



Projet de décision de réévaluation

PRVD2019-10

Pyriproxyfène et préparations commerciales connexes

Document de consultation

(also available in English)

Le 6 novembre 2019

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

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

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

ISSN : 1925-0975 (imprimée)
1925-0983 (en ligne)

Numéro de catalogue : H113-27/2019-10F (publication imprimée)
H113-27/2019-10F-PDF (version PDF)

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

Tous droits réservés. Il est interdit de reproduire ou de transmettre l'information (ou le contenu de la publication ou du produit), sous quelque forme ou par quelque moyen que ce soit, reproduction électronique ou mécanique, photocopie, enregistrement sur support magnétique ou autre, ou de la verser dans un système de recherche documentaire, sans l'autorisation écrite préalable du Santé Canada, Ottawa (Ontario) K1A 0K9.

Table des matières

Projet de décision de réévaluation	1
Résultat de l'évaluation scientifique.....	1
Projet de décision réglementaire concernant le pyriproxyfène.....	2
Contexte international.....	3
Prochaines étapes.....	3
Évaluation scientifique.....	4
1.0 Introduction.....	4
2.0 Principe actif de qualité technique	4
2.1 Description.....	4
2.2 Propriétés physiques et chimiques.....	5
2.3 Description des utilisations homologuées du pyriproxyfène.....	5
3.0 Évaluation des risques pour la santé humaine	5
3.1 Résumé toxicologique	5
3.1.1 Caractérisation des dangers selon la <i>Loi sur les produits antiparasitaires</i>	10
3.2 Évaluation de l'exposition par le régime alimentaire et des risques connexes	12
3.2.1 Détermination de la dose aiguë de référence	13
3.2.2 Évaluation de l'exposition aiguë par le régime alimentaire et des risques connexes	13
3.2.3 Détermination de la dose journalière admissible	13
3.2.4 Évaluation de l'exposition chronique par le régime alimentaire et des risques connexes.....	13
3.2.5 Évaluation du risque de cancer	15
3.3 Exposition liée à l'eau potable.....	15
3.4 Évaluation de l'exposition professionnelle et non professionnelle et des risques connexes	15
3.4.1 Valeurs toxicologiques de référence	15
3.4.2 Évaluation de l'exposition en milieu résidentiel et des risques connexes	17
3.4.3 Évaluation de l'exposition professionnelle et des risques connexes	20
3.5 Évaluation de l'exposition globale et des risques connexes.....	24
3.5.1 Valeurs toxicologiques de référence pour l'évaluation du risque global.....	24
3.5.2 Évaluation de l'exposition résidentielle et alimentaire globale et des risques connexes.....	24
3.6 Évaluation cumulative	25
3.7 Rapports d'incidents	25
4.0 Évaluation environnementale.....	27
4.1 Devenir et comportement dans l'environnement.....	27
4.2 Caractérisation des risques environnementaux.....	27
4.2.1 Risques pour les organismes terrestres	27
4.2.2 Risques pour les organismes aquatiques.....	27
4.2.3 Rapports d'incidents relatifs à l'environnement	28
5.0 Évaluation de la valeur.....	28
6.0 Considérations relatives à la politique sur les produits antiparasitaires	29
6.1 Évaluation du principe actif aux termes de la Politique de gestion des substances toxiques.....	29

6.2	Produits de formulation et contaminants préoccupants pour la santé ou l'environnement	29
7.0	Conclusion de l'évaluation scientifique.....	30
	Liste des abréviations.....	31
Annexe I	Produits contenant du pyriproxifène et utilisations connexes.....	33
	Tableau 1 Produits contenant du pyriproxifène homologués au Canada en date du 1 ^{er} mai 2019, à l'exception des produits abandonnés ou pour lesquels une demande d'abandon a été présentée.....	33
	Tableau 2 Produits contenant du pyriproxifène homologués pour un usage commercial ou pour un usage restreint en date du 1 ^{er} mai 2019, à l'exception des produits abandonnés ou pour lesquels une demande d'abandon a été présentée	37
	Tableau 3 Produits contenant du pyriproxifène homologués pour un usage domestique en date du 1 ^{er} mai 2019, à l'exception des produits abandonnés ou pour lesquels une demande d'abandon a été présentée ¹	38
Annexe II	Renseignements toxicologiques aux fins de l'évaluation des risques pour la santé .	43
	Tableau 1 Noms chimiques du pyriproxifène et de certains de ses métabolites	43
	Tableau 2 Résumé des études toxicologiques sur le pyriproxifène.....	43
	Tableau 3 Valeurs de référence aux fins de l'évaluation des risques pour la santé humaine associés au pyriproxifène.....	57
Annexe III	Évaluation de l'exposition par le régime alimentaire et des risques connexes.....	58
	Résumé de la chimie des résidus dans les aliments	59
Annexe IV	Évaluation de l'exposition professionnelle des préposés au mélange, au chargement et à l'application et des risques après l'application.....	60
	Tableau 1 Évaluation de l'exposition professionnelle des préposés au mélange, au chargement et à l'application et des risques connexes	60
	Tableau 2 Évaluation de l'exposition professionnelle après l'application et des risques connexes	61
Annexe V	Évaluation des risques pour les utilisateurs en milieu résidentiel et des risques après l'application	62
	Tableau 1 Évaluation de l'exposition des utilisateurs en milieu résidentiel et des risques connexes	62
	Tableau 2 Évaluation de l'exposition par voie cutanée en milieu résidentiel après l'application et des risques connexes.....	63
	Tableau 3 Évaluation de l'exposition fortuite des enfants (1 à < 2 ans) par voie orale après une application en milieu résidentiel et des risques connexes	64
Annexe VI	Évaluation du risque global	66
	Tableau 1 Évaluation de l'exposition globale et du risque connexe	66
Annexe VII	Modifications à apporter à l'étiquette des produits contenant du pyriproxifène .	67
	Références.....	73

Projet de décision de réévaluation

Sous le régime de la *Loi sur les produits antiparasitaires*, l'Agence de réglementation de la lutte antiparasitaire (ARLA) de Santé Canada doit régulièrement réévaluer tous les pesticides homologués pour s'assurer qu'ils demeurent conformes aux normes en vigueur en matière de santé et d'environnement et pour garantir qu'ils ont encore une valeur. La réévaluation est effectuée en prenant en considération les données et les renseignements provenant des fabricants de pesticides, des rapports scientifiques publiés et d'autres organismes de réglementation. Santé Canada applique des méthodes d'évaluation des risques reconnues à l'échelle internationale, ainsi que des méthodes et des politiques modernes de gestion des risques.

Le pyriproxifène est un régulateur de croissance des insectes. Il contribue à la lutte contre les aleurodes dans la production en serre de légumes et de plantes ornementales et à la suppression des puces dans les aires non destinées aux aliments des structures intérieures ainsi que sur les chats et les chiens. Les produits commerciaux sont préparés sous forme de solutions et appliqués au moyen d'un équipement au sol par des travailleurs en serre ou des spécialistes de la lutte antiparasitaire. Les produits à usage domestique d'intérieur sont appliqués dans des milieux intérieurs au moyen d'un pulvérisateur à gâchette ou sont offerts sous forme de produit sous pression. Les produits à usage domestique destinés au traitement des animaux de compagnie sont appliqués sur les chiens sous forme de shampooing ou sur les chiens et les chats sous forme de traitement localisé. La liste des produits actuellement homologués qui contiennent du pyriproxifène est accessible au moyen de l'outil de recherche des étiquettes de pesticides et est présentée à l'annexe I.

Le présent document vise à décrire le projet de décision réglementaire concernant la réévaluation du pyriproxifène, y compris les mesures d'atténuation proposées pour mieux protéger la santé humaine et l'environnement, de même que l'évaluation scientifique sur laquelle est fondé le projet de décision. Tous les produits contenant du pyriproxifène qui sont homologués au Canada sont visés par le projet de décision de réévaluation. Le présent document fera l'objet d'une période de consultation publique de 90 jours durant laquelle les membres du public, dont les fabricants d'insecticides et les intervenants, pourront présenter par écrit des commentaires et des renseignements supplémentaires à l'[ARLA](#). La décision de réévaluation finale qui sera publiée tiendra compte des commentaires et des renseignements reçus.

Résultat de l'évaluation scientifique

Le pyriproxifène contribue à la lutte contre les aleurodes dans la production en serre de légumes et de plantes ornementales, et à la suppression des puces dans les aires non destinées aux aliments des structures intérieures ainsi que sur les chats et les chiens.

En ce qui concerne la santé humaine, les risques associés à l'exposition au pyriproxifène et aux préparations commerciales connexes par le régime alimentaire et en milieu résidentiel ainsi que les risques globaux sont jugés acceptables. Les risques professionnels sont jugés acceptables à condition que les énoncés relatifs à l'équipement de protection individuelle de base standard soient mis à jour sur l'étiquette des produits. Quant aux usages prévus à l'intérieur pour la suppression des puces et des tiques, des modifications à l'étiquette des produits sont proposées pour uniformiser les mises en garde, pour ajouter des énoncés sur les pratiques exemplaires

conformément au projet de directive PRO2018-04, *Mise à jour des étiquettes des produits antiparasitaires de traitement des structures*, et pour préciser le mode d'emploi figurant sur l'étiquette des produits de manière à tenir compte des conditions réelles d'utilisation.

Les risques pour l'environnement associés à l'utilisation du pyriproxifène et des préparations commerciales connexes sont jugés acceptables à condition que les produits en question soient utilisés conformément au mode d'emploi proposé sur l'étiquette.

Projet de décision réglementaire concernant le pyriproxifène

Une évaluation des données scientifiques disponibles a révélé que toutes les utilisations des produits contenant du pyriproxifène répondent aux normes actuelles de protection de la santé humaine et de l'environnement lorsque ces produits sont utilisés conformément au mode d'emploi proposé sur l'étiquette. En vertu de la *Loi sur les produits antiparasitaires*, Santé Canada propose de maintenir l'homologation des produits contenant du pyriproxifène au Canada.

Les étiquettes des produits antiparasitaires homologués précisent le mode d'emploi de ces produits. On y trouve notamment des mesures d'atténuation des risques visant à protéger la santé humaine et l'environnement. Les utilisateurs sont tenus par la loi de s'y conformer. Aucune révocation de produit ni d'utilisation n'est proposée. Les modifications proposées à l'étiquette des produits sont résumées ci-dessous. Pour plus de précisions, veuillez consulter l'annexe VII.

Santé humaine

- Pour protéger les préposés au mélange, au chargement et à l'application, il est proposé de mettre à jour les énoncés relatifs à l'équipement de protection individuelle.
- Il est également proposé d'ajouter sur l'étiquette des énoncés :
 - pour prévenir le recyclage des eaux usées issues de la production de serre en vue de leur réutilisation à l'extérieur sur les plantes vivrières;
 - pour prévenir la contamination des aliments et des surfaces de préparation des aliments lors des applications à l'intérieur;
 - pour préciser et/ou assurer la cohérence des modes d'emploi et des mises en garde;
 - sur les pratiques exemplaires conformément au projet de directive PRO2018-04, *Mise à jour des étiquettes des produits antiparasitaires de traitement des structures*.
- Comme les données sont insuffisantes pour évaluer l'exposition professionnelle, il est proposé d'ajouter sur l'étiquette des énoncés interdisant l'application du produit au moyen d'un nébulisateur portatif et d'un brumisateur portatif.

Environnement

- Il est proposé d'ajouter des énoncés standard sur l'étiquette visant à informer les utilisateurs des effets toxiques potentiels du pyriproxyfène sur les organismes aquatiques.

Contexte international

L'utilisation du pyriproxyfène est actuellement jugée acceptable dans d'autres pays membres de l'Organisation de coopération et de développement économiques (OCDE), notamment les États-Unis, l'Union européenne et l'Australie.

En date du 11 mars 2019, aucun pays membre de l'OCDE n'avait décidé d'interdire toutes les utilisations du pyriproxyfène pour des raisons sanitaires ou environnementales.

Prochaines étapes

Les membres du public, dont les titulaires et les intervenants, sont invités à formuler des commentaires durant la période de consultation publique de 90 jours¹ qui suivra la publication du présent projet de décision de réévaluation.

Tous les commentaires reçus durant la période de consultation publique de 90 jours seront pris en considération au moment de préparer le document de décision de réévaluation², ce qui pourrait entraîner la modification de certaines mesures d'atténuation des risques. Le document de décision de réévaluation comprendra la décision finale, les raisons qui la justifient, ainsi qu'un résumé des commentaires reçus au sujet du projet de décision accompagné des réponses de l'ARLA à ces commentaires.

Renseignements scientifiques supplémentaires

Aucun renseignement supplémentaire n'est requis pour le moment.

¹ « Énoncé de consultation », conformément au paragraphe 28(2) de la *Loi sur les produits antiparasitaires*.

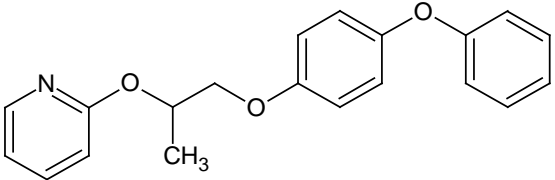
² « Énoncé de décision », conformément au paragraphe 28(5) de la *Loi sur les produits antiparasitaires*.

Évaluation scientifique

1.0 Introduction

2.0 Principe actif de qualité technique

2.1 Description

Nom commun	Pyriproxifène
Utilité	Régulateur de croissance des insectes
Famille chimique	Pesticide à base de pyridine
Nom chimique	
1 Union internationale de chimie pure et appliquée (IUPAC)	<i>rac</i> -2-[[<i>(2R)</i> -1-(4-phénoxyphénoxy)propan-2-yl]oxy]pyridine
2 Chemical Abstracts Service (CAS)	2-[1-méthyl-2-(4-phénoxyphénoxy)éthoxy]pyridine
Numéro de registre CAS	95737-68-1
Formule moléculaire	C ₂₀ H ₁₉ NO ₃
Formule développée	
Masse moléculaire	321,37 g/mol
Pureté du principe actif de qualité technique	98,7 %
Numéro d'homologation	25105

2.2 Propriétés physiques et chimiques

Propriété	Résultat
Pression de vapeur à 25 °C	< 0,013 mPa
Spectre d'absorption ultraviolet (UV)-visible	$\lambda_{\text{max}} \sim 270 \text{ nm}$ (pH 3-11) $\lambda_{\text{max}} 278 \text{ nm}$ (pH 1)
Solubilité dans l'eau à 25 °C	0,367 mg/L
Coefficient de partage n-Octanol-eau	Log $K_{\text{oe}} = 5,37$
Constante de dissociation	$\sim 3,62$ (calculé)

2.3 Description des utilisations homologuées du pyriproxifène

Le tableau 1 de l'annexe I énumère tous les produits contenant du pyriproxifène qui sont homologués en vertu de la *Loi sur les produits antiparasitaires*; le tableau 2 de l'annexe I énumère tous les usages commerciaux pour lesquels le pyriproxifène est actuellement homologué; et le tableau 3 énumère tous les usages domestiques pour lesquels le pyriproxifène est actuellement homologué.

Toutes les utilisations étaient appuyées par les titulaires lorsque la réévaluation a été entreprise, et elles ont donc été prises en compte dans l'évaluation des risques pour la santé et l'environnement associés au pyriproxifène.

3.0 Évaluation des risques pour la santé humaine

3.1 Résumé toxicologique

Le pyriproxifène est un insecticide à base de pyridine qui est un analogue de l'hormone juvénile des insectes. Un examen approfondi de la base de données toxicologiques sur le pyriproxifène a été effectué. La base de données est exhaustive et comprend toutes les études toxicologiques actuellement exigées aux fins de l'évaluation des dangers. La plupart des études ont été réalisées conformément aux protocoles d'essai actuellement reconnus à l'échelle internationale et aux bonnes pratiques de laboratoire. La qualité scientifique des données est élevée, et la base de données est jugée adéquate pour caractériser les effets toxiques potentiels qui pourraient découler de l'exposition au pyriproxifène.

Des études de toxicocinétique ont été menées chez des rats auxquels on a administré par gavage du pyriproxifène radiomarqué sur le noyau phényle ou pyridyle. L'administration d'une dose unique faible de pyriproxifène s'est traduite par une absorption rapide, mais faible. Les concentrations sanguines maximales étaient plus élevées chez les mâles que chez les femelles au cours des 24 premières heures suivant l'administration. Les concentrations tissulaires maximales ont été observées huit heures après l'administration de la dose, les concentrations les plus élevées ayant été notées dans le foie, le sang, les reins et les tissus adipeux. Chez les rats recevant une dose unique faible, une dose unique élevée ou des doses répétées faibles, les concentrations tissulaires maximales ont été observées dans les tissus adipeux sept jours après l'administration,

les autres tissus présentant des concentrations négligeables. Le pyriproxifène a été largement et rapidement éliminé dans les matières fécales des rats dans les 48 heures. De faibles quantités de la radioactivité administrée ont été éliminées dans l'urine, et des quantités négligeables ont été rejetées dans l'air expiré. Pour ce qui est de la distribution ou l'élimination tissulaire, aucune différence attribuable au sexe, à la dose, au régime de dosage ou à la position du marqueur radioactif n'a été constatée. Les principaux métabolites détectés dans les matières fécales étaient le 4'-OH-pyr, le pyriproxifène intact étant présent en moins grande quantité. Les métabolites secondaires comprenaient le 5''4'-OH-pyr et, selon la position du marqueur radioactif, le POPA, le 2'-OH-pyr, le 5''-OH-pyr, le DPH-pyr et les conjugués glucuronides et sulfatés de certains des métabolites détectés. Le pyriproxifène intact et le 4'-OH-pyr étaient soit absents, soit présents en faibles quantités dans l'urine des rats traités. Parmi les autres métabolites urinaires, qui représentaient tous moins de 5 % de la dose administrée, figuraient le PYPAC et les conjugués sulfatés. Le tableau 1 de l'annexe II présente le nom chimique des métabolites qui ont été caractérisés davantage.

La principale voie métabolique du pyriproxifène chez le rat consiste en une hydroxylation à la position 4' du cycle phénylique terminal. Les voies métaboliques secondaires comprennent l'hydroxylation à la position 2' du cycle phénylique terminal et à la position 5'' du pyridyle, la déphénylation, la rupture des liaisons, ainsi que la formation de conjugués glucuronides et sulfatés. Aucun effet significatif lié au sexe ou à la dose sur le profil métabolique du pyriproxifène n'a été observé chez le rat. Lors de l'administration de doses répétées, la quantité de métabolite produite par oxydation à la position 4' était significativement plus élevée chez les femelles que chez les mâles.

Chez le rat, le pyriproxifène présentait une faible toxicité aiguë par voie orale et par voie cutanée, et une toxicité aiguë légère par inhalation. Au nombre des signes cliniques de toxicité après l'exposition à une dose aiguë par voie orale figuraient la diarrhée, des matières fécales molles et la diminution de l'activité spontanée. Après une exposition aiguë par inhalation, les signes cliniques transitoires comprenaient la salivation et l'incontinence urinaire. Chez le lapin, le pyriproxifène a provoqué une irritation minimale de l'œil et n'était pas irritant pour la peau. Il ne s'est pas révélé être un sensibilisant cutané chez le cobaye lors d'un test de maximalisation.

Le foie a été défini comme un organe cible dans l'ensemble de la base de données. Dans des études d'alimentation de courte durée ou des études d'administration de capsules, une augmentation du poids du foie a été observée chez le rat, la souris et le chien; des modifications cytoplasmiques et une hausse du taux de cholestérol et de phospholipides ont également été observés chez le rat et le chien. À des doses élevées, les chiens ont aussi montré une augmentation des taux d'enzymes sériques, une hausse du taux de triglycérides, une fibrose des cellules centroacineuses et une hyperplasie du conduit cholédoque. La toxicité s'est également manifestée dans le rein, lequel a présenté une augmentation de poids chez le rat et le chien et une néphrose tubulaire avec dilatation des tubules rénaux et minéralisation focale chez la souris. Le système hématologique a été touché dans les études de toxicité à court terme par le régime alimentaire chez le rongeur, comme en témoigne la diminution de la numération érythrocytaire, de l'hématocrite et de l'hémoglobine. La diminution du poids corporel s'accompagnait souvent d'effets observés sur le foie, les reins et le système hématologique.

Aucun effet lié au traitement n'a été observé dans l'étude de toxicité à court terme par voie cutanée chez le rat à la dose limite d'essai (1 000 mg/kg p.c./jour). Une concentration sans effet nocif observé (CSENO) de 0,48 mg/L a été établie pour les rats exposés par inhalation pendant quatre semaines en raison de la salivation transitoire et de la diminution du poids corporel et du poids absolu des poumons chez les mâles à la concentration limite de dose de 1 mg/L.

Dans une étude de toxicité chronique par le régime alimentaire chez le rat, les effets observés comprenaient la diminution du poids corporel, l'augmentation du poids du foie et l'augmentation transitoire du taux de cholestérol, des phospholipides et des protéines urinaires. Dans une étude d'oncogénicité par le régime alimentaire chez la souris, une baisse du taux de survie a été observée chez les mâles, et la dose sans effet nocif observé (DSENO) de l'étude a été établie à 16 mg/kg p.c./jour. La principale cause de mortalité était l'amylose. Bien que le traitement n'ait eu aucun effet sur l'incidence globale de l'amylose chez les animaux décédés, les mâles qui sont morts présentaient une amylose plus grave, en particulier une amylose rénale, thyroïdienne, parathyroïdienne et de l'estomac. À plus forte dose, les mâles et les femelles présentaient des effets rénaux (incidence accrue de la néphropathie progressive chronique, minéralisation des tubules), hépatiques (augmentation du poids) et hématologiques (diminution de la numération érythrocytaire, de l'hémoglobine et de l'hématocrite), une diminution du poids corporel ainsi qu'une accélération du développement et une augmentation de la gravité de l'amylose. Une baisse du taux de survie a également été observée chez les femelles à cette dose. Aucune augmentation de la fréquence des tumeurs liée au traitement n'a été notée dans les études chez le rat ou chez la souris.

Une batterie d'essais de génotoxicité relatifs au pyriproxifène a donné des résultats négatifs, notamment un test de mutation inverse sur bactéries, plusieurs essais in vitro (essai de mutation génique sur cellules de mammifères, essai de synthèse d'ADN non programmée et essai d'aberration chromosomique) et un test du micronoyau in vivo.

Une étude de toxicité pour la reproduction par le régime alimentaire menée sur deux générations chez le rat n'a révélé aucun signe de sensibilité chez les jeunes. Une augmentation du poids du foie et des reins a été notée chez les mâles de la première génération (F₁), et celle-ci s'est soldée par des modifications pathologiques à forte dose. À cette dose, les animaux des deux générations ont présenté une diminution de leur poids corporel au cours de la phase précédant l'accouplement. À la plus forte dose d'essai chez les deux générations, les descendants ont présenté une diminution de leur poids corporel. Aucun effet n'a été observé sur les paramètres de reproduction dans l'étude.

L'ARLA disposait de trois études de toxicité pour le développement par gavage chez le rat qui évaluaient différentes périodes d'exposition, c'est-à-dire avant l'implantation, pendant l'organogenèse, et au cours de la période incluant la phase post-organogenèse et la lactation. Aucun signe de sensibilité particulière chez les jeunes n'a été relevé dans ces études. La toxicité maternelle est survenue à la même dose dans les trois études et s'est manifestée par une diminution du poids corporel et de la consommation alimentaire ainsi que par une augmentation du poids du foie et des reins. À forte dose, des femelles gravides sont mortes après plusieurs doses au cours de l'organogenèse ou durant la phase post-organogenèse. Aucun effet nocif sur le développement foetal n'a été noté à la dose limite dans l'étude non exigée portant sur l'exposition préimplantatoire; cependant, une légère baisse du nombre de corps jaunes a été observée à cette

dose chez les rates gravides. L'étude comportant une exposition pendant l'organogenèse a mis en évidence une hausse accrue de la fréquence d'une variation (l'ouverture du foramen transverse de la 7^e vertèbre cervicale) chez les fœtus. Dans cette étude, un sous-groupe de rates gravides a pu mettre bas. Parmi les observations faites sur les descendants à la plus forte dose d'essai figuraient une augmentation de la fréquence de la dilatation du bassin du rein chez les petits âgés de trois et de huit semaines, et une augmentation du poids des reins chez les petits âgés de huit semaines. Aucun effet manifeste n'a été observé sur la fonction sensorielle, le comportement, la coordination motrice, la capacité d'apprentissage et le rendement de la reproduction chez les petits dans cette étude. Dans l'étude non exigée portant sur l'exposition au pyriproxifène au cours de la période incluant la phase post-organogenèse et la lactation, la DSENO de 100 mg/kg p.c./jour chez les petits était basée sur le poids corporel réduit des petits à la naissance et tout au long de la période de lactation, et sur une fréquence accrue de la dilatation du bassin du rein chez les petits âgés de trois semaines. Une diminution de la viabilité des petits a aussi été observée au jour postnatal (JPN) 21, une constatation qui a été jugée équivoque à cette dose en raison de l'ampleur de la réponse. À forte dose, l'exposition a eu un effet manifeste sur la viabilité des petits à la naissance et tout au long de la période de lactation, effet qui s'est traduit par une diminution de la taille moyenne des portées. Un léger retard de l'ouverture vaginale a également été noté chez les petits à forte dose. Une augmentation des pertes préimplantatoires a été observée chez les petits traités à la dose élevée ayant fait l'objet d'une évaluation du rendement de la reproduction à l'âge adulte, mais le traitement n'a eu aucun effet sur la fonction sensorielle, le comportement, la coordination motrice et la capacité d'apprentissage. Dans l'ensemble, les données indiquent que l'exposition au cours de la période incluant la phase post-organogenèse et la lactation est celle où les effets toxicologiques traduisent la plus grande sensibilité; la mobilisation potentielle des réserves de graisse contenant du pyriproxifène au cours de la lactation pourrait jouer un rôle dans cette sensibilité.

Dans une étude de toxicité pour le développement par gavage chez le lapin, la toxicité maternelle était manifeste, compte tenu de la fréquence des avortements spontanés et des mises bas prématurées ainsi que de la diminution du gain de poids corporel, ce qui a entraîné l'établissement d'une DSENO de 100 mg/kg p.c./jour. Même si les avortements spontanés et les mises bas prématurées étaient associés à une interruption ou à une diminution de l'apport alimentaire chez les animaux exposés à la dose en question, on ne sait pas s'il s'agissait d'un facteur causal ou si cet élément était simplement en corrélation avec la survenue des avortements spontanés et des mises bas prématurées. À la dose d'essai la plus élevée (dose limite), les autres effets liés à la dose comprenaient la perte de poids corporel et la mortalité. Les effets sur les fœtus se limitaient à une hausse accrue de la fréquence d'une variation (emplacement anormal de la veine cave postérieure) à la plus forte dose.

L'étude de neurotoxicité aiguë par gavage et l'étude de neurotoxicité par le régime alimentaire d'une durée de 90 jours chez le rat n'ont mis en évidence aucun signe de neurotoxicité sélective. À forte dose, les effets observés dans l'étude de neurotoxicité aiguë se limitaient à une diminution transitoire de l'activité motrice le jour de l'administration chez les animaux mâles. Les seuls effets observés dans l'étude de neurotoxicité de 90 jours étaient la diminution du poids corporel et de la consommation alimentaire.

