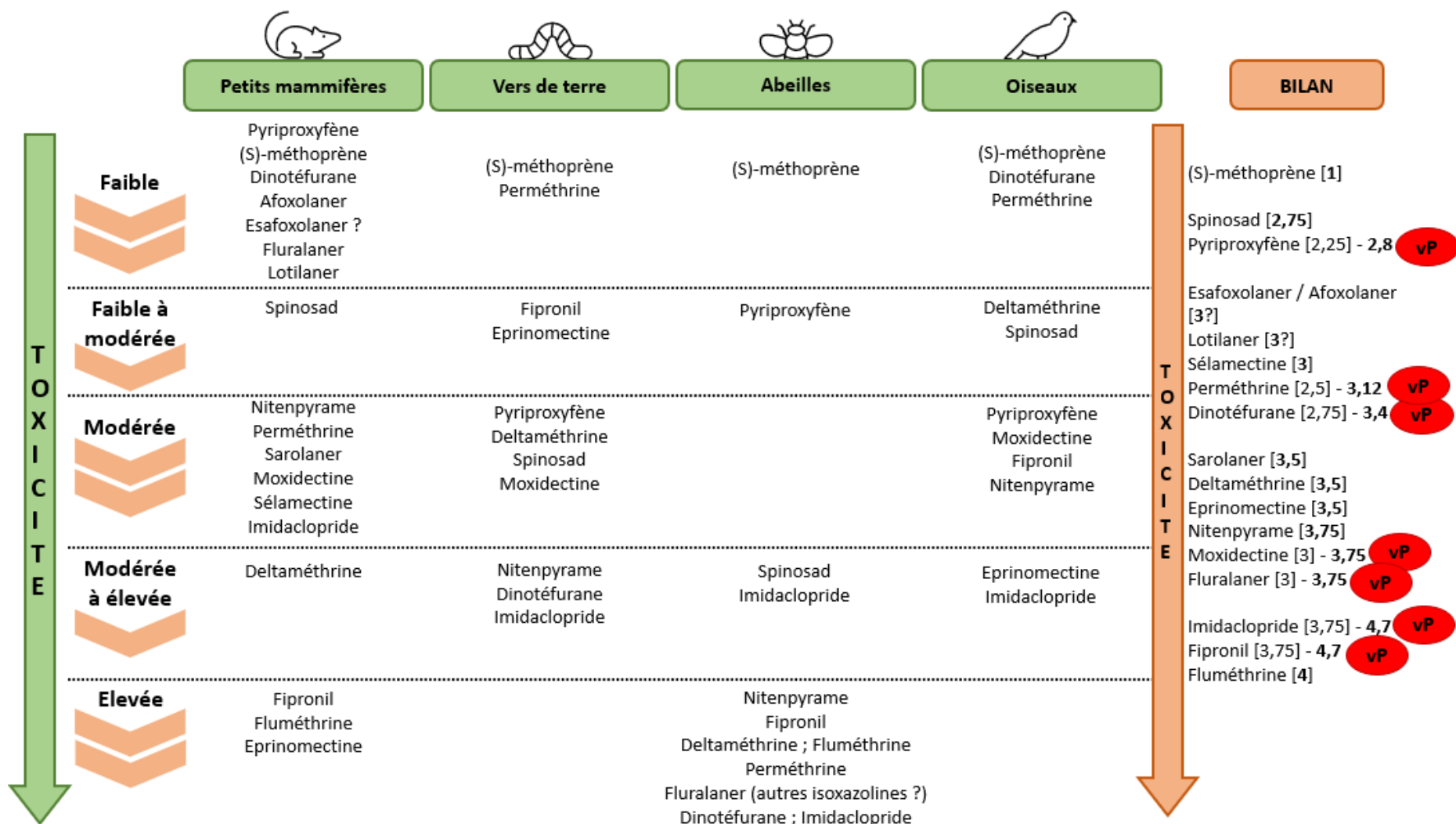


Figure 8 : Choix du traitement pour mon animal en milieu rural en fonction de la toxicité pour les organismes non-cibles terrestres.

D'après la Figure 8, les molécules les plus adaptées pour le traitement de cette catégorie d'animaux sont représentées dans la Figure 9 et sont le **(S)-méthoprène**, le **spinosad**, et le **pyriproxifène**. On peut également considérer **l'esafoxolaner**, **l'afoxolaner**, le **lotilaner** et la **sélamectine**, mais la persistance du fluralaner et l'incertitude sur beaucoup de données concernant les isoxazolines demandent de les employer avec précautions en attendant des études supplémentaires. Nous pouvons éventuellement considérer la **perméthrine** et le **dinotéfurane** malgré leur persistance.



Figure 9 : Bilan des molécules adaptées au traitement des animaux en milieu rural sans accès aux milieux aquatiques.
(l'intensité de la couleur diminue avec l'augmentation de la toxicité)

D'après les tableaux des spécialités antiparasitaires disponibles en France en 2022 (Tableaux ESCAPP 2022), on peut utiliser, par exemple, les spécialités suivantes :

- Pour les chats : le Comfortis (comprimés) > le Credelio (comprimés) > le Stronghold (spot-on) > le Vectra Felis (spot-on)
- Pour les chiens : le Comfortis (comprimés) > le Nexgard (comprimés) > le Credelio (comprimés) > le Stronghold (spot-on) > le Duowin (spray) > le Pulvex (shampooing) > le Vectra 3D (spot-on)

2. Traiter mon chien qui vit la plupart du temps en extérieur

Cette partie concerne les chiens qui passent beaucoup de temps en extérieur, soit dans un jardin chez leurs propriétaires, soit au cours de longues promenades en liberté en milieu rural (champs, bois etc).

a. Choix du traitement en fonction de la voie d'élimination dans l'environnement

Le choix du traitement en fonction des voies d'élimination dans l'environnement reprend ce que l'on a vu précédemment pour les chats, à savoir qu'il vaut mieux choisir en fonction de la toxicité pour les organismes de l'environnement.

b. Choix du traitement lorsque mon animal n'a pas accès à des milieux aquatiques

Dans ce cas, le choix revient à choisir les molécules les moins toxiques pour les organismes terrestres et les moins persistantes dans les sols. Le choix est donc le même que pour les chats ayant un accès régulier à l'extérieur. Se reporter à la Figure 8.

c. Choix du traitement lorsque mon animal a accès à des milieux aquatiques

Cette section concerne les chiens ayant la possibilité de s'immerger régulièrement dans l'eau au cours de baignades ou d'activité sportive (chasse). Il faudra pour ces animaux tenir compte de ce que l'on a vu précédemment pour les organismes terrestres mais également de la toxicité pour les organismes aquatiques, ainsi que de la persistance dans les milieux aquatiques (eau et sédiments). La

notion de bioconcentration dans les organismes aquatiques sera également à prendre en compte pour le choix des antiparasitaires de ces animaux.

On évitera donc les molécules toxiques pour les amphibiens, les poissons, les daphnies/crustacés et les invertébrés aquatiques (insectes aquatiques, organismes des sédiments). Parmi ces molécules, on évitera celles qui s'accumulent dans les organismes ou persistent dans les milieux aquatiques.

Les données de toxicité, de persistance et de bioaccumulation pour les molécules d'intérêt sont synthétisées dans la Figure 10. Pour le classement dans la colonne « Bilan » on utilise la même méthodologie que celle vue précédemment à la page 122.

D'après la Figure 10, les molécules les plus adaptées pour le traitement de cette catégorie d'animaux sont représentées dans la Figure 11 et sont le **nitenpyrame** et le **dinotéfurane**. On peut également considérer le **lotilaner**, le **sarolaner**, la **fluméthrine**, le **spinosad**, le **(S)-méthoprène** et la **sélamectine**.

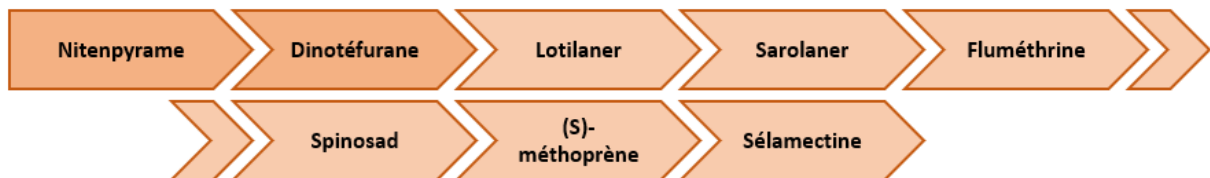


Figure 11 : Bilan des molécules adaptées au traitement des animaux ayant accès aux milieux aquatiques.

(l'intensité de la couleur diminue avec l'augmentation de la toxicité)

D'après les tableaux des spécialités antiparasitaires disponibles en France en 2022 (Tableaux ESCAPP 2022), on peut utiliser, par exemple, les spécialités suivantes :

- Pour les chats : le Capstar (comprimés) > le Credelio (comprimés) > le Comfortis (comprimés) > le Stronghold Plus (spot-on) > le Stronghold (spot-on)
- Pour les chiens : le Capstar (comprimés) > le Credelio (comprimés) > le Simparica (comprimés) > le Comfortis (comprimés) > le Stronghold (spot-on)

Nous avons vu les molécules adaptées au traitement antiparasitaire externe de nos animaux de compagnie en fonction de leur environnement. Nous allons maintenant voir quelle molécule choisir en fonction des personnes composant le foyer.





	 Amphibiens	 Poissons	 Daphnies / crustacés	 Autres invertébrés aquatiques	BILAN
T O X I C I T É	Faible	Dinotéfurane	Dinotéfurane (daphnies) Nitenpyrame (daphnies)		Nitenpyrame [2,25] Dinotéfurane [2] - 2,5 vP
	Faible à modérée	Sélamectine ? Imidaclopride	Dinotéfurane Imidaclopride Nitenpyrame	Pyriproxyfène Imidaclopride (daphnies)	Lotilaner [3?] Sarolaner [3] Fluméthrine [3] Spinosad [3,2] (S)-méthoprène [3,25] Sélamectine [3,25]
	Modérée	Pyriproxyfène	(S)-méthoprène Fluralaner Sarolaner Eprinomectine Sélamectine Fluméthrine	Sarolaner Nitenpyram (crustacés) Spinosad (crustacés)	Pyriproxyfène (S)-méthoprène Fluméthrine ? (mollusques)
	Modérée à élevée		Pyriproxyfène Afoxolaner Esafoxolaner ? Moxidectine Fipronil	Pyriproxyfène (S)-méthoprène Fluralaner Dinotéfurane (crustacés) Fipronil Spinosad (daphnies)	Afoxolaner Esafoxolaner ? Dinotéfurane Imidaclopride (insectes)
	Elevée	Fipronil Deltaméthrine Perméthrine	Deltaméthrine Perméthrine	Eprinomectine Moxidectine Sélamectine Imidaclopride (crustacés) Deltaméthrine Perméthrine	Eprinomectine Moxidectine Imidaclopride Fipronil Deltaméthrine Perméthrine
					Afoxolaner [3,5] Esafoxolaner [3,5] Imidaclopride [3,3] - 3,8 P Fluralaner [3,25] - 4,1 vP Pyriproxyfène [3,5] - 4,4 vP Moxidectine [4,25] - 4,9 B Deltaméthrine [5] Perméthrine [5] Eprinomectine [4] - 5 vP Fipronil [4,5] - 5,6 vP

Figure 10 : Choix du traitement pour mon animal en milieu rural en fonction de la toxicité pour les organismes non-cibles des milieux aquatiques.

III. Mon animal au sein du foyer

La toxicité pour l'Homme des antiparasitaires des carnivores domestiques a été vue de façon générale dans la Partie 3. L'exposition entraîne plusieurs effets qui pour certains seront plus susceptibles d'être dommageables chez des catégories de personnes données. Nous allons donc nous intéresser à quatre catégories de personnes pour le choix des antiparasitaires des animaux au sein du foyer. Ces catégories sont les suivantes :

- Les personnes considérées comme non « à risque »
- Les femmes enceintes et/ou couples essayant de concevoir un enfant
- Les enfants en bas âge
- Les personnes âgées et/ou immunodéprimées

Les personnes considérées comme non « à risque » sont les personnes qui n'appartiennent pas aux trois autres catégories c'est-à-dire les personnes adultes ayant terminé leur croissance, n'essayant pas d'avoir un enfant. Elles ne comportent pas les personnes âgées ou atteintes de maladies immunosuppressives.

1. Les précautions à employer pour limiter le risque d'exposition de l'Homme

De nombreuses précautions peuvent être prises pour limiter l'exposition des membres du foyer aux antiparasitaires de nos animaux de compagnie. L'Association EcoVeto a, dans cette optique, rédigé une liste des moyens à mettre en place pour éviter cette exposition. (EcoVeto 2023)

Pour de nombreuses spécialités, le fabricant précise les moyens de prévention. La manière la plus simple d'éviter la contamination est d'abord de respecter les précautions d'emploi indiquées dans les Résumés des Caractéristiques du Produit (notice de la spécialité). Ces précautions peuvent être les suivantes : (EMA 2022b; EcoVeto 2023)

- Ne pas porter le produit directement ou les mains à la bouche ou aux yeux au cours de l'application (ne pas manger, fumer ou boire) ou après un contact avec la zone traitée dans les jours qui suivent l'application.
- Porter des gants au cours de l'application du produit (pour certaines spécialités, le port de gants est indiqué comme obligatoire).
- Se laver les mains après l'administration d'un comprimé ou l'application d'un spot-on/collier.
- Eviter les contacts avec la zone traitée jusqu'à disparition de la zone d'application dans les poils (séchage). En cas de contact, se laver avec de l'eau et du savon.
- Proscrire les jeux avec les enfants dans les jours suivants l'application d'un spot-on et le fait de dormir avec son animal.
- Traiter son animal en fin de soirée pour limiter les contacts lors des premières heures après l'application du produit.
- Bien éliminer les emballages et restes de produits dans les ordures ménagères destinées à l'incinération.

2. Foyer ne comportant pas de personnes à risque

Pour les personnes qui ne présentent pas de risque particulier, on choisira les molécules qui entraînent le moins de toxicité lors d'exposition aiguë, en cas de contact direct avec le produit par exemple ou d'ingestion accidentelle. On prendra donc en compte les critères suivants : « Dangereux en cas d'ingestion », « Irritant du tractus respiratoire », « Irritant oculaire », « Irritant cutané », « Sensibilisant cutané », « Organotoxique » et « Neurotoxique ».

Les données de toxicité pour l'Homme pour les molécules d'intérêt sont synthétisées dans la Figure 12. Pour le classement dans la colonne « Bilan » un score est attribué à chaque molécule selon la méthodologie suivante :

- Pour chaque effet indésirable, chaque molécule se voit attribuer un score de la manière suivante : ① pour une toxicité « absente » ; ② pour une toxicité « possible » ; ③ pour une toxicité « avérée ».
- Pour les molécules avec une toxicité inconnue pour l'effet indésirable considéré, on attribue le score de ② soit une toxicité « possible » par défaut. *Par exemple dans la Figure 12, le spinosad se voit appliquer le score de ② pour l'effet « Dangereux en cas d'ingestion ».*
- La somme des scores de toxicité attribués est faite puis divisée par le nombre d'effets indésirables considérés pour les personnes exposées.
- Lorsque des molécules ont une toxicité comparable, celles qui comportent une toxicité avérée pour au moins un effet indésirable sont classées comme plus toxiques.

Cette méthodologie est utilisée pour toutes les figures dans la suite de cette partie.

D'après la Figure 12, les molécules les plus adaptées pour le traitement de cette catégorie d'animaux sont représentées dans la Figure 13 et sont le **sarolaner**, le **lotilaner**, le **(S)-méthoprène**, l'**éprinomectine** et le **spinosad**. Devant ce faible échantillon de molécules dont la toxicité est faible à modérée pour cette catégorie, on peut éventuellement considérer les molécules comme le **dinotéfurane**, l'**esafoxolaner**, l'**afoxolaner**, la **sélamectine** et l'**imidaclopride** malgré leur toxicité légèrement plus importante.



Figure 13 : Bilan des molécules adaptées au traitement des animaux dans un foyer ne comportant pas de personnes à risque.

D'après les tableaux des spécialités antiparasitaires disponibles en France en 2022 (Tableaux ESCAPP 2022), on peut utiliser, par exemple, les spécialités suivantes :

- Pour les chats : le Credelio (comprimés) > le Comfortis (comprimés) > le Nexgard Combo (spot-on) > le Stronghold Plus (spot-on) > le Stronghold (spot-on) > l'Advantage (spot-on)
- Pour les chiens : le Simparica (comprimés) > le Credelio (comprimés) > le Comfortis (comprimés) > le Nexgard (comprimés) > le Stronghold (spot-on)

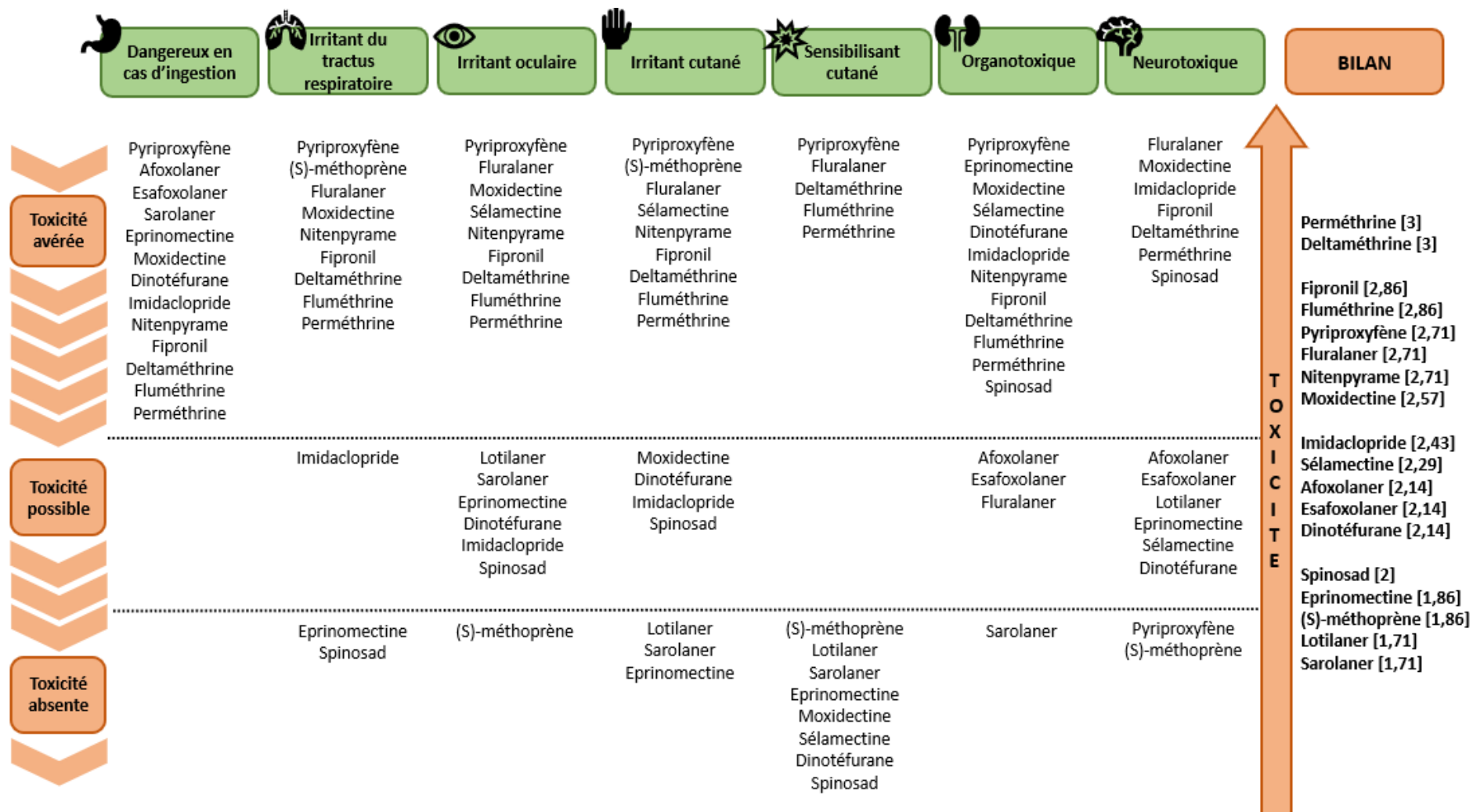


Figure 12 : Choix du traitement pour mon animal au sein d'un foyer ne comportant pas de personnes à risque.

3. Foyer comportant une femme enceinte ou des personnes ayant l'intention de concevoir un enfant

Pour cette catégorie de personnes, on choisira les molécules les moins toxiques pour la reproduction, pour l'enfant à naître (embryon, fœtus) mais aussi pour les fœtus ou enfants pendant la période néonatale (28 semaines de grossesse à une semaine suivant la naissance).

Les données de toxicité des molécules d'intérêt sont synthétisées dans la Figure 14. Pour le classement dans la colonne « Bilan » on utilise la même méthodologie que celle vue précédemment à la page 130.

D'après la Figure 14, les molécules les plus adaptées pour le traitement de cette catégorie d'animaux sont représentées dans la Figure 15 et sont le **(S)-méthoprène**, le **sarolaner** et le **lotilaner**. Devant ce faible échantillon de molécules dont la toxicité absente à faible pour cette catégorie, on peut éventuellement considérer les molécules comme le **fipronil**, le **spinosad**, le **dinotéfurane**, et l'**éprinomectine** dont la toxicité est en moyenne légèrement plus élevée.

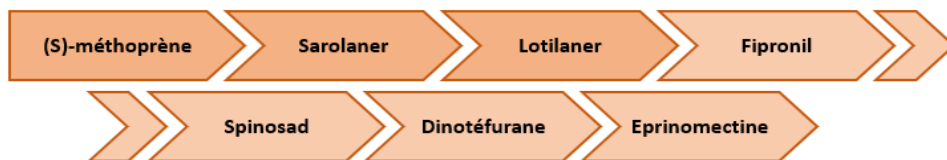


Figure 15 : Bilan des molécules adaptées au traitement des animaux dans un foyer comportant une femme enceinte ou des personnes ayant l'intention de concevoir un enfant.

D'après les tableaux des spécialités antiparasitaires disponibles en France en 2022 (Tableaux ESCAPP 2022), on peut utiliser, par exemple, les spécialités suivantes :

- Pour les chats : le Credelio (comprimés) > le Strectis (spot-on) > le Frontline Combo (spot-on) > le Frontline (spot-on) > le Comfortis (comprimés) > le Broadline (spot-on)
- Pour les chiens : le Simparica (comprimés) > le Credelio (comprimés) > le Frontline Combo (spot-on) > le Frontline (spot-on) > le Comfortis (comprimés)

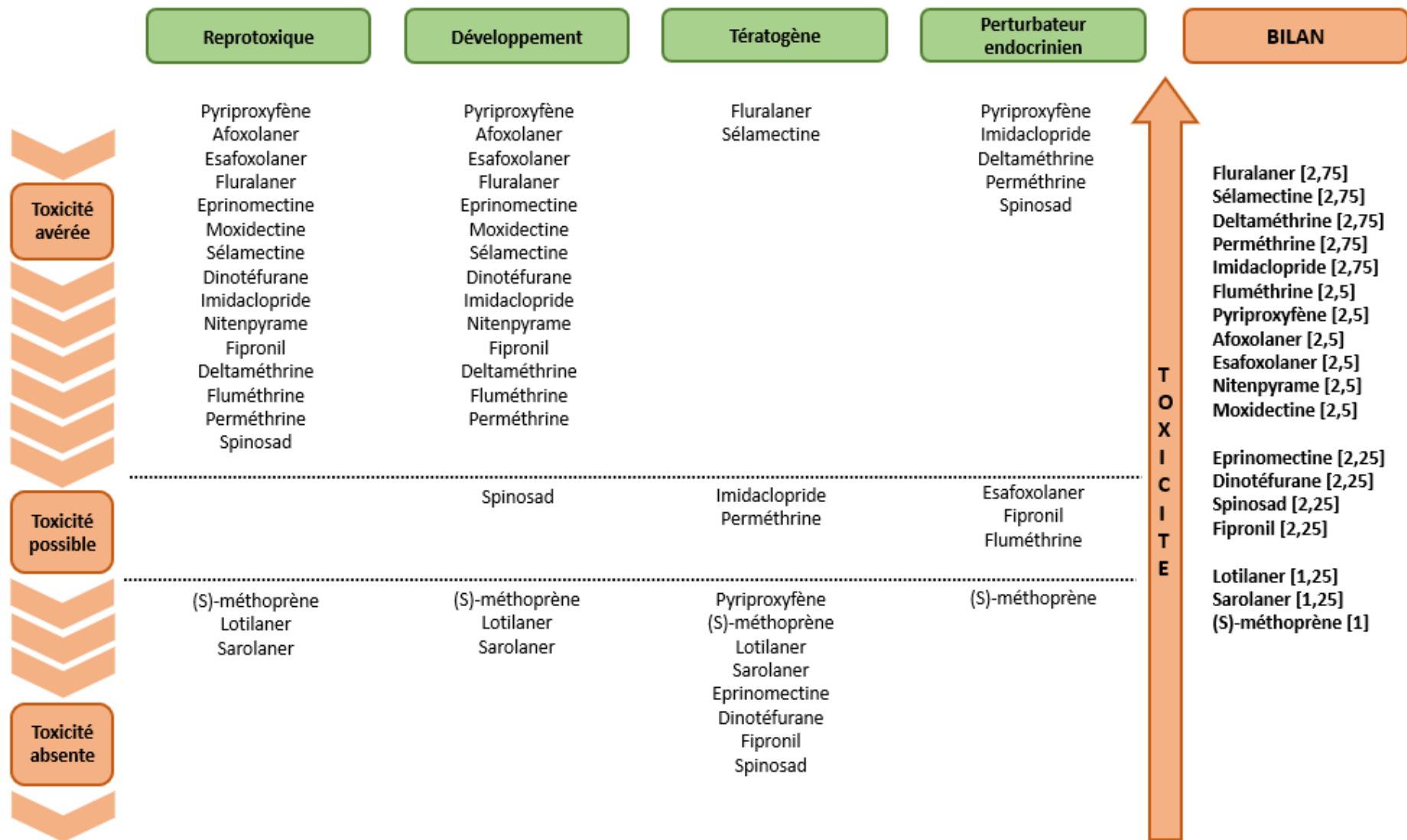


Figure 14 : Choix du traitement pour mon animal au sein d'un foyer comportant une femme enceinte ou des personnes ayant l'intention concevoir un enfant.

4. Foyer comportant un enfant

Cette catégorie concerne les enfants qui n'ont pas encore passé la période de la puberté et qui sont encore en développement, soit les enfants et les adolescents dont le corps est encore susceptible de subir des modifications au cours de la croissance et de l'acquisition de la maturité sexuelle.

Les données de toxicité des molécules d'intérêt sont synthétisées dans la Figure 16. Pour le classement dans la colonne « Bilan » on utilise la même méthodologie que celle vue précédemment à la page 130.

D'après la Figure 16, les molécules les plus adaptées pour le traitement de cette catégorie d'animaux sont représentées dans la Figure 17 et sont le **sarolaner**, le **(S)-méthoprène**, et le **lotilaner**. On peut également employer les molécules comme le **fipronil**, le **spinosad**, la **moxidectine** et la **fluméthrine** dont la toxicité pour cette catégorie est moyenne d'après les données disponibles.

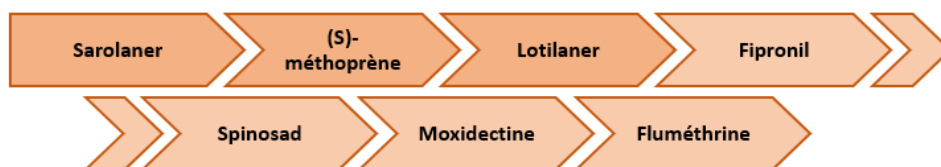


Figure 17 : Bilan des molécules adaptées au traitement des animaux dans un foyer comportant un enfant.

