



Projet de décision d'homologation

PRD2019-01

# Dinotéfurane et préparations commerciales connexes

*(also available in English)*

**Le 5 février 2019**

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

Publications  
Agence de réglementation de  
la lutte antiparasitaire  
Santé Canada  
2720, promenade Riverside  
I.A. 6607 D  
Ottawa (Ontario) K1A 0K9

Internet : [Canada.ca/les-pesticides](http://Canada.ca/les-pesticides)  
[hc.pmra.publications-arla.sc@canada.ca](mailto:hc.pmra.publications-arla.sc@canada.ca)  
Télécopieur : 613-736-3758  
Service de renseignements :  
1-800-267-6315 ou 613-736-3799  
[hc.pmra.info-arla.sc@canada.ca](mailto:hc.pmra.info-arla.sc@canada.ca)

ISSN : 1925-0894 (imprimée)  
1925-0908 (en ligne)

Numéro de catalogue : H113-9/2019-1F (publication imprimée)  
H113-9/2019-1F-PDF (version PDF)

**© Sa Majesté la Reine du chef du Canada, représentée par la ministre de Santé Canada, 2019**

Tous droits réservés. Il est interdit de reproduire ou de transmettre l'information (ou le contenu de la publication ou du produit), sous quelque forme ou par quelque moyen que ce soit, reproduction électronique ou mécanique, photocopie, enregistrement sur support magnétique ou autre, ou de la verser dans un système de recherche documentaire, sans l'autorisation écrite préalable du ministre de Travaux publics et Services gouvernementaux Canada, Ottawa (Ontario) K1A 0S5.

## Table des matières

Aperçu.....	1
Projet de décision d'homologation concernant le dinotéfurane .....	1
Fondements de la décision d'homologation de Santé Canada .....	1
Qu'est-ce que le dinotéfurane? .....	2
Considérations relatives à la santé.....	3
Considérations relatives à l'environnement .....	5
Considérations relatives à la valeur .....	6
Mesures de réduction des risques .....	7
Prochaines étapes.....	7
Autres renseignements.....	8
Évaluation scientifique.....	9
1.0 Le principe actif, ses propriétés et ses utilisations .....	9
1.1 Description du principe actif.....	9
1.2 Propriétés physico-chimiques du principe actif et des préparations commerciales .....	9
1.3 Mode d'emploi .....	14
1.4 Mode d'action .....	15
2.0 Méthodes d'analyse .....	15
2.1 Méthodes d'analyse du principe actif.....	15
2.2 Méthode d'analyse des préparations commerciales .....	15
2.3 Méthodes d'analyse des résidus .....	15
3.0 Effets sur la santé humaine et animale.....	15
3.1 Sommaire toxicologique .....	15
3.1.1 Rapports d'incidents touchant la santé humaine ou animale .....	22
3.1.2 Caractérisation des risques selon la <i>Loi sur les produits antiparasitaires</i> .....	23
3.2 Dose aiguë de référence .....	24
3.3 Dose journalière admissible .....	24
3.4 Évaluation des risques en milieu professionnel et résidentiel.....	24
3.4.1 Valeurs toxicologiques de référence.....	25
3.4.2 Exposition professionnelle et risques connexes.....	29
3.4.3 Évaluation de l'exposition en milieu résidentiel et des risques connexes .....	30
3.5 Évaluation de l'exposition aux résidus dans les aliments .....	37
4.0 Effets sur l'environnement.....	37
4.1 Rapports d'incidents liés à l'environnement.....	38
5.0 Valeur.....	38
6.0 Considérations relatives à la politique sur les produits antiparasitaires .....	40
6.1 Considérations relatives à la Politique de gestion des substances toxiques.....	40
6.2 Formulants et contaminants préoccupants pour la santé ou pour l'environnement .....	40
7.0 Résumé.....	41
7.1 Santé et sécurité humaines .....	41
7.2 Risques pour l'environnement .....	42
7.3 Valeur .....	42
8.0 Projet de décision d'homologation .....	43
Liste des abréviations.....	44
Annexe I Tableaux et figures.....	46

Tableau 1	Analyse des résidus .....	46
Tableau 2a	Profil de toxicité de l'insecticide sous pression Alpine de marque Prescription Treatment Brand, contenant du dinotéfurane .....	46
Tableau 2 b	Profil de toxicité de l'insecticide en poudre Alpine de marque Prescription Treatment, contenant du dinotéfurane.....	47
Tableau 2c	Profil de toxicité de l'appât-gel en réservoir Alpine de marque Prescription Treatment contre les blattes, contenant du dinotéfurane .....	48
Tableau 2d	Profil de toxicité des produits Vectra 3D, contenant de la perméthrine, du dinotéfurane et du pyriproxifène .....	49
Tableau 2e	Sécurité des animaux traités avec le produit Vectra 3D pour les chiens et les chiots de 7 semaines et plus, contenant de la perméthrine, du dinotéfurane et du pyriproxifène .....	50
Tableau 3	Profil de toxicité du dinotéfurane de qualité technique (MTI-446) .....	54
Tableau 4	Valeurs toxicologiques de référence utilisées dans l'évaluation des risques pour la santé humaine associés au dinotéfurane .....	65
Tableau 5	Évaluation de l'exposition par voie cutanée et par inhalation des personnes qui appliquent le produit, et des risques connexes .....	66
Tableau 6	Exposition cutanée au dinotéfurane présent sur les surfaces molles et les surfaces dures traitées <sup>1</sup> .....	66
Tableau 7	Exposition des enfants (1 < 2 ans) au dinotéfurane par contact main-bouche <sup>1</sup> ..	67
Tableau 8	Exposition des enfants (1 < 2 ans) au dinotéfurane par contact objet-bouche <sup>1</sup> ..	67
Références.....		68

## Aperçu

### Projet de décision d'homologation concernant le dinotéfurane

En vertu de la *Loi sur les produits antiparasitaires* et de ses règlements d'application, l'Agence de réglementation de la lutte antiparasitaire (ARLA) de Santé Canada propose l'homologation à des fins de vente et d'utilisation du dinotéfurane technique et des trois préparations commerciales connexes Vectra 3D pour les chiens pesant 25,1 à 43 kg, Vectra 3D pour les chiens et les chiots de plus de 7 semaines pesant 9,1 à 25 kg et Vectra 3D pour les chiens et les chiots de plus de 7 semaines pesant 4,6 à 9 kg, qui contiennent le principe actif de qualité technique dinotéfurane, pour repousser et tuer les tiques et certains insectes et acariens nuisibles sur les chiens et les chiots. En outre, l'ARLA propose l'homologation à des fins de vente et d'utilisation de trois autres préparations commerciales connexes, soit l'insecticide sous pression Alpine de marque Prescription Treatment, l'insecticide en poudre Alpine de marque Prescription Treatment et l'appât-gel en réservoir Alpine de marque Prescription Treatment contre les blattes, contenant le principe actif dinotéfurane, pour tuer divers ravageurs des structures présents à l'intérieur et sur la surface extérieure des structures commerciales, industrielles et résidentielles, ainsi que dans les véhicules de transport.

L'évaluation des renseignements scientifiques disponibles révèle que, dans les conditions d'utilisation approuvées, la valeur des produits antiparasitaires visés par le présent projet de décision ainsi que les risques pour la santé ou pour l'environnement qui y sont associés sont acceptables.

Le présent aperçu décrit les principaux points de l'évaluation, tandis que l'évaluation scientifique présente des renseignements techniques détaillés sur les évaluations des risques pour la santé humaine et pour l'environnement ainsi que sur la valeur du dinotéfurane, de Vectra 3D pour les chiens pesant 25,1 à 43 kg, Vectra 3D pour les chiens et les chiots de plus de 7 semaines pesant 9,1 à 25 kg et Vectra 3D pour les chiens et les chiots de plus de 7 semaines pesant 4,6 à 9 kg (les trois préparations commerciales ci-après appelées « produits Vectra 3D »), ainsi que de l'insecticide sous pression Alpine de marque Prescription Treatment, l'insecticide en poudre Alpine de marque Prescription Treatment et l'appât-gel en réservoir Alpine de marque Prescription Treatment contre les blattes (les trois préparations commerciales ci-après appelées « produits Alpine de marque Prescription Treatment »).

### Fondements de la décision d'homologation de Santé Canada

L'objectif premier de la *Loi sur les produits antiparasitaires* est de prévenir les risques inacceptables pour les personnes et l'environnement que présente l'utilisation des produits antiparasitaires. Les risques sanitaires ou environnementaux sont acceptables<sup>1</sup> s'il existe une certitude raisonnable qu'aucun dommage à la santé humaine, aux générations futures ou à l'environnement ne résultera de l'exposition au produit ou de l'utilisation de celui-ci, compte tenu des conditions d'homologation proposées. La Loi exige aussi que les produits aient une

---

<sup>1</sup> « Risques acceptables » tels que définis au paragraphe 2(2) de la *Loi sur les produits antiparasitaires*.

valeur<sup>2</sup> lorsqu'ils sont utilisés conformément au mode d'emploi figurant sur leur étiquette. Les conditions d'homologation peuvent comprendre l'ajout de mises en garde particulières sur l'étiquette d'un produit en vue de réduire davantage les risques.

Pour en arriver à une décision, l'ARLA applique des méthodes et des politiques modernes et rigoureuses d'évaluation des risques. Ces méthodes tiennent compte des caractéristiques uniques des sous-populations humaines qui sont sensibles (par exemple, les enfants) et des organismes présents dans l'environnement. Les méthodes et les politiques tiennent également compte de la nature des effets observés et de l'incertitude des prévisions concernant les répercussions de l'utilisation des pesticides. Pour obtenir de plus amples renseignements sur la façon dont Santé Canada réglemente les pesticides, sur le processus d'évaluation et sur les programmes de réduction des risques, veuillez consulter la section Pesticides du site Web de Santé Canada.

Avant de rendre une décision finale concernant l'homologation du dinotéfurane, des produits Vectra 3D et des produits Alpine de marque Prescription Treatment, l'ARLA de Santé Canada examinera tous les commentaires reçus du public en réponse au présent document de consultation<sup>3</sup>. Santé Canada publiera ensuite un document de décision d'homologation<sup>4</sup> portant sur le dinotéfurane et les préparations commerciales connexes, dans lequel il présentera sa décision, les raisons qui la justifient, un résumé des commentaires formulés au sujet du projet de décision d'homologation et sa réponse à ces commentaires.

Afin d'obtenir des précisions sur les renseignements exposés dans la section Aperçu, veuillez consulter la section Évaluation scientifique du présent document de consultation.

## **Qu'est-ce que le dinotéfurane?**

Le dinotéfurane est un insecticide qui tue les insectes par contact ou à la suite d'une ingestion. Il fait partie des principes actifs des préparations commerciales à usage domestique Vectra 3D, qui repoussent et tuent les tiques et certains insectes et acariens nuisibles sur les chiens et les chiots. C'est également le principe actif ou l'un des principes actifs des préparations commerciales Alpine de marque Prescription Treatment utilisées pour tuer différents ravageurs des structures présents à l'intérieur ou sur la surface extérieure des structures commerciales, industrielles et résidentielles, et à l'intérieur des véhicules de transport.

---

<sup>2</sup> « Valeur » telle que définie au paragraphe 2(1) de la *Loi sur les produits antiparasitaires* : « L'apport réel ou potentiel d'un produit dans la lutte antiparasitaire, compte tenu des conditions d'homologation proposées ou fixées, notamment en fonction : a) de son efficacité; b) des conséquences de son utilisation sur l'hôte du parasite sur lequel le produit est destiné à être utilisé; et c) des conséquences de son utilisation sur l'économie et la société de même que de ses avantages pour la santé, la sécurité et l'environnement. »

<sup>3</sup> « Énoncé de consultation », conformément au paragraphe 28(2) de la *Loi sur les produits antiparasitaires*.

<sup>4</sup> « Énoncé de décision », conformément au paragraphe 28(5) de la *Loi sur les produits antiparasitaires*.

## Considérations relatives à la santé

### Les utilisations approuvées du dinotéfurane peuvent-elles nuire à la santé humaine?

**Il est peu probable que les produits contenant du dinotéfurane nuisent à la santé humaine s'ils sont utilisés conformément au mode d'emploi figurant sur l'étiquette.**

Une personne peut être exposée aux produits contenant du dinotéfurane lors de la manipulation ou de l'application des préparations commerciales, ou par contact avec des surfaces ou des animaux traités. Au cours de l'évaluation des risques pour la santé, deux facteurs importants sont pris en considération : les doses n'ayant aucun effet sur la santé et les doses auxquelles les gens peuvent être exposés. Les doses utilisées pour évaluer les risques sont établies de façon à protéger les sous-populations humaines les plus sensibles (par exemple, les mères qui allaitent et les enfants). Ainsi, le sexe et le genre sont pris en considération dans l'évaluation des risques. Seules les utilisations entraînant une exposition à des doses bien inférieures à celles n'ayant eu aucun effet chez les animaux soumis aux essais sont considérées comme étant acceptables pour l'homologation.

Les études toxicologiques effectuées sur des animaux de laboratoire permettent de décrire les effets sur la santé qui pourraient découler de divers degrés d'exposition à une substance chimique donnée et de déterminer la dose à laquelle aucun effet n'est observé. Les effets constatés chez les animaux se produisent à des doses plus de 100 fois supérieures (et souvent davantage) aux doses auxquelles les humains sont normalement exposés lorsque les produits antiparasitaires sont utilisés conformément au mode d'emploi figurant sur leur étiquette.

Dans les essais sur des animaux de laboratoire, le principe actif de qualité technique dinotéfurane présentait une faible toxicité aiguë par voie orale, par voie cutanée et par inhalation. Le dinotéfurane était très peu irritant pour les yeux et la peau, et il n'a pas provoqué de réaction allergique cutanée.

Les produits Vectra 3D, destinés à une utilisation sur des chiens de différentes catégories de poids, présentaient une faible toxicité aiguë par les voies orale et cutanée. Ils étaient modérément irritants pour les yeux et faiblement irritants pour la peau, et ils n'ont pas provoqué de réaction allergique cutanée.

Les produits Alpine de marque Prescription Treatment présentaient une faible toxicité aiguë par voie orale, par voie cutanée et par inhalation. L'insecticide sous pression Alpine de marque Prescription Treatment et l'appât-gel en réservoir Alpine de marque Prescription Treatment contre les blattes étaient très peu irritants, voire non irritants pour les yeux. Toutefois, l'insecticide en poudre Alpine de marque Prescription Treatment était faiblement irritant pour les yeux, et en conséquence, le mot-indicateur et la mention de danger « ATTENTION – POISON » doivent figurer sur l'étiquette du produit. Les trois produits étaient très peu irritants, voire non irritants pour la peau, et aucun d'entre eux n'a provoqué de réaction allergique cutanée.

Les résultats des essais de toxicité à court et à long terme (toute la durée de vie) chez les animaux qui ont été fournis par le titulaire d'homologation ainsi que les renseignements tirés des

publications scientifiques ont été évalués pour établir la capacité du dinotéfurane à causer des effets neurotoxiques et immunotoxiques, une toxicité chronique, le cancer, des effets toxiques pour la reproduction et le développement, et divers autres effets. Les critères d'effet les plus sensibles pour l'évaluation des risques étaient des effets sur le système nerveux et sur le poids corporel. Aucun signe de sensibilité des jeunes n'a été relevé, et rien n'indique que le dinotéfurane ait causé des dommages au matériel génétique. Toutefois, à des doses très élevées, le dinotéfurane a causé des tumeurs thyroïdiennes bénignes chez le rat. L'évaluation des risques confère une protection contre ces effets et contre d'autres effets possibles en faisant en sorte que les doses auxquelles les humains sont susceptibles d'être exposés soient bien inférieures à la dose la plus faible ayant provoqué ces effets chez les animaux soumis aux essais.

### **Résidus dans l'eau et les aliments**

**Les risques alimentaires associés à la présence de dinotéfurane dans les aliments et l'eau ne sont pas préoccupants.**

Les préparations commerciales ne sont pas destinées à une utilisation sur les aliments. De plus, l'étiquette des produits Alpine de marque Prescription Treatment avise les utilisateurs de ne pas contaminer les aliments et l'eau avec ces préparations commerciales. Par conséquent, l'exposition par voie alimentaire au dinotéfurane découlant des utilisations proposées pour les préparations commerciales devrait être négligeable.

### **Risques en milieu résidentiel et autres milieux non professionnels**

**Les risques liés aux utilisations en milieu résidentiel ne sont pas préoccupants lorsque les produits Vectra 3D sont utilisés conformément au mode d'emploi figurant sur l'étiquette.**

Les adultes qui manipulent ces préparations commerciales peuvent être exposés au dinotéfurane par contact cutané direct. Les adultes, les adolescents et les enfants peuvent aussi être exposés aux résidus de dinotéfurane par contact cutané direct avec des animaux traités. En outre, les enfants peuvent ingérer des résidus en portant la main à la bouche après avoir touché un chien traité. L'exposition par inhalation a été jugée négligeable.

L'exposition en milieu résidentiel aux produits Vectra 3D (pendant et après l'application) ne devrait pas entraîner de risques inacceptables lorsque ces produits sont utilisés conformément au mode d'emploi. Aucune préoccupation n'a été soulevée pour les adultes, les adolescents et les enfants ayant eu un contact cutané direct avec un chien traité ni pour les enfants qui portent la main à la bouche après avoir touché un chien traité avec l'une des préparations commerciales.

En ce qui concerne l'exposition des non-utilisateurs, l'exposition est considérée comme prise en compte dans l'évaluation de l'exposition après traitement en milieu résidentiel. Par conséquent, les risques pour la santé des non-utilisateurs ne sont pas préoccupants.



**Les risques estimatifs associés à l'exposition en milieu résidentiel ne sont pas préoccupants pourvu que le mode d'emploi figurant sur l'étiquette des produits Alpine de marque Prescription Treatment soit respecté.**

L'exposition des personnes qui entreraient en contact avec des surfaces traitées à l'intérieur ou à l'extérieur ne devrait pas entraîner de risque préoccupant lorsque le dinotéfurane est utilisé conformément au mode d'emploi figurant sur l'étiquette.

### **Risques professionnels associés à la manipulation des produits Vectra 3D**

**Les produits Vectra 3D étant des produits à usage domestique, aucune évaluation quantitative des risques professionnels n'a été réalisée.**

Aucune évaluation des risques professionnels n'a été effectuée. Toutefois, les travailleurs commerciaux (par exemple, vétérinaire, employé de chenil, préposé au soin des animaux) peuvent porter un équipement de protection individuelle comprenant des gants et un sarrau ou un tablier de laboratoire lorsqu'ils appliquent le produit. L'application de produits pour animaux n'est qu'une tâche parmi de nombreuses autres effectuées par ces travailleurs. Il y a suffisamment d'éléments probants pour indiquer que l'exposition de ces personnes n'entraînera pas de risques préoccupants.

**Les risques professionnels ne sont pas préoccupants lorsque les produits Alpine de marque Prescription Treatment sont utilisés conformément au mode d'emploi qui figure sur leur étiquette, lequel comprend des mesures de protection.**

Les personnes qui chargent et appliquent les produits Alpine de marque Prescription Treatment peuvent être exposées directement au dinotéfurane par contact cutané ou par inhalation. Par conséquent, l'étiquette précisera que toute personne qui charge ou applique une préparation commerciale contenant du dinotéfurane doit porter un vêtement à manches longues, un pantalon long, des gants résistant aux substances chimiques, des chaussures et des chaussettes. Les personnes qui chargent ou appliquent l'insecticide en poudre Alpine de marque Prescription Treatment doivent également porter un respirateur.

### **Considérations relatives à l'environnement**

**Qu'arrive-t-il lorsque le dinotéfurane est introduit dans l'environnement?**

**Lorsque les produits Alpine de marque Prescription Treatment sont utilisés conformément au mode d'emploi figurant sur leur étiquette, le dinotéfurane ne devrait pas poser de risque préoccupant pour l'environnement.**

Il est proposé d'utiliser les produits Alpine de marque Prescription Treatment contenant du dinotéfurane dans les fissures et les crevasses, dans les cavités, en traitement localisé et en traitement périmétrique pour lutter contre les insectes volants et rampants à l'intérieur. Les autres utilisations proposées sont notamment le traitement localisé sur la surface extérieure des structures et le traitement direct des nids d'insectes piqueurs tels que les abeilles, les frelons et les guêpes (dont les polistes et les guêpes jaunes). Pour le traitement des nids d'insectes piqueurs

à l'extérieur, le dinotéfurane doit être appliqué directement dans les cavités (dans le sol et hors-sol) où sont situés les nids. Les rejets dans l'environnement devraient donc être minimes, et c'est pourquoi aucune évaluation quantitative des risques n'a été effectuée. Les produits Alpine de marque Prescription Treatment, qui contiennent du dinotéfurane, ne devraient pas poser de risques préoccupants pour l'environnement.

Il est à noter qu'aucune évaluation des risques environnementaux n'est nécessaire pour l'homologation des produits Vectra 3D à usage domestique. Ces produits à usage domestique sont proposés pour une application localisée sur les animaux de compagnie. Compte tenu de ce profil d'emploi, le dinotéfurane ne devrait pas entraîner d'exposition environnementale.

## **Considérations relatives à la valeur**

### **Quelle est la valeur des produits Vectra 3D?**

**Ce sont des produits à application localisée dans lesquels le dinotéfurane (4,95 %) est combiné à deux autres principes actifs, soit la perméthrine (36,08 %) et le pyriproxifène (0,44 %) pour lutter contre les puces, les tiques, la mouche piquante des étables, les moustiques, le mallophage du chien et la mite de corps sur les chiens et les chiots de plus de 7 semaines pesant 4,6 à 43 kg.**

Ces produits sont de nouveaux outils utilisés chez le chien pour lutter contre les organismes nuisibles indiqués sur l'étiquette. Ce sont les premiers produits antiparasitaires homologués pour une utilisation contre la mite de corps sur le chien, et ils ont une valeur acceptable.

### **Quelle est la valeur des produits suivants?**

**L'insecticide sous pression Alpine de marque Prescription Treatment (dinotéfurane à 0,5 %), l'insecticide en poudre Alpine de marque Prescription Treatment (dinotéfurane à 0,25 % et dioxyde de silicium présent sous forme de terre de diatomées à 77,4 %), et l'appât-gel en réservoir Alpine de marque Prescription Treatment contre les blattes (dinotéfurane à 0,5 %).**

**Ce sont des produits sous pression, en poudre et en gel, respectivement, qui sont homologués pour tuer divers ravageurs des structures (par exemple, les fourmis, la punaise de lits, les blattes, les organismes nuisibles dans les produits entreposés et les guêpes) à l'intérieur et sur la surface extérieure des structures et dans les véhicules de transport.**

Ces produits sont de nouveaux outils qui tuent les ravageurs des structures indiqués sur leur étiquette et ils ont une valeur acceptable. Certains de ces organismes nuisibles, tels que les blattes et la punaise de lits, ont des répercussions sur la santé et le bien-être des personnes. L'insecticide en poudre Alpine de marque Prescription Treatment élimine les nids d'insectes piqueurs et peut être utilisé dans les endroits où l'application par pulvérisation n'est pas possible, par exemple à proximité des raccords électriques.

## **Mesures de réduction des risques**

Les étiquettes des contenants de produits antiparasitaires homologués précisent le mode d'emploi de ces produits. On y trouve notamment des mesures de réduction des risques visant à protéger la santé humaine et l'environnement. Les utilisateurs sont tenus par la loi de s'y conformer.

Voici les principales mesures proposées qui devraient figurer sur l'étiquette du principe actif de qualité technique et des préparations commerciales pour réduire les risques potentiels relevés dans le cadre de l'évaluation.

### **Principales mesures de réduction des risques**

#### **Santé humaine**

Pour éviter tout contact direct avec le dinotéfurane, les non-utilisateurs et les résidents ne doivent pas être présents pendant le chargement ou l'application des produits Alpine de marque Prescription Treatment, et ne doivent pas pénétrer dans les zones traitées avant que les résidus aient séché ou que la poudre se soit déposée.

Les personnes qui chargent et appliquent les produits Alpine de marque Prescription Treatment peuvent être directement exposées au dinotéfurane par contact cutané ou par inhalation. Par conséquent, l'étiquette précisera que toute personne qui charge ou applique une préparation commerciale contenant du dinotéfurane doit porter un vêtement à manches longues, un pantalon long, des gants résistant aux substances chimiques, des chaussures et des chaussettes. Les personnes qui chargent ou appliquent l'insecticide en poudre Alpine de marque Prescription Treatment doivent également porter un respirateur.

#### **Environnement**

L'étiquette des produits Alpine de marque Prescription Treatment contenant du dinotéfurane doit porter des énoncés indiquant que leur utilisation à l'extérieur doit se limiter aux traitements localisés et aux traitements dans les fissures, crevasses et cavités, et que l'application directe de dinotéfurane dans l'eau est interdite.

### **Prochaines étapes**

Avant de rendre une décision finale concernant l'homologation du dinotéfurane, des produits Vectra 3D et des produits Alpine de marque Prescription Treatment, l'ARLA de Santé Canada examinera tous les commentaires reçus du public en réponse au présent document de consultation. Santé Canada acceptera les commentaires écrits au sujet du projet de décision pendant une période de 45 jours à compter de sa date de publication. Veuillez faire parvenir tout commentaire aux Publications, dont les coordonnées se trouvent sur la page de couverture. Santé Canada publiera ensuite un document de décision d'homologation dans lequel il présentera sa décision, les raisons qui la justifient, un résumé des commentaires formulés au sujet du projet de décision d'homologation et sa réponse à ces commentaires.

## **Autres renseignements**

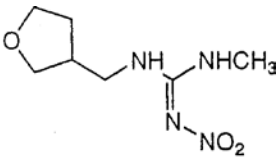
Une fois qu'il aura pris sa décision concernant l'homologation du dinotéfurane et des préparations commerciales connexes, Santé Canada publiera un document de décision d'homologation (reposant sur l'évaluation scientifique qui suit). En outre, les données des essais cités en référence seront mises à la disposition du public, sur demande, dans la salle de lecture de l'ARLA située à Ottawa.

# Évaluation scientifique

## Dinotéfurane, produits Vectra 3D et produits Alpine de marque Prescription Treatment

### 1.0 Le principe actif, ses propriétés et ses utilisations

#### 1.1 Description du principe actif

<b>Principe actif</b>	Dinotéfurane
<b>Fonction</b>	Insecticide
<b>Nom chimique</b>	
<b>1. Union internationale de chimie pure et appliquée (IUPAC)</b>	( <i>EZ</i> )-( <i>RS</i> )-1-méthyl -2-nitro-3-(tétrahydro -3-furylméthyl)guanidine
<b>2. Chemical Abstracts Service (CAS)</b>	<i>N</i> -methyl- <i>N'</i> -nitro- <i>N''</i> -[(tetrahydro -3-furanyl)methyl]guanidine
<b>Numéro CAS</b>	165252-70-0
<b>Formule moléculaire</b>	C <sub>7</sub> H <sub>14</sub> N <sub>4</sub> O <sub>3</sub>
<b>Masse moléculaire</b>	202,2
<b>Formule développée</b>	
<b>Pureté du principe actif</b>	99,6 %

#### 1.2 Propriétés physico-chimiques du principe actif et des préparations commerciales

##### Produit technique — Dinotéfurane technique

Propriété	Résultat
Couleur et état physique	Solide cristallin blanc
Odeur	Inodore
Point de fusion (intervalle)	107,5 °C
Point d'ébullition (ou intervalle)	Sans objet
Masse volumique à 20 °C	1,40 g/ml

Propriété	Résultat																				
Pression de vapeur à 30 °C	$< 1,7 \times 10^{-6}$ Pa																				
Constante de la loi de Henry	$8,63 \times 10^{-14}$ atm-m <sup>3</sup> /mol																				
Spectre d'absorption ultraviolet-visible	$\lambda_{\max} = 268$ nm, $\varepsilon = 12\,400$ M <sup>-1</sup> cm <sup>-1</sup> Aucune absorbance à $\lambda > 300$ nm																				
Solubilité dans l'eau à 20 °C	$39,83 \times 10^3$ mg/L (pH = 6,98)																				
Solubilité dans les solvants organiques à 20 °C	<table border="1"> <thead> <tr> <th>Solvant</th> <th>Solubilité (mg/L)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Hexane</td> <td>0,0090</td> </tr> <tr> <td>Heptane</td> <td>0,0105</td> </tr> <tr> <td>Xylène</td> <td>72</td> </tr> <tr> <td>Toluène</td> <td>149</td> </tr> <tr> <td>Dichlorométhane</td> <td><math>60,9 \times 10^3</math></td> </tr> <tr> <td>Acétone</td> <td><math>57,8 \times 10^3</math></td> </tr> <tr> <td>Méthanol</td> <td><math>57,2 \times 10^3</math></td> </tr> <tr> <td>Éthanol</td> <td><math>19,4 \times 10^3</math></td> </tr> <tr> <td>Acétate d'éthyle</td> <td>5 200</td> </tr> </tbody> </table>	Solvant	Solubilité (mg/L)	Hexane	0,0090	Heptane	0,0105	Xylène	72	Toluène	149	Dichlorométhane	$60,9 \times 10^3$	Acétone	$57,8 \times 10^3$	Méthanol	$57,2 \times 10^3$	Éthanol	$19,4 \times 10^3$	Acétate d'éthyle	5 200
Solvant	Solubilité (mg/L)																				
Hexane	0,0090																				
Heptane	0,0105																				
Xylène	72																				
Toluène	149																				
Dichlorométhane	$60,9 \times 10^3$																				
Acétone	$57,8 \times 10^3$																				
Méthanol	$57,2 \times 10^3$																				
Éthanol	$19,4 \times 10^3$																				
Acétate d'éthyle	5 200																				
Coefficient de partage <i>n</i> -octanol-eau ( $K_{oe}$ )	$\log K_{oe} = -0,549$ (25 °C)																				
Constante de dissociation ( $pK_a$ )	12,6																				
Stabilité (température, métaux)	Thermiquement stable; chimiquement stable lorsqu'il est exposé à de la poudre de fer ou d'aluminium, mais des changements physiques ont été observés lorsqu'il était exposé à des ions fer ou aluminium.																				

**Préparation commerciale — Vectra 3D pour les chiens et les chiots de plus de 7 semaines pesant 4,6 à 9 kg**

Propriété	Résultat
Couleur	Jaune ambré
Odeur	Odeur caractéristique des solvants
État physique	Liquide
Type de formulation	Solution
Teneur garantie	Dinotéfurane 4,95 % Perméthrine 36,08 % Pyriproxifène 0,44 %
Description du contenant	Tube en composite de polymères d'aluminium avec embout applicateur (1,6 ml/tube, 1 à 144 tubes/emballage).
Masse volumique à 20 °C	1,10 g/ml
pH en dispersion aqueuse à 1 %	5,8
Pouvoir oxydant ou réducteur	Le produit n'est pas un agent oxydant ou réducteur.