Aucun effet nocif n'a été noté dans l'étude d'immunotoxicité par le régime alimentaire d'une durée de 28 jours chez la souris. Dans une étude de détermination des doses par le régime alimentaire chez la souris, l'administration de fortes doses a entraîné des effets sur le poids corporel ainsi qu'une toxicité hépatique et rénale. De façon générale, aucun signe de dérèglement du système immunitaire n'a été relevé.

Une batterie d'études sur les effets endocriniens a été menée pour l'Endocrine Disruptor Screening Program des États-Unis. Dans des essais *in vitro*, le pyriproxifène ne s'est pas lié aux récepteurs des œstrogènes ni aux récepteurs des androgènes, n'a pas provoqué d'inhibition de l'aromatase et n'a pas eu d'effet sur la production de testostérone, mais s'est révélé être un faible inducteur de la production d'œstradiol dans un essai de stéroïdogénèse. Le pyriproxifène ne s'est pas révélé toxique pour le système endocrinien dans l'essai utéro-trophique et dans le bioessai de Hershberger mené chez le rat par gavage. Dans un essai sur le développement pubertaire par gavage chez les femelles, on a observé un léger retard de l'ouverture vaginale partielle et une diminution du nombre de femelles présentant un cycle régulier à la dose limite parallèlement à des signes de toxicité hépatique et rénale; le temps nécessaire pour atteindre l'ouverture vaginale complète n'a pas été affecté par le traitement. L'étude comportait très peu d'éléments de preuve montrant la toxicité du pyriproxifène pour la thyroïde. Dans un essai sur le développement pubertaire par gavage chez les mâles, les rats ont présenté une baisse du taux sérique de testostérone et du poids des organes qui ne sont pas sensibles aux androgènes ainsi qu'un léger retard de la séparation complète du prépuce. Ces effets se sont produits en présence de toxicité hépatique et rénale. De légers changements ont été observés pour ce qui est des pathologies thyroïdiennes, mais le traitement n'a pas eu d'effet sur les hormones thyroïdiennes. Des effets liés aux androgènes (diminution de la testostérone et du poids des organes sensibles aux androgènes, retard de la séparation préputiale) ont également été observés dans une étude mécaniste menée chez les rats mâles pubères par gavage. Outre les indicateurs concomitants de toxicité hépatique et rénale (modification du poids des organes, altération des paramètres de chimie clinique et changements histopathologiques), cette étude a révélé une induction enzymatique hépatique. Aucun effet sur l'activité de la 17 β -hydroxystéroïde déshydrogénase dans les testicules n'a été mise en évidence. Les données semblent indiquer que les effets anti-androgènes potentiels pourraient être secondaires au métabolisme accru de la testostérone par le foie.

Des préoccupations ont été soulevées par le public en ce qui concerne la relation entre le pyriproxifène et l'augmentation des cas de microcéphalie au Brésil en 2015 et en 2016. Le pyriproxifène a été ajouté aux sources d'approvisionnement en eau potable pour combattre les larves de moustiques porteurs du virus Zika. Bien que l'augmentation des cas de microcéphalie ait été fortement corrélée avec le virus Zika transmis par les moustiques, une publication a considéré un lien possible avec l'exposition au pyriproxifène (n° de l'ARLA 2857241). Les auteurs ont émis l'hypothèse selon laquelle une réaction croisée pourrait survenir entre le pyriproxifène et l'acide rétinoïque, une substance reconnue comme étant toxique pour la reproduction, mais n'ont pas fourni de données à l'appui de cette allégation. En guise de preuve pour étayer leur hypothèse, les auteurs ont cité une diminution du poids relatif du cerveau observé chez les jeunes mâles de huit semaines dont les mères avaient reçu une dose de 300 mg/kg p.c./jour dans l'étude de toxicité pour le développement chez le rat (n° de l'ARLA 1143907). Cette observation n'a pas été considérée comme étant liée au traitement par l'ARLA pour plusieurs raisons : absence de relation dose-réponse, absence de réponse similaire

chez les jeunes femelles, absence d'un effet sur le poids absolu du cerveau (critère considéré comme une meilleure mesure de la réponse en raison de la conservation du poids du cerveau) et absence d'une observation similaire dans l'étude de toxicité pour la reproduction.

Les résultats d'une étude cas-témoins publiée (n° de l'ARLA 2857240) n'ont pas permis d'établir de lien entre la microcéphalie et le pyriproxifène, mais ont révélé une forte association entre la microcéphalie et le virus Zika. Dans une étude écologique publiée (n° de l'ARLA 2857242), aucune différence n'a été notée entre la prévalence de la microcéphalie dans les municipalités du Brésil utilisant le pyriproxifène et celles utilisant l'agent *Bacillus thuringiensis israelensis*. Bien que ces études épidémiologiques présentent des limites, les conclusions n'étaient pas les préoccupations à l'égard du pyriproxifène. Les résultats d'une autre étude publiée (n° de l'ARLA 2857243) n'ont pas révélé d'éléments de preuve de malformations cérébrales ou de variations significatives du nombre de cellules souches du système nerveux central en développement chez les embryons de poisson-zèbre. Les constatations de ces études, conjuguées à l'absence de malformations liées au traitement dans les études de toxicité pour le développement et la reproduction, ne permettent pas de penser que le pyriproxifène ait été un facteur causal dans l'augmentation du nombre de cas de microcéphalie au Brésil.

Parmi les autres données tirées de la littérature scientifique figuraient deux études in vitro indiquant une faible activité œstrogénique et deux études in vitro montrant la cytotoxicité du pyriproxifène. Les constatations de ces études n'ont pas eu d'effet considérable sur la compréhension actuelle de la toxicité du pyriproxifène.

En ce qui concerne les métabolites 4'-OH-pyr, 5''-OH-pyr, DPH-pyr, POPA et PYPAC trouvés chez les mammifères, une faible toxicité aiguë par voie orale a été observée chez la souris et un résultat négatif a été obtenu lors d'un test de mutation inverse sur bactéries. Quant au métabolite 2,5-OH-py, un métabolite secondaire détecté dans une étude sur le métabolisme chez la chèvre en lactation, une légère toxicité aiguë par voie orale a été notée chez la souris et un résultat négatif a été obtenu lors d'un test de mutation inverse sur bactéries. Le 2-OH-py, un métabolite végétal, présentait une toxicité aiguë élevée chez la souris, mais a été considéré comme un métabolite secondaire et a aussi donné un résultat négatif lors d'un test de mutation inverse sur bactéries.

Le tableau 2 de l'annexe II présente les résultats des études toxicologiques menées sur des animaux de laboratoire avec le pyriproxifène. Le tableau 3 de l'annexe II présente les valeurs toxicologiques de référence utilisées dans l'évaluation des risques pour la santé humaine.

3.1.1 Caractérisation des dangers 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 de complétude 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.

La base de données toxicologiques réunit l'ensemble complet des études requises sur la toxicité du pyriproxyfène pour les nourrissons et les enfants, y compris des études de toxicité pour le développement par gavage chez le rat et le lapin et une étude de toxicité pour la reproduction par le régime alimentaire sur deux générations chez le rat. L'ARLA disposait de données supplémentaires sur les jeunes rats tirées d'essais de développement pubertaire sur le pyriproxyfène.

En ce qui concerne la toxicité prénatale et postnatale potentielle, les études de toxicité pour la reproduction et le développement n'ont révélé aucune indication de sensibilité accrue des fœtus ou de la progéniture comparativement aux animaux parents. Des effets mineurs sur le développement (fréquence accrue des variations fœtales) ont été observés chez le rat et le lapin dans les études exigées de toxicité pour le développement; cependant, ces effets ont été observés en présence de toxicité maternelle. Un effet grave, soit l'avortement spontané/la mise bas prématurée, a été noté chez les mères dans l'étude de toxicité pour le développement chez le lapin. Tous les animaux touchés ont cessé de s'alimenter et ont perdu du poids pendant plusieurs jours avant la perte de la portée. On ne sait pas si les avortements spontanés/mises bas prématurées résultaient d'un effet direct sur le fœtus ou s'ils étaient secondaires à une toxicité manifeste chez les mères. Dans une étude non exigée de toxicité pour le développement, une diminution du nombre de corps jaunes a été observée chez les rats exposés au pyriproxyfène avant la période d'implantation; cependant, cet effet a été constaté seulement à la dose limite d'essai et en présence d'une toxicité maternelle significative, dont la mortalité. Dans une étude non exigée de toxicité pour le développement chez le rat au cours de laquelle les mères ont reçu du pyriproxyfène pendant la période incluant la phase post-organogénèse et la lactation, les petits ont présenté à la dose intermédiaire des effets rénaux, une baisse du poids à la naissance et tout au long de la période de lactation ainsi qu'une diminution équivoque de la viabilité au JPN 21. La diminution équivoque de la viabilité à cette dose a été jugée peu préoccupante en raison de la faible ampleur de l'effet. À plus forte dose, les effets sur les petits comprenaient une diminution de la viabilité à la naissance et pendant toute la durée de la lactation, un retard du développement sexuel et une augmentation des pertes préimplantatoires lorsque ces animaux se sont accouplés à l'âge adulte. Dans l'étude de toxicité pour la reproduction chez le rat, le poids des petits a présenté une baisse chez les deux générations, ce qui a donné lieu à une toxicité parentale (effets hépatiques et rénaux et sur le poids corporel). Un retard du développement sexuel a été noté chez les jeunes rats des deux sexes dans les essais sur le développement pubertaire, mais est survenu en concomitance avec d'autres manifestations de toxicité générale (effets hépatiques et rénaux et sur le poids corporel).

Dans l'ensemble, les critères d'effets toxicologiques chez les jeunes sont bien caractérisés et il n'y a aucun signe de sensibilité. Les critères d'effets toxicologiques jugés graves comprennent les avortements spontanés/mises bas prématurées chez le lapin, la diminution des corps jaunes chez le rat et des effets manifestes sur la viabilité des jeunes rats. À la lumière de ces renseignements, le facteur prescrit par la *Loi sur les produits antiparasitaires* (LPA) a été réduit à trois pour les cas où ces critères d'effets ont été utilisés pour établir le point de départ de l'évaluation des risques. Dans le cas des scénarios où d'autres critères d'effets ont été sélectionnés, l'évaluation des risques a été jugée comme offrant une protection contre les critères d'effets toxicologiques graves, et le facteur prescrit par la LPA a été réduit à un.

3.2 Évaluation de l'exposition par le régime alimentaire et des risques connexes

Lorsqu'elle évalue l'exposition par le régime alimentaire, l'ARLA détermine la quantité de résidus d'un pesticide donné, notamment ceux présents dans le lait et la viande, qui peut être ingérée dans l'alimentation quotidienne. L'évaluation porte aussi sur l'exposition au pyriproxyfène dans les aliments importés qui peuvent avoir été traités avec cette substance. Les évaluations de l'exposition par le régime alimentaire tiennent compte de l'âge des personnes et des différences dans les habitudes alimentaires de la population à divers stades de vie (nourrissons, enfants, adolescents, adultes et aînés). Par exemple, les évaluations prennent en considération les particularités de l'alimentation des enfants, comme leurs préférences alimentaires et le fait qu'ils consomment davantage de nourriture, par rapport à leur poids corporel, que les adultes. Les risques associés à l'exposition par le régime alimentaire sont ensuite déterminés en combinant les résultats de l'évaluation de l'exposition et de l'évaluation de la toxicité. Une toxicité élevée ne se traduit pas nécessairement par un risque élevé si l'exposition est faible. À l'inverse, un pesticide peu toxique peut présenter un risque si l'exposition est élevée.

L'ARLA envisage de limiter l'utilisation d'un pesticide lorsque l'exposition par le régime alimentaire dépasse 100 % de la dose de référence. Le document de principes de l'ARLA SPN2003-03, *Évaluation de l'exposition aux pesticides contenus dans les aliments : Guide de l'utilisateur*, présente en détail les procédures d'évaluation des risques.

Les estimations des résidus utilisées pour évaluer le risque alimentaire peuvent se fonder de manière prudente (autrement dit, en utilisant les estimations de la limite supérieure) sur les limites maximales de résidus (LMR) ou sur les données des essais au champ représentant les résidus susceptibles de demeurer sur les aliments après un traitement à la dose maximale indiquée sur l'étiquette. Les données de surveillance représentatives de l'approvisionnement alimentaire national peuvent aussi être utilisées pour estimer avec une plus grande précision les résidus susceptibles d'être encore présents sur les aliments au moment de leur achat. Ces données proviennent notamment du Programme national de surveillance des résidus chimiques de l'Agence canadienne d'inspection des aliments et du Pesticide Data Program du United States Department of Agriculture (USDA). Des facteurs de transformation spécifiques et empiriques ainsi que les données précises sur le pourcentage des cultures qui sont traitées peuvent aussi être intégrées dans les estimations, dans la mesure du possible.

Les données disponibles étaient suffisantes pour permettre l'évaluation de l'exposition par le régime alimentaire au pyriproxyfène ainsi que les risques connexes. Les évaluations de l'exposition aiguë et chronique par le régime alimentaire, et des risques de cancer connexes, ont été réalisées à l'aide du logiciel Dietary Exposure Evaluation Model – Food Commodity Intake Database™ (version 4.02, 05-10-c), qui renferme des données sur la consommation d'aliments tirées de l'enquête National Health and Nutrition Examination Survey, *What We Eat in America* pour les années 2005 à 2010, accessible par l'entremise du National Center for Health Statistics des Centers for Disease Control and Prevention. Des renseignements supplémentaires sur les données relatives à la consommation sont présentés dans le document de principes de l'ARLA SPN2014-01, *Paramètres des facteurs d'exposition généraux utilisés pour les évaluations de l'exposition alimentaire, professionnelle et résidentielle*.

3.2.1 Détermination de la dose aiguë de référence

Il n'a pas été nécessaire d'établir une dose aiguë de référence (DARf), car aucun critère d'effet préoccupant associé à une exposition unique n'a été relevé.

3.2.2 Évaluation de l'exposition aiguë par le régime alimentaire et des risques connexes

Aucune évaluation de l'exposition par le régime alimentaire et des risques connexes n'est requise.

3.2.3 Détermination de la dose journalière admissible

Pour l'estimation des risques associés à une exposition répétée par le régime alimentaire, l'étude d'oncogénicité chez la souris avec une DSENO de 16 mg/kg p.c./jour a été retenue. À la DMENO de 79 mg/kg p.c./jour, une baisse du taux de survie et une augmentation de la gravité de l'amylose ont été observées. La DSENO établie dans cette étude est la plus faible de toute la base de données. Les facteurs d'incertitude habituels de 10 pour l'extrapolation interspécifique et de 10 pour la variabilité intraspécifique ont été appliqués. Comme il a été mentionné à la section Caractérisation des risques selon la *Loi sur les produits antiparasitaires*, le facteur prescrit par la LPA a été ramené à un. Le facteur d'évaluation global (FEG) est donc de 100.

La dose journalière admissible (DJA) est calculée selon l'équation suivante :

$$DJA = \frac{DSENO}{FEG} = \frac{16 \text{ mg/kg p.c./jour}}{100} = 0,2 \text{ mg/kg p.c./jour de pyriproxifène}$$

La DJA procure une marge d'au moins 500 par rapport à la DSENO relative aux avortements spontanés/mises bas prématurées chez le lapin et à la DSENO relative à la baisse du nombre de corps jaunes et de la viabilité des petits chez le rat.

3.2.4 Évaluation de l'exposition chronique par le régime alimentaire et des risques connexes

Généralement, le risque associé à l'exposition chronique par le régime alimentaire est calculé à l'aide de la consommation moyenne de divers aliments et des valeurs moyennes de résidus présents sur ces aliments. Dans le cas du pyriproxifène, l'ARLA a utilisé les valeurs liées à la consommation moyenne et les valeurs potentielles maximales de résidus indiquées ci-dessous. Les estimations de l'exposition ainsi obtenues sont dites prudentes (soit la limite supérieure). L'exposition estimée a ensuite été comparée à la DJA, qui est une estimation de l'exposition quotidienne à des résidus de pesticides que l'on estime ne pas causer d'effets nocifs importants au cours d'une vie. Lorsque l'exposition estimée est inférieure à la DJA, l'exposition chronique par le régime alimentaire est acceptable.

L'évaluation de l'exposition a été effectuée au moyen des limites maximales de résidus (LMR) établies au Canada ou des seuils de tolérance en vigueur aux États-Unis pour le pyriproxifène (selon la valeur la plus élevée des deux). Les LMR du CODEX disponibles ont été utilisées pour les denrées alimentaires pour lesquelles il n'existe pas de LMR canadiennes ou de seuils de tolérance américains.

Pour les cultures agricoles, il a été supposé que 100 % des cultures seraient traitées. Dans son évaluation, l'ARLA a également utilisé les facteurs de protection expérimentaux dont elle disposait.

Aux États-Unis, on a établi pour le pyriproxifène un seuil de tolérance de 0,1 ppm pour toutes les denrées alimentaires qui ne sont pas visées par des seuils de tolérance américains précis. Ce seuil de tolérance s'applique aux résidus sur les aliments découlant de l'utilisation de produits contenant du pyriproxifène dans les établissements de manipulation de denrées alimentaires. L'utilisation du pyriproxifène dans ces établissements n'est pas homologuée au Canada. Cependant, pour tenir compte de l'importation possible au Canada d'aliments provenant des États-Unis, le seuil de tolérance de 0,1 ppm en vigueur aux États-Unis a été utilisé dans l'évaluation de l'exposition par le régime alimentaire pour toutes les denrées alimentaires pour lesquelles aucune LMR ou aucun seuil de tolérance n'a été établi. Il a été supposé que 4,65 % de ces denrées alimentaires avaient été traitées compte tenu du pourcentage d'établissements de manipulation des denrées alimentaires traitées aux États-Unis. De plus, les denrées alimentaires qui sont visées par des LMR canadiennes inférieures à 0,1 ppm se sont vues attribuer une valeur de 0,1 ppm pour l'évaluation de l'exposition par le régime alimentaire puisque, comme il est indiqué ci-dessus, l'évaluation a été effectuée au moyen de la LMR canadienne ou du seuil de tolérance américain, selon la valeur la plus élevée des deux.

Les données de surveillance sur les résidus de pyriproxifène provenant de l'Agence canadienne d'inspection des aliments et du Pesticide Data Programme du United States Department of Agriculture étaient disponibles, mais n'ont pas été utilisées dans l'évaluation, car il n'était pas nécessaire de procéder à une évaluation aussi approfondie à cette étape. Les données de surveillance indiquent des valeurs de résidus non décelés pour la majorité des denrées alimentaires, et seulement quelques cas de résidus détectés, mais à des niveaux inférieurs aux LMR ou aux seuils de tolérance établis.

L'évaluation des risques associés à une exposition chronique par le régime alimentaire a été effectuée pour la population générale et pour tous les sous-groupes de la population. L'exposition chronique par le régime alimentaire pour la population générale représente environ 5 % de la DJA. L'exposition chronique pour les sous-groupes de la population va d'environ 4 % de la DJA à 13 % de la DJA. Les enfants de 1 à 2 ans sont le sous-groupe de la population qui risque de subir les expositions les plus élevées, proportionnellement à leur poids corporel. Le risque associé à l'exposition au pyriproxifène par le régime alimentaire a donc été jugé acceptable pour la population générale et pour tous les sous-groupes de la population. Pour de plus amples renseignements sur les estimations des risques par le régime alimentaire ou sur les propriétés chimiques des résidus ayant servi à l'évaluation de ces risques, consulter l'annexe III.

Il est proposé d'ajouter des énoncés sur les pratiques exemplaires pour préciser le mode d'emploi en ce qui concerne les résidus potentiels sur les aliments de la façon suivante :

- Énoncés visant à prévenir le recyclage des eaux usées issues de la production en serre en vue de leur réutilisation à l'extérieur sur des plantes vivrières, puisqu'il n'y a pas d'utilisation au champ du pyriproxifène;

- Énoncés visant à prévenir la contamination des aliments et des surfaces de préparation des aliments lors des applications à l'intérieur pour la suppression des puces et des tiques.

Les énoncés proposés sont présentés à l'annexe VII.

3.2.5 Évaluation du risque de cancer

Étant donné l'absence de données témoignant d'une cancérogénicité quelconque, aucune évaluation du risque de cancer n'est requise.

3.3 Exposition liée à l'eau potable

Comme le pyriproxyfène est homologué pour une utilisation en serre et à l'intérieur seulement, l'exposition par les sources d'eau potable a été jugée minime et, par conséquent, la contribution de l'eau potable à l'exposition par le régime alimentaire n'a pas été prise en compte dans la présente évaluation. Il est proposé d'ajouter des énoncés à l'étiquette des produits pour faire en sorte que le pyriproxyfène ne se retrouve pas dans les sources d'eau potable. Les énoncés proposés sont présentés à l'annexe VII.

3.4 Évaluation de l'exposition professionnelle et non professionnelle et des risques connexes

Les risques liés à l'exposition professionnelle et résidentielle sont évalués en comparant les expositions possibles au critère d'effet toxicologique le plus pertinent, parmi ceux tirés des études toxicologiques, afin de calculer la marge d'exposition (ME). Cette ME est comparée à une ME cible qui intègre des facteurs d'incertitude destinés à protéger la sous-population la plus sensible. Si la ME calculée est inférieure à la ME cible, cela ne signifie pas nécessairement que l'exposition causera des effets néfastes, mais des mesures seraient alors requises pour réduire les risques.

3.4.1 Valeurs toxicologiques de référence

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

Pour l'évaluation des risques associés à l'exposition par voie cutanée et par inhalation à court et à moyen terme chez les adultes, l'étude de toxicité pour le développement chez le lapin a été retenue. Une DSENO de 100 mg/kg p.c./jour a été établie. À une dose de 300 mg/kg p.c./jour, une augmentation du nombre d'avortements spontanés/de mises bas prématurées a été observée en présence de toxicité maternelle. Bien que des études de toxicité à court terme par voie cutanée et par inhalation aient été disponibles, elles n'ont pas été retenues pour établir la valeur de référence, car la conception de ces études ne permet pas l'évaluation du critère d'effet toxicologique pertinent. Les facteurs d'incertitude habituels de 10 pour l'extrapolation interspécifique et de 10 pour la variabilité intraspécifique ont été appliqués.

Pour les scénarios d'exposition en milieu résidentiel, comme il est indiqué dans la section Caractérisation des dangers selon la *Loi sur les produits antiparasitaires*, le facteur prescrit par la LPA a été réduit à trois, ce qui donne une ME cible de 300. Pour les scénarios d'exposition en milieu professionnel, la ME cible s'établit également à 300 en raison de l'application d'un facteur additionnel de trois pour tenir compte d'un effet grave en présence de toxicité maternelle.

Pour l'évaluation des risques associés à l'exposition par voie cutanée et par inhalation à court et à moyen terme chez les enfants, l'ARLA a retenu l'étude de toxicité pour le développement menée chez le rat qui comportait une phase postnatale. Une DSENO de 100 mg/kg p.c./jour a été établie. À une dose de 300 mg/kg p.c./jour, une baisse du poids des petits et une diminution équivoque de la viabilité des petits ont été observées. Bien que des études de toxicité à court terme par voie cutanée et par inhalation aient été disponibles, elles n'ont pas été retenues pour établir la valeur de référence, car la conception de ces études ne permet pas l'évaluation du critère d'effet toxicologique pertinent. Une ME cible de 100 a été établie par l'application des facteurs d'incertitude habituels de 10 traduisant l'extrapolation interspécifique et la variabilité intraspécifique, de même qu'un facteur de 1 prescrit par la LPA, comme il est indiqué dans la section Caractérisation des dangers selon la *Loi sur les produits antiparasitaires*.

Exposition par voie cutanée et par inhalation à long terme

Pour l'évaluation des risques associés à l'exposition par voie cutanée et par inhalation à long terme, l'étude d'oncogénicité chez la souris avec une DSENO de 16 mg/kg p.c./jour a été retenue. À la DMENO de 79 mg/kg p.c./jour, une baisse du taux de survie et une augmentation de la gravité de l'amylose ont été observées. Les facteurs d'incertitude habituels de 10 pour l'extrapolation interspécifique et de 10 pour la variabilité intraspécifique ont été appliqués, ce qui donne une ME cible de 100. Pour les scénarios d'exposition en milieu résidentiel, le facteur prescrit par la LPA a été réduit à un, comme il est indiqué dans la section Caractérisation des dangers selon la *Loi sur les produits antiparasitaires*.

Exposition par ingestion fortuite (enfants, court terme)

Pour l'évaluation des risques associés à l'exposition par ingestion fortuite, l'étude de toxicité par le régime alimentaire d'une durée de 90 jours chez le rat avec une DSENO de 24 mg/kg p.c./jour a été retenue. À la DMENO de 118 mg/kg p.c./jour, des effets sur le foie et le système hématologique ont été observés. Les facteurs d'incertitude habituels de 10 pour l'extrapolation interspécifique et de 10 pour la variabilité intraspécifique ont été appliqués, de même qu'un facteur de un prescrit par la LPA comme il est indiqué dans la section Caractérisation des dangers selon la *Loi sur les produits antiparasitaires*, ce qui donne une ME cible de 100.

Exposition par absorption cutanée

Aucune étude sur l'exposition par absorption cutanée propre à la substance chimique n'a été présentée à l'ARLA. Par conséquent, une valeur d'absorption cutanée de 100 % a été utilisée pour l'évaluation des risques.

3.4.2 Évaluation de l'exposition en milieu résidentiel et des risques connexes

L'évaluation des risques en milieu résidentiel consiste à estimer les risques pour le grand public, y compris les enfants, durant et après l'application d'un pesticide.

L'Environmental protection Agency (EPA) des États-Unis a établi des hypothèses par défaut standard pour évaluer l'exposition des personnes qui appliquent le produit et l'exposition après application en milieu résidentiel lorsque les données au champ concernant le produit chimique ou le site sont limitées. Ces hypothèses peuvent être utilisées en l'absence de données sur le produit chimique ou le site ou en complément de telles données et se traduisent généralement par des estimations de l'exposition dans des fourchettes supérieures. Elles sont présentées dans le document « Standard Operating Procedures (SOP) for Residential Pesticide Exposure Assessments » (EPA, 2012).

Les sections suivantes du document susmentionné ont été utilisées pour évaluer l'exposition au pyriproxyfène en milieu résidentiel :

- Section 7: *Indoor Environments* (milieux intérieurs)
- Section 8: *Treated Pets* (animaux de compagnie traités)

3.4.2.1 Évaluation de l'exposition des utilisateurs en milieu résidentiel et des risques connexes

On entend par « utilisateur en milieu résidentiel » tout adulte qui applique des produits à usage domestique contenant du pyriproxyfène qui sont homologués pour une utilisation à l'intérieur. Il est supposé que les utilisateurs sont des adultes (> 16 ans) et qu'ils portent un short, un vêtement à manches courtes, des chaussures et des chaussettes.

