



Projet de décision d'homologation

PRD2015-21

# (S) méthoprène

*(also available in English)*

**Le 20 novembre 2015**

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 : [pmra.publications@hc-sc.gc.ca](mailto:pmra.publications@hc-sc.gc.ca)  
[santecanada.gc.ca/arla](http://santecanada.gc.ca/arla)  
Télécopieur : 613-736-3758  
Service de renseignements :  
1-800-267-6315 ou 613-736-3799  
[pmra.infoserv@hc-sc.gc.ca](mailto:pmra.infoserv@hc-sc.gc.ca)

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

Numéro de catalogue : H113-9/2015-21F (publication imprimée)  
H113-9/2015-21F-PDF (version PDF)

**© Sa Majesté la Reine du chef du Canada, représentée par le ministre de Santé Canada, 2015**

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 (S)-méthoprène .....	1
Fondements de la décision d'homologation de Santé Canada .....	1
Qu'est-ce que le (S)-méthoprène? .....	2
Considérations relatives à la santé.....	3
Considérations relatives à l'environnement .....	5
Considérations relatives à la valeur .....	5
Mesures de réduction des risques .....	5
Prochaines étapes.....	6
Autres renseignements.....	6
Évaluation scientifique.....	7
1.0 La matière active, ses propriétés et ses utilisations.....	7
1.1 Description de la matière active .....	7
1.2 Propriétés physico-chimiques de la matière active, du concentré de fabrication et de la préparation commerciale .....	7
1.3 Mode d'emploi .....	8
1.4 Mode d'action .....	9
2.0 Méthodes d'analyse .....	9
2.1 Méthodes d'analyse de la matière active.....	9
2.2 Méthode d'analyse de la formulation.....	9
2.3 Méthode d'analyse des résidus.....	9
3.0 Effets sur la santé humaine et animale.....	9
3.1 Sommaire toxicologique .....	9
3.1.1 Caractérisation des risques selon la <i>Loi sur les produits antiparasitaires</i> .....	13
3.2 Dose aiguë de référence .....	13
3.3 Dose journalière admissible .....	14
3.4 Évaluation des risques liés à l'exposition en milieux professionnel et résidentiel .....	14
3.4.1 Critères d'effet toxicologique .....	14
3.4.2 Exposition professionnelle et risques connexes.....	15
3.4.3 Exposition en milieu résidentiel et risques connexes .....	18
3.5 Évaluation de l'exposition aux résidus dans les aliments .....	18
3.5.1 Résidus dans les animaux .....	18
3.5.2 Évaluation des risques liés à l'exposition par le régime alimentaire .....	18
3.5.3 Exposition globale et risques connexes .....	19
3.5.4 Limites maximales de résidus.....	19
4.0 Effets sur l'environnement.....	19
4.1 Devenir et comportement dans l'environnement .....	19
4.2 Caractérisation des risques environnementaux .....	19
5.0 Valeur.....	20
5.1 Examen des avantages.....	20
5.2 Allégations acceptables et efficacité contre les organismes nuisibles .....	20
5.3 Effets nocifs ne concernant pas l'innocuité du produit.....	21
5.4 Utilisations appuyées.....	21
6.0 Considérations relatives à la politique s'appliquant aux produits antiparasitaires .....	21
6.1 Considérations relatives à la Politique de gestion des substances toxiques.....	21

6.2	Produits de formulation et contaminants préoccupants pour la santé ou l'environnement .....	22
7.0	Résumé.....	22
7.1	Santé et sécurité humaines .....	22
7.2	Risques pour l'environnement .....	23
7.3	Valeur .....	23
8.0	Projet de décision d'homologation .....	24
	Liste des abréviations.....	26
Annexe I	Tableaux et figures.....	28
Tableau 1	Analyse du résidu .....	28
Tableau 2a	Profil de toxicité de la préparation commerciale Altosid Beef Cattle Mineral... ..	28
Tableau 2b	Profil de toxicité du produit de fabrication Altosid Beef 2% MUP .....	29
Tableau 2c	Profil de toxicité du (S)-méthoprène technique .....	29
Tableau 3	Critères d'effet toxicologique à utiliser pour l'évaluation des risques sanitaires liés au (S)-méthoprène.....	42
Tableau 4	Sommaire intégré de la chimie des résidus dans les aliments.....	42
Tableau 5	Aperçu de la chimie des résidus dans les aliments : études sur la métabolisation et évaluation des risques .....	47
Annexe II	Renseignements complémentaires sur la conjoncture internationale en ce qui concerne les LMR et sur les incidences commerciales de ces limites .....	50
Tableau 1	Comparaison entre les LMR du Canada et les LMR du Codex (le cas échéant) .....	50
	Références.....	52

## Aperçu

### Projet de décision d'homologation concernant le (S)-méthoprène

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 complète à des fins de vente et d'utilisation du régulateur de croissance des insectes Precor (Precor Insect Growth Regulator) et du produit Altosid Beef 2% MUP, contenant la matière active de qualité technique (S)-méthoprène. Le produit Altosid Beef 2% MUP servira à fabriquer l'aliment pour animaux Altosid Beef Cattle Mineral, qui sera utilisé pour la suppression des mouches des cornes chez les bovins à viande. Altosid Beef Cattle Mineral est exempté de l'homologation en vertu de la *Loi sur les produits antiparasitaires*, conformément à l'alinéa 4(1)b) du *Règlement sur les produits antiparasitaires* et, plus particulièrement, à l'article 1 de l'annexe 2.

Après l'évaluation des renseignements scientifiques mis à sa disposition, l'ARLA juge que, dans les conditions d'utilisation approuvées, les produits ont une valeur et ne présentent aucun risque inacceptable pour la santé humaine ou l'environnement.

L'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 régulateur de croissance des insectes Precor et d'Altosid Beef 2% MUP.

### 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 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

---

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

<sup>2</sup> « Valeur » comme 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 ravageur 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. »

des sous-populations humaines 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 l'ARLA réglemente les pesticides, sur le processus d'évaluation et sur les programmes de réduction des risques, veuillez consulter la section Pesticides et lutte antiparasitaire du site Web de Santé Canada à [santecanada.gc.ca/arla](http://santecanada.gc.ca/arla).

Avant de rendre une décision finale concernant l'homologation du (S)-méthoprène, l'ARLA examinera tous les commentaires reçus du public en réponse au présent document de consultation<sup>3</sup>. L'Agence publiera ensuite un document de décision d'homologation<sup>4</sup> dans lequel elle 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 le volet de l'évaluation scientifique du présent document de consultation.

### **Qu'est-ce que le (S)-méthoprène?**

Le (S)-méthoprène est une substance qui imite l'hormone juvénile naturelle des insectes et empêche les mouches issues d'œufs pondus dans le fumier frais des bovins d'atteindre le stade adulte. Altosid Beef 2% MUP est utilisé pour préparer Altosid Beef Cattle Mineral (0,01 % (S)-méthoprène), un produit administré par le régime alimentaire pour empêcher les mouches des cornes adultes d'émerger du fumier des bovins traités. Lorsque le (S)-méthoprène est intégré à la composition d'un aliment pour animaux, une grande partie de la dose totale traverse le tube digestif des animaux au pâturage et se retrouve dans leur fumier. Le (S)-méthoprène est actuellement homologué à des fins d'utilisation au Canada pour la suppression des larves de moustiques et pour la suppression des puces dans les habitations et sur les animaux de compagnie.

---

<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 (S)-méthoprène peuvent-elles nuire à la santé humaine?

**Il est peu probable qu'Altosid Beef 2% MUP (utilisé pour préparer Altosid Beef Cattle Mineral), qui contient du (S)-méthoprène, nuise à la santé s'il est utilisé conformément au mode d'emploi figurant sur son étiquette.**

Une personne peut être exposée au (S)-méthoprène par le régime alimentaire (aliments et eau) ou lors de la manipulation ou de l'application de produits contenant du (S)-méthoprène. Au moment d'évaluer les risques pour la santé, deux facteurs importants sont pris en considération : la dose n'ayant aucun effet sur la santé et la dose à laquelle 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). Seules les utilisations entraînant une exposition à des concentrations bien inférieures aux doses n'ayant eu aucun effet chez les animaux soumis aux essais sont considérées comme 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 un produit chimique donné 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 beaucoup plus) aux doses auxquelles les humains sont normalement exposés lorsque les produits contenant un pesticide sont utilisés conformément au mode d'emploi figurant sur leur étiquette.

Chez les animaux de laboratoire, la matière active de qualité technique, le (S)-méthoprène, s'est révélée très faiblement toxique à doses aiguës par les voies orale et cutanée et par inhalation. Elle a causé une irritation minime des yeux, elle était non irritante pour la peau et elle n'a pas provoqué de réaction allergique cutanée.

La préparation commerciale Altosid Beef 2% MUP, qui est utilisée pour préparer Altosid Beef Cattle Mineral (0,01 % (S)-méthoprène), présente le même profil de toxicité aiguë que la matière active de qualité technique (S)-méthoprène.

Altosid Beef Cattle Mineral s'est révélé très faiblement toxique par voie orale et cutanée. Il a causé une irritation modérée des yeux, et par conséquent, le mot indicateur « AVERTISSEMENT » et l'énoncé de danger « IRRITANT POUR LES YEUX » doivent figurer sur l'étiquette. Le produit était non irritant pour la peau, et il n'a pas provoqué de réaction allergique cutanée.

Les résultats des études de toxicité à court et à long terme (toute la durée de vie) chez les animaux testés, ainsi que les renseignements tirés des publications scientifiques, ont été évalués afin de déterminer si le (S)-méthoprène pose des risques de neurotoxicité, d'immunotoxicité, de toxicité chronique, de cancer et de toxicité pour la reproduction et le développement, et divers autres effets. Les critères d'effet les plus sensibles, pour l'évaluation des risques, comprenaient des effets sur le foie et les reins. Aucun signe indiquant que les jeunes animaux sont plus sensibles que les animaux adultes n'a été relevé. L'évaluation des risques confère une protection

contre les effets énoncés ci-dessus et contre tout autre effet potentiel 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 liés à la consommation d'eau et d'aliments ne sont pas préoccupants.**

La dose globale ingérée par le régime alimentaire (aliments et eau) n'a pas été estimée, puisque le (S)-méthoprène sera utilisé dans un supplément alimentaire minéral destiné aux bovins de viande au pâturage et ne devrait pas se retrouver dans l'eau potable. Les estimations de la dose ingérée par le régime alimentaire (aliments seulement) ont révélé que la population générale et tous les sous-groupes de population devraient être exposés à une dose représentant moins de 1 % de la dose journalière admissible. Selon ces estimations, les risques liés à une exposition chronique au (S)-méthoprène par le régime alimentaire ne sont préoccupants pour aucun sous-groupe de la population.

Le (S)-méthoprène n'étant pas cancérogène, il n'est pas nécessaire d'évaluer le risque de cancer lié à l'exposition par le régime alimentaire.

Les études effectuées sur les animaux n'ont pas révélé d'effets aigus sur la santé. Il est donc peu probable qu'une dose unique de (S)-méthoprène ait des effets aigus sur la santé de la population générale (y compris les nourrissons et les enfants).

La *Loi sur les aliments et drogues* interdit la vente d'aliments falsifiés, c'est-à-dire d'aliments qui contiennent des résidus d'un pesticide à une concentration supérieure à la limite maximale de résidus (LMR) établie. Les LMR pour les pesticides sont fixées, aux fins de la *Loi sur les aliments et drogues*, au moyen de l'évaluation des données scientifiques requises en vertu de la *Loi sur les produits antiparasitaires*. Les aliments contenant des concentrations de résidus de pesticide inférieures à la limite maximale de résidus fixée ne posent pas de risque inacceptable pour la santé.

Les études sur l'exposition des ruminants par le régime alimentaire effectuées avec le (RS)-méthoprène sont acceptables. Les LMR fixées pour cette matière active sont indiquées dans le volet de l'évaluation scientifique du présent document.



## **Risques professionnels liés à la manipulation d'Altosid Beef 2% MUP**

**Les risques professionnels ne sont pas préoccupants lorsque le produit Altosid Beef 2% MUP est utilisé conformément au mode d'emploi proposé sur l'étiquette qui comprend des mesures de protection.**

Les personnes qui manipulent le produit, les personnes qui travaillent dans une provenderie et les travailleurs de ranch qui mélangent, chargent ou appliquent Altosid Beef 2% MUP, produit utilisé pour préparer Altosid Beef Cattle Mineral, peuvent être exposés directement au (S)-méthoprène par voie cutanée. Compte tenu des énoncés sur l'étiquette, du nombre d'applications et de la durée d'exposition prévue, les risques pour la santé découlant de l'exposition au (S)-méthoprène ne sont pas préoccupants pour les personnes susmentionnées.

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

### **Qu'arrive-t-il lorsque le (S)-méthoprène est introduit dans l'environnement?**

Le (S)-méthoprène ne devrait pas poser de risque inacceptable pour l'environnement s'il est utilisé conformément au mode d'emploi figurant sur l'étiquette lors de la fabrication de l'aliment pour bovins Altosid Beef Cattle.

Le (S)-méthoprène ne devrait pas poser de risque inacceptable pour les espèces terrestres ou aquatiques non ciblées lorsqu'il est utilisé pour la fabrication d'aliments pour bovins, étant donné l'exposition limitée de l'environnement découlant du procédé de fabrication.

## **Considérations relatives à la valeur**

### **Quelle est la valeur du produit Altosid Beef 2% MUP?**

Altosid Beef 2% MUP, qui est utilisé pour préparer Altosid Beef Cattle Mineral (0,01 % (S)-méthoprène), a une valeur puisque le produit Altosid Beef Cattle Mineral empêche les mouches des cornes adultes d'émerger des œufs pondus dans le fumier frais des bovins ayant consommé le produit. La mouche des cornes est le ravageur externe des bovins qui cause le plus de dommages sur le plan économique. Elle est une source d'irritation et d'inconfort et provoque des lésions (menant à des infections secondaires), des pertes sanguines et du stress chez les bovins.

## **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. L'ARLA propose que des mesures de réduction des risques soient ajoutées sur l'étiquette des produits.

Voici les principales mesures de réduction des risques proposées qui devraient figurer sur l'étiquette de la préparation commerciale Altosid Beef 2% MUP pour réduire les risques potentiels relevés dans le cadre de l'évaluation.

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

### **Environnement**

Des énoncés visant à protéger les organismes aquatiques non ciblés devront être ajoutés à l'étiquette.