Propriété	Résultat
Stabilité à l'entreposage	Le produit est stable pendant un an lorsqu'il est entreposé dans des conditions ambiantes, dans un emballage en composite de polymères d'aluminium.
Caractéristiques de corrosion	Le produit ne corrode pas le matériau d'emballage.
Explosibilité	Le produit ne contient aucun composant inflammable ou explosif.

**Préparation commerciale — Vectra 3D pour les chiens et les chiots de plus de 7 semaines pesant 9,1 à 25 kg**

Propriété	Résultat
Couleur	Jaune ambré
Odeur	Odeur caractéristique des solvants
État physique	Liquide
Type de formulation	Solution
Teneur garantie	Dinotéfurane 4,95 % Perméthrine 36,08 % Pyriproxifène 0,44 %
Description du contenant	Tube en composite de polymères d'aluminium avec embout applicateur (3,6 ml/tube, 1 à 144 tubes/emballage).
Masse volumique à 20 °C	1,10 g/ml
pH en dispersion aqueuse à 1 %	5,8
Pouvoir oxydant ou réducteur	Le produit n'est pas un agent oxydant ou réducteur.
Stabilité à l'entreposage	Le produit est stable pendant 1 an lorsqu'il est entreposé dans des conditions ambiantes, dans un emballage en composite des polymères d'aluminium.
Caractéristiques de corrosion	Le produit ne corrode pas le matériau d'emballage.
Explosibilité	Le produit ne contient aucun composant inflammable ou explosif.

**Préparation commerciale — Vectra 3D pour les chiens pesant 25,1 à 43 kg**

Propriété	Résultat
Couleur	Jaune ambré
Odeur	Odeur caractéristique des solvants
État physique	Liquide
Type de formulation	Solution

Propriété	Résultat
Teneur garantie	Dinotéfurane 4,95 % Perméthrine 36,08 % Pyriproxifène 0,44 %
Description du contenant	Tube en composite de polymères d'aluminium avec embout applicateur (4,7 ml/tube, 1 à 144 tubes/emballage).
Masse volumique à 20 °C	1,10 g/ml
pH en dispersion aqueuse à 1 %	5,8
Pouvoir oxydant ou réducteur	Le produit n'est pas un agent oxydant ou réducteur.
Stabilité à l'entreposage	Le produit est stable pendant un an lorsqu'il est entreposé dans des conditions ambiantes, dans un emballage en composite des polymères d'aluminium.
Caractéristiques de corrosion	Le produit ne corrode pas le matériau d'emballage.
Explosibilité	Le produit ne contient aucun composant inflammable ou explosif.

**Préparation commerciale — Insecticide sous pression Alpine de marque Prescription Treatment**

Propriété	Résultat
Couleur	Incolore
Odeur	Odeur s'apparentant à celle de l'acétone
État physique	Liquide
Type de formulation	Produit sous pression
Teneur garantie	Dinotéfurane 0,5 %
Description du contenant	Contenant métallique avec un revêtement en étain, 517,54 g
Masse volumique	0,946 g/cm <sup>3</sup>
pH en dispersion aqueuse à 1 %	8,587 (23,2 °C)
Pouvoir oxydant ou réducteur	Le produit ne contient pas d'agent oxydant ou réducteur.
Stabilité à l'entreposage	Le produit est stable pendant un an lorsqu'il est entreposé à la température de la pièce (22 °C) dans un contenant similaire à celui de l'emballage commercial.
Caractéristiques de corrosion	Le produit ne corrode pas le matériau d'emballage.
Explosibilité	Explosif (produit sous pression)



**Préparation commerciale — Insecticide en poudre Alpine de marque Prescription Treatment**

<b>Propriété</b>	<b>Résultat</b>
Couleur	Blanc cassé
Odeur	Aucune odeur particulière
État physique	Solide
Type de formulation	Poudre
Teneur garantie	Dinotéfurane 0,25 % Dioxyde de silicium, présent sous forme de terre de diatomées, 77,4 %
Description du contenant	Bouteille et seau en plastique; 0,01 à 5 kg; 0,232 kg et 4,54 kg
Masse volumique	Masse volumique apparente : 0,182 g/cm <sup>3</sup> ; après tassement : 0,215 g/cm <sup>3</sup>
pH en dispersion aqueuse à 1 %	7,419 (22,5 °C)
Pouvoir oxydant ou réducteur	Le produit ne contient pas d'agent oxydant ou réducteur.
Stabilité à l'entreposage	Le produit est stable pendant un an lorsqu'il est entreposé à la température de la pièce dans un contenant Nalgene (en plastique).
Caractéristiques de corrosion	Le produit ne corrode pas le matériau d'emballage.
Explosibilité	Le produit ne contient aucun composant potentiellement explosif.

**Préparation commerciale — Appât-gel en réservoir Alpine de marque Prescription Treatment contre les blattes**

<b>Propriété</b>	<b>Résultat</b>
Couleur	Ocre foncé à brun
Odeur	Odeur s'apparentant à celle de la farine d'os
État physique	Gel (liquide)
Type de formulation	Pâte
Teneur garantie	Dinotéfurane 0,50 %
Description du contenant	Réservoir en plastique, 30 g
Masse volumique	1,17 g/cm <sup>3</sup>
pH en dispersion aqueuse à 1 %	6,76
Pouvoir oxydant ou réducteur	Le produit ne contient pas d'agent oxydant ou réducteur.
Stabilité à l'entreposage	Le produit est stable pendant un an lorsqu'il est entreposé à la température de la pièce (22 °C) dans un réservoir en plastique.
Caractéristiques de corrosion	Le produit ne corrode pas le matériau d'emballage.
Explosibilité	Le produit ne contient aucun composant explosif.

## **1.3 Mode d'emploi**

### **Produits Vectra 3D**

Les produits Vectra 3D sont des insecticides à usage domestique offerts sous forme de tubes contenant une dose unique qui est appliquée sur le dos des chiens. Chaque produit est présenté dans des tubes d'un volume précis qui dépend de la catégorie de poids des chiens à traiter, à savoir 1,6, 3,6 et 4,7 ml pour les chiens de 4,6 à 9,0 kg, 9,1 à 25,0 kg et 25,1 à 43,0 kg, respectivement. Les produits sont appliqués une fois par mois et sont utilisés contre les puces (tous les stades de vie), les tiques, la mouche piquante des étables, les moustiques, le mallophage du chien et la mite de corps. Pour des renseignements détaillés, veuillez consulter l'étiquette des produits.

### **Insecticide sous pression Alpine de marque Prescription Treatment**

L'insecticide sous pression Alpine de marque Prescription Treatment est un produit à usage commercial qui est appliqué à l'intérieur et sur la surface extérieure des bâtiments commerciaux, industriels et résidentiels, et à l'intérieur des véhicules de transport. Il tue les ravageurs des structures tels que les fourmis, la punaise de lits, la punaise de l'érable négondo, le tétranyque du trèfle et les blattes (germaniques et orientales). Il est appliqué dans les fissures et les crevasses, sur le périmètre intérieur, dans les cavités, ou en traitement localisé. Le produit peut être appliqué à nouveau après dix jours si le problème persiste. Pour obtenir des précisions à ce sujet, consultez l'étiquette des produits.

### **Insecticide en poudre Alpine de marque Prescription Treatment**

L'insecticide en poudre Alpine de marque Prescription Treatment est un produit à usage commercial qui tue une vaste gamme de ravageurs des structures tels que les fourmis, la punaise de lits, la punaise de l'érable, les blattes, les organismes nuisibles dans les produits entreposés et les guêpes. Il élimine également les nids d'abeilles, de frelons et de guêpes. Il est appliqué sur les surfaces intérieures et extérieures des structures commerciales, industrielles et résidentielles, et à l'intérieur des véhicules de transport. Il est appliqué dans les fissures et crevasses, en traitement localisé, le long des périmètres intérieurs ou dans les cavités à une dose d'application maximale de 10 g/m<sup>2</sup>. Le produit peut être appliqué à nouveau selon le besoin, si le problème persiste. Pour obtenir des précisions à ce sujet, consultez l'étiquette des produits.

### **Appât-gel en réservoir Alpine de marque Prescription Treatment contre les blattes**

L'appât-gel en réservoir Alpine de marque Prescription Treatment contre les blattes est un produit à usage commercial qui supprime les blattes germaniques et orientales. Il est destiné à un usage à l'intérieur des bâtiments commerciaux, industriels et résidentiels, ainsi que dans les véhicules de transport. Il est appliqué le long des périmètres intérieurs, en traitement localisé, dans les fissures et crevasses, et dans les cavités. La dose d'application varie de 1 à 12 g/10 m<sup>2</sup>, selon le degré d'infestation. L'application sous forme d'appâts ne doit pas être effectuée plus d'une fois par mois, à moins que l'appât ait été entièrement consommé, ou qu'il ne soit plus appétissant. Pour obtenir des précisions à ce sujet, consultez l'étiquette des produits.

## **1.4 Mode d'action**

Le dinotéfurane est un insecticide qui appartient au groupe de mode d'action 4A selon la classification de l'Insecticide Resistance Action Committee. Il agit sur le système nerveux des insectes comme agoniste des récepteurs de l'acétylcholine nicotinique. Les insectes qui ingèrent ou entrent en contact avec le dinotéfurane deviennent paralysés et meurent.

## **2.0 Méthodes d'analyse**

### **2.1 Méthodes d'analyse du principe actif**

Les méthodes fournies pour l'analyse du principe actif et des impuretés contenues dans le dinotéfurane technique ont été validées et elles sont jugées acceptables pour la détermination des doses.

### **2.2 Méthode d'analyse des préparations commerciales**

Les méthodes fournies pour l'analyse du principe actif dans les préparations commerciales ont été validées et elles sont jugées acceptables comme méthodes d'analyse aux fins de l'application de la loi.

### **2.3 Méthodes d'analyse des résidus**

Des méthodes de chromatographie en phase liquide à haute performance couplée à la spectrométrie de masse (CPLHP-MS), à la spectrométrie de masse en tandem (CPLHP-SM/SM) et à la détection UV (CPLHP-UV) ont été mises au point et proposées aux fins de la production de données et de l'application de la loi. Ces méthodes satisfont aux exigences en matière de sélectivité, d'exactitude et de précision à leur limite de quantification respective. Des taux de récupération acceptables (de 70 à 120 %) ont été obtenus dans des matrices d'origine environnementale. Pour une brève description des méthodes d'analyse des résidus, voir le tableau 1 de l'annexe I.

## **3.0 Effets sur la santé humaine et animale**

### **3.1 Sommaire toxicologique**

Le dinotéfurane, un néonicotinoïde appartenant à la sous-classe des nitroguanidines, agit en perturbant le fonctionnement des récepteurs de l'acétylcholine dans le système nerveux des insectes. Le dinotéfurane présente une affinité plus faible avec les récepteurs nicotiniques des vertébrés qu'avec ceux des insectes. L'ARLA a examiné en détail la base de données toxicologiques sur le dinotéfurane. Cette base de données est complète et contient toutes les études de toxicité actuellement exigées pour l'évaluation des risques. Ces études ont été réalisées conformément aux bonnes pratiques de laboratoire et aux protocoles d'essai actuellement reconnus à l'échelle internationale. La qualité scientifique des données est élevée, et la base de données est jugée adéquate pour caractériser la majorité des effets toxiques qui pourraient découler de l'exposition au dinotéfurane.

L'absorption, la distribution, la métabolisation et l'excrétion du dinotéfurane radiomarqué au  $^{14}\text{C}$  sur les parties guanidine et tétrahydrofurane (ratio des radiomarqueurs de 1:1) ont été examinées chez le rat après l'administration d'une dose faible unique ou répétée par voie orale (gavage), d'une dose unique élevée par voie orale (gavage) ou d'une dose faible unique par voie intraveineuse. De plus, des doses faibles uniques de dinotéfurane radiomarqué au  $^{14}\text{C}$  ont été administrées par voie orale (gavage) à des rates gestantes ou en lactation afin d'évaluer le transfert par passage transplacentaire et par le lait maternel, ainsi qu'à des rats âgés de 12 jours pour examiner les paramètres toxicocinétiques. Des doses répétées faibles et élevées de dinotéfurane radiomarqué au  $^{14}\text{C}$  ont aussi été administrées par gavage à des rates en lactation afin de mesurer les concentrations présentes dans le lait.

Le dinotéfurane était rapidement et presque entièrement absorbé, quel que soit le schéma posologique, et les concentrations plasmatiques maximales étaient atteintes deux heures après l'administration de la dose. L'élimination était également rapide après l'administration de doses faibles uniques ou répétées, mais légèrement plus lente après une dose unique élevée. Le dinotéfurane était principalement éliminé dans l'urine, et presque entièrement éliminé en 24 heures. La radioactivité dans les excréments était faible, et de faibles quantités de composé radiomarqué ont été récupérées dans la bile et dans l'air expiré. Le sexe, la dose et le schéma posologique n'avaient pas d'incidence notable sur la voie ou le taux d'élimination.

Le dinotéfurane radiomarqué était largement distribué dans tous les tissus. Dans les quatre heures suivant l'administration d'une dose faible unique, les concentrations les plus élevées étaient observées dans les reins, l'estomac, la vessie, le tractus gastro-intestinal, la prostate, les testicules et les os (femelles seulement). Les concentrations mesurées dans le cerveau étaient relativement faibles. Les concentrations diminuaient rapidement dans tous les tissus, et 168 heures après l'administration de la dose, elles étaient inférieures à la limite de détection dans la plupart des tissus. Les concentrations dans le plasma et les tissus étaient également faibles 168 heures après l'administration de doses faibles répétées ou de dose uniques élevées, et les concentrations les plus fortes étaient observées dans les glandes mammaires (femelles) et dans la peau. L'administration de doses répétées n'a pas fait augmenter les concentrations dans les tissus ni le temps de clairance. L'élimination de la radioactivité était similaire après l'administration de doses uniques et multiples, et après l'administration des doses faibles et élevées.

Le dinotéfurane non modifié était le principal composant observé dans l'urine, le plasma, le lait, la bile, les excréments et la plupart des tissus, peu importe la dose. Moins de 10 % de la dose administrée était métabolisée. Aucune différence apparente liée au schéma posologique, à la dose d'application ou au sexe n'a été relevée sur le plan de la métabolisation. Les principaux métabolites urinaires étaient le PHP (6-hydroxy-5-(2-hydroxyéthyl)-1-méthyl-1,3-diazinane -2-ylidène-*N*-nitroamine) et des isomères du PHP. Ces métabolites résultent d'une hydroxylation enzymatique sur le cycle tétrahydrofurane, après laquelle une oxydation, une réduction et une acétylation du PHP se sont produites pour former divers métabolites secondaires.

Lors de l'étude de passage transplacentaire dans laquelle du dinotéfurane a été administré par gavage à des rates gestantes au jour de gestation (JG) 18, la radioactivité était rapidement transférée du sang maternel aux fœtus et distribuée dans les tissus fœtaux. Dans tous les tissus fœtaux examinés sauf le cerveau, les concentrations maximales ont été relevées 0,5 heure après

l'administration de la dose aux mères. Les concentrations maximales dans le cerveau des fœtus ont été atteintes après 1,5 heure. Par la suite, la radioactivité a diminué rapidement pour atteindre de faibles concentrations dans tous les tissus 4 heures après l'administration de la dose. Des concentrations similaires de radioactivité ont été relevées dans le sang des mères et celui des fœtus, ce qui semble indiquer que l'équilibre était rapidement atteint et que la distribution était similaire dans les tissus fœtaux et les tissus maternels.

Chez des rats femelles ayant reçu du dinotéfurane par gavage au jour de lactation (JL) 12, le composé radiomarké était rapidement transféré du sang au lait maternel. Les concentrations maximales dans le plasma et dans le lait ont été relevées 0,5 heure après l'administration de la dose. Les concentrations dans le lait ont diminué rapidement pendant la période d'observation de 4 heures suivant l'administration de la dose. D'après la demi-vie dans le lait, les taux de radioactivité seraient inférieurs à la limite de détection 24 heures après l'administration de la dose. Les concentrations de dinotéfurane mesurées dans le lait étaient environ deux fois plus élevées que celles relevées dans le plasma, et elles diminuaient à la même vitesse que celles-ci. Dans l'étude à doses répétées portant sur le transfert du dinotéfurane dans le lait des mères en lactation, les concentrations de dinotéfurane relevées dans le plasma et le lait n'étaient que quatre fois plus élevées chez les animaux exposés à la dose élevée que chez ceux ayant reçu la dose faible, bien que la dose élevée fût dix fois plus forte que la dose faible. Cette observation pourrait indiquer une saturation.

Chez des rats nouveau-nés ayant reçu du dinotéfurane par gavage au jour postnatal (JPN) 12, l'absorption et l'élimination par voie urinaire se sont révélées plus lentes que chez les animaux adultes. La distribution dans les tissus et la métabolisation étaient similaires chez les nouveau-nés et les adultes.

Le dinotéfurane était faiblement toxique par voie orale chez le rat et la souris. Les signes cliniques de toxicité qui ont été observés après une exposition aiguë au dinotéfurane par voie orale sont notamment une hypoactivité, une démarche chancelante, des convulsions toniques, des tremblements et la mort. Trois jours suivant l'administration de la dose, les animaux survivants semblaient normaux. Le dinotéfurane présentait une faible toxicité aiguë par voie cutanée et par inhalation chez le rat. Il était minimalement irritant pour les yeux et la peau des lapins, et les résultats du test de maximisation chez le cobaye ont indiqué que ce n'était pas un sensibilisant cutané.

Les produits Alpine de marque Prescription Treatment présentaient une faible toxicité aiguë par voie orale, par voie cutanée et par inhalation chez le rat. L'insecticide sous pression Alpine de marque Prescription Treatment et l'appât-gel en réservoir Alpine de marque Prescription Treatment contre les blattes étaient très peu irritants, voire non irritants pour les yeux des lapins. Cependant, l'insecticide en poudre Alpine de marque Prescription Treatment était faiblement irritant pour les yeux des lapins. Les produits étaient très peu irritants, voire non irritants pour la peau des lapins, et ils ont donné un résultat négatif au test de sensibilisation cutanée réalisé chez le cobaye selon la méthode de Buehler. Les produits Vectra 3D, qui sont destinés à une utilisation sur les chiens de diverses catégories de poids, présentaient une faible toxicité aiguë par voie orale et cutanée chez le rat. Ils étaient modérément irritants pour les yeux et faiblement

irritants pour la peau chez le lapin, et n'étaient pas des sensibilisants cutanés chez le cobaye lors des essais par la méthode de Buehler.

Après l'administration de doses répétées de dinotéfurane chez des rats, des souris et des chiens, les effets les plus sensibles étaient une diminution du poids corporel et une diminution de la prise de poids corporel, qui étaient souvent aussi les premiers effets observés. La diminution du poids corporel se produisait plus tôt chez les animaux exposés aux doses élevées, souvent pendant la première semaine d'exposition, et était accompagnée d'une diminution de la consommation alimentaire et de l'efficacité alimentaire. Aux doses d'essai maximales utilisées chez les rongeurs, les concentrations de dinotéfurane dans les aliments approchaient ou dépassaient souvent la dose limite. Les pertes de poids corporel pourraient donc être en partie attribuables à une diminution de la palatabilité des aliments aux doses élevées. La palatabilité des aliments a également posé un problème dans l'étude de toxicité de 90 jours chez le chien; la dose maximale d'essai a dû être réduite à deux reprises pendant l'étude en raison d'une perte d'appétence. Toutefois, les diminutions de la consommation alimentaire observées globalement dans la base de données toxicologiques n'étaient pas suffisamment importantes pour expliquer les effets observés sur le poids corporel, puisqu'une altération de l'efficacité alimentaire a été relevée dans de nombreuses études.

Des effets sur les glandes surrénales ont également été recensés dans la base de données toxicologiques portant sur le dinotéfurane. Dans l'étude de toxicité par le régime alimentaire de 90 jours chez le rat, une vacuolisation du cortex surrénalien a été constatée chez les deux sexes à une dose qui dépassait la dose limite d'essai. Aucun effet nocif sur les glandes surrénales n'a été relevé à une dose similairement élevée lorsque la période d'exposition était augmentée à deux ans. Dans l'étude d'oncogénicité par le régime alimentaire chez la souris, une augmentation de l'incidence d'hypertrophie des cellules cortico-surrénales a été constatée chez les mâles lors du sacrifice au terme de l'essai.

Une diminution du poids du thymus a été relevée chez le rat et chez le chien après une exposition prolongée par le régime alimentaire. Toutefois, aucun signe histopathologique correspondant n'a été observé chez les rongeurs. Dans l'étude d'un an chez le chien, une incidence accrue de kystes ultimobranchiaux dans le thymus a été constatée chez les chiens mâles aux doses intermédiaires et élevées. Cette anomalie n'a pas été observée chez les femelles, ni chez l'un ou l'autre des sexes après 90 jours d'exposition par le régime alimentaire.

Plusieurs autres organes ou tissus étaient touchés chez le chien après une exposition répétée par le régime alimentaire. Dans l'étude de 90 jours, une diminution du poids de l'hypophyse a été observée chez les deux sexes aux doses intermédiaires et élevées, et des kystes de l'hypophyse ont été constatés chez les animaux exposés à la dose élevée. Une dégénérescence des cellules acineuses dans le pancréas et une hémorragie des ganglions lymphatiques mésentériques et mandibulaires ont également été constatées chez les deux sexes à la dose élevée. Une diminution du poids de la rate a été relevée chez les femelles ayant reçu la dose élevée. Aucun effet manifeste sur l'hypophyse, le pancréas ou les ganglions lymphatiques n'a été relevé dans l'étude d'un an chez le chien. Toutefois, les doses utilisées dans cette étude étaient largement plus faibles que celles de l'étude de 90 jours. Une augmentation des paramètres relatifs aux globules

rouges (GR) a été constatée chez les femelles après un an d'exposition par le régime alimentaire. Une diminution du poids des testicules a également été constatée chez les mâles.

Des effets évidents sur les reins et l'utérus ont été observés à la dose maximale d'essai chez les mâles et les femelles, respectivement, après une exposition à long terme par le régime alimentaire. Une incidence accrue d'infiltration lymphohistiocytaire, de minéralisation pelvienne et d'ulcération pelvienne a également été observée chez les mâles. Une augmentation du poids de l'utérus a été constatée chez les femelles.

Après une exposition de courte durée par voie cutanée jusqu'à la dose limite d'essai, aucun signe de toxicité générale, signe clinique de toxicité ou effet nocif touchant l'activité motrice ou la batterie d'observations fonctionnelles n'a été relevé. En ce qui concerne l'irritation cutanée, une augmentation de l'incidence d'acanthose/hyperkératose au point d'application ainsi que de la gravité de ces effets chez les femelles exposées à la dose élevée est la seule anomalie notée.

Les effets observés dans une étude de toxicité par inhalation de 28 jours chez le rat étaient similaires à ceux observés après une exposition répétée par le régime alimentaire, soit une diminution du poids corporel, de la prise de poids corporel et de la consommation alimentaire, chez les mâles exposés à la dose d'essai la plus faible. Un pelage dégarni et/ou une alopecie ont été constatés chez les deux sexes à la deuxième dose la plus forte. Une diminution du poids du thymus et une altération de la numération leucocytaire ont été constatées chez les mâles à la dose maximale d'essai.

Le dinotéfurane ne s'est pas révélé génotoxique lors d'une batterie de tests comprenant des tests de mutation inverse sur bactéries réalisés avec *Salmonella typhimurium* et *Escherichia coli*, des tests de dommages à l'ADN/réparation de l'ADN bactérien menés avec *Bacillus subtilis*, des tests d'aberrations chromosomiques et de mutation directe in vitro sur des cellules de mammifères, et un test des micronoyaux in vivo chez la souris.

Après une exposition à long terme chez le rat, une incidence accrue d'adénomes thyroïdiens à cellules C a été observée chez les mâles à une dose approchant la dose limite d'essai. Il n'y a pas eu d'augmentation correspondante de l'incidence de carcinomes thyroïdiens à cellules C. Compte tenu de la dose élevée à laquelle cet effet a été observé, l'ARLA juge que les critères d'effet retenus pour l'évaluation du risque d'effets autres que le cancer confèrent une protection contre ces effets. Le dinotéfurane n'a pas eu d'effet oncogénique chez la souris ni chez les rats femelles.

Dans une étude multigénérationnelle de toxicité pour la reproduction par le régime alimentaire chez le rat, des effets ont été observés à la dose maximale seulement. Une diminution du poids corporel, de la prise de poids corporel, de la consommation alimentaire et du poids de la rate a été observée chez la génération parentale. Une diminution du poids corporel, de la prise de poids corporel et du poids de la rate a été observée chez les petits des deux générations. En outre, une diminution de la force de préhension a été relevée chez les petits des deux sexes de la F<sub>1</sub>, et une diminution du poids absolu du thymus et du cerveau a été constatée chez les petits de la F<sub>2</sub>. Une toxicité pour la reproduction a été constatée chez les deux générations. Une incidence accrue de dégénérescence des tubes séminifères ainsi qu'une baisse de la motilité des spermatozoïdes,

comprenant un nombre accru de spermatozoïdes immobiles, ont été relevées chez les mâles de la F<sub>1</sub>. Des effets sur le développement des follicules ovariens, soit une diminution du nombre de follicules primordiaux et une augmentation correspondante du nombre de follicules antraux, ont été observés chez les femelles de la F<sub>1</sub>. Le nombre de corps jaunes était également accru chez ces animaux. Une diminution du poids relatif de l'utérus ainsi qu'une atrophie de l'utérus et une atrophie et/ou une dégénérescence vacuolaire de la muqueuse vaginale ont été observées chez la génération parentale.

Le développement des follicules ovariens n'a pas été évalué et l'appareil reproducteur n'a pas fait l'objet d'un examen histopathologique chez les animaux exposés aux doses les plus faibles, mais la dose la plus forte utilisée dans l'étude approchait la dose limite d'essai, et les valeurs toxicologiques de référence choisies pour l'évaluation des risques offrent une marge de sécurité adéquate pour ces effets. Aucun signe de sensibilité des jeunes n'a été relevé dans cette étude.

La toxicité pour le développement a été évaluée après l'exposition par gavage de rats et de lapins femelles en gestation. Dans l'étude menée avec des rats, un retard d'ossification des métatarsiens 2 à 5 a été observé chez les fœtus à la dose maximale d'essai. Une toxicité maternelle se manifestant par une diminution du poids corporel, de la consommation alimentaire et de la consommation d'eau a également été relevée à cette dose. Aucun effet nocif pour le développement n'a été observé chez les fœtus de lapin, malgré une toxicité maternelle évidente se manifestant par des signes cliniques (par exemple, hypoactivité, position couchée, hyperpnée, tremblements), une diminution du poids corporel et de la prise de poids corporel, et des effets touchant l'estomac et le foie. À une dose plus élevée dans l'étude de détermination des doses, les signes cliniques de toxicité étaient plus prononcés, et des avortements spontanés se sont produits après le JG 20. Aucun signe de sensibilité accrue des jeunes n'a été relevé dans l'étude chez le rat ni dans l'étude chez le lapin.

La capacité du dinotéfurane à produire des effets neurotoxiques a été évaluée chez le rat après une exposition aiguë par gavage et une exposition à court terme par le régime alimentaire, ainsi que dans une étude de neurotoxicité pour le développement par gavage. Le dinotéfurane a produit des effets indicateurs d'une neurotoxicité dans ces études. Une diminution du redressement et de l'activité motrice a été constatée chez les femelles le jour de l'administration de la dose dans l'étude de neurotoxicité aiguë. À la deuxième dose la plus élevée, une baisse de l'activité motrice a été observée chez les mâles et une diminution de la température corporelle a été observée chez les deux sexes. Des effets similaires ont été constatés après l'administration de doses répétées par le régime alimentaire, et la plus forte diminution de l'activité motrice a été observée lors de la semaine 2 de l'étude, chez les femelles exposées à la dose élevée. Les autres effets observés à cette dose comprenaient une diminution du poids corporel et de la température corporelle chez les deux sexes. À la dose inférieure suivante, l'activité motrice était plutôt augmentée et une fréquence accrue a été relevée lors de sous-séances ultérieures, ce qui pourrait indiquer une absence d'accoutumance. Dans l'étude de neurotoxicité pour le développement, une augmentation de l'activité motrice a été constatée à la dose élevée chez les petits femelles au JPN 21. À la dose intermédiaire, l'activité motrice était également accrue, mais les données variaient davantage. L'étendue de la plage des données à cette dose, si l'on tient compte de la tendance générale des réponses dans l'ensemble des groupes expérimentaux, semble indiquer que la dose intermédiaire dans cette étude représente un point de transition en ce qui concerne les



effets sur l'activité motrice. Pour ces raisons, les observations relevées à la dose intermédiaire ont été considérées comme étant équivoques. L'ARLA reconnaît qu'il peut s'agir d'une interprétation prudente. Aucun signe de toxicité maternelle n'a été observé à la dose intermédiaire; des signes de toxicité maternelle ont été relevés à la dose maximale seulement, et ils se limitaient à une diminution de la prise de poids corporel. L'activité motrice n'a pas été évaluée chez les mères dans l'étude de neurotoxicité pour le développement. Toutefois, elle a été évaluée dans l'étude de neurotoxicité à court terme.

Dans cette dernière, des femelles adultes présentaient une activité motrice accrue à une dose similaire à celle ayant produit des effets équivoques dans l'étude de neurotoxicité pour le développement. Par conséquent, il a été conclu que les effets relatifs à la neurotoxicité pour le développement n'indiquaient pas une sensibilité des jeunes.

Les études d'immunotoxicité de 28 jours chez la souris et chez le rat dans lesquelles du dinotéfurane était administré par le régime alimentaire n'ont révélé aucun signe de perturbation ou de dérèglement de la réponse immunitaire. Dans une étude d'immunotoxicité pour le développement non exigée, aucun effet nocif sur le plan immunologique n'a été observé en ce qui concerne la réponse des cellules formant des anticorps ou l'activité des lymphocytes tueurs naturels chez les petits exposés in utero, par le lait maternel, ou pendant cinq semaines après le sevrage. Une diminution du poids corporel a été observée chez les petits en l'absence de toxicité maternelle évidente, mais cet effet s'est produit à une dose qui dépassait légèrement la dose limite d'essai.