Les particuliers qui appliquent le produit dans leur domicile et sur leurs animaux de compagnie (chiens et chats) peuvent être exposés au pyriproxyfène. D'après les profils d'emploi habituels, les principaux scénarios relevés étaient les suivants :

- application de préparations sous pression dans des milieux intérieurs;
- application de préparations liquides au moyen d'un pulvérisateur à gâchette dans des milieux intérieurs;
- application de préparations liquides sous forme de shampooing sur les chiens;
- application de préparations liquides sous forme de traitement localisé sur les chiens et les chats.

Les utilisateurs en milieu résidentiel pourraient subir une exposition à court et à moyen terme (< 6 mois), car les organismes nuisibles indiqués sur l'étiquette (p. ex. puces, tiques et moustiques) sévissent pendant une saison particulière.

Les ME propres à chaque voie d'exposition pour les utilisateurs en milieu résidentiel sont présentées au tableau 1 de l'annexe V. Les ME calculées pour l'exposition par voie cutanée, l'exposition par inhalation et l'exposition combinée (cutanée + inhalation) pour les utilisateurs du pyriproxifène en milieu résidentiel sont supérieures aux ME cibles dans tous les scénarios; par conséquent, les risques sont jugés acceptables.

3.4.2.2 Évaluation de l'exposition après l'application en milieu résidentiel et des risques connexes

L'exposition après l'application en milieu résidentiel se produit lorsqu'une personne est exposée par voie cutanée, par inhalation ou de façon fortuite par voie orale (ingestion non alimentaire) alors qu'elle se trouve dans un milieu résidentiel qui a été traité précédemment par un pesticide. La surface pourrait avoir été traitée par un particulier appliquant un produit à usage domestique ou par un spécialiste de la lutte antiparasitaire embauché pour traiter la zone résidentielle.

Les adultes et les enfants pourraient subir une exposition intermittente à court et à moyen terme par contact avec des résidus transférables à la suite de l'application de pyriproxifène dans des milieux intérieurs et sur des animaux de compagnie. Les adultes et les enfants pourraient subir une exposition par voie cutanée après l'application; les enfants âgés de 1 an à < 2 ans pourraient également subir une exposition fortuite par voie orale. Comme les enfants âgés de 1 an à < 2 ans risquent le plus d'être exposés au pyriproxifène, l'évaluation présente les résultats concernant les risques pour cette population en particulier. L'exposition par inhalation est jugée faible comparativement à l'exposition par voie cutanée, étant donné que le pyriproxifène a une faible pression de vapeur et qu'il satisfait aux critères relatifs à la demande d'exemption de présentation d'une évaluation de l'exposition par inhalation en raison de sa faible volatilité. Par conséquent, une évaluation de l'exposition par inhalation après l'application en milieu résidentiel n'est pas requise.

Les scénarios suivants ont été évalués pour une utilisation résidentielle de produits contenant du pyriproxifène :

- Milieux intérieurs :
 - Exposition par voie cutanée chez les adultes et les enfants (1 an à < 2 ans) découlant d'activités à l'intérieur.
 - Exposition fortuite par voie orale (transfert mains-bouche, transfert objet-bouche) chez les enfants (1 an à < 2 ans) découlant d'activités dans des milieux intérieurs.
- Animaux de compagnie traités :
 - Exposition par voie cutanée chez les adultes et les enfants (1 an à < 2 ans) découlant d'activités avec des animaux de compagnie traités.
 - Exposition fortuite par voie orale (transfert mains-bouche) chez les enfants (1 an à < 2 ans) découlant d'activités avec des animaux de compagnie traités.

La dose d'application la plus élevée a été utilisée pour l'évaluation des risques associés au pyriproxifène après son application. Il est supposé que les personnes touchent les surfaces et les animaux traités le jour même où le pesticide est appliqué. Les applications multiples de pyriproxifène dans les milieux intérieurs et sur les animaux de compagnie n'ont pas été

évaluées, car il a été supposé que l'exposition avait lieu le jour du traitement (jour 0) et que la dissipation était nulle au cours de cette période. Ces hypothèses fournissent généralement des estimations de l'exposition qui sont prudentes ou qui se situent dans la limite supérieure.

Exposition par voie cutanée

L'exposition par voie cutanée après l'application a été calculée à l'aide de coefficients de transfert propres à l'activité, en ce qui concerne les surfaces ou la fourrure d'animaux traités, les résidus transférables (transfert des résidus sur la peau) et la durée d'exposition. Un coefficient de transfert est un facteur qui met en corrélation l'exposition aux résidus transférables et la superficie de la surface traitée avec laquelle une personne entre en contact lorsqu'elle mène des activités pendant une période donnée (cette valeur est habituellement exprimée en unités de cm² par heure). Ce facteur est propre à une population et à une activité ou un lieu donnés (par exemple des enfants jouant sur des surfaces souples comme les tapis).

Les ME par voie cutanée calculée pour une exposition après l'application en milieu résidentiel au pyriproxifène dépassaient les ME cibles pour toutes les populations et les scénarios et, par conséquent, les risques sont jugés acceptables. L'évaluation des risques associés à l'exposition cutanée après l'application en milieu résidentiel est présentée au tableau 2 de l'annexe V.

Exposition fortuite par voie orale

Pour l'évaluation de l'exposition fortuite par voie orale après l'application, il est supposé que des résidus de pesticides sont transférés sur la peau des mains des enfants (âgés de 1 an à < 2 ans) lorsque ceux-ci jouent sur des surfaces intérieures traitées ou avec des animaux de compagnie traités, et qu'ils sont par la suite ingérés par transfert de la main à la bouche. Pour les applications intérieures, les résidus pouvant se trouver sur la surface des jouets pour enfants et pouvant être ingérés lorsque les enfants portent les jouets à leur bouche sont également pris en compte (transfert objet-bouche).

Les ME calculées pour l'exposition fortuite par voie orale après l'application du pyriproxifène en milieu résidentiel sont supérieures aux ME cibles dans tous les scénarios; par conséquent, les risques sont jugés acceptables. L'évaluation des risques associés à l'exposition fortuite par voie orale après l'application est présentée au tableau 3 de l'annexe V.

3.4.2.3 Énoncés figurant sur l'étiquette

Dans le cas des préparations commerciales dont le mode d'emploi comporte des utilisations pour supprimer les puces et les tiques, il est proposé de modifier les étiquettes comme suit :

- préciser et/ou assurer la cohérence des modes d'emploi et des mises en garde;
- ajouter des énoncés sur les pratiques exemplaires conformément au projet de directive PRO2018-04, *Mise à jour des étiquettes des produits antiparasitaires de traitement des structures*.

Voir l'annexe VII pour connaître les énoncés précis qui doivent figurer sur l'étiquette des produits contenant du pyriproxifène.

3.4.3 Évaluation de l'exposition professionnelle et des risques connexes

Les travailleurs peuvent être exposés au pyriproxifène dans différents contextes professionnels lorsqu'ils manipulent le pesticide pendant son application et après l'application du produit lorsqu'ils pénètrent dans des zones traitées ou qu'ils manipulent un animal traité par le pyriproxifène.

3.4.3.1 Évaluation de l'exposition des préposés au mélange, au chargement et à l'application ainsi que des risques connexes

Les préposés au mélange, au chargement et à l'application peuvent être exposés au pyriproxifène. Les scénarios suivants ont été évalués :

- application sur les cultures en serre;
- application de la préparation commerciale sur les structures intérieures, y compris le domicile;
- application localisée de produits à usage domestique ou de shampooings pour le traitement des animaux de compagnie par les travailleurs.

Habituellement, les spécialistes de la lutte antiparasitaire ou les travailleurs ne sont pas censés employer de produits à usage domestique. Cependant, dans le cas du pyriproxifène, comme il n'existe aucun produit à usage commercial homologué pour une utilisation sur les animaux de compagnie, il est supposé que les travailleurs utiliseraient des produits à usage domestique (par exemple dans les cliniques vétérinaires).

Cultures en serre et structures intérieures

Pour les utilisations sur les cultures en serre et les structures intérieures, l'équipement d'application suivant a été évalué :

- application au moyen d'un pulvérisateur à dos sur les cultures en serre de plantes ornementales, de tomates, de concombres, de poivrons et d'aubergines;
- application au moyen d'un pulvérisateur à main à pression manuelle sur des structures intérieures ainsi que sur les cultures en serre de plantes ornementales, de tomates, de concombres, de poivrons et d'aubergines;
- application au moyen d'un pulvérisateur manuel à compression mécanique sur les cultures en serre de plantes ornementales, de tomates, de concombres, de poivrons et d'aubergines.

Les producteurs et les spécialistes de la lutte antiparasitaire peuvent manipuler du pyriproxifène pendant des périodes d'une durée courte à intermédiaire selon la culture et le site d'utilisation. Par conséquent, des critères d'effet toxicologique pour une exposition à court et à moyen terme ont été utilisés pour tous les scénarios.

L'exposition a été estimée pour les travailleurs portant l'équipement de protection individuelle (EPI) de base, soit un pantalon, un vêtement à manches longues, des gants résistant aux produits chimiques, des chaussettes et des chaussures.

Comme il n'existait pas de données adéquates concernant l'exposition des personnes manipulant le pyriproxyfène, les expositions par voie cutanée et par inhalation ont été estimées à l'aide des études de la Pesticide Handlers Exposure Database (PHED), version 1.1. La PHED est un recueil de données génériques de dosimétrie passive sur l'exposition des personnes qui mélangent, chargent ou appliquent des pesticides. Elle comprend un logiciel facilitant l'estimation de l'exposition selon des scénarios précis, qui varient en fonction du type de formulation, de l'équipement employé pour l'application, des dispositifs de mélange et de chargement et du degré de protection offert par l'EPI porté.

De plus, pour les applications sur les structures intérieures, on a utilisé une étude de dosimétrie passive destinée à surveiller l'exposition des exterminateurs appliquant des produits liquides à l'intérieur sous forme de pulvérisation de surface au moyen d'un pulvérisateur à main à compression manuelle.

Aucune donnée n'était disponible pour évaluer l'exposition lors de l'utilisation d'un nébulisateur à main ou d'un appareil de brumisation à main. Par conséquent, il est proposé d'ajouter sur l'étiquette des énoncés interdisant l'utilisation des équipements.

Les ME propres à chaque voie d'exposition pour les préposés au mélange, au chargement et à l'application sont présentées au tableau 1 de l'annexe IV. Les ME calculées pour l'exposition par voie cutanée, l'exposition par inhalation et l'exposition combinée (cutanée + inhalation) chez les préposés au mélange, au chargement et à l'application du pyriproxyfène sont supérieures aux ME cibles dans tous les scénarios; par conséquent, les risques sont jugés acceptables.

Puisque l'évaluation a été menée auprès de préposés portant un EPI de base, il est proposé d'ajouter des énoncés sur l'étiquette des produits qui n'exigent pas le port d'EPI à l'heure actuelle. Plus particulièrement, un EPI de base est proposé afin de protéger les préposés au mélange, au chargement et à l'application qui utilisent le pyriproxyfène en milieu intérieur pour supprimer les puces.

Application sur les animaux de compagnie

Aucune donnée spécifique sur l'exposition n'est disponible pour les utilisateurs commerciaux (p. ex. vétérinaires, travailleurs en soins des animaux) employant des produits à usage domestique en application localisée ou des shampooings pour le traitement des animaux de compagnie. Par conséquent, l'exposition de l'utilisateur commercial a été comparée à celle de l'utilisateur résidentiel pour ce qui est de la quantité de produit manipulé, du nombre d'animaux traités, de l'EPI porté et des marges d'exposition. En ce qui concerne les utilisateurs commerciaux, le degré d'exposition est incertain; toutefois, ces travailleurs portent généralement un EPI lorsqu'ils appliquent des produits (p. ex. un sarrau de laboratoire ou un tablier). Le nombre d'animaux traités chaque jour par les travailleurs avec des produits à application localisée ou des shampooings peut être supérieur à celui des applicateurs résidentiels qui traitent leurs propres animaux de compagnie. Cependant, il est supposé que l'application de tels produits n'est qu'une tâche parmi de nombreuses autres susceptibles d'être réalisées au cours d'une journée donnée et que le produit appliqué n'est pas toujours le même d'un animal à l'autre.

Les risques se sont révélés acceptables pour les applicateurs résidentiels (voir la section 3.4.2), et compte tenu des aspects susmentionnés liés à l'exposition, les risques devraient également être acceptables pour les applicateurs commerciaux.

3.4.3.2 Évaluation de l'exposition des travailleurs après l'application et des risques connexes

Les travailleurs qui pénètrent dans des zones traitées ou qui manipulent des animaux de compagnie traités pourraient également être exposés.

Voici les scénarios possibles d'exposition des travailleurs après le traitement :

- Agriculture : Travailleurs qui entrent dans des serres traitées pour effectuer des tâches agronomiques.
- Structures intérieures : Travailleurs qui pénètrent dans des zones commerciales, industrielles ou institutionnelles traitées.
- Animaux de compagnie : Vétérinaires ou autres travailleurs qui manipulent des animaux de compagnie traités.

Aucune donnée propre à la substance chimique n'était disponible pour évaluer l'exposition après l'application chez les travailleurs.

Agriculture

L'évaluation des risques professionnels après l'application prend en compte l'exposition des travailleurs qui se rendent sur des sites traités pour y effectuer des activités agronomiques comportant un contact foliaire (p. ex. dépistage des organismes nuisibles). D'après le profil d'emploi du pyriproxifène sur les cultures de serre, les travailleurs risquent de subir une exposition après l'application à long terme aux résidus de pyriproxifène.

L'exposition potentielle des travailleurs après l'application a été estimée à l'aide de coefficients de transfert (CT) mis à jour et de valeurs par défaut de résidus foliaires à faible adhérence (RFFA), car il n'existait pas de données sur les RFFA propres à la substance chimique (voir ci-dessous). Les RFFA désignent la quantité de résidus pouvant être délogés ou transférés d'une surface, par exemple des feuilles d'une plante. Le CT est une mesure du rapport entre les RFFA et l'exposition des personnes qui effectuent des tâches précises; il est calculé à partir de données générées dans les études sur l'exposition réalisées sur le terrain. Les CT, qui sont propres à une combinaison donnée de culture et d'activité, tiennent compte de la tenue de travail que portent habituellement les travailleurs agricoles adultes. Les CT propres à chaque activité établis par l'Agricultural Re-Entry Task Force (ARTF) ont été utilisés. Les activités entraînant une exposition après l'application sur des terres agricoles comprennent, sans s'y limiter, la récolte, le désherbage et le dépistage.

Pour obtenir de plus amples renseignements sur l'estimation de l'exposition des travailleurs après l'application, veuillez consulter le projet de directive de l'ARLA PRO2014-02, *Mise à jour des coefficients de transfert agricoles pour l'évaluation de l'exposition professionnelle aux pesticides après traitement*.

Comme aucune étude acceptable des RFFA propres au pyriproxifène n'était disponible, des valeurs par défaut ont été utilisées (RFFA maximale correspondant à 25 % de la dose d'application pour toutes les cultures). Pour de plus amples renseignements sur les valeurs par défaut, veuillez consulter le document de principes de l'ARLA SPN2014-02, *Estimation des résidus foliaires à faible adhérence et des résidus transférables propres au gazon pour l'évaluation de l'exposition après traitement en milieu professionnel et résidentiel*.

Des délais de sécurité (DS) ont été calculés pour les travailleurs se rendant sur un site traité pour déterminer la période minimale nécessaire avant le retour en toute sécurité après l'application. Le DS est le temps qui doit s'écouler avant que les résidus se dissipent pour s'établir à une concentration telle que l'exécution d'une tâche donnée sera associée à une exposition supérieure à la ME cible.

L'exposition après l'application se produirait principalement par voie cutanée. Compte tenu de la pression de vapeur du pyriproxifène, une exposition par inhalation ne devrait pas être préoccupante si le délai de sécurité minimal de 12 heures est respecté.

L'évaluation de l'exposition après l'application est présentée au tableau 2 de l'annexe IV. Lorsque le DS de 12 heures est respecté, les risques après l'application pour les travailleurs exécutant des tâches comme l'éclaircissage, la taille et la récolte sont jugés acceptables.

Utilisations sur les structures intérieures et sur les animaux de compagnie

Dans le cas des utilisations sur les structures intérieures et sur les animaux de compagnie, les travailleurs pourraient subir une exposition à court et à moyen terme lorsqu'ils pénètrent dans des zones traitées ou qu'ils manipulent des animaux de compagnie traités.

Dans ces scénarios, l'exposition des travailleurs après l'application a fait l'objet d'une évaluation qualitative. Il est supposé que les risques pour les travailleurs après l'application, dans ces scénarios, seraient semblables ou inférieurs aux risques associés à l'exposition après l'application en milieu résidentiel, étant donné que la durée d'exposition en milieu résidentiel ou lors de la manipulation d'animaux de compagnie au domicile devrait être plus longue que la durée d'exposition correspondante en contexte professionnel. Les risques se sont révélés acceptables pour les scénarios relatifs à l'exposition en milieu résidentiel chez les adultes après une application commerciale au domicile et après la manipulation d'animaux traités (voir la section 3.4.2). Compte tenu des aspects susmentionnés liés à l'exposition, les risques devraient également être acceptables pour les travailleurs.

3.5 Évaluation de l'exposition globale et des risques connexes

Par « exposition globale », on entend l'exposition totale à un pesticide donné, attribuable à l'ingestion d'aliments et d'eau potable, aux utilisations en milieu résidentiel, aux sources d'exposition autres que professionnelles et à toutes les voies d'exposition connues et plausibles (voie orale, voie cutanée et inhalation).

3.5.1 Valeurs toxicologiques de référence pour l'évaluation du risque global

Évaluation du risque global à court et à moyen terme

Pour l'évaluation du risque global à court et à moyen terme chez les adultes, l'étude de toxicité pour le développement par voie orale chez le lapin a été retenue. Une DSENO de 100 mg/kg p.c./jour a été établie. À une dose de 300 mg/kg p.c./jour, une augmentation des avortements spontanés/mises bas prématurées a été observée en présence de toxicité maternelle. Cette constatation a été jugée pertinente pour toutes les voies d'exposition. Les facteurs d'incertitude habituels de 10 pour l'extrapolation interspécifique et de 10 pour la variabilité intraspécifique ont été appliqués, de même qu'un facteur de trois prescrit par la LPA, comme il est indiqué dans la section Caractérisation des dangers selon la *Loi sur les produits antiparasitaires*, ce qui donne une ME cible de 300.

Pour l'évaluation du risque global à court et à moyen terme chez les enfants, on a retenu l'étude de toxicité pour le développement par voie orale chez le rat qui comprenait une phase postnatale. Une DSENO de 100 mg/kg p.c./jour a été établie. À une dose de 300 mg/kg p.c./jour, une baisse du poids des petits et une diminution équivoque de la viabilité des petits ont été observées. Cette constatation a été jugée pertinente pour toutes les voies d'exposition. Les facteurs d'incertitude habituels de 10 pour l'extrapolation interspécifique et de 10 pour la variabilité intraspécifique ont été appliqués, de même qu'un facteur de un prescrit par la LPA, comme il est indiqué dans la section Caractérisation des dangers selon la *Loi sur les produits antiparasitaires*, ce qui donne une ME cible est de 100.

3.5.2 Évaluation de l'exposition résidentielle et alimentaire globale et des risques connexes

Dans le cadre d'une évaluation du risque global, tous les risques potentiels associés aux aliments, à l'eau potable et aux diverses voies d'exposition résidentielle sont évalués. La probabilité d'expositions simultanées et la durée des expositions sont des éléments importants à prendre en compte.

Des évaluations de l'exposition globale ont été effectuées pour les scénarios à court et à moyen terme suivants qui sont susceptibles de se produire simultanément :

- Après l'application commerciale pour supprimer les puces dans les zones résidentielles :
 - Exposition par voie cutanée après l'application chez les adultes et les enfants + exposition fortuite par voie orale chez les enfants + exposition par le régime alimentaire (aliments seulement) chez les adultes et les enfants

- Après l'application d'un produit à usage domestique à l'intérieur pour supprimer les puces et les tiques :
 - Chez les adultes, exposition de l'utilisateur par voie cutanée et par inhalation + exposition par voie cutanée après l'application + exposition par le régime alimentaire (aliments seulement)
 - Chez les enfants, exposition par voie cutanée après l'application + exposition fortuite par voie orale + exposition par le régime alimentaire (aliments seulement)
- Après l'application d'un produit à usage domestique sur les animaux de compagnie :
 - Chez les adultes, exposition de l'utilisateur par voie cutanée et par inhalation + exposition par voie cutanée après l'application + exposition par le régime alimentaire (aliments seulement)
 - Chez les enfants, exposition par voie cutanée après l'application + exposition fortuite par voie orale + exposition par le régime alimentaire (aliments seulement)

Les ME calculées pour l'exposition globale au pyriproxifène étaient supérieures aux ME cibles; par conséquent, les risques sont jugés acceptables. L'évaluation du risque global est présentée au tableau 1 de l'annexe VI.

3.6 Évaluation cumulative

La *Loi sur les produits antiparasitaires* exige que l'ARLA tienne compte de l'exposition cumulative aux pesticides présentant un mécanisme commun de toxicité. En ce qui concerne la présente réévaluation, l'ARLA n'a pas trouvé de renseignements indiquant que le pyriproxifène présente le même mécanisme de toxicité que d'autres produits antiparasitaires. Par conséquent, aucune évaluation des risques cumulatifs n'est requise à l'heure actuelle.

3.7 Rapports d'incidents

En date du 6 décembre 2018, l'ARLA avait reçu 73 rapports d'incidents ayant touché des humains et 6 058 rapports d'incidents ayant touché des animaux de compagnie mettant en cause le pyriproxifène. Les produits contenant du pyriproxifène mis en cause dans les incidents étaient pour la plupart coformulés avec d'autres principes actifs (p. ex. des pyréthroïdes, des pyréthrines et l'imidaclopride).

Quarante-neuf incidents ayant touché les humains étaient considérés comme étant possiblement liés au produit signalé contenant du pyriproxifène. Les produits à base de pyriproxifène coformulés avec d'autres principes actifs signalés dans les incidents étaient des produits destinés à une application localisée sur des animaux de compagnie et des pulvérisateurs ou des brumisateurs utilisés en milieu intérieur. Des irritations cutanées et oculaires mineures étaient les signes les plus fréquents chez les personnes touchées et les scénarios d'exposition signalés comprenaient le traitement des animaux de compagnie, le contact avec des animaux de compagnie traités ou avec des zones intérieures traitées et l'exposition pendant l'application du produit. Six incidents graves concernant des produits à base de pyriproxifène coformulés avec d'autres principes actifs ont été déclarés aux États-Unis. Parmi les signes et symptômes signalés dans le cadre de ces incidents figuraient une cécité temporaire, une détresse respiratoire et une

faiblesse musculaire. Les scénarios d'exposition décrits comprenaient l'exposition oculaire pendant le traitement d'un animal de compagnie, l'application excessive d'un pesticide, l'application d'un produit dans une zone non ventilée ou le fait de vivre dans une zone traitée. Dans l'un des incidents graves, le mode d'emploi du produit utilisé aux États-Unis n'a pas été respecté et l'exposition a provoqué un arrêt cardiaque et le décès.

La majorité des incidents touchant des animaux domestiques mettaient en cause des produits contenant du pyriproxifène destinés à une application localisée sur les chats et les chiens (5 967 cas déclarés). L'examen des incidents liés à une application localisée du pyriproxifène et les mesures d'atténuation proposées pour tous les produits à application localisée sont présentés dans le projet de directive PRO2018-01, *Consultation sur les exigences réglementaires proposées pour les produits antiparasitaires utilisés sur des animaux de compagnie*. Sur les 91 incidents restants touchant des animaux de compagnie, la majorité des incidents étaient considérés comme étant vraisemblablement liés au produit signalé contenant du pyriproxifène. Trois incidents mineurs sont survenus au Canada, tandis que le reste des incidents étaient des incidents graves signalés aux États-Unis et touchant pour la plupart des chats. Les scénarios d'exposition comprenaient le traitement avec un shampooing offert aux États-Unis contenant une préparation de pyriproxifène non homologuée au Canada ou l'exposition à un produit appliqué sous forme de pulvérisation ou de poudre dans les milieux intérieurs. Les signes et symptômes mineurs déclarés chez les animaux comprenaient une salivation excessive, la léthargie, l'anorexie et les vomissements. Chez les animaux morts à la suite de l'exposition, les signes et symptômes déclarés comprenaient des effets plus graves tels que l'ataxie ou les convulsions.

De façon générale, l'examen des incidents semble indiquer que les produits coformulés avec du pyriproxifène et des pyréthroïdes et/ou des pyréthrines pourraient avoir contribué aux effets nocifs signalés chez les humains et les animaux de compagnie. L'étiquette des produits canadiens à application localisée contenant du pyriproxifène mis en cause dans les incidents comporte des mesures de protection (en d'autres termes, l'utilisation de gants de caoutchouc), ainsi que des mises en garde visant à réduire au minimum la probabilité que des humains subissent une exposition. Les produits à usage domestique contenant du pyriproxifène homologués au Canada pour une utilisation à l'intérieur sont coformulés avec des pyréthroïdes, de la d-phénothrine ou de la tétraméthrine synthétiques. Une analyse des tendances relatives aux incidents mettant en cause des produits à base de pyréthroïdes synthétiques (déclaration de 2011 sur les rapports d'incidents liés aux pesticides), y compris ceux contenant de la d-phénothrine ou de la tétraméthrine, ont mis en évidence des préoccupations concernant l'exposition par voie cutanée et par inhalation chez les humains et les animaux de compagnie après le traitement dans des milieux intérieurs. L'ARLA propose donc d'ajouter des modifications à l'étiquette des produits, comme il est indiqué dans le projet de directive de l'ARLA PRO2018-04 (*Mises à jour des étiquettes des produits antiparasitaires de traitement des structures*), pour réduire au minimum la probabilité que des humains ou des animaux de compagnie subissent une exposition lors de l'utilisation de produits contenant du pyriproxifène coformulés avec des pyréthroïdes synthétiques.

4.0 Évaluation environnementale

4.1 Devenir et comportement dans l'environnement

Le pyriproxyfène est à peine soluble dans l'eau et résiste à l'hydrolyse. Le pyriproxyfène ne devrait pas se volatiliser à partir de surfaces sèches ou humides et, d'après une étude sur l'adsorption/la désorption, il est immobile dans les sols. Le pyriproxyfène est non persistant dans les sols aérobies en laboratoire et sur le terrain. La biotransformation constitue la principale voie de dissipation dans le sol. Aucun produit de transformation majeur n'est formé. Compte tenu de son immobilité, de sa non-persistance dans les sols et de sa faible solubilité dans l'eau, le pyriproxyfène ne devrait pas atteindre les eaux souterraines par lessivage. Le pyriproxyfène est également non persistant en milieux aquatiques aérobies, mais s'est révélé persistant dans des milieux aquatiques non aérobies. Le pyriproxyfène ne devrait pas se bioaccumuler dans les organismes.

4.2 Caractérisation des risques environnementaux

Afin d'estimer le potentiel d'effets nocifs sur les espèces non ciblées, l'ARLA intègre à l'évaluation des risques environnementaux les données d'exposition environnementale et les renseignements en matière d'écotoxicologie. Pour ce faire, les concentrations d'exposition sont comparées aux concentrations qui causent des effets nocifs. Pour les utilisations en serre du pyriproxyfène, l'ARLA a évalué l'exposition potentielle des arthropodes utiles et des pollinisateurs (c'est-à-dire ceux qui sont généralement utilisés dans les serres aux fins de la production) et des organismes aquatiques (exposition potentielle des habitats aquatiques adjacents aux rejets des eaux de procédé provenant des serres), et a pris en considération une évaluation qualitative des risques.

