Ref ID 0182 Ref 1/1/1992 59

INSECTICIDES ORGANOCHLORÉS ET ÉCOTOXICITÉ : EFFETS DE L'ENDOSULFAN SUR LA REPRODUCTION DES OISEAUX ET ÉVALUATION DE SON POUVOIR INDUCTEUR SUR LA PERDRIX GRISE (*Perdix perdix*)

F.A. ABIOLA

Ecole Inter-Etats des Sciences et Médecine Vétérinaires, Laboratoire de Toxicologie, BP 5077, Dakar, Sénégal.

RÉSUMÉS

Les résultats de ce travail (administration de l'endosulfan dans l'aliment à des concentrations de 5, 25 et 125 ppm pendant 1 mois) ne révèlent aucun effet de l'insecticide sur les paramètres de reproduction chez la perdrix : rythme de la ponte, fertilité des œufs, mortalité embryonnaire, viabilité des jeunes éclos.

L'utilisation des composés des séries homologues alkylrésorufines et alkoxycoumarines n'a pas permis de montrer un effet inducteur de l'endosulfan sur les monooxygénases à cytochromes P-450 hépatiques.

MOTS CLÉS : endosulfan - organochlorés - environnement - reproduction - monooxygénases - toxicologie - perdrix grise.

Ecotoxicity of organochloride insecticides : effects of endosulfan on birds reproduction and evaluation of its induction effect in partridge (*Perdix perdix* L.). By F.A. Abiola.

The results of this study (administration of 5, 25 and 125 ppm of endosulfan in the diet for 4 weeks) show no effect of the insecticide on the reproduction parameters of partridge : eggs laying, eggs fertility, embryos mortality, eggs hatching.

The utilization of alkylresorufins and alkoxycoumarins homologous series did show any endosulfan induction effect on the hepatic cytochrome-P-450- dependent monooxygenase system functions.

KEY WORDS : endosulfan - organochlorides - environment - reproduction - monooxygenase - toxicology - partridge.

Organochlorierte Inzektiziden und Umgebungstoxizität, folgen des Endosulfan auf die Vögelfortpflanzung und Schätzung eines Induktoreffektes beim grauen Rehhun. Von F.A. Abiola..

Die Ergebnisse dieser Studie haben keinen Effekt bei der Verabreichung von verschiedenen Endosulfan Dosen (5,15, 125 ppm) im Futter auf die Fortpflanzungsleistungen beim Rebhun festgestellt : Legerythmus, Eierfruchtbarkeit, Embryosterblichkeit, Lebensfähigkeit der jungen.

Die Verwendung von homologen Verbindungen (Alkylresorufin und Alkoxycoumarin) haben gezeigt, dass das Endosulfan kein induzierendes Effekt auf die Monooxygenasen von dem Leber P 450 Cytochrom hat.

STICHWÖRTER : Endosulfan - Organochlorierte Verbindungen - Umwelt - Fortpflanzung - Monooxygenasen - Toxikologie - Graues Rebhun.

Insecticidas organoclorados y ecotoxicidad : efectos del endosulfán sobre la reproducción de los pájaros y la evaluación de su poder inductor en la perdiz gris (*Perdix perdix* L.). Por F.A. Abiola.

Los resultados del presente trabajo (administración de 5, 25 y 125 ppm de endosulfán en la alimentación durante 4 semanas) no ponen de relieve ningún efecto del insecticida sobre los parámetros de reproducción en la perdiz : ritmo de puesta de huevos, fertilidad de los huevos, mortalidad embrionaria y viabilidad de los recién nacidos.

La utilización de compuestos de las series alquilresorufinas y alquoxicumarinas homólogas no permitió demostrar un efecto inductor del endosulfan sobre las monooxigenasas dependientes del citocromo P450 hepático.

PALABRAS-CLAVES : Endosulfán - Organofosforado - Entorno - Reproducción - Monooxigenasas - Toxicología - Perdiz gris.

9561

Dès le début de la lutte chimique contre les ravageurs, les organochlorés ont tenu une place considérable du fait de leur rémanence et de leur prix de revient relativement faible. Très tôt, les inconvénients de ces produits ont été observés. Ainsi, en a-t-on retrouvé des traces dans des terrains et dans des plantes qui en sont issues plusieurs mois, voire plusieurs années, après les traitements. Les animaux vivant dans ces régions sont également contaminés par contact direct ou par ingestion d'aliments pollués. Il a, par exemple, été rapporté que l'heptachlore, l'aldrine et la dieldrine conservaient pendant plusieurs années leur activité (95 %) dans le sol. Selon RICHOU-BAC (17), 13 ans après leur application, il y aurait encore 25 % d'activité.

Aux Etats-Unis, dans un marécage qui en avait été arrosé afin de détruire des larves de moustiques, le DDT a été retrouvé 20 ans après, en quantité importante dans les couches superficielles de la vase. Ce composé s'est d'ailleurs répandu dans le monde entier et même en Arctique où jamais aucun insecticide n'a été utilisé (6). De nombreux autres exemples peuvent encore être cités mais le cas de Clear Lake en Californie résume les dangers de la grande rémanence et du pouvoir de concentration des organochlorés. De nombreux travaux ont déjà été consacrés au risque écologique de ces composés notamment leur toxicité pour les oiseaux (13).