D'après les tableaux des spécialités antiparasitaires disponibles en France en 2022 (Tableaux ESCAPP 2022), on peut utiliser, par exemple, les spécialités suivantes :

- Pour les chats : le Credelio (comprimés) > le Frontline Combo (spot-on) > le Strectis (spot-on) > le Frontline (spot-on) > le Comfortis (comprimés)
- Pour les chiens : le Simparica (comprimés) > le Credelio (comprimés) > le Simparica Trio (comprimés) > le Frontline Combo (spot-on) > le Frontline (spot-on) > le Comfortis (comprimés)

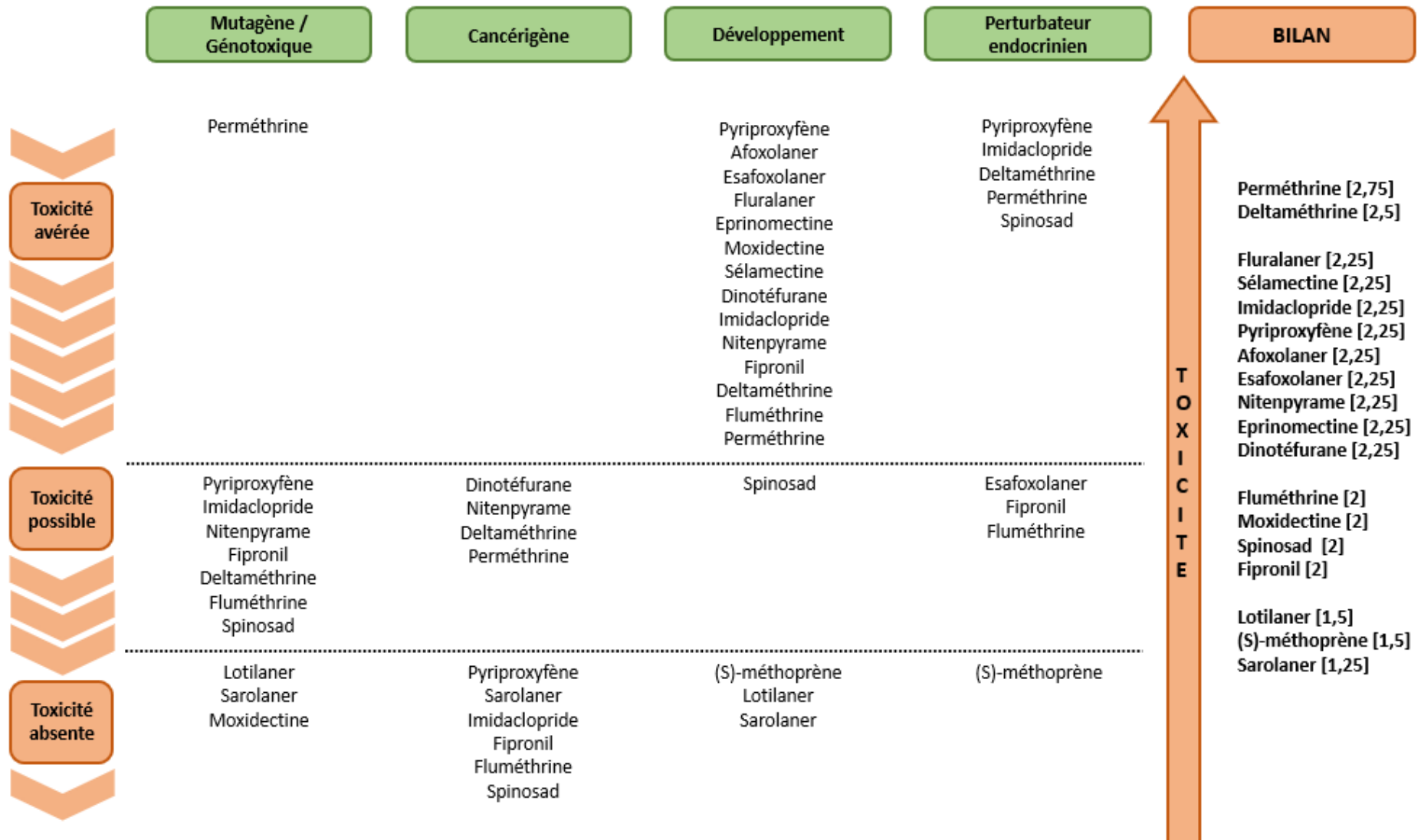


Figure 16 : Choix du traitement pour mon animal au sein d'un foyer comportant un enfant.

5. Foyer comportant des personnes âgées ou immunodéprimées

Cette catégorie concerne les personnes âgées d'au moins 60 ans et les personnes immunodéprimées suite à une baisse de performance du système immunitaire ou une maladie. On s'intéresse pour cette catégorie de personnes aux critères de toxicité « Immunotoxique » et « Cancérigène ».

Les données de toxicité des molécules d'intérêt sont synthétisées dans la Figure 18. Pour le classement dans la colonne « Bilan » on utilise la même méthodologie que celle vue précédemment à la page 130.

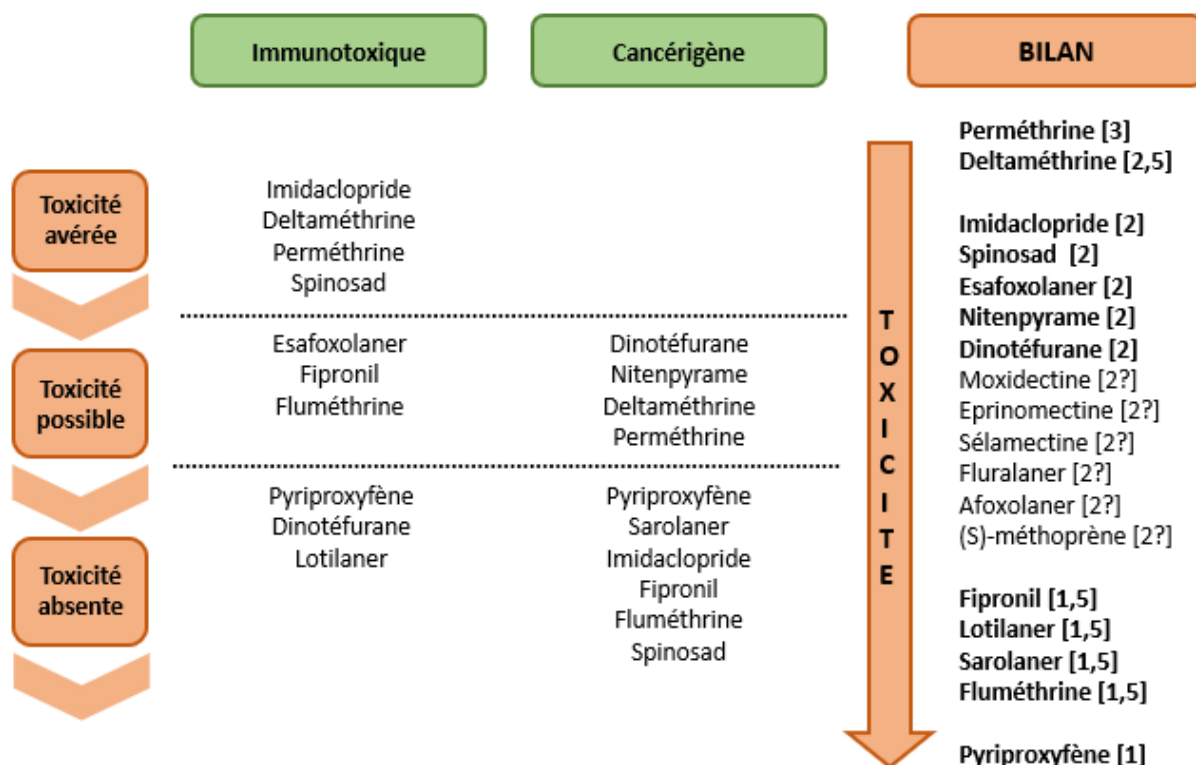


Figure 18 : Choix du traitement pour mon animal au sein d'un foyer comportant des personnes âgées ou immunodéprimées.

D'après la Figure 18, les molécules les plus adaptées pour le traitement de cette catégorie d'animaux sont représentées dans la Figure 19 et sont le **pyriproxyfène**, la **fluméthrine**, le **sarolaner**, le **lotilaner** et le **fipronil** qui présentent une toxicité faible. On peut également employer les molécules comme le **dinotéfurane**, le **nitenpyrame**, l'**esafoxolaner**, le **spinosad** et l'**imidaclopride**, dont la toxicité pour cette catégorie est moyenne d'après les données disponibles. Les molécules comme le (S)-méthoprène, l'afoxolaner, le fluralaner, la sélamectine, l'éprinomectine et la moxidectine, ont des propriétés immunotoxiques ou cancérigènes inconnues et sont donc classées par défaut comme ayant une toxicité moyenne pour cette catégorie de personnes mais n'entrent pas dans le bilan de la Figure 19.

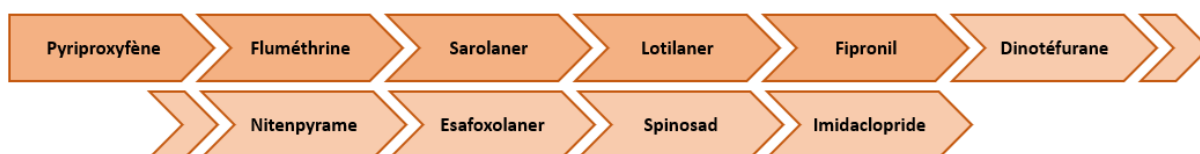


Figure 19 : Bilan des molécules adaptées au traitement des animaux dans un foyer comportant un enfant.

D'après les tableaux des spécialités antiparasitaires disponibles en France en 2022 (Tableaux ESCAPP 2022), on peut utiliser, par exemple, les spécialités suivantes :

- Pour les chats : le Credelio (comprimés) > le Frontline (spot-on) > le Vectra Felis (spot-on) > le Capstar (comprimés) > le Comfortis (comprimés) > le Seresto (collier) > l'Advantage (spot-on)
- Pour les chiens : le Simparica (comprimés) > le Credelio (comprimés) > le Frontline (spot-on) > le Capstar (comprimés) > le Comfortis (comprimés) > le Seresto (collier)

Nous avons vu dans cette partie des propositions d'utilisation raisonnée des antiparasitaires externes des carnivores domestiques en fonction de leur mode de vie et de leur milieu de vie ainsi que des personnes constituant le foyer. Ces propositions comportent toutefois des limites.

En effet, le choix a été fait pour les molécules dont la toxicité est inconnue, au vu des données bibliographiques disponibles, de considérer une toxicité moyenne. On pourrait par principe de précaution proposer d'autres classements de toxicité en considérant une toxicité maximale pour ces molécules dont la toxicité est inconnue. Cette méthode permettrait de protéger davantage l'environnement et l'Homme. Toutefois, elle exclurait presque systématiquement les nouvelles molécules disponibles sur le marché (isoxazolines) et certaines anciennes molécules pour lesquelles les données sont rares comme les lactones macrocycliques.

De même, la toxicité finale de chaque molécule considérée dans ces propositions est une moyenne des toxicités observées. On pourrait également attribuer une toxicité élevée à toute molécule ayant une « toxicité élevée » pour un des organismes de l'environnement considéré. Ceci pourrait être également appliqué à toute molécule dont la toxicité est avérée pour un des effets observables sur les Mammifères ou sur l'Homme. L'utilisation de cette méthode exclurait encore plus de molécules de ces propositions, si ce n'est toutes, sauf certaines isoxazolines pour lesquelles il reste beaucoup d'incertitudes.

CONCLUSION

L'utilisation raisonnée des antiparasitaires externes de nos animaux domestiques est une question grandissante dans notre société. Le nombre croissant d'animaux de compagnie et l'augmentation des soins qui leur sont apportés par leurs propriétaires entraînent une augmentation de l'utilisation de ces traitements antiparasitaires. Ces derniers sont d'autant plus importants que les parasites des carnivores domestiques sont de potentiels vecteurs de maladies autant pour nos animaux que pour l'Homme. L'utilisation de ces molécules en prévention des infestations parasitaires est donc essentielle pour les santé humaine et animale.

Toutefois, l'utilisation de ces molécules antiparasitaires chez nos animaux de compagnie est susceptible d'entraîner un passage sous forme active dans l'environnement direct des animaux et au contact de leurs propriétaires. Les antiparasitaires peuvent donc se retrouver en contact avec les organismes non-cibles des environnements terrestres et aquatiques, mais également avec l'Homme et notamment les catégories les plus fragiles comme les enfants, les femmes enceintes et les personnes âgées ou immunodéprimées.

Nous avons vu dans cette synthèse qu'une majorité des antiparasitaires externes des carnivores domestiques présente une toxicité non négligeable pour l'environnement et pour l'Homme. Par conséquent, le choix de la molécule utilisée doit se faire en fonction du mode de vie de l'animal et de son environnement extérieur ou au sein du foyer.

Il reste à ce jour beaucoup d'incertitudes sur certaines molécules anciennes (lactones macrocycliques) comme récentes (isoxazolines). Des études supplémentaires seront nécessaires pour évaluer leur toxicité de façon plus précise notamment pour les isoxazolines qui sont des molécules relativement récentes. L'utilisation de ces dernières est grandissante ces dernières années de par leur spectre d'action large et leur très bonne efficacité. Toutefois, les nombreuses incertitudes à leur sujet demandent de les employer avec précaution en attendant des résultats sur la durée puisqu'à ce jour leur toxicité pour l'environnement et pour l'Homme est illustrée avec très peu de données.

BIBLIOGRAPHIE

ABDEL RAHMAN, Afaf N., ABDELMAGEED, Manar A., ASSAYED, Mohamed Ezzat M., GHARIB, Heba Said Abdel-Rahman, NASR, Mona Abdelghany, ELSHOPAKEY, Gehad E., MONIEM, Hebatallah Abdel, SHAHIN, Sara E., ELHUSSEINY, Eman et AHMED, Shaimaa A. A., 2023. Imidacloprid induced growth, hematological, neuro-behavior, anti-oxidant, economic, genetic, and histopathological alterations in *Clarias gariepinus*: Alleviative role of dietary *Hyphaene thebaica*. *Aquaculture* [en ligne]. 15 février 2023. Vol. 564, n° 739058. [Consulté le 25 août 2023]. DOI 10.1016/j.aquaculture.2022.739058. Disponible à l'adresse : <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0044848622011759>

ABDEL-DAIM, Mohamed M., DESSOUKI, Amina A., ABDEL-RAHMAN, Haidy G., ELTAYSH, Rasha et ALKAHTANI, Saad, 2019. Hepatorenal protective effects of taurine and N-acetylcysteine against fipronil-induced injuries: The antioxidant status and apoptotic markers expression in rats. *Science of The Total Environment*. 10 février 2019. Vol. 650-Part 2, pp. 2063-2073. DOI 10.1016/j.scitotenv.2018.09.313.

ABDEL-MOBDY, Yasmin E., ABDEL-MOBDY, Ahmed E. et AL-FARGA, Ammar, 2023. Evaluation of therapeutic effects of camel milk against the hepatotoxicity and nephrotoxicity induced by fipronil and lead acetate and their mixture. *Environmental Science and Pollution Research*. 1 mars 2023. Vol. 30, pp. 44746-44755. DOI 10.1007/s11356-022-25092-0.

ABU ZEID, Ehsan H., ALAM, Rasha T. M., ALI, Sozan A. et HENDAWI, Mohamed Y., 2019. Dose-related impacts of imidacloprid oral intoxication on brain and liver of rock pigeon (*Columba livia domestica*), residues analysis in different organs. *Ecotoxicology and Environmental Safety*. 15 janvier 2019. Vol. 167, pp. 60-68. DOI 10.1016/j.ecoenv.2018.09.121.

ACAR, Abdullah, AKKOC, Hasan et ERDINC, Meral, 2021. The effects of spinosad on antioxidant system and cognitive performance of mice. *Archives of Physiology and Biochemistry*. 4 mars 2021. Vol. 127, n° 2, pp. 148-152. DOI 10.1080/13813455.2019.1623264.

ADITYA, Suruchi et RATTAN, Aditya, 2012. Spinosad: An effective and safe pediculicide. *Indian Dermatology Online Journal*. septembre 2012. Vol. 3, n° 3, pp. 213-214. DOI 10.4103/2229-5178.101825.

AGENCE DE RÉGLEMENTATION DE LA LUTTE ANTIPARASITAIRE, Santé Canada, 2007. Projet d'acceptabilité d'homologation continue PACR2007-01 - Réévaluation du (S)-méthoprène. *Division des nouvelles stratégies et des affaires réglementaires - ARLA*. 3 janvier 2007. pp. 23.

AGUIAR, João Marcelo Robazzi Bignelli Valente, NOCELLI, Roberta Cornélio Ferreira, GIURFA, Martin et NASCIMENTO, Fábio Santos, 2023. Neonicotinoid effects on tropical bees: Imidacloprid impairs innate appetitive responsiveness, learning and memory in the stingless bee *Melipona quadrifasciata*. *Science of The Total Environment* [en ligne]. 15 juin 2023. Vol. 877, n° 162859. [Consulté le 8 octobre 2023]. DOI 10.1016/j.scitotenv.2023.162859. Disponible à l'adresse : <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0048969723014754>

AHMED, Walaa M. S., ABDEL-AZEEM, Naglaa M., IBRAHIM, Marwa A., HELMY, Nermeen A. et RADI, Abeer M., 2021. Neuromodulatory effect of cinnamon oil on behavioural disturbance, CYP1A1, iNOS transcripts and neurochemical alterations induced by deltamethrin in rat brain. *Ecotoxicology and Environmental Safety* [en ligne]. février 2021. Vol. 209, n° 111820. [Consulté le 27 septembre 2023]. DOI 10.1016/j.ecoenv.2020.111820. Disponible à l'adresse : <https://doi.org/10.1016/j.ecoenv.2020.111820>

AÏT-AÏSSA, S., LASKOWSKI, S., LAVILLE, N., PORCHER, J. -M. et BRION, F., 2010. Anti-androgenic activities of environmental pesticides in the MDA-kb2 reporter cell line. *Toxicology in Vitro*. octobre 2010. Vol. 24, n° 7, pp. 1979-1985. DOI 10.1016/j.tiv.2010.08.014.

AKBULUT, Cansu, 2021. Acute Exposure to the Neonicotinoid Insecticide Imidacloprid of Zebrafish (*Danio rerio*) Gonads: A Histopathological Approach. *Annales de Limnologie - International Journal of Limnology* [en ligne]. 21 octobre 2021. Vol. 57, n° 23. [Consulté le 25 août 2023]. DOI 10.1051/limn/2021021. Disponible à l'adresse : <https://www.limnology-journal.org/articles/limn/abs/2021/01/limn210037/limn210037.html>

AKTER, Latifa, KOBIR, Md. Alamgir, NASRIN, Morsheda, SIDDIQI, Md. Nazmul Hasan, PERVIN, Munmun et KARIM, Mohammad Rabiul, 2023. Effects of exposure to imidacloprid contaminated feed on the visceral organs of adult male rabbits (*Oryctolagus cuniculus*). *Saudi Journal of Biological Sciences*. 1 juillet 2023. Vol. 30, n° 7, pp. 103684. DOI 10.1016/j.sjbs.2023.103684.

AL-AZZAM, Sayer I., FLECKENSTEIN, Lawrence, CHENG, Kuei-Ju, DZIMIANSKI, Michael T. et MCCALL, John W., 2007. Comparison of the pharmacokinetics of moxidectin and ivermectin after oral administration to beagle dogs. *Biopharmaceutics & Drug Disposition*. 11 septembre 2007. Vol. 28, n° 8, pp. 431-438. DOI 10.1002/bdd.572.

ALDAYEL, Tahany Saleh, ABDEL-RAHMAN, Haidy G., GAD EL-HAK, Heba N., ABDELRAZEK, Heba M. A., MOHAMED, Rasha M. et EL-SAYED, Rehab M., 2021. Assessment of modulatory activity of *Uncaria tomentosa* extract against fipronil immunotoxicity in male rats. *Ecotoxicology and Environmental Safety* [en ligne]. novembre 2021. Vol. 224, n° 112674. [Consulté le 11 septembre 2023]. DOI 10.1016/j.ecoenv.2021.112674. Disponible à l'adresse : <https://doi.org/10.1016/j.ecoenv.2021.112674>

ALNOAIMI, Faten, DANE, Hatice et ŞİŞMAN, Turgay, 2021. Histopathologic and genotoxic effects of deltamethrin on marsh frog, *Pelophylax ridibundus* (Anura: Ranidae). *Environmental Science and Pollution Research*. 1 janvier 2021. Vol. 28, pp. 3331-3343. DOI 10.1007/s11356-020-10711-5.

ANSES, 2016. *AVIS de l'Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail sur l'opportunité de permettre l'utilisation par dérogation de moustiquaires imprégnées à la deltaméthrine dans les départements français d'Amérique dans le contexte de l'épidémie de Zika*. [en ligne]. 12 février 2016. [Consulté le 25 septembre 2023]. Disponible à l'adresse : <https://www.anses.fr/fr/system/files/BIOC2016SA0024.pdf>

ANSES, 2018a. *Phytopharmacovigilance - Synthèse des données de surveillance - Fipronil* [en ligne]. octobre 2018. [Consulté le 11 septembre 2023]. Disponible à l'adresse : https://www.anses.fr/fr/system/files/Fiche_PPV_Fipronil.pdf

ANSES, 2018b. *Etude des expositions des populations aux pyréthrinoïdes - Etude de cas : exposition à la perméthrine* [en ligne]. septembre 2018. [Consulté le 14 septembre 2023]. Disponible à l'adresse : <https://www.anses.fr/fr/system/files/ERCA2015SA0203Ra.pdf>

ANSES, 2019. Rapport de l'Anses : Cas d'expositions humaines à des médicaments vétérinaires - Étude rétrospective des cas enregistrés dans la base de pharmacovigilance vétérinaire en 2018. *Anses - Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail* [en ligne]. décembre 2019. [Consulté le 24 août 2023]. Disponible à l'adresse : <https://www.anses.fr/fr/content/rapport-de-lanses-cas-d%E2%80%99expositions-humaines-%C3%A0-des-m%C3%A9dicaments-v%C3%A9t%C3%A9rinaires-%C3%A9tude>

ANSES, 2023a. One Health : une seule santé pour les êtres vivants et les écosystèmes. *Anses - Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail* [en ligne]. 23 mars 2023. [Consulté le 2 novembre 2023]. Disponible à l'adresse : <https://www.anses.fr/fr/content/one-health-une-seule-sant%C3%A9-pour-les-%C3%AAtres-vivants-et-les-%C3%A9cosyst%C3%A8mes>

ANSES, 2023b. AVIS et RAPPORT de l'Anses relatif à l'évaluation des risques pour la santé humaine et l'environnement et recommandations pour leur maîtrise, dans le cadre de l'administration des médicaments vétérinaires antiparasitaires externes sous forme de bains, douches et pulvérisations en élevages ruminants. *Anses - Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail* [en ligne]. mai 2023. [Consulté le 2 novembre 2023]. Disponible à l'adresse : <https://www.anses.fr/fr/content/avis-et-rapport-2018-sa-0269>

ANSES, ANMV, 2022. RCP Frontline Combo spot-on chat. *Résumé des caractéristiques du produit : Frontline Combo spot-on chat* [en ligne]. 17 octobre 2022. [Consulté le 3 mai 2023]. Disponible à l'adresse : <http://www.ircp.anmv.anses.fr/rcp.aspx?NomMedicament=FRONTLINE+COMBO+SPOT-ON+CHAT>

AOIADNI, Nissaf, CHIAB, Nour, JDIDI, Hajer, GARGOURI BOUZID, Radhia, EL FEKI, Abdelfattah, FETOUI, Hamadi et GHORBEL KOUBAA, Fatma, 2022. The pyrethroid insecticide permethrin confers hepatotoxicity through DNA damage and mitochondria-associated apoptosis induction in rat: Palliative benefits of *Fumaria officinalis*. *Journal of Biochemical and Molecular Toxicology* [en ligne]. 21 juillet 2022. Vol. 36, n° 10-e23172. [Consulté le 14 septembre 2023]. DOI 10.1002/jbt.23172. Disponible à l'adresse : <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/jbt.23172>

ARAUJO, Renan dos Santos, BERNARDES, Rodrigo Cupertino, FERNANDES, Kenner Morais, LIMA, Maria Augusta Pereira, MARTINS, Gustavo Ferreira et TAVARES, Mara Garcia, 2019. Spinosad-mediated effects in the post-embryonic development of *Partamona helleri* (Hymenoptera: Apidae: Meliponini). *Environmental Pollution*. 1 octobre 2019. Vol. 253, pp. 11-18. DOI 10.1016/j.envpol.2019.06.087.

ARAÚJO, Renan dos Santos, LOPES, Marcos Pereira, VIANA, Thaís Andrade, BASTOS, Daniel Silva Sena, MACHADO-NEVES, Mariana, BOTINA, Lorena Lisbetd et MARTINS, Gustavo Ferreira, 2023. Bioinsecticide spinosad poses multiple harmful effects on foragers of *Apis mellifera*. *Environmental Science and Pollution Research*. 1 mai 2023. Vol. 30, pp. 66923-66935. DOI 10.1007/s11356-023-27143-6.

ARNOT, Jon A et GOBAS, Frank APC, 2006. A review of bioconcentration factor (BCF) and bioaccumulation factor (BAF) assessments for organic chemicals in aquatic organisms. *Environmental Reviews*. décembre 2006. Vol. 14, n° 4, pp. 257-297. DOI 10.1139/A06-005.

ARSLAN, Pinar, YURDAKOK-DIKMEN, Begüm, KUZUKIRAN, Ozgur, OZEREN, S. Cevher et FILAZI, Ayhan, 2021. Effects of acetamiprid and flumethrin on *Unio* sp. primary cells. *Biologia*. 1 avril 2021. Vol. 76, n° 4, pp. 1359-1365. DOI 10.1007/s11756-021-00692-2.

AWAD, Mohamed A., AHMED, Zainab Sabry Othman, ABUBAKR, Huda O., ELBARGEESY, Gehad Abd El-Fattah Hassan et MOUSSA, Moukhtar H. G., 2021. Fipronil induced oxidative stress in neural tissue of albino rat with subsequent apoptosis and tissue reactivity. *Acta Histochemica* [en ligne]. septembre 2021. Vol. 123, n° 6. [Consulté le 11 septembre 2023]. DOI 10.1016/j.acthis.2021.151764. Disponible à l'adresse : <https://doi.org/10.1016/j.acthis.2021.151764>

BAHL, Maria Florencia, BRODEUR, Julie Céline, COSTA, Carolina Salgado, D'ANDREA, María Florencia, SANSIÑENA, Jesica Alejandra, MARINO, Damián José et NATALE, Guillermo Sebastián, 2021. Lethal and sublethal effects of the natural and healthy spinosad-based formulation Tracer™ on tadpoles of two

neotropical species. *Environmental Science and Pollution Research*. 1 mars 2021. Vol. 28, pp. 13524-13535. DOI 10.1007/s11356-020-09808-8.

BARBASZ, Anna, KREZMER, Barbara, SKÓRKA, Magdalena et CZYŻOWSKA, Agnieszka, 2020. Toxicity of pesticides toward human immune cells U-937 and HL-60. *Journal of Environmental Science and Health, Part B*. 2 août 2020. Vol. 55, n° 8, pp. 719-725. DOI 10.1080/03601234.2020.1777059.

BARTLETT, Adrienne J., HEDGES, Amanda M., INTINI, Kyna D., BROWN, Lisa R., MAISONNEUVE, France J., ROBINSON, Stacey A., GILLIS, Patricia L. et DE SOLLA, Shane R., 2019. Acute and chronic toxicity of neonicotinoid and butenolide insecticides to the freshwater amphipod, *Hyalella azteca*. *Ecotoxicology and Environmental Safety*. 15 juillet 2019. Vol. 175, pp. 215-223. DOI 10.1016/j.ecoenv.2019.03.038.

BAŞER, Sibel, ERKOÇ, Figen, SELVI, Mahmut et KOÇAK, Oner, 2003. Investigation of acute toxicity of permethrin on guppies *Poecilia reticulata*. *Chemosphere*. 1 mai 2003. Vol. 51, n° 6, pp. 469-474. DOI 10.1016/S0045-6535(03)00033-X.

BATIHA, Mohammad A., KADHUM, Abdul Amir H., BATIHA, Marwan M., TAKRIFF, Mohd S. et MOHAMAD, Abu Bakar, 2010. MAFRAM—A new fate and risk assessment methodology for non-volatile organic chemicals. *Journal of Hazardous Materials*. 15 septembre 2010. Vol. 181, n° 1, pp. 1080-1087. DOI 10.1016/j.jhazmat.2010.05.125.

BÄUMER, Wolfgang et BAYNES, Ronald, 2021. Surface distribution of pyrethroids following topical application to veterinary species: Implications for lateral transport. *Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics*. 1 janvier 2021. Vol. 44, n° 1, pp. 1-10. DOI 10.1111/jvp.12907.

BÄUMER, Wolfgang, MEISSNER, Jessica, KREBBER, Ralph et KRIEGER, Klemens, 2012. Distribution of flumethrin and imidacloprid in stratum corneum of dogs after application of a Seresto (R) polymer matrix collar. *Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics*. 1 octobre 2012. Vol. 35, pp. 53-54.

BAYNES, Ronald, 2011. Hepatic Biotransformation and Biliary Excretion. In : RIVIERE, J. Edmond, *Comparative Pharmacokinetics : Principles, Techniques, and Applications (Second Edition)* [en ligne]. John Wiley & Sons, Ltd. pp. 113-141. [Consulté le 5 mai 2023]. ISBN 978-0-470-95991-6. Disponible à l'adresse : <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/9780470959916.ch7>

BAYNES, Ronald, 2017. Ectoparasiticides. In : RIVIERE, J. Edmond et PAPICH, Mark G. (éd.), *Veterinary pharmacology and therapeutics*. Tenth edition. Hoboken, NJ : Wiley-Blackwell. pp. 1166-1188. ISBN 978-1-118-85582-9. SF915 .V49 2017

BECSKEI, Csilla, LIN, Dan, RUGG, Douglas et GEURDEN, Thomas, 2017. Speed of kill of a new spot-on formulation of selamectin plus sarolaner for cats against induced infestations with *Ixodes ricinus*. *Veterinary Parasitology*. 1 avril 2017. Vol. 238, Supplement 1, pp. S8-S11. DOI 10.1016/j.vetpar.2017.03.009.