L'ARLA disposait de plusieurs études et examens évaluant la sécurité des produits pour les chiens et les chiots traités, dans lesquels une application topique de deux préparations d'essai représentatives des produits Vectra 3D était effectuée. Ces études étaient menées chez des chiots âgés de sept semaines (trois études au total) et chez des chiens adultes. Aucun effet nocif n'a été relevé chez les chiens adultes. Des effets sur l'apparence du pelage, tels que des poils emmêlés, hérissés, en touffes et d'aspect grasseux, ont été observés au point d'application chez tous les chiens adultes, y compris ceux du groupe témoin. Ces effets sur l'apparence du pelage ont également été observés dans les trois études menées avec des chiots. En outre, des tremblements, une ataxie, une léthargie et des excréments mous ont été constatés dans la première étude réalisée avec des chiots, après l'application d'une dose correspondant à cinq fois la dose d'application proposée. Dans la même étude, une ataxie a été relevée deux heures après l'administration de la dose chez un chiot ayant reçu la dose d'application proposée. Ces effets n'ont toutefois pas été observés lors des études subséquentes dans lesquelles des chiots ont reçu une dose équivalente ou inférieure du même produit ni lors d'une étude complémentaire en conditions naturelles réalisée par des vétérinaires avec les produits Vectra 3D. Dans cette étude en conditions naturelles, des chiens appartenant à des particuliers étaient examinés par un vétérinaire, puis traités à la maison par leur propriétaire avec le produit ou avec un produit topique de substitution homologué. Les propriétaires observaient ensuite leur animal afin de déceler tout effet nocif. Le vétérinaire effectuait un suivi téléphonique auprès du propriétaire aux jours 1 et 30, et consignait toute observation signalée. Le taux d'incidence des effets signalés était très faible, et était similaire à celui du traitement topique homologué. Ces effets se limitaient à une altération de l'activité, un comportement anormal et des excréments mous, ainsi qu'à de possibles signes

associés à l'un des autres principes actifs des produits Vectra 3D. Des observations relatives à l'aspect du pelage ont également été signalées.

Les résultats des études toxicologiques menées sur des animaux de laboratoire avec le dinotéfurane et les préparations commerciales connexes ainsi que les résultats des études sur la sécurité pour les animaux traités sont résumés aux tableaux 2 et 3 de l'annexe I. Les valeurs toxicologiques de référence utilisées dans l'évaluation des risques pour la santé humaine sont présentées au tableau 4 de l'annexe I.

### **3.1.1 Rapports d'incidents touchant la santé humaine ou animale**

Le dinotéfurane est un nouveau principe actif dont l'utilisation est en attente d'homologation au Canada. En date du 22 mai 2018, aucun incident touchant les humains et mettant en cause le dinotéfurane n'avait été fourni à l'ARLA. La base de données de l'ARLA comptait trois incidents survenus aux États-Unis qui mettaient en cause le dinotéfurane et dans lesquels des animaux de compagnie sont morts. Ces incidents se sont produits avec d'autres principes actifs [(Z)-tricos-9-ène, pralléthrine ou pyriproxifène], et les profils d'emploi n'étaient pas pertinents pour les préparations commerciales proposées.

Des préoccupations ont été soulevées antérieurement par l'ARLA à l'égard des produits à traitement localisé contre les puces et les tiques. L'ARLA a donc demandé au titulaire de fournir des données relatives aux incidents touchant des humains ou des animaux de compagnie, afin d'éclairer sa décision concernant l'homologation des produits Vectra 3D à traitement localisé destinés aux animaux de compagnie. Aux États-Unis, les produits Vectra 3D sont homologués depuis 2007.

L'évaluation faite par l'ARLA des données relatives aux incidents mettant en cause des produits Vectra 3D et touchant des humains a révélé que les effets nocifs étaient principalement de faible gravité et comprenaient des signes tels qu'une irritation cutanée ou de l'urticaire, qui se sont résorbés rapidement. L'Environmental Protection Agency (EPA) des États-Unis a examiné les données relatives aux incidents touchant des humains qui ont été associés à toutes les utilisations homologuées du dinotéfurane, et a conclu qu'il n'y avait pas matière à préoccupation, compte tenu de la faible gravité des incidents recensés.

Les données américaines relatives aux incidents impliquant des animaux et mettant en cause les produits Vectra 3D touchaient des chats et des chiens. Les incidents touchant des chats étaient liés à un mauvais usage du produit. Par conséquent, les produits Vectra 3D devront faire l'objet de mesures de réduction des risques, telles qu'elles sont énoncées dans la Directive d'homologation DIR2010-02, *Améliorations apportées à l'étiquette des pesticides antipuces et antitiques destinés à un traitement localisé sur les animaux de compagnie*, afin d'empêcher que les produits à traitement localisé contenant de la perméthrine qui sont destinés aux chiens ne soient utilisés sur des chats. Les incidents touchant des chiens sont généralement survenus après que le produit ait été utilisé selon le mode d'emploi. Les signes relevés chez les chiens étaient principalement mineurs et comprenaient un inconfort, une irritation cutanée, un manque d'appétit ou de la léthargie. Dans quelques cas, des signes graves tels que des troubles de la démarche ou des convulsions ont été signalés. Les cas de mortalité étaient très rares. Les

incidents touchaient plus souvent des petits chiens que des chiens de grande taille. Par conséquent, une mise en garde indiquant que les animaux plus petits sont plus susceptibles de subir des effets nocifs et que les propriétaires doivent observer leur animal attentivement figurera sur l'étiquette des produits Vectra 3D, conformément au document DIR2010-02.

Les effets signalés dans les rapports d'incident touchant les chiens et mettant en cause les produits Vectra 3D concordaient avec les effets observés avec d'autres produits à traitement localisé. L'examen des données sur les incidents survenus aux États-Unis ayant révélé que les chiens pouvaient subir des effets néfastes après avoir été traités avec les produits Vectra 3D, il est proposé d'ajouter à l'étiquette des produits une liste des effets indésirables possibles. Cette mesure relative à l'étiquetage est similaire à celle utilisée par l'EPA pour tous les produits à traitement spécialisé.

### **3.1.2 Caractérisation des risques selon la *Loi sur les produits antiparasitaires***

Pour l'évaluation des risques liés aux résidus pouvant être présents dans les aliments ou provenir de produits utilisés à l'intérieur ou aux alentours des habitations ou des écoles, la *Loi sur les produits antiparasitaires* (LPA) prescrit l'application d'un facteur additionnel de 10 aux effets de seuil afin de tenir compte du degré d'exhaustivité des données relatives à l'exposition et à la toxicité chez les nourrissons et les enfants ainsi que de la toxicité possible en période prénatale et postnatale. Un facteur différent peut convenir s'il s'appuie sur des données scientifiques fiables.

En ce qui concerne l'exhaustivité de la base de données toxicologiques concernant les nourrissons et les enfants, l'ARLA disposait des études exigées habituellement, soit des études de toxicité pour le développement chez le rat et le lapin et une étude de toxicité pour la reproduction sur plusieurs générations chez le rat. En outre, une étude de neurotoxicité pour le développement, une étude non exigée d'immunotoxicité pour le développement et une étude sur le transfert par le lait maternel, toutes menées avec des rats, étaient disponibles pour le dinotéfurane.

En ce qui concerne la toxicité prénatale et postnatale, des études toxicocinétiques chez des rats femelles gestantes et en lactation ont révélé que le dinotéfurane était transféré par voie placentaire et par le lait après une administration par gavage. Des rats nouveau-nés ayant reçu du dinotéfurane par gavage au JPN 12 présentaient une absorption et une élimination par voie urinaire plus lentes, mais une distribution et une métabolisation similaires, par rapport aux rats adultes. Les études de toxicité pour la reproduction et le développement prénatal n'ont révélé aucun signe d'une sensibilité accrue des fœtus ou des petits par rapport aux parents. Aucun effet nocif sur le développement n'a été observé chez les fœtus de lapins, malgré une toxicité maternelle évidente se manifestant notamment par des signes cliniques et des effets sur le poids corporel. Un retard d'ossification a été observé chez les fœtus de rats en présence d'une toxicité maternelle caractérisée par des effets sur le poids corporel et la consommation alimentaire. Dans l'étude d'immunotoxicité pour le développement, les effets sur les petits se limitaient à une diminution du poids corporel à une dose dépassant légèrement la dose limite d'essai. Dans l'étude de toxicité pour la reproduction chez le rat, des effets sur les spermatozoïdes et les testicules, une altération de la numération des follicules ovariens, des effets utérins et vaginaux, une diminution de la force de préhension ainsi qu'une diminution du poids de la rate, du thymus

et du cerveau ont été relevés chez les petits à la dose maximale, en présence de toxicité maternelle (diminution du poids corporel et de la prise de poids corporel). Dans l'étude de neurotoxicité pour le développement, une augmentation équivoque de l'activité motrice a été constatée chez les petits femelles au JPN 21, à une dose n'ayant pas causé de toxicité manifeste chez les mères. Il est convenu que l'interprétation des données sur l'activité motrice chez les petits à cette dose peut être prudente. L'activité motrice n'a pas été évaluée chez les mères, mais les femelles adultes ont présenté une augmentation de l'activité motrice à une dose similaire dans l'étude de neurotoxicité à court terme. Pour cette raison, il a été conclu qu'il ne semblait pas y avoir de signes de sensibilité des jeunes dans l'étude de neurotoxicité pour le développement.

Dans l'ensemble, aucun signe d'une sensibilité des jeunes n'a été relevé dans la base de données concernant le dinotéfurane, et les valeurs toxicologiques de référence choisies offrent une marge suffisante pour les effets mentionnés précédemment. Le facteur prescrit par la LPA a donc été réduit à 1.

### **3.2 Dose aiguë de référence**

Il n'est pas nécessaire d'établir une dose aiguë de référence, car les produits ne seront pas utilisés sur des denrées destinées à la consommation humaine et aucune contamination des sources d'eau potable n'est à prévoir.

### **3.3 Dose journalière admissible**

Il n'est pas nécessaire d'établir une dose journalière admissible, car les produits ne seront pas utilisés sur des denrées destinées à la consommation humaine et aucune contamination des sources d'eau potable n'est à prévoir.

### **3.4 Évaluation des risques en milieu professionnel et résidentiel**

Les puces, les tiques, les moustiques, les acariens, les poux et les mouches sont présents de façon saisonnière dans la plupart des régions du Canada. Les produits à usage domestique utilisés en traitement localisé qui sont proposés devraient être utilisés mensuellement. Toutefois, il est peu probable qu'il y ait une forte pression de ces organismes nuisibles tout au long de l'année. Des infestations à long terme qui se prolongeraient toute l'année seraient préoccupantes et indiqueraient que des mesures de réduction des risques plus rigoureuses sont nécessaires.

L'exposition cutanée des particuliers qui appliquent les produits Vectra 3D est de courte durée (1 à 30 jours par année) et le contact cutané avec des chiens traités après l'application est considéré comme étant d'une durée intermédiaire (1 à 6 mois). L'exposition fortuite des enfants (1 < 2 ans) par contact main-bouche est considérée comme étant de courte durée. L'exposition par inhalation est jugée négligeable.

L'exposition professionnelle au dinotéfurane est d'une durée intermédiaire et se produit essentiellement par voie cutanée et par inhalation pendant le chargement et l'application des produits Alpine de marque Prescription Treatment.

En ce qui concerne les personnes qui retournent dans les zones traitées, l'exposition devrait se produire par voie cutanée chez les adultes (16 ans et plus) et par voie cutanée et de façon fortuite par voie orale chez les enfants (1 < 2 ans). Les enfants de 2 à < 16 ans ne font pas l'objet d'une évaluation distincte, car leur exposition devrait être inférieure à celle des enfants de 1 à < 2 ans. Il est attendu que les enfants (1 à < 2 ans) soient davantage exposés parce qu'ils présentent une voie d'exposition supplémentaire (orale fortuite) et que le rapport entre leur surface corporelle (cm<sup>2</sup>) et leur poids corporel (kg) est plus grand. De plus, la durée d'exposition des occupants d'un immeuble traité devrait être de courte durée pour tous les organismes nuisibles, et de longue durée pour la punaise de lits.

### **3.4.1 Valeurs toxicologiques de référence**

#### **Exposition cutanée (toutes les durées)**

L'étude d'un an par le régime alimentaire chez le chien avec une dose sans effet nocif observé (DSENO) de 20 mg/kg p.c./jour a été sélectionnée pour l'évaluation des risques liés à une exposition cutanée, pour toutes les durées. À la dose minimale entraînant un effet nocif observé (DMENO) de 108 mg/kg p.c./jour, une diminution du poids du thymus a été constatée chez les deux sexes, et une diminution du poids corporel et de la prise de poids corporel ainsi que des changements dans les paramètres relatifs aux globules rouges ont été observés chez les femelles. Une étude de toxicité par voie cutanée de 28 jours chez le rat était disponible, mais cette étude n'a pas été retenue pour l'évaluation des risques liés à une exposition cutanée. Si l'on tient compte des critères d'effet préoccupants relevés dans la base de données toxicologiques et des estimations de l'absorption cutanée, l'étude de toxicité par voie cutanée n'offrait pas une marge suffisante pour les effets sur la reproduction relevés chez les petits de rats (effets sur les testicules, altération de la numération des follicules ovariens, effets utérins et vaginaux), pour lesquels les doses plus faibles n'ont pas fait l'objet d'une évaluation. En ce qui concerne les scénarios d'exposition en milieu professionnel et résidentiel, la marge d'exposition (ME) cible est de 100. Des facteurs de 10 pour l'extrapolation interspécifique et de 10 pour la variabilité intraspécifique ont été appliqués. Pour les scénarios d'exposition résidentielle, le facteur prévu par la LPA a été ramené à 1, comme indiqué à la section « Caractérisation des risques selon la *Loi sur les produits antiparasitaires* ».

#### **Exposition par inhalation (durée intermédiaire à longue)**

Pour l'évaluation des risques associés à une exposition d'une durée intermédiaire à longue, la DSENO de 20 mg/kg p.c./jour de l'étude de toxicité par le régime alimentaire d'un an chez le chien a été sélectionnée. À la DMENO de 108 mg/kg p.c./jour, une diminution du poids du thymus a été observée chez les deux sexes, et une diminution du poids corporel et de la prise de poids corporel ainsi que des changements dans les paramètres relatifs aux globules rouges ont été observés chez les femelles. L'étude de toxicité par inhalation de 28 jours chez le rat n'a pas été choisie, sa durée n'étant pas jugée pertinente en raison des signes relevés dans la base de données toxicologiques du dinotéfurane qui indiquaient que la toxicité augmentait avec la durée d'exposition. La ME pour ces scénarios est de 100, et comporte des facteurs d'incertitude de 10 pour l'extrapolation interspécifique et de 10 pour la variabilité intraspécifique. Pour les scénarios

d'exposition résidentielle, le facteur prévu par la LPA a été ramené à 1, comme indiqué à la section « Caractérisation des risques selon la *Loi sur les produits antiparasitaires* ».

### **Exposition fortuite par voie orale non alimentaire**

L'étude de toxicité pour le développement par gavage chez le lapin a été choisie pour l'évaluation des risques associés à une exposition fortuite par voie orale non alimentaire. Un point de départ de 125 mg/kg p.c./jour a été sélectionné d'après les signes cliniques de toxicité (hypoactivité, tremblements) observés après l'administration d'une dose unique de 300 mg/kg p.c./jour, soit la dose immédiatement supérieure.

Les facteurs d'incertitude habituels de 10 pour l'extrapolation interspécifique et de 10 pour la variabilité intraspécifique ont été appliqués, ce qui donne une ME cible de 100. Comme il est indiqué à la section « Caractérisation des risques selon la *Loi sur les produits antiparasitaires* », le facteur prescrit par la LPA a été réduit à 1.

Les études de 90 jours et d'un an par le régime alimentaire chez le chien ont été choisies et considérées comme étant cocritiques pour l'évaluation des risques associés à une exposition fortuite d'une durée courte à intermédiaire par voie orale. La DSENO de 22 mg/kg p.c./jour tirée de l'étude d'un an chez le chien a été choisie d'après la diminution du poids corporel observée chez les femelles exposées à 58 mg/kg p.c./jour dans l'étude de 90 jours et à 108 mg/kg p.c./jour dans l'étude d'un an. Dans l'étude de 90 jours chez le chien, 58 mg/kg p.c./jour représentait la dose d'essai la plus faible. Les facteurs d'incertitude habituels de 10 pour l'extrapolation interspécifique et de 10 pour la variabilité intraspécifique ont été appliqués, ce qui donne une ME cible de 100. Comme il est indiqué à la section « Caractérisation des risques selon la *Loi sur les produits antiparasitaires* », le facteur prescrit par la LPA a été réduit à 1.

### **Évaluation du risque de cancer**

Une augmentation de l'incidence d'adénomes thyroïdiens à cellules C a été relevée chez les rats mâles à une dose approchant la dose limite d'essai, sans augmentation correspondante de l'incidence de carcinomes. Les valeurs toxicologiques de référence sélectionnées pour l'évaluation des risques autres que le risque de cancer associés à une exposition répétée procurent une marge de 500 par rapport à la DSENO pour les adénomes thyroïdiens à cellules C chez les rats mâles, et offrent ainsi une protection contre ces effets.

### **Évaluation du risque global**

Aux fins de l'évaluation du risque global à court terme pour la population générale (y compris les femmes enceintes, les nourrissons et les enfants), le critère d'effet commun à l'exposition par voie orale et par inhalation qui a été retenu était la diminution du poids corporel et de la prise de poids corporel. En ce qui concerne l'exposition orale, la DSENO de 22 mg/kg p.c./jour pour les femelles tirée de l'étude de toxicité par le régime alimentaire sur un an chez le chien a été choisie d'après la diminution du poids corporel et de la prise de poids corporel chez les femelles à la dose de 108 mg/kg p.c./jour. Pour l'exposition par inhalation, la concentration minimale entraînant un effet nocif observé (CMENO) de 0,22 mg/L (approximativement 60 mg/kg p.c./jour) provenant de l'étude de toxicité par inhalation de 28 jours chez le rat a été choisie

d'après la diminution du poids corporel et de la prise de poids corporel chez les mâles à cette dose. Comme aucun effet sur le poids corporel n'a été relevé à la dose limite d'essai dans l'étude de toxicité par voie cutanée de 28 jours chez le rat, il n'a pas été nécessaire d'inclure la voie cutanée dans l'évaluation du risque global. Une ME cible de 100 a été établie pour la voie orale, sur la base des facteurs d'incertitude habituels de 10 pour l'extrapolation interspécifique et de 10 pour la variabilité intraspécifique.

Pour les scénarios d'exposition par inhalation, la ME cible était de 300, ce qui comprend les facteurs d'incertitude usuels de 10 pour l'extrapolation interspécifique et de 10 pour la variabilité intraspécifique, ainsi qu'un facteur d'incertitude supplémentaire de 3 pour tenir compte de l'absence de concentration sans effet nocif observé dans l'étude de toxicité par inhalation de 28 jours. Pour les scénarios d'exposition résidentielle, le facteur prévu par la LPA a été ramené à 1, comme indiqué à la section « Caractérisation des risques selon la *Loi sur les produits antiparasitaires* ».

Aux fins de l'évaluation du risque global à moyen et long terme pour la population générale (y compris les femmes enceintes, les nourrissons et les enfants), le critère d'effet commun à toutes les voies d'exposition qui a été sélectionné était la diminution du poids corporel et de la prise de poids corporel. La DSENO de 22 mg/kg p.c./jour provenant de l'étude de toxicité par le régime alimentaire sur un an chez le chien a été retenue d'après la diminution du poids corporel et de la prise de poids corporel chez les femelles à la dose de 108 mg/kg p.c./jour. Cette étude a été choisie pour l'exposition cutanée et pour l'inhalation parce que les études à doses répétées par voie orale indiquaient que la toxicité augmentait avec la durée d'exposition, et que les études de toxicité par voie cutanée et par inhalation étaient toutes de courte durée. Pour toutes les voies d'exposition, une ME cible de 100 a été sélectionnée, et comporte des facteurs d'incertitude de 10 pour l'extrapolation interspécifique et de 10 pour la variabilité intraspécifique. Pour les scénarios d'exposition résidentielle, le facteur prévu par la LPA a été ramené à 1, comme indiqué à la section « Caractérisation des risques selon la *Loi sur les produits antiparasitaires* ».

## **Évaluation cumulative**

La *Loi sur les produits antiparasitaires* exige de l'ARLA qu'elle tienne compte des effets cumulatifs des pesticides qui présentent un mécanisme commun de toxicité. Le dinotéfurane appartient à un groupe d'insecticides connu sous le nom de néonicotinoïdes. D'autres substances chimiques de ce groupe font actuellement l'objet d'une réévaluation. Lorsque la réévaluation des diverses substances chimiques faisant partie de ce groupe sera terminée, l'ARLA déterminera si une évaluation cumulative des risques pour la santé est nécessaire, et dans l'affirmative, cette évaluation portera sur toutes les substances chimiques pertinentes appartenant au groupe présentant un mécanisme commun.

### **3.4.1.1 Absorption cutanée**

Une étude in vivo d'absorption cutanée chez le rat a été présentée pour appuyer l'homologation des produits Vectra 3D. Soixante-douze rats Sprague Dawley mâles ont reçu des doses (4 rats par traitement) de 3,2, 30 et 302 µg/cm<sup>2</sup> de dinotéfurane dans de l'eau Milli-Q, appliquées sur une zone de 10 cm<sup>2</sup> située sur le dos, puis observés pendant une période allant jusqu'à 24 heures

après le traitement. La dose élevée représente la concentration en principe actif du produit non dilué, et les deux dilutions représentent les concentrations dans le produit pulvérisé. Pour chaque concentration, des échantillons ont été recueillis 0,5, 1, 2, 4, 10 et 24 heures après l'exposition. La peau était rincée au terme de l'exposition.

La dose absorbée par la voie générale a été calculée en additionnant les taux de récupération moyens sur la peau traitée et non traitée ainsi que dans l'urine, les excréments, les eaux de rinçage de la cage, le sang total, la carcasse et le tractus gastro-intestinal. Pour obtenir la dose potentiellement absorbée, les bandes adhésives (couche cornée) ont été ajoutées à la dose absorbée par la voie générale.

La très faible absorption générale à toutes les doses ( $\leq 2,3\%$ ) semble indiquer que le dinotéfurane n'est pas bien absorbé lorsque l'eau est utilisée comme excipient. Cependant, comme les rats n'étaient examinés que pendant 24 heures dans cette étude, des incertitudes demeurent quant au devenir des résidus fixés à la peau. L'absorption potentielle maximale (voie générale + point d'application, y compris les résidus fixés à la peau) était de 36,47 % à la dose faible de 3,2  $\mu\text{g}/\text{cm}^2$  (exposition de 10 heures), de 26,50 % à 30  $\mu\text{g}/\text{cm}^2$  (exposition de 24 heures), et de 10,27 % à 302  $\mu\text{g}/\text{cm}^2$  (exposition de 24 heures). À la dose faible, le pourcentage de résidus fixés à la peau dans la couche cornée était d'environ 36 % après 10 heures et 24 heures, ce qui laisse croire que la pénétration dans la peau atteint un point de saturation. Toutefois, l'étude devrait se prolonger au-delà de 24 heures pour pouvoir confirmer cette hypothèse.

L'utilisation d'une dose potentielle absorbée de 36 % peut constituer une estimation prudente de l'absorption cutanée. Toutefois, la formulation témoin n'a pas été utilisée comme excipient dans cette étude. En revanche, l'utilisation de la valeur d'absorption cutanée (tableau 3.4.1) de 36 % est considérée comme appropriée pour les préparations commerciales solides et les préparations commerciales liquides dont le principal diluant/excipient/solvant est l'eau, et pour tous les scénarios après traitement. Les préparations commerciales liquides et en aérosol peuvent contenir des solvants qui augmentent l'absorption cutanée comparativement à l'eau. Par conséquent, dans le cas des préparations commerciales liquides et en aérosol dont le diluant, l'excipient ou le solvant n'est pas l'eau, une valeur d'absorption cutanée de 100 % a été utilisée dans l'évaluation des risques pour les préposés au mélange, au chargement et à l'application.

**Tableau 3.4.1 Valeurs d'absorption cutanée (% de la dose appliquée) tirées de l'étude in vivo chez le rat, après 10 heures d'exposition**

Type de produit	Valeur d'absorption cutanée (préposé à l'application)	Valeur d'absorption cutanée (après traitement)
Application localisée sur les animaux de compagnie	100 %, en raison de l'augmentation probable de l'absorption cutanée attribuable à la quantité de solvant présente dans les produits proposés, par rapport à l'eau utilisée comme excipient dans l'étude.	36 %, parce que la volatilité des solvants fait en sorte que l'excipient contribue moins à l'absorption cutanée.



Type de produit	Valeur d'absorption cutanée (préposé à l'application)	Valeur d'absorption cutanée (après traitement)
Aérosol	100 %, en raison de l'augmentation probable de l'absorption cutanée attribuable à la teneur en solvant du produit, par rapport à l'eau utilisée comme excipient dans l'étude.	36 %, parce que la volatilité des solvants fait en sorte que l'excipient contribue moins à l'absorption cutanée, et que les personnes ne doivent pas toucher les surfaces avant qu'elles soient sèches.
Poudre	36 % pour l'exposition lors du chargement et de l'application, et l'exposition après le traitement. La poudre n'est habituellement pas bien absorbée en comparaison des liquides.	

### 3.4.2 Exposition professionnelle et risques connexes

Les produits Vectra 3D sont des produits à usage domestique. Comme on ne dispose pas de données d'exposition relatives aux usages commerciaux pour le moment, aucune évaluation quantitative des risques associés à une exposition professionnelle n'a été réalisée. Cependant, les travailleurs commerciaux (par exemple, vétérinaire, employé de chenil, préposé au soin des animaux) peuvent porter un équipement de protection individuelle comprenant des gants et un sarrau ou un tablier de laboratoire lorsqu'ils appliquent le produit. Le nombre d'animaux qu'ils traiteraient avec les produits Vectra 3D au cours d'une journée normale n'est pas connu, mais l'application de produits pour animaux n'est que l'une des nombreuses tâches effectuées par ces travailleurs. Les éléments probants sont suffisants pour indiquer que l'exposition de ces personnes n'entraînera pas de risques préoccupants.

#### 3.4.2.1 Évaluation de l'exposition des préposés au mélange, au chargement et à l'application et des risques connexes

Les personnes qui chargent ou appliquent du dinotéfurane peuvent y être exposées. Les estimations de l'exposition par voie cutanée et par inhalation des personnes qui appliquent le produit en aérosol, en poudre ou en gel sur les structures (traitement localisé, traitement périmétrique ou traitement des fissures, crevasses et cavités) ont été obtenues à l'aide des valeurs de l'exposition unitaire provenant de la Pesticide Handlers Exposure Database (version 1.1) et des données sur la quantité manipulée par jour de l'Association canadienne de gestion parasitaire. Aucune donnée propre à la substance chimique n'a été présentée pour estimer l'exposition humaine associée à la manipulation du produit.

Aux fins de l'estimation de l'exposition, les préposés à l'application sont présumés porter un vêtement à manches longues, un pantalon long, des gants résistant aux substances chimiques, des chaussures et des chaussettes.

L'exposition par voie cutanée a été estimée en combinant les valeurs de l'exposition unitaire avec la quantité de produit manipulée par jour et la valeur d'absorption cutanée. L'exposition par inhalation, quant à elle, a été estimée en combinant les valeurs de l'exposition unitaire avec la quantité de produit manipulée par jour, en supposant une valeur d'absorption cutanée de 100 %. Les valeurs d'exposition ont été normalisées en mg/kg p.c./jour en utilisant une valeur de 80 kg pour le poids corporel d'un adulte.

Les estimations de l'exposition ont été comparées aux valeurs toxicologiques de référence pour une exposition de durée intermédiaire afin de calculer les ME. Toutes les ME obtenues étaient supérieures à la ME cible, qui était de 100 (tableau 5 de l'annexe I).

### **3.4.2.2 Exposition des travailleurs après traitement et risques connexes**

Les travailleurs qui retournent dans les zones traitées au dinotéfurane peuvent y être exposés. Cependant, leur exposition devrait être inférieure à celle des personnes qui chargent ou appliquent le produit, pour lesquelles la ME cible était dépassée. De plus, les travailleurs qui retournent dans un endroit traité devraient porter un vêtement à manches longues, un pantalon long, des chaussures et des chaussettes.

### **3.4.3 Évaluation de l'exposition en milieu résidentiel et des risques connexes**

#### **3.4.3.1 Exposition lors de la manipulation et risques connexes**

Les adultes (16 < 80 ans) qui appliquent les produits Vectra 3D peuvent y être exposés. Aucune donnée propre à la substance chimique n'a été présentée pour estimer l'exposition humaine durant la manipulation du produit. Les valeurs estimatives de l'exposition par voie cutanée ont donc été calculées pour les adultes qui appliquent les produits Vectra 3D, en se référant à la section portant sur le traitement des animaux de compagnie des procédures opérationnelles normalisées de l'EPA concernant l'évaluation de l'exposition en milieu résidentiel (Residential SOP de l'EPA, *Treated Pets* [2012]). D'après cette procédure opérationnelle normalisée, l'exposition par inhalation est négligeable.

L'exposition des adultes qui appliquent les produits Vectra 3D devrait être de courte durée et se produire principalement par voie cutanée. Les estimations de l'exposition ont été calculées pour les adultes qui appliquent le produit sur un chien ou un chiot à l'aide d'un tube prêt à l'emploi contenant une quantité prémesurée de produit. Le scénario d'exposition est celui d'un adulte ne portant pas d'équipement de protection individuelle qui applique un tube de produit sur un chien dont le poids correspond au plus petit poids de sa catégorie. L'exposition cutanée est estimée en couplant la quantité de principe actif manipulée par chien avec la valeur de l'exposition unitaire et la valeur d'absorption cutanée, et en supposant le traitement de deux chiens par jour. Les valeurs d'exposition ont été normalisées en mg/kg p.c./jour en utilisant une valeur de 80 kg pour le poids corporel d'un adulte.

Les estimations de l'exposition (tableau 3.4.2) ont été comparées à la valeur de référence associée à une exposition cutanée de courte durée pour calculer les ME. La ME cible est de 100.

**Tableau 3.4.2 Évaluation de l'exposition des particuliers qui appliquent les produits Vectra 3D contenant du dinotéfurane et des risques connexes**

Catégorie de poids des chiens selon le produit	Dose d'application <sup>1</sup> (kg p.a./tube/chien)	Exposition unitaire par voie cutanée (mg/kg p.a.)	Exposition cutanée (mg/jour)	Dose absorbée par voie cutanée <sup>2</sup> (mg/kg/jour)	ME cutanée <sup>3</sup>
4,6 à 9 kg	0,000087	264,55	0,0460	0,0005754	35 000
9,1 à 25 kg	0,000196	264,55	0,1037	0,001296	15 000
25,1 à 43 kg	0,000256	264,55	0,1354	0,001693	12 000

<sup>1</sup> Quantité totale de principe actif contenue dans chaque tube de produit à application localisée = volume de produit appliqué × teneur garantie (%) de principe actif × masse volumique × 0,001 kg/g;

<sup>2</sup> Dose absorbée par voie cutanée = exposition unitaire par voie cutanée (µg/kg p.a.) × 2 chiens par jour × absorption cutanée/p.c. d'un adulte (Residential SOP de l'EPA, octobre 2012, *Treated Pets*)

Nombre par défaut de deux chiens traités par jour (Residential SOP de l'EPA, 2012, *Treated Pets*); un tube par animal;

Valeur d'absorption cutanée : dinotéfurane, 100 % ;

Poids corporel d'un adulte : 80 kg.