Des auteurs comme PEAKALL (15), DIAMOND (5), WIEMER et coll. (22), REICHEL et coll. (16), GRUE (7) ou JOHNSTON et coll. (11) ont déjà rapporté des troubles de la reproduction dus aux insecticides organochlorés comme le DDT ou la dieldrine. Suite à l'introduction de ces produits en agriculture après la deuxième guerre mondiale, plusieurs faucons en particulier le Faucon pèlerin (*Falco peregrinus*) auraient présenté une baisse catastrophique de leurs effectifs. Cette espèce aurait disparu de certaines régions en Scandinavie, en Grande-Bretagne et aux Etats-Unis d'Amérique.

Une étude bibliographique permet de constater que peu de travaux concernent l'endosulfan.

L'objectif de ce travail est d'évaluer si l'administration de l'endosulfan à des oiseaux peut entraîner des troubles de la reproduction et si les troubles peuvent être en relation avec des phénomènes d'induction enzymatique.

MATÉRIEL ET MÉTHODES

1) LES ANIMAUX

La perdrix grise (*Perdix perdix*) est un animal d'élevage. C'est une espèce qui présente l'avantage d'un cycle de reproduction annuel non modifié artificiellement comme la plupart des espèces d'élevage. Elle peut être maintenue en semi-liberté dans des conditions parfaitement contrôlées.

Les perdrix utilisées dans ce travail sont des animaux femelles et mâles âgés d'un an environ et d'un poids de 400 g. Les oiseaux sont élevés en cages métalliques extérieures avec libre accès à l'eau courante. La nourriture est un aliment composé vitaminé « Perdrix et Faisane reproductrice » 21 %, fabriqué par les Etablissements Dessertine à Feurs (France). Il est composé de blé, maïs, tourteaux de soja, farine de poisson et de viande et composé minéral vitaminé.

Les perdrix ont été disposées dans les cages par couples. Quatre-vingt-seize oiseaux ont été utilisés (48 mâles et 48 femelles). Quatre lots de 12 mâles et 12 femelles ont été constitués.

2) L'ENDOSULFAN

C'est un insecticide qui a un spectre d'activité relativement large. Il possède un cycle à fonction ester sulfite. La matière active technique comprend 2 isomères α et β-endosulfan. Synthétisé en 1952, l'endosulfan a été classé chimiquement dans la catégorie 602 des hydrocarbures organochlorés selon la directive CEE 76/907.

Avec des dénominations commerciales variées (THIODAN*, CYCLODAN*, THIMUL*, THIFOR*, MALIX*, BEOSIT*...), il a pratiquement remplacé le DDT dans les campagnes de lutte contre les glossines dans les pays africains.

L'endosulfan utilisé a été fourni par la Société HOECHST (Francfort, Allemagne). L'insecticide est dissous dans l'acétone. La solution est mélangée à l'aliment et le solvant évaporé à l'air. Les concentrations dans l'aliment sont de 5, 25 et 125 mg/kg.

Les oiseaux reçoivent l'aliment contaminé pendant 30 jours.

3) MÉTHODES

a) EFFETS SUR LA REPRODUCTION

Le comportement des oiseaux est suivi tous les jours et la consommation alimentaire, la mortalité et le nombre des œufs pondus (de la 2e à la 4e semaine pendant la consommation d'aliment contaminé) sont soigneusement notés. Les œufs récoltés sont mis en incubation artificielle. Le développement embryonnaire est régulièrement observé jusqu'au 21e jour et le taux d'éclosion est calculé. Une partie des œufs maintenus en incubation pendant 21 jours est congelée jusqu'au moment où l'embryon est disséqué à 0°C et les foies prélevés.

b) EVALUATION DES POTENTIALITÉS INDUCTRICES DE L'ENDOSULFAN

Les animaux sont sacrifiés après 30 jours par décapitation. Le foie est immédiatement prélevé après dissection, enveloppé dans une feuille d'aluminium et congelé dans l'azote liquide. Une fois au laboratoire, les foies sont stockés à − 80°C jusqu'à la préparation des fractions subcellulaires.

— *Préparation des microsomes*

Les foies sont décongelés à + 4°C, homogénéisés par 3 allers et retours avec un hémogénéiseur de Potter-Elvehjem équipé d'un piston Téflon (1 volume de foie + 3 volumes de KCl 0,15 M ; tampon phosphate 50mM, pH 7,4). Les homogénats sont ajustés à 25 % (poids/poids).

Le surnageant post-mitochondrial est obtenu en centrifugeant l'homogénat à 11 000 tours/mn pendant 15 mn dans une centrifugeuse Beckman J-21 c. Le surnageant est centrifugé dans une ultracentrifugeuse Beckman L 8-55 M pendant 60 mn à 40 000 tours/mn. Le culot qui représente la fraction microsomique est resuspendu dans du tampon phosphate 0,1 M, pH 7,4 contenant de l'EDTA (1 mM) et 20 % de glycérol. Il est alors stocké par fraction de 0,45 ml à − 80°C. Dans ces conditions, il n'y a pas de perte d'activité enzymatique jusqu'au moment de l'essai (20).