### **Prochaines étapes**

Avant de rendre une décision définitive au sujet de l'homologation du (S)-méthoprène, l'ARLA examinera tous les commentaires reçus du public en réaction au présent document de consultation. Elle acceptera les commentaires écrits au sujet du Projet de décision pendant une période de 45 jours à compter de la date de publication du document. Veuillez prendre note que, pour respecter les obligations du Canada en matière de commerce international, une consultation sur les LMR proposées aura également lieu à l'étranger dans le cadre d'un avis transmis à l'Organisation mondiale du commerce. Les commentaires devront être adressés aux Publications, dont les coordonnées figurent sur la page couverture du présent document. L'ARLA publiera ensuite un document de décision d'homologation dans lequel elle 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**

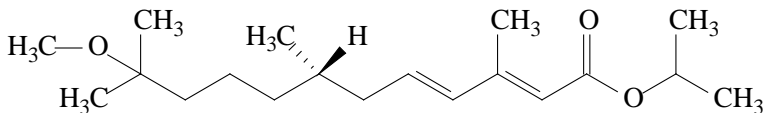
Une fois qu'elle aura pris sa décision concernant l'homologation du (S)-méthoprène, l'ARLA publiera un document de décision d'homologation (reposant sur l'évaluation scientifique qui suit). En outre, les données des essais cités en référence seront mises à la disposition du public, sur demande, dans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

# Évaluation scientifique

## (S)-méthoprène

### 1.0 La matière active, ses propriétés et ses utilisations

#### 1.1 Description de la matière active

<b>Matière active</b>	(S)-méthoprène
<b>Fonction</b>	Régulateur de croissance des insectes
<b>Nom chimique</b>	
<b>1. Union internationale de chimie pure et appliquée</b>	(2E,4E,7S)-11-méthoxy-3,7,11-triméthyl-dodéca-2,4-diénoate d'isopropyle
<b>2. Chemical Abstracts Service</b>	(2E,4E,7S)-11-méthoxy-3,7,11-triméthyl-2,4-dodécadiénoate de 1-méthyléthyle
<b>Numéro du Chemical Abstracts Service</b>	65733-16-6
<b>Formule moléculaire</b>	C <sub>19</sub> H <sub>34</sub> O <sub>3</sub>
<b>Masse moléculaire</b>	310,5
<b>Formule développée</b>	
<b>Pureté de la matière active</b>	97,67 %

#### 1.2 Propriétés physico-chimiques de la matière active, du concentré de fabrication et de la préparation commerciale

##### Produit technique : Régulateur de croissance des insectes Precor

Propriété	Résultat
Couleur et état physique	Jaune pâle
Odeur	Faible odeur fruitée
Point de fusion	Sans objet
Point d'ébullition (ou intervalle)	279,9 °C
Masse volumique	0,911
Pression de vapeur à 20 °C	0,623 mPa à 20 °C

Spectre d'absorption ultraviolet-visible	$\lambda_{\text{max}} = 265 \text{ nm}$
Solubilité dans l'eau à 20 °C	6,85 mg/L
Solubilité dans les solvants organiques à 20 °C	Miscible avec tous les solvants organiques courants. Soluble dans la plupart des solvants organiques, par exemple, acétone et hexane > 500 g/L méthanol > 450 g/L
Coefficient de partage <i>n</i> -octanol:eau ( $K_{\text{oe}}$ )	$\log K_{\text{oe}} > 6$
Constante de dissociation ( $\text{pK}_a$ )	Sans objet
Stabilité (température, métaux)	Stable dans l'eau, dans les solvants organiques et en présence de bases et d'acides aqueux. Sensible à la lumière ultraviolette.

### Préparation commerciale : Altosid Beef 2% MUP

Propriété	Altosid Beef 2% MUP
Couleur	Brun rougeâtre
Odeur	Odeur rappelant celle de la mélasse
État physique	Solide
Type de formulation	Granulé
Garantie	2 %
Description du contenant	Sac en plastique stratifié muni d'une fermeture avec attache autobloquante
Masse volumique	1,33 g/cm <sup>3</sup> (à 20 °C)
pH en dispersion aqueuse à 1 %	Sans objet
Pouvoir oxydant ou réducteur	Sans objet
Stabilité à l'entreposage	Stable pendant un an dans un emballage commercial, à une température d'entreposage de 5 °C à 30 °C.
Caractéristiques de corrosion	Aucun signe de corrosion n'a été observé après une période d'entreposage de deux ans à la température ambiante (5 °C à 30 °C).
Explosibilité	Le produit ne devrait pas être explosif.

### 1.3 Mode d'emploi

Altosid Beef Cattle Mineral fournira suffisamment de (S)-méthoprène, un régulateur de croissance des insectes, pour empêcher l'émergence des mouches des cornes adultes dans le fumier produit par les bovins ayant consommé le produit. Le produit n'aura pas d'effets sur les mouches des cornes adultes. Si le produit est introduit lorsqu'une infestation de mouches des cornes adultes est déjà établie, les bovins devront être traités avec un adulticide pour que la population adulte soit éliminée. Intégrez le produit à l'alimentation avant l'apparition des

mouches des cornes, et continuez le traitement jusqu'à l'arrivée des températures froides, qui marquent la fin de la saison des mouches des cornes. Laissez les bovins se nourrir à volonté. Ils devraient consommer en moyenne 12,5 g d'Altosid Beef Cattle Mineral par 50 kg de poids corporel par jour, ce qui correspond à 125 g par jour pour un animal de 500 kg. Placez Altosid Beef Cattle Mineral aux endroits où les bovins se rassemblent (pour boire, se reposer ou se mettre à l'ombre) et rajoutez-en régulièrement, selon les besoins. Si les animaux consomment plus ou moins que la quantité d'Altosid Beef Cattle Mineral prescrite, soit 12,5 g par 50 kg de poids corporel par animal par jour, changez l'emplacement des points d'alimentation ou leur nombre, selon le cas.

#### **1.4 Mode d'action**

Altosid Beef Cattle Mineral (0,01 % (S)-méthoprène) est un produit administré par le régime alimentaire pour empêcher les mouches des cornes adultes d'émerger du fumier des bovins traités. Le pourcentage de la dose totale qui traverse le tube digestif des animaux au pâturage et se retrouve dans leur fumier est suffisant pour supprimer les mouches des cornes. Le (S)-méthoprène, qui imite l'hormone juvénile naturelle des insectes, agit de façon à empêcher les mouches des cornes adultes d'émerger du fumier.

### **2.0 Méthodes d'analyse**

#### **2.1 Méthodes d'analyse de la matière active**

Les méthodes fournies pour l'analyse de la matière active et des impuretés du produit technique ont été validées et elles sont jugées acceptables comme méthodes de détermination.

#### **2.2 Méthode d'analyse de la formulation**

La méthode fournie pour l'analyse de la matière active dans la formulation a été validée et elle est jugée acceptable comme méthode d'analyse à des fins d'application de la loi.

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

Une méthode de chromatographie en phase gazeuse avec détection par ionisation de flamme (CPG/DIF; méthode numéro 038 dans des matrices animales) a été proposée à des fins d'application de la loi. Cette méthode satisfait aux exigences de spécificité, d'exactitude et de précision à sa limite de quantification (0,01 ppm). Des taux de récupération acceptables (70 à 120 %) ont été obtenus dans les matrices animales. La méthode proposée à des fins d'application de la loi permet d'analyser le (RS)-méthoprène. Puisqu'elle est accessible au public depuis de nombreuses années, elle est considérée comme validée par les laboratoires indépendants.

## 3.0 Effets sur la santé humaine et animale

### 3.1 Sommaire toxicologique

Le (S)-méthoprène est un régulateur de croissance des insectes qui empêche les insectes d'atteindre le stade adulte.

La base de données toxicologiques sur le (S)-méthoprène a été examinée en détail. Elle contient des études effectuées avec le (S)-méthoprène (études de toxicocinétique, de génotoxicité et de toxicité aiguë) et avec le mélange racémique (RS) de méthoprène (études de toxicocinétique, de génotoxicité, de toxicité aiguë et à dose répétée, et de la fonction reproductive). L'ensemble des données permet de caractériser les dangers du (S)-méthoprène. Bon nombre des études contenues dans la base de données ont été réalisées avant que les bonnes pratiques de laboratoire soient utilisées à grande échelle, et/ou sont considérées comme complémentaires en raison de limites liées au protocole ou au rapport d'étude. En outre, la base de données ne contient aucune étude faisant l'objet d'une ligne directrice évaluant la toxicité pour la reproduction. La pureté de la substance d'essai utilisée dans le cadre des études était variable. Afin de faciliter la comparaison des concentrations et des effets entre les différentes études de la base de données, les doses ont été ajustées en conséquence lorsque la pureté était inférieure à 70 % dans une étude.

Malgré les limites mentionnées ci-dessus, la base de données a été jugée adéquate pour définir la majorité des effets toxiques qui pourraient découler de l'exposition humaine au (S)-méthoprène. Dans l'ensemble, les données indiquaient un niveau de toxicité faible, et les doses sans effet nocif observé (DSENO) ainsi que les doses minimales entraînant un effet nocif observé (DMENO) ont pu être établies dans la majorité des études.

Les seules données toxicocinétiques disponibles relatives au (RS)-méthoprène et au (S)-méthoprène concernaient l'administration d'une dose unique de matière radiomarquée par voie orale, et elles indiquaient que les deux substances chimiques étaient absorbées plutôt rapidement chez la souris et le cobaye et qu'elles l'étaient plus lentement et dans une moindre mesure chez le rat. Chez le rat, le (RS)-méthoprène était rapidement métabolisé en produits endogènes qui étaient incorporés aux tissus du corps. Les concentrations plasmatiques maximales ont été atteintes après 6 heures, et les concentrations les plus élevées du composé radiomarqué ont été détectées dans le foie, les reins, le tube digestif et les graisses corporelles. Au moins 12 métabolites inconnus ont été détectés dans l'urine des rats, et deux métabolites majeurs inconnus ont été détectés dans les matières fécales. Seule une petite fraction de la dose administrée a été excrétée dans les matières fécales sous la forme du composé d'origine non modifié. Une grande proportion du composé radiomarqué a été excrétée dans l'air expiré et dans la bile, alors qu'une faible proportion a été excrétée dans l'urine et les matières fécales. Les données disponibles n'indiquaient pas de différences apparentes entre les sexes pour ce qui est du profil toxicocinétique. Dans une étude chez le cobaye pour laquelle un seul animal a été utilisé, la majorité du composé radiomarqué récupéré était constituée de conjugués d'acide glucuronique et d'autres composés polaires. La plus grande partie du composé radiomarqué récupéré dans les matières fécales était constituée du composé d'origine.

La matière active de qualité technique (S)-méthoprène présentait une très faible toxicité aiguë par voie orale et par inhalation chez le rat et une très faible toxicité aiguë chez le lapin par voie cutanée. Elle n'a provoqué qu'une irritation oculaire minimale et aucune irritation cutanée chez le lapin, et elle n'était pas un sensibilisant cutané chez le cobaye, d'après les résultats d'un test de Buehler modifié. La préparation commerciale Altosid Beef 2% MUP, utilisée pour préparer Altosid Beef Cattle Mineral (0,01 % (S)-méthoprène), présente le même profil de toxicité aiguë que la matière active de qualité technique (S)-méthoprène.

Altosid Beef Cattle Mineral s'est révélé très faiblement toxique chez le rat et le lapin par voie orale et par voie cutanée. Il a causé une irritation oculaire modérée, mais n'a causé aucune irritation cutanée, chez le lapin. Il n'a pas provoqué de réaction de sensibilisation cutanée chez les cobayes soumis au test de Buehler.

Plusieurs métabolites végétaux et/ou animaux étaient très faiblement toxiques en doses aiguës par voie orale chez le rat.

Des études de toxicité par exposition alimentaire à dose répétée menées avec le (RS)-méthoprène chez le rat, la souris et le chien ont révélé une toxicité minimale. Les principaux effets observés étaient un poids accru du foie et/ou du rein, parfois accompagné de modifications histopathologiques. L'étude de toxicité par le régime alimentaire de 90 jours chez le rat a révélé une augmentation de la fréquence de la régénération des tubules rénaux chez les mâles ainsi qu'une augmentation du poids du foie (chez les deux sexes) et des reins (chez les mâles), observée à la dose immédiatement supérieure. Aucun effet jugé nocif n'a été observé chez les chiens après une exposition de 90 jours par le régime alimentaire; l'augmentation du poids du foie et la hausse des taux de phosphatase alcaline ont été considérées comme étant des réactions adaptatives à la dose maximale d'essai.

Lors d'une étude complémentaire de toxicité par voie cutanée de 30 jours chez le lapin effectuée avec le (RS)-méthoprène, une diminution du gain de poids corporel, une perte de poids corporel, une augmentation des leucocytes et des neutrophiles et une augmentation du poids des reins ont été observées à toutes les doses d'essai. Une irritation cutanée a été observée au point d'application chez les animaux ayant reçu la dose intermédiaire et la dose élevée. Les sites traités n'ont pas été nettoyés entre les applications, ce qui a provoqué une accumulation de la substance d'essai qui, en se combinant avec des squames de peau kératinisée, des poils et des poussières, a formé une croûte autour du point d'application. Les animaux, en particulier ceux ayant reçu la dose la plus élevée, ont gratté la région touchée, ce qui a provoqué des crevasses et des lésions sur la peau.

Dans l'étude d'oncogénicité par le régime alimentaire de 18 mois chez la souris, des altérations histopathologiques du foie (pigmentation brune, accumulation localisée de macrophages, petits foyers nécrotiques et cellules inflammatoires mononucléées) ont été constatées à la dose d'essai la plus élevée. Aucun signe d'oncogénicité n'a été décelé dans cette étude. Dans l'étude de toxicité par le régime alimentaire de deux ans chez le rat, les effets nocifs observés, c'est-à-dire une fréquence accrue des lésions hépatiques chez les mâles, n'ont touché que les animaux ayant reçu la dose la plus élevée.

Le nombre de tumeurs n'a pas augmenté à cette dose. L'absence d'examen histopathologique aux doses les plus faibles a empêché la détermination d'une DSENO pour cette étude. Bien que la base de données soit limitée, rien n'indique que la toxicité augmente avec la durée d'administration.

Les résultats de la batterie d'études de génotoxicité, dont une étude *in vivo* des micronoyaux chez la souris, ne semblent pas indiquer l'existence d'un potentiel génotoxique de cette substance.

Les études de toxicité pour le développement par voie orale (gavage) effectuées avec le (RS)-méthoprène chez la souris et le lapin n'ont révélé aucun effet nocif sur le développement fœtal. Chez le lapin, des avortements spontanés et une diminution marquée du gain de poids corporel des mères ont été observés à la dose maximale d'essai, laquelle est considérée comme dépassant la dose limite d'essai. L'étude sur les souris comprenait un sous-groupe d'animaux qui ont pu mettre bas et élever leurs petits pendant 7 semaines. Pendant cette période, les paramètres de développement des petits ont été examinés et leur poids corporel consigné. Aucun effet nocif n'a été observé chez les mères, les petits ou les fœtus. Les résultats de ces études n'ont fourni aucune preuve de malformations liées au traitement et ne semblent pas indiquer que les jeunes sont plus sensibles que les adultes aux effets toxiques du produit.

La base de données ne contenait aucune étude de toxicité pour la reproduction faisant l'objet d'une ligne directrice. Une étude de toxicité par le régime alimentaire chez le rat non décrite dans une ligne directrice, effectuée avec le (RS)-méthoprène sur trois générations, n'a révélé aucun effet sur la capacité de reproduction des animaux. Une diminution du poids des petits et du gain de poids des mères a été observée. Toutefois, en raison des limites du protocole d'étude, notamment l'absence de nécropsie chez tous les petits sauf ceux de la génération F<sub>3</sub> et le fait que les organes reproducteurs n'ont pas été examinés, cette étude a été considérée comme complémentaire et aucune DSENO n'a été établie.

Aucun effet sur le système nerveux, endocrinien ou immunitaire n'a été relevé dans la base de données toxicologiques et les publications scientifiques.