<sup>3</sup> DSENO = 20 mg/kg p.c./jour, la ME cible est de 100.

Les ME calculées pour l'exposition par voie cutanée dépassaient la ME cible de 100. Par conséquent, les risques pour les personnes (adultes) appliquant le produit sur des chiens ou des chiots ne sont pas préoccupants.

### 3.4.3.2 Exposition après traitement et risques connexes

Les adultes, les adolescents et les enfants peuvent être exposés aux produits Vectra 3D lorsqu'ils caressent un chien traité, jouent avec un chien traité ou effectuent le toilettage d'un chien traité. La principale voie d'exposition après traitement est la voie cutanée pour les adultes, les adolescents et les enfants. Les évaluations quantitatives des risques liés à une exposition par voie cutanée sont fondées sur la plus grande quantité de produit pouvant être appliquée sur le plus petit chien de la plage de poids associée au produit. L'exposition par inhalation après le traitement localisé de produits pour animaux de compagnie n'est pas jugée préoccupante. Les enfants (1 < 2 ans) peuvent aussi être exposés par voie orale non alimentaire lorsqu'ils portent les mains à la bouche. L'exposition devrait être d'une durée courte à intermédiaire. La dissipation du produit n'est pas prise en considération, car les particuliers peuvent toucher un chien traité aussitôt que le traitement est sec.

Deux études sur les résidus transférables propres à la substance chimique ont été soumises pour estimer l'exposition après traitement découlant d'un contact cutané direct avec des chiens traités. Les deux études visaient à déterminer la quantité de résidus qui est transférée sur les mains lorsqu'une personne caresse un chien traité avec un produit à traitement localisé.

Une étude a été réalisée avec un produit ayant une teneur garantie de 22,0 % en dinotéfurane et de 3,00 % en pyriproxifène. Quinze chiens beagle (âgés de plus de 8 semaines) pesant 9,7 à 13,2 kg ont été répartis en trois groupes de cinq chiens. Le produit à traitement localisé (un tube de 4 ml/chien) a été administré en traitement topique. Au jour 3 (avant le traitement; comme mesure de référence des résidus et 24 heures après l'application), on a simulé l'action de caresser

un chien en effectuant un mouvement consistant à passer trois fois sur la fourrure d'un chien, dans le sens du poil (flanc gauche, ligne médiane de la tête à la queue, flanc droit), la main d'un mannequin sur laquelle étaient enfilés un gant en nitrile et trois gants en coton. Le même mouvement (trois passages) était effectué au total 10, 20 ou 30 fois. Les résidus de dinotéfurane ont ensuite été extraits de chaque gant de coton (intérieur, milieu, extérieur) et analysés par chromatographie en phase liquide à haute performance (CPLHP).

La moyenne de résidus transférés (moyenne  $\pm$  écart-type) n'augmentait pas de façon linéaire en fonction du nombre de mouvements : 3,27 %  $\pm$  1,28 % après 10 fois; 5,42 %  $\pm$  2,22 % après 20 fois; 4,75 %  $\pm$  1,42 % après 30 fois. La tendance des valeurs de résidus transférables et la forte variabilité des moyennes indiquent que le scénario le plus approprié pour l'évaluation de l'exposition après traitement est celui la valeur moyenne maximale de résidus de 5,42 %, soit 20 répétitions du mouvement comprenant trois passages de la main, pour maximiser le transfert des résidus.

La deuxième étude visait à calculer la quantité de résidus qui est transférée lorsqu'une personne caresse un chien traité avec un produit à traitement localisé ayant une teneur garantie de 0,443 % en pyriproxifène, 4,93 % en dinotéfurane et 36,59 % en perméthrine.

Le produit à traitement localisé a été utilisé en application topique (0,4 ml/kg p.c.) sur 20 chiens beagle adultes (10 mâles et 10 femelles), le long de la ligne médiane dorsale (moyenne de 8,9  $\pm$  0,8 kg p.c.). Les doses moyennes appliquées étaient de 22,2  $\pm$  0,4 mg dinotéfurane/kg p.c., 164,8  $\pm$  3 mg perméthrine/kg chien, et 2,0  $\pm$  0,04 mg pyriproxifène/kg p.c. Un premier mouvement de passage de la main a été effectué sur les chiens au jour 0 (avant le traitement), puis ceux-ci ont été répartis de façon aléatoire dans trois groupes auxquels était associée une fréquence de mouvement différente : 1) 4 heures et 8 heures après le traitement, puis aux jours 1, 3, 7, 14, 21 et 30 (groupe 1); 2) seulement au jour 3 après le traitement (groupe 2); 3) seulement au jour 30 après le traitement (groupe 3). Une main adulte portant un gant de coton par-dessus un gant jetable a été passée cinq fois sur chaque chien (de chaque côté sur le ventre et les flancs, et sur la ligne dorsale), dans le sens du poil. Les principes actifs ont ensuite été extraits des gants de coton et analysés par CPLHP couplée à la spectrométrie de masse en tandem.

La concentration moyenne maximale de résidus transférables (1,65 mg dinotéfurane; 12,42 mg perméthrine; 0,151 mg pyriproxifène/gant) 4 heures après le traitement était celle qui convenait le mieux pour l'évaluation des risques. Les groupes 2 et 3 trois ne comportaient que 4 animaux par groupe, et indiquaient que la tendance de dissipation des résidus dans le groupe 1 ne représentait pas une sous-estimation des résidus. La concentration était pertinente pour l'utilisation du produit proposée pour les chiens de 9 kg.

Les évaluations de l'exposition après traitement en milieu résidentiel sont considérées comme étant représentatives de l'exposition dans certains milieux non résidentiels (immeubles à bureaux, espaces publics, aires commerciales) et extérieurs. Cette hypothèse est fondée sur la durée de contact avec les surfaces traitées, qui est présumée plus longue à l'intérieur des habitations. De plus, lorsque les préparations commerciales sont utilisées à l'extérieur, leur application est limitée à la surface des structures, où le contact devrait être minime.

Toutes les expositions sont considérées de courte durée. L'utilisation des produits contre la punaise de lits pourrait entraîner une exposition de longue durée. Toutefois, à moins que 1) il y ait une grande différence entre les valeurs de références d'une exposition de courte durée et celles d'une exposition de longue durée et 2) des voies d'exposition différentes aient été utilisées dans les études toxicologiques desquelles ont été tirées les valeurs de références (c'est-à-dire voie cutanée par rapport à voie orale), les évaluations des risques à court terme seront représentatives des risques à long terme. En ce qui concerne le dinotéfurane, la valeur de référence pour l'exposition par voie cutanée est la même pour toutes les durées, la valeur de référence pour l'exposition fortuite par voie orale est la même pour toutes les durées, et les valeurs de référence pour l'exposition par inhalation sont les mêmes lorsque les ME cibles sont prises en considération. Les paramètres d'exposition par défaut des évaluations à long terme s'appuient sur des valeurs plus prudentes, par exemple le 50<sup>e</sup> centile, comparativement aux évaluations à court terme, qui s'appuient sur la moyenne arithmétique ou le 90<sup>e</sup> centile. Ainsi, les critères d'effets doivent différer par plusieurs ordres de grandeur afin de compenser la variation des valeurs des paramètres par défaut. Par conséquent, il n'est pas nécessaire d'effectuer une évaluation distincte pour les risques à long terme, et l'évaluation des risques associés à une exposition de courte durée couvre toutes les durées d'exposition.

Les estimations de l'exposition ont été obtenues en combinant les valeurs par défaut tirées de la section 7 (portant sur les milieux intérieurs) du Residential SOP (2012) de l'EPA avec les doses d'application indiquées sur l'étiquette et le profil d'emploi approuvé. Seules les estimations de l'exposition relative au produit en aérosol sont présentées, car cette exposition englobe celle du produit en poudre, dont la teneur garantie et la dose d'application sont plus faibles.

Selon le Residential SOP (2012) de l'EPA, aucune évaluation des risques après traitement associés à l'exposition par voie cutanée, par inhalation ou par voie orale n'est requise pour les produits en pâte ou en gel utilisés comme appâts. Il ne devrait pas y avoir d'exposition répétée par voie cutanée ou par voie orale fortuite (c'est-à-dire pendant toute la durée d'exposition à une surface traitée à l'intérieur), car l'étiquette contient des énoncés limitant l'application à des zones inaccessibles aux enfants.

L'exposition par inhalation n'a été calculée pour aucune préparation commerciale, puisque le dinotéfurane a une pression de vapeur inférieure à  $1,7 \times 10^{-9}$  kPa à 30 °C et répond aux critères d'exemption de l'ALENA, étant considéré comme non volatil pour utilisation à l'intérieur<sup>5</sup>. Par conséquent, les personnes qui pénètrent dans une pièce traitée avec le produit en aérosol, en poudre ou sous forme d'appât ne devraient pas être exposées à des vapeurs de dinotéfurane.

Les estimations de l'exposition ont été comparées à la valeur de référence pour une exposition de courte durée afin d'obtenir la ME. Les ME pour toutes les voies d'exposition individuelles dépassaient la ME cible (annexe I, tableaux 6, 7 et 8).

---

<sup>5</sup> Les produits non volatils sont définis comme ayant une pression de vapeur inférieure à  $1 \times 10^{-5}$  kPa pour les utilisations à l'intérieur, et inférieure à  $1 \times 10^{-4}$  kPa pour les utilisations à l'extérieur entre 20 et 30 °C. ALENA. 1999. International Harmonisation Position Paper on Methodology Issues, annexes. 18 janvier 1999.

### 3.4.2.1 Évaluation de l'exposition par voie cutanée

La concentration maximale moyenne de résidus transférables (1,65 mg/gant) obtenue dans l'étude consistant à passer la main cinq fois sur le pelage de chiens traités est jugée appropriée pour l'évaluation de l'exposition après traitement aux produits Vectra 3D, puisque le produit utilisé dans l'étude est représentatif des formulations proposées.

Il a été jugé que l'utilisation de cinq passages de la main entraînait une sous-estimation de la quantité de résidus transférée par contact avec un chien traité au cours d'une journée. Par conséquent, 60 passages de la main ont été utilisés dans l'évaluation des risques, parce que cela reflétait davantage le contact quotidien avec un chien traité. L'étude présentée dans laquelle les résidus transférés étaient mesurés après qu'un mouvement incluant trois passages de la main ait été répété 10, 20 ou 30 fois 24 heures après l'application vient appuyer cette hypothèse. Pour cette raison, la quantité maximale de résidus transférables de l'étude dans laquelle la main était passée 5 fois a été multipliée par 12, afin d'estimer la quantité équivalente de résidus découlant de 60 passages de la main après une heure de contact par jour avec un chien traité. Cette quantité, même si elle ne représente pas le contact habituel avec un animal au cours d'une journée, ne devrait pas entraîner une sous-estimation de l'exposition quotidienne par voie cutanée découlant d'un contact avec un chien traité.

On suppose également que les personnes entrent en contact avec le chien traité le jour de l'application du produit, que 100 % du produit est présent sur le chien et que le produit est réparti uniformément sur toute la surface de traitement.

Les estimations de l'exposition et des risques pour les particuliers, y compris les enfants, qui touchent un chien traité après l'application sont présentées au tableau 3.4.3. Les résidus transférables sont estimés en tenant compte de la quantité maximale ajustée de résidus transférés sur la main d'un adulte en une heure ainsi que de la taille du chien. La quantité de résidus transférables est alors ajustée en fonction de la durée d'exposition quotidienne et de la surface de la main selon l'âge de la personne, et normalisée selon le poids corporel associé à l'âge.

**Tableau 3.4.3 Estimations des risques postapplication découlant d'un contact cutané avec un chien traité avec un produit à application localisée à base de dinotéfurane**

Catégorie de poids des chiens selon le produit	Surface corporelle du chien <sup>1</sup> (plus petit poids de la plage) (cm <sup>2</sup> )	Stade de vie (années)	Résidus transférables <sup>2</sup> (mg p.a./jour)	Ratio de surface de la main	Durée d'exposition (h/jour)	Dose absorbée par voie cutanée <sup>3</sup> (mg/kg/jour)	ME cutanée <sup>4</sup>
4,6 à 9 kg	2 956	Adulte (16 – 80)	13,66	1	0,77	0,0467	430
		Jeune (11 < 16)		0,81	0,92	0,0633	320
		Enfant (1 < 2)		0,34	1	0,1485	130
9,1 à 25 kg	4 606	Adulte (16 – 80)	19,72	1	0,77	0,0674	300
		Jeune (11 < 16)		0,81	0,92	0,0914	220
		Enfant (1 < 2)		0,34	1	0,2145	<b>93</b>
25,1 à 43 kg	8 906	Adulte (16 – 80)	13,31	1	0,77	0,0455	440
		Jeune (11 < 16)		0,81	0,92	0,0617	320
		Enfant (1 < 2)		0,34	1	0,1448	140

Remarque : les marges d'exposition (ME) **en gras** indiquent que la ME calculée n'atteint pas la valeur cible.

<sup>1</sup> La surface corporelle du chien est calculée selon le poids, au moyen de l'équation contenue dans le document Exposure Factors Handbook (2011) de l'EPA.

<sup>2</sup> Résidus transférables = résidus transférés (mg p.a./mouvement de passage de la main) × ajustement du nombre de mouvements de passage de la main (sans unité) × [(quantité de p.a. à appliquer/surface corporelle du chien)/(quantité de p.a. appliquée dans l'étude/surface corporelle moyenne du chien dans l'étude)]

Où :

Résidus transférés dans l'étude = 1,65 mg dinotéfurane

Ajustement du nombre de mouvements de passage de la main = 12; (60 / 5 passages par mouvement)

Quantité de p.a. à appliquer = volume du tube (ml) × masse volumique × teneur garantie × 1 000 mg/g = mg dinotéfurane

Quantité appliquée dans l'étude = quantité moyenne appliquée dans l'étude (en ml) × masse volumique × teneur garantie = 198 mg

Surface corporelle du chien dans l'étude = 4 573 cm<sup>2</sup> pour un chien de 9 kg

<sup>3</sup> Exposition (mg/kg p.c./jour) = résidus transférables × ratio de surface de la main × durée d'exposition × absorption cutanée/p.c.

Où :

Exposition = dose absorbée par voie cutanée normalisée en fonction du poids d'un humain (mg/kg p.c./jour)

Résidus transférables; voir la note 2.

Ratio de surface de la main (sans unité) = surface corporelle d'un adulte (cm<sup>2</sup>)/surface corporelle d'un adulte, un jeune ou un enfant (cm<sup>2</sup>)

Durée d'exposition (h); durée totale du contact cutané entre un humain et un animal de compagnie dans une journée = 0,77 pour un adulte; 0,92 pour un jeune; 1,0 pour un enfant

Absorption cutanée; 36 % pour le dinotéfurane;

p.c. = poids corporel d'un adulte (kg) = adulte, 80 kg; jeune, 57 kg; enfant, 11 kg

<sup>4</sup> ME = DSENO/exposition

Où : DSENO = 20 mg/kg p.c./jour, la ME est de 100.

La ME pour les enfants (1 < 2 ans), dont on s'attend qu'ils caressent ou jouent avec un chien traité pesant entre 9,1 et 25 kg, n'atteint pas la ME cible de 100. Toutefois, compte tenu des hypothèses prudentes utilisées dans l'évaluation des risques, les risques associés à l'exposition cutanée chez les enfants sont jugés non préoccupants.

### 3.4.3.2.2 Évaluation de l'exposition des tout-petits par contact main-bouche

Les très jeunes enfants (1 < 2 ans) pourraient être exposés par voie orale en ingérant de manière fortuite, par contact main-bouche, des résidus de produit qui sont transférés sur leurs mains lorsqu'ils touchent un chien traité. Une évaluation de l'exposition orale non alimentaire des

tout-petits a donc été réalisée afin de tenir compte de leur profil comportemental. Le critère d'effet à moyen terme est utilisé pour les expositions par voie orale qui ont lieu lorsque le produit est utilisé pendant plusieurs mois.

Les estimations de l'exposition orale non alimentaire au dinotéfurane découlant d'un contact main-bouche, qui sont fondées sur le Residential SOP (2012, *Treated Pets*) de l'EPA, sont présentées au tableau 3.4.4.

**Tableau 3.4.4 Estimations des risques associés à l'exposition des enfants (1 < 2 ans) au dinotéfurane découlant d'un contact main-bouche avec les produits à traitement localisé Vectra 3D**

Catégorie de poids des chiens selon le produit	Exposition cutanée <sup>1</sup> (mg/h)	Charge en résidus d'une main <sup>2</sup> (mg/cm <sup>2</sup> )	Dose absorbée par voie orale <sup>3</sup> (mg/kg/jour)	ME <sup>4</sup> par contact main-bouche
4,6 à 9 kg	4,54	4,54	0,05160	430
9,1 à 25 kg	6,55	6,55	0,07451	300
25,1 à 43 kg	4,43	4,43	0,05031	440

<sup>1</sup> Exposition cutanée (mg/h) = résidus transférés (provenant de l'étude où une main était passée sur des chiens traités) × ratio de surface de la main × durée d'exposition (selon les données sur l'exposition par voie cutanée après l'application)

<sup>2</sup> Charge en résidus des mains = exposition cutanée (mg/h) × 1,0 (fraction de résidus sur les mains pouvant entraîner une exposition orale)

<sup>3</sup> Algorithme utilisé pour le calcul de l'exposition main-bouche (adapté en 2017), tiré du Residential SOP de l'EPA (*Treated Pets*, 7.2.3 Postapplication Non-Dietary Ingestion Exposure Assessment).

<sup>4</sup> Marge d'exposition (ME); la valeur de référence associée à une exposition fortuite (de courte durée) par voie orale, pour la DSENO du dinotéfurane, est de 22 mg/kg p.c./jour (ME cible = 100).

Les ME cibles sont atteintes en ce qui concerne les risques pour les tout-petits qui sont exposés accidentellement par voie orale (contact main-bouche) après avoir touché un chien traité avec un produit Vectra 3D; les risques ne sont donc pas préoccupants.

### 3.4.3.3 Exposition des non-utilisateurs et risques connexes

Comme l'étiquette des produits Alpine de marque Prescription Treatment indique expressément que personne ne doit être présent pendant l'application, l'exposition des non-utilisateurs devrait être négligeable.

### 3.4.3.4 Évaluation de l'exposition globale et des risques connexes

Les particuliers (adultes, 16 < 80 ans) peuvent traiter des chiens et entrer en contact avec les animaux traités immédiatement après l'application du produit à traitement localisé. Par conséquent, les expositions pendant et après l'application doivent être combinées pour ces personnes. Les adolescents (11 < 16 ans) sont présumés n'avoir de contact cutané avec les animaux traités qu'après l'application. Comme aucune absorption par voie alimentaire n'est prévue pour le dinotéfurane, il n'est pas nécessaire d'effectuer une évaluation des risques globaux pour les adolescents. En plus de pouvoir être exposés par contact cutané après le



traitement, les tout-petits sont susceptibles d’être exposés par voie orale fortuite en portant les mains à la bouche. Les risques globaux à court terme ne sont pas calculés, puisque le seul critère d’effet pertinent pour les produits à traitement localisé concerne l’exposition orale. Cependant, les risques globaux à moyen terme sont pertinents pour ce scénario et sont présentés au tableau 3.4.5.

**Tableau 3.4.5 Exposition globale des particuliers au dinotéfurane présent sur les chiens traités avec les produits Vectra 3D**

Catégorie de poids des chiens selon le produit	Sous-groupe de la population	Exposition de l’applicateur par voie cutanée <sup>1</sup> (mg/kg p.c./jour)	Exposition postapplication par voie cutanée <sup>2</sup> (mg/kg p.c./jour)	Exposition par contact main-bouche <sup>3</sup> (mg/kg p.c./jour)	ME globale à moyen terme <sup>4</sup>
4,6 à 9 kg	Adultes (16 < 80)	0,00058	0,0467	Sans objet	420
	Enfant (1 < 2)	Sans objet	0,1485	0,05160	110
9,1 à 25 kg	Adultes (16 < 80)	0,0013	0,0674	Sans objet	290
	Enfant (1 < 2)	Sans objet	0,2145	0,07451	<b>76</b>
25,1 à 43 kg	Adultes (16 < 80)	0,00169	0,0455	Sans objet	420
	Enfant (1 < 2)	Sans objet	0,1448	0,05031	110

Remarque : les marges d’exposition (ME) **en gras** indiquent que la ME globale cible de 100 n’a pas été atteinte.

<sup>1</sup> Valeur tirée du tableau 3.4.2

<sup>2</sup> Valeur tirée du tableau 3.4.3

<sup>3</sup> Valeur tirée du tableau 3.4.4

<sup>4</sup> ME globale déterminée d’après le Document de principes SPN2003-04; DSENO de 22 mg/kg p.c./jour; ME cible = 100.

La ME pour les enfants n’atteint par la ME cible de 100, mais compte tenu du caractère prudent des évaluations des risques individuelles, les risques globaux pour les adultes, les adolescents et les enfants qui sont associés à l’utilisation des produits Vectra 3D à traitement localisé sont jugés non préoccupants.

### 3.5 Évaluation de l’exposition aux résidus dans les aliments

Aucune évaluation de l’exposition aux résidus dans les aliments n’était nécessaire pour l’homologation des préparations commerciales, car le profil d’emploi de ces produits n’entraîne pas d’exposition de ce type.

## 4.0 Effets sur l’environnement

Les produits Alpine de marque Prescription Treatment, qui contiennent du dinotéfurane, sont proposés pour une utilisation à l’intérieur dans les fissures et les crevasses, dans les cavités, en traitement localisé ou en traitement périmétrique, pour lutter contre les insectes volants et rampants. Les autres utilisations proposées sont notamment les traitements localisés sur la surface extérieure des structures et le traitement direct des nids d’insectes piqueurs tels que les

abeilles, les frelons et les guêpes (dont les polistes et les guêpes jaunes). Pour le traitement extérieur des nids d'insectes piqueurs, le dinotéfurane doit être appliqué directement dans les cavités (dans le sol et hors-sol) où sont situés les nids. Les rejets dans l'environnement devraient donc être minimales, et pour cette raison, aucune évaluation quantitative des risques n'a été effectuée. Les produits Alpine de marque Prescription Treatment, qui contiennent du dinotéfurane, ne devraient pas poser de risques préoccupants pour l'environnement.

Il est à noter qu'aucune évaluation des risques pour l'environnement n'est nécessaire pour l'homologation des produits Vectra 3D à usage domestique. Ces produits à usage domestique sont proposés pour un traitement localisé sur les animaux de compagnie. Compte tenu du profil d'emploi de ces produits, aucune exposition de l'environnement au dinotéfurane n'est à prévoir.

#### **4.1 Rapports d'incidents liés à l'environnement**

Aucun incident environnemental mettant en cause le dinotéfurane ou le dioxyde de silicium n'a été relevé dans la base de données de l'ARLA. Selon la base de données Ecological Incident Information System de l'EPA, quatre incidents environnementaux mettant en cause le dinotéfurane sont survenus aux États-Unis. Aucun incident touchant le dioxyde de silicium n'a toutefois été signalé. Les quatre incidents mettant en cause le dinotéfurane, dont les rapports faisaient tous état de mortalités d'abeilles, ont été jugés au minimum possiblement liés au pesticide. Bien que les rapports américains contenaient peu de détails, on sait que les incidents étaient liés à une utilisation non conforme du produit ou à une application sur les abeilles. Contrairement aux utilisations en traitement localisé sur les structures ou autour des structures qui sont proposées pour le Canada, le dinotéfurane est homologué pour diverses applications foliaires généralisées aux États-Unis. Dans l'ensemble, l'évaluation des rapports d'incident mettant en cause le dinotéfurane n'a pas révélé d'effets importants sur l'environnement. Après avoir examiné les renseignements à sa disposition, l'ARLA juge que les risques environnementaux associés aux utilisations proposées du dinotéfurane et des préparations commerciales Alpine de marque Prescription Treatment sont acceptables, pour autant que le mode d'emploi figurant sur l'étiquette proposée soit respecté.

## **5.0 Valeur**

### **Produits Vectra 3D**

Les produits Vectra 3D contiennent du dinotéfurane ainsi que de la perméthrine et du pyriproxyfène. Le dinotéfurane tue les puces adultes; la perméthrine éloigne les moustiques et la mouche piquante des étables et tue la mouche piquante des étables, la mite de corps, le mallophage du chien, les tiques et les puces adultes; le pyriproxyfène est un régulateur de croissance des insectes qui agit sur le développement des puces. Ces produits antiparasitaires sont les seuls qui sont homologués pour une utilisation sur les chiens pour tuer la mite de corps, un organisme nuisible mineur. D'autres principes actifs sont déjà homologués contre les autres organismes nuisibles indiqués sur l'étiquette.

Les allégations de l'étiquette des produits Vectra 3D étaient appuyées par 21 essais. Les résultats de 17 essais (16 essais en laboratoire et 1 essai opérationnel) ont démontré que les produits Vectra 3D tuent les tiques et les puces adultes sur les chiens et empêchent le développement des puces. Ces essais ont montré que le produit demeure efficace jusqu'à 30 jours contre les tiques et les puces adultes, même après une baignade par semaine ou après deux bains (maximum). Les résultats de deux essais réalisés en laboratoire, un pour chaque organisme nuisible, ont montré que les produits Vectra 3D repoussent les moustiques et repoussent et tuent la mouche piquante des étables pendant une période allant jusqu'à un mois. Les résultats de deux essais publiés, un pour chaque organisme nuisible, ont montré que des doses de perméthrine similaires à celles contenues dans les produits Vectra 3D tuent le mallophage du chien et la mite de corps sur les chiens.

Dans l'un des rapports présentés, le pelage d'un chien (soit 0,3 % des chiens de l'essai opérationnel) avait changé de couleur au point d'administration 12 jours après l'application des produits Vectra 3D. Cette coloration anormale n'était pas préoccupante, car elle a disparu cinq jours plus tard.

### **Produits Alpine de marque Prescription Treatment**

Bon nombre des ravageurs des structures mentionnés sur l'étiquette des produits Alpine de marque Prescription Treatment représentent une nuisance dans les structures commerciales, industrielles et résidentielles. Plusieurs de ces organismes nuisibles, notamment les guêpes, les frelons, les blattes et la punaise de lits, ont des effets sur la santé et le bien-être des Canadiens.

Ces produits peuvent être utilisés en conjonction avec d'autres méthodes de lutte antiparasitaire (inspection, désinfection, réparation des structures) pour combattre les organismes nuisibles indiqués sur l'étiquette.

Pour tous les organismes nuisibles indiqués sur l'étiquette des produits Alpine de marque Prescription Treatment, il existe des produits de rechange qui sont homologués contre un ou plusieurs de ces organismes. Cependant, le dinotéfurane représente un nouveau mode d'action pour l'utilisation contre la teigne des vêtements, plusieurs organismes s'attaquant aux produits entreposés (par exemple, les cucujides) et plusieurs organismes nuisibles sur ou dans les structures (par exemple, la coccinelle asiatique, la punaise de l'érable négondo). Très peu de principes actifs sont homologués pour une utilisation sur les nids d'insectes piqueurs, ou sous forme de poudre pour une utilisation contre les ravageurs des structures. Cet aspect est important, car les produits en poudre sont souvent employés dans les endroits où l'humidité des produits pulvérisés peut causer des dommages ou présenter un danger (par exemple, autour des prises électriques).

Les allégations qui figurent sur l'étiquette de l'insecticide sous pression Alpine de marque Prescription Treatment sont appuyées par les résultats de 20 essais. Ces essais ont été réalisés en laboratoire à l'exception de deux études, l'une visant la punaise de lits et l'autre la blatte germanique. Les allégations figurant sur l'étiquette de l'insecticide en poudre Alpine de marque Prescription Treatment sont appuyées par l'extrapolation des données de produits précédents contenant seulement du dioxyde de silicium, et par 18 essais en laboratoire et un essai en

conditions naturelles. Les allégations figurant sur l'étiquette de l'appât-gel en réservoir Alpine de marque Prescription Treatment sont appuyées par quatre essais en laboratoire et quatre essais sur le terrain.

## **6.0 Considérations relatives à la politique sur les produits antiparasitaires**

### **6.1 Considérations relatives à la Politique de gestion des substances toxiques**

La Politique de gestion des substances toxiques a été élaborée par le gouvernement fédéral pour offrir des orientations sur la gestion des substances préoccupantes qui sont rejetées dans l'environnement. Elle prévoit la quasi-élimination des substances de la voie 1, substances qui répondent aux quatre critères précisés dans la politique, c'est-à-dire qu'elles sont persistantes (dans l'air, le sol, l'eau ou les sédiments), bioaccumulables, principalement anthropiques et toxiques au sens de la *Loi canadienne sur la protection de l'environnement*.

Dans le cadre de l'examen, le dinotéfurane a été évalué conformément à la Directive d'homologation DIR99-03 de l'ARLA, Stratégie de l'Agence de réglementation de la lutte antiparasitaire concernant la mise en œuvre de la Politique de gestion des substances toxiques, et en fonction des critères de la voie 1. L'ARLA a tiré les conclusions suivantes :

- Bioaccumulation : le log du coefficient de partage *n*-octanol-eau ( $\log K_{oe}$ ) du dinotéfurane à 25 °C est de -0,549. Comme le critère de la voie 1 de la Politique de gestion des substances toxiques est  $\geq 5,0$  pour le  $\log K_{oe}$ , l'ARLA a conclu que le dinotéfurane ne répondait pas au critère touchant la bioaccumulation.
- Le dinotéfurane ne répond pas à tous les critères définissant les substances de la voie 1, et par conséquent, il n'est pas considéré comme une substance de la voie 1.

### **6.2 Formulants et contaminants préoccupants pour la santé ou pour l'environnement**

L'utilisation de formulants dans les produits antiparasitaires homologués est évaluée de manière continue dans le cadre des initiatives de l'ARLA en matière de formulants et conformément à la Directive d'homologation DIR2006-02.

Dans le cadre de l'évaluation environnementale, les contaminants présents dans le produit de qualité technique (dinotéfurane technique) et les formulants ainsi que les contaminants présents dans les préparations commerciales sont recherchés dans la *Liste des formulants et des contaminants de produits antiparasitaires qui soulèvent des questions particulières en matière de santé ou d'environnement* tenue à jour dans la *Gazette du Canada*. Cette liste, utilisée conformément à l'Avis d'intention NOI2005-01 de l'ARLA, est fondée sur les politiques et la réglementation en vigueur, notamment les directives DIR99-03 et DIR2006-02, et tient compte du *Règlement sur les substances appauvrissant la couche d'ozone* (1998) pris en application de la *Loi canadienne sur la protection de l'environnement* (substances désignées par le Protocole de Montréal). L'ARLA a tiré la conclusion suivante :

- Le dinotéfurane de qualité technique et les préparations commerciales connexes ne contiennent aucun des formulants ou contaminants préoccupants pour la santé ou pour l'environnement mentionnés dans la *Gazette du Canada*.