La concentration en cytochrome P-450 est déterminée par la méthode de OMURA et SATO (14) et la concentration en protéines selon celle de HARTREE (8).

— *Activités enzymatiques monooxygénases*

Les activités monooxygénases étudiées sont celles qui métabolisent les series homologues alkylrésorufines et alkoxycoumarines.

- Les alkylrésorufines utilisées sont la 7-éthoxyrésorufine et la 7-benzoxyrésorufine. Ces composés sont désalkylés en résorufine par des cytochromes P-450 :

- 7-éthoxyrésorufine O-désalkylase (7-EROD)
- 7-pentoxyrésorufine O-désalkylase (7-PROD)
- 7-benzoxyrésorufine O-désalkylase (7-BROD)

Le principe de détermination de ces différentes activités est le même et peut être illustré par l'exemple de la 7-EROD. Elle est métabolisée in vitro en résorufine (Figure n° 1) qui dans le milieu d'incubation est dosée par spectrofluorimétrie après précipitation des protéines par l'acétone selon la méthode de RIFKING et MUSCHAK (18).

- Les alkoxycoumarines utilisées sont la 7-éthoxycoumarine, la 7-propoxycoumarine, la 7-butoxycoumarine et la 7-méthoxycoumarine. Ces composés sont désalkylés en coumarine par des enzymes spécifiques :

- 7-méthoxycoumarine O-désalkylase (7-MECOD)
- 7-éthoxycoumarine O-désalkylase (7-ECOD)
- 7-propoxycoumarine O-désalkylase (7-PCOD)
- 7-butoxycoumarine O-désalkylase (7-BCOD).

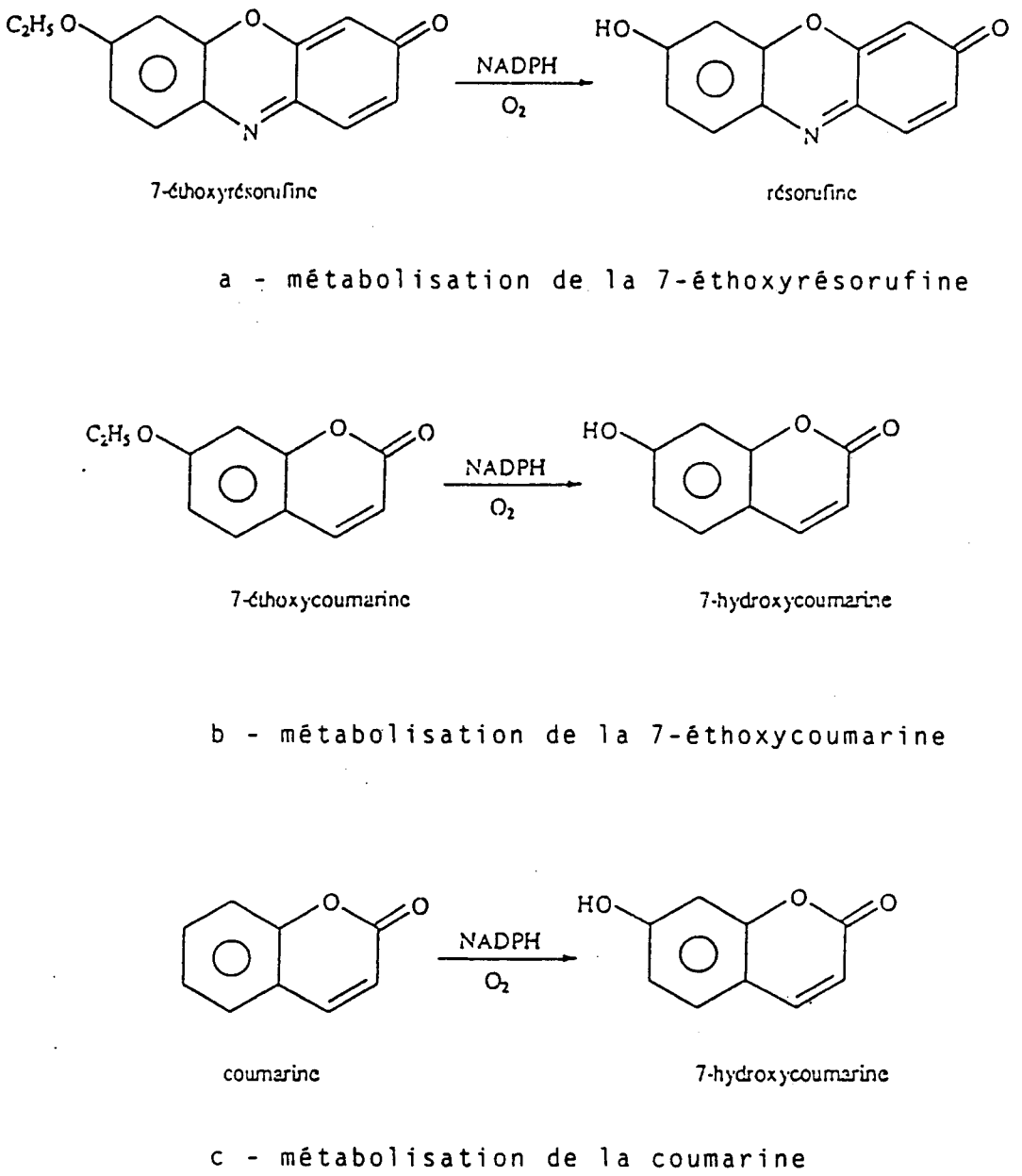

FIGURE 1. — Détermination des activités monooxygénases par métabolisation des séries homologues : alkylrésorufines et alkoxycoumarines.