BELLOT, Marina, BARATA, Carlos et GÓMEZ-CANELA, Cristian, 2021. Aqueous stability and degradation of psychiatric and neuroactive compounds and its biological activity in *Daphnia magna*. *Science of The Total Environment* [en ligne]. 1 décembre 2021. Vol. 798, n° 149252. [Consulté le 7 octobre 2023]. DOI 10.1016/j.scitotenv.2021.149252. Disponible à l'adresse : <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0048969721043254>

BEN ABDELKADER, Faten, ÇAKMAK, İbrahim, ÇAKMAK, Selvinar Seven, NUR, Zekariya, İNCEBIYIK, Ece, AKTAR, Ahmet et ERDOST, Hatice, 2021. Toxicity assessment of chronic exposure to common insecticides and bee medications on colony development and drones sperm parameters. *Ecotoxicology*. 1 mai 2021. Vol. 30, pp. 806-817. DOI 10.1007/s10646-021-02416-3.

BEN SLIMA, A., BEN ABDALLAH, F., KESKES-AMMAR, L., MALLEK, Z., EL FEKI, A. et GDOURA, R., 2012. Embryonic exposure to dimethoate and/or deltamethrin impairs sexual development and programs reproductive success in adult male offspring mice. *Andrologia*. 2012. Vol. 44, n° s1, pp. 661-666. DOI 10.1111/j.1439-0272.2011.01246.x.

BERRILL, Michael, BERTRAM, Susan, WILSON, Anne, LOUIS, Sharon, BRIGHAM, Deneen et STROMBERG, Christina, 1993. Lethal and sublethal impacts of pyrethroid insecticides on amphibian embryos and tadpoles. *Environmental Toxicology and Chemistry*. mars 1993. Vol. 12, n° 3, pp. 525-539. DOI 10.1002/etc.5620120313.

BHARATIYA, Rahul, BRATZU, Jessica, LOBINA, Carla, CORDA, Giulia, COCCO, Cristina, DE DEURWAERDERE, Philippe, ARGIOLAS, Antonio, MELIS, Maria Rosaria et SANNA, Fabrizio, 2020. The pesticide fipronil injected into the substantia nigra of male rats decreases striatal dopamine content: A neurochemical, immunohistochemical and behavioral study. *Behavioural Brain Research* [en ligne]. 20 avril 2020. Vol. 384, n° 112562. [Consulté le 11 septembre 2023]. DOI 10.1016/j.bbr.2020.112562. Disponible à l'adresse : <https://doi.org/10.1016/j.bbr.2020.112562>

BHATTA, Om Prakash, CHAND, Sabita, CHAND, Hemant, POUDEL, Ram Chandra, LAMICHHANE, Ram Prasad, SINGH, Abhi Kumar et SUBEDI, Nuwadatta, 2023. Imidacloprid poisoning in a young female: a case report. *Journal of Medical Case Reports* [en ligne]. 11 février 2023. Vol. 17, n° 43. [Consulté le 7 septembre 2023]. DOI 10.1186/s13256-022-03742-8. Disponible à l'adresse : <https://doi.org/10.1186/s13256-022-03742-8>

BIGELOW DYK, Melinda, LIU, Yu, CHEN, Zhenshan, VEGA, Helen et KRIEGER, Robert I., 2012. Fate and distribution of fipronil on companion animals and in their indoor residences following spot-on flea treatments. *Journal of Environmental Science and Health. Part. B, Pesticides, Food Contaminants, and Agricultural Wastes*. 2012. Vol. 47, n° 10, pp. 913-924. DOI 10.1080/03601234.2012.706548.

BLAGBURN, Byron L. et DRYDEN, Michael W., 2009. Biology, Treatment, and Control of Flea and Tick Infestations. *Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice*. 1 novembre 2009. Vol. 39, n° 6, pp. 1173-1200. DOI 10.1016/j.cvsm.2009.07.001.

BLAGBURN, Byron L., YOUNG, David R., MORAN, Columba, MEYER, Jeffery A., LEIGH-HEFFRON, Anna, PAARLBERG, Tandy, ZIMMERMANN, Alan G., MOWREY, Daniel, WISEMAN, Scott et SNYDER, Daniel E., 2010. Effects of orally administered spinosad (Comfortis®) in dogs on adult and immature stages of the cat flea (*Ctenocephalides felis*). *Veterinary Parasitology*. 25 mars 2010. Vol. 168, n° 3-4, pp. 312-317. DOI 10.1016/j.vetpar.2009.11.023.

BOFFETTA, Paolo et DESAI, Vimi, 2018. Exposure to permethrin and cancer risk: a systematic review. *Critical Reviews in Toxicology*. 24 avril 2018. Vol. 48, n° 6, pp. 433-442. DOI 10.1080/10408444.2018.1439449.

BORDONI, Laura, NASUTI, Cinzia, DI STEFANO, Antonio, MARINELLI, Lisa et GABBIANELLI, Rosita, 2019. Epigenetic Memory of Early-Life Parental Perturbation: Dopamine Decrease and DNA Methylation Changes in Offspring. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity* [en ligne]. 19 février 2019. Vol. 2019, n° 1472623. [Consulté le 20 septembre 2023]. DOI 10.1155/2019/1472623. Disponible à l'adresse : <https://doi.org/10.1155/2019/1472623>

BOWNIK, Adam et SZABELAK, Aleksandra, 2021. Short-term effects of pesticide fipronil on behavioral and physiological endpoints of *Daphnia magna*. *Environmental Science and Pollution Research*. 26 février 2021. Vol. 28, pp. 33254-33264. DOI 10.1007/s11356-021-13091-6.

BOX, SA et LEE, MR, 1996. A systemic reaction following exposure to a pyrethroid insecticide. *Human & Experimental Toxicology*. mai 1996. Vol. 15, n° 5, pp. 389-390. DOI 10.1177/096032719601500504.

BOZZATTO, Vlamir, DE OLIVEIRA, Patrícia Rosa et CAMARGO-MATHIAS, Maria Izabel, 2013. Histopathology of the tegument of rabbits infested by *Rhipicephalus sanguineus* (ACARI: IXODIDAE) ticks and exposed to selamectin (active principle of acaricide Revolution®, Pfizer). *Parasitology Research*. 1 juillet 2013. Vol. 112, pp. 2551-2560. DOI 10.1007/s00436-013-3422-3.

BOZZATTO, Vlamir, OLIVEIRA, Patrícia Rosa De, FURQUIM, Karim Christina Scopinho et CAMARGO-MATHIAS, Maria Izabel, 2013. The occurrence of autophagic cell death in the tegument of rabbits pre-infested with *Rhipicephalus sanguineus* and exposed to selamectin (active principle of acaricide pfizer revolution®). *Microscopy Research and Technique*. novembre 2013. Vol. 76, n° 11, pp. 1171-1176. DOI 10.1002/jemt.22281.

BRITISH VETERINARY ASSOCIATION, 2017. Medicines update. *Veterinary Record*. 2 septembre 2017. Vol. 181, n° 9, pp. 226-227. DOI 10.1136/vr.j3662.

BRITISH VETERINARY ASSOCIATION, 2021. Medicines update: February 2021. *Veterinary Record*. avril 2021. Vol. 188, n° 7, pp. 250-251. DOI 10.1002/vetr.367.

BUGDA, Havva, GUVEN EZER, Banu et RENCUZOGULLARI, Eyyup, 2023. In vitro screening of genotoxicity and mutagenicity of pyriproxyfen in human lymphocytes and *Salmonella typhimurium* TA98 and TA100 strains. *Drug and Chemical Toxicology*. 3 septembre 2023. Vol. 46, n° 5, pp. 955-961. DOI 10.1080/01480545.2022.2113096.

BULGARELLA, Mariana, KNUTIE, Sarah A, VOSS, Margaret A, CUNNINGHAME, Francesca, FLORENCE-BENNETT, Brittany J, ROBSON, Gemma, KEYZERS, Robert A, TAYLOR, Lauren M, LESTER, Philip J, HEIMPEL, George E et CAUSTON, Charlotte E, 2020. Sub-lethal effects of permethrin exposure on a passerine: implications for managing ectoparasites in wild bird nests. *Conservation Physiology* [en ligne]. 8 septembre 2020. Vol. 8, n° 1. [Consulté le 30 juin 2023]. DOI 10.1093/conphys/coaa076. Disponible à l'adresse : <https://doi.org/10.1093/conphys/coaa076>

CAMPBELL, K. S., KELLER, P. G., HEINZEL, L. M., GOLOVKO, S. A., SEEGER, D. R., GOLOVKO, M. Y. et KERBY, J. L., 2022. Detection of imidacloprid and metabolites in Northern Leopard frog (*Rana pipiens*) brains. *Science of The Total Environment* [en ligne]. 20 mars 2022. Vol. 813, n° 152424. [Consulté le 1 octobre 2023]. DOI 10.1016/j.scitotenv.2021.152424. Disponible à l'adresse : <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0048969721075021>

CAPPA, Federico, BARACCHI, David et CERVO, Rita, 2022. Biopesticides and insect pollinators: Detrimental effects, outdated guidelines, and future directions. *Science of The Total Environment* [en ligne]. 1 septembre 2022. Vol. 837, n° 155714. [Consulté le 18 août 2023]. DOI 10.1016/j.scitotenv.2022.155714. Disponible à l'adresse : <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0048969722028108>

CARLONI, Manuel, NASUTI, Cinzia, FEDELI, Donatella, MONTANI, Maura, VADHANA, M. S Dhivya, AMICI, Augusto et GABBIANELLI, Rosita, 2013. Early life permethrin exposure induces long-term brain changes in *Nurr1*, *NF-kB* and *Nrf-2*. *Brain Research*. 17 juin 2013. Vol. 1515, pp. 19-28. DOI 10.1016/j.brainres.2013.03.048.

CARLSSON, Gunnar, PATRING, Johan, KREUGER, Jenny, NORRGREN, Leif et OSKARSSON, Agneta, 2013. Toxicity of 15 veterinary pharmaceuticals in zebrafish (*Danio rerio*) embryos. *Aquatic Toxicology*. 15 janvier 2013. Vol. 126, pp. 30-41. DOI 10.1016/j.aquatox.2012.10.008.

CARNEIRO, Lenise Silva, MARTINEZ, Luis Carlos, OLIVEIRA, André Henrique De, COSSOLIN, Jamile Fernanda Silva, RESENDE, Matheus Tudor Cândido Santos De, GONÇALVES, Wagner Gonzanga, MEDEIROS-SANTANA, Luanda et SERRÃO, José Eduardo, 2022. Acute oral exposure to imidacloprid induces apoptosis and autophagy in the midgut of honey bee *Apis mellifera* workers. *Science of The Total Environment* [en ligne]. 1 avril 2022. Vol. 815, n° 152847. [Consulté le 7 octobre 2023]. DOI 10.1016/j.scitotenv.2021.152847. Disponible à l'adresse : <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0048969721079262>

CAYMAN CHEMICAL, 2023. *Eprinomectin - Safety Data Sheet* [en ligne]. 2 janvier 2023. [Consulté le 29 août 2023]. Disponible à l'adresse : <https://cdn.caymanchem.com/cdn/msds/28182m.pdf>

ÇELİK, Ayla, EKINCI, Seda Yaprak, GÜLER, Gizem et YILDIRIM, Seda, 2014. In Vitro Genotoxicity of Fipronil Sister Chromatid Exchange, Cytokinesis Block Micronucleus Test, and Comet Assay. *DNA and Cell Biology*. mars 2014. Vol. 33, n° 3, pp. 148-154. DOI 10.1089/dna.2013.2158.

CESTONARO, Larissa Vivan, CRESTANI, Riciéli Pacheco, CONTE, Fernanda Mocelin, PITON, Yasmin Vendruscolo, SCHMITZ, Felipe, FERREIRA, Fernanda Silva, WYSE, Angela T. S., GARCIA, Solange Cristina et ARBO, Marcelo Dutra, 2023. Immunomodulatory effect of imidacloprid on macrophage RAW 264.7 cells. *Environmental Toxicology and Pharmacology* [en ligne]. 1 août 2023. Vol. 101, n° 104190. [Consulté le 6 septembre 2023]. DOI 10.1016/j.etap.2023.104190. Disponible à l'adresse : <https://doi.org/10.1016/j.etap.2023.104190>

CHIGRINSKI, Eugene A., GERUNOV, Taras V., GERUNOVA, Liudmila K. et ZOLIN, Petr P., 2017. Impact of Acute Deltamethrin Poisoning on Rat Adrenal Glands: Biochemical and Pathomorphological Study. *International Journal of Biomedicine*. 26 septembre 2017. Vol. 7, n° 3, pp. 221-225. DOI 10.21103/Article7(3)_OA12.

CHOLE, Hanna, DE GUINEA, Miguel, WOODARD, S. Hollis et BLOCH, Guy, 2022. Field-realistic concentrations of a neonicotinoid insecticide influence socially regulated brood development in a bumblebee. *Proceedings of the Royal Society B: Biological Sciences* [en ligne]. 16 novembre 2022. Vol. 289, n° 1987. [Consulté le 7 octobre 2023]. DOI 10.1098/rspb.2022.0253. Disponible à l'adresse : <https://royalsocietypublishing.org/doi/10.1098/rspb.2022.0253>

CHOPADE, Harish, EIGENBERG, David, SOLON, Eric, STRZEMIENSKI, Paul, HOSTETLER, Joe et MCNAMARA, Terry, 2010. Skin distribution of imidacloprid by microautoradiography after topical administration to beagle dogs. *Veterinary Therapeutics: Research in Applied Veterinary Medicine*. 2010. Vol. 11, n° 4, pp. E1-10.

CHRUSTEK, Agnieszka, HOŁYŃSKA-IWAN, Iga, DZIEMBOWSKA, Inga, BOGUSIEWICZ, Joanna, WRÓBLEWSKI, Marcin, CWYNAR, Anna et OLSZEWSKA-SŁONINA, Dorota, 2018. Current Research on the Safety of Pyrethroids Used as Insecticides. *Medicina* [en ligne]. 28 août 2018. Vol. 54, n° 4. [Consulté le 15 septembre 2023]. DOI 10.3390/medicina54040061. Disponible à l'adresse : <https://www.mdpi.com/1648-9144/54/4/61>

CHUKWUKA, Azubuike V., SAHA, Shubhajit, MUKHERJEE, Dip, BANERJEE, Priyajit, DHARA, Kishore et SAHA, Nimai Chandra, 2022. Deltamethrin-Induced Respiratory and Behavioral Effects and Adverse Outcome Pathways (AOP) in Short-Term Exposed Mozambique Tilapia, *Oreochromis mossambicus*. *Toxics* [en ligne]. 17 novembre 2022. Vol. 10, n° 701. DOI 10.3390/toxics10110701. Disponible à l'adresse : <https://www.mdpi.com/2305-6304/10/11/701>

CLCV DE BREST, Consommation, logement et Cadre de Vie, 2020. Enquête: Usages et pratiques des produits antiparasitaires pour chiens et chats. *CLCV de Brest* [en ligne]. 4 décembre 2020.

[Consulté le 2 novembre 2023]. Disponible à l'adresse : <https://www.clcv-brest.fr/environnement/sante/enquete-usages-et-pratiques-des-produits-antiparasitaires-pour-chiens-et-chats/>

COCHET, P., BIRCKEL, P., BROMET-PETIT, M., BROMET, N. et WEIL, A., 1997. Skin distribution of fipronil by microautoradiography following topical administration to the beagle dog. *European Journal of Drug Metabolism and Pharmacokinetics*. 1 septembre 1997. Vol. 22, pp. 211-216. DOI 10.1007/BF03189809.

CONCEIÇÃO DE ASSIS, Josimere, EDUARDO DA COSTA DOMINGUES, Caio, TADEI, Rafaela, INÊS DA SILVA, Cláudia, SOARES LIMA, Hellen Maria, DECIO, Pâmela et SILVA-ZACARIN, Elaine C. M., 2022. Sublethal doses of imidacloprid and pyraclostrobin impair fat body of solitary bee *Tetrapedia diversipes* (Klug, 1810). *Environmental Pollution* [en ligne]. 1 juillet 2022. Vol. 304, n° 119140. [Consulté le 8 octobre 2023]. DOI 10.1016/j.envpol.2022.119140. Disponible à l'adresse : <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0269749122003542>

COOPER, N. A. et COBB, R. B., 1987. Use of flumethrin for the control of *Dermanyssus gallinae* in a broiler breeder flock. *Australian Veterinary Journal*. mars 1987. Vol. 64, n° 3, pp. 83. DOI 10.1111/j.1751-0813.1987.tb09622.x.

CORVARO, M., JOHNSON, K., HIMMELSTEIN, M., BIANCHI, E., MINGOIA, R., BARTELS, M., REISS, R., TERRY, C., LARocca, J., MURPHY, L. et GEHEN, S., 2022. P06-13 Spinosad – mode of action and human relevance assessment of dystocia in rats. *Toxicology Letters*. 1 septembre 2022. Vol. 368, pp. S117-S118. DOI 10.1016/j.toxlet.2022.07.331.

COTREAU, Monette M., WARREN, Sarah, RYAN, John L., FLECKENSTEIN, Lawrence, VANAPALLI, Sreenivasa R., BROWN, Kenneth R., ROCK, David, CHEN, Chieh-Yu et SCHWERTSCHLAG, Ullrich S., 2003. The Antiparasitic Moxidectin: Safety, Tolerability, and Pharmacokinetics in Humans. *The Journal of Clinical Pharmacology*. octobre 2003. Vol. 43, n° 10, pp. 1108-1115. DOI 10.1177/0091270003257456.

CRAIG, M. S., GUPTA, R. C., CANDERY, T. D. et BRITTON, D. A., 2005. Human exposure to imidacloprid from dogs treated with advantage(r). *Toxicology Mechanisms and Methods*. 2005. Vol. 15, n° 4, pp. 287-291. DOI 10.1080/15376520590968842.

CRAYTON, Sara M., WOOD, Petra B., BROWN, Donald J., MILLIKIN, Alice R., MCMANUS, Terence J., SIMPSON, Tyler J., KU, Kang-Mo et PARK, Yong-Lak, 2020. Bioaccumulation of the pesticide imidacloprid in stream organisms and sublethal effects on salamanders. *Global Ecology and Conservation* [en ligne]. décembre 2020. Vol. 24, n° e01292. [Consulté le 19 juin 2023]. DOI 10.1016/j.gecco.2020.e01292. Disponible à l'adresse : <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S2351989420308337>

CURTIS, Grace H., NOGUEIRO, Sara, SCHNEIDER, Sydney, BERNHOFER, Marissa, MCDERMOTT, Mara, NIXON, Erin, PEREZ, Kylie Noelle, REEVE, Robyn E., EASTERLING, Marietta R. et CRESPI, Erica J., 2021. Trans-ovo permethrin exposure affects growth, brain morphology and cardiac development in quail. *Environmental Toxicology*. juin 2021. Vol. 36, n° 7, pp. 1447-1456. DOI 10.1002/tox.23141.

D'AGOSTINO, Jennifer J., WEST, Gary, BOOTHE, Dawn M., JAYANNA, Prashanth K., SNIDER, Timothy et HOOVER, John P., 2007. Plasma pharmacokinetics of selamectin after a single topical administration in the American bullfrog (*Rana catesbeiana*). *Journal of Zoo and Wildlife Medicine: Official Publication of the American Association of Zoo Veterinarians*. 1 mars 2007. Vol. 38, n° 1, pp. 51-54. DOI 10.1638/06-054.1.

DAY, Kristin E., 1989. Acute, chronic and sublethal effects of synthetic pyrethroids on freshwater zooplankton. *Environmental Toxicology and Chemistry*. mai 1989. Vol. 8, n° 5, pp. 411-416. DOI 10.1002/etc.5620080507.

DE MORAIS, Cássio Resende, TRAVENÇOLO, Bruno Augusto Nassif, CARVALHO, Stephan Malfitano, BELETTI, Marcelo Emílio, VIEIRA SANTOS, Vanessa Santana, CAMPOS, Carlos Fernando, DE CAMPOS JÚNIOR, Edimar Olegário, PEREIRA, Boscolli Barbosa, CARVALHO NAVES, Maria Paula, DE REZENDE, Alexandre Azenha Alves, SPANÓ, Mário Antônio, VIEIRA, Carlos Ueira et BONETTI, Ana Maria, 2018. Ecotoxicological effects of the insecticide fipronil in Brazilian native stingless bees *Melipona scutellaris* (Apidae: Meliponini). *Chemosphere*. septembre 2018. Vol. 206, pp. 632-642. DOI 10.1016/j.chemosphere.2018.04.153.

DE BARROS, Aline Lima, ROSA, Josiane Lima, CAVARIANI, Marília Martins, BORGES, Cibele Santos, VILLELA E SILVA, Patrícia, BAE, Julie Heejoo, ANSELMO-FRANCI, Janete Aparecida et CRISTINA ARENA, Arielle, 2016. In utero and lactational exposure to fipronil in female rats: Pregnancy outcomes and sexual development. *Journal of Toxicology and Environmental Health, Part A*. 13 avril 2016. Vol. 79, n° 6, pp. 266-273. DOI 10.1080/15287394.2016.1149132.

DELORENZO, M. E., SERRANO, L., CHUNG, K. W., HOGUET, J. et KEY, P. B., 2006. Effects of the insecticide permethrin on three life stages of the grass shrimp, *Palaemonetes pugio*. *Ecotoxicology and Environmental Safety*. 1 juin 2006. Vol. 64, n° 2, pp. 122-127. DOI 10.1016/j.ecoenv.2006.02.001.

DEVILLERS, James, DEVILLERS, Hugo, DECOURTYE, Axel, FOURRIER, Julie, AUPINEL, Pierrick et FORTINI, Dominique, 2014. Agent-Based Modeling of the Long-Term Effects of Pyriproxyfen on Honey Bee Population. In : *In Silico Bees* [en ligne]. CRC Press. pp. 30. ISBN 978-0-429-18513-7. Disponible à l'adresse : <https://www.taylorfrancis.com/books/oa-edit/10.1201/b16453/silico-bees-james-devillers>

DEWANGAN, G., PATRA, P.H., MISHRA, A., SINGH, A.K., DATTA, B.K., SAR, T.K., CHAKRABORTY, A.K. et MANDAL, T.K., 2012. Hematobiochemical, immunological, antioxidant status, and residues of flumethrin following weekly dermal application in goats. *Toxicological & Environmental Chemistry*. février 2012. Vol. 94, n° 2, pp. 377-387. DOI 10.1080/02772248.2011.641968.

DIAO, Qingyun, LI, Beibei, ZHAO, Hongxia, WU, Yanyan, GUO, Rui, DAI, Pingli, CHEN, Dafu, WANG, Qiang et HOU, Chunsheng, 2018. Enhancement of chronic bee paralysis virus levels in honeybees acute exposed to imidacloprid: A Chinese case study. *Science of The Total Environment*. 15 juillet 2018. Vol. 630, pp. 487-494. DOI 10.1016/j.scitotenv.2018.02.258.

DIEPENS, N. J., BELGERS, D., BUIJSE, L. et ROESSINK, I., 2023. Pet dogs transfer veterinary medicines to the environment. *Science of The Total Environment* [en ligne]. 1 février 2023. Vol. 858, Part 1, n° 159550. [Consulté le 3 mai 2023]. DOI 10.1016/j.scitotenv.2022.159550. Disponible à l'adresse : <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0048969722066499>

DUCHET, Claire, MITIE INAFUKU, Marília, CAQUET, Thierry, LARROQUE, Michel, FRANQUET, Evelyne, LAGNEAU, Christophe et LAGADIC, Laurent, 2011. Chitobiase activity as an indicator of altered survival, growth and reproduction in *Daphnia pulex* and *Daphnia magna* (Crustacea: Cladocera) exposed to spinosad and diflubenzuron. *Ecotoxicology and Environmental Safety*. 1 mai 2011. Vol. 74, n° 4, pp. 800-810. DOI 10.1016/j.ecoenv.2010.11.001.

ECHA - EUROPEAN CHEMICALS AGENCY, 2017. Chapter R.11: PBT and vPvB assessment. In : *Guidance on information requirements and chemical safety assessment - Version 3.0* [en ligne]. LU : Publications Office of the European Union. pp. 158. [Consulté le 26 mai 2023]. ISBN 978-92-9495-839-6. Disponible à l'adresse : <https://data.europa.eu/doi/10.2823/128621>

ECHA, European Chemicals Agency, 2014. *Regulation (EU) No 528/2012 concerning the making available on the market and use of biocidal products - Evaluation of active substances - Assessment Report - Dinotefuran* [en ligne]. 17 juin 2014. [Consulté le 14 juin 2023]. Disponible à l'adresse : <https://echa.europa.eu/documents/10162/e7b3136e-ddd2-9ac1-272c-3cd7949757f9>

ECOVETO, 2023. Le mini guide des anti-parasitaires externes – par les vétérinaires d'Eco Vét. *Association Santé Environnement France* [en ligne]. 6 novembre 2023. [Consulté le 26 novembre 2023]. Disponible à l'adresse : <https://www.asef-asso.fr/production/mini-guide-sante-des-anti-parasitaires-externes/>

EFSA, European Food Safety Authority, 2021. Scientific support for preparing an EU position for the 52nd Session of the Codex Committee on Pesticide Residues (CCPR). *EFSA Journal* [en ligne]. 17 août 2021. Vol. 19, n° 8. [Consulté le 22 août 2023]. DOI 10.2903/j.efsa.2021.6766. Disponible à l'adresse : <https://data.europa.eu/doi/10.2903/j.efsa.2021.6766>

EFSA, European Food Safety Authority, ABDOURAHIME, Himdata, ANASTASSIADOU, Maria, ARENA, Maria, AUTERI, Domenica, BARMAZ, Stefania, BRANCATO, Alba, BURA, Laszlo, CARRASCO CABRERA, Luis, CHAIDEFTOU, Eugenia, CHIUSOLO, Arianna, COURT MARQUES, Daniele, CRIVELLENTI, Federica, DE LENTDECKER, Chloe, EGSMOSE, Mark, FAIT, Gabriella, FERREIRA, Lucien, GATTO, Valeria, GRECO, Luna, IPPOLITO, Alessio, ISTACE, Frederique, JARRAH, Samira, KARDASSI, Dimitra, LEUSCHNER, Renata, LOSTIA, Alfonso, LYTHGO, Christopher, MESSINETTI, Silvia, MIRON, Ileana, MOLNAR, Tunde, PADOVANI, Laura, PARRA MORTE, Juan Manuel, PEDERSEN, Ragnor, RACZYK, Marianna, REICH, Hermine, RUOCCO, Silvia, SAARI, Katri Elina, SANTOS, Miguel, SERAFIMOVA, Rositsa, SHARP, Rachel, STANEK, Alois, STREISSL, Franz, STURMA, Juergen, SZENTES, Csaba, TERRON, Andrea, TIRAMANI, Manuela, VAGENENDE, Benedicte, VAINOVSKA, Patricija et VILLAMAR-BOUZA, Laura, 2019. Peer review of the pesticide risk assessment of the active substance pyriproxyfen. *EFSA Journal*. 17 juillet 2019. Vol. 17, n° 7, pp. 5732. DOI 10.2903/j.efsa.2019.5732.

EFSA, European Food Safety Authority, ARENA, Maria, AUTERI, Domenica, BARMAZ, Stefania, BRANCATO, Alba, BROCCA, Daniela, BURA, Laszlo, CARRASCO CABRERA, Luis, CHIUSOLO, Arianna, COURT MARQUES, Daniele, CRIVELLENTI, Federica, DE LENTDECKER, Chloe, EGSMOSE, Mark, FAIT, Gabriella, FERREIRA, Lucien, GOUMENOU, Marina, GRECO, Luna, IPPOLITO, Alessio, ISTACE, Frederique, JARRAH, Samira, KARDASSI, Dimitra, LEUSCHNER, Renata, LYTHGO, Christopher, MAGRANS, Jose Oriol, MEDINA, Paula, MIRON, Ileana, MOLNAR, Tunde, NOUGADERE, Alexandre, PADOVANI, Laura, PARRA MORTE, Juan Manuel, PEDERSEN, Ragnor, REICH, Hermine, SACCHI, Angela, SANTOS, Miguel, SERAFIMOVA, Rositsa, SHARP, Rachel, STANEK, Alois, STREISSL, Franz, STURMA, Juergen, SZENTES, Csaba, TARAZONA, Jose, TERRON, Andrea, THEOBALD, Anne, VAGENENDE, Benedicte et VILLAMAR-BOUZA, Laura, 2018. Peer review of the pesticide risk assessment of the active substance spinosad. *EFSA Journal* [en ligne]. mai 2018. Vol. 16, n° 5. [Consulté le 17 août 2023]. DOI 10.2903/j.efsa.2018.5252. Disponible à l'adresse : <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.2903/j.efsa.2018.5252>

EL-GARAWANI, Islam M., KHALLAF, Elsayed A., ALNE-NA-El, Alaa A., ELGENDY, Rehab G., SOBHY, Hassan M., KHAIRALLAH, Adel, HATHOUT, Heba M. R., MALHAT, Farag et NOFAL, Amany E., 2022. The Effect of Neonicotinoids Exposure on *Oreochromis niloticus* Histopathological Alterations and Genotoxicity. *Bulletin of Environmental Contamination and Toxicology*. 18 septembre 2022. Vol. 109, pp. 1001-1009. DOI 10.1007/s00128-022-03611-6.