## 7.0 Résumé

### 7.1 Santé et sécurité humaines

La base de données toxicologiques présentée pour le dinotéfurane est adéquate pour définir la majorité des effets toxiques pouvant résulter de l'exposition à ce produit. Dans les études de toxicité chronique et à court terme chez des animaux de laboratoire, la principale observation liée au traitement était une diminution du poids corporel et de la prise de poids corporel. Le dinotéfurane présentait des effets neurotoxiques chez les animaux adultes et les animaux en développement. Aucun signe de cancérogénicité n'a été relevé chez les souris ni chez les rats femelles après des expositions de longue durée. Toutefois, une augmentation de l'incidence de tumeurs thyroïdiennes bénignes a été constatée à une dose très élevée chez les rats mâles. Aucun signe de sensibilité accrue n'a été observé chez les petits dans les études de toxicité pour la reproduction, de neurotoxicité, d'immunotoxicité ou de toxicité pour le développement. L'évaluation des risques protège contre les effets toxiques susmentionnés en faisant en sorte que l'exposition humaine demeure bien inférieure à la dose ayant provoqué ces effets chez les animaux de laboratoire.

Des évaluations quantitatives des risques associés au dinotéfurane ont été réalisées avec des produits pour chiens à traitement localisé prêts à l'emploi. L'exposition en milieu résidentiel des particuliers (y compris les tout-petits) qui interagissent physiquement avec des chiens ne devrait pas entraîner de risques préoccupants lorsque les produits Vectra 3D sont utilisés conformément au mode d'emploi sur l'étiquette.

Les personnes qui appliquent les produits Alpine de marque Prescription Treatment ne devraient pas être exposées à des doses de dinotéfurane entraînant un risque inacceptable si ces préparations commerciales sont utilisées conformément au mode d'emploi figurant sur l'étiquette. L'équipement de protection individuelle prescrit sur l'étiquette des produits, à savoir un vêtement à manches longues, un pantalon long, des gants résistant aux substances chimiques, des chaussures et des chaussettes, protège adéquatement les travailleurs. En outre, un énoncé indiquant qu'un respirateur doit être porté lors du chargement et de l'application du produit sous forme de poudre sera ajouté à l'étiquette.

L'exposition des particuliers par contact avec les produits Alpine de marque Prescription Treatment dans les lieux traités ne devrait pas poser de risques inacceptables si le mode d'emploi figurant sur l'étiquette, qui interdit l'entrée dans les zones traitées avant que les résidus aient séché ou se soient déposés, est respecté.

## **7.2 Risques pour l'environnement**

Les produits Alpine de marque Prescription Treatment, qui contiennent du dinotéfurane, sont destinés à une utilisation à l'intérieur et les usages prévus à l'extérieur sont limités. Les rejets de dinotéfurane dans l'environnement devraient être minimes si le mode d'emploi figurant sur l'étiquette des préparations commerciales proposées est respecté. L'étiquette des produits Alpine de marque Prescription Treatment, qui contiennent du dinotéfurane, devra porter un énoncé indiquant que l'utilisation de ces produits à l'extérieur doit être limitée aux fissures et crevasses, aux traitements localisés sur la surface extérieure des structures, et aux traitements directs sur les nids d'insectes piqueurs comme les abeilles, les frelons et les guêpes. L'étiquette devra également porter un énoncé interdisant l'application de ces préparations commerciales à base de dinotéfurane dans l'eau.

Il est à noter qu'aucune évaluation des risques pour l'environnement n'est nécessaire pour l'homologation des produits Vectra 3D à usage domestique. Ces produits à usage domestique sont proposés pour un traitement localisé sur les animaux de compagnie. Compte tenu du profil d'emploi de ces produits, aucune exposition de l'environnement au dinotéfurane n'est à prévoir.

## **7.3 Valeur**

### **Produits Vectra 3D**

Les produits Vectra 3D, qui contiennent du dinotéfurane ainsi que de la perméthrine et du pyriproxyfène, sont de nouveaux outils mis au point pour tuer ou repousser les organismes nuisibles indiqués sur l'étiquette, chez les chiens et les chiots d'un poids supérieur à 4,5 kg ou âgés de plus de sept semaines. Ce sont les seuls produits antiparasitaires homologués pour une utilisation sur les chiens en vue d'éliminer la mite de corps, un organisme nuisible mineur.

### **Produits Alpine de marque Prescription Treatment**

Les produits Alpine de marque Prescription Treatment sont de nouveaux outils qui peuvent être utilisés avec d'autres méthodes de lutte antiparasitaire pour combattre les ravageurs des structures mentionnés sur l'étiquette qui sont présents à l'intérieur et sur les surfaces extérieures des structures, ainsi qu'à l'intérieur des véhicules de transport. Certains des organismes nuisibles indiqués sur l'étiquette (par exemple, la punaise de lits, les blattes, les guêpes) ont des répercussions sur la santé et le bien-être des personnes. Le dinotéfurane représente un nouveau mode d'action pour plusieurs des organismes nuisibles visés. Dans le produit en poudre, le dinotéfurane est combiné au dioxyde de silicium pour exterminer divers ravageurs des structures et éliminer les nids d'insectes piqueurs. Ce produit peut être utilisé dans les endroits où l'application par pulvérisation n'est pas possible. Les produits en aérosol tuent de nombreux ravageurs des structures au contact et assurent une suppression rémanente des fourmis. Le produit sous forme d'appât supprime la blatte germanique et la blatte orientale.

## 8.0 Projet de décision d'homologation

En vertu de la *Loi sur les produits antiparasitaires* et conformément à ses règlements d'application, l'ARLA de Santé Canada propose l'homologation à des fins de vente et d'utilisation du dinotéfurane de qualité technique et des préparations commerciales Vectra 3D pour les chiens pesant 25,1 à 43 kg, Vectra 3D pour les chiens et les chiots de plus de 7 semaines pesant 9,1 à 25 kg et Vectra 3D pour les chiens et les chiots pesant 4,6 à 9 kg, qui contiennent le principe actif de qualité technique dinotéfurane, pour repousser ou tuer les tiques et certains insectes et acariens nuisibles sur les chiens et les chiots. De plus, l'ARLA propose l'homologation à des fins de vente et d'utilisation de l'insecticide sous pression Alpine de marque Prescription Treatment, l'insecticide en poudre Alpine de marque Prescription Treatment et l'appât-gel en réservoir Alpine de marque Prescription Treatment contre les blattes, contenant le principe actif de qualité technique dinotéfurane, pour tuer divers ravageurs des structures présents à l'intérieur ou sur la surface extérieure des structures commerciales, industrielles et résidentielles, et à l'intérieur des véhicules de transport.

Après l'évaluation des renseignements scientifiques à sa disposition, l'ARLA juge que, dans les conditions d'utilisation approuvées, la valeur des produits antiparasitaires visés par le présent projet de décision ainsi que les risques pour la santé ou pour l'environnement qui y sont associés sont acceptables.

## Liste des abréviations

↑	augmentation
↓	diminution
μg	microgrammes
ADN	acide désoxyribonucléique
ALENA	Accord de libre-échange nord-américain
ARLA	Agence de réglementation de la lutte antiparasitaire
BCDN	<i>N</i> -méthyl-1,4,4a,5,6,7a-hexahydrofuro[2,3- <i>d</i> ]pyrimidin-2-amine
CA	consommation alimentaire
CAS	Chemical Abstracts Service
CBI	Confidential Business Information
CIM	cote d'irritation maximale
CL <sub>50</sub>	concentration létale à 50%
cm	centimètre(s)
CMENO	concentration minimale entraînant un effet nocif observé
CMM	cote moyenne maximale
CPLHP	chromatographie en phase liquide haute performance
CPLHP-SM	chromatographie en phase liquide haute performance avec spectrométrie de masse
CPLHP-SM/SM	chromatographie en phase liquide haute performance avec spectrométrie de masse en tandem
CPLHP-UV	chromatographie en phase liquide haute performance avec détection UV
DACO	data code (code de données)
DL <sub>50</sub>	dose létale à 50 %
DMENO	dose minimale entraînant un effet nocif observé
DN	1-méthyl-3-(tétrahydro -3-furylméthyl)guanidine
DN -3-OH	1-(3-hydroxytétrahydro -3-furylméthyl)-3-méthylguanidine
DSENO	dose sans effet nocif observé
EPA	Environmental Protection Agency des États-Unis
F <sub>1</sub>	première génération
F <sub>2</sub>	deuxième génération
g	gramme(s)
GR	globules rouges
h	heure(s)
Hb	hémoglobine
HCT	hématocrite
IUPAC	Union internationale de chimie pure et appliquée
JG	jour de gestation
JL	jour de lactation
JPN	jour postnatal
kg	kilogramme(s)
K <sub>oe</sub>	coefficient de partage <i>n</i> -octanol-eau
kPa	kilopascal(s)
L	litre(s)
LPA	<i>Loi sur les produits antiparasitaires</i>
<i>m/z</i>	rapport masse/charge



ME	marge d'exposition
MG	1-méthylguanidine
mg	milligramme(s)
ml	millilitre(s)
MNG	1-méthyl -2-nitroguanidine
MRID	United States Master Record Identification Number
nm	nanomètre(s)
p	probabilité statistique
P	génération parentale
p.a.	principe actif
p.c.	poids corporel
pKa	constante de dissociation
ppm	partie(s) par million
s. o.	sans objet
SPN	Science Policy Note (document de principes)
UF	1-méthyl-3-(tétrahydro -3-furylméthyl)urée

## Annexe I Tableaux et figures

### Tableau 1 Analyse des résidus

Matrice	Identifi- cation de la méthode	Analyte	Type de méthode	Limite de détection/ limite de quantification	Référence
Ruche	Sans objet	Dinotéfurane	CPLHP-SM/SM $m/z$ 203→129	0,010 mg/kg	1917861, 1917865, 1917863
Plante	Sans objet	Dinotéfurane	CPLHP-SM/SM $m/z$ 203→129	0,008 mg/kg	1917437
		DN	CPLHP-SM/SM $m/z$ 158→102	0,008 mg/kg	
		UF	CPLHP-SM/SM $m/z$ 159→102	0,008 mg/kg	
Animal	Sans objet	Dinotéfurane	CPLHP-SM/SM $m/z$ 203→129	0,01 mg/kg	1917426, 1917427
		DN	CPLHP-SM/SM $m/z$ 158→102	0,01 mg/kg	
		UF	CPLHP-SM/SM $m/z$ 159→102	0,01 mg/kg	
Sol	Sans objet	Dinotéfurane	CPLHP-UV 270 nm	0,010 mg/kg	1917679, 1917682, 1917688, 1917692
		MNG	CPLHP-SM/SM $m/z$ 119→73	0,010 mg/kg	1917683, 1917685
Sédiments	Les méthodes utilisées pour les sols peuvent être utilisées pour les sédiments				
Eau (douce)	Sans objet	Dinotéfurane	CPLHP-UV 270 nm	0,05 µg/ml	1917767
		MG	CPLHP-MS $m/z$ 74,2	0,05 µg/ml	
		UF	CPLHP -MS $m/z$ 159,0	0,01 µg/ml	
		DN -3-OH	CPLHP -MS $m/z$ 174,1	0,01 µg/ml	
		BCDN	CPLHP -MS $m/z$ 156,1	0,01 µg/ml	
		DN	CPLHP -MS $m/z$ 158,0	0,01 µg/ml	
Eau (salée)	Sans objet	Dinotéfurane	CPLHP -UV 286 nm	0,05 µg/ml	1917952, 1917955

### Tableau 2a Profil de toxicité de l'insecticide sous pression Alpine de marque Prescription Treatment Brand, contenant du dinotéfurane

(Les effets sont réputés ou présumés se produire chez les deux sexes à moins d'indication contraire, auquel cas les effets propres à chacun des sexes sont séparés par un point-virgule.)

Type d'étude, animal et n° de l'ARLA	Résultats de l'étude
Toxicité aiguë par voie orale (méthode de l'ajustement des doses)	DL <sub>50</sub> (femelles) > 5 000 mg/kg p.c.
Rat Sprague Dawley	<b>Toxicité faible</b>
N° de l'ARLA 1918782	Aucun signe clinique de toxicité.

Type d'étude, animal et n° de l'ARLA	Résultats de l'étude
Toxicité aiguë par voie cutanée Rat Sprague Dawley N° de l'ARLA 1918784	DL <sub>50</sub> (mâles/femelles) > 5 000 mg/kg p.c. <b>Toxicité faible</b> Aucun signe clinique de toxicité. Aucun signe d'irritation cutanée.
Toxicité aiguë par inhalation Rat Sprague Dawley N° de l'ARLA 1918786	CL <sub>50</sub> (mâles/femelles) > 2,05 mg/L <b>Toxicité faible</b> Un écoulement nasal, une posture voûtée et une hypoactivité ont été observés chez tous les animaux pendant l'exposition. Les animaux semblaient normaux à leur sortie de l'enceinte d'essai et pendant tout le reste de l'étude.
Irritation oculaire Lapin néo-zélandais blanc N° de l'ARLA 1918788	CMM = 0,9 CIM = 8,7 (1 h) <b>Minimalement irritant</b>
Irritation cutanée Lapin néo-zélandais blanc N° de l'ARLA 1918190	CMM = 0,2 CIM = 1,0 (1 h) <b>Minimalement irritant</b>
Sensibilisation cutanée (Buehler) Cobaye Hartley albinos N° de l'ARLA 1918792	<b>Négatif</b>

**Tableau 2 b Profil de toxicité de l'insecticide en poudre Alpine de marque Prescription Treatment, contenant du dinotéfurane**

(Les effets sont réputés ou présumés se produire chez les deux sexes à moins d'indication contraire, auquel cas les effets propres à chacun des sexes sont séparés par un point-virgule.)

Type d'étude, animal et n° de l'ARLA	Résultats de l'étude
Toxicité aiguë par voie orale (méthode de l'ajustement des doses) Rat Sprague Dawley N° de l'ARLA 1918842	DL <sub>50</sub> (femelles) > 5 000 mg/kg p.c. <b>Toxicité faible</b> Aucun signe clinique de toxicité.
Toxicité aiguë par voie cutanée Rat Sprague Dawley N° de l'ARLA 1918844	DL <sub>50</sub> (mâles/femelles) > 5 000 mg/kg p.c. <b>Toxicité faible</b> Aucun signe clinique de toxicité. Aucun signe d'irritation cutanée.

Type d'étude, animal et n° de l'ARLA	Résultats de l'étude
Toxicité aiguë par inhalation Rat Sprague Dawley N° de l'ARLA 1918846	CL <sub>50</sub> (mâles/femelles) > 2,05 mg/L <b>Toxicité faible</b> Une posture voûtée et une hypoactivité ont été observées pendant les 30 premières minutes. Par la suite, la visibilité était limitée. Les animaux semblaient normaux à leur sortie de l'enceinte et pendant le reste de l'étude.
Irritation oculaire Lapin néo-zélandais blanc N° de l'ARLA 1918848	CMM = 5,7 CIM = 15 (1 h) Toutes les cotes étaient différentes de 0 après 72 heures <b>Faiblement irritant</b>
Irritation cutanée Lapin néo-zélandais blanc N° de l'ARLA 1918850	CMM = 0 CIM = 1,0 (1 h) <b>Non irritant</b>
Sensibilisation cutanée (Buehler) Cobaye Hartley albinos N° de l'ARLA 1918852	<b>Négatif</b>

**Tableau 2c Profil de toxicité de l'appât-gel en réservoir Alpine de marque Prescription Treatment contre les blattes, contenant du dinotéfurane**

(Les effets sont réputés ou présumés se produire chez les deux sexes à moins d'indication contraire, auquel cas les effets propres à chacun des sexes sont séparés par un point-virgule.)

Type d'étude, animal et n° de l'ARLA	Résultats de l'étude
Toxicité aiguë par voie orale Rat Sprague Dawley N° de l'ARLA 1918909	DL <sub>50</sub> (mâles/femelles) > 2 000 mg/kg p.c. <b>Toxicité faible</b> Aucun signe clinique de toxicité.
Toxicité aiguë par voie cutanée Rat Sprague Dawley N° de l'ARLA 1918911	DL <sub>50</sub> (mâles/femelles) > 5 000 mg/kg p.c. <b>Toxicité faible</b> Aucun signe clinique de toxicité. Aucun signe d'irritation cutanée.
Toxicité aiguë par inhalation	La préparation commerciale est un gel placé à l'intérieur d'une boîte d'appâtage; l'inhalation n'est donc pas une voie d'exposition probable.
Irritation oculaire Lapin néo-zélandais blanc N° de l'ARLA 1918915	CMM = 0 CIM = 0 (1 h) <b>Non irritant</b>

Type d'étude, animal et n° de l'ARLA	Résultats de l'étude
Irritation cutanée Lapin néo-zélandais blanc N° de l'ARLA 1918915	CMM = 0,1 CIM = 0,7 (1 h) <b>Irritation minime</b>
Sensibilisation cutanée (Buehler) Cobaye Hartley albinos N° de l'ARLA 1918918	Aucun signe de sensibilisation; toutefois, l'étude est considérée comme complémentaire parce que seule la moitié de la quantité de substance d'essai requise a été utilisée.

**Tableau 2d Profil de toxicité des produits Vectra 3D, contenant de la perméthrine, du dinotéfurane et du pyriproxifène**

(Les effets sont réputés ou présumés se produire chez les deux sexes à moins d'indication contraire, auquel cas les effets propres à chacun des sexes sont séparés par un point-virgule.)

Type d'étude, animal et n° de l'ARLA	Résultats de l'étude
Toxicité aiguë par voie orale Rat Sprague Dawley N° de l'ARLA 1918025	DL <sub>50</sub> (mâles/femelles) > 5 000 mg/kg p.c. <b>Toxicité faible</b> Des signes d'hypoactivité ont été observés le jour de l'administration de la dose seulement. Une coloration rouge de la face et des excréments mous ont été observés au jour 1 de l'étude, mais ces effets avaient disparu au jour 2. Une coloration de la région anogénitale a été observée chez une femelle pendant toute la durée de l'étude, et une perte de poids corporel a été observée chez un animal pendant la semaine 2.
Toxicité aiguë par voie cutanée Rat Sprague Dawley N° de l'ARLA 1918031	DL <sub>50</sub> (mâles/femelles) > 5 000 mg/kg p.c. <b>Toxicité faible</b> Le seul signe clinique observé était une coloration de la région anogénitale. Aucun signe d'irritation cutanée.
Toxicité aiguë par inhalation Demande d'exemption N° de l'ARLA 1918037	Demande d'exemption accordée. Le produit est un liquide appliqué directement sur la peau de l'animal, à l'aide d'un applicateur. L'application ne devrait donc pas produire de particules inhalables.
Irritation oculaire Lapin néo-zélandais blanc N° de l'ARLA 1918044	CMM = 35,2 CIM = 37 (24 h) <b>Modérément irritant</b> Des excréments mous ont été observés chez une femelle au jour 2 seulement.
Irritation cutanée Lapin néo-zélandais blanc N° de l'ARLA 1918049	CMM = 2,6 CIM = 3,3 (24 h) <b>Faiblement irritant</b>

Type d'étude, animal et n° de l'ARLA	Résultats de l'étude
Sensibilisation cutanée (Buehler) Cobaye Hartley albinos N° de l'ARLA 1918057	<b>Négatif</b>

**Tableau 2e Sécurité des animaux traités avec le produit Vectra 3D pour les chiens et les chiots de 7 semaines et plus, contenant de la perméthrine, du dinotéfurane et du pyriproxifène**

Type d'étude, animal et n° de l'ARLA	Résultats de l'étude
Sécurité pour les animaux traités – chiens adultes Chien Beagle N° de l'ARLA 1918063	<p>Au jour 0 de l'étude, 6 animaux/sexe/groupe ont été exposés à la substance d'essai à raison de 1 application de la dose proposée (1×), 3 applications à une heure d'intervalle (3×) ou 5 applications à une heure d'intervalle (5×), ou au produit de formulation sans principe actif (groupe témoin). Les animaux ont ensuite été observés pendant 14 jours.</p> <p>Aucun signe clinique attribuable au traitement n'a été relevé. Des effets sur l'apparence du pelage ont été observés chez tous les animaux <math>\geq</math> 1 h après l'administration de la dose : poils emmêlés, d'aspect grasseux, hérissés, en touffes et présentant une couleur anormale et des dépôts. Ces effets avaient disparu au jour 5.</p> <p>Aucune anomalie des paramètres hématologiques ou biochimiques liée au traitement n'a été relevée.</p> <p>↓ CA au jour 1 chez tous les animaux. Cependant, cet effet était plus prononcé chez les animaux témoins et ceux du groupe 5×, ce qui porte à croire qu'il est probablement attribuable au produit de formulation et/ou au stress causé par le fait d'avoir été manipulé cinq fois.</p> <p>Dose d'exposition estimative par application (1×)  Perméthrine = 1 230 mg  Dinotéfurane = 167 mg  Pyriproxifène = 17 mg</p> <p>Dose totale reçue  <b>Groupe 1× :</b>  Perméthrine : 66 à 122 mg/kg p.c.  Dinotéfurane : 9,0 à 17 mg/kg p.c.  Pyriproxifène : 0,9 à 1,7 mg/kg p.c.</p> <p><b>Groupe 3× :</b>  Perméthrine : 168 à 362 mg/kg p.c.  Dinotéfurane : 23 à 49 mg/kg p.c.  Pyriproxifène : 2,3 à 5,0 mg/kg p.c.</p> <p><b>Groupe 5× :</b>  Perméthrine : 320 à 615 mg/kg p.c.  Dinotéfurane : 43 à 84 mg/kg p.c.  Pyriproxifène : 4,4 à 8,5 mg/kg p.c.</p>

Type d'étude, animal et n° de l'ARLA	Résultats de l'étude
<p>Sécurité pour les animaux traités – chiots de 7 semaines</p> <p>Chien Beagle</p> <p>N° de l'ARLA 1918080</p>	<p>Au jour 0 de l'étude, 6 animaux/sexe/groupe ont été exposés à la substance d'essai à raison de 1 application de la dose proposée (1×), 3 applications à une heure d'intervalle (3×) ou 5 applications à une heure d'intervalle (5×), ou au produit de formulation sans principe actif (groupe témoin). Les animaux ont ensuite été observés pendant 14 jours.</p> <p>Des effets sur l'apparence du pelage ont été observés chez tous les animaux <math>\geq</math> 1 h après l'administration de la dose : poils emmêlés, d'aspect gras, en touffes, hérissés et présentant une couleur anormale et des dépôts. Ces effets avaient disparu au jour 5 chez tous les animaux.</p> <p>1× Une ataxie a été observée chez 1 chiot 2 h après l'exposition seulement. Un prurit a également été constaté chez cet animal 1 h et 5 h après l'exposition.</p> <p>5× Des tremblements ont été observés chez 2 chiots 4 h après l'administration de la dose, mais ont disparu dans les deux heures suivantes. Une ataxie a également été constatée chez l'un de ces chiots 5 h après l'exposition. Une ataxie a été observée chez un autre chiot, qui présentait également une léthargie aux jours 1 et 2. Le même animal a également présenté une léthargie le matin du jour 5 de l'étude. Cet animal présentait une apparence anormale au site d'application entre les jours 1 et 6, mais pas de façon continue. Un prurit a également été constaté chez cet animal 3 h après l'administration de la dose, et entre les jours 3 et 6. Une incidence accrue d'excréments anormaux (observation non précisée, mais pourrait comprendre des excréments mous avec présence de sang/mucus, de la diarrhée [aqueuse/liquide] ou des excréments durs et secs) a été constatée chez ces animaux immédiatement après l'administration de la dose et pendant tout le reste du traitement.</p> <p>Dose d'exposition estimative par application (1×)  Perméthrine = 343 mg  Dinotéfurane = 47 mg  Pyriproxifène = 5 mg</p> <p>Dose totale reçue  <b>Groupe 1× :</b>  Perméthrine : 137 à 229 mg/kg p.c.  Dinotéfurane : 19 à 31 mg/kg p.c.  Pyriproxifène : 2,0 à 3,3 mg/kg p.c.</p> <p><b>Groupe 3× :</b>  Perméthrine : 368 à 792 mg/kg p.c.  Dinotéfurane : 50 à 108 mg/kg p.c.  Pyriproxifène : 5,4 à 11,5 mg/kg p.c.</p> <p><b>Groupe 5× :</b>  Perméthrine : 591 à 1 429 mg/kg p.c.  Dinotéfurane : 81 à 196 mg/kg p.c.  Pyriproxifène : 8,6 à 20,8 mg/kg p.c.</p>
<p>Sécurité pour les animaux traités – chiots de 7 semaines (2 administrations)</p> <p>Chien Beagle</p>	<p>Au jour 0 de l'étude, 6 animaux/sexe/groupe ont été exposés à la substance d'essai à raison de 1 application de la dose proposée (1×), 3 applications à une heure d'intervalle (3×) ou 5 applications à une heure d'intervalle (5×), ou au produit de formulation sans principe actif (groupe témoin). Les animaux ont été exposés de nouveau au jour 14, avec la même dose et le même nombre d'applications. Les</p>

Type d'étude, animal et n° de l'ARLA	Résultats de l'étude
N° de l'ARLA 1918094	<p>chiots ont été observés pendant 28 jours.</p> <p>Aucun signe clinique attribuable au traitement n'a été relevé. Des vomissements ont été observés chez une femelle du groupe 5× avant le deuxième traitement au jour 0, chez une femelle du groupe témoin 2 h après l'administration de la dose au jour 14, et de façon sporadique chez plusieurs animaux sans qu'il n'y ait de lien avec le traitement. Une léthargie non liée au traitement a été observée chez un mâle du groupe témoin au jour 17 et chez une femelle du groupe 1× au jour 24. Aucun animal n'a présenté d'ataxie ou de tremblements. L'incidence d'excréments mous était faible et similaire dans tous les groupes expérimentaux. Au jour 1, la CA était réduite chez tous les groupes expérimentaux.</p> <p>Des effets sur l'apparence du pelage ont été observés chez tous les animaux ≥ 1 h après l'administration de la dose : poils emmêlés, d'aspect gras, en touffes, hérissés et présentant une couleur anormale et des dépôts. Ces effets avaient disparu aux jours 5 et 17, après la première et la deuxième administration, respectivement, chez tous les groupes.</p> <p>Dose d'exposition estimative par application (1×)  Perméthrine = 561 mg  Dinotéfurane = 83 mg  Pyriproxyfène = 8,3 mg</p> <p>Dose totale reçue</p> <p><b>Groupe 1×</b>  Perméthrine : 198 à 435 mg/kg p.c.  Dinotéfurane : 29 à 64 mg/kg p.c.  Pyriproxyfène : 2,9 à 6,4 mg/kg p.c.</p> <p><b>Groupe 3×</b>  Perméthrine : 448 à 1 476 mg/kg p.c.  Dinotéfurane : 66 à 218 mg/kg p.c.  Pyriproxyfène : 6,6 à 21,8 mg/kg p.c.</p> <p><b>Groupe 5×</b>  Perméthrine : 845 à 2 063 mg/kg p.c.  Dinotéfurane : 125 à 305 mg/kg p.c.  Pyriproxyfène : 12,5 à 31 mg/kg p.c.</p>
Sécurité pour les animaux traités – chiots de 7 semaines (2008)  Chien beagle  N° de l'ARLA 2108524	<p>Au jour 0, 4 animaux/sexe/groupe ont été exposés à la substance d'essai à raison de 5 applications à une heure d'intervalle (5×), ou au produit de formulation sans principe actif (groupe témoin). Les animaux ont ensuite été observés pendant 14 jours.</p> <p>Des excréments mous ont été observés chez un mâle du groupe 5× avant le traitement et 1 h après l'exposition, et chez un mâle du groupe témoin le matin du jour 1. Aucun signe clinique attribuable au traitement n'a été relevé. Une baisse de la CA a été constatée au jour 1 chez 2 femelles du groupe témoin et chez 2 femelles du groupe 5×, ainsi qu'à des temps d'observation ultérieurs, de façon sporadique, chez les mêmes animaux. Cet effet pourrait être attribuable au produit de formulation et/ou au stress associé au fait d'avoir été manipulé 5 fois.</p> <p>Des effets sur l'apparence du pelage ont été observés chez tous les animaux ≥ 1 h après l'administration de la dose : poils emmêlés, d'aspect gras, en touffes,</p>



Type d'étude, animal et n° de l'ARLA	Résultats de l'étude
	<p>hérissés et présentant des dépôts. Ces effets avaient disparu au jour 2 chez les deux groupes.</p> <p>Dose d'exposition estimative par application (1×)  Dinotéfurane = 325 mg  Pyriproxyfène = 46 mg</p> <p>Dose totale reçue</p> <p><b>Groupe 5×</b>  Dinotéfurane : 540 à 772 mg/kg p.c.  Pyriproxyfène : 76 à 108 mg/kg p.c.</p>
<p>Étude vétérinaire sur le terrain</p> <p>Chien</p> <p>N° de l'ARLA 1918107</p>	<p>Les chiens ont été examinés par un vétérinaire au jour 0 de l'étude afin de vérifier leur état de santé général, puis traités à la maison par leur propriétaire avec le produit ou avec un traitement topique de rechange homologué (K9 Advantix). Les chiens ont été observés à la maison par leur propriétaire afin de déceler tout effet nocif. Le vétérinaire a effectué un suivi par téléphone 1 et 30 jours après l'administration du produit, et consigné les observations signalées.</p> <p>Vectra 3D (204 chiens)  Deux chiens ont présenté des signes possiblement liés à l'utilisation de perméthrine (mordillage au point d'application, léthargie, regard fixe, diminution de l'appétit). Toutefois, les auteurs de l'étude ont exclu ces animaux parce qu'ils avaient été traités avec un autre produit contre les puces 3 semaines auparavant (écart par rapport à la période d'attente de 4 semaines précisée dans le protocole) ou qu'ils présentaient des problèmes de santé (animal en surpoids, plusieurs visites chez le vétérinaire en raison d'un état léthargique, d'infections et de démangeaisons au cours des années précédentes). Des excréments mous ont été observés chez un troisième chien. Un comportement anormal a été observé chez un quatrième chien (air abattu, faible appétit), mais celui-ci a été rejeté en raison d'un problème préexistant (gastrite) qui a été réglé par un changement d'alimentation. Il est également indiqué qu'un cinquième chien « se comportait bizarrement », sans autre précision.</p> <p>Lors du suivi effectué après 30 jours, un comportement anormal a été signalé chez 5 chiens. Trois chiens présentaient une activité accrue, un chien présentait une respiration sifflante 2 à 3 fois par jour, faisant des bruits d'étouffement avant d'éternuer, et un autre chien avait présenté une baisse d'activité, des vomissements et de la diarrhée pendant environ une semaine.</p> <p>Des observations relatives à l'apparence ont été signalées chez 16 chiens, notamment : pelage hérissé, collant ou agglutiné, d'aspect mouillé ou huileux, grasseux et squameux, apparence sale, peau légèrement rouge, mais non douloureuse. Une alopecie a été signalée chez 1 chien.</p> <p>K9 Advantix (37 chiens)  Une diminution de l'activité a été observée chez un chien, et des démangeaisons au point d'application ont été constatées chez un autre chien.</p> <p>Des observations relatives à l'apparence ont été signalées chez 4 chiens, notamment : pelage collant ou agglutiné, d'apparence huileuse ou mouillée, démangeaisons. Une alopecie a été signalée chez 1 chien.</p>

**Tableau 3 Profil de toxicité du dinotéfurane de qualité technique (MTI-446)**

(Les effets sont réputés ou présumés se produire chez les deux sexes à moins d'indication contraire, auquel cas les effets propres à chacun des sexes sont séparés par un point-virgule. À moins d'indication contraire, les DSENO et les DMENO sont exprimées comme suit : mâles/femelles. Sauf indication contraire, les effets sur le poids des organes touchent tant le poids absolu que le poids relatif des organes par rapport au poids corporel. Les effets observés à des doses supérieures à la DMENO ainsi que les effets non nocifs observés à des doses inférieures à la DMENO ne sont pas indiqués dans le tableau pour la plupart des études, et ce, par souci de concision.)