Le principe de détermination de ces différentes activités est le même et l'on peut l'illustrer par l'exemple de la 7-ECOD. Elle est métabolisée in vitro en 7-hydroxycoumarine (Figure n° 1) par une ou plusieurs formes de cytochrome P-450 (21). Cette substance est fortement fluorescente et sa présence dans le milieu d'incubation peut être dosée après précipitation des protéines.

— L'activité coumarine 7-hydroxylase est dosée en suivant le même principe que précédemment puisque c'est le même métabolite qui est identifié (Figure n° 1).

RÉSULTATS

Il n'a pas été constaté de mortalité particulière des oiseaux au cours de l'expérience, ni de comportements anormaux. La consommation alimentaire a été identique dans les différents lots.

1) EFFETS SUR LA PONTE DES PERDRIX

Le nombre moyen d'œufs pondus est de 140 (tableau n° I). Aucune différence significative n'a donc pu être observée entre les différents lots (témoin : 145 ; lot de 5 ppm : 148 ; lot de 25 ppm : 135 et lot de 125 ppm : 141).

La ponte hebdomadaire moyenne peut être estimée à 40 œufs (lot témoin : 44 la 2e semaine, 49 œufs la 3e et 52 la 4e ; lot à 125 ppm : 43 la 2e semaine, 49 la 3e et la 4e).

Ainsi, l'aliment contaminé par de l'endosulfan (5, 25 et 125 ppm pendant 4 semaines) ne modifie pas la ponte des perdrix. Le pourcentage des œufs clairs après 21 jours est faible :

6,4 % pour le lot témoin, 7,6 % pour le lot à 5 ppm, 8,3 % pour celui à 25 ppm et 4,4 % pour le dernier (Tableau n° I).

Le pourcentage d'embryons morts est inférieur à 10 %, excepté le lot à 25 ppm dans lequel il est de 12 % (Tableau n° II). Le développement des embryons et l'éclosion des œufs sont normaux avec un taux d'éclosion supérieur à 85 %. La mortalité à 7 jours d'éclosion est négligeable (de 1 à 3 %).

2) EVALUATION DU POUVOIR INDUCTEUR DE L'ENDOSULFAN

Les valeurs des activités monooxygénases hépatiques à cytochrome P-450 après exposition à l'endosulfan sont reportées dans le tableau n° III.

Chez les mâles, ces valeurs sont conformes à celles qui avaient été mesurées au cours des travaux antérieurs (1). Chez les femelles, elles sont globalement inférieures à celles des mâles, mais il n'existe pas de données antérieures qui permettent de comparer.

Les effets de l'endosulfan sur les teneurs en cytochrome P-450 et les activités monooxygénases hépatiques des oiseaux adultes sont reportés dans la figure n° 2. Aucun effet inducteur n'a été constaté ; au contraire une inhibition significative pouvait atteindre 50 % pour certaines activités surtout chez les mâles. Cet effet inhibiteur est clairement montré avec les activités alkylrésorufines (EROD et BROD). L'activité PROD est inchangée.

Avec les alkoxycoumarines, l'ECOD est significativement réduite alors que les 3 autres activités sont sans changement (MCOD, PCOD et BCOD).

Le profil est le même avec la coumarine 7-hydroxylase qui subit une inhibition.

DISCUSSION

L'ingestion d'aliment contaminé par l'endosulfan par les perdrix n'est suivie de perturbations ni du rythme de la ponte, ni de la fertilité des œufs, ni de la mortalité embryonnaire, ni de la viabilité des jeunes éclos.

Lorsqu'ils administrent 40 ppm de DDE dans l'alimentation de canards, HEATH et coll. (9) observent une diminution de 13,5 % de l'indice des coquilles (rapport poids de la coquille sur longueur axiale de l'œuf) ainsi qu'une réduction de 34 % du nombre total des poussins obtenus à l'éclosion. Avec une nourriture renfermant 1,64 et 10 ppm de dieldrine, ces troubles ont aussi été observés chez les canards (12). Des expériences similaires

		Ponte (nombre d'oeufs)	Nombre d'oeufs incubés	Oeufs clairs (%)
TEMOIN				
	2ème semaine	44		
	3ème semaine	49		
	4ème semaine	52		
	Total	145	140	6,4
5 ppm				
	2ème semaine	47		
	3ème semaine	56		
	4ème semaine	45		
	Total	148	145	7,6
25 ppm				
	2ème semaine	41		
	3ème semaine	50		
	4ème semaine	44		
	Total	135	132	8,3
125 ppm				
	2ème semaine	43		
	3ème semaine	49		
	4ème semaine	49		
	Total	141	135	4,4

TABLEAU I. — Ponte chez la perdrix grise nourrie pendant 4 semaines avec un aliment contenant de l'endosulfan.