Étant donné l'absence d'études évaluant adéquatement la toxicité pour la reproduction et l'ensemble des limites touchant la base de données toxicologiques, un facteur d'incertitude lié à la base de données de 3 a été appliqué lors de l'évaluation des risques.

Les résultats des études toxicologiques sur le (S)-méthoprène et ses préparations commerciales menées chez des animaux de laboratoire sont décrits brièvement au tableau 2 de l'annexe I. Les critères d'effet toxicologique utilisés aux fins de l'évaluation des risques pour la santé humaine sont présentés au tableau 3 de l'annexe I.



## Déclarations d'incident

Depuis le 26 avril 2007, les titulaires sont tenus par la loi de déclarer à l'ARLA tout incident lié à l'utilisation de produits antiparasitaires, notamment les effets nocifs pour la santé et l'environnement. Pour des renseignements concernant la déclaration d'incident, consultez le site Web de l'ARLA. En date du 27 novembre 2014, 142 incidents touchant des humains (157 personnes au total) et 2 848 incidents touchant des animaux de compagnie (3 658 animaux au total) ont été déclarés à l'ARLA.

Presque tous les incidents touchant des humains mettaient en cause des produits contenant plusieurs matières actives, de sorte qu'il est difficile de déterminer si les effets déclarés étaient uniquement attribuables au (S)-méthoprène. Les incidents touchant des animaux de compagnie, pour leur part, se sont presque tous produits après que l'animal eut reçu un traitement contre les puces et les tiques par voie cutanée. Une évaluation complète des produits à traitement localisé contre les puces et les tiques est en cours.

Même si ces incidents mettaient en cause des produits contenant du (S)-méthoprène, aucun des produits ayant fait l'objet d'une déclaration d'incident n'est considéré comme similaire aux produits proposés qui seront administrés aux bovins sous forme alimentaire.

### 3.1.1 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 aux résidus de produits utilisés à l'intérieur ou autour des maisons ou des écoles, la *Loi sur les produits antiparasitaires* prescrit l'application d'un facteur additionnel de 10 aux effets de seuil afin de tenir compte de la toxicité prénatale et postnatale potentielle et du degré d'intégralité des données d'exposition et de toxicité relatives aux nourrissons et aux enfants. 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 sur la toxicité du (S)-méthoprène pour les nourrissons et les enfants, l'ARLA disposait d'études de toxicité pour le développement chez la souris et le lapin. La base de données ne contenait toutefois aucune étude de toxicité pour la reproduction chez le rat faisant l'objet d'une ligne directrice. L'ARLA disposait d'une étude complémentaire sur trois générations chez le rat, qui se limitait à évaluer la capacité de reproduction des animaux.

Pour ce qui est de la toxicité prénatale et postnatale potentielles, les études de toxicité pour le développement et la reproduction n'ont mis en évidence aucun signe de sensibilité accrue des fœtus ou des jeunes par rapport aux animaux de la génération parentale. L'étude de toxicité pour le développement par voie orale (gavage) chez la souris, au cours de laquelle un sous-ensemble de mères ont pu mettre bas et élever leurs petits pendant 7 semaines, n'a révélé aucun effet nocif chez les fœtus et les petits. Des avortements spontanés ont été observés dans l'étude de toxicité pour le développement chez des lapins exposés par voie orale (gavage). Les préoccupations liées à ce critère d'effet grave ont été atténuées par le fait que les avortements spontanés se sont produits à des doses extrêmement élevées ayant également causé une diminution marquée du gain de poids corporel chez les mères.

À la lumière de ce qui précède, et puisque les préoccupations soulevées par l'absence d'une étude de toxicité pour la reproduction adéquate ont été prises en compte par l'application d'un facteur d'incertitude lié à la base de données de 3 lors de l'évaluation des risques, le facteur prévu par la *Loi sur les produits antiparasitaires* a été ramené à 1.

### 3.2 Dose aiguë de référence

Il n'est pas nécessaire de fixer une dose aiguë de référence puisque la base de données toxicologiques ne révèle aucun effet nocif attribuable à une exposition aiguë.

### 3.3 Dose journalière admissible

Pour l'estimation des risques liés à une exposition répétée par le régime alimentaire, l'étude de 90 jours sur la toxicité par le régime alimentaire chez le rat avec une DSENO de 17 mg/kg p.c./j a été retenue. Cette DSENO, la plus faible de la base de données, a été établie d'après l'incidence accrue de la régénération des tubules rénaux observée chez le mâle à la DMENO de 35 mg/kg p.c./j. Lors du choix d'une étude appropriée pour établir la dose journalière admissible (DJA), d'autres études à long terme contenues dans la base de données toxicologiques ont été prises en compte. L'étude par le régime alimentaire de deux ans chez le rat n'a pas été retenue, parce qu'elle ne comprenait pas d'examen histopathologique complet pour toutes les doses et qu'aucune DSENO n'a été établie. En outre, la DMENO de l'étude de 90 jours chez le rat était inférieure à la DSENO de l'étude par le régime alimentaire de 18 mois chez la souris (150 mg/kg p.c./j), laquelle a été établie d'après les effets observés sur le foie. Nonobstant les limites de la base de données dans son ensemble, la toxicité ne semble pas augmenter avec la durée d'administration. Les facteurs d'incertitude usuels de 10 pour l'extrapolation interspécifique et de 10 pour la variabilité intraspécifique ont été appliqués à la DSENO de 17 mg/kg p.c./j de l'étude de 90 jours chez le rat. Un facteur d'incertitude lié à la base de données de 3 a été ajouté pour tenir compte de l'absence d'une étude de toxicité pour la reproduction adéquate et des limites globales des études contenues dans la base de données toxicologiques. Comme il est mentionné dans la section Caractérisation des risques selon la *Loi sur les produits antiparasitaires*, le facteur prescrit par cette loi a été ramené à 1. **Le facteur global d'évaluation (FG) est donc égal à 300.**

La DJA est calculée à l'aide de la formule suivante :

$$DJA = \frac{DSENO}{FG} = \frac{17 \text{ mg/kg p.c./j}}{300} = 0,06 \text{ mg/kg p.c./j de (S)-méthoprène}$$

### Évaluation du risque de cancer

Aucun signe de cancérogénicité n'ayant été observé, il n'a pas été jugé nécessaire d'évaluer le risque de cancer.

### **3.4 Évaluation des risques liés à l'exposition en milieux professionnel et résidentiel**

#### **3.4.1 Critères d'effet toxicologique**

##### **Exposition à court et moyen terme par voie cutanée et par inhalation**

L'exposition professionnelle, à moyen terme, peut se produire par voie cutanée et par inhalation chez les personnes qui travaillent dans une provenderie et les travailleurs de ranch.

Pour les évaluations de l'exposition à court et moyen terme par voie cutanée et par inhalation, la DSENO de 17 mg/kg p.c./j de l'étude par le régime alimentaire de 90 jours chez le rat a été retenue. La DSENO a été établie d'après une fréquence accrue de la régénération des tubules rénaux observée chez les mâles à la DMENO de 35 mg/kg p.c./j. L'étude à court terme sur la toxicité par voie cutanée chez le lapin a été considérée comme complémentaire en raison de problèmes liés à la conception et à la réalisation de l'étude. Il n'était donc pas approprié de l'utiliser pour choisir les critères d'effet toxicologique. Aucune étude acceptable sur l'exposition par inhalation à dose répétée n'était disponible.

La marge d'exposition (ME) cible pour ces scénarios est de 300, et des facteurs d'incertitude de 10 pour l'extrapolation interspécifique et de 10 pour la variabilité intraspécifique ont été appliqués. Un facteur d'incertitude de 3 lié à la base de données a également été appliqué afin de tenir compte de l'absence d'une étude de toxicité pour la reproduction adéquate et des limites globales des études de la base de données. Le choix de cette étude et de cette ME permet de protéger toutes les populations, y compris les nourrissons allaités et les enfants à naître des travailleuses exposées.

#### **3.4.2 Exposition professionnelle et risques connexes**

##### **3.4.2.1 Évaluation de l'exposition et des risques connexes pour les personnes qui manipulent le produit et celles qui travaillent dans une provenderie**

Les travailleurs qui mélangent et chargent Altosid Beef 2% MUP ainsi que les personnes chargées de l'ensachage, de la couture et de l'empilage dans une provenderie peuvent être exposés au (S)-méthoprène. Les estimations de l'exposition par voie cutanée et par inhalation des personnes qui manipulent le produit et les personnes qui travaillent dans une provenderie ont été produites à partir de la Pesticide Handlers Exposure Database (PHED).

L'exposition des personnes qui mélangent et chargent Altosid Beef 2% MUP et des préposés à l'ensachage, à la couture et à l'empilage du produit formulé devrait être à moyen terme et se produire principalement par voie cutanée et par inhalation. L'exposition des personnes qui mélangent manuellement et chargent Altosid Beef 2% MUP dans le mélangeur et des personnes chargées de l'ensachage, de la couture des sacs et de l'empilage du produit formulé dans une provenderie a été estimée. L'exposition est estimée en supposant que les travailleurs ne portent pas de gants et sont vêtus d'un vêtement à manches longues et d'un pantalon long.

Puisqu'aucune donnée propre au produit chimique permettant d'estimer l'exposition humaine n'a été fournie, l'exposition cutanée et par inhalation des travailleurs qui mélangent et chargent le produit a été estimée à partir de la version 1.1 de la PHED. La PHED est une base générique de dosimétrie passive sur l'exposition des personnes qui mélangent, chargent et appliquent des pesticides. Elle s'accompagne d'un logiciel facilitant l'estimation de l'exposition associée à des scénarios d'utilisation précis.

L'exposition par voie cutanée a été estimée en couplant les valeurs de l'exposition unitaire (tableau 3.4.2.1.1) avec la quantité de produit manipulée par jour, en supposant une absorption cutanée de 100 %. L'exposition par inhalation a été estimée en couplant les valeurs de l'exposition unitaire avec la quantité de produit manipulée par jour, en supposant une absorption par inhalation de 100 %. L'exposition a été normalisée en mg/kg p.c./j en fonction d'un poids corporel moyen de 80 kg pour les adultes.

Les estimations de l'exposition ont été comparées aux critères d'effet toxicologique (DSENO) afin d'obtenir la ME. La ME cible est de 300. En ce qui concerne les personnes qui manipulent le produit et les préposés à l'ensachage, à la couture et à l'empilage, la ME était supérieure à la ME cible pour l'exposition par voie cutanée et par inhalation. Par conséquent, les risques professionnels liés à la manipulation d'Altosid Beef 2% MUP et du produit formulé ne sont pas préoccupants. Les estimations de l'exposition et des risques sont présentées au tableau 3.4.2.1.2.

**Tableau 3.4.2.1.1 Exposition unitaire associée à la manipulation d'Altosid Beef 2% MUP selon les données de la PHED**

Scénario		Voie cutanée	Inhalation <sup>a</sup>	Exposition unitaire totale
<b>Estimations pour les préposés au mélange et au chargement selon la PHED (une seule couche de vêtements, sans gants<sup>b</sup>)</b>				
A	Mélange et chargement à découvert d'une pâte granulée	163,77	1,02	164,79

<sup>a</sup> Faible taux d'inhalation

<sup>b</sup> Les données associées au port d'une seule couche de vêtements et de gants ont été utilisées, puisque l'exposition unitaire est plus élevée et que les données sont plus fiables que celles associées au port d'une seule couche de vêtements, sans gants.

**Tableau 3.4.2.1.2 Évaluation des risques pour les travailleurs qui manipulent le produit et les préposés à l'ensachage, à la couture et à l'empilage vêtus d'une seule couche de vêtements et ne portant pas de gants**

Scénario d'exposition	Exposition unitaire (µg/kg m.a. manipulée)	Quantité manipulée (kg/j)	Exposition <sup>a</sup> (mg/kg p.c./j)	ME <sup>b</sup>
<b>Mélange/chargement à découvert, équipement de protection individuelle : une seule couche de vêtements, sans gants</b>				
Mélange/chargement	164,79	2,724	0,00561	3,030
Ensachage/couture/empilage	164,79	2,724	0,00561	3,030

<sup>a</sup> Exposition = (exposition unitaire × quantité manipulée) / (80 kg p.c. × 1 000 µg/mg)

<sup>b</sup> DSENO cutanée et inhalation = 17 mg/kg p.c./j; ME cible = 300

### 3.4.2.2 Exposition et risques connexes pour les travailleurs de ranch

Les travailleurs de ranch peuvent être exposés au (S)-méthoprène lorsqu'ils ouvrent le sac de la préparation commerciale Altosid Beef Cattle Mineral et qu'ils versent celle-ci dans les auges. Les valeurs d'exposition de ces travailleurs par voie cutanée et par inhalation ont été estimées à l'aide de la PHED.

L'exposition des travailleurs de ranch qui manipulent Altosid Beef Cattle Mineral devrait être à moyen terme et se produire principalement par voie cutanée et par inhalation. Les estimations de l'exposition ont été calculées pour une personne qui ouvre le sac d'Altosid Beef Cattle Mineral et qui verse son contenu dans des auges au pâturage. L'exposition est estimée en supposant que les travailleurs ne portent pas de gants et sont vêtus d'un vêtement à manches longues et d'un pantalon long.

Puisqu'aucune donnée propre au produit chimique permettant d'estimer l'exposition humaine n'a été fournie, l'exposition cutanée et par inhalation des travailleurs qui mélangent et chargent le produit a été estimée à partir de la version 1.1 de la PHED. La PHED est une base générique de dosimétrie passive sur l'exposition des personnes qui mélangent, chargent et appliquent des pesticides. Elle s'accompagne d'un logiciel facilitant l'estimation de l'exposition associée à des scénarios d'utilisation précis.

L'exposition par voie cutanée a été estimée en couplant les valeurs de l'exposition unitaire avec la quantité de produit manipulée par jour, en supposant une absorption cutanée de 100 %. L'exposition par inhalation a été estimée en couplant les valeurs de l'exposition unitaire avec la quantité de produit manipulée par jour, en supposant une absorption par inhalation de 100 %. L'exposition a été exprimée en mg/kg p.c./j et normalisée pour un adulte d'un poids corporel de 80 kg.

Les valeurs estimatives de l'exposition ont été comparées à celles des critères d'effet toxicologique (DSENO) afin de déterminer la ME. La marge d'exposition cible est de 300. En ce qui concerne les travailleurs de ranch, la ME était supérieure à la ME cible pour l'exposition par voie cutanée et par inhalation. Par conséquent, les risques professionnels liés à la manipulation de la préparation alimentaire pour animaux Altosid Beef Cattle Minéral ne sont pas préoccupants. Les estimations de l'exposition et des risques sont présentées au tableau 3.4.2.2.1.