4.2.1 Risques pour les organismes terrestres

D'après le profil d'emploi actuel (utilisation à l'intérieur), une exposition minimale des lombrics, des oiseaux, des mammifères sauvages et des plantes vasculaires terrestres non ciblées est à prévoir. Le pyriproxyfène est un régulateur de croissance des insectes et des effets sur les invertébrés terrestres utiles (abeilles, arthropodes prédateurs et parasitoïdes) sont à prévoir. Dans le cas des utilisations en serre, l'étiquette comporte déjà un énoncé visant à informer les utilisateurs des risques potentiels pour les invertébrés utiles non ciblés. Aucune autre mesure de réduction des risques n'est proposée.

4.2.2 Risques pour les organismes aquatiques

Le pyriproxyfène présente une toxicité élevée pour les invertébrés d'eau douce, les poissons d'eau douce et les poissons estuariens/marins, et une toxicité très élevée pour les invertébrés estuariens/marins. D'après le profil d'emploi actuel à l'intérieur, une exposition directe des organismes aquatiques au pyriproxyfène n'est pas à prévoir. Cependant, le potentiel d'exposition indirecte aux rejets des eaux de procédé provenant des serres a été pris en considération.

Par conséquent, afin de réduire au minimum l'exposition potentielle des organismes aquatiques à ces rejets, le mode d'emploi figurant sur l'étiquette actuelle des préparations commerciales interdit le rejet des eaux de procédé provenant des serres.

En conclusion, les risques potentiels pour les organismes terrestres et aquatiques non ciblés découlant d'une exposition au pyriproxifène sont jugés acceptables lorsque les préparations commerciales sont utilisées conformément au mode d'emploi. Cependant, pour assurer l'uniformité et satisfaire aux normes actuelles en matière d'étiquetage, l'ARLA propose la mise à jour des mises en garde relatives à l'environnement et des énoncés relatifs à l'élimination du produit. Pour de plus amples renseignements sur l'évaluation environnementale du pyriproxifène, veuillez consulter le projet de décision réglementaire PRDD2006-04, *Pyroproxifen*, et la décision d'homologation RD2007-03, *Pyroproxifen*.

4.2.3 Rapports d'incidents relatifs à l'environnement

En date du 19 mars 2019, un incident relatif à l'environnement mettant en cause le pyriproxifène figurait dans la base de données de l'ARLA. Un incident lié à la mortalité de reines-abeilles a été signalé à l'ARLA en 2018 en lien avec l'utilisation d'un produit de traitement des animaux de compagnie contenant trois principes actifs (dont le pyriproxifène). Une évaluation de la causalité a permis de conclure qu'il était peu probable que l'exposition au pyriproxifène ait contribué à la mortalité observée.

La base de données EIIS des États-Unis a également été consultée pour recenser les incidents environnementaux survenus aux États-Unis (en date d'octobre 2015). Deux incidents ayant touché les abeilles domestiques ont été signalés. Un incident a été considéré comme étant « possible » alors que l'autre a été considéré comme étant « peu probable ». En ce qui concerne l'incident considéré comme possible, le site d'utilisation de produit signalé était un verger d'amandiers où 2 000 ruches ont été touchées. Aucun autre détail n'était disponible. Ces incidents se sont produits dans des sites extérieurs, ce qui n'est pas pertinent pour les utilisations homologuées à l'heure actuelle au Canada.

Aucune mesure d'atténuation supplémentaire n'est recommandée à la lumière de l'examen des rapports d'incidents environnementaux.

5.0 Évaluation de la valeur

Le pyriproxifène est un outil précieux pour la lutte contre les aleurodes, des organismes nuisibles importants sur le plan économique dans la production en serre de légumes et de plantes ornementales. Il est principalement utilisé à la fin d'un cycle de production, pour réduire les populations d'aleurodes avant le prochain cycle de production. Dans le cas des légumes de serre, il n'est généralement pas appliqué lorsque les fruits sont présents, mais plutôt lorsque la récolte est terminée et que la partie végétative de la plante est toujours présente. Comme les aleurodes peuvent avoir un effet négatif sur l'apparence et donc sur la qualité marchande des légumes et des plantes ornementales dont elles se nourrissent, il est essentiel d'assurer le maintien de produits attrayants et de qualité élevée dans ces secteurs.

Le pyriproxifène est un précieux outil pour la suppression des puces dans les aires non destinées aux aliments des structures intérieures. Le pyriproxifène est également coformulé avec d'autres insecticides pour élargir la gamme d'organismes nuisibles contre lesquels il peut être utilisé, notamment pour supprimer les tiques sur les structures, les meubles et les tapis.

Le pyriproxifène contribue à la prise en charge des organismes nuisibles chez les animaux de compagnie (p. ex. les puces, les tiques, les poux et les moustiques) en raison de sa longue activité rémanente (5 mois).

6.0 Considérations relatives à la politique sur les produits antiparasitaires

6.1 Évaluation du principe actif aux termes de 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, en d'autres termes, qu'elles sont persistantes (dans l'air, le sol, l'eau ou les sédiments), bioaccumulables, principalement anthropiques et toxiques, au sens de la *Loi canadienne sur la protection de l'environnement*. La *Loi sur les produits antiparasitaires* exige que la Politique de gestion des substances toxiques soit respectée lors de l'évaluation des risques d'un produit.

Dans le cadre de l'examen, le pyriproxifène et ses produits de transformation ont été évalués conformément à la directive d'homologation DIR99-03³, de l'ARLA et en fonction des critères de la voie 1. L'ARLA a conclu que le pyriproxifène et ses produits de transformation ne répondent pas à tous les critères de la voie 1 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 principe actif et les produits de formulation ainsi que les contaminants présents dans les préparations commerciales sont recherchés dans les Parties I et III de la *Liste des formulants et des contaminants de produits antiparasitaires qui soulèvent des questions particulières en matière de santé ou d'environnement*⁴. Cette liste, utilisée conformément à l'avis d'intention NOI2005-01⁵ est fondée sur les politiques et la réglementation en vigueur, notamment la Politique de gestion des substances toxiques et la Politique sur les produits de formulation⁶, et tient compte du *Règlement*

³ 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*

⁴ TR/2005-114, dernière modification le 25 juin 2008. Voir le site Web de la législation (Justice), Règlements codifiés, *Liste des formulants et des contaminants de produits antiparasitaires qui soulèvent des questions particulières en matière de santé ou d'environnement*.

⁵ Avis d'intention NOI2005-01 de l'ARLA, *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*.

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 conclu que le pyriproxifène et les préparations commerciales connexes ne contiennent aucun des produits de formulation ou contaminants figurant dans la *Liste des formulants et des contaminants de produits antiparasitaires qui soulèvent des questions particulières en matière de santé ou d'environnement.*

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.

7.0 Conclusion de l'évaluation scientifique

Le pyriproxifène est un régulateur de croissance des insectes qui appartient au groupe des leurres d'hormones juvéniles. Il s'agit d'un outil précieux pour la lutte contre les aleurodes dans la production en serre de légumes et de plantes ornementales, la suppression des puces dans les aires non destinées aux aliments des structures intérieures et la suppression des puces chez les chats et les chiens.

En ce qui concerne la santé humaine, les risques pour la santé associés à l'utilisation du pyriproxifène et des préparations commerciales connexes ont été jugés acceptables lorsque ces produits sont utilisés conformément au mode d'emploi proposé figurant sur l'étiquette modifiée (annexe VI).

Les risques pour l'environnement associés à l'utilisation du pyriproxifène et des préparations commerciales connexes sont jugés acceptables à condition que les produits soient utilisés conformément au mode d'emploi proposé sur l'étiquette.

⁶ DIR2006-02, *Politique sur les produits de formulation et document d'orientation sur sa mise en œuvre.*

Liste des abréviations

ADN	acide désoxyribonucléique
ALAT	alanine aminotransférase
ALK	phosphatase alcaline
ARLA	Agence de réglementation de la lutte antiparasitaire
ASAT	aspartate aminotransférase
AUS	azote uréique sanguin
CA	consommation alimentaire
CCMH	concentration corpusculaire moyenne en hémoglobine
CE ₁₀	concentration efficace à 10 %
CIM	cote d'irritation maximale
CL ₅₀	concentration létale à 50 %
CMM	cote moyenne minimale après 24, 48 et 72 heures
CSENO	concentration sans effet nocif observé
CU	catégorie d'utilisation
CYP	enzyme(s) du cytochrome P450
DA	dose administrée
DARf	dose aiguë de référence
DEHP	phthalate de bis(2-éthylhexyle)
DJA	dose journalière admissible
DL ₅₀	dose létale à 50 %
DMENO	dose minimale entraînant un effet nocif observé
DS	délai de sécurité
DSENO	dose sans effet nocif observé
EPA	Environmental Protection Agency des États-Unis
EPI	équipement de protection individuelle
F0	génération parentale
F ₁	première génération
F ₂	deuxième génération
FEG	facteur d'évaluation global
h	heure(s)
Hb	hémoglobine
Ht	hématocrite
JG	jour de gestation
JPN	jour postnatal
kg	kilogramme(s)
L	litre(s)
LABC	muscle élévateur de l'anus et muscle bulbocaverneux
LDH	lactate déshydrogénase
LPA	<i>Loi sur les produits antiparasitaires</i>
ME	marge d'exposition
mg	milligramme(s)
mL	millilitre(s)
MTT	bromure de 3-(4,5-diméthylthiazol-2-yl)-2,5-diphényltétrazolium
NRI ₅₀	incorporation de rouge neutre à 50 %
p.c.	poids corporel

ppm	parties par million
RE	récepteur des œstrogènes
RFFA	résidus foliaires à faible adhérence
S9	activation métabolique par la fraction S9
T3	triiodothyronine
T4	thyroxine
TSH	thyroestimuline
UGT	uridine 5'-diphospho-glucuronosyltransférase
VGM	volume globulaire moyen
μM	micromole(s)

Annexe I Produits contenant du pyriproxifène et utilisations connexes

Tableau 1 Produits contenant du pyriproxifène homologués au Canada en date du 1^{er} mai 2019, à l'exception des produits abandonnés ou pour lesquels une demande d'abandon a été présentée

Numéro d'homologation	Catégorie de mise en marché	Titulaire	Nom du produit	Type de préparation	Principe actif
25105	Principe actif de qualité technique	Sumitomo Chemical Company Ltd.	SUMILARV DE QUALITÉ TECHNIQUE	Solide	Pyriproxifène : 98,7 %
25489	Concentré de fabrication	McLaughlin Gormley King Company	NYLAR CONCENTRÉ 50 %	Solution	Pyriproxifène : 50 %
27545		Rolf C. HAGEN Inc.	MÉLANGE DE PERMÉTHRINE NYLAR SQUEEZE ON POUR LA FABRICATION	Solution	Pyriproxifène : 1,9 % Permethrine : 45 %
27705			MÉLANGE DE ÉTOFENPROX NYLAR SQUEEZE ON POUR LA FABRICATION		Pyriproxifène 2,2% Étofenprox : 55 %
25490	Usage commercial	McLaughlin Gormley King Company	NYGUARD RCI CONCENTRÉ	Concentré émulsifiable	Pyriproxifène : 10 %
28414		VALENT Canada Inc.	DISTANCE	Concentré émulsifiable	Pyriproxifène : 103 g/L
27581	Usage domestique	BAYER Inc.	ADVANTAGE II CHIEN DE PETITE TAILLE	Solution	Pyriproxifène : 0,46 % Imidaclopride : 9,1 %
27582			ADVANTAGE II CHIEN DE GRANDE TAILLE		
27583			ADVANTAGE II CHIEN DE TAILLE MOYENNE		
27584			ADVANTAGE II CHIEN DE TRÈS GRANDE TAILLE		
27585			ADVANTAGE II CHAT DE PETITE TAILLE		
27586			ADVANTAGE II CHAT DE GRANDE TAILLE		
29777			K9 ADVANTIX II CHIEN DE PETITE TAILLE		
29778			K9 ADVANTIX II CHIEN DE		
					Pyriproxifène : 0,44 % Permethrine : 44 % Imidaclopride : 8,8 %

Numéro d'homologation	Catégorie de mise en marché	Titulaire	Nom du produit	Type de préparation	Principe actif
			TAILLE MOYENNE		
29779			K9 ADVANTIX II CHIEN DE TRÈS GRANDE TAILLE		
29780			K9 ADVANTIX II CHIEN DE GRANDE TAILLE		
31517			ADVANTAGE II CHATON		Pyriproxyfène : 0,46 % Imidaclopride : 9,1 %
31119	Usage domestique	HARTZ Canada Inc.	HARTZ ULTRAGUARD PLUS PULVÉRISATION DOMESTIQUE ANTITIQUES ET ANTIPUCES	Solution	Pyriproxyfène : 0,015 % D-phénothrine : 0,40 % Butoxyde de pipéronyle : 1 %
31749			HARTZ ULTRAGUARD PRO SHAMPOOING CONTRE LES PUCES ET LES TIQUES POUR CHIENS	Concentré émulsifiable	Pyriproxyfène : 0,075 % D-phénothrine : 0,270 % S-méthoprène : 0,04 %
25491	Usage domestique	McLaughlin Gormley King Company	NYLAR VAPORISATEUR 2618	Produit sous pression	Pyriproxyfène : 0,015 % D-phénothrine : 0,30 % Tétraméthrine : 0,40 %
31941	Usage domestique	Neogen Corporation	PROZAP GARDE ANIMAUX DE COMPAGNIE RCI PULVÉRISATEUR ANTI-PUCES	Produit sous pression	Pyriproxyfène : 0,015 % D-phénothrine : 0,30 % Tétraméthrine : 0,40 %
26179	Usage domestique	Premier Tech Ltd.	DESTRUCTEUR DE PUCES C-I-L À PULVÉRISER EN SURFACE	Produit sous pression	Pyriproxyfène : 0,015 % D-phénothrine : 0,300 % Tétraméthrine : 0,400 %
26502	Usage domestique	Rolf C. HAGEN Inc.	BROUILLARD ANTIPUCES DOMESTIQUE SERGEANT'S PRETECT	Produit sous pression	Pyriproxyfène : 0,015 % D-phénothrine : 0,3 % Tétraméthrine : 0,4 %
28113			SERGEANT'S PRETECT PROTECTION EN TUBE POUR LUTTER CONTRE LES PUCES, LES	Liquide	Pyriproxyfène : 1,9 % Perméthrine : 45 %

Numéro d'homologation	Catégorie de mise en marché	Titulaire	Nom du produit	Type de préparation	Principe actif
			TIQUES ET LES MOUSTIQUES SUR LES CHIENS (JUSQU'À 15 KG)		
28280			SEARGEANT'S PRETECT PROTECTION EN TUBE POUR LUTTER CONTRE LES PUCES, LES TIQUES ET LES MOUSTIQUES SUR LES CHIENS (DE PLUS DE 30 KG)	Solution	
28281			SERGEANT'S PRETECT PROTECTION EN TUBE POUR LUTTER CONTRE LES PUCES, LES TIQUES ET LES MOUSTIQUES SUR LES CHIENS (ENTRE 15 ET 30 KG)		
28610			SERGEANT'S PRETECT PROTECTION EN TUBE CONTRE LES PUCES SUR LES CHATS ET LES CHATONS		Pyriproxyfène : 2,2 %
31608			SENTRY PROTECTION EN TUBE CONTRE LES PUCES POUR CHATS ET CHATONS		
31609			SENTRY SQUEEZ-ON CONTRE LES PUCES, LES TIQUES ET LES MOUSTIQUES POUR CHIENS (ENTRE 15 ET 30 KG)		Pyriproxyfène : 1,9 % Permethrine : 45 %
31610			SENTRY SQUEEZ-ON CONTRE LES PUCES, LES TIQUES ET LES MOUSTIQUES SUR LES CHIENS		

Numéro d'homologation	Catégorie de mise en marché	Titulaire	Nom du produit	Type de préparation	Principe actif
			(DE PLUS DE 30 KG)		
31611			SENTRY SQUEEZ-ON CONTRE LES PUCES, LES TIQUES ET LES MOUSTIQUES POUR CHIENS (JUSQU'À 15 KG)		
31647			SENTRY BROUILLARD ANTIPUCES DOMESTIQUE	Produit sous pression	Pyriproxyfène : 0,015 % D-phénothrine : 0,30 % Tétraméthrine : 0,40 %
32546			SERGEANT'S GUARDIAN CONTRE LES PUCES, LES TIQUES ET LES MOUSTIQUES SUR LES CHIENS (15 À 30 KG)	Solution	Pyriproxyfène : 1,9 % Perméthrine : 45,0 %
32547			SERGEANT'S GUARDIAN CONTRE LES PUCES SUR LES CHATS ET LES CHATONS		Pyriproxyfène : 2,2 %
32548			SERGEANT'S GUARDIAN CONTRE LES PUCES, LES TIQUES ET LES MOUSTIQUES SUR LES CHIENS (DE PLUS DE 30 KG)		Pyriproxyfène : 1,9 % Perméthrine : 45,0 %
32549			SERGEANT'S GUARDIAN CONTRE LES PUCES, LES TIQUES ET LES MOUSTIQUES SUR LES CHIENS (JUSQU'À 15 KG)	Liquide	Pyriproxyfène : 1,9 % Perméthrine : 45,0 %

Tableau 2 Produits contenant du pyriproxifène homologués pour un usage commercial ou pour un usage restreint en date du 1^{er} mai 2019, à l'exception des produits abandonnés ou pour lesquels une demande d'abandon a été présentée

Site	Organisme(s) nuisible(s)	Type de préparation	Méthode et équipement d'application	Dose d'application unique maximale	Dose d'application cumulative maximale par année	Nombre maximal d'applications par année	Intervalle minimal entre les applications (jours)
Catégorie d'utilisation (CU) 5 – Plantes vivrières cultivées en serre							
Concombre de serre	Aleurode du tabac, aleurode de la patate douce, aleurode des serres	Concentré émulsifiable	Application au sol – pulvérisation foliaire	4,64 g p.a./100L	18,56 g p.a./100 L	2 applications par culture Maximum de 2 applications tous les six mois (4/année)	14
Aubergine de serre							
Poivron de serre							
Tomate de serre							
CU 6 – Plantes non vivrières cultivées en serre							
Plantes ornementales de serre	Aleurode du tabac, aleurode de la patate douce, aleurode des serres	Concentré émulsifiable	Application au sol – pulvérisation foliaire	4,64 g p.a./100L	18,56 g p.a./100 L	2 applications par culture Maximum de 2 applications tous les six mois (4/année)	14
CU 20 – Structures							
À l'intérieur (maisons, immeubles à logements, immeubles à bureaux, automobiles, autobus, bateaux, cabines et cales de bateaux, camions, wagons couverts et aires non	Puces (inhibe la croissance des larves)	Concentré émulsifiable	Traitement généralisé, traitement des fissures et des crevasses. Tout pulvérisateur à basse pression généralement utilisé pour les applications à l'intérieur.	0,48 g p.a./100m ²	0,96 g p.a./100 m ²	2	150

Site	Organisme(s)) nuisible(s)	Type de prépara tion	Méthode et équipement d'application	Dose d'applicat ion unique maximale	Dose d'applicati on cumulative maximale par année	Nombre maximal d'applica tions par année	Intervalle minimal entre les applicati ons (jours)
destinées aux aliments des hôtels et des motels)							

Tableau 3 Produits contenant du pyriproxyfène homologués pour un usage domestique en date du 1^{er} mai 2019, à l'exception des produits abandonnés ou pour lesquels une demande d'abandon a été présentée¹

Site	Organisme(s) nuisible(s)	Type de préparation	Méthode et équipement d'application	Dose d'application unique maximale (g p.a./ha)	Dose d'application cumulative maximale par année	Nombre maximal d'application s par année ¹	Intervalle minimal entre les applications ¹ (jours)
CU 20 – Structures							
À l'intérieur (maisons, garages, greniers et logements)	Puces (larves) et tiques	Solution	Pulvérisation de fines gouttelettes appliquées uniformément sur les moquettes, les tapis, la literie des animaux de compagnie et sur toutes les surfaces des meubles rembourrés où les organismes nuisibles sont présents.	6,2 mg p.a./m ²	12,4 mg p.a./m ²	[2]	[182]
À l'intérieur (utilisation résidentielle et commerciale)	Puces (adultes et pré-adultes)	Produit sous pression	Traitement localisé, et traitement des fissures et des crevasses seulement. Utiliser uniquement en application localisée sur les zones infestées, comme sur la literie des animaux de	6,56 mg p.a./m ²	13,12 mg p.a./m ²	[2]	[180]

Site	Organisme(s) nuisible(s)	Type de préparation	Méthode et équipement d'application	Dose d'application unique maximale (g p.a./ha)	Dose d'application cumulative maximale par année	Nombre maximal d'applications par année ¹	Intervalle minimal entre les applications ¹ (jours)
			compagnie.				
CU 24 – Animaux familiers							
Chats (2,3 kg ou moins) (Ne pas utiliser sur les chatons âgés de moins de 8 semaines)	Puces (larves, adultes, œufs)	Solution	Placer l'embout du tube applicateur sur la peau. Exercer une pression sur le tube et appliquer tout le contenu de celui-ci directement sur la peau, à un seul endroit.	1,16 mg p.a./application	13,9 mg p.a.	12	30
Chats (2,3 à 4 kg) (Ne pas utiliser sur les chatons âgés de moins de 8 semaines)				2,01 mg p.a./application	24,12 mg p.a.		
Chats (plus de 4 kg) (Ne pas utiliser sur les chatons âgés de moins de 8 semaines)				4,03 mg p.a./application	48,4 mg p.a.		
Chats (4 kg ou moins) (Ne pas utiliser sur les chatons âgés de moins de 12 semaines)	Puces (œufs)	Solution	Placer l'embout du tube applicateur sur la peau. Exercer une pression sur le tube et appliquer tout le contenu de celui-ci directement sur la peau, à un seul endroit.	34,3 mg p.a./application	137,2 mg p.a.	4	90
Chats (plus de 4 kg) (Ne pas utiliser sur les chatons âgés de moins de 12 semaines)					164,6 mg p.a.		
Chiens (jusqu'à 4,5 kg)	Puces (larves, adultes, œufs)	Solution	Placer l'embout du tube	1,84 mg p.a./application	22,08 mg p.a.	12	30

Site	Organisme(s) nuisible(s)	Type de préparation	Méthode et équipement d'application	Dose d'application unique maximale (g p.a./ha)	Dose d'application cumulative maximale par année	Nombre maximal d'applications par année ¹	Intervalle minimal entre les applications ¹ (jours)
(Ne pas utiliser sur les chiots âgés de moins de 7 semaines)	et poux		applicateur sur la peau. Exercer une pression sur le tube et appliquer tout le contenu de celui-ci directement sur la peau, à un seul endroit.				
Chiens (4,6 à 11 kg) (Ne pas utiliser sur les chiots âgés de moins de 7 semaines)				5 mg p.a./application	60 mg p.a.		
Chiens (11 à 25 kg) (Ne pas utiliser sur les chiots âgés de moins de 7 semaines)				12,6 mg p.a./application	151 mg p.a.		
Chiens (plus de 25 kg) (Ne pas utiliser sur les chiots âgés de moins de 7 semaines)				20,1 mg p.a./application	241,2 mg p.a.		
Chiens (4,5 kg ou moins) (Ne pas utiliser sur les chiots âgés de moins de 8 semaines)	Puces (larves, adultes, œufs), tiques (adultes), moustiques (adultes) et	Solution	Placer l'embout du tube applicateur sur la peau. Exercer une pression sur le tube et appliquer tout le contenu de celui-ci directement sur la peau, à un seul endroit.	2 mg p.a./application	24 mg p.a.	12	30
Chiens (4,6 à 11 kg) (Ne pas utiliser sur les chiots âgés de moins de 8 semaines)	poux (adultes)			5 mg p.a./application	60 mg p.a.		

Site	Organisme(s) nuisible(s)	Type de préparation	Méthode et équipement d'application	Dose d'application unique maximale (g p.a./ha)	Dose d'application cumulative maximale par année	Nombre maximal d'applications par année ¹	Intervalle minimal entre les applications ¹ (jours)
Chiens (11 à 25 kg) (Ne pas utiliser sur les chiots âgés de moins de 8 semaines)				12,5 mg p.a./application	150 mg p.a.		
Chiens (plus de 25 kg) (Ne pas utiliser sur les chiots âgés de moins de 8 semaines)				20,1 mg p.a./application	241,2 mg p.a.		
Chiens (Ne pas utiliser sur les chiots âgés de moins de 6 mois ni sur les animaux allaités)	Puces (larves, œufs), tiques (adultes)	Concentré émulsifiable	Placer l'embout du tube applicateur sur la peau. Exercer une pression sur le tube et appliquer tout le contenu de celui-ci directement sur la peau, à un seul endroit.	1,7 mg p.a./kg p.c./application	88,4 mg p.a./kg p.c.	52	7
Chiens (jusqu'à 15 kg) (Ne pas utiliser sur les chiots âgés de moins de 3 mois)	Puces, moustiques, tiques sanguines, tiques à pattes noires et tiques américaines du chien.	Solution	Placer l'embout du tube applicateur sur la peau. Exercer une pression sur le tube et appliquer tout le contenu de celui-ci directement sur la peau, à un seul endroit.	28,5 mg p.a./application	342 mg p.a.	12	30
Chiens (15 à 30 kg) (Ne pas utiliser sur les chiots âgés de moins de 3 mois)	Inhibe le développement des œufs de puces.			57 mg p.a./application	684 mg p.a.		

Site	Organisme(s) nuisible(s)	Type de préparation	Méthode et équipement d'application	Dose d'application unique maximale (g p.a./ha)	Dose d'application cumulative maximale par année	Nombre maximal d'applications par année ¹	Intervalle minimal entre les applications ¹ (jours)
Chiens (plus de 30 kg) (Ne pas utiliser sur les chiots âgés de moins de 3 mois)				85,5 mg p.a./application	1 026 mg p.a.		
Chiens (jusqu'à 15 kg) (Ne pas utiliser sur les chiots âgés de moins de 3 mois ni sur les animaux allaités)				32,5 mg p.a./application	390 mg p.a.		
Chiens (15 à 30 kg) (Ne pas utiliser sur les chiots âgés de moins de 3 mois ni sur les animaux allaités)				65 mg p.a./application	780 mg p.a.		
Chiens (plus de 30 kg) (Ne pas utiliser sur les chiots âgés de moins de 3 mois ni sur les animaux allaités)				97,6 mg p.a./application	1 171,2 mg p.a.		

¹Les renseignements entre crochets [] ont été établis en consultation avec le titulaire.