	Embryons morts (%)	Infirmes (%)	Eclosion (%)	Mortalité à 7 jours (%)
Témoin	9,0	4,5	86,5	1,3
5 ppm	4,5	3,4	92,5	1,2
25 ppm	12,2	2,7	85,1	3,2
125 ppm	6,5	2,2	90,9	3,0

TABLEAU II. — Développement de la ponte chez la perdrix grise nourrie pendant 4 semaines avec un aliment contenant de l'endosulfan.

	MALES	FEMELLES	EMBYRONS
Cytochrome P-450	315 ± 30	238 ± 42	-
EROD	26 ± 5	15 ± 2	64 ± 13
BROD	16,5 ± 4,0	8,1 ± 0,9	35 ± 2
PROD	1,2 ± 0,5	0,67 ± 0,08	6 ± 1
MCOD	4660 ± 760	3390 ± 370	4530 ± 900
ECOD	4070 ± 570	3070 ± 350	3530 ± 700
PCOD	100 ± 12	88 ± 4	183 ± 32
BCOD	72 ± 8	61 ± 2	126 ± 25
Cou 7 - OH	670 ± 50	520 ± 43	611 ± 150

TABLEAU III. — Activités des monooxygénases et teneurs en cytochromes P-450 des témoins mâles et femelles adultes et des embryons (moyenne ± SEM ; n = 5 individus). Les activités sont exprimées en pmoles/min/mg de protéines (adultes) ou pmoles/min/foie entier (embryons). La teneur en cytochrome P-450 est exprimée en pmole/mg de protéine.

conduites avec d'autres espèces ont montré les mêmes résultats avec les mêmes produits. Lorsqu'ils administrent 100 ppm de DDT par jour dans la ration de cailles japonaises pendant 45 jours, BITMAN et coll. (3) observent des œufs à coquille plus mince que les témoins. Lorsque la concentration de DDT dans la ration est inférieure à 30 ppm, les œufs sont normaux.

Une revue bibliographique des résultats contradictoires des travaux consacrés aux effets des organochlorés sur la reproduction chez les oiseaux montre que des perturbations n'apparaissent qu'après des concentrations élevées (supérieures à 100 ppm pour le DDT) adminisrées pendant une courte période (moins de 9 semaines) ou des concentrations plus faibles (2,5 à 25 ppm de DDT) administrées pendant un temps plus long (26 semaines au moins).

De même, l'étude de petites doses sur plusieurs générations a été proposée pour mieux évaluer ces effets sur la reproduction chez les oiseaux. Ainsi, dans un travail sur trois générations de cailles avec 15 ppm de DDT, CARNIO et Mc QUEEN (4) rapportent qu'aucun effet significatif n'est observé sur la première génération alors que dans la 2e et 3e génération, la fertilité est plus faible et la mortalité embryonnaire élevée (atteignant 23 %). De faibles concentrations de DDT sur plusieurs générations entraînent les mêmes effets que de fortes concentrations pendant un délai plus court. Ceci se rapproche de ce qui est observable naturellement.

L'endosulfan ne peut-il pas avoir le même comportement. Les données actuellement disponibles ne permettent pas de répondre avec certitude.

Toutefois, les propriétés physicochimiques différentes de cet insecticide par rapport aux autres organochlorés (DDT et dieldrine surtout) permettent peut-être d'écarter cette possibilité.

