



Projet de décision de réévaluation

PRVD2021-01

# Flufénacet et préparations commerciales connexes

*Document de consultation*

*(also available in English)*

**Le 28 janvier 2021**

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

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

Numéro de catalogue : H113-27/2021-1F (publication imprimée)  
H113-27/2021-1F-PDF (version PDF)

© Sa Majesté la Reine du chef du Canada, représentée par la ministre de Santé Canada, 2021

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 de Santé Canada, Ottawa (Ontario) K1A 0K9.

## Table des matières

Projet de décision de réévaluation concernant le flufénacet et les préparations commerciales connexes ...	1
Projet de décision de réévaluation concernant le flufénacet .....	1
Mesures d'atténuation des risques .....	2
Contexte international.....	3
Prochaines étapes.....	3
Renseignements scientifiques supplémentaires .....	4
Évaluation scientifique .....	5
1.0 Introduction.....	5
2.0 Principe actif de qualité technique .....	5
2.1 Description .....	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> .....	15
3.2 Évaluation de l'exposition par le régime alimentaire et des risques connexes .....	17
3.2.1 Détermination de la dose aiguë de référence .....	18
3.2.2 Évaluation de l'exposition aiguë par le régime alimentaire et des risques connexes .....	18
3.2.3 Détermination de la dose journalière admissible.....	19
3.2.4 Évaluation de l'exposition chronique par le régime alimentaire et des risques connexes....	19
3.2.5 Évaluation du risque de cancer .....	20
3.3 Exposition par l'eau potable.....	20
3.3.1 Concentrations dans l'eau potable .....	20
Tableau 1 Concentrations estimées dans l'environnement de niveau 1 (en µg p.a./L) utilisées dans l'évaluation des risques liés à l'exposition au flufénacet et à ses produits de transformation par l'eau potable , exprimées en équivalents du composé d'origine.....	21
3.3.2 Évaluation de l'exposition par l'eau potable et des risques connexes.....	21
3.3.3 Données de surveillance des eaux.....	21
3.4 Évaluation de l'exposition en milieu professionnel et des risques connexes .....	22
3.4.1 Valeurs toxicologiques de référence pour l'exposition en milieu professionnel.....	22
3.4.2 Évaluation de l'exposition en milieu professionnel et des risques connexes .....	23
3.5 Évaluation de l'exposition globale et des risques connexes .....	26
3.5.1 Valeurs toxicologiques de référence pour l'évaluation du risque global .....	26
3.5.2 Évaluation de l'exposition globale et des risques connexes .....	26
3.6 Évaluation de l'exposition cumulative .....	27
3.7 Rapports d'incidents concernant la santé.....	27
4.0 Évaluation environnementale .....	27
4.1 Devenir et comportement dans l'environnement .....	27
4.2 Caractérisation des risques pour l'environnement .....	29
4.2.1 Risques pour les organismes terrestres .....	30
4.2.2 Risques pour les organismes aquatiques.....	32
4.2.3 Rapports d'incidents concernant l'environnement .....	33
4.3 Considérations relatives à la Politique de gestion des substances toxiques.....	34
4.3.1 Formulants et contaminants préoccupants pour la santé ou l'environnement .....	34
5.0 Évaluation de la valeur .....	35
Liste des abréviations .....	36
Annexe I Produits contenant du flufénacet homologués au Canada Tableau 1 Produits homologués au Canada contenant du flufénacet <sup>1</sup> .....	40

Annexe II	Utilisations du flufénacet homologuées au Canada en date du 19 août 2020.....	41
Tableau 1	Utilisations du flufénacet homologuées au Canada en date du 19 août 2020, à l'exception des utilisations de produits abandonnés ou de produits faisant l'objet d'une demande d'abandon .....	41
Annexe III	Profil de toxicité et critères d'effet utilisés dans l'évaluation des risques du flufénac et pour la santé .....	42
Tableau 1	Identification de certains métabolites du flufénacet.....	42
Tableau 2	Valeurs toxicologiques de référence utilisées dans l'évaluation des risques du flufénacet pour la santé humaine .....	42
Tableau 3	Profil de toxicité du flufénacet de qualité technique.....	43
Tableau 4	Profil de toxicité des métabolites et impuretés du flufénacet.....	62
Annexe IV	Évaluation de l'exposition au flufénacet par le régime alimentaire et des risques connexes .....	71
Tableau 1	Résumé de l'évaluation de l'exposition aiguë par le régime alimentaire et des risques connexes .....	71
Tableau 2	Résumé de l'évaluation de l'exposition chronique par le régime alimentaire et des risques connexes.....	71
Annexe V	Résumé de la chimie des résidus dans les aliments .....	72
Annexe VI	Évaluation des risques pour les préposés au mélange, au chargement et à l'application commerciale.....	74
Tableau 1	Évaluation de l'exposition des préposés au mélange, au chargement et à l'application et des risques associés aux produits de flufénacet en granulés hydrodispersibles d'après les scénarios et l'équipement de protection individuelle figurant sur les étiquettes actuelles.....	74
Tableau 2	Évaluation de l'exposition des préposés au mélange, au chargement et à l'application et des risques associés aux produits de flufénacet en granulés hydrodispersibles avec mesures d'atténuation.....	75
Annexe VII	Évaluation des risques après l'application commerciale.....	76
Tableau 1	Évaluation des risques par voie cutanée après l'application .....	76
Annexe VIII	Devenir dans l'environnement et écotoxicité pour l'évaluation des risques environnementaux.....	77
Tableau 1	Principaux intrants des modèles relatifs aux eaux souterraines et aux eaux de surface pour la modélisation de l'exposition au flufénacet .....	77
Tableau 2	Propriétés physico-chimiques du flufénacet.....	78
Tableau 3	Résumé de la transformation biotique du flufénacet dans l'environnement .....	79
Tableau 4	Classification de la persistance des produits de transformation du flufénacet.....	83
Tableau 5	Classification de la mobilité du flufénacet, d'après McCall <i>et al.</i> (1981) .....	83
Tableau 6	Classification de la mobilité des produits de transformation, d'après la valeur $K_{co}$ d'adsorption et les lignes directrices de McCall <i>et al.</i> (1981).....	83
Tableau 7	Principales propriétés physico-chimiques du flufénacet et de ses produits de transformation pertinents pour la détermination de leur devenir et de leur comportement dans l'atmosphère (valeurs tirées du rapport de l'EFSA, volume 1 ; n° de l'ARLA 3014765) .....	84
Tableau 8	Valeurs préliminaires des concentrations estimées dans l'environnement calculées dans le sol, dans l'eau et sur le feuillage .....	85
Tableau 9	Effets du flufénacet de qualité technique, de ses formulations et des principaux produits de transformation sur les organismes terrestres.....	86
Tableau 10	Effets du flufénacet de qualité technique, de ses formulations et des principaux produits de transformation sur les organismes aquatiques .....	95

Tableau 11	Critères d'effet sélectionnés et facteurs d'incertitude utilisés dans l'évaluation préliminaire des risques posés par le flufénacet, ses formulations et ses produits de transformation.....	106
Tableau 12	Risques pour les invertébrés du sol associés à une exposition directe de flufénacet au champ.....	109
Tableau 13	Concentrations estimées dans l'environnement et quotients de risque préliminaires pour les abeilles domestiques d'après l'application foliaire du flufénacet .....	110
Tableau 14	Évaluation préliminaire des risques pour les oiseaux et les mammifères (valeurs maximales du nomogramme; au champ et hors champ).....	111
Tableau 15	Évaluation approfondie des risques pour les oiseaux et les mammifères (valeurs moyennes du nomogramme; au champ).....	111
Tableau 16	Caractérisation approfondie des risques pour les oiseaux, d'après la CMEO et les valeurs moyennes du nomogramme (au champ) .....	112
Tableau 17	Risques posés par l'herbicide Flufénacet 25 WG pour les plantes terrestres.....	112
Tableau 18	Risques préliminaires du flufénacet et de ses principaux produits de transformation pour les organismes aquatiques.....	113
Tableau 19	Risques associés à l'exposition au flufénacet par dérive de pulvérisation pour les organismes aquatiques non ciblés .....	117
Tableau 20	Valeurs de concentration estimée dans l'environnement modélisées ( $\mu\text{g p.a./L}$ ) dans les eaux de surface contaminées par les eaux de ruissellement .....	117
Tableau 21	Risques associés à l'exposition au flufénacet par ruissellement pour les organismes aquatiques non ciblés.....	117
Tableau 22	Considérations relatives à la Politique de gestion des substances toxiques : comparaison avec les critères de la voie 1 (composé d'origine : flufénacet).....	118
Tableau 23	Considérations relatives à la Politique de gestion des substances toxiques : comparaison avec les critères de la voie 1 (principaux produits de transformation dans le sol) .....	118
Références.....		120

## **Projet de décision de réévaluation concernant le flufénacet et les préparations commerciales connexes**

En vertu de la *Loi sur les produits antiparasitaires*, l'Agence de réglementation de la lutte antiparasitaire (ARLA) de Santé Canada doit réévaluer tous les pesticides homologués pour s'assurer qu'ils demeurent conformes aux normes établies 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, ainsi que des commentaires reçus dans le cadre des consultations publiques. Santé Canada se fonde sur des méthodes d'évaluation des risques conformes aux normes internationales, ainsi que sur les démarches et les politiques actuelles de gestion des risques.

Le flufénacet est un herbicide dont l'utilisation est homologuée pour la suppression des espèces annuelles de mauvaises herbes graminées et à feuilles larges dans le maïs et le soja de grande culture dans l'est du Canada. On l'applique en traitement de présemis, de prélevée et de postlevée hâtive, à raison d'une application par saison. La base de données [Recherche dans les étiquettes de pesticides](#) et l'annexe I du présent document font état de l'ensemble des produits contenant du flufénacet qui sont actuellement homologués.

Le présent document décrit le projet de décision de réévaluation concernant le flufénacet, ce qui comprend les mesures d'atténuation des risques visant à protéger la santé humaine et l'environnement, de même que l'évaluation scientifique sur laquelle repose le projet de décision. Tous les produits homologués qui contiennent du flufénacet au Canada sont touchés par ce 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 de pesticides et les intervenants, pourront présenter par écrit des commentaires et des renseignements supplémentaires à la [Section des publications de l'ARLA](#). La décision de réévaluation finale sera publiée après examen des commentaires et de l'information reçus durant la période de consultation.

### **Projet de décision de réévaluation concernant le flufénacet**

En vertu de la *Loi sur les produits antiparasitaires* et d'après l'évaluation des renseignements scientifiques actuellement disponibles, Santé Canada propose de révoquer l'homologation du flufénacet et de toutes les préparations commerciales connexes homologuées à des fins de vente et d'utilisation au Canada, puisqu'il n'a pas été démontré que le risque pour la santé humaine était acceptable.

Sur le plan de la santé humaine, les risques que présente le flufénacet par le régime alimentaire se sont révélés inacceptables lorsque le produit était utilisé selon les conditions d'homologation actuelles. Les risques en milieu professionnel pour les préposés au mélange, au chargement et à l'application se sont également révélés inacceptables lorsque le produit était utilisé selon les conditions d'homologation actuelles et lorsque des mesures d'atténuation additionnelles étaient prises en considération (par exemple, équipement de protection individuelle supplémentaire et mesures techniques de protection).

Le flufénacet présente certains risques pour les oiseaux, les organismes aquatiques et les végétaux terrestres. En revanche, les risques associés au flufénacet pour l'environnement sont jugés acceptables si des mesures d'atténuation additionnelles sont adoptées comme l'inscription de mises en garde sur l'étiquette et l'ajout de zones tampons (de 2 à 4 mètres) sans pulvérisation pour protéger les habitats terrestres et aquatiques.

Le flufénacet a une valeur lorsqu'il est utilisé en tant qu'outil de lutte efficace contre les mauvaises herbes dans le maïs et le soja de grande culture de types conventionnels ou intolérants au glyphosate. La révocation de l'homologation du flufénacet et des préparations commerciales connexes devrait avoir très peu d'impact sur les producteurs canadiens, puisqu'il existe de nombreux autres herbicides efficaces à leur disposition.

## **Mesures d'atténuation des risques**

### **Santé humaine**

La mesure de gestion des risques ci-dessous est proposée pour limiter les risques que présente l'utilisation du flufénacet par le régime alimentaire et en milieu professionnel (pour les préposés au mélange, au chargement et à l'application) relevés dans la présente évaluation :

- Révocation de l'homologation de tous les produits contenant du flufénacet et de toutes les utilisations.

Les mesures de réduction des risques suivantes ont été établies afin de limiter les risques pour les travailleurs qui entrent dans des zones traitées pour effectuer des tâches après le traitement. Toutefois, puisqu'il est proposé de révoquer l'ensemble des utilisations du flufénacet compte tenu des risques qu'il présente par le régime alimentaire et en milieu professionnel (pour les préposés au mélange, au chargement et à l'application), ces mesures d'atténuation des risques ne sont pas incluses dans le projet de décision de réévaluation pour l'instant.

- Pour les travailleurs qui effectuent des tâches après un traitement de présemis (injection dans le sol et incorporation au sol) sur le soja et le maïs de grande culture :
  - Délai de sécurité de 12 heures

- Pour les travailleurs qui effectuent des tâches après un traitement de présemis (pulvérisation en surface), de prélevée et de postlevée hâtive sur le soja et le maïs de grande culture :
  - Délai de sécurité de 11 à 22 jours

### **Environnement**

Les mesures de réduction des risques ci-dessous ont été établies afin de limiter les risques pour l'environnement. Toutefois, puisqu'il est proposé de révoquer l'ensemble des utilisations du flufénacet compte tenu des risques qu'il présente pour la santé humaine, les mesures d'atténuation des risques visant l'environnement ne sont pas incluses dans le projet de décision de réévaluation pour l'instant.

- Inscription de mises en garde sur l'étiquette concernant les oiseaux, les organismes aquatiques et les végétaux terrestres.
- Ajout de zones tampons (2 à 4 mètres) sans pulvérisation sur l'étiquette des produits pour la protection des habitats terrestres et aquatiques.
- Avis concernant le risque de lessivage.
- Pour réduire le risque de ruissellement du flufénacet vers les habitats aquatiques adjacents, ajout de mises en garde sur l'étiquette au sujet des sites qui présentent des caractéristiques pouvant favoriser le ruissellement et des cas où de fortes pluies sont prévues.

### **Contexte international**

À l'heure actuelle, l'utilisation du flufénacet est jugée acceptable dans d'autres pays membres de l'Organisation de coopération et de développement économiques (OCDE), notamment aux États-Unis, dans l'Union européenne et en Australie. Aucun pays membre de l'OCDE n'avait décidé d'interdire toutes les utilisations du flufénacet pour des considérations sanitaires ou environnementales en date du 4 septembre 2020.

### **Prochaines étapes**

Les membres du public, dont les fabricants d'insecticides et les intervenants, sont invités à présenter des commentaires et des renseignements sur le présent projet de décision de réévaluation durant la période de consultation publique de 90 jours<sup>1</sup>.

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 réévaluation<sup>2</sup>, ce qui pourrait entraîner la modification de certaines mesures d'atténuation des risques. Ce document de décision de réévaluation comprendra la décision finale, les raisons qui la justifient, ainsi qu'un

---

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

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

sommaire des commentaires reçus au sujet du projet de décision accompagné des réponses de Santé Canada à ces commentaires.

### **Renseignements scientifiques supplémentaires**

Aucune autre donnée scientifique n'est requise pour le moment.

# Évaluation scientifique

## 1.0 Introduction

Le flufénacet est un herbicide systémique homologué pour la suppression ou la répression d'une vaste gamme d'espèces annuelles de mauvaises herbes graminées et à feuilles larges dans le maïs de grande culture (maïs-grain et maïs à ensilage) et le soja. On l'applique en traitement de présemis, de prélevée et de postlevée hâtive, à raison d'une application par saison. Les produits concernés comprennent un principe actif de qualité technique et trois préparations commerciales à usage commercial. Il n'existe aucune préparation commerciale à usage domestique qui soit homologuée. La liste des produits actuellement homologués qui contiennent du flufénacet figure à l'annexe I. L'annexe II présente quant à elle la liste des utilisations pour lesquelles le flufénacet est homologué actuellement. Toutes les utilisations ont été appuyées par le titulaire lorsque la réévaluation a été entreprise; elles ont donc toutes été considérées dans le cadre de l'évaluation des risques pour la santé et pour l'environnement.