Annexe II Renseignements toxicologiques aux fins de l'évaluation des risques pour la santé

Tableau 1 Noms chimiques du pyriproxifène et de certains de ses métabolites

Identifiant du composé	Nom chimique
pyriproxifène	éther de 4-phénoxyphényle (<i>RS</i>)-2-(2-pyridyloxy)propyle
4'-OH-pyr	éther de 4-(4-hydroxyphénoxy)phényle (<i>RS</i>)-2-(2-pyridyloxy)propyle
2'-OH-pyr	oxyde de 4-(2-hydroxyphénoxy)phényle et de (<i>RS</i>)-2-(2-pyridyloxy)propyle
5'',4'-OH-pyr	oxyde de 4-(4'-hydroxyphénoxy)phényle et de (<i>RS</i>)-2-(5-hydroxypyridyl-2-oxy)propyle
5''-OH-pyr	(<i>RS</i>)-5-hydroxy-2-{1-méthyl-2-(4-phénoxyphénoxy)}éthoxypyridine
DPH-pyr	oxyde de 4-hydroxyphényle (<i>RS</i>)-2-(2-pyridyloxy)propyle
PYPA	(<i>RS</i>)-2-(2-pyridyloxy)propanol
PYPAC	acide (<i>RS</i>)-2(2-pyridyloxy)propionique
2-OH-py	2-hydroxypyridine
POPA	oxyde de 4-phénoxyphényle et de (<i>RS</i>)-2-hydroxypropyle
4'-OH-POPA	oxyde de 4-(4-hydroxyphénoxy)phényle et de (<i>RS</i>)-2-hydroxypropyle
4'-OH-POP	4,4'-oxydiphénol
2,5-OH-py	2,5-hydroxypyridine

Tableau 2 Résumé des études toxicologiques sur le pyriproxifène

REMARQUE : Sauf indication contraire, les effets indiqués ci-dessous se produisent ou sont présumés se produire chez les deux sexes; si les effets ne sont pas les mêmes chez les deux sexes, les effets propres à chaque sexe sont séparés par des points-virgules. Sauf indication contraire, les effets sur le poids des organes touchent ou sont présumés toucher tant le poids absolu que le poids relatif des organes par rapport au poids corporel.

Type d'étude/ animal/n° ARLA	Résultats de l'étude
Études de toxicocinétique	
Rats Sprague Dawley N ^{os} ARLA 1143941, 1143949 et 1159016	Des rats Sprague Dawley ont reçu une dose unique par voie orale de 2 mg/kg p.c. ou de 1 000 mg/kg p.c. de pyriproxifène [radiomarké au ¹⁴ C sur le noyau phényle], ou une dose unique par voie orale de 2 mg/kg p.c. de pyriproxifène [radiomarké au ¹⁴ C sur le noyau phényle] à la suite de l'administration par voie orale de 2 mg/kg p.c./jour de pyriproxifène non radiomarké sur une période de deux semaines; les excréta ont été recueillis sur une période de 7 jours. De plus, les rats Sprague Dawley ont reçu une dose unique par voie orale de 2 mg/kg p.c. de pyriproxifène [radiomarké au ¹⁴ C sur le noyau phényle], et les tissus ont été prélevés à 2, 4, 8, 12, 24, 48 et 72 h. Absorption : D'après les données sur les concentrations présentes dans l'urine, le pyriproxifène n'a pas été bien absorbé. Les concentrations sanguines maximales après une dose unique faible ont été notées à 2 h (♂) ou à 2-24 h (♀); chez les ♂, les concentrations sanguines de pyriproxifène radiomarké au ¹⁴ C étaient 4 fois plus élevées que celles notées chez les ♀ jusqu'à 24 après l'administration.

Type d'étude/ animal/n° ARLA	Résultats de l'étude
	<p>Distribution : Chez les rats ♂ et ♀, les concentrations maximales totales de résidus de pyriproxyfène radiomarqué au ¹⁴C dans les tissus représentaient respectivement 7,3 % et 5,2 % de la DA, 8 h après une dose unique par voie orale. Le foie, le sang (♂ seulement), les reins et les tissus adipeux présentaient les concentrations maximales les plus importantes. Les tissus adipeux présentaient les concentrations de marqueur ¹⁴C les plus élevées de tous les tissus après 7 jours. Les concentrations de résidus de marqueur ¹⁴C détectées dans les tissus non-adipeux étaient de ≤ 0,001, ≤ 0,6 et ≤ 0,003 ppm dans les groupes de dose faible, de dose élevée et de doses répétées, respectivement. Aucune différence significative liée au sexe ou à la dose n'a été observée en ce qui concerne la distribution dans les tissus.</p> <p>Élimination : L'élimination urinaire et fécale a été rapide dans tous les groupes de dose; 63 à 83 %, 88 à 96 % et 92 à 98 % de la DA a été éliminée dans un délai de 24 h, de 2 jours et de 7 jours, respectivement. La principale voie d'élimination était l'excrétion fécale (80 à 90 % de la DA) dans tous les groupes de dose, et ≤ 12 % de la DA a été éliminée par la voie urinaire. Aucune différence liée au sexe ou à la dose n'a été constatée dans les résidus totaux de marqueur ¹⁴C excrétés. L'excrétion par l'air expiré était négligeable (≤ 0,5 % de la DA).</p> <p>Métabolisme : Plus de 17 et de 11 métabolites ont été détectés dans les matières fécales et dans l'urine respectivement. Dix de ces métabolites ont été identifiés. Après l'administration d'une dose unique faible ou élevée, le pyriproxyfène inchangé représentait 25 à 37 % de la DA. Après des doses répétées, 6 à 11 % de la DA a été récupérée dans les matières fécales sous forme de pyriproxyfène inchangé. Le principal métabolite détecté dans les matières fécales dans tous les régimes de dosage était 4'-OH-pyr, qui représentait 24 à 54% de la DA; des concentrations plus élevées de ce métabolite ont été détectées chez les ♀. Aucun pyriproxyfène inchangé et aucun 4'-OH-pyr n'ont été détectés dans l'urine. Au nombre des métabolites d'intérêt détectés dans les matières fécales figuraient le 5''4'-OH-pyr (8,5 % de la DA chez les mâles ayant reçu une dose unique faible) et le POPA (8,3 % de la DA chez les mâles ayant reçu des doses répétées); tous les autres métabolites détectés dans les matières fécales représentaient < 5 % de la DA. Les métabolites détectés dans l'urine représentaient chacun < 5 % de la DA, et comprenaient les conjugués sulfatés du 4'-OH-pyr et du 4'-OH-POP.</p> <p>La principale réaction métabolique était l'oxydation à la position 4' du cycle phénylique terminal. Aucune différence qualitative significative liée au profil métabolique n'a été notée entre les deux sexes après l'administration d'une dose aiguë pour ce qui est de l'oxydation aux positions 4' et 2'. Dans le cas des animaux ayant reçu des doses répétées, la quantité de métabolites produits par oxydation à la position 4' était significativement plus élevée chez les ♀ comparativement aux ♂.</p>
Rats Sprague Dawley N° ARLA 2704562	<p>N° ARLA 2704562 – Des rats Sprague Dawley ont reçu une dose unique par voie orale de 2,0 mg/kg p.c. ou de 1 000 mg/kg p.c. de pyriproxyfène [pyridyl-2,6-¹⁴C]; l'urine et les matières fécales des rats ont été recueillies pendant 7 jours. Des doses de pyriproxyfène [radiomarqué au ¹⁴C sur le noyau phényle] ont été administrées par voie orale à d'autres rats ♂, dont l'urine et les matières fécales ont été recueillies sur une période de 2 jours.</p> <p>Absorption : D'après les données sur les concentrations présentes dans l'urine, le pyriproxyfène n'a pas été bien absorbé.</p> <p>Distribution : Les tissus ont accumulé très peu de radioactivité; les tissus adipeux présentaient les concentrations les plus élevées, soit 0,024 à 0,042 % de la DA 7 jours après l'administration; aucune différence liée à la dose ou au sexe n'a été observée.</p> <p>Élimination : Le pyriproxyfène a été rapidement éliminé, > 85 % de la DA étant éliminée au cours des premières 48 h, principalement dans les matières fécales. Après 7 jours, > 84 % de la DA était excrétée dans les matières fécales et jusqu'à 12 %, dans</p>

Type d'étude/ animal/n° ARLA	Résultats de l'étude
	<p>l'urine. De faibles quantités de radioactivité ont été rejetées dans l'air expiré ($\leq 0,5$ % de la DA). Aucun effet lié au sexe, à la dose ou à la position du radiomarqueur n'a été observé en ce qui concerne l'élimination.</p> <p>Métabolisme : L'urine et les matières fécales recueillies au cours des premières 48 h après l'administration ont été analysées aux fins de détection des métabolites. Le principal métabolite détecté dans les matières fécales était le 4'-OH-pyr, qui représentait 23 à 47 % de la DA. Le pyriproxyfène inchangé détecté dans les matières fécales représentait 21 à 35 % de la DA. Au nombre des métabolites secondaires présents dans les matières fécales figuraient le 2'-OH-, le 5''-OH- et le 5'',4'-OH-pyr. Des conjugués sulfatés du 4'-OH et du 5'',4'-OH-pyr et un conjugué glucuronide du 4'-OH-pyr ont été détectés. Chez les rats ♂ ayant reçu une faible dose, du 5'',4'-OH-pyr a été détecté et représentait 7,2 % de la DA; tous les autres métabolites secondaires et conjugués détectés dans les matières fécales représentaient ≤ 4 % de la DA chez les deux sexes dans tous les régimes de dosage. Du DPH-pyr, un produit du clivage du cycle phénylique terminal a été détecté dans les matières fécales et représentait < 2 % de la DA. Du pyriproxyfène inchangé et du 4'-OH-pyr ont été détectés en faibles quantités dans l'urine chez les rats recevant la forte dose (et représentaient 1 à 3 % et 1 à 6 %, respectivement), mais étaient absents dans l'urine des rats recevant la faible dose. Du PYPAC, un métabolite du pyridyle découlant du clivage des deux cycles phényliques, était présent dans l'urine à une concentration de 1 à 5 %, mais n'a pas été détecté dans les matières fécales. De faibles quantités de conjugués sulfatés ont été détectées dans l'urine.</p> <p>La principale voie métabolique du pyriproxyfène chez le rat comprend l'hydroxylation à la position 4' du cycle phénylique terminal. Les voies métaboliques secondaires comprennent l'hydroxylation à la position 2' du cycle phénylique terminal et à la position 5'' du pyridyle, la déphénylation, le clivage des liaisons éther et la formation de conjugués glucuronides et sulfatés. Aucun effet significatif lié au sexe ou à la dose n'a été observé sur le profil métabolique du pyriproxyfène.</p>
Études de toxicité aiguë	
Toxicité aiguë par voie orale Rat Sprague Dawley N°s ARLA 1143889, 1159046	Toxicité faible DL ₅₀ > 5 000 mg/kg p.c. (huile de maïs) Aucune mortalité. Les signes cliniques (↓ activité spontanée, matières fécales molles, diarrhée, ↓ gain de p.c. à ≥ 2 500 mg/kg p.c.) avaient disparu dans un délai de 2 jours.
Toxicité aiguë par voie cutanée Rat Sprague Dawley N°s ARLA 1143893, 1159057	Toxicité faible DL ₅₀ > 2 000 mg/kg p.c. (huile de maïs) Aucune mortalité et aucun signe clinique de toxicité.
Toxicité aiguë par inhalation (4 h, corps entier) Rat Sprague Dawley N°s ARLA 1143894, 1159068, 2704564	Toxicité légère CL ₅₀ > 1,3 mg/L (huile de maïs) 1,3 mg/L : Signes cliniques transitoires de toxicité, salivation (2/5 ♂ et 1/5 ♀); incontinence urinaire (♀).
Irritation cutanée primaire Lapin néo-zélandais	Non irritant CMM = 4,5 (après 24, 48 et 72 h)

Type d'étude/ animal/n° ARLA	Résultats de l'étude
blanc N° ARLA 1143896	
Irritation oculaire primaire Lapin néo-zélandais blanc N° ARLA 1143896	Minimalement irritant CIM = 4,7 (après 1 h)
Sensibilisation cutanée (test de maximalisation) Cobaye Hartley N° ARLA 1143897	N'est pas un sensibilisant cutané.
Études de toxicité à court terme	
Toxicité cutanée, 21 jours Rat Sprague Dawley N° ARLA 1164979	DSENO = 1 000 mg/kg p.c./jour (huile de maïs) Aucun changement lié au composé n'a été constaté.
Toxicité par inhalation, 28 jours (corps entier) Rat Sprague Dawley N° ARLA 1143883	CSENO = 0,482 mg/L (84 mg/kg p.c./jour) (♂); 1 mg/L (174 mg/kg p.c./jour) (♀) 1,00 mg/L (174 mg/kg p.c./jour) : salivation lors des premières expositions; ↓ p.c., ↑ LDH, ↓ poids absolu des poumons (♂); ↑ consommation d'eau (♀).
Toxicité par voie orale, 90 jours (régime alimentaire) Rat CDBR N°s ARLA 1143899, 1159075	DSENO = 400 ppm (24/28 mg/kg p.c./jour chez les ♂/♀) ≥ 2 000 ppm (118/141 mg/kg p.c./jour) : modification cytoplasmique consistant en une ↑ des composés cytoplasmiques, ↓ rapport noyau/cytoplasme et ↓ espace sinusoïdal; ↓ érythrocytes, ↓ Hb, ↓ Ht, ↑ cholestérol, ↑ phospholipides, ↑ poids relatif du foie (♂); ↓ VGM (♀). ≥ 5 000 ppm (309/356 mg/kg p.c./jour) : ↓ p.c., ↑ poids du foie; ↑ poids relatif des reins (♂); ↓ érythrocytes, ↓ Hb, ↓ Ht, ↑ cholestérol (♀). 10 000 ppm (642/784 mg/kg p.c./jour) : ↑ protéines totales, ↑ albumine; ↑ phospholipides, ↑ poids relatif des reins (♀).
Toxicité par voie orale, 90 jours (régime alimentaire) Souris CD-1 N° ARLA 1164978	DSENO = 1 000 ppm (149/197 mg/kg p.c./jour chez les ♂/♀) ≥ 5 000 ppm (838/964 mg/kg p.c./jour) : posture voûtée, peu ou pas de matières fécales, ↓ Hb, ↓ Ht, ↑ plaquettes, ↑ consommation d'eau, ↑ AUS, ↑ poids relatif du foie, effets sur les reins (néphrose tubulaire, dilation des tubules rénaux et du bassinnet du rein, minéralisation focale); ↑ mortalité, ↓ p.c., ↓ gain de p.c., ↑ poids relatif des surrénales, ↓ VGM, ↓ CCMH, ↑ ASAT, ↑ ALAT, déplétion du tissu lymphoïde du thymus, hyperplasie myéloïde de la moelle osseuse, ↑ pigmentation de la rate (♂); émaciation, ↓ numération érythrocytaire, ↑ cholestérol, ↑ phospholipides, ↑ poids absolu du foie (♀).

Type d'étude/ animal/n° ARLA	Résultats de l'étude
	10 000 ppm (2 035/2 345 mg/kg p.c./jour) : hyperplasie myéloïde de la moelle osseuse, cardiomyopathie, atrophie du thymus; ↓ numération érythrocytaire, mortalité, ↓ p.c., déplétion du tissu lymphoïde du thymus, ↑ pigmentation de la rate, hématopoïèse extramédullaire (♀).
Toxicité par voie orale, 90 jours (capsule) Chien Beagle N° ARLA 1143898	DSENO = 100 mg/kg p.c./jour (♀); 300 mg/kg p.c./jour (♂) ≥ 300 mg/kg p.c./jour : ↑ poids du foie; hypertrophie hépatocellulaire, ↑ cholestérol, ↑ phospholipides (♀). 1 000 mg/kg p.c./jour : changements cytoplasmiques dans le foie (corps éosinophiles, ↑ prolifération du réticulum endoplasmique lisse, dilatation du réticulum endoplasmique); hypertrophie hépatocellulaire (♂).
Toxicité par voie orale, 52 semaines (capsule) Chien Beagle N°s ARLA 1143882, 2704560, 1159076	DSENO = 30 mg/kg p.c./jour (♂); 100 mg/kg p.c./jour (♀) ≥ 30 mg/kg p.c./jour : ↑ poids relatif du foie (♂). ≥ 100 mg/kg p.c./jour : ↓ gain de p.c., ↑ cholestérol, ↑ poids du foie; ↓ p.c., ↑ triglycérides, ↑ ALK chez un animal (♂) ≥ 300 mg/kg p.c./jour : ↑ ALK; émaciation, ↑ plaquettes, fibrose sous-muqueuse de la vésicule biliaire (♂); ↓ p.c., ↑ triglycérides, ↑ poids relatif des reins, ↑ poids de la thyroïde (♀). 1 000 mg/kg p.c./jour : salivation, diarrhée, vomissements, ↑ ALAT, fibrose centrolobulaire, hyperplasie du conduit cholédoque, infiltrat inflammatoire actif chronique, œdème sous-muqueux de la vésicule biliaire; 2 cas de décès (animaux sacrifiés en raison de signes de toxicité), perte de p.c., ↑ temps de Quick, ↑ ASAT, ↑ bilirubine, ↑ volume urinaire, ↓ pH, hyperplasie nodulaire, (♂); ↑ plaquettes, fibrose sous-muqueuse de la vésicule biliaire (♀).
Toxicité par voie orale, 52 semaines (capsule) Chien Beagle N° ARLA 2704560	DSENO = 10 mg/kg p.c./jour ≥ 3 mg/kg p.c./jour : légère ↑ plaquettes (♂). 10 mg/kg p.c./jour : légère ↑ plaquettes (♀).
Études de toxicité chronique et d'oncogénicité	
Oncogénicité, 78 semaines (régime alimentaire) Souris CD-1 N°s ARLA 1143912, 1143930, 1159013, 1169747, 2704561	DSENO = 120 ppm (16 mg/kg p.c./jour) (♂); 600 ppm (107 mg/kg p.c./jour)(♀) ≥ 120 ppm (16/21 mg/kg p.c./jour) : posture voûtée. ≥ 600 ppm (79/107 mg/kg p.c./jour) : ↓ survie après la semaine 64, ↑ gravité de l'amylose rénale, thyroïdienne, parathyroïdienne et de l'estomac chez les animaux morts (♂). 3 000 ppm (413/530 mg/kg p.c./jour) : ↓ p.c., l'aspect granuleux, ponctué et rugueux des reins a accéléré le développement et la gravité de l'amylose (tissus multiples), ↑ fréquence de la néphropathie progressive chronique, ↑ fréquence de la minéralisation des tubules rénaux; ↓ survie après la semaine 60, ↓ activité motrice, ↓ gain de p.c. jusqu'à la semaine 24, ↓ poids absolu des reins à la fin de l'étude (♂); ↓ taux de survie après la semaine 64, ↓ gain de p.c., modification des paramètres érythrocytaires à la semaine 52 (↓ Hb, légère ↓ numération érythrocytaire, légère ↓ Ht, ↑ érythrocytes polychromatiques), ↑ poids du foie à la semaine 52, ↑ poids absolu de la rate à la semaine 52 (♀).

Type d'étude/ animal/n° ARLA	Résultats de l'étude
	Aucun signe de cancérogénicité n'a été noté.
<p>Toxicité chronique/oncogénicité, 2 ans (régime alimentaire)</p> <p>Rat Sprague Dawley</p> <p>N°s ARLA 1143884, 1143902, 1143903, 2704559, 2704558, 1159077, 1164935</p>	<p>DSENO = 600 ppm (27/35 mg/kg p.c./jour)</p> <p>≥ 600 ppm (27/35 mg/kg p.c./jour) : ↓ pH urinaire à la semaine 26 (♀) (effet non nocif).</p> <p>3 000 ppm (138/183 mg/kg p.c./jour) : ↓ p.c., ↓ gain de p.c., ↑ phospholipides et cholestérol à la semaine 26; ↑ cholestérol aux semaines 52 et 78 (♂); ↑ protéines urinaires à la semaine 26, ↑ poids relatif du foie au moment du sacrifice en cours d'étude et à la fin de l'étude (♀).</p> <p>Aucun signe de cancérogénicité n'a été noté.</p>
Études de toxicité pour le développement ou la reproduction	
<p>Toxicité pour la reproduction sur deux générations (régime alimentaire)</p> <p>Rat Sprague Dawley</p> <p>N°s ARLA 1143904, 1143905</p>	<p>Parents DSENO = 1 000 ppm (64/103 mg/kg p.c./jour)</p> <p>≥ 1 000 ppm (80 mg/kg p.c./jour) : ↑ poids relatif du foie, ↑ poids relatif des reins (♂ F₁).</p> <p>5 000 ppm (328/531 mg/kg p.c./jour) : ↓ p.c. (avant l'accouplement, F₀, F₁), ↓ gain de p.c. (avant l'accouplement, F₀, F₁), ↓ sporadique de la CA, ↑ poids du foie (F₁); néphrite interstitielle chronique, foyers de cellules claires dans le foie (♂ F₁).</p> <p>Petits DSENO = 1 000 ppm (103 mg/kg p.c./jour)</p> <p>5 000 ppm (531 mg/kg p.c./jour) : ↓ p.c. des petits aux JPN 14 et 21 (F₁ et F₂).</p> <p>Aucun signe de sensibilité accrue n'a été noté chez les jeunes.</p> <p>Reproduction DSENO = 5 000 ppm (328/531 mg/kg p.c./jour)</p> <p>Aucun effet sur les paramètres de la reproduction n'a été noté.</p>
<p>Toxicité pour la reproduction/le développement – données non exigées (gavage)</p> <p>Rat Sprague Dawley</p> <p>N° ARLA 2704582</p> <p>Exposition à partir de 9 semaines avant l'accouplement jusqu'au JG 7 et examen des fœtus au JG 21</p>	<p>Parents DSENO = 100 mg/kg p.c./jour</p> <p>≥ 100 mg/kg p.c./jour : salivation transitoire immédiatement après l'administration de la dose; ↑ consommation d'eau, ↑ poids relatif du foie, ↑ poids relatif des reins, ↑ poids des surrénales (♂).</p> <p>≥ 300 mg/kg p.c./jour : érythème, ↓ gain de p.c.; ↓ p.c., ↑ CA, ↓ poids du thymus, ↑ poids absolu du foie, ↑ poids absolu des reins, hypertrophie du foie, coloration rouge foncé du foie, reins présentant une surface ponctuée, hypertrophie des surrénales (♂); diarrhée, tuméfaction de la région périportale, ↑ consommation d'eau durant la gestation (♀).</p> <p>≥ 500 mg/kg p.c./jour : diarrhée, tuméfaction de la région périportale, hypertrophie des reins (♂); ↑ consommation d'eau avant l'accouplement (♀).</p> <p>1 000 mg/kg p.c./jour : larmolement, atrophie du thymus (♂); 2 cas de mortalité, ↓ p.c., ↑ CA durant la gestation, hypoactivité, émaciation (♀).</p>

Type d'étude/ animal/n° ARLA	Résultats de l'étude
	<p>Développement DSENO = 1 000 mg/kg p.c./jour</p> <p>Aucun effet sur le poids, le sexe ou le développement des fœtus n'a été noté.</p> <p>Reproduction DSENO = 500 mg/kg p.c./jour</p> <p>1 000 mg/kg p.c./jour : ↓ nombre de corps jaunes chez les rates gravides.</p> <p>Aucun signe de sensibilité n'a été noté chez les jeunes.</p>
<p>Toxicité pour le développement (gavage)</p> <p>Rat Sprague Dawley</p> <p>N° ARLA 1143907, 1159015</p> <p>Exposition du JG 7 au JG 17, examen des fœtus au JG 21 et des petits à 3 semaines (toxicité générale), à 8 semaines (test en champ ouvert, test de coordination motrice et capacité d'apprentissage) et à 11 semaines (rendement de la reproduction)</p>	<p>Mères DSENO = 100 mg/kg p.c./jour</p> <p>100 mg/kg p.c./jour : ↓ transitoire du gain de p.c.</p> <p>≥ 300 mg/kg p.c./jour : ↓ p.c., ↓ gain de p.c., ↓ CA, ↑ consommation d'eau, ↑ poids relatif du foie, ↑ poids relatif des reins.</p> <p>1 000 mg/kg p.c./jour : ↑ mortalité (tous les décès sont survenus entre l'administration de la 4^e et de la 9^e dose), excréments mous, érythème, tuméfaction de la région périportale, perte de p.c. au cours des premiers jours du régime de dosage, ↑ poids des surrénales, ↓ poids du thymus, ↓ poids absolu de la rate, ↓ poids absolu du cœur, ↑ poids absolu des reins, hypertrophie des surrénales (JG 21), involution thymique (JG 21), ↑ résorptions précoces (responsable de la résorption de la portée entière chez 2 mères).</p> <p>Les mères qui sont mortes présentaient les signes et symptômes suivants : hypoactivité, émaciation, dépôts sanglants autour du nez, blancheur du pavillon de l'oreille et des extrémités, hypothermie, congestion des reins et du foie, atrophie de la rate, hypertrophie des surrénales, involution thymique, hémorragie ou ulcération de l'estomac.</p> <p>Développement/petits DSENO = 100 mg/kg p.c./jour</p> <p>≥ 300 mg/kg p.c./jour : ↑ fréquence de l'ouverture du foramen transverse de la 7^e vertèbre cervicale, ↑ fréquence totale des variations squelettiques chez les petits âgés de 3 semaines.</p> <p>1 000 mg/kg p.c./jour : ↑ fréquence totale des variations squelettiques fœtales, ↑ fréquence de la dilatation du bassin du rein chez les petits âgés de 3 à 8 semaines, ↑ poids relatif des reins chez les ♀ âgées de 8 semaines.</p> <p>Aucun effet n'a été observé sur la fonction sensorielle, le comportement, la coordination motrice et la capacité d'apprentissage des petits.</p> <p>Reproduction DSENO = 1 000 mg/kg p.c./jour Aucun effet sur le rendement de la reproduction des petits n'a été noté.</p> <p>Aucun signe de sensibilité n'a été noté chez les jeunes. Non tératogène.</p>
<p>Toxicité pour la reproduction/le développement (gavage)</p>	<p>Mères DSENO = 100 mg/kg p.c./jour</p> <p>≥ 300 mg/kg p.c./jour : diarrhée, salivation, ↓ p.c. (JG 20-22), ↓ CA (JG 19-22, JL 21),</p>