**Tableau 3.4.2.2.1 Évaluation des risques pour les travailleurs de ranch vêtus d'une seule couche de vêtements et ne portant pas de gants**

Scénario d'exposition	Exposition unitaire (µg/kg m.a. manipulée)	Quantité manipulée (kg/j)	Exposition <sup>a</sup> (mg/kg p.c./j)	ME <sup>b</sup>
<b>Mélange/chargement à découvert, équipement de protection individuelle : une seule couche de vêtements, sans gants</b>				
Travailleurs de ranch	164,79	0,0908	0,000187	90,900

<sup>a</sup> Exposition = (exposition unitaire × quantité manipulée) / (80 kg p.c. × 1 000 µg/mg)

<sup>b</sup> DSENO cutanée et inhalation = 17 mg/kg p.c./j; ME cible = 300

### 3.4.2.3 Évaluation de l'exposition des travailleurs de ranch dans le pâturage après l'utilisation du produit

La concentration de résidus de (S)-méthoprène dans le fumier devrait être assez élevée pour supprimer les mouches des cornes. Il a été supposé que le fumier contenant du (S)-méthoprène serait retiré des endroits où le bétail se rassemble et que les auges seraient nettoyées périodiquement. Il n'est toutefois pas prévu que ces activités fassent partie des tâches habituelles d'un travailleur de ranch. En outre, l'exposition des travailleurs de ranch qui ramassent le fumier à l'aide d'outils agricoles et qui nettoient les auges devrait être largement inférieure à l'exposition découlant de la manipulation du produit, et a été jugée négligeable. Pour cette raison, aucune exposition n'est prévue après l'ajout du produit formulé Altosid Beef Cattle Minéral dans les pâturages, et aucune autre évaluation n'est requise.

## 3.4.3 Exposition en milieu résidentiel et risques connexes

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

Altosid Beef 2% MUP n'étant pas un produit à usage domestique, il n'est pas nécessaire d'évaluer l'exposition des personnes qui manipuleraient le produit en milieu résidentiel.

### **3.5 Évaluation de l'exposition aux résidus dans les aliments**

#### **3.5.1 Résidus dans les animaux**

À des fins d'application de la loi et d'évaluation des risques, le résidu défini dans les denrées provenant de ruminants est le (RS)-méthoprène. La méthode d'analyse est valide pour la quantification des résidus de méthoprène dans les matrices de bétail. Une étude par le régime alimentaire adéquate a été effectuée pour évaluer la quantité prévue de résidus dans les matrices de bovins qui découlerait de l'utilisation du supplément Altosid Beef Cattle Mineral contenant du (S)-méthoprène. Cette étude par le régime alimentaire suffit pour confirmer les LMR proposées.

#### **3.5.2 Évaluation des risques liés à l'exposition par le régime alimentaire**

Une évaluation des risques autres que le cancer liés à l'exposition par le régime alimentaire a été effectuée à l'aide du système DEEM-FCID™ (Dietary Exposure Evaluation Model - Food Commodity Intake Database™), qui contient des données sur la consommation alimentaire provenant de l'enquête nationale sur la santé et la nutrition intitulée What We Eat in America, fournie par le National Center for Health Statistics des Centers for Disease Control and Prevention (CDC) des États-Unis.

##### **3.5.2.1 Résultats de l'évaluation de l'exposition chronique par le régime alimentaire et caractérisation de cette exposition**

Les LMR du Canada ont été appliquées pour l'analyse élémentaire des risques autres que le cancer liés à une exposition chronique au (S)-méthoprène par le régime alimentaire. Selon cette analyse, l'exposition chronique par le régime alimentaire découlant de toutes les utilisations alimentaires (aliments seulement) appuyées du (S)-méthoprène représente moins de 1 % de la dose journalière admissible pour l'ensemble de la population, y compris les nourrissons, les enfants et tous les sous-groupes de population représentatifs. L'exposition globale par la consommation d'aliments et d'eau potable n'a pas été prise en compte, puisqu'aucune exposition liée à la consommation d'eau potable n'est prévue, le produit étant un supplément de minéraux destiné à être consommé par les bovins au pâturage.

##### **3.5.2.2 Résultats de l'évaluation de l'exposition aiguë par le régime alimentaire et caractérisation de cette exposition**

Les études de toxicité menées sur les animaux n'ont révélé aucun effet aigu sur la santé. Aucune dose unique n'a donc été déterminée, puisqu'il est peu probable que le produit provoque des effets aigus sur la santé de la population générale (y compris les nourrissons et les enfants).

### 3.5.3 Exposition globale et risques connexes

Il n'y a pas de risque global lié au (S)-méthoprène puisque l'exposition se fait uniquement par les aliments, qu'aucun résidu ne devrait se retrouver dans les sources d'eau potable, et que le (S)-méthoprène n'est pas utilisé en milieu résidentiel.

### 3.5.4 Limites maximales de résidus

**Tableau 3.5.4.1 Limites maximales de résidus proposées**

Denrée	LMR recommandée (ppm)
Gras de bovin	0,1
Viande de bovin	0,01
Sous-produits de viande de bovin	0,02

La nature des résidus présents dans les matrices animales, les méthodes d'analyse, les études par le régime alimentaire chez les animaux et les estimations des risques chroniques par le régime alimentaire sont présentées aux tableaux 1, 4 et 5 de l'annexe 1.

## 4.0 Effets sur l'environnement

### 4.1 Devenir et comportement dans l'environnement

Pour en apprendre davantage sur le devenir et le comportement du régulateur de croissance des insectes Precor contenant du (S)-méthoprène, voir le Projet d'acceptabilité d'homologation continue PACR2007-01<sup>5</sup>.

### 4.2 Caractérisation des risques environnementaux

Une évaluation qualitative des risques a été effectuée pour l'utilisation proposée du produit en tant que concentré de fabrication pour des aliments destinés aux bovins. L'exposition des organismes non ciblés au (S)-méthoprène dans l'environnement devrait être minimale. Le (S)-méthoprène est considéré comme non persistant dans les milieux terrestres et aquatiques (voir le PACR2007-10). Par conséquent, l'ARLA conclut que l'utilisation du régulateur de croissance des insectes Precor (contenant du (S)-méthoprène) en tant que concentré de fabrication d'aliments pour bovins ne devrait pas poser de risque pour les organismes terrestres ou aquatiques non ciblés.

---

<sup>5</sup> PACR2007-01, Réévaluation du S-méthoprène



## 5.0 Valeur

### 5.1 Examen des avantages

Lorsqu'il est utilisé pour préparer Altosid Beef Cattle Mineral (0,01 % (S)-méthoprène), Altosid Beef 2% MUP empêche les mouches des cornes adultes d'émerger des œufs pondus dans le fumier frais chez les bovins ayant consommé le produit. La mouche des cornes (*Haematobia irritans*) est le ravageur externe des bovins le plus envahissant en Amérique du Nord et celui qui cause le plus de dommages à l'industrie bovine sur le plan économique. Les mouches des cornes se nourrissent de sang et demeurent jour et nuit sur le ventre et les flancs des animaux infestés. Elles quittent l'animal pour aller pondre leurs œufs dans le fumier frais, où les larves vont croître et se développer jusqu'à leur émergence au stade adulte.

Les mouches des cornes sont une source d'irritation et d'inconfort dans les troupeaux, et elles causent des lésions (ce qui provoque des infections secondaires), des pertes sanguines et du stress chez les bovins. Chez les troupeaux infestés, les effets subis peuvent se solder par des pertes économiques : réduction du temps de pâturage, augmentation de la consommation d'énergie, détérioration de l'état physique des animaux et baisse du rendement des aliments, de la production laitière, du poids corporel et du taux de conception.

Plusieurs produits à pulvériser, en poudre, à verser ou sous forme d'étiquette d'oreille sont homologués pour combattre les mouches des cornes chez les bovins, mais aucun produit sous forme alimentaire n'est homologué pour cet usage au Canada. Lorsqu'il est utilisé pour préparer Altosid Beef Cattle Mineral, Altosid Beef 2% MUP a une valeur, car il est compatible avec les méthodes actuelles de production bovine et de suppression des mouches des cornes adultes, et il offre aux utilisateurs un nouveau moyen de combattre ce ravageur au stade larvaire, avant qu'il devienne préoccupant pour le bétail. De plus, puisque le (S)-méthoprène imite l'action d'une hormone de croissance juvénile, les insectes ne devraient pas y acquérir de résistance, comme c'est le cas pour de nombreux produits antiparasitaires chimiques classiques. Cette hormone de croissance juvénile, qui est produite naturellement par les insectes, est essentielle à leur développement pendant les stades juvéniles. Lorsqu'il est utilisé pour fabriquer Altosid Beef Cattle Mineral, Altosid Beef 2% MUP a donc une valeur en tant que produit antiparasitaire durable pour la suppression des mouches de cornes chez les bovins.

### 5.2 Allégations acceptables et efficacité contre les organismes nuisibles

Les résultats d'une épreuve biologique, effectuée en laboratoire avec du fumier récolté sur le terrain provenant de bovins traités avec du (S)-méthoprène sous forme de blocs de minéraux à lécher (0,01 % (S)-méthoprène), ont été évalués pour appuyer l'allégation de suppression des insectes du produit Altosid Beef 2% MUP utilisé dans la préparation d'Altosid Beef Cattle Mineral. Les résultats de l'épreuve biologique ont révélé un taux d'inhibition du développement des mouches des cornes de 99 %. Cette étude a révélé que le fait d'offrir aux bovins à viande un supplément minéral alimentaire contenant 0,01 % de (S)-méthoprène inhibait le développement des mouches des cornes dans le fumier. Outre l'étude soumise, le fait que le (S)-méthoprène est employé depuis longtemps aux États-Unis, où il est homologué depuis plus de 30 ans comme produit alimentaire administré aux bovins à viande pour supprimer les mouches des cornes, a été

mentionné pour appuyer cette utilisation. D'après les résultats de l'étude et les antécédents d'utilisation du produit, Altosid Beef 2% MUP devrait empêcher les mouches des cornes adultes d'émerger du fumier des bovins traités lorsqu'il est utilisé pour la préparation d'Altosid Beef Cattle Mineral.

### **5.3 Effets nocifs ne concernant pas l'innocuité du produit**

Aucun effet nocif ne concernant pas l'innocuité du produit ne devrait découler de l'utilisation d'Altosid Beef 2% MUP pour la préparation d'Altosid Beef Cattle Mineral.

### **5.4 Utilisations appuyées**

Les renseignements sur la valeur qui ont été examinés étayant l'utilisation d'Altosid Beef 2% MUP pour préparer Altosid Beef Cattle Mineral, administré aux bovins en alimentation libre à une dose d'application de 12,5 g de produit par 50 kg de poids corporel par jour, afin d'empêcher l'émergence des mouches des cornes adultes dans le fumier des bovins traités.

## **6.0 Considérations relatives à la politique s'appliquant aux produits antiparasitaires**

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

La Politique de gestion des substances toxiques est une politique du gouvernement fédéral visant à 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, selon la *Loi canadienne sur la protection de l'environnement*.

Dans le cadre de l'examen, le (S)-méthoprène et ses produits de transformation ont été évalués conformément à la directive d'homologation DIR99-03<sup>6</sup> de l'ARLA et en fonction des critères de la voie 1. L'ARLA a tiré les conclusions suivantes :

- Le (S)-méthoprène ne répond pas aux critères de la voie 1 et n'est pas considéré comme une substance de la voie I.
- Le (S)-méthoprène ne devrait pas se bioaccumuler dans l'environnement.

---

<sup>6</sup> DIR99-03, Stratégie de l'Agence de réglementation de la lutte antiparasitaire concernant la mise en œuvre de la Politique de gestion des substances toxiques.

## 6.2 Produits de formulation et contaminants préoccupants pour la santé ou l'environnement

Dans le cadre de l'évaluation, les contaminants présents dans le produit technique et les produits de formulation ainsi que les contaminants présents dans la préparation commerciale 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*<sup>7</sup>. Cette liste, utilisée conformément à l'avis d'intention NOI2005-01<sup>8</sup> de l'ARLA, est fondée sur les politiques et la réglementation en vigueur, notamment les directives DIR99-03 et DIR2006-02<sup>9</sup>, 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 les conclusions suivantes :

- La matière active de qualité technique (S)-méthoprène (régulateur de croissance des insectes Precor) et la préparation commerciale (Altosid Beef 2% MUP) ne contiennent aucun des produits de formulation ou contaminants préoccupants pour la santé ou pour l'environnement mentionnés dans la *Gazette du Canada*.

L'utilisation de produits de formulation dans les produits antiparasitaires homologués est évaluée de manière continue dans le cadre des initiatives de l'ARLA en matière de produits de formulation et conformément à la directive d'homologation DIR2006-02<sup>10</sup>.

## 7.0 Résumé

### 7.1 Santé et sécurité humaines

La base de données toxicologiques soumise aux fins de l'évaluation du (S)-méthoprène est adéquate pour définir la majorité des effets toxiques qui pourraient découler de l'exposition humaine à ce produit. Aucun signe de cancérogénicité n'a été constaté chez le rat et la souris après une exposition à long terme, et le (S)-méthoprène n'est pas considéré génotoxique. Le (S)-méthoprène n'est pas toxique pour le développement chez la souris et le lapin. Les renseignements relatifs aux effets du (S)-méthoprène sur la reproduction étaient limités, mais les

---

<sup>7</sup> Gazette du Canada, Partie II, volume 139, numéro 24, TR/2005-114 (2005-11-30), pages 2641 à 2643 : *Liste des formulants et des contaminants de produits antiparasitaires qui soulèvent des questions particulières en matière de santé ou d'environnement, et arrêté modifiant cette liste* dans la Gazette du Canada, Partie II, volume 142, numéro 13, TR/2008-67 (2008-06-25), pages 1611 à 1613. Partie 1 – *Formulants qui soulèvent des questions particulières en matière de santé ou d'environnement*, Partie 2 – *Formulants allergènes reconnus pour provoquer des réactions de type anaphylactique et qui soulèvent des questions particulières en matière de santé ou d'environnement* et Partie 3 – *Contaminants qui soulèvent des questions particulières en matière de santé ou d'environnement*.

<sup>8</sup> NOI2005-01, *Liste des formulants et des contaminants de produits antiparasitaires qui soulèvent des questions particulières en matière de santé ou d'environnement en vertu de la nouvelle Loi sur les produits antiparasitaires*.

<sup>9</sup> DIR2006-02, *Politique sur les produits de formulation et document d'orientation sur sa mise en œuvre*.

<sup>10</sup> DIR2006-02, *Politique sur les produits de formulation et document d'orientation sur sa mise en œuvre*.

données disponibles n'indiquent aucun effet nocif sur la capacité de reproduction des animaux. Aucun signe de sensibilité accrue n'a été observé chez les petits dans les études de toxicité disponibles, et le (S)-méthoprène n'est pas neurotoxique. Dans les études à court terme et les études de toxicité chronique effectuées sur des animaux de laboratoire, les principaux organes cibles étaient le foie et le rein. L'évaluation des risques confère une protection contre les effets toxiques énoncés ci-dessus 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.

Les préposés qui mélangent et chargent Altosid Beef 2% MUP, ceux qui sont chargés de l'ensachage, de la couture et de l'empilage des sacs ainsi que les travailleurs de ranch qui manipulent la préparation commerciale ne devraient pas être exposés à des doses de (S)-méthoprène susceptibles d'entraîner des risques préoccupants pour la santé si Altosid Beef 2% MUP est utilisé conformément au mode d'emploi figurant sur l'étiquette.

La nature des résidus présents dans les animaux est bien établie. Le résidu défini à des fins d'application de la loi et d'évaluation des risques est le (RS)-méthoprène dans les matrices animales. L'utilisation proposée du (S)-méthoprène en tant que supplément alimentaire pour les bovins à des fins de suppression des mouches des cornes dans le fumier ne donne lieu à aucune exposition chronique par le régime alimentaire (aliments) posant des risques préoccupants pour la santé, et ce, pour tous les sous-groupes de la population, y compris les nourrissons, les enfants, les adultes et les personnes âgées. Les études sur l'exposition par le régime alimentaire qui ont été examinées sont suffisantes pour que des LMR soient recommandées. L'ARLA recommande que les LMR ci-dessous soient fixées pour les résidus de (RS)-méthoprène.