## 2.0 Principe actif de qualité technique

### 2.1 Description

Nom commun	Flufénacet
Famille chimique	Oxyacétamides
Nom chimique	
1 Union internationale de chimie pure et appliquée (IUPAC)	4'-fluoro- <i>N</i> -isopropyl-2-[5-(trifluorométhyl)-1,3,4-thiadiazol-2-yloxy]acétanilide
2 Chemical Abstracts Service (CAS)	<i>N</i> -(4-fluorophényl)- <i>N</i> -(1-méthyléthyl)-2-[[5-(trifluorométhyl)-1,3,4-thiadiazol-2-yl]oxy]acétamide
Numéro de registre CAS	142459-58-3
Pureté du principe actif de qualité technique	97,9 %
Numéro d'homologation	26232

## 3.0 Évaluation des risques pour la santé humaine

### 3.1 Résumé toxicologique

Le flufénacet est un herbicide de la famille des oxyacétamides. En tant que pesticide, son mode d'action tient à l'inhibition de la division cellulaire des plantes et de la croissance des pousses de semis par l'inhibition de la biosynthèse des acides gras à très longue chaîne. Une analyse détaillée de la base de données toxicologiques sur le flufénacet a été réalisée. Cette base de données est complète et comprend toute la gamme des études de toxicité requises actuellement à des fins d'évaluation du danger. Plusieurs études menées avec le principe actif de qualité technique ont été soumises aux fins de la réévaluation, y compris une étude de toxicité par

inhalation de 28 jours et des essais comparatifs des effets thyroïdiens sur le plan du développement. Des études menées avec des impuretés et des métabolites du flufénacet ont également été soumises. La plupart de ces 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 acceptable et la base de données est jugée adéquate afin de caractériser les dangers pour la santé associés au flufénacet.

Des études sur le métabolisme et la toxicocinétique ont été réalisées par voie orale chez des rats. Dans ces études, le flufénacet était radiomarké au carbone 14 ( $^{14}\text{C}$ ) soit sur la portion fluorophényle de la molécule, soit sur l'un des deux sites du cycle thiadiazole. Le flufénacet était rapidement absorbé après l'administration par gavage d'une seule dose, faible ou élevée, de même qu'après une administration répétée de faibles doses par gavage. Les concentrations plasmatiques après administration de flufénacet radiomarké au [fluorophényl-UL- $^{14}\text{C}$ ] ont atteint deux maximums (au bout d'une heure et entre six et 24 heures). La présence d'un deuxième pic pourrait être le signe d'une circulation entérohépatique. Les concentrations plasmatiques après administration de flufénacet radiomarké au [thiadiazol-2- $^{14}\text{C}$ ] ont atteint un maximum au cours des deux heures suivantes.

La dose administrée (DA) a été récupérée dans une proportion de 85 à 97 % en 72 heures, pour les composés radiomarkés tant sur la portion fluorophényle que sur l'un des sites du cycle thiadiazole. L'urine était la voie d'élimination principale pour la portion fluorophényle de la molécule, suivie des matières fécales tant chez les mâles que chez les femelles, après l'administration d'une dose unique ou de doses répétées. Après l'administration du flufénacet radiomarké au [thiadiazol-2- $^{14}\text{C}$ ], une élimination rénale importante a également été observée, avec une grande quantité de dioxyde de carbone-14 ( $^{14}\text{CO}_2$ ). On a déterminé que la radioactivité restante récupérée était du méthane. Dans toutes les expériences, une concentration équivalant à moins de 10 % de la DA a été mesurée dans les tissus et les carcasses résiduelles au bout de 72 ou 96 heures.

Le flufénacet était fortement métabolisé chez le rat. L'identification de certains métabolites est présentée dans le tableau 1 de l'annexe III. Au total, 25 métabolites issus de la portion fluorophényle de la molécule ont été détectés dans les excreta, comparativement à 14 métabolites provenant de la portion thiadiazole. La conjugaison au glutathion semblait la voie métabolique la plus importante pour le flufénacet radiomarké au [fluorophényl-UL- $^{14}\text{C}$ ], pour lequel les métabolites principaux étaient M10, M12 et M15. C'est seulement dans les excreta des mâles ayant reçu une dose élevée ou des doses répétées que l'on a trouvé du flufénacet intact, à de très faibles concentrations. Lorsque la portion thiadiazole de la molécule était marquée, les principaux métabolites comprenaient M09, M24 et M26. Chez les femelles ayant reçu une faible dose, la radioactivité était majoritairement récupérée dans l'air expiré, sous forme de  $^{14}\text{CO}_2$ . On a détecté du flufénacet intact dans l'urine et les matières fécales à des concentrations inférieures à 1 % de la DA dans tous les groupes étudiés.

Dans une étude complémentaire du métabolisme après administration par gavage, des rats mâles ont reçu une faible dose de flufénacet radiomarké au [thiadiazol-5- $^{14}\text{C}$ ]. Cette étude est venue confirmer la présence du métabolite M45 dans l'urine et le plasma et du métabolite M09 dans l'urine. Dans une étude du métabolisme in vitro menée avec des microsomes d'humain et de rat,

seulement trois métabolites ont été détectés, et ce n'était qu'en faible quantité. Les résultats de cette étude laissent croire que le métabolisme du flufénacet est comparable dans les microsomes hépatiques du rat et de l'humain, et que le métabolisme de phase 1 ne contribue pas de manière importante à la biotransformation du flufénacet dans les microsomes hépatiques du rat ou de l'humain.

Dans des essais de toxicité aiguë par voie orale, le flufénacet présentait une toxicité aiguë modérée chez le rat et légère chez la souris. Parmi les signes cliniques de toxicité observés chez les deux espèces, mentionnons une activité réduite, une salivation excessive, un larmolement et la présence de taches d'urine. Chez le rat, le flufénacet présentait une faible toxicité aiguë par voie cutanée et par inhalation. Après des essais de toxicité aiguë par inhalation, les signes cliniques de toxicité observés chez le rat comprenaient l'ataxie, un état moribond, la présence de taches d'urine, une inclinaison de la tête, des râles et un pelage rêche. Chez le lapin, le flufénacet a provoqué une irritation minime des yeux et n'était pas irritant pour la peau.

Le flufénacet a donné un résultat négatif pour la sensibilisation cutanée dans un essai des ganglions lymphatiques locaux (EGLL) préliminaire ainsi que dans un test de Buehler complémentaire chez le cobaye, mais a produit un résultat positif pour la sensibilisation cutanée chez le cobaye dans deux études s'appuyant sur le protocole de maximalisation. L'essai de tuméfaction de l'oreille de la souris a été employé dans l'EGLL, ce qui constitue un essai préliminaire approprié. Toutefois, si cet essai fournit un résultat négatif, celui-ci devrait être confirmé au moyen d'un essai accepté chez le cobaye ou d'un EGLL définitif. Comme les deux études reposant sur le protocole de maximalisation ont donné lieu à des résultats positifs et compte tenu des limites du test de Buehler, on a conclu que le flufénacet était un sensibilisant cutané.

Des études à court terme de toxicité par le régime alimentaire réalisées avec le flufénacet étaient disponibles pour la souris, le rat et le chien. Après administration par le régime alimentaire, les cibles principales de toxicité du flufénacet comprenaient le foie, les reins et les yeux, ainsi que les systèmes hématopoïétique et nerveux et la thyroïde. On a observé des effets sur le foie et la thyroïde chez chacune des espèces et pour toutes les voies d'exposition étudiées. Les effets sur le foie constatés dans les études de toxicité par le régime alimentaire comprenaient un poids accru de l'organe, une hépatocytomégalie, une nécrose et quelques augmentations des concentrations d'enzymes hépatiques. Dans le cas des reins du rat, on a noté une dégénérescence hyaline, la présence de corps étrangers et une minéralisation du bassinnet du rein. On a également relevé une vacuolisation des reins chez le chien, de même qu'une pigmentation et une hyperplasie chez le chien et le rat. Les effets oculaires comprenaient une dégénérescence rétinienne ainsi que la présence d'opacités cornéennes et une opacification du cristallin chez le rat, tandis que chez le chien, ces effets comprenaient une vacuolisation kystique de la rétine et de l'épithélium du corps ciliaire. Des effets sur le système hématopoïétique évoquant une légère anémie ont été observés pour toutes les espèces étudiées, y compris une baisse des concentrations de globules rouges, d'hématocrite et d'hémoglobine. Une pigmentation (hémossidérine) de la rate a aussi été observée chez le rat et le chien. Également chez le chien, des manifestations cardiaques ont été notées à la plus forte dose administrée dans l'étude de 12 mois, y compris des anomalies ventriculaires détectées au moyen d'un électrocardiogramme, tant chez les mâles que chez les femelles, et une dégénérescence hyaline chez les mâles.

Des signes de neurotoxicité ont aussi été constatés après l'administration par le régime alimentaire à court terme chez la souris et le chien. Des signes cliniques suggérant une neurotoxicité ont été observés dans l'étude de toxicité par le régime alimentaire de 90 jours menée sur les souris : celles-ci ont notamment présenté une activité accrue, balançaient la tête et tournaient en rond. Chez le chien, on a observé une vacuolisation du cerveau tant chez le mâle que chez la femelle à la dose maximale d'essai (DME) après 90 jours d'exposition par le régime alimentaire, et une fréquence accrue de la dégénérescence axonale dans le cerveau a été constatée à chacune des doses d'essai dans l'étude de toxicité par le régime alimentaire de 12 mois. Parmi les autres signes neuropathologiques relevés dans l'étude de 12 mois chez le chien aux doses élevées, citons une dégénérescence axonale de la moelle épinière et du nerf sciatique, ainsi qu'une vacuolisation et une dégénérescence vacuolaire du cerveau et de la moelle épinière. Des signes cliniques de neurotoxicité sont apparus chez le chien durant la deuxième moitié de l'étude de 12 mois, et comprenaient des anomalies posturales, une démarche anormale, une inclinaison de la tête, des troubles proprioceptifs, une position large (jambes écartées) et des enjambées plus larges. Les examens par électroencéphalographie quantitative (EEGq) réalisés dans le cadre de cette étude ont également fourni des indications de dommages neuronaux généralisés.

Les concentrations sériques d'hormones thyroïdiennes (thyroxine, T4; triiodothyronine, T3) étaient plus faibles dans les études de toxicité par le régime alimentaire à court terme menées chez la souris, le rat et le chien, de même que dans des études mécanistes spéciales menées sur des rats mâles. Les effets au niveau de la thyroïde comprenaient des changements dans le poids de l'organe chez le rat et le chien, de même qu'une formation de colloïdes et une hyperplasie chez la souris et une hypertrophie chez le chien. Des études mécanistes spéciales ont été réalisées chez des rats mâles afin d'évaluer la fonction thyroïdienne et hypophysaire, l'élimination de la T4 et l'induction d'enzymes métaboliques du foie après une exposition à court terme au flufénacet par le régime alimentaire. Ces études portent à croire que la baisse des concentrations d'hormones thyroïdiennes était associée à l'induction d'enzymes métaboliques (cytochrome P450, *N*-déméthylase, *O*-déméthylase et uridine glucuronosyltransférase [UDP-GT]) dans le foie, et non à un effet direct sur la fonction de l'hypophyse ou de la thyroïde.

Les études mécanistes évaluant la fonction thyroïdienne chez les rats mâles comprenaient des tests de captation thyroïdienne de l'iode (I) et de décharge au perchlorate. Les résultats du test de captation thyroïdienne de l'iode laissent croire que le flufénacet ne compromet pas la capacité de la thyroïde à capter l'iode. Dans le cas du test au perchlorate, on n'a observé que des diminutions mineures (non significatives sur le plan statistique) du pourcentage d'iode 125 dans la thyroïde et le sang, ce qui a entraîné une légère baisse du ratio des concentrations entre la thyroïde et le sang chez les rats ayant reçu du flufénacet, comparativement à une baisse importante dans les groupes témoins correspondants. Ces résultats indiquent que le flufénacet ne nuit pas à la capacité de la thyroïde à organiser l'ion iode pendant l'hormonogénèse. Dans une autre étude mécaniste, on a implanté à des rats thyroïdectomisés des mini-pompes pour leur administrer les hormones T3 et T4 durant une période de trois semaines où ils recevaient du flufénacet par le régime alimentaire. Les concentrations sériques d'hormones thyroïdiennes ont baissé tant chez les rats thyroïdectomisés que non thyroïdectomisés, alors que les concentrations de thyroïdostimuline (TSH) ont augmenté uniquement chez les rats non thyroïdectomisés. Les résultats de cette étude laissent croire que la baisse des concentrations sériques d'hormones

thyroïdiennes se fait par un mécanisme extrathyroïdien. Lors d'un test de stimulation à la thyroïdolibérine (TRH) visant à évaluer la fonction hypophysaire, les concentrations sériques de TSH ont été mesurées après trois semaines d'exposition au flufénacet par le régime alimentaire et après l'administration subséquente de TRH. Aucun écart dans les concentrations sériques de TSH n'a été observé entre les groupes témoins et les groupes de traitement, ce qui laisse croire que le flufénacet n'interfère pas avec l'homéostasie de l'hypophyse. Les études sur la clairance thyroïdienne et l'élimination biliaire de la T4 radiomarquée à l'iode 125, administrée de façon exogène chez des rats ayant subi une canulation biliaire, indiquent que les animaux exposés au flufénacet pendant deux à trois semaines par le régime alimentaire présentaient une capacité accrue à éliminer la T4 radiomarquée à l'iode 125 du sérum, de même qu'une augmentation de l'écoulement de la bile et de l'élimination de la T4 radiomarquée à l'iode 125 par la voie biliaire.

Dans une étude de toxicité cutanée de 21 jours menée chez des rats avec le flufénacet, on a observé une induction d'enzymes métaboliques du foie et une hépatocytomégalie chez les femelles, ainsi que des effets sur les concentrations sériques d'hormones thyroïdiennes chez les deux sexes. Tous ces effets ont été observés à la DME, qui correspondait également à la dose limite des essais. Les signes histopathologiques au foie chez les femelles et les baisses de T4 se sont résorbés après une période de récupération de 14 jours. Dans une étude de détermination des doses de 5 jours pour la toxicité cutanée, on a observé une induction d'enzymes métaboliques du foie à une dose inférieure à celle qui avait mené à une diminution des concentrations sériques de T4.

Une étude de toxicité par inhalation de 28 jours a également été menée sur le rat. Des effets au point de contact ont été observés à toutes les doses, y compris des infiltrats inflammatoires focaux dans la fosse nasale et le larynx, de même qu'une hyperplasie des cellules caliciformes et la présence de globules éosinophiles dans la fosse nasale. Des signes de toxicité systémique ont été relevés chez les deux sexes à toutes les doses administrées (diminution du poids corporel et de la prise de poids corporel), accompagnés d'effets nocifs pour les yeux. Les concentrations sériques d'hormones thyroïdiennes ont baissé chez les mâles et les femelles à la DME. Une induction d'enzymes métaboliques du foie a aussi été notée tant chez les mâles que chez les femelles, des niveaux accrus de cytochromes P450, *N*-déméthylase et *O*-déméthylase ayant été observés. Les effets sur ces enzymes sont survenus à une dose inférieure à celle qui avait mené à des concentrations sériques réduites de T4, ce qui porte aussi à croire que les effets sur les hormones thyroïdiennes pourraient être secondaires aux effets sur le foie. Des effets ont été constatés dans la rate chez les deux sexes, notamment une hématoïose et une pigmentation. Chez les mâles, on a noté une hypertrophie des cellules folliculaires thyroïdiennes, une légère anémie et des effets sur les tissus reproductifs. Les effets sur les tissus reproductifs comprenaient une aggravation de l'atrophie tubulaire focale et une dégénérescence des testicules, une incidence et une gravité accrues des débris spermatiques dans les testicules et les épидидymides, ainsi qu'une oligospermie accrue dans les épидидymides. Aucun effet testiculaire n'a été observé dans l'une ou l'autre des études de toxicité par voie orale.

Des études de toxicité par le régime alimentaire à long terme étaient disponibles pour la souris et le rat. Dans les deux cas, des signes de toxicité systémique ont été observés à toutes les doses d'essai. Chez la souris, on a noté une incidence et une gravité accrues des cataractes chez les deux sexes à la dose la plus faible, de même qu'une anémie chez les mâles. Aux doses élevées,

on a relevé une incidence accrue de pâleurs oculaires et de méthémoglobulinémie chez les deux sexes. Chez le rat, on a constaté une minéralisation du bassinnet du rein à la fin de l'étude chez les deux sexes, à toutes les doses d'essai, avec une hyperplasie épithéliale du bassinnet du rein aux doses moyennes et élevées. Parmi les autres effets observés chez le rat, citons une méthémoglobulinémie, de même que des effets sur le foie (hépatocytomégalie, nécrose et fibrose), les yeux (minéralisation sclérale oculaire, cataractes), les poumons (inflammation granulomateuse), la rate (pigmentation) et l'utérus (kystes, hyperplasie endométriale). Des coupes longitudinales de moelle épinière ont aussi été examinées au microscope, uniquement chez les animaux sacrifiés en cours d'étude; une tuméfaction accrue de la moelle épinière a été relevée à la DME.

On n'a relevé aucun signe de tumorigénicité liée à un traitement à long terme au flufénacet par le régime alimentaire chez le rat ou la souris, ni aucun signe de génotoxicité dans une batterie d'études de génotoxicité in vitro et in vivo menées avec le flufénacet.