Type d'étude/ animal/n° ARLA	Résultats de l'étude
<p>Rat Sprague Dawley</p> <p>N° ARLA 2704580</p> <p>Exposition du JG 17 au JL 20, examen des petits au JPN 4 (anomalies squelettiques), à 3 semaines (toxicité générale), à 8 semaines (test en champ ouvert, test de coordination motrice et capacité d'apprentissage) et à 11 semaines (rendement de la reproduction)</p>	<p>↑ poids du foie.</p> <p>500 mg/kg p.c./jour : mortalité (2 mères après 5 doses), érythème et tuméfaction de la région périportale, hypoactivité, larmolement, pelage rêche, hypothermie, atrophie du thymus, congestion du foie, atrophie de la rate et des surrénales, ulcères d'estomac.</p> <p>Petits DSENO = 100 mg/kg p.c./jour</p> <p>≥ 300 mg/kg p.c./jour : ↓ poids des petits (JPN 0-56), ↑ fréquence de la dilatation du bassinot du rein, ↓ équivoque de l'indice de viabilité au JPN 21.</p> <p>500 mg/kg p.c./jour : ↓ indice de viabilité aux JPN 4 et 21 (F1), léger retard de l'ouverture vaginale (F1).</p> <p>Aucun effet n'a été observé sur la fonction sensorielle, le comportement, la coordination motrice et la capacité d'apprentissage chez les petits.</p> <p>Reproduction DSENO = 100 mg/kg p.c./jour</p> <p>300 mg/kg p.c./jour : ↓ poids des petits à la naissance (F1).</p> <p>500 mg/kg p.c./jour : ↓ nombre moyen d'implantations (F1), ↑ pertes préimplantatoires (F1), ↓ indice des naissances vivantes (F1), ↓ taille des portées (F1).</p> <p>Aucun signe de sensibilité n'a été noté chez les jeunes.</p>
<p>Toxicité, 14 jours (gavage)</p> <p>Lapins JW-NIBS (non gravides)</p> <p>N° ARLA 2704576</p>	<p>Étude de détermination des doses – étude complémentaire</p> <p>1 000 mg/kg p.c./jour: ↓ p.c., ↓ gain de p.c., ↓ CA.</p>
<p>Toxicité pour le développement (gavage)</p> <p>Lapins JW-NIBS</p> <p>N°s ARLA 1143906, 1159014, 1164980</p>	<p>Mères DSENO = 100 mg/kg p.c./jour</p> <p>≥ 300 mg/kg p.c./jour : ↓ gain de p.c., ↓ CA, avortements spontanés et mises bas prématurées survenant tardivement en cours de gestation. Chez les mères qui ont avorté, qui ont mis bas prématurément ou qui sont mortes : excréments mous, émaciation, pelage terne, ↓ activité, bradypnée, coloration anormale du contenu intestinal, dilatation de la vésicule biliaire, bile aqueuse/de couleur anormale, faible hémorragie gastro-intestinale et rétention de gaz, et décoloration des reins.</p> <p>1 000 mg/kg p.c./jour : ↓ p.c., perte de p.c. (JG 6-18), mortalité, congestion de la rate.</p> <p>Développement DSENO = 300 mg/kg p.c./jour</p> <p>1 000 mg/kg p.c./jour : ↑ fréquence de l'emplacement anormal de la veine cave postérieure.</p> <p>Aucun signe de sensibilité accrue chez les jeunes. Non tératogène. Remarque : Les portées disponibles aux fins d'examen étaient les portées 13, 12, 11 et 4 à</p>

Type d'étude/ animal/n° ARLA	Résultats de l'étude
	des doses de 0, 100, 300 et 1 000 mg/kg p.c./jour, respectivement.
Études de génotoxicité	
Test de mutation inverse sur bactéries <i>Salmonella typhimurium</i> , souches TA 98, TA 100, TA 1535, TA 1537 et TA 1538; <i>E. Coli</i> , souche WP2uvrA N° ARLA 1143910	Résultats négatifs avec ou sans activation.
Essai in vitro de mutation génique sur cellules de mammifères Cellules V79 de hamster chinois N° ARLA 1143911	Résultats négatifs avec ou sans activation.
Essai in vitro de synthèse d'ADN non programmée Cellules HeLa S3 N° ARLA 1143909	Résultats négatifs avec ou sans activation.
Essai d'aberration chromosomique in vitro Cellules d'ovaire de hamster chinois (CHO) K1 N° ARLA 1143908	Résultats négatifs avec ou sans activation.
Test du micronoyau in vivo Souris CD-1 N° ARLA 621875	Résultats négatifs à 5 000 mg/kg p.c. (huile de maïs).
Études de neurotoxicité	
Neurotoxicité aiguë (gavage) Rat Sprague Dawley N° ARLA 2704596	Étude de détermination des doses – étude complémentaire Aucun résultat lié au traitement n'a été relevé à une dose inférieure ou égale à 2 000 mg/kg p.c.
Neurotoxicité aiguë (gavage)	DSENO = 300 mg/kg p.c. (♂), 1 000 mg/kg p.c. (♀)

Type d'étude/ animal/n° ARLA	Résultats de l'étude
Rat Sprague Dawley N° ARLA 2704607	<p>≥ 1 000 mg/kg p.c. : ↓ activité motrice 8 h après l'administration de la dose (♂).</p> <p>2 000 mg/kg p.c. : apparence négligée au jour 1 après l'administration de la dose (♀).</p>
Neurotoxicité, 90 jours (régime alimentaire) Rat Sprague Dawley N° ARLA 2704606	<p>Étude de détermination des doses – étude complémentaire</p> <p>≥ 7 500 ppm (691/762 mg/kg p.c./jour) : ↓ p.c., ↓ gain de p.c., ↓ CA (♂).</p> <p>15 000 ppm (1 359/1 468 mg/kg p.c./jour) : ↓ p.c., ↓ gain de p.c. (♀).</p>
Neurotoxicité, 90 jours (régime alimentaire) Rat Sprague Dawley N° ARLA 2704608	<p>DSENO = 5 000 ppm (359/407 mg/kg p.c./jour)</p> <p>15 000 ppm (1 111/1 212 mg/kg p.c./jour) : ↓ p.c., ↓ gain de p.c., ↓ CA.</p> <p>Aucun signe de neurotoxicité n'a été noté.</p>
Études spéciales (données non exigées)	
Immunotoxicité, 28 jours (régime alimentaire) Souris CD-1 N° ARLA 2704592	<p>Étude de détermination des doses</p> <p>≥ 4 000 ppm (avec ou sans érythrocytes de mouton) : légère perte de p.c. ou ↓ gain de p.c. au cours des premiers 4 jours suivant l'administration de la dose, ↓ CA au cours de la première semaine du régime de dosage, ↑ poids du foie.</p> <p>7 000 ppm (avec ou sans érythrocytes de mouton) : posture voûtée, yeux ternes, horripilation, perte de p.c., ↓ CA, ↑ phospholipides, ↑ cholestérol, ↑ créatinine plasmatique, ↑ AUS, ↑ poids des reins, hypertrophie des reins, pâleur, dilatation du bassinet du rein, épaissement de la capsule rénale, apparence granuleuse de la surface des reins, kystes rénaux, dilatation des uretères.</p> <p>7 000 ppm (avec érythrocytes de mouton) : ↓ poids du thymus.</p>
Immunotoxicité, 28 jours (régime alimentaire) Souris CD-1 N° ARLA 2704593	<p>DSENO = 5 000 ppm (1 139 mg/kg p.c./jour)</p> <p>≥ 1 000 ppm (228 mg/kg p.c./jour) : ↑ poids relatif du foie.</p> <p>≥ 2 000 ppm (449 mg/kg p.c./jour) : ↑ poids absolu du foie.</p> <p>5 000 ppm (1 139 mg/kg p.c./jour) : ↓ gain de p.c.</p>
Essai utérotrrophique (gavage pendant 3 jours) Jeunes rates Sprague Dawley N° ARLA 2704584	<p>≥ 500 mg/kg p.c./jour : poids relatif du foie.</p> <p>1 000 mg/kg p.c./jour : ↓ p.c., ↓ gain de p.c., ↑ poids absolu du foie, ↑ poids relatif des reins.</p> <p>Aucun effet lié au traitement n'a été noté en ce qui concerne le poids de l'utérus; les témoins positifs ont présenté les résultats attendus.</p>
Essai de Hershberger (gavage pendant 10 jours) Rats Sprague Dawley ♂ N° ARLA 2704597	<p>1 000 mg/kg p.c./jour : cas sporadiques de coloration de la région anale et de selles molles, ↓ gain de p.c. dans l'essai d'anti-androgénicité seulement, ↑ poids du foie, ↑ poids des reins.</p> <p>Aucun effet lié au traitement n'a été noté sur le poids des organes sexuels accessoires; les témoins positifs ont présenté les résultats attendus.</p> <p>Résultats négatifs pour l'androgénicité et l'anti-androgénicité.</p>

Type d'étude/ animal/n° ARLA	Résultats de l'étude
<p>Essai sur le développement pubertaire et la fonction thyroïdienne chez les ♂</p> <p>Jeunes rats/rats péripubertaires Sprague Dawley ♂</p> <p>N° ARLA 2704605</p>	<p>≥ 500 mg/kg p.c./jour : matières claires autour de la bouche après l'administration de la dose, ↑ poids du foie, ↓ poids du lobe ventral de la prostate, poids du lobe dorsolatéral de la prostate, ↑ azote uréique sérique, ↓ testostérone, hypertrophie hépatocellulaire, ↑ gravité des figures mitotiques dans les cellules hépatiques, dilatation et dégénérescence des tubules rénaux, ↓ fréquence de l'infiltration de cellules mononucléées dans les reins, ↓ légère diminution de la substance colloïde thyroïdienne, légère ↑ de l'épaisseur des cellules folliculaires thyroïdiennes.</p> <p>1 000 mg/kg p.c./jour : ↓ p.c., ↓ gain de p.c., retard de la séparation complète du prépuce, deux ♂ présentant des organes sexuels de petite taille à la nécropsie, ↑ poids des reins, ↓ poids des vésicules séminales, ↓ poids du LABC, ↓ poids des épидидymes, ↓ poids des testicules, ↓ fréquence des tubules rénaux basophiles, minéralisation rénale.</p> <p>Aucun effet n'a été noté sur les concentrations sériques de T4 et de TSH.</p>
<p>Essai sur le développement pubertaire et la fonction thyroïdienne chez les ♀ (gavage pendant 20 jours)</p> <p>Jeunes rates/rates péripubertaires Sprague Dawley</p> <p>N° ARLA 2704602</p>	<p>≥ 500 mg/kg p.c./jour : un cas de mortalité, ↑ poids du foie, ↑ poids des reins, hypertrophie hépatocellulaire et figures mitotiques, dégénérescence et/ou dilatation des tubules rénaux, ↓ fréquence de l'infiltration de cellules mononucléées dans les reins.</p> <p>1 000 mg/kg p.c./jour : ↓ p.c., ↓ gain de p.c., retard de l'ouverture vaginale partielle, ↓ nombre de ♀ présentant un cycle régulier, ↑ AUS, légère ↑ TSH, ↓ poids des ovaires, ↓ fréquence des tubules rénaux basophiles.</p> <p>Aucun effet n'a été observé sur l'ouverture vaginale complète, le jour de survenue du premier cycle œstral, la durée du cycle œstral, le nombre d'animaux qui avaient eu un cycle œstral, la présence de pathologies des ovaires, de l'utérus ou de la thyroïde, le poids de la thyroïde ou les concentrations sériques de T4.</p>
<p>Étude mécanistique de la testostérone et de la glande thyroïde (gavage pendant 30 jours)</p> <p>Jeunes rats/rats péripubertaires Sprague Dawley ♂</p> <p>N° ARLA 2704604</p>	<p>≥ 500 mg/kg p.c./jour : ↓ p.c., ↓ gain de p.c., retard de la séparation complète du prépuce, ↑ cholestérol, ↓ triglycérides, ↑ azote uréique sérique, ↑ enzymes hépatiques CYP2b, CYP4A, UGT et CYP3A, ↓ testostérone, ↑ poids relatif du foie, ↑ poids relatif des reins, ↓ poids absolu du LABC, hypertrophie hépatocellulaire, prolifération du réticulum endoplasmique lisse, ↑ gravité des foyers de tubules rénaux basophiles, dégénérescence, nécrose et dilatation des tubules rénaux, minéralisation rénale, ↓ de la substance colloïde thyroïdienne, ↑ épaisseur des cellules folliculaires thyroïdiennes.</p> <p>1 000 mg/kg p.c./jour : un cas de mortalité (hypertrophie des surrénales et des testicules et thymus de petite taille à la nécropsie), ↓ T4, ↓ poids relatif du LABC, ↓ poids absolu des épидидymes, léger œdème papillaire rénal.</p> <p>Aucun effet sur l'activité de la 17β-hydroxystéroïde déshydrogénase dans les testicules.</p> <p>Les témoins positifs ont présenté une induction des enzymes microsomaux hépatiques (CYP2B, CYP4A, UGT, CYP3A avec le phénobarbital, CYP4A avec le DEHP), ↑ poids du foie, hypertrophie hépatocellulaire, ↓ de la substance colloïde thyroïdienne, ↑ épaisseur des cellules folliculaires thyroïdiennes; le phénobarbital a également entraîné une ↓ de la T3, une ↑ de la TSH et une légère ↓ de la testostérone. Les témoins positifs n'ont pas présenté d'activité anti-androgénique à la dose d'essai.</p>
<p>Essai in vitro sur l'inhibition de l'aromatase</p> <p>Aromatase microsomale</p>	<p>Aucune inhibition de l'activité de l'aromatase n'a été notée.</p>

Type d'étude/ animal/n° ARLA	Résultats de l'étude
recombinante humaine (CYP19) N° ARLA 2704598	
Essai in vitro de liaison aux récepteurs des androgènes Cytosol du lobe ventral de la prostate chez le rat Sprague Dawley N° ARLA 2704599	Aucun effet sur la liaison précise du ligand dans l'expérience sur la liaison compétitive; le pyriproxifène est donc considéré comme ne se liant pas aux récepteurs des androgènes.
Essai de stéroïdogénèse in vitro Cellules de carcinome surrénalien humain (H295R) N° ARLA 2704600	Réaction de précipitation à 100 µM et de cytotoxicité à 30 µM. Aucun effet sur la production de testostérone jusqu'à 10 µM. ↑ production d'œstradiol (par un facteur de 1,7 à 1,8) à 10 µM.
Essai in vitro de liaison aux récepteurs des œstrogènes Cytosol utérin de rate Sprague Dawley N° ARLA 2704601	Aucun effet sur la liaison précise du ligand dans l'expérience sur la liaison compétitive; le pyriproxifène est donc considéré comme ne se liant pas aux récepteurs des œstrogènes.
Essai de type ToxCast Essais acellulaires à haut débit N° ARLA 2704603	Inhibition de la liaison par radioligands inférieure à 50 % à toutes les concentrations (0,02 à 50 µM) en ce qui concerne les récepteurs des œstrogènes chez les bovins et les humains, les récepteurs de la progestérone chez les bovins et les humains, les récepteurs des androgènes chez les rats et les humains et les récepteurs-α des hormones thyroïdiennes chez les humains. Inhibition de l'activité de l'enzyme aromatasase humaine inférieure à 50 % à toutes les concentrations (0,009 à 20 µM).
Études de type ToxCast Essais cellulaires à haut débit N° ARLA 2704603	Le pyriproxifène est considéré comme étant inactif pour ce qui est de l'activité agoniste sur les récepteurs des androgènes chez les humains, les récepteurs-α des œstrogènes chez les humains et les récepteurs-β des hormones thyroïdiennes chez les humains. Le pyriproxifène n'a pas bloqué (ou produit d'effet antagoniste) sur l'activité des ligands établis sur ces sites récepteurs.
Essai in vitro d'activation transcriptionnelle faisant intervenir le récepteur d'œstrogènes Cellules humaines de carcinome de l'ovaire BG1 N° ARLA 2831625	CE ₁₀ de $2,9 \times 10^{-5}$ M Faible activité œstrogénique.

Type d'étude/ animal/n° ARLA	Résultats de l'étude
Activité œstrogénique in vitro Cellules tumorales hypophysaires mtT/Se chez le rat N° ARLA 2831627	CE ₁₀ de $5,5 \times 10^{-5}$ M Faible activité œstrogénique.
Réponse cytotoxique in vitro (essai d'incorporation du rouge neutre) Cellules d'ovaire de hamster chinois (CHO) K1 N° ARLA 2831624	La cytotoxicité du pyriproxyfène a augmenté au fil du temps – les valeurs de NRI ₅₀ étant de 377, 83 et 59 µM après une incubation de 24, 48 et 72 h, respectivement. L'ajout de sérum embryonnaire de veau ou d'albumine sérique de bovin a entraîné une diminution de la cytotoxicité, ce qui semble indiquer une liaison aux protéines. L'incubation préalable du pyriproxyfène avec la fraction S9 à une concentration de 0, 4, 10 ou 30 % pendant 24 h a également entraîné une diminution de la cytotoxicité, ce qui donne à penser que les métabolites de la phase I sont moins toxiques que le pyriproxyfène.
Hépatotoxicité in vitro (essai au MTT) Cellules d'hépatome HepG2 N° ARLA 2831626	Lors de l'essai au MTT, le pyriproxyfène s'est révélé cytotoxique à toutes les concentrations (viabilité cellulaire d'environ 50 % à 1-10 ppm et < 10 % à 100 ppm) après 24 h et 48 h d'incubation. Une augmentation des lipides intracellulaires a été observée à ≥ 1 ppm (au moyen du rouge O en solution huileuse).
Études des métabolites du pyriproxyfène	
Toxicité aiguë par voie orale 4'-OH-pyr 5''-OH-pyr DPH-pyr POPA PYPAC Souris CD-1 N° ARLA 2704568	DL ₅₀ > 2 000 mg/kg p.c. (méthylcellulose) pour tous les métabolites analysés. $\geq 1\ 000$ mg/kg p.c. : 5''-OH-pyr : ↓ activité spontanée. 2 000 mg/kg p.c. : 5''-OH-pyr : mortalité de 1 ♂ sur 5, démarche ataxique. DPH-pyr : ↓ activité spontanée, démarche ataxique, position couchée. POPA : ↓ activité spontanée, démarche ataxique, position couchée, position latérale, respiration irrégulière. PYPAC : ↓ activité spontanée. Tous les signes cliniques sont disparus après 24 h.
Toxicité aiguë par voie orale 2,5-OH-py Souris CD-1 N° ARLA 2704569	DL ₅₀ = 1 150 mg/kg p.c. (♂), 1 000 mg/kg p.c. (♀) (méthylcellulose) ≥ 250 mg/kg p.c. : ↓ activité spontanée (♂). ≥ 500 mg/kg p.c. : démarche ataxique, un cas de mortalité après 4 jours (♂); ↓ activité spontanée (♀). $\geq 1\ 000$ mg/kg p.c. : position couchée, respiration irrégulière, hypothermie, mortalité après 24 h (♂); démarche ataxique, respiration irrégulière, mortalité dans un délai de 2 à 24 h (♀). $\geq 2\ 000$ mg/kg p.c. : mortalité dans un délai de 2 à 24 h (♂).

Type d'étude/ animal/n° ARLA	Résultats de l'étude
Toxicité aiguë par voie orale 2-OH-py Souris CD-1 N° ARLA 2704570	DL ₅₀ = 124 mg/kg p.c. (♂), 166 mg/kg p.c. (♀) (eau distillée) ≥ 50 mg/kg p.c. : ↓ activité spontanée. ≥ 140 mg/kg p.c. : démarche ataxique, respiration irrégulière; mortalité chez 4/5 animaux dans un délai de 48 h (♂); un cas de mortalité dans un délai de 48 h (♀). ≥ 190 mg/kg p.c. : mortalité de tous les animaux dans un délai de 24 h (♂); mortalité de 4/5 animaux dans un délai de 72 h (♀). ≥ 270 mg/kg p.c. : mortalité de tous les animaux dans un délai de 24 h (♀).
Test de mutation inverse sur bactéries 2,5-OH-py <i>Salmonella typhimurium</i> , souches TA 98, TA 100, TA 1535, TA 1537 et TA 1538; <i>E. Coli</i> , souche WP2uvrA N° ARLA 2704573	Résultats négatifs avec ou sans activation métabolique.
Test de mutation inverse sur bactéries 4'-OH-pyr 5''-OH-pyr DPH-pyr POPA PYPAC <i>Salmonella typhimurium</i> , souches TA 98, TA 100, TA 1535, TA 1537 et TA 1538; <i>E. Coli</i> , souche WP2uvrA N° ARLA 2704574	Résultats négatifs avec ou sans activation métabolique.
Test de mutation inverse sur bactéries 2-OH-py <i>Salmonella typhimurium</i> , souches TA 98, TA 100, TA 1535, TA 1537 et TA 1538; <i>E. Coli</i> , souche	Résultats négatifs avec ou sans activation métabolique.

Type d'étude/ animal/n° ARLA	Résultats de l'étude
WP2uvrA N° ARLA 2704575	

Tableau 3 Valeurs de référence aux fins de l'évaluation des risques pour la santé humaine associés au pyriproxyfène

Scénario d'exposition	Étude	Point de départ et critère d'effet	FEG ¹ ou ME cible
Exposition aiguë par le régime alimentaire	Non requise puisqu'aucun critère d'effet toxicologique préoccupant attribuable à une seule exposition n'a été recensé.		
Expositions répétées par le régime alimentaire	Étude d'oncogénicité chez la souris	DSENO = 16 mg/kg p.c./jour Baisse du taux de survie	100
	DJA = 0,2 mg/kg p.c./jour		
Exposition par voie cutanée ² et par inhalation ³ à court et à moyen terme (adultes)	Étude de toxicité pour le développement chez le lapin	DSENO = 100 mg/kg p.c./jour Augmentation des avortements spontanés et des mises bas prématurées	300
Exposition par voie cutanée ² et par inhalation ³ à court et à moyen terme (enfants)	Étude de toxicité pour le développement chez le rat	DSENO = 100 mg/kg p.c./jour Baisse du poids des petits et diminution équivoque de la viabilité des petits	100
Exposition par voie cutanée ² et par inhalation ³ à long terme	Étude d'oncogénicité chez la souris	DSENO = 16 mg/kg p.c./jour Baisse du taux de survie	100
Exposition fortuite par voie orale (à court terme)	Étude de toxicité chez le rat, 90 jours	DSENO = 24 mg/kg p.c./jour Effets sur le foie et le système hématologique	100
Évaluation du risque global à court et à moyen terme (adultes)	Étude de toxicité pour le développement chez le lapin	DSENO = 100 mg/kg p.c./jour Augmentation des avortements spontanés et des mises bas prématurées	300
Évaluation du risque global à court et à moyen terme (enfants)	Étude de toxicité pour le développement chez le rat	DSENO = 100 mg/kg p.c./jour Baisse du poids des petits et diminution équivoque de la viabilité des petits	100
Évaluation du risque global à long terme	Étude d'oncogénicité chez la souris	DSENO = 16 mg/kg p.c./jour Baisse du taux de survie	100
Cancer	Aucun signe de cancérogénicité n'a été noté chez la souris ou chez le rat. Une évaluation du risque de cancer n'est donc pas requise.		

¹ Le FEG (facteur d'évaluation global) correspond au total des facteurs d'incertitude et des facteurs prévus par la LPA pour les évaluations des risques associés à l'exposition par voie alimentaire; la ME est la ME cible pour les évaluations de l'exposition professionnelle et résidentielle.

² Comme une DSENO par voie orale a été sélectionnée, un facteur d'absorption cutanée a été utilisé pour l'extrapolation d'une voie d'exposition à l'autre.

Comme une DSENO par voie orale a été sélectionnée, 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.

Annexe III Évaluation de l'exposition par le régime alimentaire et des risques connexes

Résumé de l'exposition au pyriproxifène par le régime alimentaire et des risques connexes		
Sous-groupe de la population	Exposition chronique par le régime alimentaire ¹ (aliments seulement)	
	Exposition (mg/kg p.c./jour)	% de la DJA
Population générale	0,009679	4,8
Tous les nourrissons (< 1 an)	0,014614	7,3
Enfants de 1 à 2 ans	0,025863	12,9
Enfants de 3 à 5 ans	0,022463	11,2
Enfants de 6 à 12 ans	0,014221	7,1
Adolescents de 13 à 19 ans	0,008737	4,4
Adultes de 20 à 49 ans	0,008184	4,1
Adultes de 50 à 99 ans	0,007215	3,6
Femmes de 13 à 49 ans	0,007887	3,9
¹ La dose journalière admissible (DJA) de 0,2 mg/kg p.c./jour s'applique à la population générale et à tous les sous-groupes de la population.		

Résumé de la chimie des résidus dans les aliments

Le pyriproxyfène est actuellement homologué au Canada pour une utilisation sur les cultures en serre de tomates, de poivrons, de concombres et d'aubergines. De plus, certains produits contenant du pyriproxyfène (p. ex. NYLAR[®]) sont homologués pour une utilisation sous forme de pulvérisation d'ambiance, de traitement généralisé des surfaces, de traitement localisé, et de traitement des fissures et des crevasses, à condition que les aliments exposés soient recouverts ou retirés de la zone traitée avant l'application du produit.

La première évaluation approfondie des risques associés à l'exposition au pyriproxyfène par le régime alimentaire a été effectuée à l'appui du projet de décision d'homologation PRDD2006-04, *Pyriproxyfène*, publié le 12 septembre 2006 aux fins d'utilisation sur les cultures en serre de tomates, de concombres et de poivrons. Cette évaluation a été mise à jour en 2011 pour appuyer l'extension du profil d'emploi aux aubergines de serre. D'autres mises à jour ont été apportées en 2013 et en 2015 pour appuyer l'établissement de LMR applicables à diverses denrées alimentaires importées.

La base de données sur la chimie des résidus du pyriproxyfène est complète et à jour pour les utilisations homologuées. La définition du résidu pour les denrées d'origine végétale et animale a déjà été établie comme étant le pyriproxyfène proprement dit aux fins de l'évaluation des risques et de l'application de la loi. L'ARLA ne propose aucun changement par suite de la présente réévaluation. Cette définition est conforme aux définitions de résidu actuellement établies par l'Environmental Protection Agency (EPA) des États-Unis, l'Autorité européenne de sécurité des aliments (EFSA) et la Réunion conjointe FAO/OMS sur les résidus de pesticides (JMPR)/le Comité Codex sur les résidus de pesticides (Codex). Il convient de souligner qu'en plus du composé d'origine pyriproxyfène, l'EPA a inclus les formes libres et sulfatées du métabolite 4-OH-pyr dans sa définition du résidu pour les denrées d'origine animale. Cependant, l'EPA a conclu qu'aucun résidu détectable dans les denrées d'origine animale n'est à prévoir et, par conséquent, a jugé inutile d'établir des seuils de tolérance dans les denrées d'origine animale. À l'heure actuelle, il n'existe aucune homologation du pyriproxyfène au Canada pour une utilisation sur les principales catégories de produits d'alimentation du bétail.

Aux fins de l'application des LMR, il est possible d'utiliser la chromatographie en phase gazeuse avec détecteur azote-phosphore. La limite de détection et la limite de quantification sont de 0,01 et de 0,02 ppm, respectivement. De plus, le pyriproxyfène est inclus dans les méthodes d'analyse de plusieurs résidus employées par l'Agence canadienne d'inspection des aliments (ACIA) et le Pesticide Data Program du United States Department of Agriculture (USDA).