Denrée	LMR recommandée (ppm)
Gras de bovin	0,1
Viande de bovin	0,01
Sous-produits de viande de bovin	0,02

## 7.2 Risques pour l'environnement

L'utilisation du régulateur de croissance Precor (contenant du (S)-méthoprène) pour la fabrication d'Altosid Beef 2% MUP et d'Altosid Beef Cattle Mineral ne devrait pas poser de risque pour les organismes terrestres ou aquatiques non ciblés.

## 7.3 Valeur

Lorsqu'il est utilisé pour préparer Altosid Beef Cattle Mineral, Altosid Beef 2% MUP a une valeur, car il empêche les mouches des cornes adultes d'émerger des œufs pondus dans le fumier frais chez les bovins ayant consommé le produit à une dose d'application de 12,5 g de produit par 50 kg de poids corporel par jour. La mouche des cornes est le ravageur externe qui cause le plus de dommages à l'industrie bovine sur le plan économique. Elle crée de l'irritation, de l'inconfort, des lésions (ce qui provoque des infections secondaires), des pertes sanguines et du stress chez les bovins. Lorsqu'il est utilisé pour préparer Altosid Beef Cattle Mineral, Altosid

Beef 2% MUP a une valeur, car il est compatible avec les méthodes actuelles de production bovine et de lutte contre les mouches des cornes, et il offre aux utilisateurs un nouveau moyen de combattre ce ravageur au stade larvaire et avant qu'il devienne préoccupant pour le bétail, et il constitue un produit antiparasitaire durable puisqu'il est peu probable que les mouches des cornes acquièrent une résistance au (S)-méthoprène.

## **8.0 Projet de décision d'homologation**

En vertu de la *Loi sur les produits antiparasitaires* et de ses règlements d'application, l'ARLA de Santé Canada propose l'homologation complète à des fins de vente et d'utilisation du régulateur de croissance des insectes Precor et du produit Altosid Beef 2% MUP. Altosid Beef 2% MUP sera utilisé pour fabriquer le produit alimentaire pour bovins Altosid Beef Cattle Mineral, qui est employé pour la suppression des mouches des cornes chez les bovins à viande et qui est exempté de l'homologation en vertu de la *Loi sur les produits antiparasitaires*, conformément à l'alinéa 4(1)b) du *Règlement sur les produits antiparasitaires* et, plus particulièrement, à l'article 1 de l'annexe 2.

Après l'évaluation des renseignements scientifiques à sa disposition, l'ARLA juge que, dans les conditions d'utilisation approuvées, le produit technique a une valeur et ne présente aucun risque inacceptable pour la santé humaine ou l'environnement.



## Liste des abréviations

<	plus petit que
>	plus grand que
≥	plus grand ou égal à
↑	augmentation
↓	diminution
μg	microgramme
ARLA	Agence de réglementation de la lutte antiparasitaire
CD	Charles Darwin
CPG-DIF	chromatographie en phase gazeuse avec détection par ionisation de flamme
CPG-SM	chromatographie en phase gazeuse couplée à la spectrométrie de masse
CL <sub>50</sub>	concentration létale à 50 %
cm	centimètre
cm <sup>3</sup>	centimètre cube
CMM	cote moyenne maximale
DAMM	diamètre aérodynamique moyen en masse
DIR	directive réglementaire
DJA	dose journalière admissible
DL <sub>50</sub>	dose létale à 50 %
DMENO	dose minimale entraînant un effet nocif observé
DSENO	dose sans effet nocif observé
EPA	United States Environmental Protection Agency
F <sub>0</sub>	génération parentale
F <sub>1</sub>	première génération filiale
F <sub>2</sub>	deuxième génération filiale
F <sub>3</sub>	troisième génération filiale
FG	facteur global d'évaluation
g	gramme
ID	identification
IMI	indice maximal d'irritation
JMPR	Joint FAO/WHO Meeting on Pesticide Residues
JPN	jour postnatal
kg	kilogramme
K <sub>oc</sub>	coefficient de partage n-octanol:eau
L	litre
LMR	limite maximale de résidus
m.a.	matière active
ME	marge d'exposition
mg	milligramme
mL	millilitre
mPa	millipascal
nm	nanomètre
NOI	avis d'intention
PACR	projet d'acceptabilité d'homologation continue
p.c.	poids corporel
PHED	Pesticide Handlers Exposure Database

pH	mesure de l'acidité ou de l'alcalinité d'une solution aqueuse
pK <sub>a</sub>	constante de dissociation
ppm	partie par million
RRT	résidus radioactifs totaux



## Annexe I Tableaux et figures

**Tableau 1 Analyse du résidu**

Matrice	ID de la méthode	Analyte	Méthode d'analyse	Limite de quantification	Référence
Animal	Méthode numéro 038	(RS)-méthoprène (mélange racémique)	CPG-DIF avec colonnes OV-101 et OV-225 ou CPG-SM pour confirmation	0,01 ppm	Numéro de l'ARLA 2194964

**Tableau 2a Profil de toxicité de la préparation commerciale Altosid Beef Cattle Mineral**

Type d'étude/animal/ numéro de l'ARLA	Résultats de l'étude
DL <sub>50</sub> exposition aiguë par voie orale Essai normalisé (401) Rat Numéro de l'ARLA 2194949	DL <sub>50</sub> > 5 050 mg/kg p.c. (mâles et femelles)  Toxicité faible
DL <sub>50</sub> exposition aiguë par voie cutanée Lapin Numéro de l'ARLA 2194951	DL <sub>50</sub> > 5 050 mg/kg p.c. (mâles et femelles)  Toxicité faible
CL <sub>50</sub> exposition aiguë par inhalation Numéros de l'ARLA 2338867, 2375326	Exemption demandée en raison du fait que le produit est un granulé qui ne devrait pas générer des poussières respirables. Une étude démontrant que le produit résiste à l'attrition ainsi qu'une étude démontrant l'absence de particules considérées de taille respirable (moins de 5 µm) ont été soumises.
Irritation oculaire primaire Lapin (un seul lapin, dont l'oeil n'a pas été rincé pendant 24 heures) Numéro de l'ARLA 2194952	CMM (un lapin) = 26,3/110 IMI = 29/110, après 48 heures  Irritation modérée

Irritation cutanée primaire Lapin Numéro de l'ARLA 2194953	CMM = 0/8 IMI = 0/8 Non irritant
Sensibilisation cutanée, test de Buehler Cobaye Numéro de l'ARLA 2194954	Négatif

**Tableau 2b Profil de toxicité du produit de fabrication Altosid Beef 2% MUP**

Le produit de fabrication Altosid Beef 2% MUP est considéré comme ayant le même profil de toxicité aiguë que la matière active de qualité technique (S)-méthoprène (voir le tableau 2).

**Tableau 2c Profil de toxicité du (S)-méthoprène technique**

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. Sauf indication contraire, les effets sur le poids des organes correspondent aux effets sur le poids absolu des organes et sur le poids relatif des organes par rapport au poids corporel. Les effets observés à des doses supérieures 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/ numéro de l'ARLA	Résultats de l'étude
<b>Toxicocinétique</b>	
Dose unique par voie orale (gavage) (RS)-méthoprène  Souris  JMPR (2001)	8 mâles et 2 femelles gravides ont été exposés au (S)-méthoprène dans cette étude.  Dans les 24 heures suivant l'exposition, 64 % du composé radiomarké a été récupéré dans l'urine et 12 %, dans les selles. Après 96 heures, 68 % dans l'urine et 14 % dans les selles (18 % non récupéré). L'élimination par l'air expiré n'a pas été mesurée.  Une grande quantité de composé radiomarké a été trouvée dans l'estomac, et de petites quantités ont été trouvées dans le foie et le rein 0,5 heure à 2 heures après l'administration. Six heures après l'administration, le composé radiomarké a été principalement trouvé dans l'intestin grêle, le côlon descendant et le rectum. Le composé radiomarké ne semblait pas avoir traversé le placenta 6 heures et 96 heures après l'administration. Très peu de composé radiomarké a été détecté dans le corps après 12 heures.

<p>Dose unique par voie orale (gavage) (RS)-méthoprène</p> <p>Rat (série d'expériences)</p> <p>Numéros de l'ARLA 2194874, 2194876</p>	<p>Une dose de 25 mg/kg p.c./j a été utilisée dans cette étude.</p> <p><u>1<sup>re</sup> expérience (excrétion dans l'urine, les selles et l'air expiré) :</u> Le méthoprène a été absorbé et éliminé de façon lente et incomplète. Après 24 heures, 26 % du composé radiomarqué avait été excrété dans l'air expiré, 13 % dans l'urine et 5,2 % dans les selles. Après 48 heures, 33 % avait été excrété dans l'air expiré, 17 % dans l'urine et 12 % dans les selles. Après 120 heures, 77 % du composé radiomarqué avait été excrété (39 % dans l'air expiré, 17 % dans l'urine et 12 % dans les selles). 17 % est demeuré dans la carcasse. Il n'y avait pas de différence apparente entre les sexes. L'excrétion semblait biphasique, l'élimination étant rapide pendant les premières 24 heures et beaucoup plus lente par la suite. La demi-vie d'excrétion d'environ 60 % du composé radiomarqué était de 10 heures.</p> <p><u>2<sup>e</sup> expérience (rats ayant subi une cannulation du canal cholédoque) :</u> Dans les 48 heures suivant l'administration, 27 % du composé radiomarqué a été excrété dans la bile, 5,9 % dans l'urine et 12 % dans les selles.</p> <p>Au moins 12 métabolites non identifiés ont été détectés dans l'urine, et deux métabolites majeurs non identifiés ont été détectés dans la bile. Le composé d'origine non modifié n'a été trouvé que dans les selles et ne représentait qu'une faible partie du composé radiomarqué total excrété. Il s'agissait probablement de composé non absorbé, puisque la bile ne contenait aucune trace du composé d'origine. Puisqu'une grande partie du composé radiomarqué a été excrété dans l'air expiré, il semble que le méthoprène soit largement métabolisé.</p> <p><u>3<sup>e</sup> expérience (radioactivité dans le sang) :</u> La concentration plasmatique du composé radiomarqué a culminé après environ 6 heures, avec une quantité totale représentant 1,6 % de la dose administrée, puis a diminué de façon relativement lente, avec une demi-vie de 48 heures.</p> <p><u>4<sup>e</sup> expérience (radioactivité dans les tissus) :</u> La concentration tissulaire maximale dans les organes très irrigués a été atteinte après 6 à 12 heures. Six heures après l'administration, les concentrations les plus élevées ont été mesurées dans le foie (1,7 %), les reins (0,58 %) et les poumons (0,52 %). La concentration dans les tissus adipeux a culminé après 12 heures (0,73 %).</p>
---	--

<p>Dose unique par voie orale ou par intraveineuse (S)-méthoprène</p> <p>Rat Sprague-Dawley</p> <p>Numéro de l'ARLA 2194875</p>	<p>Après une administration par intraveineuse, la concentration de méthoprène non modifié dans le sang a décru de façon constante pendant les 7 heures suivantes.</p> <p>Après une administration orale, la concentration sanguine de méthoprène non modifié a atteint son sommet après 2 heures (environ 12 % de la quantité totale de composé radiomarqué dans le sang). Dans les tissus adipeux, la concentration de méthoprène non modifié a atteint un plateau 3 à 4 heures après l'administration par intraveineuse et 4 à 6 heures après l'administration orale, avant de décroître très lentement par la suite. Presque la totalité du composé radiomarqué dans les tissus adipeux était sous forme de méthoprène non modifié après l'administration par voie orale ou par intraveineuse.</p>
<p>Dose unique par voie orale (RS)-méthoprène</p> <p>Cobaye</p> <p>JMPR (2001)</p>	<p>50 % du composé radiomarqué a été excrété en 24 heures (24 % dans l'urine, 9 % dans les selles et 17 % dans l'air expiré). La concentration maximale de composé radiomarqué dans l'urine a été atteinte 5,5 heures après l'administration de la dose.</p> <p>Après 24 heures, le sang contenait 19 mg d'équivalent par mL, et les muscles et les tissus adipeux, 3,3 et 11 mg d'équivalent par gramme de tissu (poids humide), respectivement.</p> <p>De 95 à 99 % de la quantité de composé radiomarqué récupérée était constituée de conjugués d'acide glucuronique et d'autres composés polaires. Après traitement à la glucuronidase, les deux principaux métabolites ont été identifiés comme étant l'acide 11-méthoxy-3,7,11-triméthylododéca-2,4-diénoïque et l'acide 11-hydroxy-3,7,11-triméthylododéca-2,4-diénoïque, qui représentaient 75 % du composé radiomarqué dans l'urine. Le 11-hydroxy-3,7,11-triméthylododéca-2,4-diénoate d'isopropyle et l'acide 7-méthoxycitronellique ont aussi été identifiés. Le composé d'origine n'a pas été détecté dans l'urine.</p> <p>Dans les selles, 77 % du composé radiomarqué récupéré était le composé d'origine, avec de petites quantités (3 à 8 %) d'acide 11-méthoxy-3,7,11-triméthylododéca-2,4-diénoïque, d'acide 11-hydroxy-3,7,11-triméthylododéca-2,4-diénoïque et de 11-hydroxy-3,7,11-triméthylododéca-2,4-diénoate d'isopropyle.</p>

<b>Études de toxicité aiguë – (S)-méthoprène</b>	
<p>Toxicité aiguë par voie orale (S)-méthoprène Rat Sprague-Dawley Numéro de l'ARLA 1233603</p>	<p>DL<sub>50</sub> &gt; 5 000 mg/kg p.c.  Aucun cas de mortalité ni signe évident de toxicité n'a été relevé. Les animaux ont pris du poids pendant toute la durée de l'étude. La nécropsie n'a révélé aucune anomalie clinique.  <b>Toxicité faible</b></p>
<p>Toxicité aiguë par voie cutanée (S)-méthoprène Lapin néo-zélandais blanc Numéro de l'ARLA 1233604</p>	<p>DL<sub>50</sub> &gt; 2 000 mg/kg p.c.  Aucun cas de mortalité ni aucun signe évident de toxicité ou d'irritation cutanée n'a été observé. La nécropsie n'a révélé aucune anomalie clinique.  <b>Toxicité faible</b></p>
<p>Toxicité aiguë par inhalation (S)-méthoprène Rat Sprague-Dawley Numéro de l'ARLA 1288788</p>	<p>CL<sub>50</sub> &gt; 5,19 mg/L  DAMM = 2,1 µm Aucun cas de mortalité n'a été enregistré pendant l'étude.  <b>Toxicité faible</b></p>
<p>Irritation cutanée (S)-méthoprène Lapin néo-zélandais blanc Numéro de l'ARLA 1233606</p>	<p>CMM = 0 IMI = 0  Aucun signe d'irritation cutanée ou de toxicité n'a été observé.  <b>Non irritant</b></p>
<p>Irritation oculaire (S)-méthoprène Lapin néo-zélandais blanc Numéro de l'ARLA 1233605</p>	<p>CMM = 0,66 IMI = 3,3 à 1 heure  Une irritation très légère (cote de 1 pour l'érythème et le chémosis) a été observée chez 2 femelles et 3 mâles après une heure, mais l'irritation s'est complètement résorbée après 48 à 72 heures. Aucun animal n'a présenté de taie, d'iritis ou d'écoulement anormal.  <b>Irritation minime</b></p>

Sensibilisation cutanée (S)-méthoprène (méthode de Buehler modifiée)  Cobaye  Numéro de l'ARLA 2338850	<b>Négatif</b>
<b>Études de toxicité aiguë – (RS)-méthoprène</b>	
Toxicité aiguë par voie orale  Rat Sprague-Dawley  EPA (1991)	DL <sub>50</sub> > 10 000 mg/kg p.c.  Tous les animaux ont survécu. Aucun changement pathologique macroscopique lié au traitement n'a été constaté à la nécropsie.
Toxicité aiguë par voie orale  Chien Beagle  JMPR (2001)	DL <sub>50</sub> > 5 000 mg/kg p.c.  Aucun signe clinique de toxicité ni changement pathologique lié au traitement n'a été constaté à la nécropsie.
Toxicité aiguë par voie orale  Chien Beagle  JMPR (2001)	DL <sub>50</sub> > 10 000 mg/kg p.c.  Les femelles sont mortes après 30 à 40 minutes, un mâle est mort après 2 heures et un autre mâle a été sacrifié après 3 heures. Des signes cliniques de toxicité comprenant une dilatation des pupilles, une respiration rapide, des convulsions, des vomissements, de la salivation et une ataxie ont été observés. L'examen macroscopique a révélé une congestion des reins, du foie, des poumons et des vaisseaux scléreaux. Deux animaux ont présenté des signes d'effets cardiaques. Des signes de congestion mineure ont été observés dans le système nerveux central, les tissus hématopoïétiques, les voies génitales et le tube digestif.
Toxicité aiguë par voie cutanée  Lapin – souche non indiquée  PSD (1993)	DL <sub>50</sub> > 3 038 mg/kg p.c.
Irritation oculaire  Lapin néo-zélandais blanc  JMPR (2001)	Aucun signe d'irritation n'a été observé.