EL-NAGGAR, Sabry A., ELTANTAWI, Hala, IBRAHIM, Mahrous A. et ALM-ELDEEN, Abeer, 2017. Assessment of the Toxicity of Sub-chronic Low and High Doses of the Bio-insecticide Spinosad on the Liver, Kidney and the Cerebellum in Male Albino Mice. *Brazilian Archives of Biology and Technology* [en ligne]. 22 juin 2017. Vol. 60, n° 17160179. [Consulté le 21 septembre 2023]. DOI 10.1590/1678-4324-2017160179. Disponible à l'adresse : <https://doi.org/10.1590/1678-4324-2017160179>

EMA, 1996. *CVMP Eprinomectin report - EMEA/MRL/114/96-FINAL* [en ligne]. juin 1996. [Consulté le 30 août 2023]. Disponible à l'adresse : https://www.ema.europa.eu/en/documents/mrl-report/eprinomectin-summary-report-1-committee-veterinary-medicinal-products_en.pdf

EMA, 1998. *Committee for veterinary medicinal products - Flumethrin - Summary Report* [en ligne]. juin 1998. [Consulté le 13 septembre 2023]. Disponible à l'adresse : https://www.ema.europa.eu/en/documents/mrl-report/flumethrin-summary-report-1-committee-veterinary-medicinal-products_en.pdf

EMA, 2002. *Stronghold - Product information* [en ligne]. 2002. [Consulté le 1 septembre 2023]. Disponible à l'adresse : https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-discussion/stronghold-epar-scientific-discussion_en.pdf

EMA, 2009. Advocate : EPAR - Scientific Discussion. *European Medicines Agency* [en ligne]. 2009. [Consulté le 5 septembre 2023]. Disponible à l'adresse : <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/veterinary/EPAR/advocate>

EMA, 2013a. Broadline : EPAR - Public assessment report. *European Medicines Agency* [en ligne]. 10 octobre 2013. [Consulté le 29 août 2023]. Disponible à l'adresse : <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/veterinary/EPAR/broadline>

EMA, 2013b. NexGard : EPAR - Public assessment report. *European Medicines Agency* [en ligne]. 27 mars 2013. [Consulté le 12 novembre 2023]. Disponible à l'adresse : <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/veterinary/EPAR/nexgard>

EMA, 2013c. Vectra 3D : EPAR - Public assessment report. *European Medicines Agency* [en ligne]. 10 octobre 2013. [Consulté le 4 septembre 2023]. Disponible à l'adresse : <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/veterinary/EPAR/vectra-3d>

EMA, 2014. Vectra Felis : EPAR - Public assessment report. *European Medicines Agency* [en ligne]. 11 avril 2014. [Consulté le 4 septembre 2023]. Disponible à l'adresse : <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/veterinary/EPAR/vectra-felis>

EMA, 2015. Simparica : EPAR - Public assessment report. *European Medicines Agency* [en ligne]. 18 décembre 2015. [Consulté le 11 juin 2023]. Disponible à l'adresse : <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/veterinary/EPAR/simparica>

EMA, 2016. Bravecto-V-C-2526-X-005 : EPAR - Assessment Report - Variation. *European Medicines Agency* [en ligne]. 22 juin 2016. [Consulté le 9 juin 2023]. Disponible à l'adresse : <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/veterinary/EPAR/bravecto>

EMA, 2017a. Moxidectin Article 35 referral - Annex I, II, III, IV. *European Medicines Agency - Moxidectin-containing veterinary medicines used in cattle, sheep and horses* [en ligne]. 24 octobre 2017. [Consulté le 31 mai 2023]. Disponible à l'adresse : <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/veterinary/referrals/moxidectin-containing-veterinary-medicines-used-cattle-sheep-horses>

EMA, 2017b. Credelio : EPAR - Public assessment report. *European Medicines Agency* [en ligne]. 11 mai 2017. [Consulté le 24 août 2023]. Disponible à l'adresse : <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/veterinary/EPAR/credelio>

EMA, 2018a. Exzolt. *European Medicines Agency* [en ligne]. 17 septembre 2018. [Consulté le 23 mai 2023]. Disponible à l'adresse : <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/veterinary/EPAR/exzolt>

EMA, 2018b. Longrange : EPAR - Refusal public assessment report. *European Medicines Agency* [en ligne]. 11 octobre 2018. [Consulté le 12 juin 2023]. Disponible à l'adresse : <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/veterinary/EPAR/longrange>

EMA, 2018c. Bravecto Plus : EPAR - Public assessment report. *European Medicines Agency* [en ligne]. 7 juin 2018. [Consulté le 24 août 2023]. Disponible à l'adresse : <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/veterinary/EPAR/bravecto-plus>

EMA, 2018d. Credelio-V-C-4247-x-0001 - EPAR - Assessment Report - Extension. *European Medicines Agency* [en ligne]. 26 juillet 2018. [Consulté le 24 août 2023]. Disponible à l'adresse : <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/veterinary/EPAR/credelio>

EMA, 2021a. Stronghold Plus : EPAR - Product Information. *European Medicines Agency* [en ligne]. 20 décembre 2021. [Consulté le 29 octobre 2023]. Disponible à l'adresse : <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/veterinary/EPAR/stronghold-plus>

EMA, 2021b. NexGard Combo : EPAR - Public assessment report. *European Medicines Agency* [en ligne]. 20 avril 2021. [Consulté le 29 août 2023]. Disponible à l'adresse : <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/veterinary/EPAR/nexgard-combo>

EMA, 2021c. Credelio : EPAR Product Information. *European Medicines Agency* [en ligne]. 18 juin 2021. [Consulté le 24 août 2023]. Disponible à l'adresse : <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/veterinary/EPAR/credelio>

EMA, 2022a. Vectra Felis : EPAR - Product Information. *European Medicines Agency* [en ligne]. 7 février 2022. [Consulté le 3 mai 2023]. Disponible à l'adresse : <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/veterinary/EPAR/vectra-felis>

EMA, 2022b. NexGard Combo : EPAR - Product Information. *European Medicines Agency* [en ligne]. 16 février 2022. [Consulté le 3 mai 2023]. Disponible à l'adresse : <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/veterinary/EPAR/nexgard-combo>

EMA, 2023. *Reflection paper on the environmental risk assessment of ectoparasitocidal veterinary medicinal products used in cats and dogs* [en ligne]. 20 novembre 2023. [Consulté le 12 juin 2023]. Disponible à l'adresse : https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/reflection-paper-environmental-risk-assessment-ectoparasitocidal-veterinary-medicinal-products-used_en.pdf

ENG, Margaret L., STUTCHBURY, Bridget J. M. et MORRISSEY, Christy A., 2017. Imidacloprid and chlorpyrifos insecticides impair migratory ability in a seed-eating songbird. *Scientific Reports* [en ligne]. 9 novembre 2017. Vol. 7, n° 15176. [Consulté le 20 août 2023]. DOI 10.1038/s41598-017-15446-x. Disponible à l'adresse : <https://www.nature.com/articles/s41598-017-15446-x>

ENVIRONMENTAL PROTECTION AGENCY, 2023. CompTox Chemicals Dashboard. *CompTox* [en ligne]. mai 2023. [Consulté le 4 mai 2023]. Disponible à l'adresse : <https://comptox.epa.gov/dashboard/>

ERDOGAN, Seyda, HANDAN ZEREN, E., EMRE, Mustafa, AYDIN, Ozlem et GUMURDULU, Derya, 2006. Pulmonary effects of deltamethrin inhalation: an experimental study in rats. *Ecotoxicology and Environmental Safety*. 1 février 2006. Vol. 63, n° 2, pp. 318-323. DOI 10.1016/j.ecoenv.2004.10.007.

ERHUNMWUNSE, Nosakhare Osazee, TONGO, Isioma et OMIGIE, Kelvin, 2023. Embryonic toxicity of Imidacloprid: Impact on hatchability, survivability, swimming speed and cardiac function of catfish, *Clarias gariepinus*. *Ecotoxicology*. 18 janvier 2023. Vol. 32, pp. 127-134. DOI 10.1007/s10646-023-02625-y.

EUROPEAN FOOD SAFETY AUTHORITY, 2014. Reasoned opinion on the modification of maximum residue levels (MRLs) for fipronil following the withdrawal of the authorised uses on kale and head cabbage. *EFSA Journal* [en ligne]. 15 janvier 2014. Vol. 12, n° 1-3543. [Consulté le 11 septembre 2023]. DOI 10.2903/j.efsa.2014.3543. Disponible à l'adresse : <https://data.europa.eu/doi/10.2903/j.efsa.2014.3543>

FACCO, 2023. Les chiffres de la population animale en France. *Facco - Fédération des marchands d'aliments pour chiens, chats, oiseaux et autres animaux domestiques* [en ligne]. 2023. [Consulté le 2 novembre 2023]. Disponible à l'adresse : <https://www.facco.fr/chiffres-cles/les-chiffres-de-la-population-animale/>

FAO, 1996. *Flumethrin (195) - Pesticide residues in food 1996* [en ligne]. 1996. [Consulté le 12 mai 2023]. Disponible à l'adresse : https://www.fao.org/fileadmin/user_upload/IPM_Pesticide/JMPR/Evaluations/1996/flumethr.pdf

FAO, 1999. *Pyriproxyfen (200) - Pesticides residues in food 1999* [en ligne]. 1999. [Consulté le 1 mai 2023]. Disponible à l'adresse : https://www.fao.org/fileadmin/templates/agphome/documents/Pests_Pesticides/JMPR/Evaluation99/25Pyriproxyfen.pdf

FAO, 2001. *Fipronil (202) - Pesticides residues in food 2001* [en ligne]. 2001. [Consulté le 12 juin 2023]. Disponible à l'adresse : https://www.fao.org/fileadmin/user_upload/IPM_Pesticide/JMPR/Evaluations/2001/Fipronil.pdf

FAO, 2002. *Deltamethrin (135) - Pesticides residues in food 2002* [en ligne]. 2002. [Consulté le 12 juin 2023]. Disponible à l'adresse : https://www.fao.org/fileadmin/user_upload/IPM_Pesticide/JMPR/Evaluations/2002/DELTAMETHRIN_evaluation.pdf

FAO, 2005. *Methoprene (147) - Pesticide residues in food 2005* [en ligne]. 2005. [Consulté le 12 juin 2023]. Disponible à l'adresse : https://www.fao.org/fileadmin/user_upload/IPM_Pesticide/JMPR/Evaluations/2005/Methoprene.pdf

FAO, 2023. *The impact of pesticide residues on the gut microbiome and human health - A food safety perspective* [en ligne]. Rome, Italie : FAO. [Consulté le 14 septembre 2023]. Food Safety and Quality Series, 19. ISBN 978-92-5-137810-6. Disponible à l'adresse : <http://www.fao.org/documents/card/en/c/cc5306en>

FARAG, Amina T., GODA, Naglaa F., MANSEE, Ayman H. et SHAABAN, Nasra A., 2006. Effects of permethrin given before mating on the behavior of F1-generation in mice. *NeuroToxicology*. mai 2006. Vol. 27, n° 3, pp. 421-428. DOI 10.1016/j.neuro.2005.12.001.

FARDER-GOMES, Cliver Fernandes, FERNANDES, Kenner Morais, BERNARDES, Rodrigo Cupertino, BASTOS, Daniel Silva Sena, MARTINS, Gustavo Ferreira et SERRÃO, José Eduardo, 2021. Acute exposure to fipronil induces oxidative stress, apoptosis and impairs epithelial homeostasis in the midgut of the stingless bee *Partamona helleri* Friese (Hymenoptera: Apidae). *Science of The Total Environment* [en ligne]. 20 juin 2021. Vol. 774, n° 145679. [Consulté le 29 juin 2023]. DOI 10.1016/j.scitotenv.2021.145679. Disponible à l'adresse : <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0048969721007476>

FAYEQ, Ahmed Kh., ABO EL-ELA, Fatma I., SHABAN, Nema S., RADI, Abeer M., IBRAHIM, Marwa A. et ELGENDY, A. A. M., 2023. Protective role of zinc oxide nanoparticles in alleviating flumethrin-induced

hepatic and renal toxicity in male albino rats. *Toxicology and Environmental Health Sciences* [en ligne]. 16 août 2023. [Consulté le 13 septembre 2023]. DOI 10.1007/s13530-023-00189-2. Disponible à l'adresse : <https://doi.org/10.1007/s13530-023-00189-2>

FDA CENTER FOR VETERINARY MEDICINE, FDA Approved Animal Drug Products, 1997. Fort Dodge Animal Health - Environmental Assessment - CYDECTIN moxidectin 0.5% Pour-On for Cattle. *FDA U.S. FOOD AND DRUG ADMINISTRATION* [en ligne]. juin 1997. [Consulté le 23 mai 2023]. Disponible à l'adresse : <https://animaldrugsatfda.fda.gov/adafda/views/#/home/previewsearch/141-099>

FERIANI, Anouar, BIZZARRI, Mariano, TIR, Meriam, ALDAWOOD, Nouf, ALOBAID, Hussah, ALLAGUI, Mohamed Salah, DAHMASH, Waleed, TLILI, Nizar, MNAFGUI, Kais, ALWASEL, Saleh et HARRATH, Abdel Halim, 2021. High-fat diet-induced aggravation of cardiovascular impairment in permethrin-treated Wistar rats. *Ecotoxicology and Environmental Safety* [en ligne]. 1 octobre 2021. Vol. 222, n° 112461. [Consulté le 19 septembre 2023]. DOI 10.1016/j.ecoenv.2021.112461. Disponible à l'adresse : <https://doi.org/10.1016/j.ecoenv.2021.112461>

FERIANI, Anouar, TIR, Meriam, GÓMEZ-CARAVACA, Ana María, CONTRERAS, María del Mar, TALHAOU, Nassima, TAAMALLI, Amani, SEGURA-CARRETERO, Antonio, GHAZOUANI, Lakhdar, MUFTI, Afoua, TLILI, Nizar et ALLAGUI, Mohamed Salah, 2020. HPLC-DAD-ESI-QTOF-MS/MS profiling of *Zygophyllum album* roots extract and assessment of its cardioprotective effect against deltamethrin-induced myocardial injuries in rat, by suppression of oxidative stress-related inflammation and apoptosis via NF- κ B signaling pathway. *Journal of Ethnopharmacology* [en ligne]. 30 janvier 2020. Vol. 247, n° 112266. [Consulté le 27 septembre 2023]. DOI 10.1016/j.jep.2019.112266. Disponible à l'adresse : <https://doi.org/10.1016/j.jep.2019.112266>

FERRI, Giovanni Maria, CAVONE, Domenica, DAMBROSIO, Marcantonio, INTRANUOVO, Graziana, SCHIAVULLI, Nunzia, BIRTOLO, Francesco, VILARDI, Valeria, DELFINO, Maria Celeste, MACINAGROSSA, Linda, CORRADO, Vincenzo et VIMERCATI, Luigi, 2019. Lymphocytes DNA damages and exposure to chlorpyrifos, deltamethrin, penconazole, copper oxichloride. *Biomarkers*. 17 février 2019. Vol. 24, n° 2, pp. 186-198. DOI 10.1080/1354750X.2018.1539766.

FOURRIER, Julie, DESCHAMPS, Matthieu, DROIN, Léa, ALAUX, Cédric, FORTINI, Dominique, BESLAY, Dominique, LE CONTE, Yves, DEVILLERS, James, AUPINEL, Pierrick et DECOURTYE, Axel, 2015. Larval Exposure to the Juvenile Hormone Analog Pyriproxyfen Disrupts Acceptance of and Social Behavior Performance in Adult Honeybees. *PLoS ONE* [en ligne]. 14 juillet 2015. Vol. 10, n° 7. [Consulté le 7 juin 2023]. DOI 10.1371/journal.pone.0132985. Disponible à l'adresse : <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4501706/>

FU, Zhenqiang, HAN, Fenglu, HUANG, Kaiqi, ZHANG, Jiliang, QIN, Jian G., CHEN, Liqiao et LI, Erchao, 2022. Impact of imidacloprid exposure on the biochemical responses, transcriptome, gut microbiota and growth performance of the Pacific white shrimp *Litopenaeus vannamei*. *Journal of Hazardous Materials* [en ligne]. 15 février 2022. Vol. 424-Part B, n° 127513. [Consulté le 5 octobre 2023]. DOI 10.1016/j.jhazmat.2021.127513. Disponible à l'adresse : <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S030438942102481X>

FUATOS GÁMEZ, Braulio Alejandro, SÁNCHEZ CISNEROS, Jocelín Selene, VILLARREAL VILLARREAL, José Pablo, MIRANDA CONTRERAS, Laura et ROMERO NÚÑEZ, Camilo, 2022. Effectiveness of lotilaner against ticks of the genus *Amblyomma* spp. in three naturally infested cane toads (*Rhinella horribilis*). *Veterinary Dermatology*. avril 2022. Vol. 33, n° 2, pp. 172-e49. DOI 10.1111/vde.13043.

GAENS, Daniela, RUMMEL, Christoph, SCHMIDT, Martin, HAMANN, Melanie et GEYER, Joachim, 2019. Suspected neurological toxicity after oral application of fluralaner (Bravecto®) in a Kooikerhondje dog.

BMC Veterinary Research [en ligne]. 7 août 2019. Vol. 15, n° 283. [Consulté le 24 août 2023]. DOI 10.1186/s12917-019-2016-4. Disponible à l'adresse : <https://doi.org/10.1186/s12917-019-2016-4>

GE, Jing, XIAO, Yuanzhuo, CHAI, Yangyang, YAN, Haijuan, WU, Ruohan, XIN, Xing, WANG, Donglan et YU, Xiangyang, 2018. Sub-lethal effects of six neonicotinoids on avoidance behavior and reproduction of earthworms (*Eisenia fetida*). *Ecotoxicology and Environmental Safety*. 30 octobre 2018. Vol. 162, pp. 423-429. DOI 10.1016/j.ecoenv.2018.06.064.

GIBBONS, David, MORRISSEY, Christy et MINEAU, Pierre, 2014. A review of the direct and indirect effects of neonicotinoids and fipronil on vertebrate wildlife. *Environmental Science and Pollution Research International*. 18 juin 2014. Vol. 22, n° 1, pp. 103-118. DOI 10.1007/s11356-014-3180-5.

GONZÁLEZ-DONCEL, Miguel, DE LA PEÑA, Eduardo, BARRUECO, Carmen et HINTON, David E., 2003. Stage sensitivity of medaka (*Oryzias latipes*) eggs and embryos to permethrin. *Aquatic Toxicology*. 12 février 2003. Vol. 62, n° 3, pp. 255-268. DOI 10.1016/S0166-445X(02)00090-5.

GONZALEZ-SALINAS, Roberto, YEU, Elizabeth, HOLDBROOK, Mark, BABA, Stephanie N., CEBALLOS, Juan Carlos, MASSARO-CORREDOR, Martha, CORREDOR-ORTEGA, Claudia, RAMOS-BETANCOURT, Nallely et QUIROZ-MERCADO, Hugo, 2021. Safety and Efficacy of Topical Lotilaner Ophthalmic Solution 0.25% for the Treatment of *Demodex* Blepharitis: A Pilot Study. *Journal of Ophthalmology* [en ligne]. 22 septembre 2021. Vol. 2021, n° 3862684. [Consulté le 25 août 2023]. DOI 10.1155/2021/3862684. Disponible à l'adresse : <https://doi.org/10.1155/2021/3862684>

GRADISH, A. E., SCOTT-DUPREE, C. D. et CUTLER, G. C., 2012. Susceptibility of *Megachile rotundata* to insecticides used in wild blueberry production in Atlantic Canada. *Journal of Pest Science*. 1 mars 2012. Vol. 85, pp. 133-140. DOI 10.1007/s10340-011-0391-0.

GRADISH, A. E., SCOTT-DUPREE, C. D., FREWIN, A. J. et CUTLER, G. C., 2012. Lethal and sublethal effects of some insecticides recommended for wild blueberry on the pollinator *Bombus impatiens*. *The Canadian Entomologist*. 28 mai 2012. Vol. 144, n° 3, pp. 478-486. DOI 10.4039/tce.2012.40.

GUO, Jingyi, SHI, Rong, CAO, Yiyi, LUAN, Yang, ZHOU, Yijun, GAO, Yu et TIAN, Ying, 2020. Genotoxic effects of imidacloprid in human lymphoblastoid TK6 cells. *Drug and Chemical Toxicology*. 3 mars 2020. Vol. 43, n° 2, pp. 208-212. DOI 10.1080/01480545.2018.1497048.

GUO, Junnan, XU, Jinzhong, ZHANG, Junshi et AN, Lei, 2018. Alteration of mice cerebral cortex development after prenatal exposure to cypermethrin and deltamethrin. *Toxicology Letters*. 1 mai 2018. Vol. 287, pp. 1-9. DOI 10.1016/j.toxlet.2018.01.019.

GUPTA, Aradhana, BAKER, Christine, WANG, Hailun, TARGA, Norba, PFEFFERKORN, Anthony et TIELEMANS, Eric, 2021. Target animal safety evaluation of a novel topical combination of esafloxolaner, eprinomectin and praziquantel for cats. *Parasite (Paris, France)*. 2 avril 2021. Vol. 28, n° 18, pp. 9. DOI 10.1051/parasite/2021015.

GUSSO, Darlan, REOLON, Gustavo Kellermann, GONZALEZ, Jonas Brum, ALTENHOFEN, Stefani, KIST, Luiza Wilges, BOGO, Mauricio Reis et BONAN, Carla Denise, 2020. Pyriproxyfen Exposure Impairs Cognitive Parameters and Alters Cortisol Levels in Zebrafish. *Frontiers in Behavioral Neuroscience* [en ligne]. 17 juin 2020. Vol. 14, n° 103. [Consulté le 7 juin 2023]. DOI 10.3389/fnbeh.2020.00103. Disponible à l'adresse : <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7313640/>

GUTIÉRREZ, Yeisson, SANTOS, Helen P., SERRÃO, José Eduardo et OLIVEIRA, Eugênio E., 2016. Deltamethrin-Mediated Toxicity and Cytomorphological Changes in the Midgut and Nervous System of

the Mayfly *Callibaetis radiatus*. *PLOS ONE*. 31 mars 2016. Vol. 11, n° 3, pp. e0152383. DOI 10.1371/journal.pone.0152383.

GUTTA, Smitesh, PRASAD, John D., GUNASEKARAN, Karthik et IYADURAI, Ramya, 2019. Hepatotoxicity and neurotoxicity of Fipronil poisoning in human: A case report. *Journal of Family Medicine and Primary Care*. 31 octobre 2019. Vol. 8, n° 10, pp. 3437-3439. DOI 10.4103/jfmprc.jfmprc_486_19.

GWALTNEY-BRANT, Sharon M., 2013. Chapter 70 - Atypical Topical Spot-On Products. In : PETERSON, Michael E. et TALCOTT, Patricia A. (éd.), *Small Animal Toxicology (Third Edition)* [en ligne]. Third Edition. Saint Louis : W.B. Saunders. pp. 741-754. [Consulté le 3 mai 2023]. ISBN 978-1-4557-0717-1. Disponible à l'adresse : <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/B9781455707171000703>

HAHN, Alicia, D'AGOSTINO, Jennifer, COLE, Gretchen et KUKANICH, Butch, 2014. Pharmacokinetics of selamectin in helmeted guineafowl (*Numida meleagris*) after topical administration. *Journal of Zoo and Wildlife Medicine: Official Publication of the American Association of Zoo Veterinarians*. 1 mars 2014. Vol. 45, n° 1, pp. 176-178. DOI 10.1638/2013-0112R.1.

HALOS, Lénaïg, FOURIE, Josephus, BESTER, Ina et POLLMEIER, Matthias, 2014. Long-term Efficacy Against Fleas (*Ctenocephalides felis*, Bouché 1835) of Monthly Topical Treatments with Fipronil Based Spot on Formulations Compared to a Flumethrin/Imidacloprid Impregnated Collar on Dogs Subjected to Regular Water Exposure. *Journal of Applied Research in Veterinary Medicine*. janvier 2014. Vol. 12, n° 2, pp. 101-106.

HANLEY, T. R., Jr., BRESLIN, W. J., QUAST, J. F. et CARNEY, E. W., 2002. Evaluation of Spinosad in a Two-Generation Dietary Reproduction Study Using Sprague-Dawley Rats. *Toxicological Sciences*. mai 2002. Vol. 67, n° 1, pp. 144-152. DOI 10.1093/toxsci/67.1.144.

HANO, Takeshi, ITO, Katsutoshi, OHKUBO, Nobuyuki, SAKAJI, Hideo, WATANABE, Akio, TAKASHIMA, Kei, SATO, Taku, SUGAYA, Takuma, MATSUKI, Kosuke, ONDUKA, Toshimitsu, ITO, Mana, SOMIYA, Rei et MOCHIDA, Kazuhiko, 2019. Occurrence of neonicotinoids and fipronil in estuaries and their potential risks to aquatic invertebrates. *Environmental Pollution*. 1 septembre 2019. Vol. 252-Part A, pp. 205-215. DOI 10.1016/j.envpol.2019.05.067.

HANOWSKI, JoAnn M., NIEMI, Gerald J., LIMA, Ann R. et REGAL, Ronald R., 1997. Do mosquito control treatments of wetlands affect red-winged blackbird (*Agelaius phoeniceus*) growth, reproduction, or behavior? *Environmental Toxicology and Chemistry*. mai 1997. Vol. 16, n° 5, pp. 1014-1019. DOI 10.1002/etc.5620160522.

HANSON, Niklas et STARK, John D, 2012. Utility of population models to reduce uncertainty and increase value relevance in ecological risk assessments of pesticides: An example based on acute mortality data for daphnids. *Integrated Environmental Assessment and Management*. avril 2012. Vol. 8, n° 2, pp. 262-270. DOI 10.1002/ieam.272.

HATFIELD, Richard G, STRANGE, James P, KOCH, Jonathan B, JEPSEN, Sarina et STAPLETON, Isaak, 2021. Neonicotinoid Pesticides Cause Mass Fatalities of Native Bumble Bees: A Case Study From Wilsonville, Oregon, United States. *Environmental Entomology*. 1 octobre 2021. Vol. 50, n° 5, pp. 1095-1104. DOI 10.1093/ee/nvab059.

HE, Bingnan, NI, Yinhua, JIN, Yuanxiang et FU, Zhengwei, 2020. Pesticides-induced energy metabolic disorders. *Science of The Total Environment* [en ligne]. 10 août 2020. Vol. 729, n° 139033. [Consulté le 18 septembre 2023]. DOI 10.1016/j.scitotenv.2020.139033. Disponible à l'adresse : <https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2020.139033>

HELTON RHODES, Karen et H.WERNER, Alexander, 2018. Epidermis in Clinical Dermatology. In : *Blackwell's Five-Minute Veterinary Consult Clinical Companion* [en ligne]. John Wiley & Sons. pp. 1-10. [Consulté le 13 mai 2023]. ISBN 978-1-119-33725-6. Disponible à l'adresse : <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/9781119337256.ch1>

HINKLE, Nancy C., JIRJIS, Faris, SZEWCZYK, Eugene, SUN, Fangshi et FLOCHLAY-SIGOGNAULT, Annie, 2018. Efficacy and safety assessment of a water-soluble formulation of fluralaner for treatment of natural *Ornithonyssus sylviarum* infestations in laying hens. *Parasites & Vectors* [en ligne]. 20 février 2018. Vol. 11, n° 99. [Consulté le 10 juin 2023]. DOI 10.1186/s13071-018-2678-y. Disponible à l'adresse : <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5819287/>

HOFMANN, Jonathan N., BEANE, Freeman Laura E., MURATA, Kazunori, ANDREOTTI, Gabriella, SHEARER, Joseph J., THOREN, Katie, RAMANATHAN, Lakshmi, PARKS, Christine G., KOUTROS, Stella, LERRO, Catherine C., LIU, Danping, ROTHMAN, Nathaniel, LYNCH, Charles F., GRAUBARD, Barry I., SANDLER, Dale P., ALAVANJA, Michael C. et LANDGREN, Ola, 2021. Lifetime Pesticide Use and Monoclonal Gammopathy of Undetermined Significance in a Prospective Cohort of Male Farmers. *Environmental Health Perspectives* [en ligne]. janvier 2021. Vol. 129, n° 1. [Consulté le 18 septembre 2023]. DOI 10.1289/EHP6960. Disponible à l'adresse : <https://ehp.niehs.nih.gov/doi/10.1289/EHP6960>

HORVAT, A. J. M., BABIĆ, S., PAVLOVIĆ, D. M., AŠPERGER, D., PELKO, S., KAŠTELAN-MACAN, M., PETROVIĆ, M. et MANCE, A. D., 2012. Analysis, occurrence and fate of anthelmintics and their transformation products in the environment. *TrAC Trends in Analytical Chemistry*. janvier 2012. Vol. 31, pp. 61-84. DOI 10.1016/j.trac.2011.06.023.