Annexe IV Évaluation de l'exposition professionnelle des préposés au mélange, au chargement et à l'application et des risques après l'application

Tableau 1 Évaluation de l'exposition professionnelle des préposés au mélange, au chargement et à l'application et des risques connexes

Scénario ^a	Équipement d'application	Dose d'application ^b	VTMJ ^c	Exposition ^d (mg/kg p.c./jour)			ME		
				Cutanée	Inhalation	Combinée	Cutanée ^e	Inhalation ^f	Combinée
Préposé au mélange, au chargement et à l'application : une seule couche de vêtements, gants résistant aux produits chimiques									
Structures intérieures (traitement des fissures et des crevasses, traitement localisé, traitement généralisé) (ME cible = 300)	PMCMa	0,16 g p.a./L	40 L	$6,9 \times 10^{-3}$	$2,6 \times 10^{-5}$	$6,9 \times 10^{-3}$	14 600	3 810 000	14 500
Cultures en serre de plantes ornementales, de tomates, de concombres, de poivrons et d'aubergines (ME cible = 100)	PMCMa	0,0464 g p.a./L ^g	3 800 L	$1,2 \times 10^{-2}$	$3,3 \times 10^{-4}$	$1,3 \times 10^{-2}$	8 100	300 500	7 900
	PMCMa		150 L	$8,2 \times 10^{-5}$	$3,9 \times 10^{-6}$	$8,6 \times 10^{-5}$	1 218 400	25 429 800	1 162 700
	Pulvérisateur à dos			$4,7 \times 10^{-4}$	$1,3 \times 10^{-5}$	$5,4 \times 10^{-6}$	211 100	18 509 300	208 700

VTMJ = Volume traité ou manipulé par jour; ME = marge d'exposition; une seule couche de vêtements = vêtement à manches longues, pantalon; PMCMa = pulvérisateur à main à compression mécanique; PMCMa = pulvérisateur à main à compression manuelle

^a Méthode d'application ou scénario dans lequel l'équipement d'application peut être utilisé.

^b Les doses maximales ont été appliquées pour chaque scénario ou équipement d'application.

^c Volume traité ou manipulé chaque jour.

^d Exposition = Exposition unitaire (µg/kg p.a.) × VTMJ × dose d'application × absorption cutanée (100 %) / poids corporel (80 kg). Les valeurs de l'exposition unitaires sont générées à partir des données de la Pesticide Handlers Exposure Database (PHED) ou de l'étude de Krolski, 2014.

^e Les ME par voie cutanée pour les scénarios d'exposition à court et à moyen terme sont fondées sur une DSENO de 100 mg/kg p.c./jour (la ME cible est de 300) tirée d'une étude de toxicité pour le développement par voie orale chez le lapin.

^f Les ME par inhalation pour les scénarios d'exposition à court et à moyen terme sont fondées sur une DSENO de 100 mg/kg p.c./jour (la ME cible est de 300) tirée d'une étude de toxicité pour le développement par voie orale chez le lapin.

^g La dose d'application sur les plantes ornementales cultivées en serre est de 29,7 g p.a./ha, mais seule la dose d'application la plus élevée pour toutes les cultures de serre (92,8 g p.a./ha) figure dans la présente évaluation des risques.

Tableau 2 Évaluation de l'exposition professionnelle après l'application et des risques connexes

Utilisation(s)	Dose ^a (g/ha)	NAPS	Intervalle (jours)	Activité ^b	CT (cm ² /h)	Valeurs de RFFA ^c			Jour 0 – Estimation de l'exposition cutanée ^f		DS (jours)
						maximale	dissip.	RFFA ₀ ^f	Exposition ^d (µg/kg p.c./jour)	ME ^e	
Fleurs coupées	29,7	4	14	Taille, éboutonnage, récolte manuelle	4 000	25 %	2,3 %	0,19	77,8	200	0,5
Plantes ornementales de serre (fleurs non coupées)				230	4,47				3 580		
Tomates, poivrons, concombres et aubergines de serre	92,8			Toutes les activités	1 400		0 %	0,93	130	120	

NAPS = nombre d'applications par saison; CT = coefficient de transfert; RFFA = résidus foliaires à faible adhérence; maximale = valeur maximale des RFFA correspondant à un pourcentage de la dose d'application; Dissip. = pourcentage de dissipation par jour; RFFA₀ = RFFA au jour 0 (ug/cm²); ME = marge d'exposition, DS = délai de sécurité

^a Les doses maximales ont été appliquées.

^b Le tableau présente l'activité ayant le CT le plus élevé pour chaque culture.

^c On a employé une valeur maximale par défaut de RFFA correspondant à 25 % de la dose d'application ainsi qu'un taux de dissipation de 2,3 %/jour pour les scénarios relatifs aux plantes ornementales de serre, et un taux de dissipation de 0 %/jour pour les scénarios relatifs aux légumes de serre.

^d Exposition cutanée au jour 0 après l'application = $CT \times RFFA \times 8 \text{ heures/jour} \times \text{absorption cutanée (100 \%)} / \text{poids corporel (80 kg)}$.

^e Les ME par voie cutanée à long terme sont fondées sur une DSENO de 16 mg/kg p.c./jour (la ME cible est de 100) d'après une étude d'oncogénicité par voie orale chez la souris.

^f Calculé au jour 0 après la dernière application.

Annexe V Évaluation des risques pour les utilisateurs en milieu résidentiel et des risques après l'application

Tableau 1 Évaluation de l'exposition des utilisateurs en milieu résidentiel et des risques connexes

Scénario ^a	Dose d'application ^b	STJ/quantité de produit manipulée par jour ^c	Dose absorbée (mg/kg p.c./jour) ^d		ME (cible = 300)		
			Cutanée	Inhalation	Cutanée ^e	Inhalation ^f	Combinée
Traitement localisé, traitement des fissures et des crevasses (contenant sous pression)	0,000075 kg p.a./contenant	0,5 contenant	0,0003824	0,0000031	260 000	32 000 000	260 000
Traitement localisé, traitement des fissures et des crevasses (bouteille munie d'un pulvérisateur à gâchette)	0,000088 kg p.a./contenant	0,5 bouteille	0,0001032	7,15 x 10 ⁻⁸	1 100 000	1 500 000 000	1 100 000
Traitement généralisé (bouteille munie d'un pulvérisateur à gâchette)		1 bouteille	0,0002063	1,43 x 10 ⁻⁵	530 000	760 000 000	530 000
Traitement des animaux de compagnie (shampooing)	0,0001995 kg p.a./animal de compagnie	Traitement de 2 animaux de compagnie	0,0219911	0,0000032	4 500	31 000 000	4 500
Traitement des animaux de compagnie (application localisée) ^g	0,0000976 kg p.a./animal de compagnie		0,0006455	s. o.	150 000	s. o.	s. o.

STJ = superficie traitée par jour; ME = marge d'exposition; s. o. = sans objet

^a Méthode d'application ou scénario dans lequel l'équipement d'application peut être utilisé.

^b Les doses maximales ont été appliquées pour chaque scénario ou équipement d'application.

^c Volume traité ou manipulé chaque jour.

^d Dose absorbée = Exposition unitaire (µg/kg p.a.) × volume traité ou manipulé par jour × dose d'application × absorption cutanée (100 %) / poids corporel (80 kg). Les valeurs de l'exposition unitaires sont générées à partir des données de l'EPA, 2012.

^e Les ME par voie cutanée pour les scénarios d'exposition à court et à moyen terme sont fondées sur une DSENO de 100 mg/kg p.c./jour (la ME cible est de 300) tirée d'une étude de toxicité pour le développement par voie orale chez le lapin.

^f Les ME par inhalation pour les scénarios d'exposition à court et à moyen terme sont fondées sur une DSENO de 100 mg/kg p.c./jour (la ME cible est de 300) tirée d'une étude de toxicité pour le développement par voie orale chez le lapin.

^g Durant l'étude, l'utilisateur portait des gants pour déterminer l'exposition dans le cadre de ce scénario. L'exposition par inhalation est jugée négligeable dans le cas d'une application localisée (EPA, 2012).

Tableau 2 Évaluation de l'exposition par voie cutanée en milieu résidentiel après l'application et des risques connexes

Scénario d'exposition		Stade de vie	RT ^a (µg/cm ²)	CT ^b (cm ² /h)	DE ^c (h/jour)	Dose par voie cutanée ^d (mg/kg p.c./jour)	ME ^e	
Application par un spécialiste de la lutte antiparasitaire								
Milieux intérieurs	Traitement généralisé	Surface souple	Adultes	0,0288	6 800	8	0,01958	5 100
			Enfants de 1 à < 2 ans		1 800	4	0,01885	5 300
		Surface dure	Adultes	0,0384	6 800	2	0,00653	15 000
			Enfants de 1 à < 2 ans		1 800	2	0,01257	8 000
	Traitement de périmètre/localisé	Surface souple	Adultes	0,0144	6 800	8	0,00979	10 000
			Enfants de 1 à < 2 ans		1 800	4	0,00943	11 000
		Surface dure	Adultes	0,0192	6 800	2	0,00326	31 000
			Enfants de 1 à < 2 ans		1 800	2	0,00628	16 000
	Traitement des fissures et des crevasses	Surface souple	Adultes	0,0029	6 800	8	0,00196	51 000
			Enfants de 1 à < 2 ans		1 800	4	0,00189	53 000
		Surface dure	Adultes	0,0038	6 800	2	0,00065	150 000
			Enfants de 1 à < 2 ans		1 800	2	0,00126	80 000
Application par un utilisateur en milieu résidentiel								
Milieux intérieurs	Traitement généralisé ^f (pulvérisateur à gâchette)	Surface souple	Adultes	0,0372	6 800	8	0,02530	4 000
			Enfants de 1 à < 2 ans		1 800	4	0,02435	4 100
		Surface dure	Adultes	0,0496	6 800	2	0,00843	12 000
			Enfants de 1 à < 2 ans		1 800	2	0,01623	6 200
	Traitement de périmètre/localisé (produit sous pression)	Surface souple	Adultes	0,750	1 800	8	0,01338	7 500
			Enfants de 1 à < 2 ans		6 800	4	0,01288	7 800
		Surface dure	Adultes	1,000	1 800	2	0,00446	22 000
			Enfants de 1 à < 2 ans		6 800	2	0,00859	12 000
Traitement des animaux de compagnie	Shampooing (chien)	Chien de petite taille	Adultes	0,0013	5 200	0,77	0,07	1 500
			Enfants de 1 à < 2 ans		1 400	1	0,17	590
		Chien de taille moyenne	Adultes	0,0006	5 200	0,77	0,03	3 500
			Enfants de 1 à < 2 ans		1 400	1	0,07	1 400
		Chien de grande taille	Adultes	0,0004	5 200	0,77	0,02	5 500
			Enfants de 1 à < 2 ans		1 400	1	0,05	2 200
	Traitement localisé (chien)	Chien de petite taille	Adultes	0,0007	5 200	0,77	0,03257	3 100
			Enfants de 1 à < 2 ans		1 400	1	0,08281	1 200
		Chien de taille moyenne	Adultes	0,0003	5 200	0,77	0,01396	7 200
			Enfants de 1 à < 2 ans		1 400	1	0,03549	2 800
		Chien de grande taille	Adultes	0,0002	5 200	0,77	0,00888	11 000
			Enfants de 1 à < 2 ans		1 400	1	0,02259	4 400
Traitement localisé (chat)	Chat de petite taille	Adultes	0,0005	5 200	0,77	0,02289	4 400	
		Enfants de 1 à < 2 ans		1 400	1	0,05821	1 700	
	Chat de taille moyenne	Adultes	0,0003	5 200	0,77	0,01373	7 300	
		Enfants de		1 400	1	0,03492	2 900	

Scénario d'exposition		Stade de vie	RT ^a (µg/cm ²)	CT ^b (cm ² /h)	DE ^c (h/jour)	Dose par voie cutanée ^d (mg/kg p.c./jour)	ME ^e
	Chat de grande taille	1 à < 2 ans	0,0002	5 200	0,77	0,00858	12 000
		Adultes					
		Enfants de 1 à < 2 ans					

RT = résidus transférables; CT = coefficient de transfert; DE = durée d'exposition; ME = marge d'exposition

^a La valeur des résidus transférables est calculée d'après la dose d'application et le scénario d'exposition en fonction de la fraction transférée, soit 2 % pour les animaux de compagnie, 6 % pour les surfaces souples et 8 % pour les surfaces dures (EPA, 2012). Les doses maximales ont été appliquées.

^b Les coefficients de transfert utilisés sont les valeurs par défaut tirées du document Residential SOPs (EPA, 2012).

^c Les durées d'exposition utilisées sont les valeurs par défaut tirées du document Residential SOPs (EPA, 2012).

^d Dose par voie cutanée = RT × CT × DE/poids corporel (kg). Pour le poids corporel, les valeurs de 80 et de 11 kg ont été utilisées pour les adultes et les enfants (1 à < 2 ans), respectivement, comme il est indiqué dans le document Residential SOPs (EPA, 2012). Il a été supposé que l'absorption cutanée était de 100 %.

^e ME = DSENO/exposition, d'après une DSENO de 100 mg/kg p.c./jour tirée d'une étude de toxicité pour le développement par voie orale chez le lapin et une ME cible de 300 pour les adultes, et d'après une DSENO de 100 mg/kg p.c./jour tirée d'une étude de toxicité pour le développement par voie orale chez le rat et une ME cible de 100 pour les enfants; valeurs applicables aux scénarios d'exposition à court et à moyen terme.

^f Comme un traitement généralisé devrait se traduire par une exposition plus élevée comparativement à un traitement de périmètre/localisé, seul le produit de traitement généralisé muni d'un pulvérisateur à gâchette est présenté.

Tableau 3 Évaluation de l'exposition fortuite des enfants (1 à < 2 ans) par voie orale après une application en milieu résidentiel et des risques connexes

Scénarios d'exposition		Résidus sur les mains (mg/heure) ou sur les objets (µg/cm ²) ^a	DE ^b (h/jour)	Dose par voie orale ^c (mg/kg p.c./jour)	ME ^d fortuite par voie orale	
Application par un spécialiste de la lutte antiparasitaire						
Milieux intérieurs	Traitement généralisé, main-bouche	Surface souple	0,0039	4	0,00018	140 000
		Surface dure	0,0052	2	0,00012	200 000
	Traitement de périmètre/localisé, main-bouche	Surface souple	0,0019	4	0,00009	270 000
		Surface dure	0,0026	2	0,00006	410 000
	Traitement des fissures et des crevasses, main-bouche	Surface souple	0,0004	4	0,00002	1 400 000
		Surface dure	0,0005	2	0,00001	2 000 000
	Traitement généralisé, objet-bouche	Surface souple	0,0288	4	0,00038	64 000
		Surface dure	0,0384	2	0,00025	96 000
	Traitement de périmètre/localisé, objet-bouche	Surface souple	0,0144	4	0,00019	130 000
		Surface dure	0,0192	2	0,00013	190 000
	Traitement des fissures et des crevasses, objet-bouche	Surface souple	0,0029	4	0,00004	640 000
		Surface dure	0,0038	2	0,00003	960 000
	Application par un utilisateur en milieu résidentiel					
	Milieux intérieurs	Traitement généralisé, main-bouche (pulvérisateur à gâchette)	Surface souple	0,0050	4	0,00023
Surface dure			0,0067	2	0,00015	160 000
Traitement de périmètre/localisé, main-bouche (produit sous pression)		Surface souple	0,1013	4	0,00012	200 000
		Surface dure	0,1350	2	0,00008	300 000

Scénarios d'exposition			Résidus sur les mains (mg/heure) ou sur les objets ($\mu\text{g}/\text{cm}^2$) ^a	DE ^b (h/jour)	Dose par voie orale ^c (mg/kg p.c./jour)	ME ^d fortuite par voie orale
	Traitement généralisé, objet-bouche (pulvérisateur à gâchette)	Surface souple	0,0372	4	0,00049	49 000
		Surface dure	0,0496	2	0,00032	74 000
	Traitement de périmètre/localisé, objet-bouche (produit sous pression)	Surface souple	0,7500	4	0,00026	93 000
		Surface dure	1,0000	2	0,00017	140 000
Traitement des animaux de compagnie	Shampooing (chien), main-bouche	Chien de petite taille	0,0372	1	0,00042	57 000
		Chien de taille moyenne	0,0160	1	0,00018	130 000
		Chien de grande taille	0,0102	1	0,00012	210 000
	Traitement localisé (chien), main-bouche	Chien de petite taille	0,0182	1	0,00021	120 000
		Chien de taille moyenne	0,0078	1	0,00009	270 000
		Chien de grande taille	0,0050	1	0,00006	420 000
	Traitement localisé (chat), main-bouche	Chat de petite taille	0,0128	1	0,00015	160 000
		Chat de taille moyenne	0,0077	1	0,00009	270 000
		Chat de grande taille	0,0048	1	0,00005	440 000

DE = durée d'exposition; ME = marge d'exposition

^a D'après l'exposition par voie cutanée après une application à l'intérieur, sans tenir compte du poids corporel \times fraction du p.a. sur les mains par rapport au corps (0,15)/(4 h \times 4 intervalles/h).

^b Durée d'exposition selon les valeurs par défaut provenant de l'EPA (2012).

^c Dose par voie orale = [résidus sur les mains (mg/cm^2) \times (fraction de la main portée à la bouche/événement (0,13) \times surface de contact d'une main (150 cm^2)) \times (durée de l'exposition (h) \times intervalle de réapprovisionnement (4/h)) \times (1 - (1 - facteur d'extraction par la salive (0,48))^{nombre d'événements par heure (20)/intervalles de réapprovisionnement (4/h)})] / poids corporel (11 kg) ou dose par voie orale = résidus sur l'objet ($\mu\text{g}/\text{cm}^2$) \times facteur de conversion ($\text{mg}/\mu\text{g}$) \times surface de contact de l'objet porté à la bouche (10 cm^2 /événement) \times [durée de l'exposition (h) \times nombre de réapprovisionnements par heure (4)] \times [1-(1-facteur d'extraction par la salive (0,48))^{Fréquence de contact de l'objet avec la bouche par heure (14)/nombre de réapprovisionnements par heure (4)}]/poids corporel (11 kg)

^d ME = DSENO/exposition, d'après une DSENO de 24 mg/kg p.c./jour tirée d'une étude de toxicité par voie orale d'une durée de 90 jours menée chez le rat et une ME cible de 100 pour les enfants; valeurs applicables aux scénarios d'exposition à court terme.

Annexe VI Évaluation du risque global

Tableau 1 Évaluation de l'exposition globale et du risque connexe

Scénario		Stade de vie	Exposition par voie cutanée ^a (mg/kg p.c./jour)	Exposition par inhalation ^b (mg/kg p.c./jour)	Exposition fortuite par voie orale ^{c,d} (mg/kg p.c./jour)	Exposition chronique par le régime alimentaire ^e (mg/kg p.c./jour)	ME ^f globale
Milieux intérieurs (traitement généralisé, usage commercial)	Surfaces souples	Adultes	0,01958	s. o.	s. o.	0,007822	3 650
		Enfants (1 à < 2 ans)	0,01885	s. o.	0,00038	0,025864	2 220
	Surfaces dures	Adultes	0,00653	s. o.	s. o.	0,007822	6 970
		Enfants (1 à < 2 ans)	0,01257	s. o.	0,00025	0,025864	2 590
Milieux intérieurs (traitement de périmètre/localisé au moyen d'un produit sous pression, usage résidentiel)	Surfaces souples	Adultes	0,01376	$3,10 \times 10^{-6}$	s. o.	0,007822	4 630
		Enfants (1 à < 2 ans)	0,01288	s. o.	0,00026	0,025864	2 560
	Surfaces dures	Adultes	0,00484	$3,10 \times 10^{-6}$	s. o.	0,007822	7 890
		Enfants (1 à < 2 ans)	0,00859	s. o.	0,00017	0,025864	2 890
Milieux intérieurs (traitement généralisé ^g au moyen d'un pulvérisateur à gâchette, usage résidentiel)	Surfaces souples	Adultes	0,02549	$1,00 \times 10^{-7}$	s. o.	0,007822	3 000
		Enfants (1 à < 2 ans)	0,02435	s. o.	0,00049	0,025864	1 970
	Surfaces dures	Adultes	0,00862	$1,00 \times 10^{-7}$	s. o.	0,007822	6 080
		Enfants (1 à < 2 ans)	0,01623	s. o.	0,00032	0,025864	2 360
Traitement des animaux de compagnie (shampooing)	Adultes	0,08856	$3,19 \times 10^{-6}$	s. o.	0,007822	1 040	
	Enfants (1 à < 2 ans)	0,16927	s. o.	0,00042	0,025864	510	
Traitement des animaux de compagnie (traitement localisé)	Adultes	0,03321	s. o.	s. o.	0,007822	2 440	
	Enfants (1 à < 2 ans)	0,08281	s. o.	0,00021	0,025864	920	

s. o. = sans objet; ME = marge d'exposition

^a Exposition par voie cutanée combinée découlant de l'application (le cas échéant) et de l'exposition après l'application.

^b Exposition par inhalation découlant de l'application, le cas échéant.

^c L'exposition fortuite par voie orale comprend soit l'exposition par contact main-bouche dans le cas du traitement des animaux de compagnie soit l'exposition par contact objet-bouche dans le cas du traitement des milieux intérieurs. L'exposition fortuite par voie orale s'applique uniquement aux enfants âgés de 1 à < 2 ans.

^d Le traitement des milieux intérieurs peut entraîner à la fois une exposition par contact main-bouche et une exposition par contact objet-bouche. Comme l'exposition par contact objet-bouche est plus élevée, ce type d'exposition a été inclus dans l'évaluation de l'exposition globale.

^e L'exposition chronique par le régime alimentaire (aliments seulement) est fondée sur les renseignements fournis dans l'évaluation des risques alimentaires.

^f ME globale = DSENO globale/exposition globale (par voie cutanée + par inhalation + fortuite par voie orale + par le régime alimentaire), d'après une DSENO globale de 100 mg/kg p.c./jour tirée d'une étude de toxicité pour le développement par voie orale chez le lapin et une ME cible de 300 pour les adultes, et d'après une DSENO globale de 100 mg/kg p.c./jour tirée d'une étude de toxicité pour le développement par voie orale chez le rat et une ME cible de 100 pour les enfants (âgés de 1 à < 2 ans).

^g Comme un traitement généralisé devrait se traduire par une exposition plus élevée comparativement à un traitement de périmètre/localisé, seul le produit de traitement généralisé muni d'un pulvérisateur à gâchette est présenté.

Annexe VII Modifications à apporter à l'étiquette des produits contenant du pyriproxyfène

Les modifications à l'étiquette présentées ci-après ne comprennent pas toutes les exigences en matière d'étiquetage qui s'appliquent aux différentes préparations commerciales, comme les mises en garde et les énoncés se rapportant aux premiers soins, à l'élimination et à l'équipement de protection supplémentaire. Les renseignements qui figurent sur l'étiquette des produits actuellement homologués ne doivent pas être enlevés, à moins qu'ils ne contredisent les énoncés qui suivent.

I. Pour le principe actif de qualité technique et le concentré de fabrication :

Les énoncés suivants doivent figurer sous la rubrique « PRÉCAUTIONS ENVIRONNEMENTALES » :

« TOXIQUE pour les organismes aquatiques. »

« NE PAS rejeter les effluents contenant ce produit dans les égouts, les lacs, les cours d'eau, les étangs, les estuaires, les océans ou tout autre plan d'eau. »

II. Pour les préparations commerciales destinées à une utilisation en serre :

1) Retirer l'énoncé suivant, qui figure sous la rubrique « PRÉCAUTIONS » :

« Ce produit contient un distillat de pétrole qui est modérément ou hautement toxique pour les organismes aquatiques. Éviter toute contamination des milieux aquatiques durant l'application. Ne pas contaminer ces milieux par l'application directe, par l'élimination des déchets ou lors du nettoyage de l'équipement. »

2) Sous la rubrique « DANGERS ENVIRONNEMENTAUX », retirer l'énoncé suivant :

« Ce pesticide est toxique pour les poissons et les invertébrés aquatiques. NE PAS appliquer directement dans l'eau ou à des endroits où des eaux de surface sont présentes. »

Et le **remplacer** par le suivant :

« Ce produit contient un principe actif et des distillats de pétrole aromatiques qui sont toxiques pour les organismes aquatiques. »

3) Remplacer la rubrique « DANGERS ENVIRONNEMENTAUX » par « PRÉCAUTIONS ENVIRONNEMENTALES ».

4) Sous la rubrique « MODE D'EMPLOI : INSTRUCTIONS DE MÉLANGE » (dépliant) :

AJOUTER :

« Puisque ce produit n'est pas homologué pour la lutte antiparasitaire en milieu aquatique, NE PAS l'utiliser à cette fin. »

« NE PAS contaminer les sources d'approvisionnement en eau potable ou en eau d'irrigation ni les habitats aquatiques lors du nettoyage de l'équipement ou de l'élimination des déchets. »

III. **PRODUITS À USAGE COMMERCIAL (directives applicables à des numéros d'homologation précis)**

1) Pour l'étiquette du produit comportant des utilisations en serre (numéro d'homologation 28414) :

- Il est proposé de mettre à jour les énoncés relatifs à l'équipement de protection individuelle (EPI) et au délai de sécurité (DS).
 - Pour l'EPI, remplacer l'énoncé suivant :

« Porter une combinaison ou une chemise à manches longues et un pantalon, des bottes en caoutchouc, des lunettes à coques, des gants (en caoutchouc, en PVC, en néoprène ou en nitrile) et un chapeau pendant le mélange, le chargement, le nettoyage et l'application. »

par celui-ci :

« Porter une chemise à manches longues, un pantalon, des gants résistant aux produits chimiques (en caoutchouc, en PVC, en néoprène ou en nitrile), des chaussettes et des souliers pendant le mélange, le chargement et l'application du produit ainsi que pendant les activités de nettoyage et de réparation de l'équipement. »
 - Pour le DS, remplacer l'énoncé suivant :

« NE PAS retourner sur les lieux traités dans les 12 heures suivant le traitement. »

par celui-ci :

« **NE PAS** pénétrer ou permettre aux travailleurs de pénétrer dans les zones traitées avant la fin du délai de sécurité (DS) de 12 heures. »
- Des énoncés sont proposés pour interdire l'application au moyen d'un nébulisateur ou d'un brumisateurs à main, car aucune donnée n'est disponible pour évaluer ces utilisations.
- Ajouter l'énoncé suivant sous la rubrique Mode d'emploi : « Ne pas appliquer les eaux de procédé des cultures en serre contenant ce produit sur des cultures de plein champ (destinées à la consommation humaine ou animale). »

2) Pour l'étiquette du produit permettant de supprimer les puces dans les milieux intérieurs (numéro d'homologation 25490) :

- Il est proposé d'ajouter à l'étiquette l'énoncé suivant concernant l'EPI, conformément à l'évaluation des risques professionnels :
 - « Porter une chemise à manches longues, un pantalon, des gants résistant aux produits chimiques, des chaussettes et des souliers pendant le mélange, le chargement et l'application du produit ainsi que pendant les activités de nettoyage et de réparation de l'équipement. »
- Il est proposé de mettre à jour les énoncés concernant le retour sur les lieux traités de la façon suivante :
 - « APPLICATION GÉNÉRALISÉE : NE PAS laisser les personnes ou les animaux de compagnie pénétrer dans les zones traitées pendant les 2 heures suivant le traitement ou tant que le produit pulvérisé n'est pas sec.
 - APPLICATION LOCALE, DANS LES FISSURES ET LES CREVASSES : NE PAS laisser les personnes ou les animaux de compagnie pénétrer dans les zones traitées tant que le produit pulvérisé n'est pas sec. »
- Il est proposé d'ajouter des énoncés liés aux pratiques exemplaires pour mettre à jour les mises en garde figurant sur l'étiquette conformément au document PRO2018-04 :

Sous la rubrique « **MODE D'EMPLOI** » :

- « **NE PAS** appliquer sur les matelas, le linge de maison, les jouets ou les vêtements. »
- « **NE PAS** appliquer ce produit au-dessus de la tête ni dans les endroits confinés sans porter un équipement de protection respiratoire et oculaire approprié. »
- « **NE PAS** laisser le brouillard de pulvérisation s'égoutter ni dériver vers des surfaces non ciblées; les dépôts de résidus dans les zones non ciblées doivent être nettoyés par le préposé à l'application. »
- « **NE PAS** appliquer sous forme de pulvérisation d'ambiance. »
- « Utiliser un calibre grossier de gouttelettes et une faible pression de pulvérisation ne dépassant pas 345 kPa (50 psi). »

Sous la rubrique « **MISES EN GARDE** » :

- « **NE PAS** appliquer sur des surfaces pouvant entrer en contact avec des aliments destinés à la consommation humaine ou animale. »
- « Recouvrir ou retirer les aliments destinés à la consommation humaine ou animale. Recouvrir les surfaces, l'équipement et les accessoires servant à la transformation des aliments destinés à la consommation humaine ou animale, ou les laver à fond après le traitement. »
- « Aérer les sites après le traitement en ouvrant les portes et les fenêtres ou encore au moyen d'un système de ventilation ou d'un échangeur d'air en état de fonctionner. Utiliser des ventilateurs au besoin pour faciliter la circulation de l'air. »

« **NE PAS** appliquer ce produit si des personnes ou des animaux de compagnie sont présents. »

IV. PRODUITS À USAGE DOMESTIQUE

Les préparations commerciales destinées à une application à l'intérieur pour supprimer les puces et coformulées avec de la tétraméthrine ou de la d-phénothrine comportent des directives contradictoires en raison des modifications qui ont dû être apportées à l'étiquette à la suite de la réévaluation de la tétraméthrine ou de la d-phénothrine. Par conséquent, il est proposé de modifier l'étiquette de ces produits afin de clarifier le mode d'emploi pour certains sites d'utilisation précis tout en respectant les exigences liées à la réévaluation de la tétraméthrine et de la d-phénothrine.