Une sensibilité a été observée chez les jeunes dans une étude bigénérationnelle de toxicité pour la reproduction, où l'on a administré du flufénacet à des rats par le régime alimentaire. Des effets nocifs ont été notés chez les femelles de la génération parentale à la DME, notamment une nécrose du foie et une diminution du poids corporel et de la prise de poids corporel. On a relevé une baisse du poids corporel et de la prise de poids corporel chez les descendants de la deuxième génération (F2) à la dose moyenne, dose qui ne s'est pas révélée toxique pour la génération parentale. À la DME, il y a eu une hausse du nombre de descendants F1 et F2 morts, manquants ou cannibalisés, et la prise de poids corporel était réduite chez les petits F2. Les effets sur le plan de la reproduction observés à la dose élevée comprenaient une baisse du poids des ovaires dans la génération parentale et une augmentation de la mortinatalité chez les mères F1. Les effets sur la génération parentale, la reproduction et les descendants observés dans une étude complémentaire de toxicité pour la reproduction par le régime alimentaire sur une seule génération de rats étaient comparables à ceux que l'on avait observés dans l'étude bigénérationnelle. Cela comprenait une baisse du poids corporel et de la prise de poids corporel chez les animaux de la génération parentale et les descendants, une diminution du poids des ovaires chez les mères et une hausse du nombre de petits morts, manquants ou cannibalisés. Les effets constatés chez les descendants dans l'étude complémentaire sont survenus à des doses toxiques pour les mères.

On disposait d'études de toxicité pour le développement où l'on a administré du flufénacet par gavage à des rats ou des lapins. Pour le rat, les effets observés chez les mères comprenaient une diminution du poids corporel et de la prise de poids corporel. Les effets sur le développement, observés à des doses toxiques pour les mères, comprenaient un poids réduit des fœtus, de même qu'une incidence accrue de fontanelles plus grosses que la normale, de côtes surnuméraires ou d'une ossification incomplète ou absente pour certains os. Chez le lapin, on a noté une baisse de la prise de poids corporel, des selles molles, un poids de la thyroïde accru et certaines anomalies histopathologiques chez les mères. Chez les fœtus, on a relevé une fréquence accrue des vertèbres lombaires et des côtes surnuméraires à des doses toxiques pour les mères. À la DME, une baisse du poids des fœtus a été observée, de même qu'une incidence accrue d'os crâniens qui n'étaient pas pleinement ossifiés et de fontanelles plus grosses que la normale. Dans des études de détermination des doses concernant la toxicité pour le développement, pour lesquelles on

utilisait la méthode de gavage chez le rat et le lapin, on a relevé une augmentation des résorptions et des pertes préimplantatoires et postimplantatoires aux doses élevées. De façon générale, on n'a relevé aucun signe de sensibilité des jeunes ou de malformations liées au traitement dans les études de toxicité pour le développement dont on disposait.

Des signes de neurotoxicité ont été notés dans les études de neurotoxicité aiguë et de 90 jours, de même que dans une étude de neurotoxicité pour le développement, chez le rat. Dans l'étude de neurotoxicité aiguë par gavage, on a observé une baisse de l'activité motrice chez les mâles et des signes cliniques de toxicité chez les femelles, y compris la présence de taches d'urine, une ataxie et une baisse de l'activité, et ce, jusqu'à la dose minimale d'essai. À la dose supérieure suivante, on a observé une ataxie et une baisse de l'activité locomotrice chez les mâles, et un dressement accru chez les femelles. Une étude de suivi de neurotoxicité aiguë avec des doses réduites a permis d'établir une dose sans effet nocif observé (DSENO) pour les constatations issues de l'étude principale. Dans l'étude de neurotoxicité par le régime alimentaire à court terme chez le rat, des signes neuropathologiques ont été relevés à une dose inférieure à celle où des signes cliniques de neurotoxicité ont été relevés. Une fréquence et une gravité accrues du gonflement des axones ont été observées dans la moelle épinière tant chez les mâles que chez les femelles, et une fréquence accrue du gonflement des axones a été notée dans le cerveau chez les mâles. Ces observations concordent avec celles faites chez les rats sacrifiés au milieu de l'étude de toxicité par le régime alimentaire à long terme. Dans l'étude à court terme, on a observé à la DME un gonflement des axones dans d'autres régions du cerveau et de la moelle épinière chez les deux sexes, ainsi qu'une diminution du poids absolu du cerveau et de la force de préhension des membres antérieurs, et une activité motrice et locomotrice accrue. Chez les mâles, les signes cliniques de toxicité laissant croire à des effets neurotoxiques comprenaient une hausse des vocalisations durant la manipulation des animaux et une réaction de redressement non coordonnée. Chez les femelles, on a observé une diminution de la force de préhension des membres postérieurs et de l'accoutumance dans les évaluations de l'activité motrice, de même qu'un étalement plus important de la patte.

Dans une étude de neurotoxicité pour le développement, des signes de toxicité ont été observés chez les mères à la DME, y compris une baisse du poids corporel et de la prise de poids corporel. Une sensibilité des jeunes a été notée dans cette étude, des signes de neurotoxicité et des retards dans le développement ayant été observés chez les petits à toutes les doses d'essai. Pour l'ensemble des doses administrées, les petites femelles ont présenté une baisse de l'activité motrice (au jour postnatal [JPN] 14), une augmentation du nombre d'essais nécessaires à l'atteinte du critère d'apprentissage durant la phase d'acquisition du test de labyrinthe aquatique (JPN 59 à 62) et une diminution du poids du cerveau (JPN 12). On a aussi constaté une diminution du poids corporel et de la prise de poids corporel des petits tant chez les mâles que chez les femelles, de même qu'un retard dans l'ouverture des yeux. À partir de la dose moyenne, on a noté un poids du cerveau plus faible et un retard dans la maturation sexuelle chez les mâles, alors que chez les femelles, on a relevé une hausse du nombre d'erreurs par essai et du nombre total d'erreurs par séance dans le test de labyrinthe aquatique, de même qu'une diminution des mesures du noyau caudé-putamen (JPN 83). Parmi les autres signes de neurotoxicité à la DME chez les petits (femelles), citons une baisse de l'activité motrice (JPN 18) et une rétention plus faible dans les tests d'évitement passif (JPN 23 à 25 et 30 à 32). Chez les mâles, on a relevé une

augmentation du nombre total d'erreurs par séance au test de labyrinthe aquatique et une baisse dans les mesures morphométriques du cerveau à la DME. Les analyses morphométriques cérébrales de l'étude de neurotoxicité pour le développement avaient à l'origine été réalisées uniquement pour les groupes témoins et les groupes recevant les doses élevées. Bien que l'on n'ait rien observé de statistiquement significatif chez les petits au JPN 12, plusieurs mesures cérébrales étaient plus petites chez les mâles ayant reçu les doses élevées, par rapport au groupe témoin concomitant au même âge. Par conséquent, des échantillons provenant de petits aux JPN 12 et 83, pour les groupes ayant reçu les doses moyennes, ont été analysés ultérieurement, après avoir été conservés plusieurs mois dans la formaline (on n'a réalisé aucune analyse d'échantillons du groupe ayant reçu les faibles doses). Les données issues des groupes de dose moyenne (JPN 12 et 83) ont en grande partie été considérées comme non fiables par le pathologiste et l'auteur de l'étude en raison de problèmes signalés quant au caractère homologue des coupes. Pour cette raison, seules les mesures du noyau caudé-putamen chez les femelles au JPN 83 ont été utilisées pour le groupe de dose moyenne. Lorsque l'on a comparé ces données à celles des groupes témoins correspondants, on a relevé des baisses statistiquement significatives dans les mesures diagonales et transversales du noyau caudé-putamen des femelles au JPN 83 (groupes ayant reçu les doses moyennes et élevées), ainsi qu'une baisse non statistiquement significative dans les mesures du corps calleux des mâles ayant reçu les doses élevées au JPN 83. Une incertitude persiste en ce qui a trait à l'évaluation morphométrique cérébrale étant donné les problèmes liés au caractère homologue des coupes, le temps de fixation prolongé des échantillons provenant des groupes ayant reçu des doses moyennes et le manque d'analyse des échantillons des groupes ayant reçu de faibles doses. Toutefois, lorsqu'ils sont examinés collectivement, les résultats de cette étude révèlent une neurotoxicité et des retards sur le plan du développement chez les petits en l'absence d'une toxicité maternelle.

D'autres études ont été réalisées afin de déterminer une éventuelle sensibilité des jeunes en ce qui concerne les effets du flufénacet sur la thyroïde. Dans ces essais comparatifs des effets thyroïdiens sur le plan du développement, des rats nouveau-nés ou adultes (en gestation ou en lactation) ont reçu du flufénacet par gavage ou par le régime alimentaire, respectivement. Ces études comprenaient une étude de détermination des doses (administration de doses du jour 6 de gestation jusqu'au jour 10 ou 16 de lactation), ainsi que trois études principales portant sur l'exposition en période de gestation, de lactation ou postnatale. Les concentrations sériques d'hormones thyroïdiennes ont été évaluées chez les mères et les petits à différents moments, et les thyroïdes ont été examinées au microscope. La plupart des valeurs individuelles de T4 chez les fœtus et les petits au JPN 4 (tant dans les groupes témoins que dans les groupes traités) étaient en deçà de la limite de quantification (LQ). Chez les mères, les concentrations sériques de TSH ne présentaient pas la corrélation attendue avec les mesures de la T4, du moins pas de façon constante. Les résultats des essais comparatifs des effets thyroïdiens sur le plan du développement n'ont pu être utilisés de façon quantitative, car les concentrations de T4 ne pouvaient être évaluées de manière adéquate.

Plusieurs études pour lesquelles on a utilisé des métabolites du flufénacet ont également été soumises. Notamment, dans une étude toxicocinétique à dose unique, des rats mâles ont reçu le métabolite M02 par gavage ou par voie intraveineuse, l'objectif consistant à examiner

l'élimination dans l'urine et la cinétique plasmatique. Les taux d'élimination dans l'urine et les valeurs de l'aire sous la courbe laissent croire à une absorption plutôt faible par voie orale.

On disposait d'études de toxicité aiguë par voie orale pour trois métabolites. M02 et M45 ont présenté une faible toxicité aiguë, alors que M9 présentait une toxicité aiguë modérée chez le rat.

Un certain nombre d'études de génotoxicité ont été menées avec les métabolites M01, M02, M04, M07, M09, M44 et M45. Tous ces métabolites ont été soumis à des essais de mutation inverse sur bactéries, et la plupart d'entre eux ont également fait l'objet d'essais d'aberration chromosomique et de mutation génique sur cellules de mammifères. Tous les résultats se sont révélés négatifs, à l'exception d'un essai d'aberration chromosomique sur cellules de mammifères in vitro où l'on a obtenu un résultat positif pour le métabolite M02 sans activation métabolique, mais aussi un résultat négatif avec activation métabolique. Cette exception était toutefois peu préoccupante, puisque l'on avait obtenu des résultats négatifs dans un test du micronoyau in vivo mené avec le même métabolite. Le métabolite M02 a également produit un résultat négatif lors d'un essai de synthèse non programmée de l'ADN in vitro.

Au cours d'études de toxicité par le régime alimentaire à court terme, le métabolite M45 a été administré à des rats pendant 14, 28 ou 90 jours. Les effets observés touchaient principalement le foie. Ces effets comprenaient une hématopoïèse extramédullaire multifocale dans l'étude de 14 jours, un poids accru de l'organe dans les études de 14 et 28 jours, une hypertrophie dans les études de 14 et 90 jours et des concentrations modifiées d'enzymes hépatiques dans chacune des trois études. On a également observé une vacuolisation du foie à la dose minimale entraînant un effet nocif observé (DMENO) dans l'étude de 90 jours, de même qu'une nécrose et une stéatose à la dose limite dans cette étude. Des effets sur la rate, soit une fibrose capsulaire ou sous-capsulaire et une infiltration capsulaire de cellules mononucléaires ont également été observés dans les études de 14 et de 90 jours, respectivement. Parmi les autres effets constatés à la dose limite dans l'étude de 90 jours, mentionnons une baisse du poids corporel, des cas uniques d'opacité cornéenne et de synéchie antérieure, une cardiomyopathie dégénérative, une réaction excessive au pincement de la queue (chez les deux sexes) et un réflexe excessif des raccourcisseurs (chez les femelles). Ces études portent à croire que le métabolite M45 et le flufénacet présentent certaines caractéristiques de toxicité communes, notamment en ce qui a trait aux effets hépatiques et oculaires. Toutefois, le métabolite M45 a engendré des effets d'une ampleur supérieure à celle des effets liés au flufénacet. Dans une étude complémentaire de toxicité pour le développement où l'on a administré par gavage le métabolite M45 à des rats, on a noté des baisses passagères de la prise de poids corporel et de la consommation alimentaire chez les mères dans les groupes ayant reçu les doses moyennes et élevées, ainsi qu'un poids du foie et des reins plus élevé à la DME. Plusieurs malformations ont été relevées; toutefois, celles-ci ne sont survenues que dans une portée ayant reçu la dose élevée et ne pouvaient être attribuables au traitement de façon concluante.

Dans une étude complémentaire, on a administré le métabolite M09 à deux chiens (un de chaque sexe) au moyen d'une mini-pompe sous-cutanée pendant 55 jours. Les cibles principales de toxicité définies dans cette étude étaient semblables à celles qui avaient été établies pour le flufénacet et comprenaient le foie et les yeux, de même que les systèmes hématologique et neurologique. Les effets sur le foie comprenaient l'hépatocytomégalie, une gravité accrue de la

vacuolisation du foie et des changements dans les enzymes hépatiques, de même que des opacités cornéennes légères et des précipités cornéens dans les yeux. Les concentrations de T4 dans le plasma ont baissé chez les deux chiens, et on a noté une légère anémie chez le mâle. Des signes cliniques de neurotoxicité ont été relevés, y compris une activité accrue, des trébuchements et des anomalies posturales, une position large (jambes écartées), de l'agressivité, des enjambées plus grandes, des troubles proprioceptifs, une inclinaison de la tête vers la gauche et une hypertonie. De plus, les examens d'EEGq ont révélé des dommages neuronaux généralisés, et des évaluations au microscope ont montré une augmentation du nombre de gonflements axonaux éosinophiliques dans l'hypothalamus et le tronc cérébral ainsi que dans la matière grise/blanche de la moelle épinière chez les deux sexes, de même que des vacuoles dans le cortex dorsal du cerveau chez la femelle. L'électrocardiographie a révélé des anomalies ventriculaires, que l'on a observées également dans l'étude de toxicité du flufénacet par voie orale de 12 mois menée chez le chien. Dans cette étude complémentaire, l'administration du métabolite M09 a également mené à une diminution des concentrations de glutathion peroxydase dans le sang et le cœur, et à une baisse des concentrations de glutathion réductase dans le cervelet chez les deux sexes. Des concentrations réduites de glutathion réductase ont aussi été relevés dans le tronc cérébral des femelles. Le titulaire a attribué les lésions cérébrales observées chez le chien après l'administration de flufénacet à la baisse des concentrations de GSH réductase résultant de l'exposition au métabolite M09. Toutefois, les données limitées fournies ne suffisent pas à définir de manière concluante le mécanisme de neurotoxicité du flufénacet chez le chien.

À la lumière de l'information disponible, l'ARLA estime que la toxicité des métabolites M01, M02, M04, M07, M09, M44 et M45 devait être considérée comme équivalente à celle du flufénacet.

Des études ont également été réalisées avec trois impuretés présentes dans le flufénacet de qualité technique. Les études de toxicité aiguë menées avec l'impureté n° 1 ont montré que celle-ci était modérément toxique par voie orale et faiblement toxique par inhalation chez le rat, et qu'elle produisait une irritation cutanée minimale chez le lapin. L'impureté n° 2 présentait une toxicité aiguë élevée par voie orale et une faible toxicité par inhalation chez le rat. L'impureté n° 2 n'était pas irritante pour la peau et était faiblement irritante pour les yeux chez le lapin, et n'a pas eu d'effet de sensibilisation cutanée chez le cobaye selon la méthode de maximalisation. Des études de toxicité aiguë réalisées avec l'impureté n° 3 ont montré que celle-ci est très toxique par voie orale et modérément toxique par inhalation chez le rat. Dans le cas du lapin, l'impureté n° 3 était légèrement irritante pour la peau et très irritante pour les yeux. Chez le cobaye, une étude menée selon la méthode de maximalisation a révélé que l'impureté n° 3 était un sensibilisant cutané.

Dans une étude de toxicité par inhalation de 28 jours menée chez le rat avec l'impureté n° 3, on a relevé des effets histopathologiques liés à une irritation dans les voies respiratoires, à toutes les doses d'essai. Aux doses les plus fortes, on a relevé des signes cliniques de toxicité systémique et de neurotoxicité qui concordaient avec les effets observés chez les rats exposés au flufénacet par inhalation.

Des essais de mutation inverse sur bactéries ont également été réalisés avec les impuretés n° 2 et 3, et ont donné un résultat négatif dans les deux cas.

Dans l'ensemble, vu la toxicité des trois impuretés par rapport à celle du flufénacet et la teneur de ces impuretés présentes dans le principe actif de qualité technique, on juge que la base de données toxicologiques et les valeurs de référence connexes établies pour le flufénacet tiennent compte de la toxicité de ces impuretés.

La description des métabolites sélectionnés est présentée au tableau 1 de l'annexe III. Les valeurs toxicologiques de référence utilisées dans l'évaluation des risques pour la santé humaine sont résumées dans le tableau 2 de l'annexe III. Les résultats des études toxicologiques menées sur des animaux de laboratoire avec le flufénacet sont présentés dans le tableau 3 de l'annexe III, et ceux des études menées avec les métabolites et impuretés du flufénacet sont fournis dans le tableau 4 de la même annexe.