Type d'étude, animal et n° de l'ARLA	Résultats de l'étude
Toxicocinétique Rat Sprague Dawley N° de l'ARLA : 1917562	<p>Lors d'une étude préliminaire, la distribution s'est révélée similaire, peu importe la position du radiomarqueur. Pour cette raison, les animaux ont reçu du MTI-446 (dinotéfurane) radiomarqué dans un rapport de 1:1 des deux radiomarqueurs au <sup>14</sup>C (groupements guanidine et tétrahydrofurane) lors des études principales.</p> <p>Dose faible = 50 mg/kg p.c./jour; dose élevée = 1 000 mg/kg p.c./jour</p> <p>Afin d'évaluer l'absorption, la distribution, la métabolisation et l'excrétion, les animaux ont reçu par gavage une dose unique faible, une dose faible répétée (7 jours avec du MTI-446 radiomarqué au <sup>14</sup>C), une dose faible répétée (composé non radiomarqué pendant les 14 premiers jours, puis MTI-446 radiomarqué au <sup>14</sup>C le dernier jour), ou une dose unique élevée. La recirculation entérohépatique a été évaluée chez des animaux ayant subi une canulation du canal cholédoque (dose unique faible ou élevée par gavage). Un autre groupe a reçu une dose unique faible par voie intraveineuse.</p> <p>Une dose unique faible a été administrée par gavage à des femelles gestantes au JG 18 afin d'évaluer le passage transplacentaire et de mesurer les taux de MIT-446 dans les tissus des mères et des fœtus.</p> <p>Une dose unique faible a été administrée par gavage à des femelles en lactation au JL 12 afin d'évaluer le transfert par le lait maternel et de mesurer les taux de MIT-446 dans le lait.</p> <p><b>Absorption/élimination :</b> le MTI-466 était rapidement et facilement absorbé (92 à 98 %). Les concentrations plasmatiques maximales de 40,8 à 47,4 et 471 à 566 ppm ont été relevées après 0,25 à 0,63 et 2,0 à 2,1 h (temps pour atteindre les concentrations plasmatiques maximales) après l'administration d'une dose unique/répétée faible ou d'une dose unique élevée, respectivement. L'élimination était rapide chez les groupes ayant reçu une dose unique ou répétée faible; les demi-vies d'élimination étaient de 3,64 à 7,86 h, à l'exception des femelles exposées à des doses répétées, pour lesquelles la demi-vie d'élimination était de 16,1 h. La demi-vie d'élimination était légèrement plus longue chez les animaux ayant reçu une dose unique élevée (13,8/15,2 h pour les mâles et les femelles, respectivement). L'aire sous la courbe était de 69 à 110 et de 2 360 à 2 660 (ppm/h) pour les doses faibles et élevées, respectivement, ce qui indique que les caractéristiques toxicocinétiques du MTI-466 seraient linéaires à l'intérieur d'une plage de doses de 50 à 1 000 mg/kg p.c. Les taux de récupération étaient similaires après une administration par voie orale et par voie intraveineuse, ce qui indique une absorption presque complète dans le tractus gastro-intestinal.</p>

Type d'étude, animal et n° de l'ARLA	Résultats de l'étude
	<p><b>Distribution :</b> les radiomarqueurs étaient largement répartis dans tous les tissus. Après une dose unique faible, les concentrations dans les reins, l'estomac, la vessie, le tractus gastro-intestinal, la prostate, les testicules et les os (femelles seulement) étaient plus élevées que dans le plasma à au moins une occasion entre 0,5 et 4 h. Les concentrations dans le cerveau étaient relativement faibles. Les concentrations diminuaient rapidement dans tous les tissus, et 168 h après l'administration de la dose, elles étaient inférieures à la limite de détection dans la plupart des tissus. Les seules exceptions étaient la peau (mâles), les reins (mâles) et les glandes mammaires (femelles). Les concentrations dans le plasma étaient faibles après l'administration de doses répétées faibles ou de doses uniques élevées, les concentrations les plus élevées étant observées dans les glandes mammaires (femelles) et dans la peau. L'administration de doses répétées n'a pas fait augmenter les concentrations dans les tissus ni le temps de clairance. L'élimination de la radioactivité était similaire après l'administration de doses uniques et multiples, et de doses faibles et élevées. Les résultats de l'autoradiographie de l'organisme entier concordaient avec ces observations.</p> <p><b>Excrétion :</b> le MTI-466 était éliminé principalement par voie urinaire (88 à 99 %) et l'élimination était presque complète (84 à 99 %) 24 h après le traitement. La récupération dans les excréments et dans les eaux de rinçage de la cage représentait 1,1 à 3,2 % et 0,6 à 7,0 % de la radioactivité, respectivement. De faibles quantités de composé radiomarké (<math>\leq 0,88</math> %) ont été récupérées dans la bile. Le sexe, la dose et le schéma posologique n'avaient pas d'incidence sur la voie et le taux d'élimination. La quantité excrétée dans l'air expiré représentait 0,01 à 0,05 % de la dose administrée.</p> <p><b>Métabolisation :</b> le principal composé récupéré dans l'urine (92 à 97 %) était du MTI-466 non modifié. C'était également le principal composé relevé dans le plasma, le lait, la bile, les excréments et la plupart des tissus recueillis 4 à 8 h après le traitement, quelle que soit la dose administrée, avec moins de 10 % de la dose administrée métabolisée. Aucune différence apparente liée au schéma posologique ou à la dose d'application n'a été relevée sur le plan de la métabolisation. Les métabolites urinaires (2 à 6 % de la dose administrée) ont été formés par une hydroxylation enzymatique sur le cycle tétrahydrofurane pour produire des isomères du PHP (6-hydroxy-5-(2-hydroxyéthyl)-1-méthyl-1,3-diazinane -2-ylidène-N-nitroamine) (principaux métabolites), suivie par une oxydation, une réduction et une acétylation.</p> <p><b>Passage transplacentaire :</b> la radioactivité était rapidement transférée du sang maternel aux fœtus, et distribuée dans les tissus fœtaux. Les concentrations maximales étaient atteintes dans tous les tissus fœtaux 0,5 h après l'exposition des mères, sauf dans le cerveau, où elles ont été relevées après 1,5 h. Par la suite, dans tous les tissus, les taux de radioactivité diminuaient rapidement et atteignaient un faible niveau en 4 heures. Des concentrations similaires de radioactivité ont été observées dans le sang des mères et celui des fœtus, ce qui semble indiquer que l'équilibre était rapidement atteint et que la distribution était similaire dans les tissus fœtaux et les tissus maternels.</p> <p><b>Transfert par le lait maternel :</b> la radioactivité passait rapidement du sang maternel au lait. Les concentrations maximales dans le plasma et dans le lait (29,3 et 34,8 ppm, respectivement) étaient atteintes 0,5 h après l'exposition des mères. Les concentrations dans le lait diminuaient rapidement, atteignant 6,51 ppm après 4 h. La demi-vie dans le lait a été calculée à 1,39 h, ce qui indique que les taux de radioactivité seraient inférieurs à la limite de détection 24 h après le traitement.</p>

Type d'étude, animal et n° de l'ARLA	Résultats de l'étude
	<p>Pour tous les paramètres mesurés dans cette étude, aucune différence liée au sexe, à la dose ou à la position du marqueur n'a été observée.</p>
<p>Toxicocinétique Rat Sprague Dawley – nouveau-nés (JPN 12) N° de l'ARLA 1917569</p>	<p>Des rats nouveau-nés ont reçu par gavage une dose unique (50 mg/kg p.c.) de MTI -446 radiomarqué au <sup>14</sup>C sur le groupement guanidine au JPN 12.</p> <p><b>Absorption :</b> l'absorption dans le tractus intestinal était &gt; 75 % après 4 h, c'est-à-dire au dernier temps d'échantillonnage. La concentration plasmatique maximale de 21 ppm chez les deux sexes a été détectée à 0,5 h. Après 4 h, la concentration avait diminué à 9 ppm. Le tractus gastro-intestinal et son contenu renfermaient 56 à 60 % de la dose administrée après 0,5 h, une proportion beaucoup plus élevée que celle mesurée chez les adultes à ce temps d'observation (10 à 15 %), ce qui indique une absorption moins importante par la voie orale (&lt; 50 % chez les nouveau-nés par rapport à 90 % chez les adultes).</p> <p><b>Distribution/élimination :</b> les concentrations dans le sang, le plasma et le foie étaient comparables à chaque temps d'observation. Toutefois, les concentrations relevées dans l'estomac et dans les reins dépassaient les concentrations plasmatiques. Les données d'autoradiographie de l'organisme entier indiquent que le MTI-466 radiomarqué était largement distribué dans tous les organes et les tissus, et que la majorité de la radioactivité se trouvait dans l'estomac (et son contenu), les reins, la vessie et l'urine. Les concentrations maximales dans les tissus ont été relevées 0,5 ou 1,5 h après l'administration de la dose et diminuaient généralement par la suite. Toutefois, les concentrations dans les reins, la vessie et l'urine ont augmenté, ce qui indique que l'élimination se faisait principalement par voie urinaire. L'élimination dans la plupart des tissus était incomplète 4 h après l'administration de la dose. De faibles concentrations de composé radiomarqué ont été relevées dans le cerveau.</p> <p>Comparativement aux taux relevés dans l'étude menée avec des adultes, les taux de radioactivité dans le plasma et dans les reins des petits étaient plus faibles après 0,5 h et plus élevés après 4 h, ce qui indique que l'élimination par voie urinaire pourrait être plus lente chez les nouveau-nés. Cette constatation et les taux de radioactivité supérieurs relevés dans le tractus gastro-intestinal sont une indication que l'absorption par voie orale et l'élimination par voie urinaire sont plus lentes chez les animaux nouveau-nés.</p>
<p>Transfert par le lait Rat Sprague Dawley N° de l'ARLA 2109023</p>	<p>Des rates en lactation ont reçu par gavage des doses de 50 ou 500 mg/kg p.c./jour de MTI-446 radiomarqué au <sup>14</sup>C sur le groupement guanidine aux JL 2, 4, 8 et 12. Les concentrations présentes dans le lait, le sang total et le plasma ont été mesurées 0,5 et 1,5 h après l'administration de la dose chez les animaux exposés à la dose faible, et 2 et 4 h après l'administration de la dose chez les animaux exposés à la dose élevée.</p> <p>Aucune anomalie n'a été observée chez les petits ou chez les mères sur le plan de l'apparence ou du comportement. Aucun effet sur le poids corporel n'a été relevé.</p> <p>50 mg/kg p.c. Après 0,5 h, les concentrations de radioactivité dans le sang et dans le plasma étaient similaires (30,1 à 35,2 ppm), et les concentrations dans le lait étaient environ deux fois plus élevées (55,2 à 62,9 ppm). Bien que les concentrations eurent diminué de moitié après 1,5 h (sang/plasma 13,9 à 17,5 ppm; lait 26,4 à 36,9 ppm), celles-ci sont demeurées deux fois plus élevées dans le lait. Les concentrations présentes dans chaque matrice respective étaient similaires à tous les jours de prélèvement (JL 2, 4, 8 et 12).</p>

Type d'étude, animal et n° de l'ARLA	Résultats de l'étude
	<p>500 mg/kg p.c.</p> <p>Les concentrations de composé radiomarqué dans toutes les matrices étaient les plus élevées au JL 2, et similaires aux autres jours d'échantillonnage. Après 2 h, les concentrations dans le sang et le plasma étaient similaires (136 à 144 ppm au JL 2, 104 à 114 ppm les autres jours). Après 4 h, les concentrations dans le sang et le plasma (90 à 96 ppm au JL 2, 70 à 77 ppm les autres jours) avaient diminué de 64 à 71 % par rapport aux valeurs mesurées après 2 h. Les concentrations dans le lait (141, 114, 136 et 196 ppm aux JL 2, 4, 8 et 12, respectivement) ont également diminué de 71 à 73 % par rapport aux valeurs observées après 2 h au JL 2, 4 et 8. Toutefois, les concentrations dans le lait après 4 h au JL 12 représentaient 110 % de celles observées après 2 h. Les concentrations dans le lait étaient de 2,5 à 2,7 fois plus élevées que dans le sang ou le plasma à ce temps d'observation. Bien que la dose élevée fût dix fois plus élevée que la dose faible, la concentration mesurée chez les animaux ayant reçu une dose de 500 mg/kg p.c. n'était que de quatre fois supérieure.</p>
<p>Toxicité aiguë par voie orale</p> <p>Rat Sprague Dawley</p> <p>N° de l'ARLA 1917262</p>	<p>DL<sub>50</sub> (mâles) = 2 804 (1 947 – 4 037) mg/kg p.c.</p> <p>DL<sub>50</sub> (femelles) = 2 000 (1 354 – 2 954) mg/kg p.c.</p> <p>DL<sub>50</sub> (mâles et femelles combinés) = 2450 (1 942 – 3 090) mg/kg p.c.</p> <p><b>Toxicité légère</b></p> <p>Les signes cliniques suivants ont été observés à <math>\geq 2 000</math> mg/kg p.c. : hypoactivité, démarche chancelante, posture voûtée, prostration, taches rouges sur la face, myosis, larmolement, salivation excessive, tachypnée, dyspnée, excréments mous, taches jaunes dans la région urogénitale, convulsions toniques ou cloniques, tremblements, mort.</p> <p>Des animaux sont morts le jour de l'administration de la dose et au jour 1. Les animaux survivants semblaient normaux au jour 3.</p>
<p>Toxicité aiguë par voie orale</p> <p>Souris CD-1</p> <p>N° de l'ARLA 1917269</p>	<p>DL<sub>50</sub> (mâles) = 2 450 (1 801 – 3 331) mg/kg p.c.</p> <p>DL<sub>50</sub> (femelles) = 2275 (1 537 – 3 369) mg/kg p.c.</p> <p>DL<sub>50</sub> (mâles et femelles combinés) = 2 371 (1 884 – 2 983) mg/kg p.c.</p> <p><b>Toxicité faible</b></p> <p>Les signes cliniques suivants ont été observés à <math>\geq 2 000</math> mg/kg p.c. : dyspnée, convulsions cloniques, tremblements, démarche chancelante, hypoactivité, mort.</p> <p>Des animaux sont morts le jour de l'administration de la dose. Les animaux survivants semblaient normaux au jour 1.</p>
<p>Toxicité aiguë par voie cutanée</p> <p>Rat Sprague Dawley</p> <p>N° de l'ARLA 1917276</p>	<p>DL<sub>50</sub> &gt; 2 000 mg/kg p.c.</p> <p><b>Toxicité faible</b></p> <p>Le seul signe clinique observé était des taches rouges sur la face le jour du traitement.</p>
<p>Toxicité aiguë par inhalation (nez seulement)</p> <p>Rat Wistar</p> <p>N° de l'ARLA 1917287</p>	<p>CL<sub>50</sub> &gt; 4,09 mg/L</p> <p><b>Toxicité faible</b></p> <p>Aucun signe clinique de toxicité.</p>

Type d'étude, animal et n° de l'ARLA	Résultats de l'étude
Irritation oculaire Lapin néo-zélandais blanc N° de l'ARLA 1917289	CMM = 8,2 CIM = 14,8 (24 h) <b>Minimalement irritant</b>
Irritation oculaire Lapin néo-zélandais blanc N° de l'ARLA 1917297	CMM = 0 CIM = 7,7 (1 h) <b>Non irritant</b>
Irritation cutanée Lapin néo-zélandais blanc N° de l'ARLA 1917302	CMM = 0,06 CIM = 0,5 (1 h) <b>Minimalement irritant</b>
Sensibilisation cutanée (test de maximalisation chez le cobaye) Cobaye Hartley N° de l'ARLA 1917307	N'est pas un sensibilisant
Étude de détermination des doses, 28 jours (régime alimentaire) Souris CD-1 N° de l'ARLA 1917313	DSENO non établie puisqu'il s'agissait d'une étude de détermination des doses. ≥ 4 612/5 359 mg/kg p.c./jour : ↓ prise de p.c. 10 303/12 289 mg/kg p.c./jour : ↓ p.c., perte de p.c. pendant la première semaine de traitement; ↑ albumine et protéines totales (mâles)
Régime alimentaire, 90 jours Souris CD-1 N° de l'ARLA 1917313	DSENO = 4 442/5 414 mg/kg p.c./jour DMENO = 10 635/11 560 mg/kg p.c./jour Effets à la DMENO : ↓ p.c., ↓ prise de p.c. globale, perte de p.c. (semaine 1)
Étude de détermination des doses, 28 jours (régime alimentaire) Rat Sprague Dawley N° de l'ARLA 1917308	DSENO non établie puisqu'il s'agissait d'une étude de détermination des doses. ≥ 1 814/2 183 mg/kg p.c./jour : ↓ prise de p.c., ↓ CA, ↑ cholestérol (mâles) 3 720/4 222 mg/kg p.c./jour : ↓ p.c.; ↓ glucose (mâles); perte de p.c. pendant la première semaine de traitement, ↓ prise de p.c., ↓ CA (femelles)
Régime alimentaire, 90 jours Rat Sprague Dawley N° de l'ARLA 1917310	DSENO = 34/38 mg/kg p.c./jour DMENO = 336/384 mg/kg p.c./jour Effets à la DMENO : ↑ vacuolisation du cortex surrénalien (mâles); ↓ p.c., ↓ prise de p.c. globale (femelles)

Type d'étude, animal et n° de l'ARLA	Résultats de l'étude
Étude de détermination des doses, 7 jours (capsules) Chien beagle N° de l'ARLA 1917320	DSENO non établie puisqu'il s'agissait d'une étude de détermination des doses et qu'elle ne comportait qu'un seul animal par sexe par groupe. ≥ 100 mg/kg p.c./jour : ↑ excréments mous; ↓ prise de p.c. (mâles) 300 mg/kg p.c./jour : vomissements, diarrhée et/ou excréments glaireux, ↓ poids de la rate; ↓ poids des surrénales, ↓ poids des testicules, ↓ poids de la prostate (mâles)
Étude de détermination des doses, 7 à 14 jours (régime alimentaire) Chien beagle N° de l'ARLA 1917318	DSENO non établie puisqu'il s'agissait d'une étude de détermination des doses et qu'elle ne comportait qu'un seul animal par sexe par groupe. Le schéma posologique pour la période d'essai était variable; les doses n'ont pas été converties en mg/kg p.c. ≥ 20 000 ppm : ↓ CA (femelles) ≥ 30 000 ppm : protéines dans l'urine, ↓ poids du thymus; ↓ CA, ↓ poids des surrénales (mâles); perte de p.c., ovaires immatures (femelles) 40 000 ppm : vacuolisation du tubule rénal; vomissements, perte de p.c., ↓ poids de la rate (mâles); diarrhée (femelles)
Voie orale (régime alimentaire), 90 jours Chien beagle N° de l'ARLA 1917322	DSENO (mâles) = 307 mg/kg p.c./jour DSENO (femelles) non déterminée DMENO = 307/58 mg/kg p.c./jour Effets à la DMENO (femelles) : ↓ p.c., ↓ prise de p.c., ↓ CA Effets à la DMENO (mâles) : ↓ efficacité alimentaire (2 premières semaines), ↓ poids de l'hypophyse
Voie orale (régime alimentaire), un an Chien beagle N° de l'ARLA 1917325	DSENO = 20/22 mg/kg p.c./jour DMENO = 111/108 mg/kg p.c./jour Effets à la DMENO : ↓ efficacité alimentaire, ↓ poids du thymus; kyste ultimobranchial dans le thymus (mâles); ↓ p.c./prise de p.c., ↑ GR, Hb et HCT (femelles)
Étude de détermination des doses, voie cutanée, 14 jours Rat Sprague Dawley N° de l'ARLA 1917333	DSENO non établie puisqu'il s'agissait d'une étude de détermination des doses. ≥ 200 mg/kg p.c./jour : ↑ incidence d'atonie (altération de l'élasticité) légère à modérée au point d'application
Voie cutanée, 28 jours Rat Sprague Dawley N° de l'ARLA 1917335	<b>Toxicité générale</b> DSENO = 1 000 mg/kg p.c./jour (dose maximale d'essai) DMENO non établie, aucun effet lié au traitement n'ayant été observé. <b>Irritation cutanée</b> DSENO = 1 000/200 mg/kg p.c./jour DMENO (mâles) non établie, aucune irritation cutanée n'ayant été observée. DMENO (femelles) = 1 000 mg/kg p.c./jour Effets à la DMENO (femelles) : ↑ incidence et degré d'acanthose/hyperkératose de la peau traitée.
Inhalation, 28 jours Rat Wistar N° de l'ARLA 1917341	DSENO (mâles) non établie, car les effets se sont produits jusqu'à la plus faible dose d'essai. DSENO (femelles) = 60 mg/kg p.c./jour DMENO = 60/179 mg/kg p.c./jour

Type d'étude, animal et n° de l'ARLA	Résultats de l'étude
	Effets à la DMENO (mâles) : ↓ p.c., ↓ prise de p.c., CA Effets à la DMENO (femelles) : ↑ perte de poils; ↑ incidence d'yeux protubérants (femelles)
Oncogénicité, 18 mois (régime alimentaire)  Souris CD-1  N°s de l'ARLA 1917351, 1917355, 1917359, 1917363, 1917368, 1917372	DSENO = 345/441 mg/kg p.c./jour DMENO = 3 694/4 728 mg/kg p.c./jour  Effets à la DMENO : ↓ p.c./prise de p.c., ↓ numération plaquettaire (semaine 79); ↑ CA, ↓ efficacité alimentaire, ↑ pigmentation dans la moelle osseuse/le sternum, ↑ hypertrophie des cellules cortico-surrénales (mâles)  Aucun signe d'oncogénicité.
Toxicité chronique et oncogénicité sur 2 ans (régime alimentaire)  Rat Sprague Dawley  N°s de l'ARLA 1917381, 1917385, 1917388, 1917392, 1917396, 1917398, 1917401, 1917405, 1917409, 1917413, 1917417, 1917422, 1917425	DSENO = 100/127 mg/kg p.c./jour DMENO = 991/1 333 mg/kg p.c./jour  Effets à la DMENO : ↓ p.c./prise de p.c., CA/efficacité alimentaire, ↑ nombre d'animaux morts indiqués comme étant maigres; ↑ effets sur les reins (infiltration lymphohistocytaire, minéralisation pelvienne et ulcération pelvienne) (mâles); ↑ poids de l'utérus (femelles)  Aucune anomalie liée au traitement n'a été observée chez les animaux soumis à une période de rétablissement.  <b>Tumeurs</b> Adénomes thyroïdiens à cellules C (mâles) : 7/59, 10/59, 10/60, 12/58, 15/60 (25 %) pour les doses de 0, 3, 10, 100 et 991 mg/kg p.c./jour, respectivement (tendance : p = 0,054; comparaison par paire témoins/dose élevée : p = 0,053) [Témoins historiques : moyenne = 9,8 % (plage de 1,7 à 24 %)]  Carcinomes thyroïdiens à cellules C (mâles) : 1/59, 0/59, 0/60, 0/58, 0/60 (non statistiquement significatif) pour les doses de 0, 3, 10, 100 et 991 mg/kg p.c./jour, respectivement  Des signes de tumorigénicité ont été observés chez les mâles à une dose approchant la dose limite d'essai.
Toxicité pour la reproduction sur une génération (régime alimentaire) – étude de détermination des doses  Rat Wistar  N°s de l'ARLA 1917438, 1917440, 1917444, 1917449, 1917454, 1917460	DSENO non établies puisqu'il s'agissait d'une étude de détermination des doses.  <b>Toxicité pour les parents</b> ≥ 700/779 mg/kg p.c./jour : ↓ prise de p.c. et CA; ↓ p.c. (gestation et lactation) (femelles)  1 340/1 507 mg/kg p.c./jour : sang dans l'urine (JG 14 à 21), excréments mous (JL 6 à 21), thymus de petite taille, rate de petite taille (1 femelle), coloration rouge anormale des ovaires (2 femelles) (femelles)  <b>Toxicité pour la reproduction</b> 1 340/1 507 mg/kg p.c./jour : ↓ nombre moyen d'implantations/mère, ↑ pertes postimplantatoires, ↓ naissances vivantes  <b>Toxicité pour les petits</b> ≥ 779 mg/kg p.c./jour : ↓ p.c. des petits (JPN 14 à 21), ↓ p.c./prise de p.c. après le sevrage  1 507 mg/kg p.c./jour : ↑ mortalité des petits (JPN 5 à 21); mortalité (1 mâle –



Type d'étude, animal et n° de l'ARLA	Résultats de l'étude
<p>Toxicité pour la reproduction sur deux générations (régime alimentaire)</p> <p>Rat Wistar</p> <p>N°s de l'ARLA 1917438, 1917440, 1917444, 1917449, 1917454, 1917460</p>	<p>JPN 22; animal présentant un faible p.c., cerveau mou observé à la nécropsie, possiblement attribuable à un changement autolytique)</p> <p><b>Toxicité pour les parents</b>  DSENO = 241/268 mg/kg p.c./jour  DMENO = 822/907 mg/kg p.c./jour</p> <p>Effets à la DMENO : ↓ p.c./prise de p.c., ↓ CA (semaines 1 et 2) [période précopulatoire (mâles P/F<sub>1</sub>, femelles F<sub>1</sub>), ↓ p.c./prise de p.c. [gestation (femelles P), lactation (femelles P/F<sub>1</sub>)], ↓ poids de la rate (par rapport au cerveau; P); excréments mous (femelles P/F<sub>1</sub> - lactation)</p> <p><b>Toxicité pour la reproduction</b>  DSENO = 241/268 mg/kg p.c./jour  DMENO = 822/907 mg/kg p.c./jour</p> <p>Effets à la DMENO : ↓ motilité des spermatozoïdes (F<sub>1</sub>), dégénérescence des tubes séminifères (F<sub>1</sub>)(mâles); ↓ follicules primordiaux (F<sub>1</sub>), ↑ follicules antraux (F<sub>1</sub>), ↑ corps jaune (F<sub>1</sub>), ↓ poids de l'utérus (F<sub>0</sub> - par rapport au cerveau), ↑ atrophie de l'utérus, effets sur le vagin (↑ atrophie et/ou dégénérescence vacuolaire de la muqueuse) (femelles)</p> <p><b>Toxicité pour les petits</b>  DSENO = 268 mg/kg p.c./jour  DMENO = 907 mg/kg p.c./jour</p> <p>Effets à la DMENO : ↓ p.c. (F<sub>1</sub>/F<sub>2</sub> - JPN 14/21) et prise de p.c. (F<sub>1</sub>/F<sub>2</sub> - pendant toute la période postnatale), ↓ force de préhension (membres antérieurs et postérieurs; F<sub>1</sub>), ↓ poids de la rate (F<sub>1</sub>/F<sub>2</sub>), ↓ poids du thymus (absolu et par rapport au cerveau; F<sub>2</sub>), ↓ poids absolu du cerveau (F<sub>2</sub>)</p> <p>Aucun signe de sensibilité chez les jeunes.</p>
<p>Toxicité pour le développement – étude de détermination des doses (gavage)</p> <p>Rat Sprague Dawley</p> <p>N° de l'ARLA 1917472</p>	<p>DSENO non établie puisqu'il s'agissait d'une étude de détermination des doses.</p> <p><b>Toxicité maternelle</b>  1 000 mg/kg p.c./jour : perte de p.c. (JG 6 à 7), ↓ prise de p.c., ↓ CA (JG 6 à 11)</p> <p><b>Toxicité pour le développement</b>  Aucun effet important sur le développement fœtal.</p>
<p>Toxicité pour le développement (gavage)</p> <p>Rat Sprague Dawley</p> <p>N° de l'ARLA 1917476</p>	<p><b>Toxicité maternelle</b>  DSENO = 300 mg/kg p.c./jour  DMENO = 1 000 mg/kg p.c./jour</p> <p>Effets observés à la DMENO : hypoactivité (1 femelle; JG 8 à 10), ↓ prise de p.c. (plus prononcée les JG 6 à 9), ↓ CA (JG 6 à 10), ↑ consommation d'eau (JG 10 à 13)</p> <p><b>Toxicité pour le développement</b>  DSENO = 300 mg/kg p.c./jour  DMENO = 1 000 mg/kg p.c./jour</p> <p>Effets observés à la DMENO : retard d'ossification (fœtus) des métatarsiens 2 à 5.</p> <p>Aucun signe de sensibilité chez les jeunes.</p>
<p>Toxicité pour le développement – étude de détermination des</p>	<p>DSENO non établie puisqu'il s'agissait d'une étude de détermination des doses réalisée avec des femelles non accouplées.</p>