Irritation oculaire Lapin néo-zélandais blanc JMPR (2001)	Un léger érythème de la conjonctive a été observé dans tous les yeux traités 1 heure après l'administration de la dose. Aucun signe d'irritation n'a été observé 1, 2, 3 ou 7 jours après l'administration de la dose.
Irritation cutanée Lapin néo-zélandais blanc JMPR (2001)	Aucun signe d'irritation n'a été observé immédiatement ni 48 heures après le retrait du pansement occlusif.
Irritation cutanée Lapin néo-zélandais blanc JMPR (2001)	Un léger érythème a été observé immédiatement après le retrait du pansement sur 4/6 des sites abrasés et 2/6 des sites intacts. Un érythème à peine perceptible a été observé près des abrasions sur 5/6 sites 48 heures après le retrait des pansements.
Sensibilisation cutanée Cobaye Méthode de Landsteiner Numéro de l'ARLA 1249492	Un léger érythème temporaire a été observé chez certains animaux pendant la phase d'induction, peu après l'injection du méthoprène ou de l'excipient, mais l'intensité de la réaction n'a pas augmenté avec le nombre de doses administrées.  Négatif
<b>Études de toxicité à court terme</b>	
Toxicité par voie cutanée, 30 jours (RS)-méthoprène Lapin japonais Numéro de l'ARLA 1229383	DSENO non établie  <b><u>Toxicité générale</u></b> Effets à $\geq 100$ mg/kg p.c./j : $\uparrow$ leucocytes; $\downarrow$ p.c. et gain de p.c., perte de poids, $\uparrow$ numération des neutrophiles, $\uparrow$ poids relatif des reins (femelles)  Effets à $\geq 300$ mg/kg p.c./j : $\uparrow$ numération des neutrophiles; émission de sons après le traitement, $\downarrow$ p.c. et gain de p.c., perte de poids, $\uparrow$ poids relatif des reins (femelles)  <b><u>Irritation cutanée</u></b> Effets à $\geq 100$ mg/kg p.c./j : épaissement de la couche de Malpighi de l'épiderme au point d'application  Effets à $\geq 300$ mg/kg p.c./j : érythème au point d'application  <b><u>Étude complémentaire</u></b>

<p>Étude de tolérance de 28 jours par voie orale (régime alimentaire) (RS)-méthoprène</p> <p>Souris CD-1</p> <p>Numéro de l'ARLA 1229388</p>	<p>DSENO non établie</p> <p>Effets à 16 000 ppm (2 400 mg/kg p.c./j) : perte de poids, hypoactivité et hypothermie légères; mortalité (mâles); foyers blancs et jaunes dans le foie (femelles)</p> <p><b>Étude complémentaire</b></p>
<p>Toxicité orale sur 14 jours (régime alimentaire) Détermination des doses (RS)-méthoprène</p> <p>Rat Sprague-Dawley</p> <p>JMPR (2001)</p>	<p>DSENO non établie</p> <p>Effets à <math>\geq 20\ 000</math> ppm (1 378 mg/kg p.c./j; corrigé en fonction de la pureté) : <math>\downarrow</math> consommation alimentaire, <math>\downarrow</math> p.c. (attribuée à la faible palatabilité des aliments)</p> <p><b>Étude complémentaire</b></p>
<p>Toxicité par voie orale sur 90 jours (régime alimentaire) (RS)-méthoprène</p> <p>Rat Sprague-Dawley</p> <p>Numéro de l'ARLA 1229378</p>	<p>DSENO = 500 ppm (17 mg/kg p.c./j)</p> <p>DMENO = 1 000 ppm (35 mg/kg p.c./j); corrigé en fonction de la pureté)</p> <p>Effets à la DMENO : <math>\uparrow</math> régénération des tubules rénaux (mâles)</p>
<p>Toxicité par voie orale sur 90 jours (régime alimentaire) (RS)-méthoprène</p> <p>Chien Beagle</p> <p>Numéro de l'ARLA 1229378</p>	<p>DSENO = 5 000 ppm (86 mg/kg p.c./j corrigé en fonction de la pureté) (dose maximale d'essai)</p> <p>DMENO non établie</p>
<b>Études de toxicité chronique ou d'oncogénicité</b>	
<p>Oncogénicité sur 18 mois (régime alimentaire) (RS)-méthoprène</p> <p>Souris CD</p> <p>Numéro de l'ARLA 1229375</p>	<p>DSENO = 1 000 ppm (150 mg/kg p.c./j)</p> <p>DMENO = 2 500 ppm (380 mg/kg p.c./j)</p> <p>Effets à la DMENO : <math>\uparrow</math> pigmentation brune dans le foie chez la plupart des animaux, accumulation localisée de macrophages avec cytoplasme spumeux brunâtre dans le foie, souvent associées à de petits foyers nécrotiques et à des cellules inflammatoires mononucléées</p> <p><b>Non oncogène</b></p>



<p>Toxicité chronique et oncogénicité sur 2 ans (régime alimentaire) (RS)-méthoprène</p> <p>Rat Sprague-Dawley</p> <p>Numéro de l'ARLA 1229374</p>	<p>DSENO non établie puisqu'il n'y a pas eu d'examen histopathologique aux différentes doses.</p> <p>DSENO = 5 000 ppm (250 mg/kg p.c./j) (dose maximale d'essai)</p> <p>Effets à la DMENO : ↑ fréquence des lésions hépatiques [prolifération légère dans le conduit cholédoque et infiltration portale légère à très légère par des lymphocytes] (mâles); ↑ poids du foie (femelles)</p> <p><b>Non oncogène</b></p>
<b>Études de toxicité pour le développement ou la reproduction</b>	
<p>Toxicité pour la reproduction sur trois générations (régime alimentaire) (RS)-méthoprène</p> <p>Rat Long-Evans</p> <p>Numéro de l'ARLA 1229373</p>	<p>Doses produisant un effet non établies</p> <p>Effets à <math>\geq 500</math> ppm (25 mg/kg p.c./j) : ↓ poids des petits (F<sub>3</sub>) au JPN 4</p> <p>Effets à 2 500 ppm (125 mg/kg p.c./j) : légère ↓ gain de p.c. notée chez les parents des générations F<sub>0</sub> et F<sub>1</sub>, ↓ poids des petits (F<sub>3</sub>) aux JPN 14 et 21</p> <p><b>Aucun effet nocif sur la capacité de reproduction</b></p> <p><b>Étude complémentaire (ne faisant pas l'objet d'une ligne directrice)</b></p> <p>Limites : aucune nécropsie n'a été effectuée sur les animaux de la génération parentale et les petits des générations F<sub>1</sub> et F<sub>2</sub> (seuls les petits de la génération F<sub>3</sub> ont été nécropsiés au sevrage). Les organes reproducteurs des parents n'ont pas été examinés. Les organes n'ont pas été pesés. Aucun examen histopathologique n'a été effectué.</p>
<p>Toxicité pour le développement (gavage) (RS)-méthoprène</p> <p>Lapin japonais</p> <p>Numéro de l'ARLA 1229376</p>	<p><b>Toxicité maternelle</b></p> <p>DSENO = 200 mg/kg p.c./j</p> <p>DMENO = 2 000 mg/kg p.c./j</p> <p>Effets à la DMENO : ↑ avortements spontanés (2/10 mères; jour des avortements non indiqué), ↓ gain de p.c. (38 %)</p> <p><b>Toxicité pour le développement</b></p> <p>DSENO = 200 mg/kg p.c./j</p> <p>DMENO = 2 000 mg/kg p.c./j</p> <p>Effets à la DMENO : ↑ avortements spontanés</p> <p><b>Les avortements spontanés se sont produits à une dose considérée comme dépassant la dose limite d'essai. Aucun signe de sensibilité accrue des jeunes. Aucune malformation.</b></p>

<p>Toxicité pour le développement (gavage) (RS)-méthoprène</p> <p>Souris ICR</p> <p>Numéro de l'ARLA 1229377</p>	<p><b><u>Toxicité maternelle</u></b>  DSENO = 600 mg/kg p.c./j (dose maximale d'essai)  DMENO non établie</p> <p><b><u>Toxicité pour le développement</u></b>  DSENO = 600 mg/kg p.c./j (dose maximale d'essai)  DMENO non établie</p> <p><b><u>Toxicité pour les petits</u></b>  DSENO = 600 mg/kg p.c./j (dose maximale d'essai)  DMENO non établie</p> <p><b>Aucun signe de sensibilité accrue des jeunes. Aucune malformation.</b></p> <p><b>Remarque :</b> Pour chaque dose, un sous-groupe des mères a pu mettre bas et élever ses petits pendant trois semaines. Pendant cette période, le poids, le développement du pavillon, la croissance des poils et l'ouverture des yeux ont été notés chez les petits. Au JPN 21, des petits sevrés provenant de cinq portées dans chaque groupe ont été examinés à la recherche de changements comportementaux ou d'anomalies externes puis nécropsiés. Les autres souris sevrées ont été gardées pendant 7 semaines (elles ont été pesées chaque semaine, leur développement sexuel a été examiné et elles ont été sacrifiées/nécropsiées au JPN 70).</p>
<b>Études de génotoxicité</b>	
<p>Essai de mutation sur bactéries (S)-méthoprène</p> <p><i>Salmonella typhimurium</i>, souches TA98, TA100, TA1535, TA1537 et TA1538</p> <p>Numéro de l'ARLA 1233608</p>	<p>Négatif</p>

<p>Essai de mutation sur bactéries (RS)-méthoprène</p> <p><i>Salmonella typhimurium</i>, souches TA98, TA100, TA1535, TA1537 et TA1538</p> <p>Numéro de l'ARLA 1229382</p>	Négatif
<p>Test de recombinaison mitotique (S)-méthoprène</p> <p><i>Saccharomyces cerevisiae</i>, souche D7</p> <p>Numéro de l'ARLA 1233609</p>	Négatif
<p>Étude de létalité dominante (injection intrapéritonéale unique ou répétée) (RS)-méthoprène</p> <p>Rat (albinos, souche non précisée)</p> <p>Numéro de l'ARLA 1229381</p>	<p>Négatif</p> <p>Les mâles ayant reçu une dose de 200 ou de 2 000 mg/kg p.c. ont perdu du poids. À 2 000 mg/kg p.c., seulement 2/5 mâles ont survécu après avoir reçu deux doses quotidiennes.</p>
<p>Essai in vitro de mutation sur des cellules de mammifères (RS)-méthoprène</p> <p>Cellules de lymphome de souris L5178Y</p> <p>Numéro de l'ARLA 2338851</p>	Négatif

<p>Test in vivo du micronoyau chez la souris (RS)-méthoprène</p> <p>Souris CD-1</p> <p>Numéro de l'ARLA 2338852</p>	Négatif
<p>Test d'aberrations chromosomiques in vitro (RS)-méthoprène</p> <p>Cellules ovariennes de hamster chinois</p> <p>JMPR (2001)</p>	Négatif
<b>Études spéciales (ne faisant pas l'objet d'une ligne directrice)</b>	
<p>Activité endocrinienne chez les souris femelles immatures et les rats mâles castrés ou surrénalectomisés bilatéralement</p> <p>(Voie sous-cutanée) (RS)-méthoprène</p> <p>JMPR (2001)</p>	<p>Aucune augmentation du poids relatif de l'utérus n'a été observée chez les souris après 3 jours de traitement.</p> <p>Aucune augmentation du poids relatif des vésicules séminales, du lobe ventral de la prostate ou du muscle releveur de l'anus n'a été observée chez les rats castrés après 7 jours de traitement.</p> <p>Aucun effet sur le poids relatif du thymus n'a été observé chez les rats mâles castrés ou surrénalectomisés bilatéralement après 6 jours de traitement.</p>
<p>Toxicité aiguë par voie orale</p> <p>Acide 11-hydroxy-3,7,11-triméthyl dodéca-2,4-diénoïque (métabolite animal et végétal)</p> <p>Rat CD</p> <p>JMPR (2001)</p>	<p><math>DL_{50} &gt; 6\ 810</math> mg/kg p.c.</p> <p>Des signes de dépression ont été observés chez les rats à toutes les doses, et une salivation excessive a été observée aux doses de 4,64 et 6,81 g/kg p.c.</p>

<p>Toxicité aiguë par voie orale</p> <p>Acide 11-méthoxy-3,7,11-triméthylododéca-2,4-diénoïque (métabolite animal et végétal)</p> <p>Rat CD</p> <p>JMPR (2001)</p>	<p>DL<sub>50</sub> &gt; 6 810 mg/kg p.c. (mâles) DL<sub>50</sub> = 4 870 mg/kg p.c. (femelles)</p> <p>Des signes de dépression ont été observés chez les rats à toutes les doses, et une salivation excessive et des convulsions ont été observées aux doses de 4,64 et 6,81 g/kg p.c.</p>
<p>Toxicité aiguë par voie orale</p> <p>11-hydroxy-3,7,11-triméthylododéca-2,4-diénoate d'isopropyle (métabolite animal et végétal)</p> <p>Rat Sprague-Dawley</p> <p>JMPR (2001)</p>	<p>DL<sub>50</sub> &gt; 8 910 mg/kg p.c. (mâles) DL<sub>50</sub> = 8 260 mg/kg p.c. (femelles)</p>
<p>Toxicité aiguë par voie orale</p> <p>Acide 7-hydroxycitronellique (métabolite végétal)</p> <p>Rat Sprague-Dawley</p> <p>JMPR (2001)</p>	<p>DL<sub>50</sub> &gt; 5 000 mg/kg p.c.</p>
<p>Toxicité aiguë par voie orale</p> <p>7-méthoxycitronellal (métabolite végétal)</p> <p>Rat Sprague-Dawley</p> <p>JMPR (2001)</p>	<p>DL<sub>50</sub> &gt; 5 000 mg/kg p.c.</p>