### **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 valeurs des effets de seuil afin de tenir compte du caractère exhaustif des données relatives à l'exposition et à la toxicité chez les nourrissons et les enfants ainsi que de la toxicité probable en période prénatale et postnatale. Un facteur différent peut convenir s'il s'appuie sur des données scientifiques fiables.

Pour ce qui est de l'exhaustivité de la base de données toxicologiques en ce qui concerne la toxicité pour les nourrissons et les enfants, elle contient des données complètes sur le flufénacet et l'intégralité des études requises, y compris des études de toxicité pour le développement par gavage chez le rat et le lapin, de même que des études de toxicité pour la reproduction par le régime alimentaire et des études de neurotoxicité pour le développement chez le rat. Des études comparatives des effets thyroïdiens sur le plan du développement chez le rat ont également été soumises; cependant, les résultats de ces études n'ont pu être utilisés de manière quantitative en raison de problèmes liés aux mesures de la T4.

Aucune indication d'une sensibilité des jeunes n'est ressortie des études de toxicité pour le développement chez le rat ou le lapin. Chez les fœtus de rat, on a noté une incidence accrue d'un faible poids corporel, de fontanelles plus grosses que la normale, de côtes surnuméraires ou d'une ossification incomplète ou absente pour certains os à une dose associée à des effets toxiques chez les mères. Chez les fœtus de lapin, on a observé une fréquence accrue de vertèbres lombaires et côtes surnuméraires à la même dose où l'on a observé une diminution de la prise de poids corporel et des effets sur le foie chez les lapines. À la dose la plus forte, on a noté une diminution du poids corporel des fœtus, ainsi qu'une ossification incomplète des os crâniens et des fontanelles plus grosses que la normale. Dans une étude de détermination des doses chez le lapin, on a relevé une augmentation des résorptions précoces et des pertes postimplantatoires aux doses associées à d'autres signes de toxicité maternelle. Aucun effet sur le développement n'a été relevé chez les fœtus de rat lors de l'étude de détermination des doses concernant la toxicité pour le développement.

Une sensibilité a été observée chez les jeunes dans l'étude bigénérationnelle de toxicité pour la reproduction. On a relevé une baisse du poids corporel et de la prise de poids corporel chez les petits de la génération F2 à une dose qui n'était pas associée à des effets toxiques chez les mères. Des effets graves chez les petits ont également été notés à des doses toxiques pour les mères. À la DME, on a constaté une augmentation du nombre de petits morts ou de portées comptant des petits morts, dans les deux générations. À la même dose, on a relevé un nombre plus élevé de mortinaissances chez les mères F1. À la DME, des effets toxiques ont aussi été notés chez les mères, sous forme d'une baisse du poids corporel et d'effets sur le foie. Une étude complémentaire de toxicité pour la reproduction menée sur une seule génération chez le rat a révélé une viabilité moindre des petits, ainsi qu'une baisse du poids corporel et de la prise de poids corporel, ces effets étant tous survenus en présence de toxicité maternelle.

Dans l'étude de neurotoxicité pour le développement, on a relevé d'autres signes de sensibilité des jeunes, des retards sur le plan du développement et une neurotoxicité ayant été observés chez les petits en l'absence de toxicité maternelle. Des retards dans le développement, y compris une baisse du poids corporel et un retard dans l'ouverture des yeux chez les deux sexes, de même qu'une baisse du poids du cerveau (JPN 12), une baisse de l'activité motrice (JPN 14) et une augmentation du nombre d'essais nécessaires à l'atteinte du critère d'apprentissage durant la phase d'acquisition du test de labyrinthe aquatique chez les femelles, ont été observés à toutes les doses d'essai. Dans le cas des groupes ayant reçu les doses moyennes et élevées, on a noté un retard dans la maturation sexuelle et une diminution du poids du cerveau (JPN 12) chez les mâles, alors que chez les femelles, on a observé des effets dans les tests de labyrinthe aquatique ainsi qu'une diminution des mesures diagonales et transversales du noyau caudé-putamen (JPN 83). Ces effets ont tous été observés en l'absence de toxicité maternelle. Chez les mâles à la DME, on a noté une augmentation du nombre d'erreurs par séance dans le test de labyrinthe aquatique, ainsi que des baisses dans les mesures linéaires de certaines régions cérébrales au JPN 12 (cerveau, cervelet, cortex frontal, cortex pariétal, noyau caudé-putamen, corps calleux, gyrus denté) et au JPN 83 (corps calleux). Chez les femelles, on a constaté une baisse de l'activité motrice à la DME au JPN 18, ainsi qu'une rétention plus faible dans les tests d'évitement passif. Chez les mères, on a observé des baisses statistiquement significatives du poids corporel et de la prise de poids corporel dans le groupe ayant reçu les doses élevées durant la majeure partie des périodes de gestation et de lactation. Une incertitude persiste en ce qui a trait aux possibles effets du flufénacet sur la morphométrie cérébrale des jeunes en croissance, puisque les échantillons de tissus cérébraux des petits dans les groupes ayant reçu de faibles doses n'ont pas été soumis à des analyses morphométriques, et que les données morphométriques des groupes ayant reçu les doses moyennes étaient en grande partie considérées comme peu fiables en raison d'une fixation prolongée dans la formaline et d'une homologie sous-optimale des coupes.

Dans l'ensemble, la base de données est adéquate pour déterminer la sensibilité des jeunes. La sensibilité des jeunes suscite d'importantes préoccupations en raison de la gravité du critère d'effet (baisse du poids du cerveau et effets sur l'activité motrice et l'apprentissage) observé chez les petits dans l'étude de neurotoxicité pour le développement en l'absence de toxicité maternelle. Il n'a pas été possible de définir une DSENO pour ces observations, c'est pourquoi le facteur de 10 prévu par la *Loi sur les produits antiparasitaires* a été retenu.

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

Dans les évaluations de l'exposition par le régime alimentaire, Santé Canada détermine la quantité de résidus d'un pesticide donné, y compris ceux présents dans le lait et la viande, qui peut être ingérée dans le régime alimentaire quotidien. 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 alimentaires des enfants, comme leurs préférences 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.

Santé Canada 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 SPN2003-03 intitulé *Évaluation de l'exposition aux pesticides contenus dans les aliments – Guide de l'utilisateur*, présente en détail les procédures d'évaluation des risques associés à une exposition aiguë et à une exposition chronique.

Les estimations des résidus utilisées pour évaluer les risques associés au régime alimentaire peuvent être fondées de manière prudente (en utilisant les estimations de la limite supérieure) sur les limites maximales de résidus (LMR) ou sur les données des essais en conditions naturelles représentant les résidus susceptibles de demeurer sur les aliments après un traitement à la dose maximale indiquée sur l'étiquette. Des facteurs de transformation théoriques et expérimentaux peuvent aussi être intégrés, dans la mesure du possible.

Les données disponibles étaient suffisantes pour permettre l'évaluation de l'exposition au flufénacet par le régime alimentaire ainsi que des risques connexes. Les évaluations de l'exposition aiguë et chronique par le régime alimentaire ont été réalisées à l'aide du logiciel Dietary Exposure Evaluation Model – Food Commodity Intake Database™ (DEEM-FCID™, 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 SPN2014-01, *Paramètres des facteurs d'exposition généraux utilisés pour les évaluations de l'exposition alimentaire, professionnelle et résidentielle*. Des précisions sur les estimations des risques liés au régime alimentaire et les données sur les propriétés chimiques des résidus utilisées aux fins de la présente évaluation sont fournies aux annexes IV et V.

Les estimations de l'exposition aiguë et chronique par le régime alimentaire pour le flufénacet s'appuyaient autant que possible sur des données d'essai en conditions naturelles et des facteurs de transformation expérimentaux. Les estimations des résidus dans les plantes étaient également fondées sur les LMR établies au Canada ou les seuils de tolérance employés aux États-Unis, alors

que les estimations concernant les produits d'origine animale s'appuyaient sur des données sur les résidus présents dans les aliments destinés à la consommation animale. De façon générale, on considère que les estimations des résidus et les évaluations de l'exposition par le régime alimentaire sont approfondies.

### 3.2.1 Détermination de la dose aiguë de référence

Afin d'estimer le risque lié à une exposition aiguë par le régime alimentaire, la DMENO pour les petits établie à 1,7 mg/kg p.c./jour dans l'étude de neurotoxicité pour le développement a été retenue pour l'évaluation des risques. Aucune DSENO pour les petits n'a été déterminée dans cette étude, car cette valeur représentait la plus faible dose d'essai. À 1,7 mg/kg p.c./jour, on a observé une baisse de l'activité motrice, une augmentation du nombre d'essais nécessaires à l'atteinte du critère d'apprentissage durant la phase d'acquisition du test de labyrinthe aquatique et une baisse du poids du cerveau chez les petites femelles en l'absence de toxicité maternelle. Ces effets pourraient être le résultat d'une seule exposition et sont donc pertinents aux fins d'une évaluation des risques liés à une exposition aiguë. Les facteurs d'incertitude usuels de 10 pour l'extrapolation interspécifique et de 10 pour la variabilité intraspécifique ont été appliqués. Comme indiqué dans la section « Caractérisation des dangers selon la *Loi sur les produits antiparasitaires* », le facteur de 10 prévu par la *Loi sur les produits antiparasitaires* a été retenu. Ce facteur a été jugé suffisant pour tenir compte de l'absence d'une DSENO pour les petits dans cette étude. Le facteur d'évaluation global (FEG) est donc égal à 1 000.

La dose aiguë de référence (DARf) est calculée à l'aide de l'équation suivante :

$$\text{DARf} = \frac{\text{DMENO}}{\text{FEG}} = \frac{1,7 \text{ mg/kg p.c./jour}}{1\ 000} = 0,002 \text{ mg/kg p.c. de flufénacet}$$

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

Le risque lié à une exposition aiguë par le régime alimentaire a été calculé d'après la dose maximale de résidus de flufénacet susceptible d'être ingérée en une journée et d'après les données sur la consommation d'aliments et d'eau et les résidus présents dans les aliments et l'eau. La quantité de résidus ingérée est comparée à la DARf, soit la dose à laquelle une personne pourrait être exposée en une journée sans craindre d'effets néfastes sur sa santé. Si l'exposition estimée est inférieure à la DARf, l'exposition aiguë par le régime alimentaire est jugée acceptable.

L'évaluation de l'exposition aiguë a été réalisée en fonction d'estimations des résidus s'appuyant sur des données d'essais en conditions naturelles, les concentrations de résidus attendus, les LMR fixées au Canada et les seuils de tolérance employés aux États-Unis. De plus, on a supposé que 100 % des cultures étaient traitées pour l'ensemble des produits et on a appliqué des facteurs de transformation expérimentaux ainsi que les facteurs de transformation par défaut du modèle DEEM pour les cultures, selon le cas. La contribution de l'eau potable à l'exposition a été prise en compte par l'incorporation directe des valeurs aiguës des concentrations estimées dans l'environnement (CEE) obtenues par modélisation des eaux (voir la section 3.3), dans le modèle DEEM.

Les estimations de l'exposition aiguë par le régime alimentaire découlant uniquement de sources alimentaires au 95<sup>e</sup> centile se situaient à 43 % de la DARf ou en deçà, pour l'ensemble des populations. Toutefois, le risque lié à une exposition aiguë découlant de la combinaison des aliments et des sources d'eau potable était établi à plus de 10 000 % de la DARf. Ainsi, bien que l'exposition par les aliments uniquement ne présente aucun risque préoccupant, il n'a pas été démontré que les risques liés à une exposition aiguë par le régime alimentaire découlant des aliments et de l'eau potable étaient acceptables.

### 3.2.3 Détermination de la dose journalière admissible

Afin d'estimer le risque après une exposition répétée par le régime alimentaire, la DMENO pour les petits établie à 1,7 mg/kg p.c./jour dans l'étude de neurotoxicité pour le développement a été retenue aux fins de l'évaluation des risques. Aucune DSENO pour les petits n'a été établie dans cette étude, car cette valeur représentait la plus faible dose d'essai. À 1,7 mg/kg p.c./jour, on a observé une diminution du poids corporel et un retard dans l'ouverture des yeux chez les petits mâles et femelles ainsi qu'une baisse de l'activité motrice, une augmentation du nombre d'essais nécessaires à l'atteinte du critère d'apprentissage durant la phase d'acquisition du test de labyrinthe aquatique et une baisse du poids du cerveau chez les petites femelles. Ces effets ont été notés en l'absence de toxicité maternelle. Les facteurs d'incertitude usuels de 10 pour l'extrapolation interspécifique et de 10 pour la variabilité intraspécifique ont été appliqués. Comme indiqué dans la section « Caractérisation des dangers selon la *Loi sur les produits antiparasitaires* », le facteur de 10 prévu par la *Loi sur les produits antiparasitaires* a été retenu. Ce facteur a été jugé suffisant pour tenir compte de l'absence d'une DSENO pour les petits dans cette étude. Le FEG est donc égal à 1 000.

La dose journalière admissible (DJA) est calculée à l'aide de l'équation suivante :

$$DJA = \frac{DMENO}{FEG} = \frac{1,7 \text{ mg/kg p.c./jour}}{1\ 000} = 0,002 \text{ mg/kg p.c./jour de flufénacet}$$

La DJA fournit des marges de plus de 500 par rapport à la dose à laquelle on a observé une dégénérescence axonale du cerveau dans l'étude de toxicité par le régime alimentaire de 12 mois chez le chien, et de plus de 4 000 par rapport à la DSENO liée à une baisse de la viabilité des petits dans l'étude bigénérationnelle de toxicité pour la reproduction.

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

Le risque lié à une exposition chronique par le régime alimentaire a été calculé à l'aide des valeurs moyennes de consommation de différents résidus alimentaires. L'exposition estimée a ensuite été comparée à la DJA, qui est une estimation de l'exposition quotidienne à des résidus de pesticide que l'on croit n'avoir aucun effet nocif sur la santé 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 chronique par le régime alimentaire a été réalisée en fonction d'estimations des résidus s'appuyant sur des données d'essais en conditions naturelles, les concentrations de résidus attendues, les LMR fixées au Canada et les seuils de tolérance employés aux États-Unis. De plus, on a supposé que 100 % des cultures étaient traitées pour l'ensemble des produits et on a appliqué des facteurs de transformation expérimentaux ainsi que les facteurs de transformation par défaut du modèle DEEM pour les cultures, selon le cas. La contribution de l'eau potable à l'exposition a été prise en compte par incorporation directe des valeurs CEE chroniques obtenues par modélisation des eaux (voir la section 3.3), dans le modèle DEEM.

Pour l'ensemble des populations, le risque lié à une exposition chronique découlant uniquement des aliments, évalué de manière plus poussée, était de 19 % de la DJA ou moins. Cependant, le risque lié à une exposition chronique pour l'ensemble des populations découlant de la combinaison des aliments et des sources d'eau potable était établi à plus de 800 % de la DJA, et n'a donc pas été jugé acceptable.

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

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

## **3.3 Exposition par l'eau potable**

Les résidus de flufénacet dans les sources potentielles d'eau potable ont été estimés par modélisation des eaux.

### **3.3.1 Concentrations dans l'eau potable**

Aux fins de l'évaluation des risques pour la santé humaine, les CEE dans les sources potentielles d'eau potable ont été modélisées pour les eaux souterraines et les eaux de surface au moyen du logiciel Pesticide in Water Calculator (PWC, version 1.52).

Pour modéliser les concentrations de flufénacet dans l'eau potable, les résidus de flufénacet et de ses neuf produits de transformation ont été combinés. Les produits de transformation en question étaient les métabolites suivants du flufénacet : FOE oxalate (M1), FOE acide sulfonique (M2), FOE alcool (M3), FOE sulfoxyde de thioglycolate (M4), FOE méthylsulfure (M5), FOE méthylsulfone (M7), FOE thiadone (M9), FOE acide trifluoroéthanesulfonique (M44) et FOE acide trifluoroacétique (M45).

La modélisation relative à l'eau potable utilise une approche progressive, chaque niveau étant plus approfondi que le précédent. Les CEE de niveau 1 sont des valeurs prudentes destinées à éliminer les pesticides qui ne devraient pas poser de problèmes pour l'eau potable. Elles sont calculées à l'aide d'hypothèses prudentes et en fonction du devenir dans l'environnement, de la dose d'application, du moment de l'application et de la région géographique. Les valeurs de CEE issues de la modélisation de niveau 2 sont fondées sur une période d'application, des méthodes et des régions géographiques plus restreintes, et ne sont pas considérées comme des valeurs prudentes s'appliquant à toutes les régions du Canada. Bien que les CEE de niveau 1 couvrent

généralement toutes les régions du Canada, celles qui s'appliquent au flufénacet ne couvrent que l'Est du Canada étant donné les utilisations actuelles des produits contenant du flufénacet.

Pour les eaux souterraines, le modèle permet de simuler le lessivage à travers un sol multicouche et de calculer les concentrations moyennes dans la couche supérieure de 1 m de la nappe phréatique. Dans le cas des eaux de surface, le modèle permet de simuler le ruissellement de pesticides à partir d'un champ traité jusqu'à un plan d'eau voisin (un petit réservoir) ainsi que le devenir d'un pesticide dans ce plan d'eau. La simulation a couvert une période de 50 ans pour tous les scénarios. Le tableau 1 de l'annexe VIII présente des renseignements sur l'application et les principales caractéristiques du devenir dans l'environnement qui ont été utilisées dans les simulations.