HOSSAIN, Muhammad M, BELKADI, Abdelmadjid, AL-HADDAD, Sara et RICHARDSON, Jason R, 2020. Deltamethrin Exposure Inhibits Adult Hippocampal Neurogenesis and Causes Deficits in Learning and Memory in Mice. *Toxicological Sciences*. décembre 2020. Vol. 178, n° 2, pp. 347-357. DOI 10.1093/toxsci/kfaa144.

HOZYEN, Heba F., KHALIL, Heba M. A., GHANDOUR, Rehab A., AL-MOKADDEM, Asmaa K., AMER, M. S. et AZOUZ, Rehab A., 2020. Nano selenium protects against deltamethrin-induced reproductive toxicity in male rats. *Toxicology and Applied Pharmacology* [en ligne]. 1 décembre 2020. Vol. 408, n° 115274. [Consulté le 26 septembre 2023]. DOI 10.1016/j.taap.2020.115274. Disponible à l'adresse : <https://doi.org/10.1016/j.taap.2020.115274>

HU, Xue Lei, NIU, Jiao Jiao, MENG, Qi, CHAI, Yuet Hung, CHU, Ka Hou et CHAN, King Ming, 2019. Effects of two juvenile hormone analogue insecticides, fenoxycarb and methoprene, on *Neocaridina davidi*. *Environmental Pollution*. 1 octobre 2019. Vol. 253, pp. 89-99. DOI 10.1016/j.envpol.2019.06.120.

HUA, Jessica et RELYEA, Rick, 2019. The effect of a common pyrethroid insecticide on wetland communities. *Environmental Research Communications* [en ligne]. 4 février 2019. Vol. 1, n° 015003. [Consulté le 13 juillet 2023]. DOI 10.1088/2515-7620/aaebb3. Disponible à l'adresse : <https://dx.doi.org/10.1088/2515-7620/aaebb3>

HÜRLIMANN, Eveline, HOFMANN, Daniela et KEISER, Jennifer, 2023. Ivermectin and moxidectin against soil-transmitted helminth infections. *Trends in Parasitology*. avril 2023. Vol. 39, n° 4, pp. 272-284. DOI 10.1016/j.pt.2023.01.009.

HUSLYSTYI, Artem, NEDZVETSKY, Victor, YERMOLENKO, Serhii, GASSO, Viktor, PETRUSHEVSKYI, Vladyslav et SUKHARENKO, Elena, 2021. Low Doses of Imidacloprid Induce Oxidative Stress and Neural Cell Disruption in Earthworm *Eisenia fetida*. *International Letters of Natural Sciences*. 22 décembre 2021. Vol. 84, pp. 1-11. DOI 10.56431/p-af973e.

HUSSAIN, Riaz, GHAFAR, Abdul, ALI, Hafiz Muhammad, ABBAS, Rao Zahid, KHAN, Junaid Ali, KHAN, Imtiaz Ahmad, AHMAD, Irshad et IQBAL, Zahid, 2017. Analysis of different toxic impacts of Fipronil on growth, hemato-biochemistry, protoplasm and reproduction in adult cockerels. *Toxin Reviews*. 4 septembre 2017. Vol. 37, n° 4, pp. 294-303. DOI 10.1080/15569543.2017.1366921.

IHEAGWAM, Franklyn Nonso, ODIBA, Joseph Kelechi, IHEAGWAM, Olawumi Toyin, OGUNLANA, Olubanke Olujoke et CHINEDU, Shalom Nwodo, 2021. Type 2 Diabetes Mellitus Mediation by the Disruptive Activity of Environmental Toxicants on Sex Hormone Receptors: In Silico Evaluation. *Toxics* [en ligne]. octobre 2021. Vol. 9, n° 10-255. [Consulté le 19 septembre 2023]. DOI 10.3390/toxics9100255. Disponible à l'adresse : <https://doi.org/10.3390/toxics9100255>

Informations sur les produits chimiques - Substances enregistrées, 2023. *ECHA European Chemicals Agency* [en ligne]. [Consulté le 5 juin 2023]. Disponible à l'adresse : <https://echa.europa.eu/fr/information-on-chemicals/registered-substances>

INGRAM, Erin M., AUGUSTIN, Julie, ELLIS, Marion D. et SIEGFRIED, Blair D., 2015. Evaluating sub-lethal effects of orchard-applied pyrethroids using video-tracking software to quantify honey bee behaviors. *Chemosphere*. 1 septembre 2015. Vol. 135, pp. 272-277. DOI 10.1016/j.chemosphere.2015.04.022.

JACQUOT, Virginie, BUELLET, Prescillia, LETENDRE, Laura, TONG, Wei, LI, Henry et TIELEMANS, Eric, 2021. Pharmacokinetics of a novel endectoparasiticide topical formulation for cats, combining esafoxolaner, eprinomectin and praziquantel. *Parasite (Paris, France)* [en ligne]. 2 avril 2021. Vol. 28, n° 19. [Consulté le 2 mai 2023]. DOI 10.1051/parasite/2021014. Disponible à l'adresse : <https://www.parasite-journal.org/articles/parasite/abs/2021/01/parasite200070/parasite200070.html>

JENNINGS, K. A., CANERDY, T. D., KELLER, R. J., ATIEH, B. H., DOSS, R. B. et GUPTA, R. C., 2002. Human exposure to fipronil from dogs treated with frontline. *Veterinary and Human Toxicology*. octobre 2002. Vol. 44, n° 5, pp. 301-303.

JIA, Chengyong, QIU, Gaokun, WANG, Hao, ZHANG, Shiyang, AN, Jun, CHENG, Xu, LI, Peiwen, LI, Wending, ZHANG, Xin, YANG, Handong, YANG, Kun, JING, Tao, GUO, Huan, ZHANG, Xiaomin, WU, Tangchun et HE, Meian, 2023. Lipid metabolic links between serum pyrethroid levels and the risk of incident type 2 diabetes: A mediation study in the prospective design. *Journal of Hazardous Materials* [en ligne]. 5 octobre 2023. Vol. 459, n° 132082. [Consulté le 28 septembre 2023]. DOI 10.1016/j.jhazmat.2023.132082. Disponible à l'adresse : <https://doi.org/10.1016/j.jhazmat.2023.132082>

JIA, Zhen-Zhen, ZHANG, Jing-Wen, ZHOU, Di, XU, Ding-Qi et FENG, Xi-Zeng, 2019. Deltamethrin exposure induces oxidative stress and affects meiotic maturation in mouse oocyte. *Chemosphere*. mai 2019. Vol. 223, pp. 704-713. DOI 10.1016/j.chemosphere.2019.02.092.

JIA, Zhong-Qiang, LIU, Di, SHENG, Cheng-Wang, CASIDA, John E., WANG, Chen, SONG, Ping-Ping, CHEN, Yu-Ming, HAN, Zhao-Jun et ZHAO, Chun-Qing, 2018. Acute toxicity, bioconcentration, elimination and antioxidant effects of fluralaner in zebrafish, *Danio rerio*. *Environmental Pollution*. 1 janvier 2018. Vol. 232, pp. 183-190. DOI 10.1016/j.envpol.2017.09.032.

JIANG, Qun, JIANG, Ziyang, AO, Shiqi, GAO, Xiaojian, ZHU, Xinhai, ZHANG, Zirui et ZHANG, Xiaojun, 2021. Multi-biomarker assessment in the giant freshwater prawn *Macrobrachium rosenbergii* after deltamethrin exposure. *Ecotoxicology and Environmental Safety* [en ligne]. 1 mai 2021. Vol. 214, n° 112067. [Consulté le 22 juin 2023]. DOI 10.1016/j.ecoenv.2021.112067. Disponible à l'adresse : <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0147651321001780>

JUNGES, C. M., MAGLIANESE, M. I., LAJMANOVICH, R. C., PELTZER, P. M. et ATTADEMO, A. M., 2017. Acute Toxicity and Etho-toxicity of Three Insecticides Used for Mosquito Control on Amphibian Tadpoles. *Water, Air, & Soil Pollution* [en ligne]. 14 mars 2017. Vol. 228, n° 143. [Consulté le 13 juillet 2023]. DOI 10.1007/s11270-017-3324-6. Disponible à l'adresse : <https://doi.org/10.1007/s11270-017-3324-6>

KARA-ERTEKIN, S, YAZAR, S et ERKAN, M, 2021. In vitro toxicological assessment of flumethrin's effects on MCF-7 breast cancer cells. *Human & Experimental Toxicology*. décembre 2021. Vol. 40, n° 12, pp. 2165-2177. DOI 10.1177/096032712111022789.

KHALIL, Samah R., MOHAMMED, Wafaa A., ZAGLOOL, Asmaa W., ELHADY, Walaa M., FARAG, Mayada R. et EL SAYED, Shafika A. M., 2019. Inflammatory and oxidative injury is induced in cardiac and pulmonary tissue following fipronil exposure in Japanese quail: mRNA expression of the genes encoding interleukin 6, nuclear factor kappa B, and tumor necrosis factor-alpha. *Environmental Pollution*. 1 août 2019. Vol. 251, pp. 564-572. DOI 10.1016/j.envpol.2019.05.012.

KHAN, Saleem, JAN, M. H., KUMAR, Dharendra et TELANG, A. G., 2015. Fipronil induced spermotoxicity is associated with oxidative stress, DNA damage and apoptosis in male rats. *Pesticide Biochemistry and Physiology*. octobre 2015. Vol. 124, pp. 8-14. DOI 10.1016/j.pestbp.2015.03.010.

KILP, Susanne, RAMIREZ, Diana, ALLAN, Mark J. et ROEPKE, Rainer KA, 2016. Comparative pharmacokinetics of fluralaner in dogs and cats following single topical or intravenous administration. *Parasites & Vectors* [en ligne]. 31 mai 2016. Vol. 9, n° 296. [Consulté le 3 mai 2023]. DOI 10.1186/s13071-016-1564-8. Disponible à l'adresse : <https://doi.org/10.1186/s13071-016-1564-8>

KILP, Susanne, RAMIREZ, Diana, ALLAN, Mark J., ROEPKE, Rainer KA et NUERNBERGER, Martin C., 2014. Pharmacokinetics of fluralaner in dogs following a single oral or intravenous administration. *Parasites & Vectors* [en ligne]. 7 mars 2014. Vol. 7, n° 85. [Consulté le 3 mai 2023]. DOI 10.1186/1756-3305-7-85. Disponible à l'adresse : <https://doi.org/10.1186/1756-3305-7-85>

KIM, Joanne, LEON, Maria E., SCHINASI, Leah H., BALDI, Isabelle, LEBAILLY, Pierre, FREEMAN, Laura E. Beane, NORDBY, Karl-Christian, FERRO, Gilles, MONNEREAU, Alain, BROUWER, Maartje, KJAERHEIM, Kristina, HOFMANN, Jonathan N., STRAIF, Kurt, KROMHOUT, Hans, SCHÜZ, Joachim et TOGAWA, Kayo, 2023. Exposure to pesticides and risk of Hodgkin lymphoma in an international consortium of agricultural cohorts (AGRICOH). *Cancer Causes & Control*. novembre 2023. Vol. 34, pp. 995-1003. DOI 10.1007/s10552-023-01748-1.

KONG, Yidi, LI, Min, SHAN, Xiaofeng, WANG, Guiqin et HAN, Guanghong, 2021. Effects of deltamethrin subacute exposure in snakehead fish, *Channa argus*: Biochemicals, antioxidants and immune responses. *Ecotoxicology and Environmental Safety* [en ligne]. février 2021. Vol. 209, n° 111821. [Consulté le 22 juin 2023]. DOI 10.1016/j.ecoenv.2020.111821. Disponible à l'adresse : <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0147651320316572>

KONIG, Isaac Filipe Moreira, CHAVES REIS, Aline, BRAGA, Mariana Aparecida, DE SOUSA MELO, Dirceu, APARECIDA OLIVEIRA, Erika, MARIA SELES DORNELES, Elaine, THOMASI, Sérgio Scherrer, NEODINI REMEDIO, Rafael et MARCUSSI, Silvana, 2022. Comparative toxicological evaluation of carvacrol, acetylcarvacrol and fipronil-based pesticide in human blood cells. *Drug and Chemical Toxicology* [en ligne]. 21 décembre 2022. [Consulté le 12 septembre 2023]. DOI 10.1080/01480545.2022.2159428. Disponible à l'adresse : <https://doi.org/10.1080/01480545.2022.2159428>

KORTH-BRADLEY, Joan M., PARKS, Virginia, CHALON, Stephan, GOURLEY, Ian, MATSCHKE, Kyle, GOSSART, Sophie, BRYSON, Philip et FLECKENSTEIN, Lawrence, 2011. Excretion of Moxidectin into

Breast Milk and Pharmacokinetics in Healthy Lactating Women. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*. 14 octobre 2011. Vol. 55, n° 11, pp. 5200-5204. DOI 10.1128/aac.00311-11.

KOUTROS, Stella, BEANE FREEMAN, Laura E., BERNDT, Sonja I., ANDREOTTI, Gabriella, LUBIN, Jay H., SANDLER, Dale P., HOPPIN, Jane A., YU, Kai, LI, Qizhai, BURDETTE, Laura A., YUENGER, Jeffrey, YEAGER, Meredith et ALAVANJA, Michael C.R., 2010. Pesticide Use Modifies the Association Between Genetic Variants on Chromosome 8q24 and Prostate Cancer. *Cancer Research*. 15 novembre 2010. Vol. 70, n° 22, pp. 9224-9233. DOI 10.1158/0008-5472.CAN-10-1078.

KOYAMA, Y., KIMURA, J., YOSHIOKA, K., WATANABE, T., SEKI, T., HOSOKAWA, S., YAMADA, H. et HAGIWARA, A., 1989. [A six-month chronic dietary toxicity study of pyriproxyfen in rats]. *The Journal of Toxicological Sciences*. février 1989. Vol. 14, n° 1, pp. 43-64. DOI 10.2131/jts.14.43.

KVATERNICK, Valerie, KELLERMANN, Michael, KNAUS, Martin, REHBEIN, Steffen et ROSENTEL, Joseph, 2014. Pharmacokinetics and metabolism of eprinomectin in cats when administered in a novel topical combination of fipronil, (S)-methoprene, eprinomectin and praziquantel. *Veterinary Parasitology*. 28 avril 2014. Vol. 202, n° 1-2, pp. 2-9. DOI 10.1016/j.vetpar.2014.02.031.

LAJMANOVICH, Rafael C., PELTZER, Paola M., MARTINUZZI, Candela S., ATTADEMO, Andrés M., BASSÓ, Agustín et COLUSSI, Carlina L., 2019. Insecticide pyriproxyfen (Dragón®) damage biotransformation, thyroid hormones, heart rate, and swimming performance of *Odontophrynus americanus* tadpoles. *Chemosphere*. 1 avril 2019. Vol. 220, pp. 714-722. DOI 10.1016/j.chemosphere.2018.12.181.

LEGHAIT, Julien, GAYRARD, Véronique, PICARD-HAGEN, Nicole, CAMP, Marion, PERDU, Elisabeth, TOUTAIN, Pierre-Louis et VIGUIÉ, Catherine, 2009. Fipronil-induced disruption of thyroid function in rats is mediated by increased total and free thyroxine clearances concomitantly to increased activity of hepatic enzymes. *Toxicology*. 8 janvier 2009. Vol. 255, n° 1-2, pp. 38-44. DOI 10.1016/j.tox.2008.09.026.

LEON, Maria E, SCHINASI, Leah H, LEBAILLY, Pierre, BEANE FREEMAN, Laura E, NORDBY, Karl-Christian, FERRO, Gilles, MONNEREAU, Alain, BROUWER, Maartje, TUAL, Séverine, BALDI, Isabelle, KJAERHEIM, Kristina, HOFMANN, Jonathan N, KRISTENSEN, Petter, KOUTROS, Stella, STRAIF, Kurt, KROMHOUT, Hans et SCHÜZ, Joachim, 2019. Pesticide use and risk of non-Hodgkin lymphoid malignancies in agricultural cohorts from France, Norway and the USA: a pooled analysis from the AGRICOH consortium. *International Journal of Epidemiology*. octobre 2019. Vol. 48, n° 5, pp. 1519-1535. DOI 10.1093/ije/dyz017.

LETENDRE, Laura, HUANG, Rose, KVATERNICK, Valerie, HARRIMAN, Jay, DRAG, Marlene et SOLL, Mark, 2014. The intravenous and oral pharmacokinetics of afoxolaner used as a monthly chewable antiparasitic for dogs. *Veterinary Parasitology*. 2 avril 2014. Vol. 201, n° 3-4, pp. 190-197. DOI 10.1016/j.vetpar.2014.02.021.

LEWIS, Kathleen A., TZILIVAKIS, John, WARNER, Douglas J. et GREEN, Andrew, 2016. An international database for pesticide risk assessments and management. *Human and Ecological Risk Assessment: An International Journal*. 31 mai 2016. Vol. 22, n° 4, pp. 1050-1064. DOI 10.1080/10807039.2015.1133242.

LI, Siwen, CAO, Yang, PAN, Qiangwen, XIAO, Yewei, WANG, Yanling, WANG, Xiali, LI, Xinlian, LI, Qiuyue, TANG, Xiaoqing et RAN, Bing, 2021. Neonicotinoid insecticides triggers mitochondrial bioenergetic dysfunction via manipulating ROS-calcium influx pathway in the liver. *Ecotoxicology and Environmental Safety* [en ligne]. 1 novembre 2021. Vol. 224, n° 112690. [Consulté le 4 septembre 2023]. DOI 10.1016/j.ecoenv.2021.112690. Disponible à l'adresse : <https://doi.org/10.1016/j.ecoenv.2021.112690>

LI, Siyu, WU, Pengfei, HAN, Bing, YANG, Qingyue, WANG, Xiaoqiao, LI, Jiayi, DENG, Ning, HAN, Biqi, LIAO, Yuge, LIU, Yan et ZHANG, Zhigang, 2022. Deltamethrin induces apoptosis in cerebrum neurons of quail via promoting endoplasmic reticulum stress and mitochondrial dysfunction. *Environmental Toxicology*. août 2022. Vol. 37, n° 8, pp. 2033-2043. DOI 10.1002/tox.23548.

LI, Xin, HE, Sen, XIAO, Han, HE, Ting-Ting, ZHANG, Jia-Da, LUO, Zi-Rui, MA, Jie-Zhi, YIN, Yu-Long, LUO, Lin et CAO, Lin-Ying, 2022. Neonicotinoid insecticides promote breast cancer progression via G protein-coupled estrogen receptor: In vivo, in vitro and in silico studies. *Environment International* [en ligne]. 1 décembre 2022. Vol. 170, n° 107568. [Consulté le 4 septembre 2023]. DOI 10.1016/j.envint.2022.107568. Disponible à l'adresse : <https://doi.org/10.1016/j.envint.2022.107568>

LI, Zhen, YANG, Heyan, YU, Longtao, LIU, Chen et WU, Xiaobo, 2022. The negative effect of flumethrin stress on honey bee (*Apis mellifera*) worker from larvae to adults. *Pesticide Biochemistry and Physiology* [en ligne]. 1 novembre 2022. Vol. 188, n° 105289. [Consulté le 21 juin 2023]. DOI 10.1016/j.pestbp.2022.105289. Disponible à l'adresse : <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0048357522002565>

LINTON, Stuart, BARROW, Lauren, DAVIES, Claire et HARMAN, Laura, 2009. Potential endocrine disruption of ovary synthesis in the Christmas Island red crab *Gecarcoidea natalis* by the insecticide pyriproxyfen. *Comparative Biochemistry and Physiology Part A: Molecular & Integrative Physiology*. 1 novembre 2009. Vol. 154, n° 3, pp. 289-297. DOI 10.1016/j.cbpa.2009.02.024.

LITSKAS, V. D., KARAMANLIS, X. N., BATZIAS, G. C. et TSIOURIS, S. E., 2013. Are the parasitocidal avermectins resistant to dissipation in the environment? The case of eprinomectin. *Environment International*. 1 octobre 2013. Vol. 60, pp. 48-55. DOI 10.1016/j.envint.2013.07.017.

LIU, Hui, Yi, Xiaotong, BI, Jiawei, WANG, Peng, LIU, Donghui et ZHOU, Zhiqiang, 2019. The enantioselective environmental behavior and toxicological effects of pyriproxyfen in soil. *Journal of Hazardous Materials*. 5 mars 2019. Vol. 365, pp. 97-106. DOI 10.1016/j.jhazmat.2018.10.079.

LIU, Tong, WANG, Xiuguo, XU, Jinli, YOU, Xiangwei, CHEN, Dan, WANG, Fenglong et LI, Yiqiang, 2017. Biochemical and genetic toxicity of dinotefuran on earthworms (*Eisenia fetida*). *Chemosphere*. 1 juin 2017. Vol. 176, pp. 156-164. DOI 10.1016/j.chemosphere.2017.02.113.

LIU, Tong, ZHANG, Xiaolian, WANG, Xiuguo, CHEN, Dan, LI, Yiqiang et WANG, Fenglong, 2018. Comparative toxicity and bioaccumulation of two dinotefuran metabolites, UF and DN, in earthworms (*Eisenia fetida*). *Environmental Pollution*. mars 2018. Vol. 234, pp. 988-996. DOI 10.1016/j.envpol.2017.12.007.

LIU, Wei, LI, Zechang, CUI, Xiaoyu, LUO, Fang, ZHOU, Chunyan, ZHANG, Jiangyu et XING, Ligu, 2022. Genotoxicity, oxidative stress and transcriptomic effects of Nitenpyram on human bone marrow mesenchymal stem cells. *Toxicology and Applied Pharmacology* [en ligne]. 1 juillet 2022. Vol. 446, n° 116065. [Consulté le 8 septembre 2023]. DOI 10.1016/j.taap.2022.116065. Disponible à l'adresse : <https://doi.org/10.1016/j.taap.2022.116065>

LIU, Yiming, HAN, Mingyue, LIU, Chunshuang, TANG, Yaoxin, JIA, Ming, CHEN, Xiaojie, LIANG, Haijun, GAO, Yunfeng et GU, Xu, 2022. Subchronic toxicity of oral deltamethrin in laying chickens. *Frontiers in Veterinary Science* [en ligne]. 7 décembre 2022. Vol. 9, n° 1079580. [Consulté le 20 juin 2023]. DOI 10.3389/fvets.2022.1079580. Disponible à l'adresse : <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9768501/>

LLOYD, David H. et PATEL, Anita P., 2012. Structure and function of the skin. In : *BSAVA Manual of Canine and Feline Dermatology* [en ligne]. British Small Animal Veterinary Association. pp. 1-11. Disponible à l'adresse : <http://dx.doi.org/10.22233/9781905319886.1>

LOHIYA, Archana, KUMAR, Vinod et PUNIA, J. S., 2019. Effect of imidacloprid on antioxidant status and histopathological changes in ovary and uterus of adult female wistar rats. *Indian Journal of Animal Research*. août 2019. Vol. 53, n° 8, pp. 1014-1019. DOI 10.18805/ijar.B-3613.

LÓPEZ, Óscar et FERNÁNDEZ-BOLAÑOS, José G., 2011. *Green trends in insect control*. Cambridge : Royal society of chemistry. RSC green chemistry, 11. ISBN 978-1-84973-149-2.

LU, Qirong, SUN, Yaqi, ARES, Irma, ANADÓN, Arturo, MARTÍNEZ, Marta, MARTÍNEZ-LARRAÑAGA, María-Rosa, YUAN, Zonghui, WANG, Xu et MARTÍNEZ, María-Aránzazu, 2019. Deltamethrin toxicity: A review of oxidative stress and metabolism. *Environmental Research*. mars 2019. Vol. 170, pp. 260-281. DOI 10.1016/j.envres.2018.12.045.

LUMARET, Jean-Pierre, ERROUISSI, Faiek, FLOATE, Kevin, RÖMBKE, Jörg et WARDHAUGH, Keith, 2012. A Review on the Toxicity and Non-Target Effects of Macrocyclic Lactones in Terrestrial and Aquatic Environments. *Current Pharmaceutical Biotechnology*. mai 2012. Vol. 13, n° 6, pp. 1004-1060. DOI 10.2174/138920112800399257.

LUMARET, Jean-Pierre et NASSERA, Kadiri, 2018. Ecotoxicité: les traitements antiparasitaires persistants, bioaccumulables et toxiques (PBT). Définitions et effets environnementaux. *Journées Nationales des Groupements Techniques Vétérinaires, Société nationales des GTV* [en ligne]. Nantes. 16 mai 2018. [Consulté le 4 mai 2023]. Disponible à l'adresse : <https://hal.science/hal-03070119>

LUO, Hong-yan, MASIKA, Jacob, GUAN, Xiu-wen, NIE, Li, AO, Dong-hui, QI, Yu, SHI, Rui, HESCHELER, Jürgen et ZENG, Ying, 2019. Long Term Perinatal Deltamethrin Exposure Alters Electrophysiological Properties of Embryonic Ventricular Cardiomyocyte. *Current Medical Science*. 13 mars 2019. Vol. 39, n° 1, pp. 21-27. DOI 10.1007/s11596-019-1995-5.

LUO, Ting, WANG, Xiaoyu et JIN, Yuanxiang, 2021. Low concentrations of imidacloprid exposure induced gut toxicity in adult zebrafish (*Danio rerio*). *Comparative Biochemistry and Physiology Part C: Toxicology & Pharmacology* [en ligne]. 1 mars 2021. Vol. 241, n° 108972. [Consulté le 25 août 2023]. DOI 10.1016/j.cbpc.2020.108972. Disponible à l'adresse : <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1532045620302726>

LÜSSENHOP, J., STAHL, J., WOLKEN, S., SCHNIEDER, T., KIETZMANN, M. et BÄUMER, W., 2012. Distribution of permethrin in hair and stratum corneum after topical administration of four different formulations in dogs. *Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics*. avril 2012. Vol. 35, n° 2, pp. 206-208. DOI 10.1111/j.1365-2885.2011.01324.x.

LYNN, Randy C. et DUQUETTE, Robert A., 2021. Chapter 6 - Antiparasitic drugs. In : BOWMAN, Dwight D. (éd.), *Georgis' Parasitology for Veterinarians* [en ligne]. Eleventh Edition. St. Louis (MO) : W.B. Saunders. pp. 286-348. [Consulté le 4 mai 2023]. ISBN 978-0-323-54396-5. Disponible à l'adresse : <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/B9780323543965000155>

MA, Rulan, SUN, Tuanhe, WANG, Xueni, REN, Kaijie, MIN, Tianhao, XIE, Xin, WANG, Dangdang, LI, Kang, ZHANG, Yong, ZHU, Kun, MO, Caijing, DANG, Chengxue, YANG, Yong et ZHANG, Hao, 2023. Chronic exposure to low-dose deltamethrin can lead to colon tissue injury through PRDX1 inactivation-induced mitochondrial oxidative stress injury and gut microbial dysbiosis. *Ecotoxicology and Environmental Safety* [en ligne]. 1 octobre 2023. Vol. 264, n° 115475. [Consulté le 27 septembre 2023].

DOI 10.1016/j.ecoenv.2023.115475. Disponible à l'adresse :
<https://doi.org/10.1016/j.ecoenv.2023.115475>

MAHMOUD, Yasmina K., ALI, Ahmed A., ABDELRAZEK, Heba M. A., ALDAYEL, Tahany Saleh, ABDEL-DAIM, Mohamed M. et EL-MENYAWY, Menna Allah I., 2021. Neurotoxic Effect of Fipronil in Male Wistar Rats: Ameliorative Effect of L-Arginine and L-Carnitine. *Biology* [en ligne]. 19 juillet 2021. Vol. 10, n° 7. [Consulté le 11 septembre 2023]. DOI 10.3390/biology10070682. Disponible à l'adresse : <https://doi.org/10.3390/biology10070682>

MARETTOVA, Elena, MARETTA, Milan et LEGÁTH, Jaroslav, 2017. Effect of pyrethroids on female genital system. Review. *Animal Reproduction Science*. septembre 2017. Vol. 184, pp. 132-138. DOI 10.1016/j.anireprosci.2017.07.007.

MARKUS, Victor, TERALI, Kerem, DALMIZRAK, Ozlem et OZER, Nazmi, 2018. Assessment of the inhibitory activity of the pyrethroid pesticide deltamethrin against human placental glutathione transferase P1-1: A combined kinetic and docking study. *Environmental Toxicology and Pharmacology*. juillet 2018. Vol. 61, pp. 18-23. DOI 10.1016/j.etap.2018.05.013.