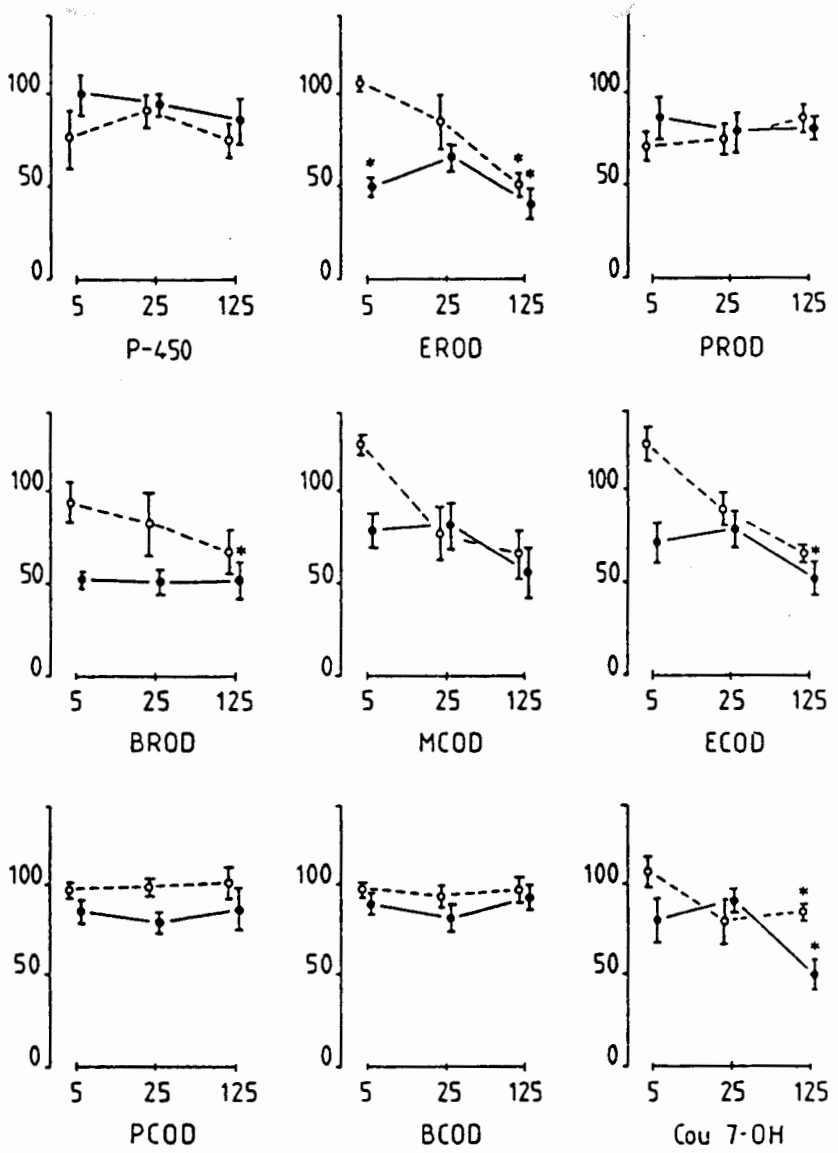

FIGURE 2. — Teneur en cytochrome P-450 et activités monooxygénases hépatiques chez les adultes de la perdrix grise (mâles : ● ; femelles : o) nourris pendant 4 semaines avec un aliment contenant de l'endosulfan (5,25 et 125 ppm). Les résultats sont exprimés en pourcentage des valeurs témoins ± SEM (n = 5). Les valeurs significativement différentes à $P < 0.05$ sont indiquées par un *.

En effet, l'endosulfan est un composé totalement et rapidement éliminé. Il n'est pas cumulatif comme le DDT ou la dieldrine. D'ailleurs, il est actuellement de plus en plus question de ne plus classer l'endosulfan parmi les vrais insecticides du groupe des organochlorés comme le DDT, l'aldrine, la dieldrine, l'endrine, l'heptachlore... Tous ces composés sont caractérisés par une structure où il n'existe que des éléments comme le carbone, l'hydrogène, le chlore et parfois l'oxygène. L'endosulfan pour sa part contient en outre du soufre dans un groupe sulfite fonctionnel. Ce groupe est facilement hydrolysé en milieu alcalin ou acide en donnant des composés non toxiques et biologiquement inertes (Figure n° 3). De par ce groupe, le composé se distingue nettement des autres insecticides organochlorés tant sur le plan des propriétés chimiques et des effets physiques que sur celui de son comportement dans l'environnement. Ceci est renforcé par le pouvoir inducteur apparemment nul de ce composé chez les oiseaux.

En effet, chez les oiseaux, des travaux ont suggéré que les troubles de la reproduction provoqués par les insecticides organochlorés et les PCBs s'accompagneraient d'une augmentation de la teneur en cytochrome P-450 et du métabolisme qui en dépend notamment un catabolisme exagéré des hormones stéroïdes.

Si l'effet inducteur des PCBs a été bien confirmé chez la perdrix (1), il n'a pas été constaté ici avec l'endosulfan. Ces résultats (avec l'endosulfan) contrastent cependant avec ceux obtenus par certains auteurs mais sur d'autres espèces animales (rongeurs) et avec d'autres activités (aminopyrine N-déméthylase.

aniline hydroxylase, tyronine aminotransférase (2)). Il faut souligne que même chez ces espèces, l'accroissement des activités est f. ble (de 1,5 à 2,5) alors qu'il atteint 33 (EROD) avec les PCBs chez les perdrix (1).

On sait que les résidus d'inducteurs comme les PCBs présents dans l'œuf, conséquence de l'administration à l'adulte, entraînent des augmentations significatives d'activité chez l'embryon de la caille à l'éclosion, mais un mois après la naissance, les activités normales sont restaurées (19). Avec l'endosulfan dans ce travail, dans la mesure où les modifications du métabolisme hépatique n'ont pas fait apparaître une induction chez les adultes, il ne serait pas surprenant de constater l'absence d'effet chez l'embryon.

Les activités constatées surtout chez les mâles seraient peut-être liées à une action toxique du produit.