La CEE journalière la plus élevée dans les eaux souterraines, établie à 1 106 µg/L, a été utilisée dans l'évaluation de l'exposition aiguë par le régime alimentaire. La CEE annuelle la plus élevée dans les eaux souterraines, établie à 1 117 µg/L, a quant à elle servi à l'évaluation de l'exposition chronique. Les CEE de flufénacet dans les eaux souterraines et les eaux de surface sont indiquées au tableau 1, ci-dessous.

**Tableau 1 Concentrations estimées dans l'environnement de niveau 1 (en µg p.a./L) utilisées dans l'évaluation des risques liés à l'exposition au flufénacet et à ses produits de transformation par l'eau potable, exprimées en équivalents du composé d'origine**

Profil d'emploi	Eaux souterraines (µg p.a./L)		Eaux de surface (µg p.a./L)	
	Quotidienne <sup>1</sup>	Annuelle <sup>2</sup>	Quotidienne <sup>3</sup>	Annuelle <sup>4</sup>
Soja et maïs de grande culture dans l'Est du Canada seulement, 1 application de 800 g p.a./ha	1 106	1 117	71	10

<sup>1</sup> 90<sup>e</sup> centile des concentrations quotidiennes

<sup>2</sup> 90<sup>e</sup> centile des concentrations de la moyenne mobile sur 365 jours

<sup>3</sup> 90<sup>e</sup> centile des concentrations maximales pour chaque année

<sup>4</sup> 90<sup>e</sup> centile des concentrations annuelles moyennes

### 3.3.2 Évaluation de l'exposition par l'eau potable et des risques connexes

Les estimations de l'exposition liée à la consommation d'eau potable ont été combinées aux estimations de l'exposition liée à la consommation alimentaire par l'incorporation des CEE dans l'évaluation de l'exposition par le régime alimentaire (nourriture et eau potable). Consulter les sections 3.2.2 et 3.2.4 pour obtenir des précisions à ce sujet.

### 3.3.3 Données de surveillance des eaux

Les données de surveillance et les estimations par modélisation sont complémentaires et sont prises en considération conjointement lorsque l'on estime la probabilité d'exposition des organismes aquatiques ou des humains. Santé Canada communique régulièrement avec les représentants fédéraux, provinciaux ou territoriaux de toutes les provinces et de tous les

territoires du Canada ainsi qu'avec Environnement et Changement climatique Canada, Pêches et Océans Canada et le sous-comité sur l'eau potable, par l'entremise de Santé Canada, afin d'obtenir des données de surveillance qui pourraient être utilisées dans les programmes de réévaluation en cours. On tient également compte de données sur les résidus présents dans des échantillons d'eau prélevés aux États-Unis (portail de données sur la qualité des eaux de l'United States Geological Survey et rapports sommaires annuels de l'United States Department of Agriculture) dans l'évaluation des eaux canadiennes, étant donné les programmes de surveillance exhaustifs déjà en place aux États-Unis.

Les données de surveillance recueillies à partir de l'année 2000 ont été jugées pertinentes aux fins de la présente évaluation. Au Canada, le flufénacet et ses produits de transformation font rarement l'objet d'une surveillance dans les sources d'eau potable. La concentration maximale de flufénacet dans les eaux de surface au Canada serait de 0,0032 µg/L, d'après l'analyse de 561 échantillons. Compte tenu des données de surveillance limitées dont on dispose aux États-Unis, la concentration maximale de flufénacet et de ses produits de transformation détectés dans les eaux souterraines était de 0,07 µg/L pour le FOE oxalate et de 0,05 µg/L pour le flufénacet. La concentration la plus forte de flufénacet détectée dans les eaux de surface était de 0,77 µg/L.

Il n'a pas été possible d'estimer les concentrations de l'exposition au moyen de données de surveillance étant donné la quantité limitée de données de surveillance des eaux au Canada et aux États-Unis. Les concentrations de la combinaison de flufénacet et de ses produits de transformation dans les eaux de surface et les eaux souterraines prises en considération dans l'évaluation des risques pour la santé humaine liés à l'exposition par le régime alimentaire correspondent aux CEE définies à l'aide de la modélisation des eaux.

### **3.4 Évaluation de l'exposition en milieu professionnel et des risques connexes**

On évalue les risques liés à l'exposition en milieu professionnel en comparant les degrés d'exposition possibles à la valeur du critère d'effet le plus pertinent tiré des études toxicologiques afin de calculer la marge d'exposition (ME). Cette ME est ensuite 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 entraînera des effets nocifs, mais des mesures seraient alors requises pour réduire les risques.

#### **3.4.1 Valeurs toxicologiques de référence pour l'exposition en milieu professionnel**

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

Pour l'exposition par voie cutanée et par inhalation à court et à moyen terme en milieu professionnel, la DMENO chez les petits de 1,7 mg/kg p.c./jour, obtenue dans l'étude de neurotoxicité pour le développement chez le rat, a été retenue aux fins de l'évaluation des risques. Aucune DSENO pour les petits n'a été établie dans cette étude, car cette valeur représentait la plus faible dose d'essai. À 1,7 mg/kg p.c./jour, on a observé une diminution du poids corporel et un retard dans l'ouverture des yeux chez les petits mâles et femelles ainsi qu'une baisse de l'activité motrice, une augmentation du nombre d'essais nécessaires à l'atteinte

du critère d'apprentissage durant la phase d'acquisition du test de labyrinthe aquatique et une baisse du poids du cerveau chez les petites femelles. Les populations de travailleurs peuvent comprendre des femmes enceintes ou qui allaitent, de sorte que ces critères d'effet sont jugés convenables pour l'évaluation des risques en milieu professionnel. Les études de toxicité par voie cutanée et par inhalation à court terme dont on disposait ne tenaient pas compte du critère d'effet préoccupant (neurotoxicité pour le développement) ni de la sensibilité des jeunes, c'est pourquoi il fallait recourir à une étude de toxicité par voie orale aux fins de l'évaluation des risques.

La ME cible pour ces scénarios est de 1 000. On a appliqué des facteurs de 10 pour tenir compte de l'extrapolation interspécifique et de la variabilité intraspécifique, de même qu'un facteur supplémentaire de 10 pour les raisons décrites à la section « Caractérisation des dangers selon la *Loi sur les produits antiparasitaires* ». On considère que le choix de cette étude et de cette ME cible assure la protection de toutes les populations, y compris les nourrissons allaités par les travailleuses exposées ainsi que les enfants qu'elles portent.

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

Voir la section 3.2.5.

### **3.4.1.3 Absorption cutanée**

La dose systémique résultant d'une exposition par voie cutanée était fondée sur une démarche axée sur le poids de la preuve, comprenant une évaluation des propriétés physiques et chimiques, l'examen d'une étude *in vitro* de l'Autorité européenne de sécurité des aliments (EFSA) et des observations issues d'études toxicologiques. Les publications scientifiques ne contenaient pas d'autres données d'absorption cutanée, et le titulaire n'a soumis aucune donnée de ce type. On a utilisé une valeur d'absorption cutanée de 50 % afin d'estimer la dose systémique découlant d'une exposition par voie cutanée. Cette valeur ne devrait pas se traduire par une sous-estimation de l'exposition dans l'évaluation des risques actuelle.

## **3.4.2 Évaluation de l'exposition en milieu professionnel et des risques connexes**

Il existe un risque d'exposition au flufénacet en milieu professionnel dans le cas où des travailleurs manipulent les pesticides en procédant au mélange, au chargement et à l'application et dans le cas où ils entrent dans des zones traitées pour mener des activités après l'application.

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

Les préposés au mélange, au chargement et à l'application des produits à usage commercial contenant du flufénacet peuvent y être exposés. Les scénarios suivants ont été évalués, d'après le profil d'emploi :

- Mélange et chargement à découvert de granulés hydrodispersibles;
- Application de liquides au moyen d'une rampe de pulvérisation à partir d'une cabine ouverte.

Compte tenu du nombre d'applications et du moment de l'application, les travailleurs qui appliquent du flufénacet subiraient généralement une exposition de courte durée (< 30 jours).

L'estimation de l'exposition des préposés au mélange, au chargement et à l'application repose sur différents niveaux d'équipement de protection individuelle (EPI) et différentes mesures techniques de protection :

- EPI de niveau intermédiaire : combinaison de coton par-dessus un pantalon long et un vêtement à manches longues, h gants résistant aux produits chimiques (sauf indication contraire)
- EPI maximal : combinaison résistant aux produits chimiques par-dessus un pantalon long et un vêtement à manches longues, gants résistant aux produits chimiques
- Mesures techniques de protection : adoption des mesures techniques de protection appropriées, comme un tracteur à cabine fermée
- Respirateur : muni d'une cartouche éliminant les vapeurs organiques approuvée par le National Institute for Occupational Safety and Health (NIOSH), comportant un préfiltre approuvé pour les pesticides ou une cartouche approuvée par le NIOSH pour les pesticides

Comme on ne disposait d'aucune donnée propre au produit chimique sur l'exposition des personnes manipulant le flufénacet, on a estimé l'exposition des particuliers par voie cutanée et par inhalation au moyen des données de la Pesticide Handlers Exposure Database (PHED) et de l'Agricultural Handler Exposure Task Force (AHETF).

La PHED est une compilation de données génériques de dosimétrie passive qui s'appliquent aux préposés au mélange, au chargement et à l'application. Elle est assortie d'un logiciel qui simplifie l'obtention d'estimations pour des scénarios tenant compte du type de préparation, de l'équipement employé pour l'application, des systèmes de mélange et de chargement ainsi que du degré de protection de l'EPI. Le scénario de l'application avec rampe de pulvérisation à partir d'une cabine fermée de la PHED a été utilisé dans l'évaluation des risques. Les estimations des scénarios de la rampe de pulvérisation à partir d'une cabine ouverte et du mélange/chargement de pâte granulée à découvert s'appuient sur des données de l'AHETF, dont la formation remonte à 2001. Les valeurs d'exposition par inhalation étaient fondées sur de faibles taux d'inhalation (17 L/minute). Même si l'utilisation de données génériques comporte des limites, ces données d'exposition représentent l'information la plus fiable disponible à l'heure actuelle.

Dans la plupart des cas, les études citées ci-dessus ne contenaient pas de données appropriées permettant d'estimer l'exposition des travailleurs portant des combinaisons (en coton ou résistant aux produits chimiques), ou des respirateurs. Dans la mesure du possible, l'ARLA a estimé cette exposition en intégrant aux données d'exposition unitaire un facteur de protection vestimentaire de 75 % pour la combinaison, un facteur de protection vestimentaire de 90 % pour la combinaison résistant aux produits chimiques et un facteur de protection de 90 % pour le respirateur (comme un masque complet ou un demi-masque à adduction d'air filtré et à adduction d'air pur).

Les ME associées à l'exposition par voie cutanée, par inhalation et combinée (voie cutanée et inhalation) calculées pour les préposés au mélange, au chargement et à l'application de flufénacet n'atteignaient pas la ME cible pour l'ensemble des scénarios, et les risques se sont révélés inacceptables, même lorsque l'on supposait le port d'un EPI supplémentaire et des mesures techniques de protection (par exemple, cabine fermée). La révocation de l'ensemble des utilisations du flufénacet est proposée afin d'atténuer les risques. Les résultats de l'évaluation des risques sont résumés aux tableaux 1 à 2 de l'annexe VI.

### **3.4.2.2 Évaluation de l'exposition des travailleurs après traitement et des risques connexes**

Dans le cas de l'évaluation des risques en milieu professionnel après traitement, on a tenu compte de l'exposition des travailleurs qui retournent dans les zones traitées pour y effectuer des activités agricoles pouvant comporter un contact avec les matières traitées (par exemple, le feuillage ou le sol). Pour les espèces agricoles extérieures, une exposition à court terme (< 30 jours) au flufénacet après l'application est possible chez les travailleurs. L'exposition des travailleurs effectuant des tâches dans des cultures traitées par pulvérisation foliaire se ferait principalement par voie cutanée. Compte tenu de la pression de vapeur du flufénacet, l'exposition par inhalation ne devrait pas se révéler préoccupante, pourvu que les délais de sécurité (DS) proposés soient respectés.

Pour l'ensemble des scénarios, la probabilité d'exposition par voie cutanée pour les travailleurs après le traitement a été estimée à l'aide des coefficients de transfert (CT) propres à l'activité et des données obtenues pour les résidus foliaires à faible adhérence (RFFA). Les RFFA désignent la quantité de résidus pouvant être délogés d'une surface, par exemple des feuilles d'une plante. Le CT est une mesure de la relation entre l'exposition et les RFFA pour les personnes se livrant à une activité précise, et il est calculé à partir de données tirées d'études sur l'exposition en conditions naturelles. Les CT se rapportent à une combinaison précise de culture et d'activité (par exemple, dépistage des organismes nuisibles dans le maïs) et reflètent les vêtements de travail standard que portent les travailleurs agricoles adultes. Les CT propres à une activité qui ont été utilisés proviennent de l'Agricultural Re-entry Task Force (ARTF). Pour obtenir de plus amples renseignements sur l'estimation de l'exposition des travailleurs après l'application, veuillez consulter le Projet de directive PRO2014-02, *Mise à jour des coefficients de transfert agricoles pour l'évaluation de l'exposition professionnelle aux pesticides après traitement*.

Une étude sur les RFFA propre au produit chimique a été rendue disponible après l'évaluation des risques pour la réévaluation du flufénacet; on s'est donc servi de la valeur standard de 25 % de la dose d'application, et d'un taux de dissipation de 10 % par jour dans l'évaluation des risques après l'application. Les données issues de cette étude seront prises en considération avant la publication du document de décision de réévaluation.

Pour les travailleurs qui se rendent dans une zone traitée, des DS sont calculés pour déterminer le temps qu'il faut attendre avant d'entrer en toute sécurité après l'application pour effectuer des tâches manuelles. Le DS correspond au temps qui doit s'écouler pour que les quantités de résidus baissent à une concentration à laquelle les risques sont jugés acceptables pour les activités des travailleurs après l'application.

Pour un traitement de présemis (injection dans le sol et incorporation au sol) sur le soja et le maïs de grande culture, on a réalisé une évaluation qualitative des risques, puisque l'on s'attend à très peu de contact avec les feuilles compte tenu du moment où l'application est effectuée. Un DS de 12 heures viendrait limiter les risques pour ce scénario après l'application.

On a procédé à une évaluation quantitative des risques après l'application pour le traitement de présemis (pulvérisation en surface), de prélevée et de postlevée hâtive sur le soja et le maïs de grande culture, en raison de la toxicité élevée du flufénacet. Les risques n'étaient pas acceptables pour l'ensemble des activités après l'application évaluées au jour 0. Par conséquent, des DS de 11 à 22 jours seraient nécessaires pour atténuer les risques après l'application.

Comme on propose la révocation de toutes les utilisations du flufénacet en raison du risque par le régime alimentaire et du risque en milieu professionnel pour les préposés au mélange, au chargement et à l'application (voir la section 3.4.2.1), le DS requis n'est pas inclus dans le projet de décision de réévaluation pour l'instant.

Les résultats de l'évaluation des risques après l'application sont résumés à l'annexe VII.

### **3.5 Évaluation de l'exposition globale et des risques connexes**

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

Par « exposition globale », on entend l'exposition totale à un pesticide donné, attribuable au régime alimentaire (nourriture et eau potable), aux utilisations en milieu résidentiel et aux sources d'exposition autres que professionnelles, ainsi qu'à toutes les voies d'exposition connues et plausibles (voie orale, voie cutanée et inhalation). Pour le flufénacet, l'évaluation du risque global a consisté à combiner l'exposition par les aliments et l'eau potable uniquement, étant donné qu'une exposition en milieu résidentiel n'est pas prévue. Les critères d'effet toxicologiques et les facteurs d'évaluation les plus pertinents pour l'exposition globale aiguë et chronique par voie orale sont les mêmes que ceux choisis pour la DARf (voir la section 3.2.1) et la DJA (voir la section 3.2.3), respectivement.

#### **3.5.2 Évaluation de l'exposition globale et des risques connexes**

Comme mentionné précédemment, on ne s'attend à aucune exposition au flufénacet en milieu résidentiel et en milieux autres que professionnels, puisqu'il n'existe aucun produit à usage domestique qui soit homologué actuellement. Voilà pourquoi l'évaluation de l'exposition globale ne tient compte que de l'exposition découlant des aliments et de l'eau potable.

Comme expliqué aux sections 3.2.2 et 3.2.4 ci-dessus, les risques globaux liés à une exposition aiguë et chronique découlant des aliments et de l'eau potable dépassent les doses de référence et il n'a pas été démontré qu'ils sont acceptables.

Les résultats de l'évaluation des risques sont résumés dans les tableaux 1 à 2 de l'annexe IV.