Type d'étude, animal et n° de l'ARLA	Résultats de l'étude
doses, dose unique (gavage) Lapin néo-zélandais blanc N° de l'ARLA 1917494	<p>≥ 300 mg/kg p.c./jour : signes cliniques de toxicité (hypoactivité, sédation, rougeur érythémateuse du museau et du pavillon de l'oreille)</p> <p>≥ 1 000 mg/kg p.c./jour : position abdominale, ↓ CA, contenu anormal (boule de poils) de l'estomac, plaque gris-blanc sur l'estomac, tache rouge foncé sur l'estomac</p> <p>2 000 mg/kg p.c./jour : hyperpnée, tremblements, ptose, position sur le côté</p>
Toxicité pour le développement – étude de détermination des doses, 14 jours (gavage) Lapin néo-zélandais blanc N° de l'ARLA 1917494	<p>DSENO non établie puisqu'il s'agissait d'une étude de détermination des doses réalisée avec des femelles non accouplées.</p> <p>≥ 100 mg/kg p.c./jour : poils drus, coloration brun foncé et surface rugueuse du foie, plaque gris-blanc et surface rugueuse dans le rein (1 femelle)</p> <p>≥ 300 mg/kg p.c./jour : signes cliniques de toxicité (hypoactivité, rougeur érythémateuse du museau et du pavillon de l'oreille, sédation, hyperpnée), coloration brun pâle du foie, contenu anormal (boules de poil) de l'estomac, tache rouge foncé dans la région fundique de l'estomac</p> <p>1 000 mg/kg p.c./jour : position abdominale, tremblements, position sur le côté, ptose, bradypnée, ↓ prise de p.c., ↓ CA, ↓ consommation d'eau, plaque gris-blanc dans l'estomac, vésicule biliaire distendue par du liquide</p> <p>Six jours après le traitement les signes cliniques avaient disparu, à l'exception de l'hypoactivité, qui a été observée jusqu'à la fin de l'étude chez les animaux exposés à la dose élevée.</p>
Toxicité pour le développement – étude de détermination des doses (gavage) Lapin néo-zélandais blanc N° de l'ARLA 1917488	<p>DSENO non établies puisqu'il s'agissait d'une étude de détermination des doses.</p> <p><b>Toxicité maternelle :</b></p> <p>≥ 100 mg/kg p.c./jour : coloration brun pâle du foie, hypertrophie du foie (1 femelle), plaques gris-blanc dans la région fundique de l'estomac (6 femelles)</p> <p>≥ 300 mg/kg p.c./jour : signes cliniques de toxicité (hypoactivité, hyperpnée, tremblements) JG 6 à 10, exulcération dans l'estomac (1 femelle)</p> <p>1 000 mg/kg p.c./jour : avortements spontanés (4 femelles; ≥ JG 20), signes cliniques de toxicité (rougeur érythémateuse du museau et du pavillon de l'oreille, position couchée, sédation) JG 6 à 9, perte de p.c., ↓ CA, plaque rouge foncé dans le foie, plaque rouge foncé dans l'estomac.</p> <p><b>Toxicité pour le développement</b></p> <p>1 000 mg/kg p.c./jour : ↓ p.c. des fœtus (deux sexes; 2 portées seulement)</p>
Toxicité pour le développement (gavage) Lapin néo-zélandais blanc N° de l'ARLA 1917498	<p><b>Toxicité maternelle</b></p> <p>DSENO = 52 mg/kg p.c./jour DMENO = 125 mg/kg p.c./jour</p> <p>Effets à la DMENO : légère perte de p.c., ↓ prise de p.c., ↓ CA, coloration anormale brun pâle du foie, plaques gris-blanc dans la région fundique de l'estomac</p> <p><b>Toxicité pour le développement</b></p> <p>DSENO = 300 mg/kg p.c./jour DMENO non établie, car aucun effet nocif n'a été observé jusqu'à la dose d'essai la plus élevée.</p>

Type d'étude, animal et n° de l'ARLA	Résultats de l'étude
<p>Aucun signe de sensibilité chez les jeunes.</p> <p>Test de mutation inverse sur bactéries</p> <p><i>Salmonella typhimurium</i> TA98, TA100, TA1535 et TA1537, et <i>Escherichia coli</i> WP2:vrA</p> <p>N° de l'ARLA 1917509</p>	<p>Négatif</p> <p>Essai réalisé jusqu'à la concentration limite.</p>
<p>Test de mutation directe in vitro sur des cellules de mammifères</p> <p>Cellules L5178Y de lymphomes de souris</p> <p>N° de l'ARLA 1917520</p>	<p>Négatif</p> <p>Essai réalisé jusqu'à la concentration limite.</p>
<p>Test d'aberrations chromosomiques in vitro</p> <p>Cellules pulmonaires de hamster chinois</p> <p>N° de l'ARLA 1917532</p>	<p>Négatif</p> <p>Essai réalisé jusqu'à la concentration limite.</p>
<p>Test des micronoyaux in vivo</p> <p>Souris BDF1</p> <p>N° de l'ARLA 1917542</p>	<p>Négatif</p> <p>Aucune mortalité, aucun signe de toxicité.</p>
<p>Dommages à l'ADN/réparation de l'ADN bactérien</p> <p><i>Bacillus subtilis</i> RecA<sup>+</sup> H17, RecA<sup>-</sup> M45</p> <p>N° de l'ARLA 1917552</p>	<p>Négatif</p>
<p>Neurotoxicité aiguë (gavage)</p> <p>Rat Sprague Dawley</p> <p>N°s de l'ARLA 1917581, 1917582</p>	<p>DSENO = 750/325 mg/kg p.c. DMENO = 1 500/750 mg/kg p.c.</p> <p>Effets à la DMENO (mâles) : ↓ température corporelle, ↓ activité motrice (jour 1) Effets à la DMENO (femelles) : ↓ redressement (jour 1), ↓ activité motrice (jour 1)</p> <p>Délai avant l'effet maximal = 3 h</p>
<p>Neurotoxicité, 90 jours (régime alimentaire)</p> <p>Rat Sprague Dawley</p> <p>N°s de l'ARLA 1917602, 1917605, 1917609</p>	<p>DSENO = 33/40 mg/kg p.c./jour DMENO = 327/400 mg/kg p.c./jour</p> <p>Effets à la DMENO : ↑ activité motrice par rapport aux témoins lors des sous-séances ultérieures (semaine 2); ↓ urine en milieu ouvert (semaines 4 à 13) (mâles)</p>
<p>Neurotoxicité pour le développement (régime alimentaire)</p>	<p>DSENO chez les mères = 237 mg/kg p.c./jour DMENO chez les mères = 784 mg/kg p.c./jour</p> <p>Effets à la DMENO chez les mères : ↓ prise de p.c. JG 6 à 9, 6 à 20</p>

Type d'étude, animal et n° de l'ARLA	Résultats de l'étude
Rat Sprague Dawley N° de l'ARLA 2109019	DSENO sur le développement = 79 mg/kg p.c./jour DMENO sur le développement = 237 mg/kg p.c./jour  Effets à la DMENO sur le développement : ↑ équivoque de l'activité motrice (femelles - JPN 21); l'activité motrice était plus ↑ à la dose supérieure suivante  Aucun signe de sensibilité chez les jeunes, si l'on tient compte de l'ensemble des éléments probants tirés des études de neurotoxicité.
Immunotoxicité, 28 jours (régime alimentaire) Souris CD-1 N° de l'ARLA 2109023	DSENO = 1 053/1 438 mg/kg p.c./jour DMENO = non établie (aucun effet noté)  Aucun signe de dérèglement du système immunitaire.
Immunotoxicité, 28 jours (régime alimentaire) Rat Sprague Dawley N° de l'ARLA 2109031	DSENO = 425/430 mg/kg p.c./jour DMENO = 992/1 018 mg/kg p.c./jour  Effets à la DMENO : ↓ CA; ↓ p.c./prise de p.c. (mâles)  Aucun signe de dérèglement du système immunitaire.
Étude d'immunotoxicité pour le développement et de détermination des doses pour l'étude de neurotoxicité pour le développement (régime alimentaire) Rat Sprague Dawley N° de l'ARLA 1917619	L'étude visait à déterminer les doses pour l'étude définitive de neurotoxicité pour le développement, évaluer l'état immunitaire fonctionnel des petits de la F1 exposés in utero, pendant la lactation et pendant 5 semaines après le sevrage, et évaluer la nécessité d'établir des critères d'effet immunotoxicologique dans une étude de neurotoxicité pour le développement.  DSENO chez les mères = 1 035 mg/kg p.c./jour DMENO chez les mères = non établie (aucun effet noté)  DSENO chez les petits = 318 mg/kg p.c./jour DMENO chez les petits = 1 035 mg/kg p.c./jour  Effets à la DMENO : ↓ p.c. (JPN 13 à 57 pour mâles; JPN 13 à 36, 57 à 64 pour les femelles)  Aucun effet immunotoxique sur la réponse des cellules produisant des anticorps ni sur l'activité des lymphocytes tueurs naturels.  Sensibilité des jeunes à une dose supérieure à la dose limite.

**Tableau 4 Valeurs toxicologiques de référence utilisées dans l'évaluation des risques pour la santé humaine associés au dinotéfurane**

Scénario d'exposition	Étude	Point de départ et critère d'effet	Facteur d'évaluation global <sup>1</sup> ou ME cible
Exposition par voie cutanée (toutes les durées) <sup>2</sup>	Étude de toxicité par le régime alimentaire d'un an chez le chien	DSENO = 20 mg/kg p.c./jour Diminution du poids du thymus chez les deux sexes, diminution du p.c./de la prise de p.c. et effets sur les GR chez les femelles	100
Exposition par inhalation (durée intermédiaire à longue) <sup>3</sup>	Étude de toxicité par le régime alimentaire d'un an chez le chien	DSENO = 20 mg/kg p.c./jour Diminution du poids du thymus chez les deux sexes, diminution du p.c./de la prise de p.c. et effets sur les GR chez les femelles	100
Ingestion par voie orale non alimentaire (aiguë)	Étude de toxicité pour le développement par gavage chez le lapin	DSENO = 125 mg/kg p.c. Signes cliniques (par exemple hypoactivité, tremblements)	100
Ingestion par voie orale non alimentaire (durée courte à intermédiaire)	Étude de toxicité par le régime alimentaire de 90 jours et un an chez le chien (résultats combinés)	DSENO = 22 mg/kg p.c./jour Diminution du p.c./de la prise de p.c. chez les femelles	100
Exposition globale (courte durée)	Voie orale Étude de toxicité par le régime alimentaire de 90 jours et un an chez le chien (résultats combinés)	Voie orale DSENO = 22 mg/kg p.c./jour Diminution du p.c./de la prise de p.c. chez les femelles	<u>Voie orale</u> 100
	Inhalation Étude de toxicité par inhalation de 28 jours chez le rat	Inhalation CMENO = 0,22 mg/L (approximativement 60 mg/kg p.c./jour) Diminution du p.c./de la prise de p.c. chez les mâles	<u>Inhalation</u> 300
	Voie cutanée	Ne s'applique pas.	
Exposition globale (durée intermédiaire à longue) <sup>2,3</sup>	Toutes les voies Étude de toxicité par le régime alimentaire d'un an chez le chien	Toutes les voies DSENO = 22 mg/kg p.c./jour Diminution du p.c./de la prise de p.c. chez les femelles	<u>Toutes les voies</u> 100
Cancer	Une augmentation de l'incidence d'adénomes thyroïdiens à cellules C a été observée chez les rats mâles à une dose approchant la dose limite, sans augmentation correspondante de l'incidence de carcinomes. Les valeurs toxicologiques de référence choisies pour l'évaluation des risques autres que le risque de cancer assurent une protection contre ces effets.		

<sup>1</sup> Le facteur d'évaluation global correspond à la somme des facteurs d'incertitude et du facteur prescrit par la LPA aux fins de l'évaluation des risques associés à l'exposition par le régime alimentaire; la ME correspond à une ME cible pour les évaluations de l'exposition en milieu professionnel et résidentiel.

<sup>2</sup> Une DSENO par voie orale ayant été retenue, des facteurs d'absorption par voie cutanée propres à la préparation commerciale ont été utilisés pour l'extrapolation d'une voie d'exposition à l'autre.

<sup>3</sup> Une DSENO par voie orale ayant été retenue, un facteur d'absorption par inhalation de 100 % a été utilisé pour l'extrapolation d'une voie d'exposition à l'autre.

**Tableau 5 Évaluation de l'exposition par voie cutanée et par inhalation des personnes qui appliquent le produit, et des risques connexes**

Type de formulation	Quantité manipulée par jour (kg p.a./jour)	Valeurs de l'exposition unitaire (µg/kg p.a. manipulée)		Exposition cutanée (mg/kg p.c./jour)	Exposition par inhalation (mg/kg p.c./jour)	Exposition cutanée + exposition par inhalation (mg/kg p.c./jour)	ME globale
		Voie cutanée	Inhalation				
Aérosol (prêt à l'emploi, application seulement)	0,042 <sup>1</sup>	146 598,1	1 646	0,07696	0,000864	0,07783	257
Poudre (chargement et application)	0,0034 <sup>2</sup>	155 694	2 711	0,002347	0,0001135	0,002461	8 130

<sup>1</sup> Quantité manipulée par jour (kg p.a./jour) = 14 contenants/jour × contenu net (600 g) × teneur garantie (0,5 %) × facteur de conversion (kg/1 000 g)

<sup>2</sup> Quantité manipulée par jour (kg p.a./jour) = 1,34 kg produit/jour × teneur garantie (0,25 %)

<sup>3</sup> Exposition (mg/kg p.c./jour) = quantité manipulée par jour (kg p.a./jour) × valeur d'absorption × exposition unitaire (µg/kg p.a. manipulée) × facteur de conversion (mg/1 000 µg) ÷ 80 kg p.c.

<sup>4</sup> ME = DSENO = 20 mg/kg p.c./jour (valeur de référence pour une durée intermédiaire) ÷ exposition; ME cible = 100

**Tableau 6 Exposition cutanée au dinotéfurane présent sur les surfaces molles et les surfaces dures traitées<sup>1</sup>**

Scénario d'exposition		Stade de vie	Résidus déposés (µg/cm <sup>2</sup> )	Fraction transférée	Résidus transférables (µg/cm <sup>2</sup> )	Coefficient de transfert (cm <sup>2</sup> /h)	Durée de l'exposition (h/jour)	Exposition cutanée (mg/kg/jour)	ME cutanée
Traitement périmétrique/localisé (buse à jet large ou de précision)/punaise de lits	Surface molle	Adultes	5,5	0,06	0,33	6 800	8	0,08078	250
		Enfants 1 < 2 ans			0,33	1 800	4	0,07776	260
	Surface dure	Adultes		0,08	0,44	6 800	2	0,02693	740
		Enfants 1 < 2 ans			0,44	1 800	2	0,05184	390
Fissures et crevasses	Surface molle	Adultes	1,1	0,06	0,066	6 800	8	0,01616	1 200
		Enfants 1 < 2 ans			0,066	1 800	4	0,01555	1 300
	Surface dure	Adultes		0,08	0,088	6 800	2	0,00539	3 700
		Enfants 1 < 2 ans			0,088	1 800	2	0,01037	1 900

<sup>1</sup> Pour une description complète de l'algorithme utilisé pour calculer l'exposition, consulter la section 7 du Residential SOP de l'EPA (2012).

**Tableau 7 Exposition des enfants (1 < 2 ans) au dinotéfurane par contact main-bouche<sup>1</sup>**

Scénario d'exposition	Fraction de p.a. sur les mains	Exposition cutanée (mg/h)	Charge en résidus d'une main (mg/cm <sup>2</sup> )	Fraction de la main mise dans la bouche	Durée de l'exposition (h/jour)	Exposition fortuite par voie orale (mg/kg/jour)	ME par voie orale (exposition fortuite)
<b>Traitement périmétrique/localisé/punaise de lits (buse à jet large ou de précision)</b>							
Surface molle	0,15	0,6	0,0446	0,13	4	0,002026	10 900
Surface dure		0,8	0,0594		2	0,001351	16 300
<b>Fissures et crevasses</b>							
Surface molle	0,15	0,12	0,0089	0,13	4	0,000405	54 300
Surface dure		0,16	0,0119		2	0,000270	81 400

<sup>1</sup> Pour une description complète de l'algorithme utilisé pour calculer l'exposition, consulter la section 7 du Residential SOP de l'EPA (2012).

**Tableau 8 Exposition des enfants (1 < 2 ans) au dinotéfurane par contact objet-bouche<sup>1</sup>**

Scénario d'exposition	Résidus déposés (µg/cm <sup>2</sup> )	Fraction de résidus transférée à l'objet	Résidus sur l'objet (µg/cm <sup>2</sup> )	Durée de l'exposition (h/jour)	Extraction par la salive	Exposition fortuite par voie orale (mg/kg/jour)	ME par voie orale (exposition fortuite)
<b>Traitement périmétrique/localisé/punaise de lits (buse à jet large ou de précision)</b>							
Surface molle	5,5	0,06	0,330	4	0,48	0,00431	5 100
Surface dure		0,08	0,440	2	0,48	0,00288	7 650
<b>Fissures et crevasses</b>							
Surface molle	1,1	0,06	0,066	4	0,48	0,00086	25 500
Surface dure		0,08	0,088	2	0,48	0,00058	38 300

<sup>1</sup> Pour une description complète de l'algorithme utilisé pour calculer l'exposition, consulter la section 7 du Residential SOP de l'EPA (2012).

## Références

### A. Liste des études et des renseignements fournis par le titulaire

N° de l'ARLA Référence

#### 1.0 Caractéristiques chimiques

1917216	2000, MTI-446 Product Chemistry, DACO: 2.14.10, 2.14.11, 2.14.12, 2.14.13, 2.14.4, 2.14.5, 2.14.6, 2.14.7, 2.14.8, 2.14.9, 2.4, 2.5, 2.6, 2.7, 2.9
1917219	2002, Dinotefuran Technical: Product Identity and Disclosure of Ingredients, Including Manufacturing Process and Discussion of Formation of Impurities, DACO: 2.11.1, 2.11.2, 2.11.3, 2.11.4, 2.8 CBI
1917221	2005, Analysis of Active Ingredient and Impurities in Dinotefuran Technical (Preliminary Test toward GLP Analysis), DACO: 2.11.2, 2.11.3, 2.11.4 CBI
1917224	2006, Dinotefuran Technical Description of Starting Materials and Manufacturing Process; Dinotefuran Technical Discussion of Formation of Impurities, DACO: 2.11.2, 2.11.3, 2.11.4 CBI
1917227	2005, Final Report: Analysis of Active Ingredient and Impurities in Dinotefuran Technical, DACO: 2.11.4, 2.13.1, 2.13.2 CBI
1917229	2005, Final Report: Content Analysis of Dinotefuran Technical Product, DACO: 2.11.4, 2.13.1, 2.13.2 CBI
1917231	2001, Dinotefuran 5-Batch Analysis of Dinotefuran to Fulfill the Requirements of OPPTS Guidelines 830.1700 and 830.1800 and EC Council Directive 91/37/EEC Article 1.9 to 1.11, DACO: 2.13.1, 2.13.2, 2.13.3 CBI
1917234	2002, Dinotefuran (MTI-446) Technical: Physical and Chemical Properties, DACO: 2.14.1, 2.14.2, 2.14.3
1917245	2010, Applicant DER for MRID 45639701-07, 45654201, 46133601, 46403801, and 46802401-04 [Phys/Chem Studies], DACO: 2.11.1, 2.11.2, 2.11.3, 2.11.4, 2.12.1, 2.13.1, 2.13.2, 2.13.3, 2.14, 2.14.1, 2.14.10, 2.14.11, 2.14.12, 2.14.13, 2.14.14, 2.14.2, 2.14.3, 2.14.4, 2.14.5, 2.14.6, 2.14.7, 2.14.8, 2.14.9, 2.2, 2.3, 2.3.1, 2.4, 2.5, 2.6, 2.7, 2.8, 2.9 CBI
1917252	2004, LX1434-04 (Dinotefuran Technical): Final Report Metal and Metal Ion Stability, DACO: 2.14.13
1917258	2003, Determination of the Storage Stability and Corrosion Storage Stability of MTI-446 Technical Material (Shelf Life at Room Temperature), DACO: 2.14.14
1917426	2003, Compound MTI-446 Validation of the Methods of Analysis for Determining Concentrations of MTI-446 and its Two Metabolites, DN and UF, in Bovine Tissues and Milk and Eggs from Hens, DACO: 7.2.1
1917427	2006, Amendment to MRID No. 46132901 Compound MTI-446 Validation of the Methods of Analysis for Determining Concentrations of MTI-446 and its Two Metabolites, DN and UF in Bovine Tissues and Milk and Eggs from Hens, DACO: 7.2.1
1917437	2002, Laboratory Validation of Method(s) for the Analysis of MTI-446 and its Metabolites DN and UF in Multiple Crop Substrates, DACO: 7.2.3
1917679	2001, Validation of the Residue Analytical Method for MTI-446 in Soil, DACO: 8.2.2.1



- 1917682 2010, Applicant DER for MRID 45640119, DACO: 8.2.2.1
- 1917683 2001, Development and Validation of a Residue Analytical Method for the MTI-446 Metabolite MNG in Soil, DACO: 8.2.2.1
- 1917685 2010, Applicant DER for MRID 45640123, DACO: 8.2.2.1
- 1917688 2002, MTI-446: Storage Stability on Soil, DACO: 8.2.2.1
- 1917692 2010, Applicant DER for MRID 45891615, DACO: 8.2.2.1
- 1917767 2000, Aqueous Photodegradation of MTI-446, DACO: 8.2.3.3.2
- 1917861 2010, Field Evaluation of Foraging Honey Bees (*Apis mellifera*) and Hives after Exposure to Dinotefuran Applied to Cotton, DACO: 9.2.4.3
- 1917863 2010, Evaluation of the Freezer Storage Stability of Dinotefuran in Cotton Nectar, Honey, Beeswax and Pollen, DACO: 9.2.4.3
- 1917865 2010, Laboratory Validation of Methods for the Analysis of Dinotefuran in Nectar, Honey, Beeswax and Pollen Obtained from Hives of Bees Foraging in Cotton, DACO: 9.2.4.3
- 1917952 2001, Analytical Method Verification for the Determination of MTI-446 Technical in Saltwater, DACO: 9.9
- 1917955 2010, Applicant DER for MRID No. 45639712, DACO: 9.9
- 1918013 2006, Product Chemistry Requirements Summary of the Physical/Chemical Properties of SVP7, DACO: 3.0, 3.1, 3.1.1, 3.1.2, 3.1.3, 3.1.4, 3.4, 3.4.1, 3.4.2, 3.5, 3.5.1, 3.5.11, 3.5.12, 3.5.13, 3.5.14, 3.5.15, 3.5.2, 3.5.3, 3.5.4, 3.5.5, 3.5.6, 3.5.7, 3.5.8, 3.5.9
- 1918016 2006, Product Chemistry Requirements Summary of the Physical/Chemical Properties of SVP7, DACO: 3.2, 3.2.1, 3.2.2, 3.2.3 CBI
- 1918019 2007, Storage Stability Report for TTE: Single Chamber Formula (SPV7), DACO: 3.4.1, 3.5.10
- 1918023 2010, Chemistry data review for the registration of a manufacturing concentrate (MA) or an end-use product (EP), DACO: 3.0, 3.1, 3.1.1, 3.1.2, 3.1.3, 3.1.4, 3.2, 3.2.1, 3.2.2, 3.2.3, 3.3.1, 3.3.2, 3.4, 3.4.1, 3.4.2, 3.5, 3.5.1, 3.5.10, 3.5.11, 3.5.12, 3.5.13, 3.5.14, 3.5.15, 3.5.2, 3.5.3, 3.5.4, 3.5.5, 3.5.6, 3.5.7, 3.5.8, 3.5.9 CBI
- 1918777 2007, Physical and Chemical Characteristics of TC-267, DACO: 3.5.1, 3.5.11, 3.5.2, 3.5.3, 3.5.4, 3.5.6, 3.5.7, 3.5.9
- 1918778 2007, Storage Stability and Corrosion Characteristics of [Privacy Info Removed] TC-267, DACO: 3.5.10, 3.5.14
- 1918779 2010, HPLC Method of Analysis of Dinotefuran in Residual Aerosol, DACO: 3.4.1
- 1918780 2010, Applicant DER for MRID 47104801, 47518701, DACO: 3.1, 3.1.1, 3.1.2, 3.1.3, 3.1.4, 3.2, 3.2.1, 3.2.2, 3.2.3, 3.3.1, 3.4, 3.4.1, 3.4.2, 3.5, 3.5.1, 3.5.10, 3.5.11, 3.5.14, 3.5.2, 3.5.3, 3.5.4, 3.5.5, 3.5.6, 3.5.7, 3.5.9, 3.6
- 1918837 2006, Physical and Chemical Characteristics of TC-249, DACO: 3.5.1, 3.5.2, 3.5.3, 3.5.4, 3.5.6, 3.5.7
- 1918838 2010, HPLC Method for Analysis of Dinotefuran in Diatomaceous Earth, DACO: 3.4.1
- 1918839 2007, Storage Stability and Corrosion Characteristics of [Privacy Info Removed] TC-249, DACO: 3.5.10, 3.5.14
- 1918840 2010, Applicant DER for MRID 47332301, 47308401 and Report TC-249-2, DACO: 3.1, 3.1.1, 3.1.2, 3.1.3, 3.1.4, 3.2, 3.2.1, 3.2.2, 3.2.3, 3.3.1, 3.4.1, 3.4.2, 3.5, 3.5.1, 3.5.10, 3.5.14, 3.5.2, 3.5.3, 3.5.4, 3.5.5, 3.5.6, 3.5.7, 3.6, 3.7

- 
- 1918901 2006, Physical and Chemical Characteristics of TC-248, DACO: 3.5.1, 3.5.2, 3.5.3, 3.5.4, 3.5.6, 3.5.7, 3.5.9
- 1918903 2007, Storage Stability and Corrosion Characteristics of [Privacy Info Removed] TC-248, DACO: 3.5.10, 3.5.14
- 1918905 2010, HPLC Method of Analysis of Dinotefuran in Dinotefuran Gel (Apex Bait Matrix), DACO: 3.4.1
- 1918907 2010, Applicant DER for MRID 46726501, DACO: 3.1, 3.1.1, 3.1.2, 3.1.3, 3.1.4, 3.2, 3.2.1, 3.2.2, 3.2.3, 3.3.1, 3.4, 3.4.1, 3.4.2, 3.5, 3.5.1, 3.5.10, 3.5.14, 3.5.2, 3.5.3, 3.5.4, 3.5.5, 3.5.6, 3.5.7, 3.5.9
- 2108522 2011, Analytical Enforcement Methods, DACO: 3.4, 3.4.1 CBI
- 2109064 2006, HPLC Method of Analysis of Dinotefuran in Residual Aerosol Method: TC-267-4, DACO: 3.4.1
- 2109065 2007, Storage Stability and Corrosion Characteristics of [Privacy Info Removed] TC-267, DACO: 3.5
- 2109090 2010, Physical and Chemical Characteristics of TC-271, DACO: 3.5.10, 3.5.2, 3.5.6, 3.5.7
- 2109091 2006, HPLC Method of Analysis of Dinotefuran in Diatomaceous Earth, DACO: 3.4.1
- 2109110 2006, HPLC Method of Analysis of Dinotefuran in Dinotefuran Gel (Apex Bait Matrix), DACO: 3.4.1
- 2302092 2012, Method Validation Report Method No: STP-R-128 Method for Determining 0.44% Pyriproxyfen, 36.1% Permethrins, and 4.95% Dinotefuran in Vectra 3D; 3.0% Pyriproxyfen and 22.0% Dinotefuran in Vectra for Cats; and Pyriproxyfen, Permethrins, and Dinotefuran Raw Materials, DACO: 3.4.1 CBI
- 2302093 2012, Method Validation, page 1 of 16. VP.52390 (STP-R:128) Method No: STP-R-128 (formerly numbered as STP 5.2.3.90) Method for Determining 0.44% Pyriproxyfen, 36.1% Permethrins, and 4.95% Dinotefuran in Summit Vectra 3D (TTE Dog), Formula 840100; and 3.0% Pyriproxyfen and 22.0% Dinotefuran in Vectra for Cats (DTE), Formula 840200, DACO: 3.4.1 CBI
- 2302134 2013, Trial of the Synthesis of [CBI Removed] Dinotefuran, DACO: 2.11.3, 2.13.4
- 2302135 2013, Trial of the Synthesis of [CBI Removed], DACO: 2.11.3, 2.13.4
- 2302136 2013, Method Validation: Analytical Method for the Determination of [CBI Removed], DACO: 2.11.3, 2.13.4
- 2302137 2013, Analysis of [CBI Removed] in Six Batches of Dinotefuran Technical, DACO: 2.11.3, 2.13.4
- 2346806 2013, Report Amendment One: Analysis of [CBI Removed] in Six Batches of Dinotefuran Technical, DACO: 2.11.3, 2.11.4
- 2424724 2014, Prescription Treatment brand Alpine Pressurized Insecticide: Validation of an analytical method, DACO: 3.4.1
- 2424726 2014, Supplemental data for Physical Chemical Properties, DACO: 3.5.1, 3.5.11, 3.5.2, 3.5.3, 3.5.4, 3.5.5, 3.5.6, 3.5.7, 3.5.8, 3.5.9
- 2424733 2014, Prescription Treatment Brand Alpine Dust Insecticide: Validation of an analytical method, DACO: 3.4.1
- 2424736 2013, Validation of Method MV073: Bas:HPLC Determination of Dinotefuran in TC-315 and TC 248., DACO: 3.4.1
-

---

2458520 2013, MV073 BAS: HPLC-Determination of Dinotefuran in TC-315 and TC-248, DACO: 3.4.1

## 2.0 Santé humaine et animale

1917262 1997, Acute Oral Toxicity Study of MTI-446 in Rats, DACO: 4.2.1  
1917269 1997, Acute Oral Toxicity Study of MTI-446 in Mice, DACO: 4.2.1  
1917276 1997, Acute Dermal Toxicity Study of MTI-446 in Rats, DACO: 4.2.2  
1917283 1999, MTI-446: Acute Inhalation (Nose-Only) Toxicity Study in the Rat, DACO: 4.2.3  
1917289 1998, Primary Eye Irritation Study of MTI-446 in Rabbits, DACO: 4.2.4  
1917297 2004, Acute Eye Irritation Study in Rabbits, DACO: 4.2.4  
1917302 1998, Primary Dermal Irritation Study of MTI-446 in Rabbits, DACO: 4.2.5  
1917305 1997, Dermal Sensitization Study of MTI-446 in Guinea Pigs - Maximization Test, DACO: 4.2.6  
1917308 1997, 4-Week Dietary Toxicity Study with MTI-446 in Rats, DACO: 4.3.1, 4.3.3  
1917310 1997, 13-Week Dietary Toxicity Study with MTI-446 in Rats, DACO: 4.3.1  
1917313 1997, 4-Week Dietary Toxicity Study with MTI-446 in Mice, DACO: 4.3.1, 4.3.3  
1917315 1997, 13-Week Dietary Toxicity Study with MTI-446 in Mice, DACO: 4.3.1  
1917318 1998, Repeated Dose Toxicity Test of MTI-446 Mixed in the Diet for One Week Using Dogs, DACO: 4.3.2, 4.3.8  
1917320 1998, Repeated Dose Toxicity Test of MTI-446 by Forced Oral Administration for One Week Using Dogs, DACO: 4.3.2, 4.3.8  
1917322 1999, 13-Week Dietary Toxicity Study with MTI-446 in Dogs, DACO: 4.3.2  
1917325 1999, 52-Week Dietary Chronic Toxicity Study with MTI-446 in Dogs, DACO: 4.3.2  
1917329 2005, Historical Control Data for 52-week Dog Studies, DACO: 4.3.2, 4.8  
1917333 2001, 14-Day Range-Finding Dermal Toxicity Study with MTI-446 in Rats, DACO: 4.3.5, 4.3.8  
1917335 2001, 28-Day Dermal Toxicity Study with MTI-446 in Rats, DACO: 4.3.5  
1917341 2002, MTI-446: 28 Day Inhalation (nose only) Toxicity Study in the Rat, DACO: 4.3.7  
1917348 2003, MTI-446 28 Day Inhalation (Nose Only) Toxicity Study in the Rat: Response to EPA - Supplemental to MRID No. 45639909, DACO: 4.3.7  
1917351 2000, 78-Week Dietary Carcinogenicity Study with MTI-446 in Mice, DACO: 4.4.2  
1917355 2000, 78-Week Dietary Carcinogenicity Study with MTI-446 in Mice, DACO: 4.4.2  
1917359 2000, 78-Week Dietary Carcinogenicity Study with MTI-446 in Mice, DACO: 4.4.2  
1917363 2000, 78-Week Dietary Carcinogenicity Study with MTI-446 in Mice, DACO: 4.4.2  
1917368 2000, 78-Week Dietary Carcinogenicity Study with MTI-446 in Mice, DACO: 4.4.2  
1917372 2000, 78-Week Dietary Carcinogenicity Study with MTI-446 in Mice, DACO: 4.4.2