<p>Toxicité aiguë par voie orale</p> <p>Acide 7-méthoxycitronellique (métabolite animal et végétal)</p> <p>Rat (souche non précisée)</p> <p>JMPR (2001)</p>	<p>DL<sub>50</sub> &gt; 10 000 mg/kg p.c. (mâles) DL<sub>50</sub> &gt; 5 763 mg/kg p.c. (femelles)</p>
<p>Irritation oculaire</p> <p>7-méthoxycitronellal (métabolite végétal)</p> <p>Lapin néo-zélandais blanc</p> <p>JMPR (2001)</p>	<p>Irritation conjonctivale légère et temporaire (rougeur, chémosis et écoulement) chez tous les animaux, et légère matité de la surface de la cornée chez un animal. Les signes d'irritation oculaire ont disparu après 2 ou 3 jours.</p>
<p>Irritation cutanée</p> <p>7-méthoxycitronellal (métabolite végétal)</p> <p>Lapin néo-zélandais blanc</p> <p>JMPR (2001)</p>	<p>Aucune irritation n'a été observée chez les animaux à la peau intacte.</p> <p>Un très léger érythème et de l'œdème ont été observés chez les animaux à la peau abrasée.</p> <p>Cette étude ne comportait pas de groupe témoin.</p>
<p>Perturbation de la bioénergétique mitochondriale hépatique (in vitro)</p> <p>Numéro de l'ARLA 2508719</p>	<p>Des mitochondries ont été isolées du foie de rats et les éléments physiologiques des mitochondries ont été caractérisés en présence de méthoprène.</p> <p>Le méthoprène a affecté la fonction mitochondriale hépatique à des doses élevées seulement.</p>

**Tableau 3 Critères d'effet toxicologique à utiliser pour l'évaluation des risques sanitaires liés au (S)-méthoprène**

Scénario d'exposition	Étude	Point de départ et critère d'effet	FG <sup>1</sup> ou ME cible
Aiguë, régime alimentaire Population générale	Non requise, car la base de données ne faisait état d'aucun effet attribuable à une exposition aiguë.		
Régime alimentaire, répétée	90 jours, régime alimentaire, rats	DSENO = 17 mg/kg p.c./j (fréquence accrue de la régénération des tubules rénaux observée chez les mâles à la DMENO de 35 mg/kg p.c./j)	300
	DJA = 0,06 mg/kg p.c./j		
Voie cutanée, à court et moyen terme <sup>2</sup>	90 jours, régime alimentaire, rats	DSENO = 17 mg/kg p.c./j (fréquence accrue de la régénération des tubules rénaux observée chez les mâles à la DMENO de 35 mg/kg p.c./j)	300
Inhalation, à court et moyen terme <sup>3</sup>	90 jours, régime alimentaire, rats	DSENO = 17 mg/kg p.c./j (fréquence accrue de la régénération des tubules rénaux observée chez les mâles à la DMENO de 35 mg/kg p.c./j)	300
Cancer	Aucun signe de cancérogénicité n'ayant été observé, il n'était pas nécessaire d'évaluer le risque de cancer.		

<sup>1</sup> Le facteur global (FG) d'évaluation correspond au total des facteurs d'incertitude et des facteurs prévus par la *Loi sur les produits antiparasitaires* pour les évaluations des risques liés à l'exposition par le régime alimentaire; la ME désigne la ME cible déterminée aux fins de l'évaluation de l'exposition professionnelle.

<sup>2</sup> Une DSENO par voie orale ayant été retenue, un facteur d'absorption cutanée de 100 % (valeur par défaut) a été utilisé 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 % (valeur par défaut) a été utilisé pour l'extrapolation d'une voie d'exposition à l'autre.

**Tableau 4 Sommaire intégré de la chimie des résidus dans les aliments**

NATURE DES RÉSIDUS CHEZ LA POULE PONDEUSE		NUMÉROS DE L'ARLA 2194869, 2194870
Des poules pondeuses ont été exposées au [5- <sup>14</sup> C]-méthoprène par voie orale à une dose unique de 0,6 à 77 mg/kg p.c. Des échantillons d'excreta, d'air expiré et d'œufs ont été prélevés pendant 14 jours. Des poules ont été sacrifiées aux fins de prélèvement et d'analyse des tissus 2 et 14 jours après le traitement.		
Matrices	[5- <sup>14</sup> C]-méthoprène (doses les plus élevées : 60 à 77 mg/kg p.c.)	
	RRT (ppm)	% de la dose administrée
Excreta (urine et matières fécales)	–	44 à 59
Muscle (poitrine)	12,0	–
Tissu adipeux	7,6	–

Foie	152,4	–
Œufs	–	3 à 13 (en majorité dans le jaune)
Air respiré	–	21 à 33
Les données sur les poules pondeuses présentées ci-dessus se rapportent aux 48 heures suivant l'administration d'une dose unique aux doses les plus élevées (60 à 77 mg m.a./kg p.c.)		
<b>Métabolites identifiés</b>	<b>Métabolites principaux (&gt; 10 % des RRT)</b>	<b>Métabolites secondaires (&lt; 10 % des RRT)</b>
<b>Position du composé radiomarqué</b>	<b>[5-<sup>14</sup>C]-méthoprène</b>	
Matières fécales	(RS)-méthoprène	Métabolites 1, 2 et 3
Urine	–	Conjugués des métabolites 2 et 3
Sang	–	Cholestérol, esters de cholestéryle
Jaune d'œuf	Triglycérides et triglycéride avec le métabolite 10	(RS)-méthoprène, métabolites 1 à 6 et 10, cholestérol, di- et triglycérides avec le métabolite 11, diglycéride avec le métabolite 10
Foie	Cholestéryle avec le métabolite 10	(RS)-méthoprène, métabolites 1 à 6, 10 et 11, triglycéride, cholestérol, triglycéride avec les métabolites 10 et 11
Tissu adipeux	(RS)-méthoprène, triglycérides avec le métabolite 10, triglycérides	Métabolites 1 à 6, cholestérol
Muscle (poitrine)	–	(RS)-méthoprène, métabolites 1 à 6
La plus grande partie de la dose de [5- <sup>14</sup> C]-méthoprène administrée a été éliminée dans l'urine et les matières fécales. Dans les matières fécales, le composé d'origine non modifié était le métabolite principal. Le [5- <sup>14</sup> C]-méthoprène a aussi été respiré de façon importante dans l'air. Le jaune de l'œuf a retenu une grande quantité de la dose administrée (3 à 13 %), laquelle s'est principalement incorporée aux triglycérides, aux diglycérides et au cholestérol, qui ont formé des conjugués avec les métabolites principaux. Le (RS)-méthoprène était le résidu principal dans le tissu adipeux, mais le jaune d'œuf, le foie et le muscle n'en contenaient que des traces.		
<b>NATURE DES RÉSIDUS CHEZ LA VACHE EN LACTATION</b>		<b>NUMÉROS DE L'ARLA 2194868, 2194871</b>
Une vache en lactation a reçu une dose unique de 0,61 mg m.a./kg p.c. de [5- <sup>14</sup> C]-méthoprène par voie orale. Des échantillons d'urine, de matières fécales, de lait et d'air respiré ont été recueillis sur une période de 7 jours. Des échantillons de sang ont été prélevés 6 heures, 48 heures et 7 jours après l'administration de la dose. La vache a été sacrifiée après 7 jours.		
<b>Matrices</b>	<b>[5-<sup>14</sup>C]-méthoprène</b>	
	<b>RRT (ppm)</b>	<b>% de la dose administrée</b>
Urine <sup>1</sup>	41	20
Matières fécales <sup>1</sup>	63	30



Tous les tissus <sup>2</sup>	9,19	4,5
Lait <sup>1</sup>	15,8	7,6
Air expiré <sup>1</sup>	–	15
<sup>1</sup> Cumulatif pour les 7 jours suivant l'administration de la dose unique.		
<sup>2</sup> Correspond à l'analyse consécutive au sacrifice effectué 7 jours après l'administration de la dose unique.		
<b>Métabolites identifiés</b>	<b>Métabolites principaux (&gt; 10 % des RRT)</b>	<b>Métabolites secondaires (&lt; 10 % des RRT)</b>
<b>Position du composé radiomarqué</b>	<b>[5-<sup>14</sup>C]-méthoprène</b>	
Lait <sup>3</sup>	Lactose	Lactalbumine, caséine, méthoprène
<sup>3</sup> L'analyse a été effectuée sur l'échantillon de lait prélevé après 44 heures, c'est-à-dire au moment où la quantité de résidus était la plus élevée.		
Les résidus radioactifs de la dose unique par voie orale de [5- <sup>14</sup> C]-méthoprène ont été principalement éliminés dans l'urine, les matières fécales, le lait et l'air expiré (70,1 % de la dose administrée). L'ensemble des tissus ont retenu 4,5 % de la dose. Seul le lait a fait l'objet d'une analyse approfondie. Les résultats indiquent que le (RS)-méthoprène s'est décomposé et incorporé au lactose, à la lactalbumine et à la caséine, et qu'il ne restait qu'une faible concentration de (RS)-méthoprène.		
<b>NATURE DES RÉSIDUS CHEZ LES BOUVILLONS</b>		<b>NUMÉROS DE L'ARLA 2194868, 2194870</b>
Un bouvillon a reçu une dose unique de 7,2 mg m.a./kg p.c. de [5- <sup>14</sup> C]-méthoprène par voie orale. Des échantillons d'urine, de matières fécales et de sang ont été prélevés pendant 2 semaines, et des échantillons d'air recueillis sur une période de 10 jours. Après 14 jours, le bouvillon a été sacrifié et des échantillons de tissu adipeux, de muscle, de foie, de poumon, de sang et de bile ont été prélevés. Les échantillons d'air ont fait l'objet d'une analyse qualitative, et non quantitative.		
<b>Matrices</b>	<b>[5-<sup>14</sup>C]-méthoprène</b>	
	<b>RRT (ppm)</b>	<b>% de la dose administrée</b>
Urine <sup>1</sup>	–	22
Matières fécales <sup>1</sup>	–	39
Bile <sup>2</sup>	51	0,2
Vésicule biliaire <sup>2</sup>	20	0,03
Tous les autres tissus <sup>2</sup>	–	3,0
<sup>1</sup> Cumulatif pour les 14 jours suivant l'administration de la dose unique.		
<sup>2</sup> Correspond à l'analyse consécutive au sacrifice effectué 14 jours après l'administration de la dose unique.		

Métabolites identifiés	Métabolites principaux (> 10 % des RRT)	Métabolites secondaires (< 10 % des RRT)
<b>Position du composé radiomarqué</b>	<b>[5-<sup>14</sup>C]-méthoprène</b>	
Urine <sup>3</sup>	–	Métabolites 1, 2, 3, et 4
Matières fécales <sup>4</sup>	(RS)-méthoprène, métabolites 1 et 3	Métabolites 2 et 4
Foie	Cholestérol	–
Tissu adipeux	Cholestérol	–
Muscle	Cholestérol	–
Poumon	Cholestérol	–
<sup>3</sup> Échantillon d'urine prélevé 6 heures après le traitement. <sup>4</sup> Échantillon de matières fécales prélevé 36 à 72 heures après le traitement.		
<p>La métabolisation du [5-<sup>14</sup>C]-méthoprène chez le bouvillon après l'administration d'une dose unique par voie orale indique que les résidus radioactifs sont principalement éliminés dans les matières fécales (39 % de la dose appliquée) sous la forme du composé d'origine non modifié et de métabolites principaux. Le composé d'origine non modifié n'a pas été décelé dans l'urine, le foie, le tissu adipeux, le muscle ou le poumon. Les résidus radioactifs ont toutefois été aussi éliminés de façon importante dans l'urine (22 % de la dose appliquée). Le (RS)-méthoprène a également été absorbé de façon importante sous forme de cholestérol dans le foie, le tissu adipeux, le muscle et le poumon (&gt; 10 % du RRT).</p> <p>Le [5-<sup>14</sup>C]-méthoprène a donc été principalement éliminé sous la forme du composé d'origine non modifié dans les matières fécales, et les faibles quantités absorbées dans les tissus (au total environ 3 % de la dose appliquée) se sont incorporées dans des composants naturels (c'est-à-dire le cholestérol).</p>		

## Voies métaboliques proposées chez les animaux d'élevage

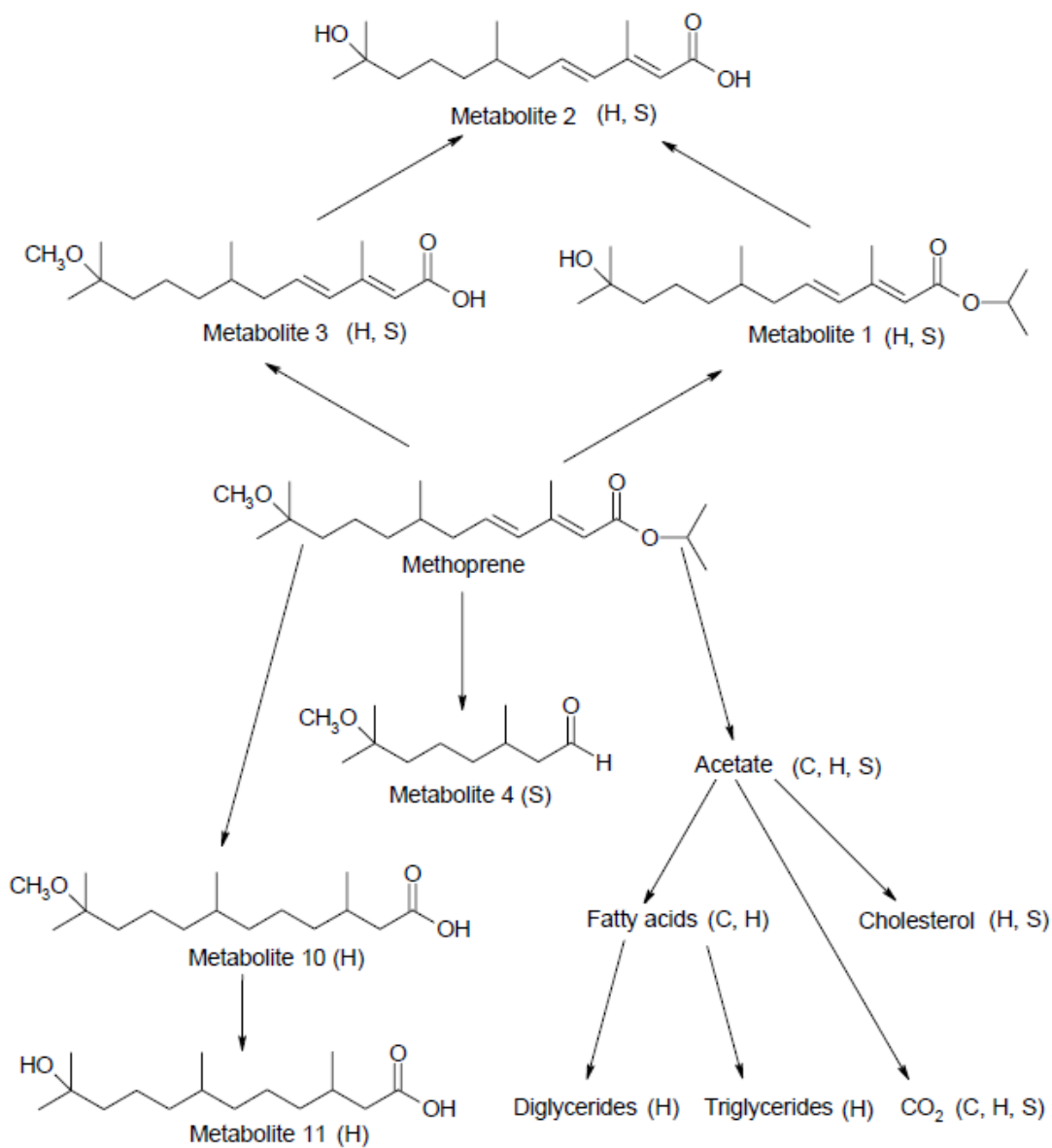


Figure 1. Proposed metabolic pathways for methoprene in animals (C = cow, H = hen, S = steer).