### **3.6 Évaluation de l'exposition cumulative**

La *Loi sur les produits antiparasitaires* exige de l'ARLA de Santé Canada qu'elle tienne compte des effets cumulatifs des produits antiparasitaires qui présentent un mécanisme commun de toxicité. C'est pour cette raison que l'on a mené une évaluation des éventuels mécanismes de toxicité communs à d'autres pesticides. Le flufénacet est un herbicide de la famille des oxyacétamides. Au moment de la réévaluation, un seul autre produit faisant partie de cette catégorie avait été identifié, et il s'agissait d'un principe actif qui n'était pas homologué au Canada, ni aux États-Unis et ni dans l'Union européenne. On n'a relevé aucune information indiquant que le flufénacet présenterait un mécanisme de toxicité commun à d'autres pesticides.

L'acide trifluoroacétique (ATF; M45), un métabolite du flufénacet, est également un métabolite de plusieurs autres pesticides, en plus d'être généré par certains produits chimiques industriels (par exemple, chlorofluorocarbones). L'information fournie par le titulaire laisse croire qu'à l'heure actuelle, les quantités d'ATF rejeté dans l'environnement en raison des utilisations du flufénacet à des fins agricoles au Canada sont généralement minimales comparativement aux autres sources. Par ailleurs, l'évaluation de l'exposition par le régime alimentaire a mis en lumière des risques préoccupants pour la santé associés à l'exposition au flufénacet et à ses métabolites, ce qui a poussé à proposer la révocation de toutes les utilisations. Une évaluation de l'exposition cumulative pour l'ATF n'est donc pas nécessaire dans le cadre de cette réévaluation. Santé Canada continuera de surveiller les apports d'ATF liés aux pesticides dans l'environnement.

### **3.7 Rapports d'incidents concernant la santé**

En date du 15 septembre 2020, aucun incident impliquant une personne ou un animal de compagnie et mettant en cause le flufénacet n'avait été soumis à Santé Canada.

## **4.0 Évaluation environnementale**

### **4.1 Devenir et comportement dans l'environnement**

Un résumé des propriétés physico-chimiques et des caractéristiques environnementales du flufénacet et de ses produits de transformation est présenté dans les tableaux 2 à 7 de l'annexe VIII.

Le flufénacet est soluble dans l'eau. Il est relativement non volatil à partir de la surface de l'eau et de sols humides. Le coefficient de partage *n*-octanol-eau du flufénacet ( $\log K_{oe} = 3,2$ ) semble indiquer qu'il pourrait avoir une forte affinité pour se sorber sur la matière organique. Bien que la valeur  $K_{oe}$  indique également un potentiel de bioaccumulation dans les organismes aquatiques, les résultats d'études menées sur le crapet arlequin indiquent que le flufénacet ne devrait pas se bioaccumuler dans les poissons.

Le flufénacet résiste à l'hydrolyse et à la photolyse directe dans des conditions environnementales pertinentes. La photolyse indirecte en milieu aqueux accentuée par des

photosensibilisateurs dans l'environnement pourrait contribuer à la dissipation du flufénacet dans la zone photique des plans d'eau.

Des études de laboratoire sur des sols aérobies ont indiqué que le flufénacet est non persistant à légèrement persistant dans le sol, avec des valeurs  $TD_{50}$  allant de 13,5 à 31,8 jours. Dans le sol, le flufénacet s'était minéralisé en  $CO_2$  dans une fourchette de 4,6 à 23,8 %, et avait formé cinq produits de transformation majeurs ( $\geq 10$  % de la DA), soit le FOE acide sulfonique, le FOE oxalate, le FOE alcool, le FOE méthylsulfone et l'ATF. L'ATF représentait jusqu'à 82 % de la radioactivité appliquée (RA) dans un sol aérobie. En outre, le flufénacet s'était lié aux particules du sol au fil du temps (10,6 à 58 % de la RA sous forme de résidus non extractibles). On peut conclure que le flufénacet s'est dissipé rapidement dans le sol aérobie par une liaison importante avec les particules du sol, ainsi que par la transformation en produits qui peuvent être plus persistants que le composé d'origine dans le sol. La biotransformation n'est pas une voie majeure de transformation du flufénacet dans les sols anaérobies. Dans des conditions anaérobies, le flufénacet a été principalement incorporé dans la matrice du sol, ce qui est similaire à ce qui a été observé dans des sols aérobies.

Des études ont montré que le flufénacet dans l'eau (sans sédiment associé) est persistant ( $TD_{50} = 619$  jours à 20 °C) avec une minéralisation limitée (3,3 % de la RA après 368 jours). Des études menées dans quatre systèmes eau/sédiments ont démontré la migration du flufénacet vers les sédiments (jusqu'à 71 % de la RA après 157 jours). Le mécanisme de dissipation du flufénacet de la phase aqueuse semble avoir deux composantes : il se biotransforme partiellement dans l'eau en plusieurs produits de transformation majeurs et mineurs, mais il présente également un mouvement significatif vers la phase sédimentaire. Le FOE méthylsulfure et le FOE thiadone sont considérés comme les principaux produits de transformation dans l'environnement aquatique. Le FOE méthylsulfure et le FOE thiadone sont produits à un maximum de 11,4 % et de 84 % de la RA, respectivement, dans les systèmes eau/sédiments. Tous les autres produits de transformation ont été détectés à moins de 10 % de la RA dans l'eau et/ou les sédiments. Le flufénacet est légèrement à modérément persistant dans les systèmes eau/sédiments ( $TD_{50} = 20,3$  à 91 jours). Le FOE méthylsulfure n'est pas stable et se transforme en FOE méthylsulfoxyde. Le FOE thiadone résiste à l'hydrolyse, à la photolyse et à la biotransformation dans les systèmes aquatiques. Le flufénacet est persistant dans les systèmes aquatiques anaérobies.

Les études de dissipation en milieu terrestre indiquent que le flufénacet est non persistant à modérément persistant dans les sols ( $TD_{50} = 13$  à 69 jours). Le flufénacet ne devrait pas s'accumuler dans le sol ni persister en quantités importantes jusqu'à la prochaine saison de croissance. Dans les conditions naturelles, seuls le FOE oxalate et le FOE acide sulfonique ont été sporadiquement détectés dans les couches supérieures du sol (0 à 15 cm) en quantités mesurables ( $> LQ = 10 \mu\text{g/kg}$ ).

Contrairement aux résultats des études en conditions naturelles, qui ont démontré l'absence de lessivage du flufénacet et de ses produits de transformation en dessous de 15 cm de sol, les études d'adsorption/désorption ont indiqué que le flufénacet et le FOE alcool sont modérément à fortement mobiles dans le sol. Le FOE méthylsulfoxyde et le FOE méthylsulfone sont modérément à très mobiles et le FOE oxalate, le FOE acide sulfonique, le FOE thiadone, le FOE acide trifluoroéthanesulfonique et l'ATF sont très mobiles. Ces résultats ont été confirmés par les

études de lessivage sur colonne de sol et des études de lysimétrie en conditions naturelles, ainsi que par les critères de Cohen et l'équation de Gustafson. Les données de surveillance des eaux provenant des États-Unis indiquent que le flufénacet et le FOE oxalate ont été détectés dans 4 % des 12 311 échantillons d'eaux souterraines à des concentrations maximales de 0,07 et 0,05 µg/L, respectivement. Aucune donnée de surveillance des eaux souterraines n'est disponible pour le Canada. Dans l'ensemble, on peut conclure que le flufénacet et ses produits de transformation sont susceptibles d'être lessivés à travers les sols et d'atteindre les eaux souterraines.

D'après la constante de la loi d'Henry, le flufénacet et ses produits de transformation ne devraient pas se volatiliser dans l'air à partir de la surface d'un sol humide ou de l'eau. Si les particules de flufénacet devaient atteindre la troposphère à la suite d'une application par pulvérisation, il est probable que le flufénacet serait dégradé dans l'air en raison de réactions avec un certain nombre d'espèces intermédiaires réactives. L'évaluation de la persistance du flufénacet dans l'air réalisée par l'Autorité européenne de sécurité des aliments (en utilisant le modèle d'Atkinson, 1988) a indiqué que sa durée de vie serait courte, avec un TD<sub>50</sub> estimé à 6,8 heures. Le flufénacet ne devrait pas être transporté sur des distances moyennes ou longues dans l'atmosphère.

## **4.2 Caractérisation des risques pour l'environnement**

Afin d'estimer le potentiel d'effets écologiques nocifs sur les espèces non ciblées, on intègre à l'évaluation des risques environnementaux les données d'exposition environnementale et les renseignements en matière d'écotoxicologie. Pour ce faire, on compare les concentrations d'exposition aux concentrations qui causent des effets nocifs. Les concentrations estimées dans l'environnement (CEE) correspondent aux concentrations de pesticide dans divers milieux environnementaux, comme les aliments, l'eau, le sol et l'air. Les CEE sont calculées de la ou des doses d'application, des caractéristiques chimiques et des propriétés liées au devenir dans l'environnement, dont la dissipation du pesticide entre les applications (voir le tableau 8 de l'annexe VIII). Les renseignements écotoxicologiques comprennent les données de toxicité aiguë et de toxicité chronique pour divers organismes ou groupes d'organismes vivant dans les habitats terrestres et les habitats aquatiques, notamment les invertébrés, les vertébrés et les plantes. Les résumés des données toxicologiques pour les organismes terrestres et aquatiques non ciblés sont présentés dans les tableaux 9 et 10 de l'annexe VIII. Les critères d'effet pour chaque taxon jugé approprié à l'évaluation des risques sont présentés dans le tableau 11 de l'annexe VIII. Pour tenir compte des différences potentielles sur le plan de la sensibilité des espèces, ainsi que des différents objectifs de protection (c'est-à-dire la protection au niveau de la communauté, de la population ou de l'individu), les critères d'effet toxicologique utilisés dans l'évaluation des risques peuvent être ajustés à l'aide des facteurs d'incertitude applicables.

En premier lieu, on effectue une évaluation préliminaire des risques afin de déterminer les pesticides ou les profils d'emploi particuliers qui ne présentent aucun risque pour les organismes non ciblés, ainsi que pour identifier les groupes d'organismes pour lesquels il pourrait y avoir des risques. L'évaluation préliminaire des risques fait appel à des méthodes simples, à des scénarios d'exposition prudents (par exemple, une application directe à la dose maximale cumulative) et à des critères d'effet toxicologique traduisant la plus grande sensibilité. On obtient un quotient de risque (QR) en divisant l'exposition estimée par une valeur toxicologique appropriée ( $QR =$

exposition/toxicité). On compare ensuite ce QR au niveau préoccupant (NP = 1 pour la plupart des espèces, 0,4 pour un risque aigu pesant sur les pollinisateurs et 2 pour les études à l'aide de plaques de verre chez les espèces d'arthropodes utiles à l'essai standard, *Typhlodromus pyri* et *Aphidius rhopalosiphi*). Si le QR issu de l'évaluation préliminaire est inférieur au NP, les risques sont alors jugés négligeables et aucune autre caractérisation des risques n'est nécessaire. S'il est égal ou supérieur au NP, on doit effectuer une évaluation plus approfondie des risques afin de mieux les caractériser. À cette étape, on prend en considération des scénarios d'exposition plus réalistes, comme la dérive de pulvérisation vers des habitats non ciblés, et on peut utiliser des critères d'effet toxicologique différents. L'évaluation approfondie peut comprendre une caractérisation plus poussée des risques à l'aide de modèles d'exposition, de données de surveillance, de résultats d'études en conditions naturelles ou en mésocosmes, et de méthodes probabilistes d'évaluation des risques. L'évaluation des risques peut être approfondie jusqu'à ce que les risques soient suffisamment caractérisés ou qu'ils ne puissent plus être caractérisés davantage.

Des profils d'emploi représentatifs du flufénacet ont été pris en compte dans l'évaluation des risques environnementaux et ont été sélectionnés pour représenter des scénarios prudents. Le risque que le flufénacet et les préparations commerciales connexes présentent pour les organismes a été évalué d'après la dose maximale annuelle de 800 g p.a./ha pour toutes les cultures, appliquée en une seule pulvérisation (voir le tableau 8 de l'annexe VIII).

#### **4.2.1 Risques pour les organismes terrestres**

Un résumé des CEE et des QR pour les organismes terrestres est présenté dans les tableaux 12 à 17 de l'annexe VIII. Pour calculer le risque associé aux produits de transformation, les CEE des produits de transformation ont été ajustées selon le ratio de leur masse moléculaire par rapport à la masse moléculaire du flufénacet, en supposant de manière prudente que le flufénacet se transforme complètement en chaque produit de transformation. Aux fins de l'évaluation des risques, les critères d'effet toxicologique établis pour l'espèce la plus sensible ont servi de critères de substitution pour l'ensemble des espèces susceptibles d'être exposées au flufénacet après l'utilisation de ce produit. Des données toxicologiques étaient également disponibles pour certains des produits de transformation et ont été utilisées dans l'évaluation des risques pour les organismes terrestres.

##### **Invertébrés terrestres**

L'évaluation préliminaire des risques a indiqué que le flufénacet, sa formulation et six de ses produits de transformation (FOE oxalate, FOE sel de Na de l'acide sulfonique, FOE méthylsulfone, ATF, FOE acide trifluoroéthanesulfonique et FOE thiadone) présentent un risque négligeable pour les lombrics, les arthropodes vivant sur les feuilles (*Aphidius rhopalosiphi*) et les arthropodes du sol (l'acararien du sol *Hypoaspis aculeifer* et le collembole *Folsomia candida*) pour les expositions aiguës et chroniques. En outre, une étude de toxicité chronique d'un an réalisée chez six catégories de lombrics avec un produit formulé (Flufénacet SC 500 [50 % p.a.]) à une dose d'application de 600 g de flufénacet/ha a montré qu'il n'y avait pas d'effets néfastes à long terme statistiquement significatifs dans la population de lombrics juvéniles et adultes.

Les abeilles butineuses pourraient être directement exposées à des gouttelettes de pulvérisation de flufénacet au cours de l'application ou à des résidus de flufénacet présents à la surface des plantes (exposition par contact). Ces abeilles pourraient aussi être exposées au flufénacet par l'ingestion de pollen ou de nectar contaminés en raison d'une pulvérisation directe ou de la distribution systémique de la substance dans la plante (exposition par voie orale). De plus, le couvain pourrait être exposé au flufénacet par le pollen et le nectar contaminés que les abeilles butineuses rapportent à la ruche.

L'abeille domestique (*Apis mellifera*) est utilisée comme espèce de substitution dans l'évaluation des risques pour les insectes pollinisateurs. Selon l'évaluation préliminaire, le flufénacet présente un risque négligeable pour les abeilles *Apis* et autres que celles du genre *Apis* sur la base d'une exposition aiguë par voie orale et par contact. Le QR d'après une étude d'exposition chronique par le régime alimentaire (10 jours d'alimentation continue) sur des abeilles adultes a dépassé le NP (QR = 5,2). Le QR était basé sur une CSEO de 4,4 µg p.a./abeille/jour qui était la seule dose utilisée dans l'étude et qui n'a causé aucun effet nocif. Une étude sur l'alimentation du couvain d'abeilles domestiques à l'aide d'un produit formulé (Flufénacet SC 508.8) a été menée à une concentration de 1,5 g p.a./L, ce qui correspond à la concentration de flufénacet attendue dans le réservoir du pulvérisateur. Dans cette étude, aucun effet nocif n'a été observé. Les risques pour les abeilles sont acceptables et aucune mesure d'atténuation n'est requise.

### **Oiseaux et mammifères**

L'évaluation préliminaire n'a montré aucun risque pour les oiseaux et les mammifères exposés au flufénacet par suite de la dérive de pulvérisation hors champ. Toutefois, on a relevé un risque aigu au champ pour les oiseaux de petite et de moyenne taille et les mammifères sauvages de taille moyenne lors de l'évaluation de la dose maximale d'application pour le soja. Le NP a également été dépassé pour toutes les tailles d'oiseaux et de mammifères en raison des effets sur la reproduction. L'évaluation approfondie des risques a montré que les QR fondés sur la toxicité aiguë et sur la toxicité pour la reproduction chez les mammifères étaient inférieurs au NP. Par conséquent, les risques pour les mammifères sauvages sont acceptables en ce qui concerne les utilisations actuelles du flufénacet. Les QR fondés sur la reproduction pour les oiseaux de petite et moyenne taille étaient faibles (QR = 1,56 à 2,0), mais dépassaient tout de même le NP de 1. Une mise en garde sur l'étiquette permettrait d'atténuer les risques pour les oiseaux pour ce qui est des utilisations actuelles du flufénacet.

La toxicité aiguë de deux des produits de transformation, le FOE acide sulfonique et le trifluoroacétate de sodium (sel de Na-ATF), a été étudiée chez le rat. Les résultats de ces études ont montré que le FOE acide sulfonique et l'ATF ne présentent pas de toxicité aiguë pour les rats et qu'ils sont moins toxiques pour les petits mammifères que le composé d'origine. Bien que la toxicité des produits de transformation n'ait pas été évaluée chez les oiseaux, on ne s'attend pas à ce qu'ils présentent un risque pour les oiseaux.