L'absence d'effet inducteur associé à l'absence de perturbations des paramètres de la reproduction chez les oiseaux militent en faveur de la classification de cet insecticide dans un groupe

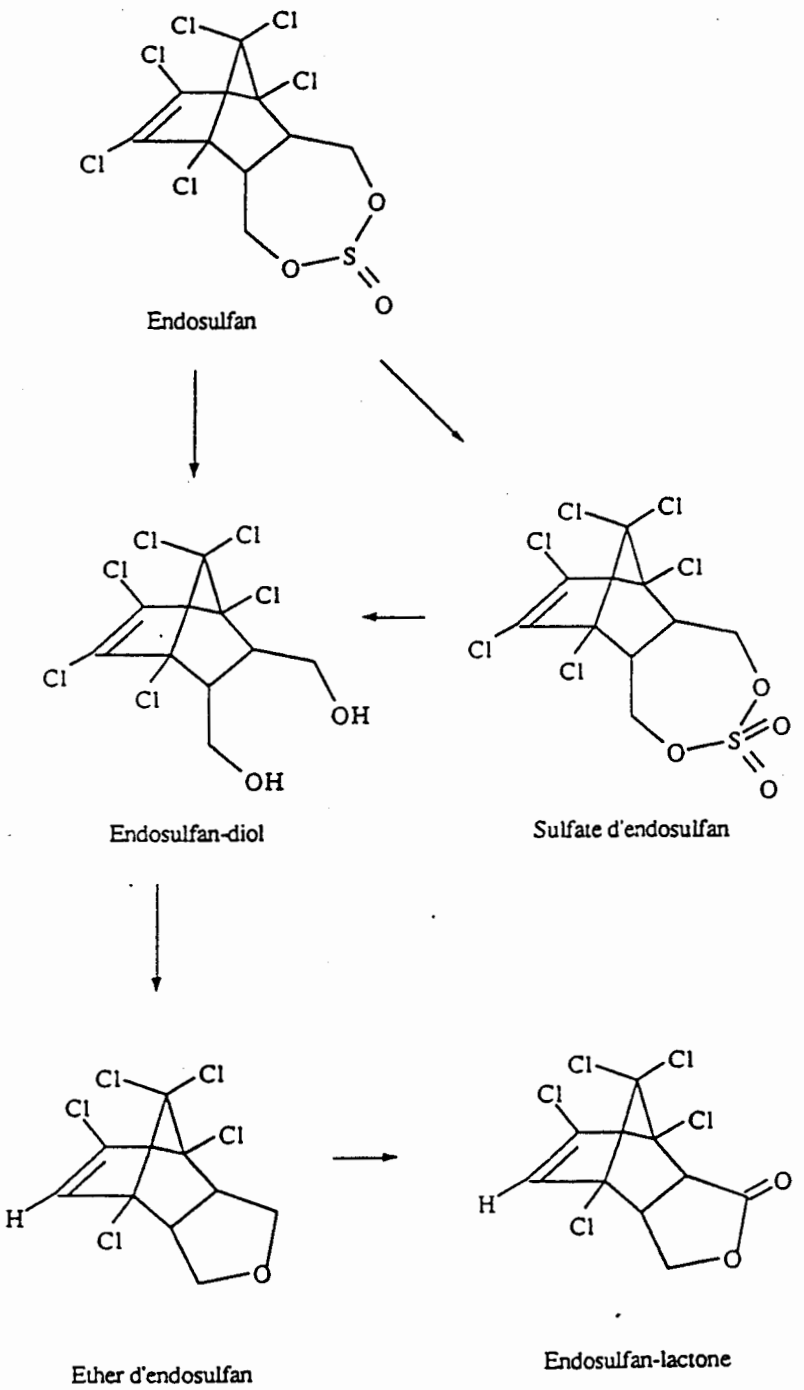

FIGURE 3. — Hydrolyse et oxydation de l'endosulfan.

st renforcé par
mposé chez les

ré que les trou-
ides organoch-
nentation de la
qui en dépend
es stéroïdes.

né chez la per-
n. Ces résul-
vec ceux obte-
animales (ron-
-déméthylase,

bien particulier : celui des dérivés de l'acide sulfureux comme le suggère HOECHST (10) pour matérialiser les différences avec les autres insecticides classiques du groupe des hydrocarbures organochlorés.

CONCLUSION

Les oiseaux « sauvages » comme les rapaces sont des éléments indispensables au maintien des équilibres naturels. D'autres comme les perdrix constituent des ressources alimentaires très appréciées dans de nombreux pays africains. Les problèmes posés par les composés organochlorés chez ce groupe de vertébrés demeurent encore préoccupants surtout dans le continent africain où les règles de l'acquisition, de la détention et de l'utilisation de ces produits ne sont jamais bien précisées.

Les résultats de ce travail ne montrent aucun effet de l'endosulfan sur le rythme de la ponte, la fertilité des œufs, la mortalité embryonnaire ou la viabilité des jeunes éclos. Parallèlement, aucun effet inducteur n'a été constaté ni sur les teneurs en cytochrome P-450, ni sur les activités monooxygénases hépatiques des perdrix.

Ces résultats sont importants et suggèrent un comportement différent de l'endosulfan par rapport aux insecticides organochlorés classiques.

REMERCIEMENTS

L'auteur remercie le Professeur G. LORGUE, le Docteur J.L. RIVIERE (Ecole Nationale Vétérinaire de Lyon) et M. SOYEZ (Centre Elevage de Verzé) qui, chacun en ce qui le concerne, ont facilité la réalisation pratique de ce travail.