- 
- 1917381 2000, 104-Week Dietary Combined Chronic Toxicity and Carcinogenicity Study with MTI-446 in Rats, DACO: 4.4.4
- 1917385 2000, 104-Week Dietary Combined Chronic Toxicity and Carcinogenicity Study with MTI-446 in Rats, DACO: 4.4.4
- 1917388 2000, 104-Week Dietary Combined Chronic Toxicity and Carcinogenicity Study with MTI-446 in Rats, DACO: 4.4.4
- 1917392 2000, 104-Week Dietary Combined Chronic Toxicity and Carcinogenicity Study with MTI-446 in Rats, DACO: 4.4.4
- 1917396 2000, 104-Week Dietary Combined Chronic Toxicity and Carcinogenicity Study with MTI-446 in Rats, DACO: 4.4.4
- 1917398 2000, 104-Week Dietary Combined Chronic Toxicity and Carcinogenicity Study with MTI-446 in Rats, DACO: 4.4.4
- 1917401 2000, 104-Week Dietary Combined Chronic Toxicity and Carcinogenicity Study with MTI-446 in Rats, DACO: 4.4.4
- 1917405 2000, 104-Week Dietary Combined Chronic Toxicity and Carcinogenicity Study with MTI-446 in Rats, DACO: 4.4.4
- 1917409 2000, 104-Week Dietary Combined Chronic Toxicity and Carcinogenicity Study with MTI-446 in Rats, DACO: 4.4.4
- 1917413 2000, 104-Week Dietary Combined Chronic Toxicity and Carcinogenicity Study with MTI-446 in Rats, DACO: 4.4.4
- 1917417 2000, 104-Week Dietary Combined Chronic Toxicity and Carcinogenicity Study with MTI-446 in Rats, DACO: 4.4.4
- 1917422 2000, 104-Week Dietary Combined Chronic Toxicity and Carcinogenicity Study with MTI-446 in Rats, DACO: 4.4.4
- 1917425 2000, 104-Week Dietary Combined Chronic Toxicity and Carcinogenicity Study with MTI-446 in Rats, DACO: 4.4.4
- 1917432 2001, MTI-446 Technical Preliminary Two Generation Study in the Han Wistar Rat, DACO: 4.5.1
- 1917438 2002, MTI-446: Two Generation Reproduction Study in the Han Wistar Rat by Oral (dietary) Administration, DACO: 4.5.1
- 1917440 2002, MTI-446: Two Generation Reproduction Study in the Han Wistar Rat by Oral (dietary) Administration, DACO: 4.5.1
- 1917444 2002, MTI-446: Two Generation Reproduction Study in the Han Wistar Rat by Oral (dietary) Administration, DACO: 4.5.1
- 1917449 2002, MTI-446: Two Generation Reproduction Study in the Han Wistar Rat by Oral (dietary) Administration, DACO: 4.5.1
- 1917454 2002, MTI-446: Two Generation Reproduction Study in the Han Wistar Rat by Oral (dietary) Administration, DACO: 4.5.1
- 1917460 2002, MTI-446: Two Generation Reproduction Study in the Han Wistar Rat by Oral (dietary) Administration, DACO: 4.5.1
- 1917472 1998, A Dose-Finding Teratogenicity Study of MTI-446 Given Orally to Rats, DACO: 4.5.2
- 1917476 1998, Teratogenicity Study of MTI-446 Given Orally to Rats, DACO: 4.5.2
- 1917488 1998, A Dose-Finding Teratogenicity Study of MTI-446 Given Orally to Rabbits, DACO: 4.5.3
- 1917494 1998, A Single and 2-week Repeated Dose Preliminary Study of MTI-446 Given Orally to Rabbits, DACO: 4.5.3
-

- 1917498 1998, Teratogenicity Study of MTI-446 Given Orally to Rabbits, DACO: 4.5.3
- 1917509 1996, MTI-446: Microbial Reverse Mutation Assay, DACO: 4.5.4
- 1917520 2002, MTI-446 Technical Material: Mutation at the Thymidine Kinase (tk) Locus of Mouse Lymphoma L5178Y Cells (MLA) using the Microtitre Fluctuation Technique, DACO: 4.5.5
- 1917532 1986, MTI-446: In Vitro Mammalian Cytogenetics Test, DACO: 4.5.6
- 1917542 1995, Micronucleus Test of EXP-316 with Mice, DACO: 4.5.7
- 1917552 1996, A DNA Repair Assay of *Bacillus subtilis* on MTI-446, DACO: 4.5.8
- 1917562 2000, Metabolism of <sup>14</sup>C MTI-446 in Rats, DACO: 4.5.9
- 1917569 2000, Absorption, Distribution, Metabolism, and Excretion of G-<sup>14</sup>C MTI-446 Following Administration of a Single Oral Dose to Neonatal Rats, DACO: 4.5.9
- 1917574 2006, [<sup>14</sup>C] MTI-446: Transfer of [<sup>14</sup>C] MTI-446 into Milk of Lactating Rats after Oral Administration, DACO: 4.5.9
- 1917581 2001, Acute Oral Gavage Neurotoxicity Study with MTI-446 in Rats, DACO: 4.5.12
- 1917582 2001, Acute Oral Gavage Neurotoxicity Study with MTI-446 in Rats, DACO: 4.5.12
- 1917589 1996, Acute Neurotoxicity Validation Study with Paraoxon in Rats, DACO: 4.5.12
- 1917595 1996, Neurotoxicity Validation Study with Acrylamide in Rats, DACO: 4.5.12
- 1917602 2001, 13-Week with Dietary Neurotoxicity Study with MTI-446 in Rats, DACO: 4.5.13
- 1917605 2001, 13-Week with Dietary Neurotoxicity Study with MTI-446 in Rats, DACO: 4.5.13
- 1917609 2001, 13-Week with Dietary Neurotoxicity Study with MTI-446 in Rats, DACO: 4.5.13
- 1917619 2009, Final Report Oral (Diet) Dosage-Range Finding Developmental Neurotoxicity and Immunotoxicity Study of MTI-446 (Dinotefuran) in CrI:CD (SD) Rats, DACO: 4.5.14
- 2109017 2011, Break down of the historical control data used in support of the "104-Week Dietary Combined Toxicity and Carcinogenicity Study" performed at Covance Laboratories, DACO: 4.4.4
- 2109018 2011, Determination of the estimated time to peak effect in the Acute Neurotoxicity Study with MTI-446 performed at Covance Laboratories, Inc (Covance Study No. 6648-147), DACO: 4.5.12
- 2109019 2010, Hoberman, A. (2010) Oral (Diet) Developmental Neurotoxicity Study of MTI-446 (Dinotefuran) in CrI:CD (SD) Rats, DACO: 4.5.14
- 2109023 2011, Dinotefuran: 4 Week Dietary Immunotoxicity Study in the CD-1 Mouse, DACO: 4.8
- 2109031 2011, Dinotefuran: 4 Week Dietary Immunotoxicity Study in the CD Rat, DACO: 4.8
- 2132117 2011, Registrant Response to Evaluation Divisions for Deficiency Review: Dinotefuran Technical, Containing Dinotefuran, TGAI Submission Number: 2010-2696, DACO: 2.13.3, 4.5.1
- 2302133 2013, Deficiency Review Response, Submission Number 2010-2696, DACO: 0.8
- 2302138 Acoustic Startle Habituation Historical Control Data CrI:CD (SD) Rats, DACO: 4.5.14

- 2302139 Motor Activity Postpartum Historical Control Data F1 Generation Crl:CD (SD) Male Rats Summary, DACO: 4.5.14
- 2302140 Motor Activity Postpartum Historical Control Data F1 Generation Crl:CD (SD) Female Rats Summary, DACO: 4.5.14
- 2302141 Passive Avoidance Historical Control Data Crl:CD (SD) Rats, DACO: 4.5.14
- 2302142 Watermaze Historical Control Data Crl:CD (SD) Rats, DACO: 4.5.14
- 2302143 2002, Postnatal Growth, Development and Behavioral/ Functional Evaluation in Crl:CD (SD) IGS BR Rats, DACO: 4.5.14
- 2302144 Testing Facility Positive Control Data, DACO: 4.5.14
- 2302145 2010, Motor Activity Summary, DACO: 4.5.14
- 2302146 2013, Evaluation of 3,3'-Iminodipropionitrile in Juvenile Crl:CD (SD) Rats, DACO: 4.5.14
- 2302147 2013, Evaluation of the Effects of Scopolamine on Acquisition and Retention in a Passive Avoidance Task, DACO: 4.5.14
- 2302148 2013, Evaluation of the Effects of Scopolamine on Acquisition and Retention in Water Maze Testing, DACO: 4.5.14
- 2302149 2010, Charles River Laboratory SOP for Testing Rodents in the M-maze Watermaze, DACO: 4.5.14
- 2302150 Acoustic Startle Behavior Raw Data Points, DACO: 4.5.14
- 2302151 Watermaze Behavioral Raw Data Points, DACO: 4.5.14
- 2302153 Passive Avoidance Behavioral Raw Data Points, DACO: 4.5.14
- 2302155 2013, Dinotefuran: Review of Developmental Neurotoxicity Study, DACO: 12.5.4, 4.5.14
- 2709730 2016, Historical Control Data Memo - Dinotefuran Technical - Covance Study No. 6648-130, DACO: 4.4.2
- 1917625 2006, <sup>14</sup>C-MTI-446: Dermal Absorption of [<sup>14</sup>C] MTI-446 Formulated as Aqueous Solution in the Rat (In Vivo), DACO: 4.8, 5.8
- 1918114 2010, Vectra 3D for Dogs and Puppies Use Scenario Summary, DACO: 5.2, 5.4, 5.6
- 2108526 2010, Characterization of Loading-Based Dislodgeability of Dinotefuran Residues on Cotton Gloves 24 Hours after Topical Application to Dogs, DACO: 5.9(C)
- 2108527 2010, Determination of the residues (permethrin, dinotefuran and pyriproxifen) dislodged upon petting following a single topical treatment with a spot-on formulation on dogs, DACO: 5.9(C)
- 2138996 2011, Vectra 3D for Dogs and Puppies Dislodgeable Residues (companion animal), DACO: 5.9
- 2771606 2017, Direct Export Raw Data - HPLC Results Set A, DACO: 5.9
- 2771607 2017, Direct Export Raw Data - HPLC Results Set B, DACO: 5.9
- 2771608 2017, Direct Export Raw Data - HPLC Results Set C, DACO: 5.9
- 2771609 2017, Direct Export Raw Data - HPLC Results Set D, DACO: 5.9
- 2771610 2017, Direct Export Raw Data - HPLC Results Set E, DACO: 5.9
- 2771611 2017, Direct Export Raw Data - HPLC Results Set F, DACO: 5.9
- 2771612 2017, Concentration Conversion Calculation - Group 1, DACO: 5.9
- 2771613 2017, Concentration Conversion Calculation - Group 2 and 3, DACO: 5.9
- 2771614 2017, Raw Data - Sample Dilution Forms, DACO: 5.9
- 2771615 2017, Raw Data - Sample Dilution Forms, DACO: 5.9

- 1917625 2006, <sup>14</sup>C-MTI-446: Dermal Absorption of [<sup>14</sup>C] MTI-446 Formulated as Aqueous Solution in the Rat (In Vivo), DACO: 4.8, 5.8
- 1918824 2007, Dinotefuran: Non-Dietary (Residential) Risk Assessment, DACO: 5.1, 5.14, 5.2, 5.3, 5.4
- 2739968 2017, Response to Questions on use site description, DACO: 5.2

### 3.0 Environnement

- 1917987 2004, Foreign Reviews of Environmental Chemistry and Fate - Revised Section 3 Environmental Risk Assessment for the Registration of Dinotefuran on Leafy Vegetables, Turfgrass, Ornamentals and Residential Use, DACO: 12.5.8, 12.5.9, 5.1, 5.2, 9.1, 9.2.1
- 1917978 2009, Foreign Reviews of Environmental Chemistry and Fate - Dinotefuran Human Health and Ecological Risk Assessment, DACO: 12.5.8, 12.5.9, 5.1, 5.2, 8.1, 8.2.3.1, 8.2.4.1, 8.3.1, 8.4.1, 8.5.1, 9.1, 9.2.1, 9.3.1, 9.4.1, 9.5.1, 9.6.1, 9.8.1

### 4.0 Valeur

- 1917973 2010, Efficacy of Vectra 3D against *Stomoxys calcitrans* on dogs, DACO: 10.2, 10.2.2, 10.2.3, 10.2.3.3(C)
- 1917980 2009, Comparative study on the efficacy of three topically applied products against fleas (*Ctenocephalides felis*) on dogs, DACO: 10.2, 10.2.2, 10.2.3, 10.2.3.3(C)
- 1917988 Young, David R., 2008, Evaluation of the efficacy of Vectra 3D following topical administration to dogs between 21-55 pounds of body weight infested with adult Lone Star ticks (*Amblyomma americanum*), DACO: 10.2, 10.2.2, 10.2.3, 10.2.3.3(C)
- 2108532 2009, Comparative study on the efficacy of three topically applied products against ticks (*Rhipicephalus sanguineus*) on dogs, DACO: 10.2.3.2(D), 10.2.3.3, 10.2.3.3(D)
- 2108536 2010, A Study to confirm the adulticidal and the repellency effect on *Culex pipiens* of a C661 spot-on on dogs, DACO: 10.2.3.2(D), 10.2.3.3, 10.2.3.3(D)
- 2108537 Dryden M., Payne P., Smith V., McBride A., Ritchie D. 2010. Efficacy of topically applied dinotefuran formulations and orally administered spinosad tablets against the KS 1 flea strain infesting dogs, DACO: 10.2.3.2(D), 10.2.3.3, 10.2.3.3(D)
- 2108539 2010, Comparative efficacy in vivo of a dermal treatment based on Dinotefuran versus Frontline Plus (fipronil and (S)-methoprene) and K9 Advantix 55 (Imidacloprid and Permethrin) against the adult and immature cat flea (*Ctenocephalides felis*) and the adult brown dog tick (*Rhipicephalus sanguineus*) with repeated dosings over 4 months in dogs housed outdoors, DACO: 10.2.3.2(D), 10.2.3.3, 10.2.3.3(D)
- 2108546 R.G. Endris, V.E. Reuter, J.D. Nelson, and J.A. Nelson. 2000. Efficacy of 65% Permethrin Applied as a Topical Spot-on Against Walking Dandruff Caused by the Mite, *Cheyletiella yasguri*, in Dogs, DACO: 10.6

- 2108547 R.G. Endris, V.E. Reuter, J.D. Nelson, and J.A. Nelson. 2001. Efficacy of a Topical Spot-on Containing 65% Permethrin Against the Dog Louse, *Trichodectes canis* (Mallophaga: Trichodectidae), DACO: 10.6
- 2108549 2008, The effect of weekly shampooing on the persistent efficacy of Vectra 3D against ticks (*Rhipicephalus sanguineus*) and fleas (*Ctenocephalides felis*) on dogs, DACO: 10.2.3.2, 10.2.3.2(C), 10.2.3.3, 10.2.3.3(C)
- 2138997 2011, Vectra 3D for Dogs and Puppies Efficacy: Operational Trials, DACO: 10.2.3.4
- 2302067 2011, Evaluation of the efficacy and safety of a Spot-on containing C661 used in dogs naturally infested with fleas and/or ticks in a multi-centric clinical field study in the EU, DACO: 10.2.3.4, 10.2.3.4(D)
- 2302069 2011, Water immersion and shampoo impact study on the efficacy of C661 against ticks (*Rhipicephalus sanguineus*) and fleas (*Ctenocephalides felis*) on dogs under laboratory conditions, DACO: 10.2.3, 10.2.3.3(C)
- 2302071 2011, A study to confirm the adulticidal and the repellency effect on *Phlebotomus perniciosus* and on *Ctenocephalides canis* of C661 spot-on on dogs, DACO: 10.2.3, 10.2.3.3(C)
- 2302074 Gross, Sheila. 2010. Statistical Analysis Prepared for Summit Vetpharm - Dryden/KSU Study Number 2857, Efficacy of Vectra 3D and Comfortis against *C. felis* infesting dogs, DACO: 10.2.3.4, 10.2.3.4(D)
- 1918795 2010, Dinotefuran Biological Dossier, 0.5% Dinotefuran Pressurized Insecticide (TC267), DACO: 10.1, 10.2, 10.2.1, 10.2.2, 10.2.3
- 1918796 2010, TC 267 Value Summary Excel Information, DACO: 10.2
- 1918797 2006, Efficacy Three Aerosol Sprays to Control Two Species of Ants in Laboratory Experiments, DACO: 10.2.3.2
- 1918798 2008, The Effect of a Direct Contact Spray from a Dinotefuran Aerosol Formulation on Workers of the Black Carpenter Ant and the Field Ant, DACO: 10.2.3.2
- 1918799 2008, Efficacy Evaluation of a Direct Contact Aerosol Spray Containing Dinotefuran 0.50% on Workers of the Western Black Carpenter Ant, *Camponotus modoc*, Wheeler (Hymenoptera: Formicidae) Evaluated in the Laboratory, DACO: 10.2.3.2
- 1918802 2005, Laboratory Evaluation of Shuriken residual aerosol insecticide (0.25%) V. 2, dinotefuran (Shuriken) residual aerosol insecticide (0.50%), novaluron residual aerosol (0.50%) V. 1, imidacloprid residual aerosol (1.00%) V. 1 and Phantom termiticide-insecticide for residual control of the German cockroach, DACO: 10.2.3.2
- 1918803 2007, Field Evaluation of the Efficacy of Two Whitmire Micro-Gen Aerosol Formulations vs. CB Residuals, D-Force HPX Aerosol Formulation Against German Cockroaches (*Blattella germanica*), DACO: 10.2.3.2
- 1918804 2008, Laboratory Evaluation of Various Formulations of TC-267 in the Control of the German Cockroach, DACO: 10.2.3.2
- 1918805 2008, Evaluation of Whitmire TC 267 When Applied as Direct Spray onto Oriental Cockroaches (*Blattella orientalis*), DACO: 10.2.3.2
- 1918807 2006, Evaluation of TC 245 (6% py/60% PBO) 0.26%, TC 267 0.50%, TC 252.2% PY, ProCitra-DL 10% when applied directly onto Adult Bed Bugs (*Cimex lectularius*), DACO: 10.2.3.2



- 1918808 2007, Laboratory bioassay to determine the efficacy of residual deposits of two formulations for the control of the bed bug, *Cimex lectularius*, DACO: 10.2.3.2
- 1918809 2009, Efficacy of Various Whitmire Micro-Gen Aerosol Formulations When Applied as a Direct Spray to Bed Bugs (*Cimex lectularius*), DACO: 10.2.3.2
- 1918812 2008, Laboratory Evaluation of Various Formulations of TC-267 in the Control of the Confused Flour Beetle, DACO: 10.2.3.2
- 1918813 2004, Evaluation of Clothianadin and Shuriken Compared to Cy-Kick in the Control of the Confused Flour Beetle and Argentine Ant, DACO: 10.2.3.2
- 1918815 2007, Evaluation of the Efficacy of 2 Formulations of TC 256 Microcare 3%, TC 232 Pro Citra DL 10%, TC 252 Pyrethrum 2%, TC 267 Dinotefuran 0.5%, TC 268 DE, and TC 249 Dinotefuran Dust 0.25% When Applied as Direct Spray to Asian Lady Beetles (*Harmonia axyridis*), DACO: 10.2.3.2
- 1918816 2007, TC 267 Dinotefuran Residual Aerosol Boxelder Bug Product Test, DACO: 10.2.3.2
- 1918817 2008, TC 267 Dinotefuran Residual Aerosol *Bryobia praetiosa* Product Test, DACO: 10.2.3.2
- 1918818 2009, Comparison of the potential repellency of two Dinotefuran aerosol formulations: effects of aging, DACO: 10.2.3.2
- 1918819 2007, Letter for Record: Forey, D., "Insect Morbidity and Mortality", DACO: 10.6
- 1918821 2007, EPA DER: Efficacy Studies, DACO: 12.5.10
- 2109066 2006, Laboratory Evaluation of Residues of the Experimental Products Shuriken Residual Aerosol Insecticide (0.25%) V.2, Dinotefuran (Shuriken) Residual Aerosol Insecticide (0.5%) and Chlorfenapyr C&C Residual - Ver. 1B in the Control of the Field Cricket and the American Cockroach, DACO: 10.2.3.2
- 2132285 2011, Registrant Response to Evaluation Divisions for Deficiency Review: Prescription Treatment® Brand Alpine Pressurized Insecticide, Containing Dinotefuran, EP Submission Number: 2010-2707, DACO: 10.2.3.2, 10.2.3.3, 3.2.2
- 2297255 2013, Response to deficiencies, DACO: 10.2.3.2(D), 10.2.3.3(D), 3.4.1, 3.5
- 1918855 2010, Dinotefuran Biological Dossier 0.5% Dinotefuran Dust (TC271), DACO: 10.1, 10.3.1, 10.3.2, 10.4, 10.5
- 1918856 2010, Value Summary Excel File, DACO: 10.2
- 1918857 2008, Evaluation of 0.25% TC-249 Dinotefuran Dust when Applied as Residual Pesticide and Exposed to Pharaoh Ants (*Monomorium pharaonis*), DACO: 10.2.3.2
- 1918858 2009, Efficacy of Whitmire Micro-Gen Alpine (0.25% Dinotefuran) Dust When Applied as a Direct Application to Pharaohs Ants (*Monomorium pharaonis*), DACO: 10.2.3.2
- 1918859 2009, Laboratory Tests to Determine Efficacy and Residual Activity of Chemicals and Formulations used in Management of Carpenter Ants, DACO: 10.2.3.2
- 1918860 2006, Pesticide Efficacy Studies, DACO: 10.2.3.2
- 1918861 2008, Efficacy Evaluations of Three German Cockroach Treatments Against Caged Cockroaches in the Laboratory, DACO: 10.2.3.2
- 1918863 2006, Laboratory Bioassay to Determine the Efficacy of Residual Deposits of Dust Formulations for the Control of the Bed Bug, *Cimex lectularius* (Interim Report), DACO: 10.2.3.2

- 1918864 2006, Laboratory Bioassay to Determine the Efficacy of Residual Deposits of Dust Formulations for the Control of the Bed Bug, *Cimex lectularius* (Interim Report), DACO: 10.2.3.2
- 1918865 2009, Laboratory Bioassay to Determine the Efficacy of Dust Products Against Bed Bugs, *Cimex lectularius*, DACO: 10.2.3.2
- 1918866 2006, Evaluation of the Efficacy of TC 249 Dinotefuran Dust 0.25% when Applied to Black Widow Spiders (*Latrodectus hesperus*) in Glass Petri Dish Arenas, DACO: 10.2.3.2
- 1918867 2009, Efficacy of Whitmire Micro-Gen Alpine (0.25% Dinotefuran) Dust When Applied as a Direct Spray Application to Black Widow Spiders (*Latrodectus mactans*), DACO: 10.2.3.2
- 1918870 2005, Evaluation of Permethrin MicroCap and Dinotefuran Dust in the Control of Urban Pests, DACO: 10.2.3.2
- 1918872 2006, Laboratory Evaluation of the Experimental Product TC-249 Dinotefuran Dust in the Control of the Darkling Beetle, Rice Weevil, Indian Meal Moth Adult and Larvae, Pillbug, Cellar Spider, and Paper Wasp, DACO: 10.2.3.2
- 1918873 2006, Laboratory Efficacy Evaluations of Dinotefuran Dust (TC-249) as a Contact and Residual Application for the Control of Selected Arthropods, DACO: 10.2.3.2
- 1918875 2006, Evaluation of Insecticides for Control of Stored Product Beetles, DACO: 10.2.3.2
- 2109092 2005, Amended Report: Pesticide Efficacy Studies, DACO: 10.2.3.2
- 1918877 2002, Evaluation of Dinotefuran Dust Compared to Diatomaceous Earth in the Control of Urban Pests, DACO: 10.2.3.2
- 1918880 2007, Evaluation of the efficacy of 2 Formulations of TC 256 Microcare 3%, TC 232 Pro Citra DL 10%, TC 252 Pyrethrum 2%, TC 267 Dinotefuran 0.5%, TC 268 DE, and TC 249 Dinotefuran Dust 0.25% When Applied as Direct Spray to Asian Lady Beetles (*Harmonia axyridis*), DACO: 10.2.3.2
- 1918881 2007, Laboratory Evaluation of CY-KICK CS, PRO CITRA-DL and TC-249 Dinotefuran Dust in the Control of the Millipede, DACO: 10.2.3.2
- 1918883 2006, Evaluation of a Dinotefuran dust formulation against American, *Periplaneta americana* (L.), and German, *Blattella germanica* (L.), and Oriental, *Blatta orientalis* L., Cockroaches and the firebrat, *Thermobia domestica* Packard: Substrate and Aging Effects, DACO: 10.2.3.2
- 1918885 2007, Letter for Record: Forey, D., "Insect Morbidity and Mortality", DACO: 10.6
- 1918888 2007, EPA DER (D337250): for MRID 47002308, 47002309, 47002310, 47002311, 47002312, 47002313, 47002314, DACO: 12.5.10
- 2109094 2011, Field Studies of a Dinotefuran Dust Formulation against Stinging Insects FC 2943 DIMES 515, DACO: 10.2.3.2
- 2109096 2011, DACO Summary: Field Studies of a Dinotefuran Dust Formulation against Stinging Insects FC 2943 DIMES 515, DACO: 10.2.3.2
- 2132372 2011, Registrant Response to Evaluation Divisions for Deficiency Review: Prescription Treatment® Brand Alpine Dust Insecticide, Containing Dinotefuran, EP Submission Number: 2010-2708, DACO: 10.2.3.2, 10.2.3.3
- 2297246 2013, Response to deficiencies, DACO: 10.2.3.3(D), 3.4.1, 3.5.10
- 1918923 2010, Dinotefuran Biological Dossier, 0.5% Dinotefuran Gel Bait Reservoir (TC248), DACO: 10.1, 10.2.1, 10.2.2, 10.2.3, 10.2.3.1

- 1918925 2010, Value Summary Excel Information, DACO: 10.2
- 1918926 2006, Efficacy of Different Bait Formulations for German Cockroach Control in Public Housing, DACO: 10.2.3.3
- 1918927 2006, Dinotefuran Gel Bait Beta Test, DACO: 10.2.3.3
- 1918930 2006, Field Evaluation of the Efficacy of Whitmire-Microgen Gel Bait Formulation vs. DuPont Advion Gel Bait Formulation against German Cockroaches (*Blattella germanica*), DACO: 10.2.3.3
- 1918932 2006, Efficacy Comparison of an Experimental Roach Gel Containing 0.5% Dinotefuran with Competitive Bait Products against Susceptible and Bait Averse German Cockroaches, DACO: 10.2.3.2
- 1918934 2008, Field Evaluation of the Efficacy of Whitmire Micro-Gen Gel Bait Formulations vs. APEX Gel Bait Formulation against German Cockroaches (*Blattella germanica*), DACO: 10.2.3.3
- 1918935 2009, Comparison of Efficacy between Advance Gel and New Advance Gel Against Susceptible and Bait Averse Strains of German Cockroaches, DACO: 10.2.3.2
- 1918937 2007, Evaluation of the Efficacy of Advance Cockroach Gel Bait 0.5% When Placed in Arena and Exposed to American Cockroaches (*Periplaneta americana*) and Oriental Cockroaches (*Blattella orientalis*), DACO: 10.2.3.2
- 2018709 2010, Laboratory bioassay to determine the efficacy of six bait formulations against German cockroaches, *Blattella germanica*, Oriental cockroaches, *Blatta orientalis*, and American cockroaches, *Periplaneta americana*, DACO: 10.2.3.2
- 2132419 2011, Registrant Response to Evaluation Divisions for Deficiency Review: Prescription Treatment® Brand Alpine Cockroach Gel Bait Reservoir, Containing Dinotefuran, Ep Submission Number: 2010-2709, DACO: 10.2.3.2
- 2297240 2013, Response to deficiencies, DACO: 10.2.3.2(D), 10.2.3.3(D), 3.4.1

## B. Autres renseignements examinés

### i) Renseignements publiés

#### 1.0 Santé humaine et animale

- 1448938 US EPA. 2006. Reregistration Eligibility Decision for Piperonyl Butoxide (PBO) List B Case No. 2525, DACO: 12.5

#### 2.0 Valeur

- 2715668 Singh N., C. Wang, and R. Cooper. 2013. Effectiveness of a Reduced Risk Insecticide Based Bed Bug Management Program in Low Income Housing. *Insects* 4(4): 731-742, DACO: 10.2.3.4
- 2715670 Wang C., N. Singh, C. Zha, and R. Cooper. 2016. Efficacy of Selected Insecticide Sprays and Aerosols against the Common Bed Bug, *Cimex lectularius* (Hemiptera: Cimicidae), *Insects* 7(1): 5, DACO: 10.2.3.2
- 2715678 Romero, A., and T.D. Anderson. 2016. High Levels of Resistance in the Common Bed Bug, *Cimex lectularius* (Hemiptera: Cimicidae), to Neonicotinoid Insecticides, *Journal of Medical Entomology* 53(3): 727-731, DACO: 10.2.3.2