### **Plantes terrestres**

La toxicité du flufénacet pour les plantes terrestres non ciblées a été déterminée par des essais sur la levée des semis et sur la vigueur végétative, en utilisant des espèces de cultures standards. Dans le cadre de l'évaluation préliminaire des risques, la dose d'application cumulative a été comparée aux critères d'effet toxicologique relevés chez les plantes. La dose maximale

d'application cumulative (800 g p.a./ha) a été considérée comme la CEE pour l'évaluation relative aux plantes. Les distributions de sensibilité des espèces (DSE) ont été utilisées pour calculer les critères d'effet (CD<sub>5</sub>) qui représentent la réponse d'un groupe d'espèces plutôt que celle du ou des groupes les plus sensibles, et étaient basées sur les valeurs de la CE<sub>50</sub>. En utilisant la CD<sub>5</sub> calculée (9,12 g p.a./ha), le NP pour les plantes terrestres a été dépassé tant pour la levée des semis que pour la vigueur végétative. Le critère d'effet dénotant la plus grande sensibilité a été la levée des plantules, qui a donné un QR de 87,72. Des zones tampons de pulvérisation de 2 à 4 m permettraient d'atténuer les risques pour les plantes vasculaires terrestres non ciblées.

#### 4.2.2 Risques pour les organismes aquatiques

Les CEE dans l'eau issues de l'évaluation préliminaire sont censées être une estimation prudente des concentrations de pesticides dans l'eau. À l'étape préliminaire, les CEE du flufénacet résultant d'une application à la dose maximale unique de 800 g p.a./ha sur des plans d'eau de 80 et 15 cm de profondeur sont respectivement de 0,1 et 0,533 mg p.a./L (voir le tableau 8 de l'annexe VIII). Les CEE dans les plans d'eau de 15 et 80 cm de profondeur sont utilisées afin d'évaluer les risques pour les amphibiens et tous les autres biotes aquatiques, respectivement. L'évaluation préliminaire des risques pour les milieux aquatiques est présentée dans le tableau 18 de l'annexe VIII. Des données toxicologiques étaient également disponibles pour certains des produits de transformation et ont été utilisées dans l'évaluation des risques en milieu aquatique. Les CEE des produits de transformation pour les organismes aquatiques étaient basées sur l'hypothèse d'une conversion à 100 % du composé d'origine, le flufénacet, pour une application à la dose maximale unique dans l'eau. Le QR a été multiplié par le ratio des masses moléculaires du composé d'origine et des produits de transformation.

Les résultats de l'évaluation préliminaire des risques ont indiqué que les QR du flufénacet dépassaient le NP pour les scénarios suivants : premiers stades de vie du méné tête-de-mouton (QR = 2); exposition chronique des amphibiens (sur la base de données pour la truite arc-en-ciel utilisées comme données de substitution; QR = 1,59); algue verte, *Pseudokirchneriella subcapitata* (QR = 112); et lenticule bossue, *Lemna gibba* (QR = 29,3). Pour toutes les autres études de toxicité réalisées avec le flufénacet et ses produits de transformation en milieu aquatique, le NP n'a pas été dépassé et les risques sont jugés acceptables. Comme le NP a été dépassé pour certains organismes aquatiques, une caractérisation plus poussée a été nécessaire. Étant donné que le flufénacet n'est pas destiné à être utilisé en milieu aquatique, l'exposition directe des organismes aquatiques est peu probable. Toutefois, ils peuvent être exposés au flufénacet en raison de la dérive de pulvérisation ou du ruissellement vers les plans d'eau. Par conséquent, on a évalué plus en profondeur les risques pour les organismes aquatiques en utilisant l'exposition due à la dérive de pulvérisation et au ruissellement (voir les tableaux 19 à 21 de l'annexe VIII).

Pour calculer la CEE correspondant à la dérive de pulvérisation, on a pris en compte une seule application de 800 g p.a./ha par saison au moyen d'un pulvérisateur agricole. La classification des gouttelettes moyennes de pulvérisation, selon l'American Society of Agricultural Engineers (ASAE) et qui figure sur l'étiquette actuelle, a été utilisée pour déterminer la CEE. On a supposé un facteur de dépôt par dérive de 6 % pour ce type d'application sur des plans d'eau à 1 m sous le vent du site d'application. Les valeurs approfondies de la CEE ont été calculées dans un plan

d'eau de 80 cm de profondeur pour les poissons estuariens/marins, la lenticule bossue et une algue verte, et dans un plan d'eau de 15 cm de profondeur pour les amphibiens. Les QR résultants de 0,018 et 0,09 pour les poissons estuariens/marins et les amphibiens, respectivement, sont inférieurs au NP de 1, ce qui indique que les risques pour ces organismes dus à la dérive de pulvérisation sont acceptables. Les risques associés à la dérive de pulvérisation pour la lenticule bossue (QR = 1,75) et l'algue verte (QR = 6,74) dépassent le NP. Des zones tampons sans pulvérisation permettraient de protéger les habitats aquatiques sensibles contre la dérive au moment de l'application.

Pour modéliser les valeurs de CEE due au ruissellement du flufénacet en tenant compte de son entrée dans l'eau à partir d'un champ de 10 ha adjacent à un plan d'eau de 1 ha, pour deux profondeurs différentes, soit 80 cm et 15 cm, on a utilisé le logiciel Pesticide in Water Calculator, version 1.52. Les CEE calculées représentent des scénarios d'application dans l'Est du Canada uniquement, car le flufénacet est homologué pour utilisation en Ontario, au Québec et dans les provinces de l'Atlantique. Les QR ont été calculés en utilisant une CEE modélisée pour la période qui correspond le mieux à la durée d'exposition utilisée pour générer le critère d'effet (en d'autres mots, les critères d'effet liés à une exposition aiguë s'appuient sur une valeur de 96 heures, alors que les critères d'effet liés à une exposition chronique s'appuient sur une CEE de 21 jours). En ce qui concerne le ruissellement, le NP est dépassé en cas d'exposition aiguë pour la lenticule bossue (QR = 15,9) et l'algue verte (QR = 60,7), et est seulement légèrement dépassé en cas d'exposition chronique pour les poissons estuariens/marins (QR = 1,04). Bien que des risques pour les plantes et les algues aquatiques aient été constatés, le flufénacet n'est appliqué qu'une seule fois au cours de la saison et son déplacement dans les eaux de ruissellement varie selon les conditions climatiques et la distance par rapport aux plans d'eau. Les plantes et les algues aquatiques sont généralement capables de se reproduire rapidement, ce qui permet aux communautés de se rétablir. Des mises en garde sur l'étiquette visant à informer les utilisateurs du potentiel de ruissellement permettraient d'atténuer le risque pour les organismes aquatiques.

### **Résumé des mesures d'atténuation des risques pour l'environnement**

Les mesures suivantes permettraient d'atténuer les risques pour l'environnement. Toutefois, comme l'ARLA propose la révocation de toutes les utilisations du flufénacet en raison des risques pour la santé humaine, ces mesures de réduction des risques ne sont pas incluses pour le moment dans le projet de décision de réévaluation.

- De mises en garde doivent figurer sur l'étiquette en ce qui concerne les oiseaux, les organismes aquatiques et les plantes terrestres.
- Des zones tampons (de 2 à 4 mètres) doivent figurer sur l'étiquette des produits pour protéger les habitats terrestres et aquatiques.
- Un avis concernant le potentiel de lessivage doit figurer sur l'étiquette.
- Afin de réduire le potentiel de ruissellement du flufénacet vers les habitats aquatiques adjacents, des mises en garde doivent figurer sur l'étiquette concernant les sites propices au ruissellement et lorsque de fortes pluies sont prévues.

### **4.2.3 Rapports d'incidents concernant l'environnement**

La base de données de Santé Canada ne contient aucun rapport d'incident mettant en cause le flufénacet au Canada. Santé Canada a également consulté d'autres sources, dont le système California Pesticide Incident Query et la base de données Ecological Incident Information System (EIIS) de l'Environmental Protection Agency (EPA). La base de données EIIS contient 65 incidents liés à l'environnement impliquant le flufénacet. Les incidents ont tous causé des dommages aux plantes et, selon une évaluation antérieure de l'EPA, ces incidents étaient liés à l'exposition au produit appliqué. Les espèces végétales signalées comprennent le maïs, le soja, le blé d'hiver, la luzerne ou l'ivraie. Le flufénacet présente des risques pour les plantes vasculaires terrestres. Les zones tampons de pulvérisation devraient permettre d'atténuer les risques. Aucune autre mesure n'est requise sur la base des rapports d'incidents.

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

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

Dans le cadre de l'examen, le flufénacet et ses produits de transformation ont été évalués conformément à la Directive d'homologation DIR99-03<sup>3</sup> et en fonction des critères de la voie 1. Santé Canada a conclu que le flufénacet et ses produits de transformation ne répondent pas à tous les critères de la voie 1 de la Politique de gestion des substances toxiques.

Veillez consulter les tableaux 22 et 23 de l'annexe VIII pour de plus amples renseignements sur l'évaluation en fonction de la Politique de gestion des substances toxiques.

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

Dans le cadre de l'examen, les contaminants présents dans le principe actif ainsi que les formulants et les contaminants présents dans les préparations commerciales sont recherchés dans les parties 1 et 3 de la *Liste des formulants et des contaminants de produits antiparasitaires qui soulèvent des questions particulières en matière de santé ou d'environnement*<sup>4</sup>. Cette liste, utilisée conformément à l'Avis d'intention NOI2005-01<sup>5</sup>, est fondée sur les politiques et la réglementation en vigueur, y compris la Politique de gestion des substances toxiques et la

---

<sup>3</sup> Directive d'homologation 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*.

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

<sup>5</sup> 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*.

Politique sur les produits de formulation<sup>6</sup>, et tient compte du *Règlement sur les substances appauvrissant la couche d'ozone et les halocarbures de remplacement* pris en application de la *Loi canadienne sur la protection de l'environnement* (1999) (substances désignées par le Protocole de Montréal).

Santé Canada a conclu que le flufénacet et les préparations commerciales connexes ne contiennent aucun des formulants 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 formulants dans les produits antiparasitaires homologués est évaluée de façon continue dans le cadre des initiatives de Santé Canada en matière de formulants et conformément à la Directive d'homologation DIR2006-02.

## **5.0 Évaluation de la valeur**

Le flufénacet est un herbicide homologué pour une utilisation sur le maïs de grande culture et le soja dans l'Est du Canada uniquement, pour lutter contre certaines espèces annuelles de graminées et de mauvaises herbes à feuilles larges. Il a une valeur lorsqu'il est utilisé en complément d'autres herbicides utilisés sur le maïs et le soja, car il exerce une activité résiduelle relativement longue contre les mauvaises herbes. On peut également l'employer pour supprimer les mauvaises herbes résistantes aux triazines, notamment le chénopode blanc, la petite herbe à poux et l'amarante à racine rouge.

---

<sup>6</sup> Directive d'homologation DIR2006-02, *Politique sur les produits de formulation et document d'orientation sur sa mise en œuvre*.

---

**Liste des abréviations**

↑	augmentation
↓	diminution
♂	mâle
♀	femelle
≥	égal ou supérieur à
>	supérieur à
°C	degré Celsius
%	pourcentage
µg	microgramme
µM	micromole
5'-DI	5'-monodéiodinase
A/G	rapport albumine/globuline
ADN	acide désoxyribonucléique
AHETF	Agricultural Handler Exposure Task Force
ALP	phosphatase alcaline
ALT	alanine aminotransférase
ARLA	Agence de réglementation de la lutte antiparasitaire
ARTF	Agricultural Re-entry Task Force
ASAE	American Society of Agricultural Engineers
ASC	aire sous la courbe
ASD	aire sous les données
AST	aspartate aminotransférase
ATF	acide trifluoroacétique
ATFES	acide trifluoréthanesulfonique
AUS	azote uréique sanguin
CA	consommation alimentaire
CCMH	concentration corpusculaire moyenne en hémoglobine
CE <sub>50</sub>	concentration d'exposition pour 50 % de la population
CE <sub>50</sub> biomasse	concentration d'exposition qui entraîne une réduction de 50 % de la biomasse
CE <sub>50</sub> r	concentration d'exposition qui entraîne une réduction de 50 % du rendement
CE <sub>50</sub> t	concentration d'exposition qui entraîne une réduction de 50 % du taux de croissance
CEE	concentration estimée dans l'environnement
CH <sub>4</sub>	méthane
CIM	cote d'irritation maximale
CK	créatine phosphokinase
CL <sub>50</sub>	concentration estimée létale pour 50 % de la population d'essai
cm	centimètre
C <sub>max</sub>	concentration sérique maximale
CMENO	concentration minimale entraînant un effet nocif observé
CMEO	concentration minimale entraînant un effet observé
CMM	cote moyenne maximale pour 24, 48 et 72 heures
CO	carbone organique
CO <sub>2</sub>	dioxyde de carbone

---

CoA	coenzyme A
CSENO	concentration sans effet nocif observé
CSEO	concentration sans effet observé
CSEO <sub>reproduction</sub>	concentration sans effet observé sur la reproduction
CSEO <sub>biomasse</sub>	concentration sans effet observé sur la biomasse
CSEO <sub>r</sub>	concentration sans effet observé sur le rendement
CSEO <sub>t</sub>	concentration sans effet observé sur le taux de croissance
CT	coefficient de transfert
DA	dose administrée
DAL <sub>50</sub>	dose d'application létale à 50 %
DAR <sub>f</sub>	dose aiguë de référence
DC <sub>5</sub>	concentration dangereuse pour 5 % des espèces
DEEM	Dietary Exposure Evaluation Model
DIR	Directive d'homologation
DJA	dose journalière admissible
DL <sub>50</sub>	dose estimée létale pour 50 % de la population d'essai
DME	dose maximale d'essai
DMENO	dose minimale entraînant un effet nocif observé
DMEO	dose minimale entraînant un effet observé
DS	délai de sécurité
DSE	distribution de sensibilité des espèces
DSENO	dose sans effet nocif observé
DSEO	dose sans effet observé
ECG	électrocardiogramme
EFSA	Autorité européenne de sécurité des aliments
EGLL	essai des ganglions lymphatiques locaux
EIIS	Ecological Incident Information System (EPA)
EJE	exposition journalière estimée
EPA	Environmental Protection Agency (États-Unis)
EPI	équipement de protection individuelle
F1	première génération
F2	deuxième génération
FA	fraction des espèces touchées
FBA	facteur de bioaccumulation
FBC	facteur de bioconcentration
FCID	Food Commodity Intake Database (États-Unis)
FEG	facteur d'évaluation global
g	gramme
GB	globule blanc
GGT	gamma-glutamyl transpeptidase
GI	gastro-intestinal
GR	globule rouge
GUS	équation de Gustafson
h	heure
ha	hectare
Hb	hémoglobine

---

---

Ht	hématocrite
I	iodure
i.p.	intrapéritonéale
i.v.	intraveineuse
IC	intervalle de confiance
IUPAC	Union internationale de chimie pure et appliquée
j	jour
JAT	jour après le traitement
JG	jour de gestation
JL	jour de lactation
JPN	jour postnatal
KClO <sub>4</sub>	perchlorate
$K_{co}$	coefficient de partage carbone organique-eau
kg	kilogramme
$K_{oe}$	coefficient de partage <i>n</i> -octanol-eau
L	litre
LDH	lactate déshydrogénase
LMR	limite maximale de résidus
LQ	limite de quantification
MARTA	Middle Atlantic Reproduction and Teratology Association
max.	maximum / maximal
ME	marge d'exposition
mg	milligramme
ml	millilitre
N.D.	non détecté
n <sup>o</sup>	numéro
Na	sodium
n <sup>bre</sup>	nombre de fœtus touchés
NIOSH	National Institute for Occupational Safety and Health
NP	niveau préoccupant
nss	non statistiquement significatif
NTX	groupe non thyroïdectomisé
P	génération parentale
p.	poids
p.a.	principe actif
p.c.	poids corporel
p.s.	poids sec
PHED	Pesticide Handlers Exposure Database
ppm	parties par million
PTU	propylthiouracile
qEEG	électroencéphalographie quantitative
QR	quotient de risque
RA	radioactivité appliquée
RFFA	résidu foliaire à faible adhérence
RNE	résidus non extractibles
S.O.	sans objet

---

---

t <sub>1/2</sub>	demi-vie d'élimination (temps requis pour que la concentration d'une substance dans le plasma ou le corps diminue de 50 %)
T3	triiodothyronine
T4	thyroxine
TCMH	teneur corpusculaire moyenne en hémoglobine
TD <sub>50</sub>	temps de dissipation à 50 % (temps nécessaire pour observer une diminution de la concentration de 50 %)
T <sub>max</sub>	temps de concentration maximale dans le plasma
TRH	thyroïdolibérine
TSH	thyroïdostimuline
TX	groupe thyroïdectomisé
UDP-GT	uridine glucuronosyltransférase
VGM	volume globulaire moyen

**Annexe I Produits contenant du flufénacet homologués au Canada**  
**Tableau 1 Produits homologués au Canada contenant**  
**du flufénacet<sup>1</sup>**

Numéro d'homologation	Catégorie de mise en marché	Titulaire	Nom du produit	Type de formulation	Garantie
26233	Usage commercial	Bayer CropScience Inc.	Axiom DF 68 % herbicide granulaire à 68 % se dispersant dans l'eau	Granulés mouillables	54,4 % (et 13,6 % de métribuzine)
28293			Flufénacet 60 % d'herbicide granulé dispersable dans l'eau		60 %
28526			Herbicide Define DF		
26232	Principe actif de qualité technique		Herbicide technique UPI Clodinafop-propargyl	Solide	96,6 %

<sup>1</sup> D'après la base de données du Système électronique de réglementation des pesticides de Santé Canada au 19 août 2020, à l'exclusion des produits abandonnés ou des produits faisant l'objet d'une demande d'abandon.