BIBLIOGRAPHIE

1. — ABIOLA (F.), SOYEZ (M.), LORGUE (G.), BENOIT (E.) et RIVIERE (J.L.) : Effect of PCBs on plasma enzymes, testosterone level and hepatic xenobiotic metabolism in the grey partridge (*Perdix perdix*). *Bull. Env. Contamin. Toxicol.*, 1989, **43**, 473-480.
2. — AGARWAL (D.K.), SETH (P.K.) et GUPTA (P.K.) : Effect of endosulfan on drug metabolizing enzymes and lipid peroxidation in rat. *J. Environ. Sci. Health.*, 1978, **C13**, 49-62.
3. — BITMAN (J.), CECIL (H.C.), HARRIS (S.J.) et FRIES (G.F.) : DDT induces a decrease in eggshell calcium. *Nature*, 1969, **224**, 44-46.
4. — CARNIO (J.S.) et MCQUEEN (D.J.) : Adverse effects of 15 ppm of pp'-DDT on three generations of Japanese quail. *Can. J. Zool.*, 1973, **51**, 1307-1312.
5. — DIAMOND (J.M.) : Possible effects of unrestricted pesticides use on tropical birds. *Nature*. 1984, **310**, 452.
6. — GUERRAULT (P.) : Contribution à l'étude des effets des organochlorés chez les oiseaux. *Thèse Doct. Vét. Lyon*, 1975.
7. — GRUE (C.E.) : Pesticides and the decline of Guam's native birds. *Nature*, 1985, **316**, 301.
8. — HARTREE (E.F.) : Determination of protein : a modification of the Lowry method that gives a linear photometric response. *Anal. Biochem.*, 19[illegible] **48**, 422-427.
9. — HEATH (R.G.), SPANN (J.W.) et KREITZER (J.F.) : Marked DDE impairment of mallard reproduction in controlled with enzymes and their effects on mammals. *Drug Metab. Rev.*, 1974, **3**, 231-301.
10. — HOECHST (Editeur) : Thiodan* Information produit. Données actualisées sur ses propriétés et son comportement. Frankfurt am Main, 1990.
11. — JOHNSTON (G.), WALKER (CH.), DAWSON (A.) et FURNEL (L.) : Interactive effects of pesticides in the hybrid red-legged partridge. *Funct. Ecol.*, 1990, **4**, 309-314.
12. — LEHNER (P.N.) et EGBERT (A.) : Dieldrin and eggshell thickness in ducks. *Nature*, 1969, **224**, 1218-1219.
13. — MINEAU (P.) et PEAKALL (D.B.) : An evolution of avian impact assessment techniques following broad-scale forest insecticide sprays. *Environ. Toxicol. chem.*, 1987, **6**, 781-791.
14. — OMURA (T.) et SATO (R.) : The carbone monoxide binding pigment of liver microsome II. Solubilization, purification and properties. *J. Biol. Chem.*, 1964, **239**, 2379-2385.
15. — PEAKALL (D.B.) : Pesticide-induced enzyme breakdown of steroids in birds. Nature, 1967, **216**, 505-506.
16. — REICHEL (W.L.), SCHMELING (S.K.), CROMATIE (E.), KAISER (E.) et SWINEFORD (D.M.) : Pesticide, PCB and lead residues and necropsy data for bald eagles from 32 states. *Environ. Monitor. Assers.*, 1984, **4**, 395-403.
17. — RICHOU-BAC (L.) : Données nouvelles sur la toxicité des pesticides et des polluants organochlorés. *Bull. Acad. Vét.*, 1972, **45**, 14-18.
18. — RIFKIND (A.B.) et MUSCHIK (H.) : Benoxaprofen suppression of polychlorinated biphenyl toxicity without alteration of mixed-function oxidase function. *Nature*, 1983, **303**, 524-526.
19. — RIVIERE (J.L.), DELAVAURE (E.) et GROTTEAU (G.) : Effects of polychlorinated biphenyls on drug metabolism in Japanese quail and its progeny. *Toxicology*, 1978, **11**, 329-334.
20. — RIVIERE (J.L.) : Les monooxygénases hépatiques et duodénales de la caille japonaise : mise en évidence, induction et inhibition. *Thèse Doct. Etat Sciences Paris-Sud*, 1984.
21. — ULLRICH (V.), FROMMA et WEBER (P.) : Characterisation of cytochrome P-450 species in rat liver microsome I. Differences in the O-desalkylation of 7-ethoxycoumarine after pretreatment with phenobarbital and 3-methylcholanthrene. *Physiol. Chem.*, 1973, **354**, 514-520.
22. — WIEMER (S.N.), LAMONT (T.G.), BUNCK (C.M.), SINDELAR (C.R.), GRAMLICH (F.J.), FRASER (J.D.) et BYRD (M.A.) : Organochlorine pesticide, polychlobiphenyl and mercury residues in bald eagle eggs 1969-1979 and their relationships to shell thinning and reproduction. *Arch. Environ. Contam. Toxicol.*, 1984, **13**, 529-549.