Figure 1. Voies métaboliques du méthoprène proposées chez les animaux (C = vache, H = poule, S = bouvillon).

<b>STABILITÉ À L'ENTREPOSAGE AU CONGÉLATEUR</b>		<b>Numéro de l'ARLA 2194959</b>
<p><b>Matrices animales : lait, hamburger, poulet</b>  Les données sur la stabilité à l'entreposage au congélateur indiquent que les résidus de (RS)-méthoprène dans le lait sont stables à -20 °C pendant 50 jours.</p> <p>Le (S)-hydroprène, qui possède une structure et des propriétés similaires à celles du (S)-méthoprène, s'est révélé stable dans le hamburger et le poulet pendant respectivement 15 et 7 jours à -15 °C.</p>		
<b>ALIMENTS POUR LE BÉTAIL – Bovins laitiers</b>		<b>Numéro de l'ARLA 2194963</b>
Des doses de 0,1 ppm, 0,3 ppm et 1,0 ppm de (S)-méthoprène ont été ajoutées aux aliments servis à des vaches en lactation pendant 28 jours consécutifs. Les doses de 0,1 ppm, 0,3 ppm et 1,0 ppm ajoutées aux aliments représentent respectivement 0,1×, 0,4× et 1,2× les doses de (S)-méthoprène appuyées destinées aux bovins à viande.		
<b>Denrée</b>	<b>Dose dans les aliments (ppm)</b>	<b>Résidus (ppm)</b>
Tissu adipeux	1,0	< 0,01 à 0,096
Foie		0,016 à 0,021
Rein		< 0,01 à 0,016
Muscle		< 0,01

**Tableau 5 Aperçu de la chimie des résidus dans les aliments : études sur la métabolisation et évaluation des risques**

<b>ESSAIS CHEZ LES ANIMAUX</b>	
<b>ANIMAUX</b>	<b>Ruminants et volaille</b>
<b>DÉFINITION DES RÉSIDUS AUX FINS DE L'APPLICATION DE LA LOI</b>	(RS)-méthoprène
<b>DÉFINITION DES RÉSIDUS POUR L'ÉVALUATION DES RISQUES</b>	(RS)-méthoprène
<b>PROFIL MÉTABOLIQUE CHEZ LES ANIMAUX (chèvre, poule, rat)</b>	La métabolisation est identique chez la chèvre, la poule et le rat
<b>RÉSIDUS LIPOSOLUBLES</b>	Oui

<b>RISQUE D'EXPOSITION PAR L'ALIMENTATION</b>		
	<b>POPULATION</b>	<b>RISQUES ESTIMÉS EN % DE LA DJA</b>
		<b>Aliments seulement</b>
<b>Analyse élémentaire des risques autres que le cancer liés à l'exposition chronique par le régime alimentaire</b>  <b>DJA = 0,06 mg/kg p.c./j</b>	<b>Tous les nourrissons de moins de 1 an</b>	< 1 %
	<b>Enfants de 1 à 2 ans</b>	< 1 %
	<b>Enfants de 3 à 5 ans</b>	< 1 %
	<b>Enfants de 6 à 12 ans</b>	< 1 %
	<b>Jeunes de 13 à 19 ans</b>	< 1 %
	<b>Adultes de 20 à 49 ans</b>	< 1 %
	<b>Adultes de 50 ans et plus</b>	< 1 %
	<b>Femmes de 13 à 49 ans</b>	< 1 %
	<b>Population totale</b>	< 1 %



## **Annexe II Renseignements complémentaires sur la conjoncture internationale en ce qui concerne les LMR et sur les incidences commerciales de ces limites**

Lorsqu'il est utilisé comme larvicide, le (RS)-méthoprène est exempté des seuils de tolérance des États-Unis.

Le tableau 1 présente une comparaison entre les LMR proposées pour le (RS)-méthoprène au Canada et les LMR du Codex correspondantes<sup>11</sup>. Une liste des LMR établies du Codex, classées par pesticide et par denrée, est disponible sur la page Web du Codex Alimentarius portant sur les résidus de pesticides dans les aliments.

**Tableau 1 Comparaison entre les LMR du Canada et les LMR du Codex (le cas échéant)**

<b>Denrée</b>	<b>LMR du Canada (ppm)</b>	<b>LMR du Codex (ppm)</b>
Viande de bovin	0,01	0,2

Il est possible que les LMR varient d'un pays à l'autre pour plusieurs raisons, notamment à cause des différences entre les profils d'emploi des pesticides et entre les sites des essais au champ utilisés pour générer les données sur les propriétés chimiques des résidus. Pour les denrées d'origine animale, les écarts entre les LMR peuvent être attribuables à des différences touchant les produits alimentaires et les pratiques employés pour alimenter le bétail.

<sup>11</sup> La Commission du Codex Alimentarius est un organisme international qui, sous l'égide de l'Organisation des Nations Unies, fixe des normes alimentaires internationales, notamment des limites maximales de résidus.





## Références

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

#### 1.0 Chimie

1447798	2003, Product Identification, DACO: 2.1, 2.2, 2.3, 2.4, 2.5, 2.6, 2.7, 2.8, 2.9 CBI
1447799	2002, Manufacturing Facilities Qualification and Analyses of (S)-méthoprène technical Active Ingredient 1995-2002., DACO: 2.12.1, 2.13.3 CBI
2338849	2013, Five Batch Analysis of Technical S-methoprene, DACO: 2.13.3 CBI
2374836	2013, DACO 2 13 3 Batch Data response-22nov2013, DACO: 2.13.3 CBI
2194914	2012, Part 3 Chemistry Requirements for the Registration of an End-Use Product, DACO: 3.1.1, 3.1.2, 3.1.3, 3.1.4, 3.5.11, 3.5.12, 3.5.13, 3.5.15, 3.5.4, 3.5.5, 3.5.6, 3.5.7, 3.5.8, 3.5.9
2194915	2004, RF2038 Granule Description of the Starting Materials, Production and Formulation Process, DACO: 3.2.1, 3.2.2, 3.2.3 CBI
2194917	2004, Validation of a Chemical Analysis Procedure for the Assay of the Active Ingredient in RF2038 Granule, DACO: 3.4.1, 3.4.2 CBI
2194918	2004, Product Chemistry of RF2038 Granule, DACO: 3.5.1, 3.5.2, 3.5.3, 3.5.6 CBI
2194919	2006, Storage Stability and Package Compatibility of RF 2982, DACO: 3.5.10, 3.5.14 CBI
2338857	2009, Formulation process for 2% (S)-méthoprène Molasses Based Cattle Feed Concentrate, DACO: 3.2.2 CBI
2338858	2013, Chemistry-3.4.1-MOA for block-16august2013-mup, DACO: 3.4.1 CBI
2374852	2009, Chemistry-3.2.2-Altosid MUP-RF2038D-12dec2013, DACO: 3.2.2 CBI
2374854	2013, DACO 3 4 1-MOA for MUP-14dec2013, DACO: 3.4.1 CBI
2394018	2014, Chemistry-3.2.2-Altosid MUP-RF2038D-17feb2014, DACO: 3.2.2 CBI

#### 2.0 Santé humaine et animale

1229373	3 Generation Reproduction Study Of Altosid In Rats, DACO: 4.5.1
1229374	2 Year Oral Tox In Rats, DACO: 4.4.1,4.4.2
1229375	18 Month Oral Carcinogenic Study In Mice, DACO: 4.4.1,4.4.2
1229376	Teratogenic Potential Of Altosid - Oral Admin - Rabbit, DACO: 4.5.2
1229377	Teratogenic Potential Of Altosid - Oral Admin - Mice, DACO: 4.5.2
1229378	90 Day Subacute In Rats And Dogs - Altosid Tech, DACO: 4.3.1
1229380	3 Week Subacute Inhalation Exposure - Rats - Altosid Tech, DACO: 4.3.6
1229381	ZR-515 Dominant Lethal Tests In Rats, DACO: 4.5.4
1229382	Microbial Mutagenicity Studies Of Insect Growth Regulators..., DACO: 4.5.4
1229383	Rabbit Subacute Dermal Tox - Altosid Tech, DACO: 4.3.4
1229384	Subacute Tox - Inhalation - Beagle Dogs, DACO: 4.3.6
1229388	28-Day Tolerance Study In Mice, DACO: 4.3.1

---

1233602	Toxicology Summary - Acute, Short-Term, Long Term, Special Studies, Tabular Summary Of Mammalian Toxicity Data For The Insect Growth Regulator Racemic Methoprene Technical And (S)-méthoprène Technical And For Genetic Toxicity, DACO: 4.1
1233603	1984, Acute Oral Toxicity Of (S)-méthoprène In Rats. Final Report 33, DACO: 4.2.1
1233604	1984, Acute Dermal Toxicity Of (S)-méthoprène In Rabbits. Final Report 35, DACO: 4.2.2
1233605	1984, Primary Eye Irritation Of (S)-méthoprène In Rabbits. Final Report 36, DACO: 4.2.4
1233606	1984, Primary Skin Irritation Of (S)-méthoprène In Rabbits. Final Report 34, DACO: 4.2.5
1233607	Tabular Summary of Genetic Toxicity Data for the Insect Growth Regulator (S)-méthoprène Technical, DACO: 4.1
1233608	1984, In Vitro Microbiological Mutagenicity Assays Of Zoecon Corporations (S)-méthoprène. Final Report, DACO: 4.5.4
1233609	1984, In Vitro Detection Of Mitotic Crossing Over, Gene Conversion, And Reverse Mutation With Zoecon Corporation's Compound (S)-méthoprène. Final Report, DACO: 4.5.4
1249492	Guinea Pig Skin Sensitization Test Of Altosid, DACO: 4.6.6
1288788	2003, An Acute Nose-Only Inhalation Toxicity Study In Rats With (S) - Methoprene Technical. Final Report, DACO: 4.2.3, 4.6.3
2194874	1974, The Metabolic Fate of [5-14C]-Isopropyl 11-Methoxy-3,7,11-Trimethyldodeca-2,4-Dienoate (Altosid ) in the Rat, DACO: 4.5.9,6.2
2194875	1996, Pharmacokinetics of Methoprene in Rats, DACO: 4.5.9,6.2
2194876	D. Hawkins, et al., 1977, Fate of Methoprene (Isopropyl (2E,4E)-11-methoxy-3,7,11-trimethyl-2,4-dodecadienoate in Rats, DACO: 4.5.9, 6.2
2338850	2003, (S)-méthoprène Technical: Dermal Sensitization Study (Closed-Patch Repeated Insult) in Guinea Pigs, DACO: 4.2.6
2338851	1994, (S)-méthoprène Mutation at the thymidine kinase (tk) locus of mouse lymphoma L5178Y cells using the Microtitre fluctuation technique, DACO: 4.5.5
2338852	1994, (S)-méthoprène Induction Micronuclei in the Bone Marrow of Treated Mice, DACO: 4.5.7
2194949	2000, Acute Oral Toxicity Study in Rats with RF 2002 Block, DACO: 4.6.1
2194951	2000, Acute Dermal Toxicity Study in Albino Rabbits with RF 2002 Block, DACO: 4.6.2
2194952	2001, Acute Eye Irritation Study in Albino Rabbits with RF 2002 Block, DACO: 4.6.4
2194953	2000, Primary Dermal Irritation Study in Albino Rabbits with RF 2002 Block, DACO: 4.6.5
2194954	2001, Dermal Sensitization Study in Guinea Pigs with RF 2002 Block, DACO: 4.6.6
2194955	2012, Safety to Target Animals, DACO: 4.9
2295672	2013, Toxicology-4.6.1-6-Tox formula-04april2013, DACO: 4.6 CBI
2375326	2013, Attrition Resistance of Granules in Vigren Mineral Mix Lot # 109199D, DACO: 5.15

---

- 2194964 1973, Residue Determination of Altosid Insect Growth Regulator in Animal Tissues and Blood, DACO: 7.6
- 2194869 1976, Carbon-14 distribution and elimination in chickens given methoprene-14C, DACO: 6.2
- 2194870 1975, Environmental degradation of the insect growth regulator methoprene. VII. Bovine metabolism to cholesterol and related natural products., DACO: 6.2
- 2194871 1975, Environmental Degradation of the Insect Growth Regulator Methoprene. VIII. Bovine Metabolism to Natural Products in Milk and Blood, DACO: 6.2
- 2194873 1976, Environmental degradation of the insect growth regulator methoprene. X. Chicken metabolism, DACO: 6.2
- 2194868 1975, Absorption, Excretion and Metabolism of Methoprene by a Guinea Pig, a Steer and a Cow, DACO: 6.2
- 2194959 1973, Residue Determination of Altosid in Cows Milk, DACO: 7.2.1
- 2194963 1973, Methoprene: Meat and Milk Residue in Lactating Cows, DACO: 7.5.1
- 2503472 1975, Determination of Altosid insect growth regulator in waters, soils, plants, and animals by gas-liquid chromatography, DACO: 7.2.1

### **3.0 Environnement**

- 2237591 2012, Waiver DACO Part 8, DACO: 8.2.3.3.1

### **4.0 Valeur**

- 2194939 1974, Horn flies and Stable Flies Free Choice Feeding of Methoprene Mineral Blocks to Cattle for Control, DACO: 10.2.3.4(D)
- 2237582 2012, Part 10 - EP Value- 17 July 2012, DACO: 10.1, 10.2.2, 10.2.3.1, 10.3.1, 10.3.2(B), 10.3.3, 10.4, 10.5.1, 10.5.2, 10.5.3, 10.5.4

## **B. Autres renseignements considérés**

### **i) Renseignements publiés**

#### **1.0 Santé humaine et animale**

- 2508719 Monteiro, J.P. *et al*, 2008. Disruption of hepatic mitochondrial bioenergetics is not a primary mechanism for toxicity of methoprene – Relevance for toxicological assessment. *Chemosphere*, Volume 72, pages 1347–1354. DACO 4.8