MARSELLA, Rosanna, 1999. Advances in Flea Control. *Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice*. 1 novembre 1999. Vol. 29, n° 6, pp. 1407-1424. DOI 10.1016/S0195-5616(99)50135-6.

MCLUCKIE, Catherine, MOLTSCHANIWSKYJ, Natalie, GASTON, Troy, DUNSTAN, R. Hugh, CROMPTON, Marcus, BUTCHERINE, Peter, BENKENDORFF, Kirsten et TAYLOR, Matthew D., 2020. Lethal and sub-lethal effects of environmentally relevant levels of imidacloprid pesticide to Eastern School Prawn, *Metapenaeus macleayi*. *Science of The Total Environment* [en ligne]. 10 novembre 2020. Vol. 742, n° 140449. [Consulté le 5 octobre 2023]. DOI 10.1016/j.scitotenv.2020.140449. Disponible à l'adresse : <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0048969720339711>

MCTIER, Tom L., CHUBB, Nathan, CURTIS, Michael P., HEDGES, Laura, INSKEEP, Gregory A., KNAUER, Christopher S., MENON, Sanjay, MILLS, Brian, PULLINS, Aleah, ZINSER, Erich, WOODS, Debra J. et MEEUS, Patrick, 2016. Discovery of sarolaner: A novel, orally administered, broad-spectrum, isoxazoline ectoparasiticide for dogs. *Veterinary Parasitology*. 30 mai 2016. Vol. 222, pp. 3-11. DOI 10.1016/j.vetpar.2016.02.019.

MEHANNA, Sally, ISSA, Marwa Y., HASSAN, Neven H., HUSSIEN, Ahmed M., IBRAHIM, Marwa A. et HASSANEN, Eman I., 2022. Origanum majorana essential oil improves the rat's sexual behavior and testicular oxidative damage induced by imidacloprid via modulating the steroidogenesis pathways. *Saudi Pharmaceutical Journal*. 1 septembre 2022. Vol. 30, n° 9, pp. 1315-1326. DOI 10.1016/j.jsps.2022.06.016.

MEKIRCHA, Fatiha, CHEBAB, Samira, GABBIANELLI, Rosita et LEGHOUCI, Essaid, 2018. The possible ameliorative effect of *Olea europaea* L. oil against deltamethrin-induced oxidative stress and alterations of serum concentrations of thyroid and reproductive hormones in adult female rats. *Ecotoxicology and Environmental Safety*. 15 octobre 2018. Vol. 161, pp. 374-382. DOI 10.1016/j.ecoenv.2018.05.086.

MILLER, William H., GRIFFIN, Craig E., CAMPBELL, Karen L., MULLER, George H. et SCOTT, Danny W., 2013. Structure and Function of the Skin. In : *Muller & Kirk's small animal dermatology*. 7th ed. Elsevier. pp. 1-56. ISBN 978-1-4160-0028-0. SF992.S55 M85 2013

MINEAU, Pierre et PALMER, Cynthia, 2013. *The Impact of the Nation's Most Widely Used Insecticides on Birds - American Bird Conservancy* [en ligne]. mars 2013. [Consulté le 14 juin 2023]. Disponible à l'adresse :

<https://extension.entm.purdue.edu/neonicotinoids/PDF/TheImpactoftheNationsMostWidelyUsedInsecticidesonBirds.pdf>

MINISTÈRE DE LA TRANSITION ÉCOLOGIQUE ET DE LA COHÉSION - MINISTÈRE DE LA TRANSITION ÉNERGÉTIQUE DES TERRITOIRES, 2023. Ce qu'il faut retenir du 6e rapport d'évaluation du GIEC. *Ministères Écologie Énergie Territoires - Publication du 6e rapport de synthèse du GIEC* [en ligne]. 20 mars 2023. [Consulté le 2 novembre 2023]. Disponible à l'adresse : <https://www.ecologie.gouv.fr/publication-du-6e-rapport-synthese-du-giec>

MONTAÑO-CAMPAZ, Milton L., DIAS, Lucimar G., BACCA, Tito, TORO-RESTREPO, Beatriz et OLIVEIRA, Eugênio E., 2022. Exposures to deltamethrin on immature *Chironomus columbiensis* drive sublethal and transgenerational effects on their reproduction and wing morphology. *Chemosphere* [en ligne]. 1 juin 2022. Vol. 296, n° 134042. [Consulté le 22 juin 2023]. DOI 10.1016/j.chemosphere.2022.134042. Disponible à l'adresse : <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0045653522005355>

MONTAÑO-CAMPAZ, Milton L., OLIVEIRA, Eugênio E., BACCA, Tito, TORO-RESTREPO, Beatriz et DIAS, Lucimar G., 2023. Sex-specific alterations in adaptive responses of *Chironomus columbiensis* triggered by imidacloprid chronic and acute sublethal exposures. *Environmental Science and Pollution Research*. 31 mai 2023. Vol. 30, pp. 77328-77342. DOI 10.1007/s11356-023-27601-1.

MONTEIRO, Hugo R., PESTANA, João L. T., NOVAIS, Sara C., LESTON, Sara, RAMOS, Fernando, SOARES, Amadeu M. V. M., DEVREESE, Bart et LEMOS, Marco F. L., 2019. Assessment of fipronil toxicity to the freshwater midge *Chironomus riparius*: Molecular, biochemical, and organismal responses. *Aquatic Toxicology*. 1 novembre 2019. Vol. 216, pp. 105292. DOI 10.1016/j.aquatox.2019.105292.

MONTEIRO, Hugo R., PESTANA, João L. T., NOVAIS, Sara C., SOARES, Amadeu M. V. M. et LEMOS, Marco F. L., 2019. Toxicity of the insecticides spinosad and indoxacarb to the non-target aquatic midge *Chironomus riparius*. *Science of The Total Environment*. 20 mai 2019. Vol. 666, pp. 1283-1291. DOI 10.1016/j.scitotenv.2019.02.303.

MORICEAU, Meg-Anne et LAURENTIE, Sylviane, 2019. *Spinosad et troubles comportementaux puis neurologiques : quel est votre avis ?* [en ligne]. 2019. [Consulté le 21 septembre 2023]. Disponible à l'adresse : <https://www.anses.fr/fr/system/files/Spinosad%20et%20troubles%20neuro%20et%20comportement.pdf>

MORRISSEY, Christy A., MINEAU, Pierre, DEVRIES, James H., SANCHEZ-BAYO, Francisco, LIESS, Matthias, CAVALLARO, Michael C. et LIBER, Karsten, 2015. Neonicotinoid contamination of global surface waters and associated risk to aquatic invertebrates: A review. *Environment International*. 1 janvier 2015. Vol. 74, pp. 291-303. DOI 10.1016/j.envint.2014.10.024.

MOSSA, Abdel-Tawab H., MOHAFRASH, Samia M. M. et CHANDRASEKARAN, Natarajan, 2018. Safety of Natural Insecticides: Toxic Effects on Experimental Animals. *BioMed Research International* [en ligne]. 16 octobre 2018. Vol. 2018, n° 4308054. [Consulté le 21 septembre 2023]. DOI 10.1155/2018/4308054. Disponible à l'adresse : <https://doi.org/10.1155/2018/4308054>

MOURA, Jéssica A. S. et SOUZA-SANTOS, Lília P., 2020. Environmental risk assessment (ERA) of pyriproxyfen in non-target aquatic organisms. *Aquatic Toxicology* [en ligne]. 1 mai 2020. Vol. 222, n° 105448. [Consulté le 6 juin 2023]. DOI 10.1016/j.aquatox.2020.105448. Disponible à l'adresse : <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0166445X19306198>

MSD ANIMAL HEALTH, 2015. BRAVECTO Chewable Tablets for Dogs - Material Safety Data Sheet. *Joomag* [en ligne]. février 2015. [Consulté le 10 juin 2023]. Disponible à l'adresse :

<https://viewer.joomag.com/vet-lines-msds-bravecto-fluralaner-chewable-tablets-for-dogs/0752361001490657293>

MUNIZ, Marta Silva, HALBACH, Katharina, ALVES ARARUNA, Igor Cauê, MARTINS, Rafael Xavier, SEIWERT, Bettina, LECHTENFELD, Oliver, REEMTSMA, Thorsten et FARIAS, Davi, 2021. Moxidectin toxicity to zebrafish embryos: Bioaccumulation and biomarker responses. *Environmental Pollution* [en ligne]. 15 août 2021. Vol. 283, n° 117096. [Consulté le 12 juin 2023]. DOI 10.1016/j.envpol.2021.117096. Disponible à l'adresse : <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0269749121006783>

MUNIZ, Marta Silva, MAIA, Maria Eduarda Souza, ARARUNA, Igor Cauê Alves, MARTINS, Rafael Xavier, ROCHA, Thiago Lopes et FARIAS, Davi, 2023. A review on the ecotoxicity of macrocyclic lactones and benzimidazoles on aquatic organisms. *Environmental Science and Pollution Research International*. 16 mars 2023. Vol. 30, n° 19, pp. 54257-54279. DOI 10.1007/s11356-023-26354-1.

MUÑOZ-CAPPONI, E.A., SILVA, Gonzalo, RODRIGUEZ-MACIEL, J. Concepcion et RONDANELLI-REYES, M.J., 2018. Sublethal exposure to fipronil affects the morphology and development of honey bees, *Apis mellifera*. *Bulletin of Insectology*. 1 janvier 2018. Vol. 71, n° 1, pp. 121-130.

NAKANO, Eliana, RABELLO-GAY, M. Nazareth et DE BRAGANÇA PEREIRA, Carlos Alberto, 1996. Evaluation of the genotoxic potential of flumethrin in mouse bone marrow by chromosomal analysis and micronucleus test. *Teratogenesis, Carcinogenesis, and Mutagenesis*. 1996. Vol. 16, n° 1, pp. 37-48. DOI 10.1002/(SICI)1520-6866(1996)16:1<37::AID-TCM5>3.0.CO;2-H.

NASUTI, Cinzia, CANTALAMESSA, Franco, DALY, Craig J. et MCGRATH, John C., 2007. Alterations in rabbit aorta induced by types I and II pyrethroids. *Environmental Toxicology and Pharmacology*. mars 2007. Vol. 23, n° 2, pp. 250-253. DOI 10.1016/j.etap.2006.08.008.

NAVARRETE-MENESES, M. P., PEDRAZA-MELÉNDEZ, A. I., SALAS-LABADÍA, C., MORENO-LORENZANA, D. et PÉREZ-VERA, P., 2018. Low concentrations of permethrin and malathion induce numerical and structural abnormalities in KMT2A and IGH genes in vitro. *Journal of Applied Toxicology*. septembre 2018. Vol. 38, n° 9, pp. 1262-1270. DOI 10.1002/jat.3638.

NDONWI, Elvis Ngwa, ATOGHO-TIEDEU, Barbara, LONTCHI-YIMAGOU, Eric, SHINKAFI, Tijjani S., NANFA, Dieudonne, BALTI, Eric V., KATTE, Jean Claude, MBANYA, Armand, MATSHA, Tandi, MBANYA, Jean Claude, SHAKIR, Ali et SOBNGWI, Eugene, 2020. Metabolic effects of exposure to pesticides during gestation in female Wistar rats and their offspring: a risk factor for diabetes? *Toxicological Research*. juillet 2020. Vol. 36, n° 3, pp. 249-256. DOI 10.1007/s43188-019-00028-y.

NUGNES, Roberta, RUSSO, Chiara, ORLO, Elena, LAVORGNA, Margherita et ISIDORI, Marina, 2023. Imidacloprid: Comparative toxicity, DNA damage, ROS production and risk assessment for aquatic non-target organisms. *Environmental Pollution* [en ligne]. 1 janvier 2023. Vol. 316-Part 2, n° 120682. [Consulté le 7 octobre 2023]. DOI 10.1016/j.envpol.2022.120682. Disponible à l'adresse : <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0269749122018966>

OLIVEIRA, Jerusa Maria, CONDESSA, Suellen Silva, DESTRO, Ana Luiza Fonseca, LIMA, Graziela Domingues Almeida, DO CARMO CUPERTINO, Marli, CARDOSO, Silvia Almeida, FREITAS, Mariella Bontempo et DE OLIVEIRA, Leandro Licursi, 2022. Morphophysiological alterations in fruit-eating bats after oral exposure to deltamethrin. *International Journal of Experimental Pathology*. octobre 2022. Vol. 103, n° 5, pp. 219-230. DOI 10.1111/iep.12455.

OLMSTEAD, A. W. et LEBLANC, G. L., 2001. Low exposure concentration effects of methoprene on endocrine-regulated processes in the crustacean *Daphnia magna*. *Toxicological Sciences: An Official Journal of the Society of Toxicology*. août 2001. Vol. 62, n° 2, pp. 268-273. DOI 10.1093/toxsci/62.2.268.

ONGONO, Jeanne Sandrine, BÉRANGER, Remi, BAGHDADLI, Amaria et MORTAMAIS, Marion, 2020. Pesticides used in Europe and autism spectrum disorder risk: can novel exposure hypotheses be formulated beyond organophosphates, organochlorines, pyrethroids and carbamates? - A systematic review. *Environmental Research* [en ligne]. août 2020. Vol. 187, n° 109646. [Consulté le 7 septembre 2023]. DOI 10.1016/j.envres.2020.109646. Disponible à l'adresse : <https://doi.org/10.1016/j.envres.2020.109646>

ONWUBIKO, Grace N., ANORUE, Eleazar C., ONWUBIKO, Henry A., JOSHUA, Parker E., EZE, Fabian I., AMAH, Christian C. et ONAH, Blessing E., 2022. Fipronil use and associated effects on hematological and biochemical parameters of blue land crab (*Cardisoma guanhumi* Latreille): Ecological implication. *Journal of Experimental Zoology Part A: Ecological and Integrative Physiology*. 1 mars 2022. Vol. 337, n° 3, pp. 258-267. DOI 10.1002/jez.2563.

ORUC, H. H., HRANITZ, J. M., SORUCU, A., DUELL, M., CAKMAK, I., AYDIN, L. et ORMAN, A., 2012. Determination of Acute Oral Toxicity of Flumethrin in Honey Bees. *Journal of Economic Entomology*. 1 décembre 2012. Vol. 105, n° 6, pp. 1890-1894. DOI 10.1603/EC12055.

PALMIERI, Valerie, DODDS, W. Jean, MORGAN, Judy, CARNEY, Elizabeth, FRITSCHÉ, Herbert A., JEFFREY, Jaclyn, BULLOCK, Rowan et KIMBALL, Jon P., 2020. Survey of canine use and safety of isoxazoline parasiticides. *Veterinary Medicine and Science*. novembre 2020. Vol. 6, n° 4, pp. 933-945. DOI 10.1002/vms3.285.

PAN, Dongxiang, LIN, Mengrui, MU, Changhui, YU, Chuanxiang, YE, Bowen, LIANG, Jun, SHENG, Yonghong, HUANG, Dongping, LIU, Shun, ZENG, Xiaoyun, JENNIFER TAN, Hui Juan, CHONGSUWIVATWONG, Virasakdi et QIU, Xiaoqiang, 2023. Maternal exposure to neonicotinoid insecticides and fetal growth restriction: A nested case-control study in the Guangxi Zhuang birth cohort. *Chemosphere* [en ligne]. 1 septembre 2023. Vol. 336, n° 139217. [Consulté le 5 septembre 2023]. DOI 10.1016/j.chemosphere.2023.139217. Disponible à l'adresse : <https://doi.org/10.1016/j.chemosphere.2023.139217>

PANDEY, Surya Prakash, TSUTSUI, Kazuyoshi et MOHANTY, Banalata, 2017. Endocrine disrupting pesticides impair the neuroendocrine regulation of reproductive behaviors and secondary sexual characters of red munia (*Amandava amandava*). *Physiology & Behavior*. 1 mai 2017. Vol. 173, pp. 15-22. DOI 10.1016/j.physbeh.2017.01.030.

PARK, Hahyun, LEE, Jin-Young, PARK, Sunwoo, SONG, Gwonhwa et LIM, Whasun, 2020. Developmental toxicity of fipronil in early development of zebrafish (*Danio rerio*) larvae: Disrupted vascular formation with angiogenic failure and inhibited neurogenesis. *Journal of Hazardous Materials* [en ligne]. 5 mars 2020. Vol. 385, n° 121531. [Consulté le 30 juin 2023]. DOI 10.1016/j.jhazmat.2019.121531. Disponible à l'adresse : <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0304389419314852>

PARK, Wonhyoung, LIM, Whasun et SONG, Gwonhwa, 2021. Exposure to fipronil induces cell cycle arrest, DNA damage, and apoptosis in porcine trophectoderm and endometrial epithelium, leading to implantation defects during early pregnancy. *Environmental Pollution* [en ligne]. 15 décembre 2021. Vol. 291, n° 118234. [Consulté le 11 septembre 2023]. DOI 10.1016/j.envpol.2021.118234. Disponible à l'adresse : <https://doi.org/10.1016/j.envpol.2021.118234>

PAUS-KNUDSEN, Julie Sørli, SVEINSSON, Henrik Andersen, GRUNG, Merete, BORGÅ, Katrine et NIELSEN, Anders, 2023. The Neonicotinoid Imidacloprid Impairs Learning, Locomotor Activity Levels,

and Sucrose Solution Consumption in Bumblebees (*Bombus terrestris*). *Environmental Toxicology and Chemistry*. 20 mars 2023. Vol. 42, n° 6, pp. 1337-1345. DOI 10.1002/etc.5611.

PÉREZ, R., PALMA, C., NÚÑEZ, M. J., NAVAS, M., OLMOS, G. et COX, J., 2009. Transplacental exchange of moxidectin after maternal or fetal intravenous administration in sheep. *Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics*. décembre 2009. Vol. 32, n° 6, pp. 596-605. DOI 10.1111/j.1365-2885.2009.01081.x.

PETERSON, Eric M., SHAW, Katherine R. et SMITH, Philip N., 2019. Toxicity of Agrochemicals Among Larval Painted Lady Butterflies (*Vanessa cardui*). *Environmental Toxicology and Chemistry*. décembre 2019. Vol. 38, n° 12, pp. 2629-2636. DOI 10.1002/etc.4565.

PETERSON, Eric M., THOMPSON, Kelsey N., SHAW, Katherine R., TOMLINSON, Caleb, LONGING, Scott D. et SMITH, Philip N., 2021. Use of nest bundles to monitor agrochemical exposure and effects among cavity nesting pollinators. *Environmental Pollution* [en ligne]. 1 octobre 2021. Vol. 286, n° 117142. [Consulté le 13 juin 2023]. DOI 10.1016/j.envpol.2021.117142. Disponible à l'adresse : <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0269749121007247>

PETERSON, Jane K., KASHIAN, Donna R. et DODSON, Stanley I., 2001. Methoprene and 20-OH-Ecdysone affect male production in *Daphnia pulex*. *Environmental Toxicology and Chemistry*. mars 2001. Vol. 20, n° 3, pp. 582-588. DOI 10.1002/etc.5620200318.

PFISTER, Kurt et ARMSTRONG, Rob, 2016. Systemically and cutaneously distributed ectoparasiticides: a review of the efficacy against ticks and fleas on dogs. *Parasites & Vectors*. 8 août 2016. Vol. 9, n° 1, pp. 436. DOI 10.1186/s13071-016-1719-7.

PICCOLOMINI, Alyssa M, WHITEN, Shavonn R, FLENNIKEN, Michelle L, O'NEILL, Kevin M et PETERSON, Robert K D, 2018. Acute Toxicity of Permethrin, Deltamethrin, and Etofenprox to the Alfalfa Leafcutting Bee. *Journal of Economic Entomology*. juin 2018. Vol. 111, n° 3, pp. 1001-1005. DOI 10.1093/jee/toy014.

PINER, Petek et ÜNER, Nevin, 2013. Oxidative stress and apoptosis was induced by bio-insecticide spinosad in the liver of *Oreochromis niloticus*. *Environmental Toxicology and Pharmacology*. 1 novembre 2013. Vol. 36, n° 3, pp. 956-963. DOI 10.1016/j.etap.2013.08.009.

PINER, Petek et ÜNER, Nevin, 2014. Organic insecticide spinosad causes in vivo oxidative effects in the brain of *Oreochromis niloticus*. *Environmental Toxicology*. mars 2014. Vol. 29, n° 3, pp. 253-260. DOI 10.1002/tox.21753.

PINTO, Thandy Junio da Silva, MOREIRA, Raquel Aparecida, SILVA, Laís Conceição Menezes da, YOSHII, Maria Paula Cardoso, GOULART, Bianca Veloso, FRAGA, Priscille Dreux, MONTAGNER, Cassiana Carolina, DAAM, Michiel Adriaan et ESPINDOLA, Evaldo Luiz Gaeta, 2021. Impact of 2,4-D and fipronil on the tropical midge *Chironomus sancticaroli* (Diptera: Chironomidae). *Ecotoxicology and Environmental Safety*. 1 février 2021. Vol. 209, pp. 111778. DOI 10.1016/j.ecoenv.2020.111778.

PINTO, Thandy Junio da Silva, ROCHA, Giseli Swerts, MOREIRA, Raquel Aparecida, SILVA, Laís Conceição Menezes da, YOSHII, Maria Paula Cardoso, GOULART, Bianca Veloso, MONTAGNER, Cassiana Carolina, DAAM, Michiel Adriaan et ESPINDOLA, Evaldo Luiz Gaeta, 2021. Multi-generational exposure to fipronil, 2,4-D, and their mixtures in *Chironomus sancticaroli*: Biochemical, individual, and population endpoints. *Environmental Pollution* [en ligne]. 15 août 2021. Vol. 283, n° 117384. [Consulté le 30 juin 2023]. DOI 10.1016/j.envpol.2021.117384. Disponible à l'adresse : <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0269749121009660>

PISA, Lennard, GOULSON, Dave, YANG, En-Cheng, GIBBONS, David, SÁNCHEZ-BAYO, Francisco, MITCHELL, Edward, AEBI, Alexandre, VAN DER SLUIJS, Jeroen, MACQUARRIE, Chris J. K., GIORIO, Chiara, LONG, Elizabeth Yim, MCFIELD, Melanie, BIJLEVELD VAN LEXMOND, Maarten et BONMATIN, Jean-Marc, 2017. An update of the Worldwide Integrated Assessment (WIA) on systemic insecticides. Part 2: impacts on organisms and ecosystems. *Environmental Science and Pollution Research International*. 9 novembre 2017. Vol. 28, n° 10, pp. 11749-11797. DOI 10.1007/s11356-017-0341-3.

PRATER, M. R., GOGAL, R. M., BLAYLOCK, B. L. et HOLLADAY, S. D., 2003. Cis-Urocanic Acid Increases Immunotoxicity and Lethality of Dermally Administered Permethrin in C57BL/6N Mice. *International Journal of Toxicology*. 2003. Vol. 22, n° 1, pp. 35-42. DOI 10.1080/10915810305070.

PRICHARD, Roger, MÉNEZ, Cécile et LESPINE, Anne, 2012. Moxidectin and the avermectins: Consanguinity but not identity. *International Journal for Parasitology: Drugs and Drug Resistance*. 1 décembre 2012. Vol. 2, pp. 134-153. DOI 10.1016/j.ijpddr.2012.04.001.

QI, Suzhen, WANG, Donghui, ZHU, Lizhen, TENG, Miaomiao, WANG, Chengju, XUE, Xiaofeng et WU, Liming, 2018. Neonicotinoid insecticides imidacloprid, guadipyr, and cycloxaprid induce acute oxidative stress in *Daphnia magna*. *Ecotoxicology and Environmental Safety*. 1 février 2018. Vol. 148, pp. 352-358. DOI 10.1016/j.ecoenv.2017.10.042.

QI, Zexiu, LIN, Jie, GAO, Ruichang, WU, Weize, ZHANG, Yan, WEI, Xinyuan, XIAO, Xiang, WANG, Huili, PENG, Ye, CLARK, John M., PARK, Yeonhwa et SUN, Quancai, 2022. Transcriptome analysis provides insight into deltamethrin-induced fat accumulation in 3T3-L1 adipocytes. *Pesticide Biochemistry and Physiology* [en ligne]. juin 2022. Vol. 184, n° 105114. [Consulté le 26 septembre 2023]. DOI 10.1016/j.pestbp.2022.105114. Disponible à l'adresse : <https://doi.org/10.1016/j.pestbp.2022.105114>

RABY, Melanie, NOWIERSKI, Monica, PERLOV, Dmitri, ZHAO, Xiaoming, HAO, Chunyan, POIRIER, David G. et SIBLEY, Paul K., 2018. Acute toxicity of 6 neonicotinoid insecticides to freshwater invertebrates. *Environmental Toxicology and Chemistry*. mai 2018. Vol. 37, n° 5, pp. 1430-1445. DOI 10.1002/etc.4088.

RABY, Melanie, ZHAO, Xiaoming, HAO, Chunyan, POIRIER, David G. et SIBLEY, Paul K., 2018. Chronic toxicity of 6 neonicotinoid insecticides to *Chironomus dilutus* and *Neocloeon triangulifer*. *Environmental Toxicology and Chemistry*. 2018. Vol. 37, n° 10, pp. 2727-2739. DOI 10.1002/etc.4234.

RAN, Lulu, YANG, Ya, ZHOU, Xia, JIANG, Xiaoxia, HU, Deyu et LU, Ping, 2021. The enantioselective toxicity and oxidative stress of dinotefuran on zebrafish (*Danio rerio*). *Ecotoxicology and Environmental Safety* [en ligne]. 15 décembre 2021. Vol. 226, n° 112809. [Consulté le 15 juin 2023]. DOI 10.1016/j.ecoenv.2021.112809. Disponible à l'adresse : <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0147651321009210>

RANATUNGA, Madara, KELLAR, Claudette et PETTIGROVE, Vincent, 2023. Toxicological impacts of synthetic pyrethroids on non-target aquatic organisms: A review. *Environmental Advances* [en ligne]. 1 juillet 2023. Vol. 12, n° 100388. [Consulté le 16 août 2023]. DOI 10.1016/j.envadv.2023.100388. Disponible à l'adresse : <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2666765723000480>

REECE, William O., 2013. Digestion and Absorption. In : *Functional anatomy and physiology of domestic animals*. 4th ed. Ames, Iowa : Wiley-Blackwell. pp. 359-420. ISBN 978-0-8138-1451-3. SF768 .R44 2009

REHMAN, Hasibur, ALTHBYANI, Abdelaziz, SAGGU, Shalini, ZAHID, Abbas, MOHAN, Dr et ANSARI, Abid, 2014. Systematic review on pyrethroid toxicity with special reference to deltamethrin. *Journal of Entomology and Zoology Studies*. 16 août 2014. Vol. 2, n° 6, pp. 60-70.

REN, Zongming, LI, Zhiliang, MA, Mei, WANG, Zijian et FU, Rongshu, 2009. Behavioral Responses of *Daphnia Magna* to Stresses of Chemicals with Different Toxic Characteristics. *Bulletin of Environmental Contamination and Toxicology*. 1 mars 2009. Vol. 82, pp. 310-316. DOI 10.1007/s00128-008-9588-1.

RICHARDSON, Jason R., TAYLOR, Michele M., SHALAT, Stuart L., GUILLOT III, Thomas S., CAUDLE, W. Michael, HOSSAIN, Muhammad M., MATHEWS, Tiffany A., JONES, Sara R., CORY-SLECHTA, Deborah A. et MILLER, Gary W., 2015. Developmental pesticide exposure reproduces features of attention deficit hyperactivity disorder. *The FASEB Journal*. janvier 2015. Vol. 29, n° 5, pp. 1960-1972. DOI 10.1096/fj.14-260901.

ROAT, Thaisa C., CARVALHO, Stephan M., PALMA, Mário S. et MALASPINA, Osmar, 2017. Biochemical response of the Africanized honeybee exposed to fipronil. *Environmental Toxicology and Chemistry*. juin 2017. Vol. 36, n° 6, pp. 1652-1660. DOI 10.1002/etc.3699.

RODRIGUES-ALVES, Patricia S. B., LEBRUN, Ivo, FLÓRIO, Jorge Camilo, BERNARDI, Maria M. et SPINOSA, Helenice de S., 2008. Moxidectin interference on sexual behavior, penile erection and hypothalamic GABA levels of male rats. *Research in Veterinary Science*. 1 février 2008. Vol. 84, n° 1, pp. 100-106. DOI 10.1016/j.rvsc.2007.04.003.

ROMERO, Camilo, CÁRDENAS, Rafael, MIRANDA, Laura, WAISBURD, Galia et M CORDERO, Alberto, 2021. Evaluation of The Toxic Effect of Sarolaner on Earthworms (*Eisenia foetida*): A Pilot Study. *Research Journal for Veterinary Practitioners*. 25 juin 2021. Vol. 9, n° 2, pp. 12-17. DOI 10.17582/journal.rjvp/2021/9.2.12.17.

RUANGJAROON, Theetat, CHOKCHAICHAMNANKIT, Daranee, SRISOMSAP, Chantragan, SVASTI, Jisnuson et PARICHARTTANAKUL, N. Monique, 2017. Involvement of vimentin in neurite outgrowth damage induced by fipronil in SH-SY5Y cells. *Biochemical and Biophysical Research Communications*. 6 mai 2017. Vol. 486, n° 3, pp. 652-658. DOI 10.1016/j.bbrc.2017.03.081.