Les modifications à l'étiquette comprennent ce qui suit :

- Retrait des énoncés visant à restreindre les applications dans les fissures et les crevasses et les applications le long d'un périmètre. Il est proposé de conserver les directives concernant les applications localisées pour les produits coformulés avec de la tétraméthrine.
- Il est proposé d'ajouter au mode d'emploi des énoncés, et notamment de clarifier les doses d'application, pour certaines utilisations précises figurant sur l'étiquette actuelle, soit pour la literie des animaux de compagnie, les surfaces intérieures (les moquettes, les tapis et les rideaux) et le rembourrage.
- De plus, il est proposé d'ajouter des énoncés liés aux pratiques exemplaires pour mettre à jour les mises en garde figurant sur l'étiquette conformément au document PRO2018-04 :

Sous la rubrique « **MODE D'EMPLOI** » :

« **NE PAS** appliquer sur les matelas, le linge de maison, les jouets ou les vêtements. »
« **NE PAS** appliquer ce produit au-dessus de la tête ni dans les endroits confinés sans porter un équipement de protection respiratoire et oculaire approprié. »
« **NE PAS** laisser le brouillard de pulvérisation s'égoutter ni dériver vers des surfaces non ciblées; les dépôts de résidus dans les zones non ciblées doivent être nettoyés par le préposé à l'application. »
« **NE PAS** appliquer sous forme de pulvérisation d'ambiance. »
« Utiliser un calibre grossier de gouttelettes et une faible pression de pulvérisation ne dépassant pas 345 kPa (50 psi). »

Sous la rubrique « **MISES EN GARDE** » :

« **NE PAS** appliquer sur des surfaces pouvant entrer en contact avec des aliments destinés à la consommation humaine ou animale. »
« Recouvrir ou retirer les aliments destinés à la consommation humaine ou animale. Recouvrir les surfaces, l'équipement et les accessoires servant à la transformation des aliments destinés à la consommation humaine ou animale, ou les laver à fond après le traitement. »

« Aérer les sites après le traitement en ouvrant les portes et les fenêtres ou encore au moyen d'un système de ventilation ou d'un échangeur d'air en état de fonctionner. Utiliser des ventilateurs au besoin pour faciliter la circulation de l'air. »

« **NE PAS** appliquer ce produit si des personnes ou des animaux de compagnie sont présents. »

« **NE PAS** laisser les personnes ou les animaux de compagnie pénétrer dans les zones traitées [« tant que le produit pulvérisé n'est pas sec » ou pendant le délai de sécurité qui figure actuellement sur l'étiquette]. »

- Retirer l'énoncé suivant de toutes les étiquettes de produits à usage domestique destinés à une application à l'intérieur :
« [Retraiter/Répéter l'application] au besoin. »

Conformément au document PRO2018-01, l'ARLA propose d'ajouter les mises en garde suivantes pour les produits de traitement localisé qui contiennent du pyriproxyfène et qui sont homologués pour une utilisation sur les chats et les chiens :

- Pour les produits utilisés sur les chiens :
« Surveillez votre chien après le traitement. Les effets secondaires peuvent inclure : une irritation cutanée qui se manifeste par des rougeurs ou des démangeaisons, des changements comportementaux comme de l'agitation ou de la léthargie, ou des effets gastro-intestinaux tels que des vomissements ou une perte d'appétit. Si vous observez l'un ou l'autre de ces effets secondaires, consultez votre vétérinaire ou [titulaire d'homologation au 1-800-numéro]. »
- Pour les produits utilisés sur les chats :
« Surveillez votre chat après le traitement. Les effets secondaires peuvent inclure : une irritation cutanée qui se manifeste par des démangeaisons ou une perte de poils là où le produit a été appliqué, ou encore des changements comportementaux comme de l'agitation ou de la léthargie. Si vous observez l'un ou l'autre de ces effets secondaires, consultez votre vétérinaire ou [titulaire d'homologation au 1-800-numéro]. »

Il est proposé d'apporter les améliorations suivantes à l'étiquette des produits destinés à un traitement localisé :

- Supprimer les énoncés permettant une deuxième application du produit avant la fin de la période d'efficacité. Par exemple, les produits dont l'étiquette indique qu'ils sont efficaces pendant quatre semaines ne devraient pas comporter d'énoncés tels que « Faire un autre traitement après une semaine, au besoin ».

- Ajouter des énoncés visant à contre-indiquer l'utilisation d'autres produits antipuces contenant les mêmes principes actifs que le produit destiné à un traitement localisé (par exemple : « Ce produit contient [nom du ou des principes actifs]. Ne pas traiter l'animal avec d'autres produits antiparasitaires comme des shampoings, des poudres ou des colliers qui contiennent [nom du ou des principes actifs] lorsque vous utilisez [nom du produit destiné à un traitement localisé] »).

Références

Renseignements pris en compte dans le cadre de l'évaluation des propriétés chimiques

A. Études et renseignements présentés par le titulaire

Numéro de document de l'ARLA	Référence
1854753	1987, [CBI removed] Supplemental Volume 4 Response to Ag Canada Pesticides Directorate Review Comments Product Chemistry Data - Ultraviolet-Visible Absorption Spectra Determination of Sumilarv, DACO: 2.14.12 CBI
1854760	1989, [CBI removed] Sumilarv - Product Identity and Composition, DACO: 2.11.2,2.11.3,2.11.4 CBI
1854801	1989, [CBI removed] Sumilarv - Physical and Chemical Characteristics, DACO: 2.14.1,2.14.10,2.14.11,2.14.12,2.14.13,2.14.14,2.14.2,2.14.3,2.14.4,2.14.6,2.14.7,2.14.9 CBI
1855168	1989, [CBI removed] Sumilarv - Product Identity and Composition (Revised) - Product Identity, Description of Beginning Materials and Manufacturing Process, Impurities, DACO: 2.11,2.14.1,2.14.13,2.14.2,2.14.4,2.3,2.5,2.6,2.7,2.8,2.9 CBI
2704557	2016, Batch Analysis of Pyriproxyfen Technical Grade, DACO: 2.13.3,2.13.4 CBI

Renseignements pris en compte dans l'évaluation toxicologique

B. Études et renseignements présentés par le titulaire

3.0 Santé humaine

Numéro de document de l'ARLA	Référence
621875	1991, Mouse Micronucleus Test On S-31183, DACO: 4.5.7
1143882	1991, S31183: Toxicity Study by Oral (capsule) Administration to Beagle Dogs for 52 weeks., DACO: 4.3.1,4.3.2
1143883	1998, Sumilarv-Subacute Inhalation Toxicity Study of S-31183 in Rats., DACO: 4.3.6
1143884	1991, SUMILARV: COMBINED CHRONIC TOXICITY AND ONCOGENICITY STUDY IN RATS WITH S-31183, DACO: 4.4.1,4.4.2
1143889	1987, SUMILARV-ACUTE ORAL TOXICITY OF S-31183 IN RATS, DACO: 4.2.1

1143893	1987, SUMILARV-ACUTE DERMAL TOXICITY OF S-31183 IN RATS, DACO: 4.2.2
1143894	1989, ACUTE INHALATION TOXICITY OF SUMILARV, DACO: 4.2.3
1143896	1987, SUMILARV-PRIMARY EYE AND SKIN IRRITATION TESTS WITH S-31183 IN RABBITS, DACO: 4.2.4,4.2.5
1143897	1987, SUMILARV- SKIN SENSITIZATION TEST WITH S-31183 IN GUINEA PIGS, DACO: 4.2.6
1143898	1988, SUMILARV- THREE MONTH ORAL TOXICITY STUDY OF S-31183 IN DOGS, DACO: 4.3.1,4.3.2
1143899	1989, SUMILARV- SUBCHRONIC TOXICITY STUDY WITH S-31183 IN RATS, DACO: 4.3.1
1143902	1991, SUMILARV: COMBINED CHRONIC TOXICITY AND ONCOGENICITY STUDY IN RATS WITH S-31183 (343-214), DACO: 4.4.1,4.4.2
1143903	1991, SUMILARV: COMBINED CHRONIC TOXICITY AND ONCOGENICITY STUDY IN RATS WITH S-31183, DACO: 4.4.1,4.4.2
1143904	1991, A DIETARY 2-GENERATION (1 LITTER) REPRODUCTION STUDY OF S-31183 IN THE RAT (CONT'D ON ROLL#1036), DACO: 4.5.1
1143905	1991, A DIETARY 2-GENERATION (1 LITTER) REPRODUCTION STUDY OF S-31183 IN THE RAT, DACO: 4.5.1
1143906	1989, SUMILARV-STUDY OF S-31183 BY ORAL ADMINISTRATION DURING THE PERIOD OF FETAL ORGANOGENESIS IN RABBITS (376), DACO: 4.5.2
1143907	1988, SUMILARV-STUDY OF S-31183 BY ORAL ADMINISTRATION DURING THE PERIOD OF FETAL ORGANOGENESIS IN RATS, DACO: 4.5.2
1143908	1989, SUMILARV-IN VITRO CHROMOSOMAL ABERRATION TEST OF PYRIPROXYFEN IN CHINESE HAMSTER OVARY CELLS (CHO-K1), DACO: 4.5.4
1143909	1988, SUMILARV- ASSESSMENT OF UNSCHEDULED DNA REPAIR SYNTHESIS IN MAMMALIAN CELLS AFTER EXPOSURE TO S-31183, DACO: 4.5.4
1143910	SUMILARV- REVERSE MUTATION TEST OF S-31183 IN BACTERIAL SYSTEMS (153;NNT-80-0034), DACO: 4.5.4
1143911	1990, SUMILARV- IN VITRO GENE MUTATION TEST OF S-31183 IN V79 CHINESE HAMSTER CELLS, DACO: 4.5.4
1143912	1991, SUMILARV-ONCOGENICITY STUDY IN MICE WITH S-31183 (343-215), DACO: 4.4.2

1143930	1991, SUMILARV- ONCOGENICITY STUDY IN MICE WITH S-31183, DACO: 4.4.2
1143941	SUMILARV- METABOLISM OF S-31183 IN RATS (NNM-80-0001;807;810;811), DACO: 4.5.9
1143949	1998, SUMILARV- METABOLISM OF S-31183 IN RATS (TISSUE DISTRIBUTION STUDY), DACO: 4.5.9
1159013	ONCOGENICITY STUDY IN MICE (343-215,JULY 23,1991)(CRITERIA UTILIZED BY THE PATHOLOGIST IN DETERMINING THE GRADING SYSTEM FOR HISTOPATHOLOGICAL LESIONS)(SUMILARV), DACO: 4.4.2
1159014	RABBIT TERATOLOGY STUDY (NNT-80-0003,AUGUST 30,1989)(ADDITIONAL DATA AND APPENDICES AS REQUESTED ON VARIOUS POINTS SEE MICROFILM FOR EXACT DETAILS)(SUMILARV), DACO: 4.5.2
1159015	RAT TERATOLOGY STUDY (NNT-80-0029,MARCH 28,1988)(ADDITIONAL DATA AS REQUESTED SEE MICROFILM FOR MORE DETAIL)(SUMILARV), DACO: 4.5.2
1159016	METABOLISM STUDY IN RATS (NNM-80-0001,APRIL 14,1988)(ADDITIONAL DATA ON: NEW "QUALITY ASSURANCE STATEMENT)(807,810,811)(SUMILARV), DACO: 4.5.9
1159046	1987, ACUTE ORAL TOXICITY IN RATS AMENDMENT TO FINAL REPORT NO. NNT-70-0005, FEBRUARY 4, 1987 (INDIVIDUAL TOXIC SIGNS/BODY WEIGHT/GROSS PATHOLOGY FINDINGS)(ACT86033)(SUMILARV), DACO: 4.2.1
1159057	1987, ACUTE DERMAL TOXICITY IN RATS AMENDMENT TO FINAL REPORT NO. NNT-70-0006,FEBRUARY 4,1987 (INDIVIDUAL BODY WEIGHT/GROSS PATHOLOGY FINDINGS)(ACT86034)(SUMILARV), DACO: 4.2.2
1159068	1994, ACUTE INHALATION TOXICITY IN RATS AMENDMENT TO FINAL REPORT NO. NNT-70-0022,DECEMBER 3,1989 (PARTICLE SIZE,INDIVIDUAL TOXIC SIGNS/BODY WEIGHT/GROSS PATHOLOGY FINDINGS/INDIVIDUAL HISTOPATHOLOGICAL EXAMINATION)(636)(SUMILARV), DACO: 4.2.3
1159075	1994, SUBCHRONIC TOXICITY IN RATS (343-208)(ADDITIONAL INDIVIDUAL ANIMAL ON OPHTHALMOSCOPIC EXAMINATIONS)(SUMILARV), DACO: 4.3.1
1159076	1994, 52-WEEK TOXICITY IN DOGS (91/0776,AUGUST 1,1991)(CRITERIA UTILIZED BY THE PATHOLOGIST IN DETERMINING THE GRADING SYSTEM FOR HISTOPATHOLOGICAL LESIONS)(SUMILARV), DACO: 4.4.1

1159077	1994, COMBINED CHRONIC TOXICITY AND ONCOGENICITY IN RATS (343-214,SEPTEMBER 6,1991)(ADDITIONAL DATA ON: CRITERIA UTILIZED BY THE PATHOLOGIST IN DETERMINING THE GRADING SYSTEM FOR HISTOPATHOLOGICAL LESIONS AND DATES OF HISTORICAL CONTROL STUDIES)(SUMILARV) [contains a letter], DACO: 0.8,4.4.1,4.4.2
1164935	1994, SUMILARV- RESPONSE TO EPA REVIEW OF CHRONIC TOXICITY AND/OR ONCOGENICITY STUDIES OF SUMILARV (S-31183) IN RATS AND MICE., DACO: 4.4.1,4.4.2
1164978	1990, FINAL REPORT: SUMILARV-SUBCHRONIC TOXICITY STUDY IN MICE., DACO: 4.3.1
1164979	1993, SUMILARV- 21 DAY DERMAL TOXICITY STUDY IN RATS WITH S-31183., DACO: 4.3.4
1164980	1996, RESPONSE TO HEALTH CANADA QUESTIONS REGARDING THE EVALUATION CRITERIA IN THE TERATOGENICITY/DEVELOPMENTAL TOXICITY STUDY OF SUMILARV (S-31183) IN RABBITS. DATE COMPLETED: FEBRUARY 12,1996.(VOLUME 43;NNT-80-0033).(PYRIPROXYFEN), DACO: 4.5.2
1169747	1994, SUPPLEMENTAL DATA AND REVIEW OF ONCOGENICITY STUDY WITH S-31183 (SUMILARV) IN MICE., DACO: 4.4.2
2704558	1994, AMENDMENTS 1 & 2 TO THE FINAL REPORT: SUMILARV - COMBINED CHRONIC TOXICITY AND ONCOGENICITY STUDY IN RATS WITH S-31183, MRID NO. 42178314 (original study), DACO: 4.4.4
2704559	1994, ADDENDUM TO THE FINAL REPORT: SUMILARV - COMBINED CHRONIC TOXICITY AND ONCOGENICITY STUDY IN RATS WITH S-31183 MRID NO 42178314, DACO: 4.4.4
2704560	1993, S-31183: TOXICITY STUDY BY ORAL (CAPSULE) ADMINISTRATION TO BEAGLE DOGS FOR 52 WEEKS (ADDITIONAL INVESTIGATION) / WITH THE FOLLOWING ATTACHED: PYRIPROXYFEN/ DOG CHRONIC STUDY / TRANSMITTAL LETTER TO C.I. TELLONE, VALENT, FROM T. KUMAGAI, SUMITOMO CHEMICAL (MAR 22, 1995), DACO: 4.4.5
2704561	1994, AMENDMENT TO FINAL REPORT: ONCOGENICITY STUDY IN MICE WITH S-31183 (SUMILARV) MRID NO. 42178310), DACO: 4.4.3
2704562	1993, METABOLISM OF [PYRIDYL-2,6-14C] PYRIPROXYFEN IN RATS, DACO: 4.5.9
2704564	1992, SUMILARV - ACUTE INHALATION TOXICITY OF S-31183 IN RATS SUPPLEMENTAL DATA SUPPLEMENT TO MRID # 42178304, DACO: 4.2.3

2704568	1993, ACUTE ORAL TOXICITY STUDY OF PYRIPROXYFEN METABOLITES, 4-OH-PYR, 5-OH-PYR, DPH-PYR, POPA AND PYPAC, IN MICE, DACO: 4.2.1
2704569	1996, Acute oral toxicity study of 2,5-OH-PY in mice, DACO: 4.2.1
2704570	1996, Acute oral toxicity study of 2-OH-PY in mice, DACO: 4.2.1
2704573	1995, REVERSE MUTATION TEST OF 2,5-OH-PY IN BACTERIAL SYSTEMS, DACO: 4.5.4
2704574	1993, Reverse Mutation Test of Metabolites of Pyriproxyfen, 4-OH-PYR, 5-OH-PYR, DPH-PYR, POPA AND PYPAC, in Bacterial Systems, DACO: 4.5.4
2704575	1995, Reverse mutation test of 2-OH-PY in bacterial systems, DACO: 4.5.4
2704576	1988, Two-Week Administration Study of S-31183 in Rabbits / English Version from Japanese Original, DACO: 4.3.8
2704580	1988, Perinatal and postnatal study of S-31183 orally administered to rats / English translation by A. Hirohashi, Sumitomo Chemical (Jan 12, 1993), DACO: 4.5.2
2704582	1988, Study by orally administration of S-31183 to rats prior to and in the early stages of pregnancy / English translation by A. Hirohashi, Sumitomo Chemical (Jan 22, 1993), DACO: 4.5.2
2704584	2005, Uterotropic Assay of Pyriproxyfen by Oral Route Using Juvenile Rat: Investigation on Estrogenic Effect, DACO: 4.8
2704592	2011, Pyriproxyfen: Preliminary 4 Week Dietary Study in the Female CD-1 Mouse, DACO: 4.3.3
2704593	2011, Pyriproxyfen: 4 Week Dietary Immunotoxicity Study in the Female CD-1 Mouse, DACO: 4.5.15,870.78
2704596	2011, An Oral (Gavage) Dose Range-Finding Acute Neurotoxicity Study of Pyriproxyfen T.G. in Rats, DACO: 4.5.12
2704597	2011, Hershberger Assay of Pyriproxyfen T.G. Administered Orally in Male Rats, DACO: 4.8
2704598	2011, In vitro Inhibition Assay of Pyriproxyfen T.G. with Human Recombinant Aromatase, DACO: 4.8
2704599	2011, In vitro Androgen Receptor Binding Assay of Pyriproxyfen T.G. with Rat Prostate Cytosol, DACO: 4.8
2704600	2011, In vitro Steroidogenesis Assay of Pyriproxyfen T.G. with H295R Cell Line, DACO: 4.8
2704601	2011, In vitro Estrogen Receptor Binding Assay of Pyriproxyfen T.G. with Rat Uterine Cytosol, DACO: 4.8

2704602	2012, A Pubertal Development and Thyroid Function Assay of Pyriproxyfen T.G. Administered Orally in Intact Juvenile/Peripubertal Female Rats, DACO: 4.8
2704603	2012, A Weight-of-Evidence of the EDSP Tier 1 Studies of Pyriproxyfen T.G., DACO: 4.8
2704604	2012, Effects of Pyriproxyfen on Testosterone Level and Thyroid Gland in Intact Juvenile/Peripubertal Male Rats, DACO: 4.8
2704605	2012, A Pubertal Development and Thyroid Function Assay of Pyriproxyfen T.G. Administered Orally in in Intact Juvenile/Peripubertal Male Rats, DACO: 4.8
2704606	2011, A 28-Day Dietary Dose Range-Finding Subchronic Neurotoxicity Study of Pyriproxyfen T.G. in Rats, DACO: 4.5.13
2704607	2011, An Oral (Gavage) Acute Neurotoxicity Study of Pyriproxyfen T.G. in Rats, DACO: 4.5.12
2704608	2011, A 90-Day Oral Dietary Neurotoxicity Study of Pyriproxyfen T.G. in Rats, DACO: 4.5.13

C. Autres renseignements considérés

i) Renseignements publiés

2.0 Santé humaine et animale

Numéro de document de l'ARLA	Référence
2831624	Bayoumi, A.E. et al, 2003, Cytotoxic effects of two antimolting insecticides in mammalian CHO-K1 cells - Ecotoxicology and Environmental Safety, Volume 55, Pages 19 to 23, DACO: 4.8
2831625	Kojima, Mihoko et al, 2005, Evaluation of estrogenic activities of pesticides using an in vitro reporter gene assay - International Journal of Environmental Health Research, Volume 15, Number 4, Pages 271 to 280, DACO: 4.8
2831626	Lamberti, Monica et al, 2014, Effects of Pyriproxyfen on Viability and Increase of Intracellular Lipids in HepG2 Cell Line - Occupational Medicine and Health Affairs, Volume 2, Issue 5, , DACO: 4.8
2831627	Manabe, Mari et al, 2006, Evaluation of the estrogenic activities of some pesticides and their combinations using MtT/Se cell proliferation assay - International Journal of Hygiene and Environmental Health, Volume 209, Pages 413 to 421, DACO: 4.8

2857240	Thalia Velho Barreto de Araujo et al, 2017, Association between microcephaly, Zika virus infection, and other risk factors in Brazil: final report of a case-control study - The Lancet Infectious Diseases, Volume 18, Number 3, Pages 328 to 336, DACO: 4.8
2857241	Raphael Parens et al, 2017, A Possible Link Between Pyriproxyfen and Microcephaly - PLOS Currents Outbreaks. 2017 Nov 27 . Edition 1, DACO: 4.8
2857242	Maria de Fatima et al, 2016, Pyriproxyfen and the microcephaly epidemic in Brazil - an ecological approach to explore the hypothesis of their association - memorias do Instituto Oswaldo Cruz - Volume 111, Number 12, Pages 774 to 776, DACO: 4.8
2857243	Stefania Dzieciolowska et al, 2017, The larvicide pyriproxyfen blamed during the Zika virus outbreak does not cause microcephaly in zebrafish embryos - Scientific Reports volume 7, Article number: 40067 , DACO: 4.8
2857244	European Food Safety Authority, 2009, CONCLUSION ON PESTICIDE PEER REVIEW Peer review of the pesticide risk assessment of the active substance pyriproxyfen1 (Question No EFSA-Q-2009-00239) Issued on 21 July 2009, DACO: 12.5
2857245	United States Environmental Protection Agency, 2015, EDSP Weight of Evidence Conclusions on the Tier 1 Screening Assays for the List 1 Chemicals, DACO: 12.5
2857246	United States Environmental Protection Agency, 2017, Pyriproxyfen. Human Health Draft Risk Assessment for Registration Review., DACO: 12.5
2857247	United States Environmental Protection Agency, 2015, Pyriproxyfen. Human Health Risk Assessment for the Petition to Increase the Established Tolerance in/on Tea with a U.S. Registration for Imported Pyriproxyfen treated Tea., DACO: 12.5

Renseignements pris en compte dans l'évaluation de l'exposition par le régime alimentaire et des risques connexes

A. Autres renseignements considérés

i) Renseignements publiés

Numéro de document de l'ARLA	Référence
1298193	PRDD2006-04: <i>Pyriproxyfen</i> , September 12, 2006.
2806584	REV2017-05: Re-evaluation Project Plan for Pyriproxyfen.
2956349	US EPA Memo: Pyriproxyfen. Dietary (Food and Drinking Water) Exposure and Risk Assessment for Registration Review, DP# 440973, August 24, 2017.

2956279	EFSA: Reasoned opinion on the modification of the existing maximum residue level for pyriproxyfen in bananas. EFSA Journal 2016;14(2):4387, 18 pp. doi:10.2903/j.efsa.2016.4387.
2956357	JMPR 1999: Pyriproxyfen Evaluation.

Renseignements pris en compte dans l'évaluation des risques en milieu professionnel et résidentiel

A. Études et renseignements présentés par des groupes de travail

Numéro de document de l'ARLA	Référence
2115788	Agricultural Reentry Task Forces (ARTF). 2008. Data Submitted by the ARTF to Support Revision of Agricultural Transfer Coefficients. Submission #2006-0257.

B. Autres renseignements considérés

i) Renseignements non publiés

Numéro de document de l'ARLA	Référence
2449137	Krolski, M.E., 2014. Observational Study to Determine Dermal and Inhalation Exposure to Pest Control Operator (PCO) Workers Applying Deltamethrin and/or β -Cyfluthrin Using Hand-held Equipment in a Crack and Crevice Application. SynTech Research Laboratory Services Stilwell, KS & Eurofins Agrosiences Services, Inc., GA. Bayer Report No. RGDAY016. Unpublished.

C. Document Residential SOPs de l'EPA

Numéro de document de l'ARLA	Référence
2409268	U.S. EPA (2012a). Standard Operating Procedures for Residential Pesticide Exposure Assessment. EPA: Washington, DC. Revised October 2012. Section 7.

Renseignements pris en compte dans l'évaluation environnementale**A. Autres renseignements considérés****Renseignements publiés**

Numéro de document de l'ARLA	Référence
1298193	PRDD2006-04: Proposed Registration Decision Pyriproxyfen
1349295	RD2007-03: Registration Decision Pyriproxyfen