RUFENER, Lucien, DANELLI, Vanessa, BERTRAND, Daniel et SAGER, Heinz, 2017. The novel isoxazoline ectoparasiticide lotilaner (Credelio™): a non-competitive antagonist specific to invertebrates γ -aminobutyric acid-gated chloride channels (GABA_{Cl}s). *Parasites & Vectors* [en ligne]. 1 novembre 2017. Vol. 10, n° 530. [Consulté le 11 juin 2023]. DOI 10.1186/s13071-017-2470-4. Disponible à l'adresse : <https://parasitesandvectors.biomedcentral.com/articles/10.1186/s13071-017-2470-4>

RUTKOSKI, Camila F., MACAGNAN, Natani, FOLADOR, Alexandre, SKOVRONSKI, Vrandrieli J., DO AMARAL, Aline M. B., LEITEMPERGER, Jossiele Wesz, COSTA, Maiara Dorneles, HARTMANN, Paulo A., MÜLLER, Caroline, LORO, Vania L. et HARTMANN, Marilia T., 2021. Cypermethrin- and fipronil-based insecticides cause biochemical changes in *Physalaemus gracilis* tadpoles. *Environmental Science and Pollution Research International*. janvier 2021. Vol. 28, pp. 4377-4387. DOI 10.1007/s11356-020-10798-w.

SADAR, Miranda J., LV, David Sanchez-Migallon Guzman, METE, Asli, FOLEY, Janet, STEPHENSON, Nicole, ROGERS, Krysta H., GROSSET, Claire, SMALLWOOD, K. Shawn, SHIPMAN, Jessica, WELLS, Amy, WHITE, Stephen D., BELL, Douglas A. et HAWKINS, Michelle G., 2015. Mange Caused by a Novel Micnemidocoptes Mite in a Golden Eagle (*Aquila chrysaetos*). *Journal of Avian Medicine and Surgery*. 1 septembre 2015. Vol. 29, n° 3, pp. 231-237. DOI 10.1647/2014-047.

SADARIA, Akash M., SUTTON, Rebecca, MORAN, Kelly D., TEERLINK, Jennifer, BROWN, Jackson Vanfleet et HALDEN, Rolf U., 2017. Passage of fiproles and imidacloprid from urban pest control uses through wastewater treatment plants in northern California, USA. *Environmental Toxicology and Chemistry*. juin 2017. Vol. 36, n° 6, pp. 1473-1482. DOI 10.1002/etc.3673.

SAKA, Masahiro et TADA, Noriko, 2021. Acute and chronic toxicity tests of systemic insecticides, four neonicotinoids and fipronil, using the tadpoles of the western clawed frog *Silurana tropicalis*. *Chemosphere* [en ligne]. 1 mai 2021. Vol. 270, n° 129418. [Consulté le 15 juin 2023]. DOI 10.1016/j.chemosphere.2020.129418. Disponible à l'adresse : <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S004565352033616X>

SALEH, Hamida, NASSAR, Atef M. K., NORELDIN, Ahmed E., SAMAK, Dalia, ELSHONY, Norhan, WASEF, Lamiaa, ELEWA, Yaser H. A., HASSAN, Shaimaa M. A., SAATI, Abdullah A., HETTA, Helal F., BATIHA, Gaber El-Saber, UMEZAWA, Masakazu, SHAHEEN, Hazem M. et EL-SAYED, Yasser S., 2020. Chemo-Protective Potential of Cerium Oxide Nanoparticles against Fipronil-Induced Oxidative Stress, Apoptosis, Inflammation and Reproductive Dysfunction in Male White Albino Rats. *Molecules* [en ligne]. 31 juillet 2020. Vol. 25, n° 15-3479. [Consulté le 11 septembre 2023]. DOI 10.3390/molecules25153479. Disponible à l'adresse : <https://doi.org/10.3390/molecules25153479>

SAMOJEDEN, Caroline Garcia, PAVAN, Felipe André, RUTKOSKI, Camila Fátima, FOLADOR, Alexandre, DA FRÉ, Silvia Pricila, MÜLLER, Caroline, HARTMANN, Paulo Afonso et HARTMANN, Marília, 2022. Toxicity and genotoxicity of imidacloprid in the tadpoles of *Leptodactylus luctator* and *Physalaemus cuvieri* (Anura: Leptodactylidae). *Scientific Reports* [en ligne]. 13 juillet 2022. Vol. 12, n° 11926. [Consulté le 1 octobre 2023]. DOI 10.1038/s41598-022-16039-z. Disponible à l'adresse : <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9279336/>

SANTOSO, Fiorency, KRYLOV, Viacheslav V., CASTILLO, Agnes L., SAPUTRA, Ferry, CHEN, Hong-Ming, LAI, Hong-Thih et HSIAO, Chung-Der, 2020. Cardiovascular Performance Measurement in Water Fleas by Utilizing High-Speed Videography and ImageJ Software and Its Application for Pesticide Toxicity Assessment. *Animals* [en ligne]. 5 septembre 2020. Vol. 10, n° 1587. [Consulté le 7 octobre 2023]. DOI 10.3390/ani10091587. Disponible à l'adresse : <https://www.mdpi.com/2076-2615/10/9/1587>

SARASOLA, P., JERNIGAN, A. D., WALKER, D. K., CASTLEDINE, J., SMITH, D. G. et ROWAN, T. G., 2002. Pharmacokinetics of selamectin following intravenous, oral and topical administration in cats and dogs. *Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics*. 5 septembre 2002. Vol. 25, n° 4, pp. 265-272. DOI 10.1046/j.1365-2885.2002.00415.x.

SARTORI, A. S., HOLLENBACH, C. B., JARDIM, L. H., SILVA, P., MELLO, F. B. et MELLO, J. R. B., 2020. Avaliação da toxicidade pré-natal: estudo de teratogenicidade do inseticida piriproxifeno em ratos Wistar. *Arquivo Brasileiro de Medicina Veterinária e Zootecnia*. juin 2020. Vol. 72, n° 03, pp. 719-728. DOI 10.1590/1678-4162-11251.

SAYLOR, Omer, 2016. Toxic effects of permethrin on *Pseudorasbora parva*. *JOURNAL OF ENVIRONMENTAL BIOLOGY*. novembre 2016. Vol. 37, n° 6, pp. 1247-1253.

SCHMITZ, Anne, DEMPEWOLF, Silke, TAN, Saime, BICKER, Gerd et STERN, Michael, 2021. Developmental Neurotoxicity of Fipronil and Rotenone on a Human Neuronal In Vitro Test System. *Neurotoxicity Research*. août 2021. Vol. 39, pp. 1189-1202. DOI 10.1007/s12640-021-00364-8.

SCHNABL, B., BETTENAY, S., GLOS, N., LINEK, M., LOEWENSTEIN, C. et MUELLER, R. S., 2010. Oral selamectin in the treatment of canine generalised demodicosis. *Veterinary Record*. juin 2010. Vol. 166, n° 23, pp. 710-714. DOI 10.1136/vr.4850.

SEKULIC, Jovana, STOJANOVIC, Mirjana, TRAKIC, Tanja, POPOVIC, Filip et TSEKOVA, Ralitsa, 2020. Effects of the Modern Biorational Insecticide Spinosad on the Earthworm *Eisenia fetida* (Savigny, 1826) (Annelida: Clitellata). *ACTA ZOOLOGICA BULGARICA*. août 2020. pp. 71-77.

SERAFINI, Suélen, DE FREITAS SOUZA, Carine, BALDISSERA, Matheus Dellaméa, BALDISSEROTTO, Bernardo et DA SILVA, Aleksandro Schafer, 2020. Nitric oxide levels in brain, liver, and gills of silver catfish (*Rhamdia quelen*) exposed to the antiparasitic eprinomectin. *Fish Physiology and Biochemistry*. 21 juin 2020. Vol. 46, n° 5, pp. 1867-1872. DOI 10.1007/s10695-020-00836-2.

SERAFINI, Suélen, DE FREITAS SOUZA, Carine, BALDISSERA, Matheus Dellaméa, BALDISSEROTTO, Bernardo, PICOLI, Fernanda, SEGAT, Julia Corá, BARETTA, Dilmar et DA SILVA, Aleksandro Schafer, 2019. Fish exposed to eprinomectin show hepatic oxidative stress and impairment in enzymes of the phosphotransfer network. *Aquaculture*. 15 juin 2019. Vol. 508, pp. 199-205. DOI 10.1016/j.aquaculture.2019.04.081.

SERAFINI, Suélen, DE FREITAS SOUZA, Carine, BALDISSERA, Matheus Dellaméa, BALDISSEROTTO, Bernardo, SEGAT, Julia Corá, BARETTA, Dilmar, ZANELLA, Renato et SCHAFER DA SILVA, Aleksandro, 2019. Fish exposed to water contaminated with eprinomectin show inhibition of the activities of AChE and Na⁺/K⁺-ATPase in the brain, and changes in natural behavior. *Chemosphere*. 1 mai 2019. Vol. 223, pp. 124-130. DOI 10.1016/j.chemosphere.2019.02.026.

SERAFINI, Suélen, SOARES, Junior Gonçalves, PEROSA, Camila Felicetti, PICOLI, Fernanda, SEGAT, Julia Corá, DA SILVA, Aleksandro Schafer et BARETTA, Dilmar, 2019. Eprinomectin antiparasitic affects survival, reproduction and behavior of *Folsomia candida* biomarker, and its toxicity depends on the type of soil. *Environmental Toxicology and Pharmacology* [en ligne]. 1 novembre 2019. Vol. 72, n° 103262. [Consulté le 12 juin 2023]. DOI 10.1016/j.etap.2019.103262. Disponible à l'adresse : <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S138266891930136X>

SEYDI, Enayatollah, MEHRPOUYA, Leila, SADEGHI, Hadiseh, RAHIMI, Shabnam et POURAHMAD, Jalal, 2021. Toxicity of fipronil on rat heart mitochondria. *Toxin Reviews*. 2 octobre 2021. Vol. 40, n° 4, pp. 1338-1346. DOI 10.1080/15569543.2019.1700382.

SHAHID, Amna et SAHER, Marryam, 2020. Repeated exposure of pyriproxyfen to pregnant female mice causes developmental abnormalities in prenatal pups. *Environmental Science and Pollution Research*. 1 juillet 2020. Vol. 27, pp. 26998-27009. DOI 10.1007/s11356-020-08656-w.

SHAHID, Amna, ZAIDI, Syeda, AKBAR, Haroon et SAEED, Sania, 2019. An investigation on some toxic effects of pyriproxyfen in adult male mice. *Iranian Journal of Basic Medical Sciences*. septembre 2019. Vol. 22, n° 9, pp. 997-1003. DOI 10.22038/ijbms.2019.33825.8051.

SHAW, Stephanie, SPEARE, Richard, LYNN, Denis H., YEATES, Gregor, ZHAO, Zeng, BERGER, Lee et JAKOB-HOFF, Richard, 2011. Nematode and ciliate nasal infection in captive archey's frogs (*Leiopelma archeyi*). *Journal of Zoo and Wildlife Medicine: Official Publication of the American Association of Zoo Veterinarians*. septembre 2011. Vol. 42, n° 3, pp. 473-479. DOI 10.1638/2010-0180.1.

SHEIKH, Ishfaq Ahmad et BEG, Mohd Amin, 2021. Structural Aspects of Potential Endocrine-Disrupting Activity of Stereoisomers for a Common Pesticide Permethrin against Androgen Receptor. *Biology* [en ligne]. février 2021. Vol. 10, n° 2-143. [Consulté le 20 septembre 2023]. DOI 10.3390/biology10020143. Disponible à l'adresse : <https://doi.org/10.3390/biology10020143>

SHELLEY, Lesley K., ROSS, Peter S. et KENNEDY, Christopher J., 2012. Immunotoxic and cytotoxic effects of atrazine, permethrin and piperonyl butoxide to rainbow trout following in vitro exposure. *Fish & Shellfish Immunology*. 1 août 2012. Vol. 33, n° 2, pp. 455-458. DOI 10.1016/j.fsi.2012.05.020.

SHENG, Cheng-Wang, HUANG, Qiu-Tang, LIU, Gen-Yan, REN, Xue-Xiang, JIANG, Jie, JIA, Zhong-Qiang, HAN, Zhao-Jun et ZHAO, Chun-Qing, 2019. Neurotoxicity and mode of action of fluralaner on honeybee

Apis mellifera L. *Pest Management Science*. novembre 2019. Vol. 75, n° 11, pp. 2901-2909. DOI 10.1002/ps.5483.

SHI, Yajuan, SHI, Yajing, WANG, Xin, LU, Yonglong et YAN, Shifa, 2007. Comparative effects of lindane and deltamethrin on mortality, growth, and cellulase activity in earthworms (*Eisenia fetida*). *Pesticide Biochemistry and Physiology*. 1 septembre 2007. Vol. 89, n° 1, pp. 31-38. DOI 10.1016/j.pestbp.2007.02.005.

SHRESTHA, Srishti, PARKS, Christine G., GOLDNER, Whitney S., KAMEL, Freya, UMBACH, David M., WARD, Mary H., LERRO, Catherine C., KOUTROS, Stella, HOFMANN, Jonathan N., BEANE FREEMAN, Laura E. et SANDLER, Dale P., 2018. Incident thyroid disease in female spouses of private pesticide applicators. *Environment International*. septembre 2018. Vol. 118, pp. 282-292. DOI 10.1016/j.envint.2018.05.041.

SHRESTHA, Srishti, PARKS, Christine G., UMBACH, David M., RICHARDS-BARBER, Marie, HOFMANN, Jonathan N., CHEN, Honglei, BLAIR, Aaron, BEANE FREEMAN, Laura E. et SANDLER, Dale P., 2020. Pesticide use and incident Parkinson's disease in a cohort of farmers and their spouses. *Environmental Research* [en ligne]. décembre 2020. Vol. 191, n° 110186. [Consulté le 18 septembre 2023]. DOI 10.1016/j.envres.2020.110186. Disponible à l'adresse : <https://doi.org/10.1016/j.envres.2020.110186>

SHRESTHA, Srishti, UMBACH, David M., BEANE FREEMAN, Laura E., KOUTROS, Stella, ALAVANJA, Michael C. R., BLAIR, Aaron, CHEN, Honglei et SANDLER, Dale P., 2021. Occupational pesticide use and self-reported olfactory impairment in US farmers. *Occupational and Environmental Medicine*. 1 mars 2021. Vol. 78, pp. 179-191. DOI 10.1136/oemed-2020-106818.

SIDDALL, J B, 1976. Insect growth regulators and insect control: a critical appraisal. *Environmental Health Perspectives*. 1 avril 1976. Vol. 14, pp. 119-126.

SINGH, Ngangbam Sarat, SHARMA, Ranju, SINGH, Sandeep Kumar et SINGH, Dileep Kumar, 2021. A comprehensive review of environmental fate and degradation of fipronil and its toxic metabolites. *Environmental Research* [en ligne]. août 2021. Vol. 199, n° 111316. [Consulté le 24 mai 2023]. DOI 10.1016/j.envres.2021.111316. Disponible à l'adresse : <https://doi.org/10.1016/j.envres.2021.111316>

SINGH, Shikha, TIWARI, Rishikesh et PANDEY, Ravi, 2019. Acute toxicity evaluation of triazophos, deltamethrin and their combination on earthworm, *Eudrilus eugeniae* and its impact on AChE activity. *Chemistry and Ecology*. 6 avril 2019. Vol. 35, n° 6, pp. 563-575. DOI 10.1080/02757540.2019.1600679.

SMITH, Dylan B., ARCE, Andres N., RAMOS RODRIGUES, Ana, BISCHOFF, Philipp H., BURRIS, Daisy, AHMED, Farah et GILL, Richard J., 2020. Insecticide exposure during brood or early-adult development reduces brain growth and impairs adult learning in bumblebees. *Proceedings of the Royal Society B: Biological Sciences* [en ligne]. 4 mars 2020. Vol. 287, n° 1922. [Consulté le 7 octobre 2023]. DOI 10.1098/rspb.2019.2442. Disponible à l'adresse : <https://royalsocietypublishing.org/doi/10.1098/rspb.2019.2442>

SNODGRASS, Hubert L., 1992. Permethrin transfer from treated cloth to the skin surface: Potential for exposure in humans. *Journal of Toxicology and Environmental Health*. 1 février 1992. Vol. 35, n° 2, pp. 91-105. DOI 10.1080/15287399209531598.

SNOWDEN, N. J., HELYAR, C. V., PLATT, S. R. et PENDERIS, J., 2006. Clinical presentation and management of moxidectin toxicity in two dogs. *Journal of Small Animal Practice*. octobre 2006. Vol. 47, n° 10, pp. 620-624. DOI 10.1111/j.1748-5827.2006.00081.x.

SODELLI, Luís Fernando, SILVA, Odaiza da, ARAÚJO, Bruna Jéssyca Nascimento et CAMARGO-MATHIAS, Maria Izabel, 2023. Liver and spleen of hosts of *Rhipicephalus linnaei* exposed to synthetic (afoxolaner) and natural acaricides (esters from castor oil). A comparative clinical-morphological study. *Brazilian Journal of Veterinary Parasitology* [en ligne]. 17 juillet 2023. Vol. 32, n° 3. [Consulté le 23 août 2023]. DOI 10.1590/S1984-29612023041. Disponible à l'adresse : <https://doi.org/10.1590/S1984-29612023041>

SONG, Yufang, KAI, Jianrong, SONG, Xueying, ZHANG, Wei et LI, Lingling, 2015. Long-term toxic effects of deltamethrin and fenvalerate in soil. *Journal of Hazardous Materials*. 30 mai 2015. Vol. 289, pp. 158-164. DOI 10.1016/j.jhazmat.2015.02.057.

SOULDERS, Christopher L., RUSHIN, Anna, SANCHEZ, Christina L., TOTH, Darby, ADAMOVSKY, Ondrej et MARTYNIUK, Christopher J., 2021. Mitochondrial and transcriptome responses in rat dopaminergic neuronal cells following exposure to the insecticide fipronil. *NeuroToxicology*. juillet 2021. Vol. 85, pp. 173-185. DOI 10.1016/j.neuro.2021.05.011.

SOUJANYA, S., MEKALA, L., DOPPALAPUDI, Madhuri, REDDY, A. Gopala et RAO, S. V. Rama, 2022. Ameliorative effect of *Withania somnifera* against Imidacloprid Induced Alterations in Oestrous Cycle of Female Albino Wistar Rats. *Indian Journal of Pharmaceutical Sciences*. 6 avril 2022. Vol. 84, n° 2, pp. 436-450. DOI 10.36468/pharmaceutical-sciences.937.

SPAGGIARI, Giulia, IOVINE, Nadia et COZZINI, Pietro, 2021. In Silico Prediction of the Mechanism of Action of Pyriproxyfen and 4'-OH-Pyriproxyfen against *A. mellifera* and *H. sapiens* Receptors. *International Journal of Molecular Sciences* [en ligne]. 20 juillet 2021. Vol. 22, n° 7751. [Consulté le 21 août 2023]. DOI 10.3390/ijms22147751. Disponible à l'adresse : <https://doi.org/10.3390/ijms22147751>

STALDONI DE OLIVEIRA, Vanessa, GOMES CASTRO, Allisson Jhonatan, MARINS, Katiuska, BITTENCOURT MENDES, Ana Karla, ARAÚJO LEITE, Gabriel Adan, ZAMONER, Ariane, VAN DER KRAAK, Glen et MENA BARRETO SILVA, Fátima Regina, 2021. Pyriproxyfen induces intracellular calcium overload and alters antioxidant defenses in *Danio rerio* testis that may influence ongoing spermatogenesis. *Environmental Pollution* [en ligne]. 1 février 2021. Vol. 270, n° 116055. [Consulté le 6 juin 2023]. DOI 10.1016/j.envpol.2020.116055. Disponible à l'adresse : <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0269749120367440>

STANNECK, Dorothee, LARSEN, Kim et MENCKE, Norbert, 2003. Pyriproxyfen concentration in the coat of cats and dogs after topical treatment with a 1.0% w/v spot-on formulation. *Journal of veterinary pharmacology and therapeutics*. 1 juillet 2003. Vol. 26, pp. 233-235. DOI 10.1046/j.1365-2885.2003.00467.x.

STARK, John D. et VARGAS, Roger I., 2005. Toxicity and hazard assessment of fipronil to *Daphnia pulex*. *Ecotoxicology and Environmental Safety*. 1 septembre 2005. Vol. 62, n° 1, pp. 11-16. DOI 10.1016/j.ecoenv.2005.02.011.

STRUNGARU, Stefan-Adrian, PLAVAN, Gabriel, CIOBICA, Alin, NICOARA, Mircea, ROBEA, Madalina Andreea, SOLCAN, Carmen et PETROVICI, Adriana, 2019. Toxicity and chronic effects of deltamethrin exposure on zebrafish (*Danio rerio*) as a reference model for freshwater fish community. *Ecotoxicology and Environmental Safety*. 30 avril 2019. Vol. 171, pp. 854-862. DOI 10.1016/j.ecoenv.2019.01.057.

STUECKLE, Todd A., LIKENS, Jason et FORAN, Christy M., 2008. Limb regeneration and molting processes under chronic methoprene exposure in the mud fiddler crab, *Uca pugnax*. *Comparative Biochemistry and Physiology Part C: Toxicology & Pharmacology*. 1 avril 2008. Vol. 147, n° 3, pp. 366-377. DOI 10.1016/j.cbpc.2008.01.004.

- STUECKLE, Todd A., SHOCK, Barbara et FORAN, Christy M., 2009. Multiple stressor effects of methoprene, permethrin, and salinity on limb regeneration and molting in the mud fiddler crab (*UCA pugnax*). *Environmental Toxicology and Chemistry*. novembre 2009. Vol. 28, n° 11, pp. 2348-2359. DOI 10.1897/08-651.1.
- STULIGROSS, Clara et WILLIAMS, Neal M., 2021. Past insecticide exposure reduces bee reproduction and population growth rate. *Proceedings of the National Academy of Sciences* [en ligne]. 22 novembre 2021. Vol. 118, n° 48. [Consulté le 8 octobre 2023]. DOI 10.1073/pnas.2109909118. Disponible à l'adresse : <https://www.pnas.org/doi/full/10.1073/pnas.2109909118>
- SULLIVAN, Jonathan et GOH, Kean, 2008. Environmental fate and properties of pyriproxyfen. *Journal of Pesticide Science - J PESTIC SCI*. 25 novembre 2008. Vol. 33, n° 4, pp. 339-350. DOI 10.1584/jpestics.R08-02.
- SUN, Ying-Jian, LIANG, Yu-Jie, YANG, Lin, LONG, Ding-Xin, WANG, Hui-Ping et WU, Yi-Jun, 2022. Long-term low-dose exposure of permethrin induces liver and kidney damage in rats. *BMC Pharmacology & Toxicology* [en ligne]. 8 juillet 2022. Vol. 23, n° 46. [Consulté le 19 septembre 2023]. DOI 10.1186/s40360-022-00586-2. Disponible à l'adresse : <https://doi.org/10.1186/s40360-022-00586-2>
- TAKANO, Kotaro, DE HAYR, Lachlan, CARVER, Scott, HARVEY, Robert J. et MOUNSEY, Kate E., 2023. Pharmacokinetic and pharmacodynamic considerations for treating sarcoptic mange with cross-relevance to Australian wildlife. *International Journal for Parasitology: Drugs and Drug Resistance*. 1 avril 2023. Vol. 21, pp. 97-113. DOI 10.1016/j.ijpddr.2023.02.004.
- TANAKA, Toyohito, SUZUKI, Jin et INOMATA, Akiko, 2023. Reproductive and neurobehavioral effects of dinotefuran in an F1-generation toxicity study in mice. *Birth Defects Research*. 1 octobre 2023. Vol. 115, n° 16, pp. 1534-1555. DOI 10.1002/bdr2.2234.
- TEERLINK, Jennifer, HERNANDEZ, Jorge et BUDD, Robert, 2017. Fipronil washoff to municipal wastewater from dogs treated with spot-on products. *Science of The Total Environment*. 1 décembre 2017. Vol. 599-600, pp. 960-966. DOI 10.1016/j.scitotenv.2017.04.219.
- THOMPSON, Darrin A., LEHMLER, Hans-Joachim, KOLPIN, Dana W., HLADIK, Michelle L., VARGO, John D., SCHILLING, Keith E., LEFEVRE, Gregory H., PEEPLES, Tonya L., POCH, Matthew C., LADUCA, Lauren E., CWIERTNY, David M. et FIELD, R. William, 2020. A critical review on the potential impacts of neonicotinoid insecticide use: current knowledge of environmental fate, toxicity, and implications for human health. *Environmental Science : Processes & Impacts*. 24 juin 2020. Vol. 22, pp. 1315-1346. DOI 10.1039/C9EM00586B.
- THOMPSON, Helen M., 2001. Assessing the exposure and toxicity of pesticides to bumblebees (*Bombus* sp.). *Apidologie*. 1 juillet 2001. Vol. 32, n° 4, pp. 305-321. DOI 10.1051/apido:2001131.
- TIAN, Xue, HONG, Xiangsheng, YAN, Saihong, LI, Xiaoliang, WU, Huihui, LIN, Aijun et YANG, Wenjie, 2020. Neonicotinoids caused oxidative stress and DNA damage in juvenile Chinese rare minnows (*Gobiocypris rarus*). *Ecotoxicology and Environmental Safety* [en ligne]. 1 juillet 2020. Vol. 197, n° 110566. [Consulté le 15 juin 2023]. DOI 10.1016/j.ecoenv.2020.110566. Disponible à l'adresse : <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S014765132030405X>
- TIAN, Xue, YANG, Wenjie, WANG, Dong, ZHAO, Yue, YAO, Ruihua, MA, Lekuan, GE, Chazhong, LI, Xiaoliang, HUANG, Zeyu, HE, Li, JIAO, Wentao et LIN, Aijun, 2018. Chronic brain toxicity response of juvenile Chinese rare minnows (*Gobiocypris rarus*) to the neonicotinoid insecticides imidacloprid and

nitenpyram. *Chemosphere*. 1 novembre 2018. Vol. 210, pp. 1006-1012. DOI 10.1016/j.chemosphere.2018.06.083.

TISSIER, Chrystèle, MORVAN, Claire, BOCQUENÉ, Gilles, GROSSEL, Hubert, JAMES, Alice et MARCHAND, Michel, 2005. LES SUBSTANCES PRIORITAIRES DE LA DIRECTIVE CADRE SUR L'EAU (DCE) - Fiches de synthèse. *Contamination Chimique des Ecosystèmes Marins* [en ligne]. juillet 2005. [Consulté le 14 mai 2023]. Disponible à l'adresse : https://ccem.ifremer.fr/content/download/31783/file/RAPPORT_FICHES33_SUBSTANCES.pdf

TONJES, David J., MCELROY, Anne E., BARNES-POHJONEN, Robin K., NINIVAGGI, Dominick V., DAWYDIAK, Walter, GREENE, Gregory T. et BROWNAWELL, Bruce J., 2018. Fate of methoprene in temperate salt marsh ditches following aerial applications. *Science of The Total Environment*. 15 novembre 2018. Vol. 642, pp. 394-407. DOI 10.1016/j.scitotenv.2018.06.070.

TOUMI, H., BOUMAIZA, M., MILLET, M., RADETSKI, C. M., FELTEN, V., FOUQUE, C. et FÉRARD, J. F., 2013. Effects of deltamethrin (pyrethroid insecticide) on growth, reproduction, embryonic development and sex differentiation in two strains of *Daphnia magna* (Crustacea, Cladocera). *Science of The Total Environment*. 1 août 2013. Vol. 458-460, pp. 47-53. DOI 10.1016/j.scitotenv.2013.03.085.

TOUTAIN, Céline E., SEEWALD, Wolfgang et JUNG, Martin, 2017. The intravenous and oral pharmacokinetics of lotilaner in dogs. *Parasites & Vectors*. 1 novembre 2017. Vol. 10, n° 522. DOI 10.1186/s13071-017-2475-z.

TOUTAIN, Céline E., SEEWALD, Wolfgang et JUNG, Martin, 2018. Pharmacokinetics of lotilaner following a single oral or intravenous administration in cats. *Parasites & Vectors* [en ligne]. 13 juillet 2018. Vol. 11, n° 412. [Consulté le 4 mai 2023]. DOI 10.1186/s13071-018-2966-6. Disponible à l'adresse : <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6044034/>

TÜRKAN, Fikret, HUYUT, Zübeyir et ATALAR, Mehmet Nuri, 2018. The toxicological impact of some avermectins on human erythrocytes glutathione S-transferase enzyme. *Journal of Biochemical and Molecular Toxicology* [en ligne]. octobre 2018. Vol. 32, n° e22205. [Consulté le 29 août 2023]. DOI 10.1002/jbt.22205. Disponible à l'adresse : <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/jbt.22205>

UNITÉ DE PARASITOLOGIE ONIRIS, 2022a. Principales spécialités insecticides et acaricides disponibles pour le traitement des chiens en France. *ESCCAP France* [en ligne]. novembre 2022. [Consulté le 27 avril 2023]. Disponible à l'adresse : <https://www.esccap.fr/tableaux-pratiques/171-specialites-insecticides-et-acaricides-disponibles-pour-le-traitement-des-chiens-en-france.html>

UNITÉ DE PARASITOLOGIE ONIRIS, 2022b. Principales spécialités insecticides et/ou acaricides disponibles pour le traitement des chats en France. *ESCCAP France* [en ligne]. novembre 2022. [Consulté le 27 avril 2023]. Disponible à l'adresse : <https://www.esccap.fr/tableaux-pratiques/172-specialites-insecticides-et-acaricides-disponibles-pour-le-traitement-des-chats-en-france.html>

URBINA, M. A., CUMILLAF, J. P., PASCHKE, K. et GEBAUER, P., 2019. Effects of pharmaceuticals used to treat salmon lice on non-target species: Evidence from a systematic review. *Science of The Total Environment*. 1 février 2019. Vol. 649, pp. 1124-1136. DOI 10.1016/j.scitotenv.2018.08.334.

USDA - AGRICULTURAL MARKETING SERVICE, 2009. Petition for the Evaluation of Eprinomectin for the National List of Substances Allowed in Organic Production and Handling. *USDA Agricultural Marketing Service U.S. DEPARTMENT OF AGRICULTURE* [en ligne]. mai 2009. [Consulté le 12 juin 2023]. Disponible à l'adresse : <https://www.ams.usda.gov/rules-regulations/organic/petitioned-substances/eprinomectin>

VAN GESTEL, C.A.M., VAN BELLEGHEM, F.A.G.J., VAN DER BRINK, N.W., DRODGE, S.T.J., HAMERS, T., HERMENS, J.L.M., KRAAK, M.H.S., LÖHR, A.J., PARSONS, J.R., RAGAS, A.M.J., VAN STRAALLEN, N.M. et VIJVER, M.G., 2019. Environmental Toxicology, an open online textbook - Wikiwijs Maken. *Environmental Toxicology* [en ligne]. 2019. [Consulté le 24 mai 2023]. Disponible à l'adresse : https://maken.wikiwijs.nl/147644/Environmental_Toxicology__an_open_online_textbook

VANI, Juliana Miron, DE CARVALHO SCHWEICH-ADAMI, Laynna, AUHAREK, Sarah Alves, ANTONIOLLI-SILVA, Andréia Conceição Millan Brochado et OLIVEIRA, Rodrigo Juliano, 2021. Pyriproxyfen does not cause microcephaly or malformations in a preclinical mammalian model. *Environmental Science and Pollution Research*. janvier 2021. Vol. 28, pp. 4585-4593. DOI 10.1007/s11356-020-10517-5.

VIANA, Thaís Andrade, BARBOSA, Wagner Faria, LOURENÇO, Anete Pedro, SANTANA, Weyder Cristiano, CAMPOS, Lúcio Oliveira et MARTINS, Gustavo Ferreira, 2021. Changes in innate immune response and detoxification in *Melipona quadrifasciata* (Apinae: Meliponini) on oral exposure to azadirachtin and spinosad. *Apidologie*. 1 février 2021. Vol. 52, n° 1, pp. 252-261. DOI 10.1007/s13592-020-00814-w.

VO, D. T., HSU, W. H., ABU-BASHA, E. A. et MARTIN, R. J., 2010. Insect nicotinic acetylcholine receptor agonists as flea adulticides in small animals. *Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics*. 7 juillet 2010. Vol. 33, n° 4, pp. 315-322. DOI 10.1111/j.1365-2885.2010.01160.x.

VON EHRENSTEIN, Ondine S., LING, Chenxiao, CUI, Xin, COCKBURN, Myles, PARK, Andrew S., YU, Fei, WU, Jun et RITZ, Beate, 2019. Prenatal and infant exposure to ambient pesticides and autism spectrum disorder in children: population based case-control study. *BMJ* [en ligne]. 20 mars 2019. Vol. 364, n° I962. [Consulté le 19 septembre 2023]. DOI 10.1136/bmj.I962. Disponible à l'adresse : <https://www.bmj.com/content/364/bmj.I962>

WANG, Kai, PANG, Sen, MU, Xiyan, QI, Suzhen, LI, Dongzhi, CUI, Feng et WANG, Chengju, 2015. Biological response of earthworm, *Eisenia fetida*, to five neonicotinoid insecticides. *Chemosphere*. 1 août 2015. Vol. 132, pp. 120-126. DOI 10.1016/j.chemosphere.2015.03.002.

WANG, Lulu, MA, Cuicui, WEI, Dandan, WANG, Mian, XU, Qingqing, WANG, Juan, SONG, Yu, HUO, Wenqian, JING, Tao, WANG, Chongjian et MAO, Zhenxing, 2023. Health risks of neonicotinoids chronic exposure and its association with glucose metabolism: A case-control study in rural China. *Environmental Pollution* [en ligne]. 1 octobre 2023. Vol. 334, n° 122213. [Consulté le 8 septembre 2023]. DOI 10.1016/j.envpol.2023.122213. Disponible à l'adresse : <https://doi.org/10.1016/j.envpol.2023.122213>

WANG, Suqing, SHI, Nian, JI, Zhiying et PINNA, Graziano, 2002. [Effects of pyrethroids on the concentrations of thyroid hormones in the rat serum and brain]. *Zhonghua lao dong wei sheng zhi ye bing za zhi = Zhonghua laodong weisheng zhiyebing zazhi = Chinese journal of industrial hygiene and occupational diseases*. juin 2002. Vol. 20, n° 3, pp. 173-176.

WANG, Xing, ZHU, Xinping, PENG, Qi, WANG, Yanhua, GE, Jing, YANG, Guiling, WANG, Xinquan, CAI, Leiming et SHEN, Weifeng, 2019. Multi-level ecotoxicological effects of imidacloprid on earthworm (*Eisenia fetida*). *Chemosphere*. 1 mars 2019. Vol. 219, pp. 923-932. DOI 10.1016/j.chemosphere.2018.12.001.

WANG, Xu, MARTÍNEZ, María-Aránzazu, DAI, Menghong, CHEN, Dongmei, ARES, Irma, ROMERO, Alejandro, CASTELLANO, Victor, MARTÍNEZ, Marta, RODRÍGUEZ, José Luis, MARTÍNEZ-LARRAÑAGA, María-Rosa, ANADÓN, Arturo et YUAN, Zonghui, 2016. Permethrin-induced oxidative stress and toxicity and metabolism. A review. *Environmental Research*. août 2016. Vol. 149, pp. 86-104. DOI 10.1016/j.envres.2016.05.003.

WEI, Fenghua, WANG, Dali, LI, Huizhen, XIA, Pu, RAN, Yong et YOU, Jing, 2020. Toxicogenomics provides insights to toxicity pathways of neonicotinoids to aquatic insect, *Chironomus dilutus*. *Environmental Pollution* [en ligne]. mai 2020. Vol. 260, n° 114011. [Consulté le 7 octobre 2023]. DOI 10.1016/j.envpol.2020.114011. Disponible à l'adresse : <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0269749119366503>

WELLS, Clodagh et COLLINS, C. M. Tilly, 2022. A rapid evidence assessment of the potential risk to the environment presented by active ingredients in the UK's most commonly sold companion animal parasiticides. *Environmental Science and Pollution Research*. 24 avril 2022. Vol. 29, pp. 45070-45088. DOI 10.1007/s11356-022-20204-2.

WHO et FAO, 2001. *Pesticide residues in food - Report of the 2001 joint FAO/WHO meeting of experts* [en ligne]. septembre 2001. [Consulté le 21 septembre 2023]. Disponible à l'adresse : https://www.fao.org/fileadmin/templates/agphome/documents/Pests_Pesticides/JMPR/Reports_1991-2006/REPORT2001.pdf

WILLIAM S. SPECTOR, 1956. *Handbook of Biological Data* [en ligne]. [Consulté le 9 mai 2023]. Disponible à l'adresse : <http://archive.org/details/B-001-001-898>

WOLMARANS, Nico J., BERVOETS, Lieven, MEIRE, Patrick et WEPENER, Victor, 2022. Sub-lethal exposure to malaria vector control pesticides causes alterations in liver metabolomics and behaviour of the African clawed frog (*Xenopus laevis*). *Comparative Biochemistry and Physiology Part C: Toxicology & Pharmacology* [en ligne]. 1 janvier 2022. Vol. 251, n° 109173. [Consulté le 20 juin 2023]. DOI 10.1016/j.cbpc.2021.109173. Disponible à l'adresse : <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1532045621002003>

WOODWARD, K. N., 2009. Adverse Reactions in Humans Following Exposure to Veterinary Drugs. In : *Veterinary Pharmacovigilance* [en ligne]. John Wiley & Sons, Ltd. pp. 475-515. [Consulté le 29 août 2023]. ISBN 978-1-4443-2295-8. Disponible à l'adresse : <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/9781444322958.ch20>

WU, Chung-Hsin, LU, Chen-Wen, HSU, Tai-Hsuan, WU, Wen-Jhen et WANG, Sheue-Er, 2021. Neurotoxicity of fipronil affects sensory and motor systems in zebrafish. *Pesticide Biochemistry and Physiology* [en ligne]. 1 août 2021. Vol. 177, n° 104896. [Consulté le 30 juin 2023]. DOI 10.1016/j.pestbp.2021.104896. Disponible à l'adresse : <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0048357521001279>

XING, L.-G., WU, Y.-L., ZHENG, H.-N., JIA, Y.-Y., WU, G.-F. et YANG, C., 2018. Induction of esophageal cancers by nitenpyram (NIT) in rats. *European Review for Medical and Pharmacological Sciences*. décembre 2018. Vol. 22, n° 24, pp. 8698-8711. DOI 10.26355/eurrev_201812_16635.

XU, Xuan, MAZLOOM, Reza, GOLIGERDIAN, Arash, STALEY, Joshua, AMINI, Mohammadhossein, WYCKOFF, Gerald J., RIVIERE, Jim et JABERI-DOURAKI, Majid, 2019. Making Sense of Pharmacovigilance and Drug Adverse Event Reporting: Comparative Similarity Association Analysis Using AI Machine Learning Algorithms in Dogs and Cats. *Topics in Companion Animal Medicine* [en ligne]. décembre 2019. Vol. 37, n° 100366. [Consulté le 1 septembre 2023]. DOI 10.1016/j.tcam.2019.100366. Disponible à l'adresse : <https://doi.org/10.1016/j.tcam.2019.100366>

YAN, Saihong, WANG, Jinhua, ZHU, Lusheng, CHEN, Aimei et WANG, Jun, 2015. Toxic effects of nitenpyram on antioxidant enzyme system and DNA in zebrafish (*Danio rerio*) livers. *Ecotoxicology and Environmental Safety*. décembre 2015. Vol. 122, pp. 54-60. DOI 10.1016/j.ecoenv.2015.06.030.

YAN, Sen, MENG, Zhiyuan, TIAN, Sinuo, TENG, Miaomiao, YAN, Jin, JIA, Ming, LI, Ruisheng, ZHOU, Zhiqiang et ZHU, Wentao, 2020. Neonicotinoid insecticides exposure cause amino acid metabolism disorders, lipid accumulation and oxidative stress in ICR mice. *Chemosphere* [en ligne]. mai 2020. Vol. 246, n° 125661. [Consulté le 4 septembre 2023]. DOI 10.1016/j.chemosphere.2019.125661. Disponible à l'adresse : <https://doi.org/10.1016/j.chemosphere.2019.125661>

YAN, Sen, TIAN, Sinuo, MENG, Zhiyuan, TENG, Miaomiao, SUN, Wei, JIA, Ming, ZHOU, Zhiqiang, BI, Sheng et ZHU, Wentao, 2021. Exposure to nitenpyram during pregnancy causes colonic mucosal damage and non-alcoholic steatohepatitis in mouse offspring: The role of gut microbiota. *Environmental Pollution* [en ligne]. 15 février 2021. Vol. 271, n° 116306. [Consulté le 8 septembre 2023]. DOI 10.1016/j.envpol.2020.116306. Disponible à l'adresse : <https://doi.org/10.1016/j.envpol.2020.116306>

YAN, Sen, TIAN, Sinuo, MENG, Zhiyuan, YAN, Jin, JIA, Ming, LI, Ruisheng, ZHOU, Zhiqiang et ZHU, Wentao, 2020. Imbalance of gut microbiota and fecal metabolites in offspring female mice induced by nitenpyram exposure during pregnancy. *Chemosphere* [en ligne]. 1 décembre 2020. Vol. 260, n° 127506. [Consulté le 8 septembre 2023]. DOI 10.1016/j.chemosphere.2020.127506. Disponible à l'adresse : <https://doi.org/10.1016/j.chemosphere.2020.127506>

YANG, Mingjun, XIANG, Guanggang, LI, Diqiu, ZHANG, Yang, XU, Wenping et TAO, Liming, 2016. The insecticide spinosad induces DNA damage and apoptosis in HEK293 and HepG2 cells. *Mutation Research/Genetic Toxicology and Environmental Mutagenesis*. décembre 2016. Vol. 812, pp. 12-19. DOI 10.1016/j.mrgentox.2016.11.001.

YANG, Xue, FANG, Yi, HOU, Jianbo, WANG, Xuejiao, LI, Jiayi, LI, Siyu, ZHENG, Xiaoyan, LIU, Yan et ZHANG, Zhigang, 2022. The heart as a target for deltamethrin toxicity: Inhibition of Nrf2/HO-1 pathway induces oxidative stress and results in inflammation and apoptosis. *Chemosphere* [en ligne]. 1 août 2022. Vol. 300, n° 134479. [Consulté le 20 juin 2023]. DOI 10.1016/j.chemosphere.2022.134479. Disponible à l'adresse : <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0045653522009729>

YARTO JARAMILLO, Enrique, OSORIO MARQUEZ, Rufino, RANGEL DÍAZ, Josué, ROMERO NÚÑEZ, Camilo, MIRANDA CONTRERAS, Laura et HEREDIA CARDENAS, Rafael, 2019. Effect of oral afoxolaner on naturally occurring infestations of peacocks by the louse *Goniodes pavonis*. *Veterinary Dermatology*. avril 2019. Vol. 30, n° 2, pp. 167-e50. DOI 10.1111/vde.12713.

YEU, Elizabeth, WIRTA, David L., KARPECKI, Paul, BABA, Stephanie N. et HOLDBROOK, Mark, 2023. Lotilaner Ophthalmic Solution, 0.25%, for the Treatment of Demodex Blepharitis: Results of a Prospective, Randomized, Vehicle-Controlled, Double-Masked, Pivotal Trial (Saturn-1). *The Journal of Cornea and External Disease*. avril 2023. Vol. 42, n° 4, pp. 435-443. DOI 10.1097/ICO.0000000000003097.

YIN, Jijie, LIU, Tong, FANG, Jianwei, FANG, Kuan, ZHENG, Lei et WANG, Xiuguo, 2023. The fate, acute, and subchronic risks of dinotefuran in the water-sediment system: A systematic analysis at the enantiomer level. *Journal of Hazardous Materials* [en ligne]. 5 février 2023. Vol. 443-Part B, n° 130279. [Consulté le 10 octobre 2023]. DOI 10.1016/j.jhazmat.2022.130279. Disponible à l'adresse : <https://doi.org/10.1016/j.jhazmat.2022.130279>

YONEDA, Naoki, TAKADA, Tadashi, HIRANO, Tetsushi, YANAI, Shogo, YAMAMOTO, Anzu, MANTANI, Youhei, YOKOYAMA, Toshifumi, KITAGAWA, Hiroshi, TABUCHI, Yoshiaki et HOSHI, Nobuhiko, 2018. Peripubertal exposure to the neonicotinoid pesticide dinotefuran affects dopaminergic neurons and causes hyperactivity in male mice. *Journal of Veterinary Medical Science*. 9 février 2018. Vol. 80, n° 4, pp. 634-637. DOI 10.1292/jvms.18-0014.

YUAN, Xianling, SHEN, Jiayan, ZHANG, Xinyue, TU, Wenqing, FU, Zhengwei et JIN, Yuanxiang, 2020. Imidacloprid disrupts the endocrine system by interacting with androgen receptor in male mice. *Science of The Total Environment* [en ligne]. 15 mars 2020. Vol. 708, n° 135163. [Consulté le 6 septembre 2023]. DOI 10.1016/j.scitotenv.2019.135163. Disponible à l'adresse : <https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2019.135163>

YURDAKOK, Begum, TEKIN, Koray, TIRPAN, Mehmet, DASKIN, Ali et FILAZI, Ayhan, 2016. In Vitro Toxicity of Some Pesticides on Goat and Dog Spermatozoa. *Kafkas Universitesi Veteriner Fakultesi Dergisi* [en ligne]. 14 octobre 2016. Vol. 23, n° 2. DOI 10.9775/kvfd.2016.16501. Disponible à l'adresse : https://vetdergikafkas.org/uploads/pdf/pdf_KVFD_2043.pdf

ZHANG, Jingwen, LIU, Haoyue, LI, Jiangning, LOU, Lixiang, ZHANG, Shaozhi, FENG, Daofu et FENG, Xizeng, 2020. Exposure to deltamethrin in adolescent mice induced thyroid dysfunction and behavioral disorders. *Chemosphere* [en ligne]. février 2020. Vol. 241, n° 125118. [Consulté le 26 septembre 2023]. DOI 10.1016/j.chemosphere.2019.125118. Disponible à l'adresse : <https://doi.org/10.1016/j.chemosphere.2019.125118>

ZHANG, Shu-Yun, ITO, Yuki, YAMANOSHITA, Osamu, YANAGIBA, Yukie, KOBAYASHI, Miya, TAYA, Kazuyoshi, LI, ChunMei, OKAMURA, Ai, MIYATA, Maiko, UEYAMA, Jun, LEE, Chul-Ho, KAMIJIMA, Michihiro et NAKAJIMA, Tamie, 2007. Permethrin May Disrupt Testosterone Biosynthesis via Mitochondrial Membrane Damage of Leydig Cells in Adult Male Mouse. *Endocrinology*. 1 août 2007. Vol. 148, n° 8, pp. 3941-3949. DOI 10.1210/en.2006-1497.

ZHANG, Wenjie, XIA, Xiaoming, WANG, Jinhua, ZHU, Lusheng, WANG, Jun, WANG, Guangchi, CHEN, Yangyang et KIM, Young Mo, 2021. Oxidative stress and genotoxicity of nitenpyram to earthworms (*Eisenia foetida*). *Chemosphere* [en ligne]. 1 février 2021. Vol. 264-Part 2, n° 128493. [Consulté le 8 octobre 2023]. DOI 10.1016/j.chemosphere.2020.128493. Disponible à l'adresse : <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0045653520326886>

ZHANG, Yang, CHEN, Hui, FAN, Yangyang, YANG, Yun, GAO, Jufang, XU, Wenping, XU, Zhiping, LI, Zhong et TAO, Liming, 2019. Cytotoxic effects of bio-pesticide spinosad on human lung A549 cells. *Chemosphere*. septembre 2019. Vol. 230, pp. 182-189. DOI 10.1016/j.chemosphere.2019.05.042.

ZHANG, Zu Yun, LI, Zhen, HUANG, Qiang et ZENG, Zhi Jiang, 2022. The effects of sublethal doses of imidacloprid and deltamethrin on honeybee foraging time and the brain transcriptome. *Journal of Applied Entomology*. novembre 2022. Vol. 146, n° 9, pp. 1169-1177. DOI 10.1111/jen.13061.

ZHAO, Guo-Ping, WANG, Xiao-Yu, LI, Jin-Wang, WANG, Ran, REN, Fa-Zheng, PANG, Guo-Fang et LI, Yi-Xuan, 2021. Imidacloprid increases intestinal permeability by disrupting tight junctions. *Ecotoxicology and Environmental Safety* [en ligne]. 1 octobre 2021. Vol. 222, n° 112476. [Consulté le 6 septembre 2023]. DOI 10.1016/j.ecoenv.2021.112476. Disponible à l'adresse : <https://doi.org/10.1016/j.ecoenv.2021.112476>

ZHAO, Zongyuan, SHI, Taozhong, CHU, Ying, CAO, Yingying, CHENG, Shuang, NA, Risong et WANG, Yi, 2022. Comparison of the interactions of flupyrimin and nitenpyram with serum albumins via multiple analysis methods. *Chemosphere* [en ligne]. 1 février 2022. Vol. 289, n° 133139. [Consulté le 17 juin 2023]. DOI 10.1016/j.chemosphere.2021.133139. Disponible à l'adresse : <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0045653521036110>

ZHOU, Xia, DENG, Yao, WANG, Ran, WANG, Fang, CUI, Honghao, HU, Deyu et LU, Ping, 2023. Toxic effects of imidacloprid and sulfoxaflor on *Rana nigromaculata* tadpoles: Growth, antioxidant indices and thyroid hormone-related endocrine system. *Arabian Journal of Chemistry* [en ligne]. juin 2023.

Vol. 16, n° 6. [Consulté le 1 octobre 2023]. DOI 10.1016/j.arabjc.2023.104723. Disponible à l'adresse : <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1878535223001855>

ZHOU, Xueying, HOHMAN, Alexandra E. et HSU, Walter H., 2022. Current review of isoxazoline ectoparasitocides used in veterinary medicine. *Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics*. janvier 2022. Vol. 45, n° 1, pp. 1-15. DOI 10.1111/jvp.12959.

ZHU, Lizhen, QI, Suzhen, XUE, Xiaofeng, NIU, Xinyue et WU, Liming, 2020. Nitenpyram disturbs gut microbiota and influences metabolic homeostasis and immunity in honey bee (*Apis mellifera* L.). *Environmental Pollution* [en ligne]. 1 mars 2020. Vol. 258, n° 113671. [Consulté le 16 juin 2023]. DOI 10.1016/j.envpol.2019.113671. Disponible à l'adresse : <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0269749119340928>

ZHUANG, Jianhui, JIANG, Zhiqiang, CHEN, Dawei, LI, Jingguang, CRABBE, M. James C., QIU, Meiyue, ZHENG, Yuxin et QU, Weidong, 2023. Thyroid-Disrupting Effects of Exposure to Fipronil and Its Metabolites from Drinking Water Based on Human Thyroid Follicular Epithelial Nthy-ori 3-1 Cell Lines. *Environmental Science & Technology*. 6 avril 2023. Vol. 57, n° 15, pp. 6072-6084. DOI 10.1021/acs.est.2c08627.

ZIDAN, Nour El-Hoda A., 2015. Hepato- and nephrotoxicity in male albino rats exposed to malathion and spinosad in stored wheat grains. *Acta Biologica Hungarica*. 1 juin 2015. Vol. 66, n° 2, pp. 133-148. DOI 10.1556/018.66.2015.2.1.

ZOETIS, 2015. *Selamectin topical solution - Single dose tubes - Revolution : Safety Data Sheet* [en ligne]. 24 septembre 2015. [Consulté le 13 juin 2023]. Disponible à l'adresse : https://www.zoetisus.com/content/_assets/docs/vmips/safety-data-sheets/revolution.pdf

ZOETIS, 2016. *Simparica™ (Sarolaner) Chewable Tablets - Safety Data Sheet* [en ligne]. 2 décembre 2016. [Consulté le 11 juin 2023]. Disponible à l'adresse : https://www.zoetisus.com/content/_assets/docs/vmips/safety-data-sheets/simparica.pdf

ZORTÉA, Talyta, DA SILVA, Aleksandro Schafer, DOS REIS, Tamires Rodrigues, SEGAT, Julia Corá, PAULINO, Alexandre Tadeu, SOUSA, José Paulo et BARETTA, Dilmar, 2018. Ecotoxicological effects of fipronil, neem cake and neem extract in edaphic organisms from tropical soil. *Ecotoxicology and Environmental Safety*. 30 décembre 2018. Vol. 166, pp. 207-214. DOI 10.1016/j.ecoenv.2018.09.061.

ANNEXES

Annexe 1 : Valeurs seuils utilisées pour déterminer la toxicité d'une substance pour les organismes non-cibles de l'environnement considérés. Source : (Lewis et al. 2016)

Mammifères – DL50 toxicité aigüe par voie orale (en mg/kg)	> 2000 = Faible 100 – 2000 = Modérée < 100 = Elevée
Mammifères – NOEL toxicité d'un court régime alimentaire (en mg/kg)	> 2000 = Faible 100 – 2000 = Modérée < 100 = Elevée
Mammifères – Toxicité chronique (en mg/kg/j)	> 200 = Faible 10 – 200 = Modérée < 10 = Elevée
Oiseaux – DL50 toxicité aigüe (en mg/kg)	> 2000 = Faible 100 – 2000 = Modérée < 100 = Elevée
Oiseaux – Toxicité chronique (en mg/kg/j)	> 200 = Faible 10 – 200 = Modérée < 10 = Elevée
Vers de terre – CL50 toxicité aigüe (en mg/kg)	> 1000 = Faible 10 – 1000 = Modérée < 10 = Elevée
Vers de terre – NOEC toxicité chronique pour la reproduction (en mg/kg)	> 100 = Faible 0.1 – 100 = Modérée < 0.1 = Elevée
Abeilles – DL50 toxicité aigüe (voie orale ou par contact) (en µg/abeille)	> 100 = Faible 1 – 100 = Modérée < 1 = Elevée
Bourdons – DL50 toxicité aigüe (voie orale ou par contact) (en µg/bourdon)	> 100 = Faible 1 – 100 = Modérée < 1 = Elevée
Abeilles solitaires – DL50 toxicité aigüe (voie orale ou par contact) (en µg/abeille)	> 100 = Faible 1 – 100 = Modérée < 1 = Elevée
Autres pollinisateurs – DL50 toxicité aigüe (voie orale ou par contact) (en µg/insectes)	> 100 = Faible 1 – 100 = Modérée < 1 = Elevée
Poissons – CL50 Toxicité aigue 96h (en mg/L)	> 100 = Faible 0.1 – 100 = Modérée < 0.1 = Elevée
Poissons – NOEC Toxicité chronique 21j (en mg/L)	> 10 = Faible 0.01 – 10 = Modérée < 0.01 = Elevée
Invertébrés aquatiques – Toxicité aigue 48h (en mg/L)	> 100 = Faible 0.1 – 100 = Modérée < 0.1 = Elevée
Invertébrés aquatiques – Toxicité chronique 21j (en mg/L)	> 10 = Faible 0.01 – 10 = Modérée < 0.01 = Elevée
Crustacés – CL50 Toxicité aigue 96h (en mg/L)	> 100 = Faible

	0.1 – 100 = Modérée < 0.1 = Elevée
Organismes des sédiments – CL50 Toxicité aigue 96h	> 100 = Faible 0.1 – 100 = Modérée < 0.1 = Elevée
Organismes des sédiments – Toxicité chronique dans l'eau (en mg/L)	> 10 = Faible 0.01 – 10 = Modérée < 0.01 = Elevée
Organismes des sédiments – Toxicité chronique dans les sédiments (en mg/L)	> 100 = Faible 0.1 – 100 = Modérée < 0.1 = Elevée

IMPACT ENVIRONNEMENTAL ET POUR LA SANTE HUMAINE DES ANTIPARASITAIRES EXTERNES DES CARNIVORES DOMESTIQUES : APPLICATION EN MEDECINE PREVENTIVE

Auteur

DA ROCHA Charlotte

Résumé

Les antiparasitaires externes des carnivores domestiques sont utilisés au quotidien dans le cadre de la médecine préventive dans la prévention des infestations parasitaires. L'administration de ces antiparasitaires à nos animaux de compagnie est à l'origine d'un passage des molécules actives dans l'environnement extérieur et dans l'environnement direct des personnes constituant le foyer.

Les molécules antiparasitaires présentes dans les spécialités disponibles sur le marché vétérinaire possèdent à des degrés variables une toxicité pour les organismes non-cibles de l'environnement ainsi que pour l'Homme. Cette synthèse rassemble les données bibliographiques disponibles sur la toxicité des molécules antiparasitaires pour les organismes non cibles de l'environnement (invertébrés terrestres, oiseaux, poissons, invertébrés aquatiques et amphibiens). Elle rassemble également les données de toxicité disponibles pour les Mammifères et pour l'Homme.

L'utilisation de ces antiparasitaires externes chez les carnivores doit par conséquent se faire de manière raisonnée. Ce travail propose des choix d'utilisation des différentes molécules antiparasitaires en fonction du milieu de vie et du mode de vie des animaux traités. Ces propositions prennent également en considération la composition du foyer et notamment la présence de personnes fragiles comme les enfants, les femmes enceintes ou encore les personnes âgées ou immunodéprimées.

Mots-clés

Chien, Chat, Antiparasitaires externes, Ecotoxicité, Santé humaine, Médecine préventive

Jury

Président du jury : Pr CALENDER Alain

Directeur de thèse : Pr BERNY Philippe

2ème assesseur : Pr CALLAIT-CARDINAL Marie-Pierre