## Annexe II Utilisations du flufénacet homologuées au Canada en date du 19 août 2020

**Tableau 1 Utilisations du flufénacet homologuées au Canada en date du 19 août 2020, à l'exception des utilisations de produits abandonnés ou de produits faisant l'objet d'une demande d'abandon<sup>1</sup>**

Catégorie d'utilisation	Sites <sup>2</sup>	Mauvaises herbes	Méthode et équipement d'application	Dose maximale d'application (g p.a./ha)	
				Dose unique	Dose cumulative annuelle
Cultures en milieu terrestre destinées à la consommation animale  Cultures en milieu terrestre destinées à la consommation humaine	Maïs de grande culture (grain et ensilage)  Est du Canada seulement	Chénopode blanc, amarante à racine rouge, petite herbe à poux, abutilon, renouée liseron, renouée persicaire, moutarde des champs, morelle noire de l'Est et laitron potager, sétaire verte, sétaire glauque, sétaire géante, panic capillaire, pied-de-coq, panic d'automne, millet commun (suppression jusqu'à la mi-saison seulement) et digitale sanguine (suppression en début de saison seulement)	Sol	800	800
Cultures en milieu terrestre destinées à la consommation animale  Cultures en milieu terrestre destinées à la consommation humaine	Soja  Est du Canada seulement	Pied-de-coq, digitale sanguine, panic d'automne, sétaire géante, sétaire verte, sétaire glauque (uniquement sur les sols à texture moyenne et fine), amarante à racine rouge, petite herbe à poux (répression seulement) et chénopode blanc (répression seulement)			

1. Le nombre maximal d'applications est d'une fois par année.
2. Les sites sont soit indiqués sur l'étiquette, soit interprétés de manière à assurer la cohérence des dénominations.

## Annexe III Profil de toxicité et critères d'effet utilisés dans l'évaluation des risques du flufénacet pour la santé

**Tableau 1 Identification de certains métabolites du flufénacet**

N° du métabolite	Nom chimique (IUPAC)
M01	acide [(4-fluorophényl)(isopropyl)amino](oxo)acétique
M02	acide 2-[(4-fluorophényl)(isopropyl)amino]-2-oxoéthanesulfonique 2-[(4-fluorophényl)(isopropyl)amino]-2-oxoéthanesulfonate de sodium
M04	acide ({2-[(4-fluorophényl)(isopropyl)amino]-2-oxoéthyl}sulfinyl)acétique
M06	<i>N</i> -(4-fluorophényl)- <i>N</i> -isopropyl-2-(méthylsulfinyl)acétamide
M07	<i>N</i> -(4-fluorophényl)- <i>N</i> -isopropyl-2-(méthylsulfonyl)acétamide
M09	5-(trifluorométhyl)-1,3,4-thiadiazol-2(3 <i>H</i> )-one, 5-(trifluorométhyl)-1,3,4-thiadiazol-2-ol
M10	<i>N</i> -acétyl- <i>S</i> -{2-[(4-fluorophényl)(isopropyl)amino]-2-oxoéthyl}cystéine
M12	<i>N</i> -acétyl-3-({2-[(4-fluorophényl)(isopropyl)amino]-2-oxoéthyl}sulfinyl)alanine
M15	<i>N</i> -(4-fluorophényl)-2-(méthylsulfonyl)acétamide
M17	<i>N</i> -(4-hydroxyphényl)-2-(méthylsulfonyl)acétamide
M19	2,2'-disulfanediybis[ <i>N</i> -(4-fluorophényl)- <i>N</i> -isopropylacétamide]
M21	2-amino-5-fluorophénol
M24	acide 5-(trifluorométhyl)-1,3,4-thiadiazol-2-ylhexopyranosiduronique
M26	acide 2,4-dioxo-4-[[5-(trifluorométhyl)-1,3,4-thiadiazol-2-yl]oxy]butanoïque
M29	<i>N</i> -(4-fluorophényl)- <i>N</i> -(1-hydroxypropan-2-yl)-2-(méthylsulfonyl)acétamide
M44	acide 2,2,2-trifluoroéthanesulfonique
M45	acide trifluoroacétique

**Tableau 2 Valeurs toxicologiques de référence utilisées dans l'évaluation des risques du flufénacet pour la santé humaine**

Scénario d'exposition	Étude	Point de départ et critère d'effet	FEG <sup>1</sup> ou ME cible
Exposition aiguë par le régime alimentaire (toutes les populations)	Étude de neurotoxicité pour le développement par le régime alimentaire chez le rat	DMENO pour les descendants = 1,7 mg/kg p.c./jour Diminution du poids du cerveau et effets sur l'activité motrice et l'apprentissage	1 000
DARf = 0,002 mg/kg p.c.			
Exposition répétée par le régime alimentaire (toutes les populations)	Étude de neurotoxicité pour le développement par le régime alimentaire chez le rat	DMENO pour les descendants = 1,7 mg/kg p.c./jour Retard de l'ouverture des yeux, diminution du poids du cerveau et effets sur l'activité motrice et l'apprentissage	1 000
Dose journalière admissible = 0,002 mg/kg p.c./jour			
Exposition à court et moyen terme, par voie cutanée <sup>2</sup> et par inhalation <sup>3</sup>	Étude de neurotoxicité pour le développement par le régime alimentaire chez le rat	DMENO pour les descendants = 1,7 mg/kg p.c./jour Retard de l'ouverture des yeux, diminution du poids du cerveau et effets sur l'activité motrice et l'apprentissage	1 000
Cancer	Une évaluation du risque de cancer n'était pas requise.		

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

<sup>2</sup> Comme une DSENO par voie orale a été choisie, un facteur d'absorption cutanée de 50 % a été utilisé pour

l'extrapolation d'une voie d'exposition à l'autre.

<sup>3</sup> Comme une DSENO par voie orale a été choisie, un facteur d'absorption par inhalation de 100 % (valeur par défaut) a été utilisé pour l'extrapolation d'une voie d'exposition à l'autre.

### Tableau 3 Profil de toxicité du flufénacet de qualité technique

Les effets observés chez les deux sexes sont présentés en premier, suivis des effets propres aux mâles, puis aux femelles, avec séparation par un point-virgule. Sauf indication contraire, les effets sur le poids des organes touchent tant le poids absolu que le poids relatif des organes par rapport au poids corporel.

Type d'étude, animal et n° de l'ARLA	Résultats de l'étude
<b>Études de toxicocinétique</b>	
Absorption, distribution, métabolisme et élimination (gavage) Rat Sprague-Dawley N° de l'ARLA 1177798	<p><b>Expérience 1</b> : marqueur : [fluorophényl-UL-<sup>14</sup>C]            Les rats ont reçu soit une dose faible unique (1 mg/kg p.c.), soit une dose élevée unique (150 mg/kg p.c.), soit une dose faible répétée (1 mg/kg p.c./jour de substance d'essai sans marqueur pendant 14 jours, suivie d'une dose unique par gavage de 1 mg/kg p.c. de substance d'essai radiomarquée).</p> <p><b>Expérience 2</b> : marqueur : [thiadiazole-2-<sup>14</sup>C]            Les rats ont reçu une dose faible unique (1 mg/kg p.c.) ou une dose élevée unique (150 mg/kg p.c. ou 170 mg/kg p.c., ♂).</p> <p><b>Expérience 3</b> : [thiadiazole-5-<sup>14</sup>C]            Les rats ont reçu une dose faible unique (1 mg/kg p.c.) ou une dose élevée unique (170 mg/kg p.c., ♂).</p> <p><b>Absorption</b> :            Une absorption rapide a été constatée dans tous les groupes. À toutes les doses, entre 75 et 97 % de la DA a été récupérée dans l'urine, les tissus et les gaz expirés dans les 72 h suivant l'administration de la dose.</p> <p><b>Distribution</b> :            Dans toutes les expériences, ≤ 7 % de la DA a été détectée dans les tissus et les carcasses résiduelles.</p> <p><b>Expérience 1</b> : ≤ 1 % de la DA a été associée à un tissu quelconque. Les valeurs les plus élevées ont été observées dans le foie, le sang et le tractus gastrointestinal pour tous les groupes, et dans la peau chez les ♀. La concentration relative dans les organes n'a montré que des différences mineures en ce qui concerne le sexe ou la dose.</p> <p><b>Expérience 2</b> : &lt; 1 % de la DA a été associée à un seul tissu. La concentration la plus élevée de radioactivité a été observée dans le foie dans tous les groupes, suivi de la peau et des reins pour les ♂ et les ♀.</p> <p><b>Expérience 3</b> : Seulement ≤ 1 % de la DA a été associée à un seul tissu. La concentration de radioactivité était la plus élevée dans le sang et les « organes riches en sang » (foie, rein, poumon et cœur).</p> <p><b>Métabolisme</b> :            25 métabolites provenant de la partie fluorophényle de la molécule ont été détectés dans les matières fécales, par rapport à 14 métabolites provenant de la partie thiadiazole de la molécule.</p> <p><b>Expérience 1</b> : Le taux d'identification se situait entre 60 et 75 % de la DA. La</p>

Type d'étude, animal et n° de l'ARLA	Résultats de l'étude
	<p>conjugaison au glutathion est apparue comme étant la principale et probablement la seule voie métabolique pour le marqueur [fluorophényl-UL-<sup>14</sup>C] chez le rat. Le principal métabolite dans la plupart des groupes ayant reçu une dose était le M10. Chez les ♂, ce métabolite a été oxydé pour devenir le métabolite correspondant M12. Le principal métabolite dans le groupe à dose élevée chez les ♂ était le M15. Le flufénacet inchangé n'était présent qu'à la dose élevée et aux doses répétées chez les ♂, jusqu'à 2 % de la DA.</p> <p>Constituants présents dans l'urine et les matières fécales : M6, M7, M10, M15, M17 et flufénacet.  Métabolites présents dans les matières fécales seulement : M19 et M29.  Métabolites présents dans l'urine seulement : M12 et M21.</p> <p><b>Expérience 2 :</b> Le taux d'identification variait entre 89 et 93 % de la DA. Les trois métabolites principaux étaient M24, M26 et M9. Pour M24 et M26, une plus grande proportion de la radioactivité était présente chez les ♂ (doses faible et élevée) par rapport aux ♀ (dose faible). Chez les ♀ ayant reçu la dose faible, la plus grande partie de la radioactivité a été récupérée sous forme de <sup>14</sup>CO<sub>2</sub> (32 % de la DA). Un composé de flufénacet non modifié a été détecté à &lt; 1 % de la DA. Comme la quantification du <sup>14</sup>CH<sub>4</sub> était difficile, on a supposé que le <sup>14</sup>CH<sub>4</sub> comprenait toute la radioactivité de la dose théorique qui n'a pas été récupérée (12 à 22 %). Deux métabolites non identifiés représentaient jusqu'à 1 % de la DA dans l'urine.</p> <p><b>Expérience 3 :</b> Le taux d'identification variait entre 53 et 69 % de la DA. Les trois métabolites principaux étaient M9, M24 et M26. Six métabolites n'ont pas été identifiés dans les groupes ayant reçu la dose faible, et 3 chez les ♂ ayant reçu la dose élevée (parmi ces métabolites, seuls 2 ou 3 représentaient ≥ 5 % de la DA). Le flufénacet inchangé n'a pas été détecté.</p> <p><b>Élimination :</b>  Dans l'ensemble, la plus grande partie de la DA a été éliminée par l'urine.</p> <p><b>Expérience 1 :</b> Entre 72 et 79 % de la DA a été retrouvée dans l'urine des groupes ayant reçu une dose faible (dose unique ou répétée) (♂/♀). L'élimination rénale était comparable dans le groupe de ♀ ayant reçu la dose élevée (76 %), mais n'était que de 59 % dans le groupe de ♂ ayant reçu la dose élevée.</p> <p>Dans les matières fécales, entre 17 et 20 % de la DA a été récupérée chez le groupe de ♂ ayant reçu la dose faible, contre 8 à 11 % de la DA chez les ♀ ayant reçu la dose faible. 30 % et 14 % de la DA a été retrouvée dans les matières fécales chez les ♂ et les ♀ ayant reçu la dose élevée, respectivement.</p> <p><b>Expérience 2 :</b> L'élimination était importante dans l'urine (jusqu'à 59 % de la DA en 24 h, et 75 % en 48 h), et sous forme de <sup>14</sup>CO<sub>2</sub> (~ 30 %). On a déterminé que 12 à 23 % de la dose était du <sup>14</sup>CH<sub>4</sub>. Dans les matières fécales, on a retrouvé 4 à 6 % de la DA chez les ♂ et 2 % de la DA chez les ♀. L'élimination du radiomarqueur était en proportion plus grande par l'urine, sauf chez les ♀ ayant reçu une dose faible (urine = 41 %, CO<sub>2</sub> = 32 %, <sup>14</sup>CH<sub>4</sub> = 23 %; total pour les gaz expirés = 55 %).</p> <p><b>Expérience 3 :</b> Au moins 71 % de la DA a été éliminée en 24 h, 86 % en 48 h, et 93 à 97 % en 72 h. Comme pour les autres expériences, un peu moins de radioactivité avait été éliminée après 24 h dans l'urine chez le groupe de ♂ ayant reçu la dose élevée (65 %) que chez les groupes de ♂ et ♀ à dose faible (80 et 72 %, respectivement). Dans les matières</p>

Type d'étude, animal et n° de l'ARLA	Résultats de l'étude
<p>Étude de toxicocinétique (gavage)</p> <p>Rat Sprague-Dawley</p> <p>N° de l'ARLA 2915534</p>	<p>fécales, on a retrouvé 6 à 7 % de la DA chez les ♂ et 4 % de la DA chez les ♀.</p> <p><b>Étude complémentaire</b> – Les valeurs <math>T_{max}</math>, <math>C_{max}</math>, <math>T_{1/2}</math> et <math>ASC/ASD</math> ont été déterminées à l'aide des données brutes du document correspondant au n° de l'ARLA 1177798.</p> <p><b>Expérience 1</b> : marqueur : [fluorophényl-UL- <math>^{14}C</math>]  Dose faible unique :  <math>T_{max}</math> = 1 h, la courbe pour le plasma a montré deux pics (1<sup>er</sup> pic à 1 h et 2<sup>e</sup> pic plus faible après 6 à 8 h)  <math>t_{1/2}</math> d'élimination = 4 h (♂/♀)  La valeur <math>ASD</math> était similaire pour les ♂ et ♀ (7,38 et 7,63 mg/L*h, respectivement).  Dose élevée unique :  <math>T_{max}</math> = 24 (♂) ou 32 (♀) h. La courbe pour le plasma indiquait un pic important.  <math>t_{1/2}</math> d'élimination = 72 h (♂/♀)  La valeur <math>ASC</math> était similaire pour les ♂ et ♀.  Doses faibles multiples :  <math>T_{max}</math> d'élimination = 1 h. La courbe pour le plasma montrait deux pics (1<sup>er</sup> pic à 1 h et 2<sup>e</sup> pic plus faible après 6 à 8 h) (♂/♀).  <math>t_{1/2}</math> d'élimination = 24 h (♂), 4 h (♀)  La valeur <math>ASD</math> était similaire (9,27 et 6,14 mg/L*h pour les ♂ et les ♀, respectivement).</p> <p><b>Expérience 2</b> : marqueur : [thiadiazole-2-<math>^{14}C</math>]  Dose faible unique :  <math>T_{max}</math> = 1 (♂) ou 2 (♀) h. La courbe pour le plasma montrait un pic (à 1 h après l'administration de la dose chez les ♂ et à 2 h chez les ♀).  <math>t_{1/2}</math> d'élimination = 6 h (♂), 8 h (♀)  <math>ASC</math> = 30,9 mg/L*h (♂), 28,4 mg/L*h (♀)  Dose élevée unique :  <math>T_{max}</math> = 4 h. La courbe pour le plasma montrait un pic.  <math>t_{1/2}</math> d'élimination = 24 h  <math>ASC</math> = 3 380 mg/L*h</p>
<p>Étude de toxicocinétique (gavage)</p> <p>Rat Wistar</p> <p>N° de l'ARLA 2579095</p>	<p><b>Étude complémentaire</b></p> <p>Les rats ont reçu une dose faible unique par voie orale (1 mg/kg p.c.) de flufénacet radiomarqué au [thiadiazole-5-<math>^{14}C</math>]. L'urine et les matières fécales ont été prélevées à divers intervalles jusqu'à 48 h après l'administration de la dose. Le sang a été prélevé lors du sacrifice (48 h après l'administration de la dose).</p> <p>La majeure partie de la DA (83 %) a été éliminée par l'urine et les matières fécales dans les 24 h. L'élimination était presque complète dans les 48 h, soit 89,3 % de la DA (86,5 % de la DA avait été éliminée dans l'urine et 2,8 % dans les matières fécales).</p> <p>Les métabolites dans l'urine et le plasma ont été étudiés par radiochromatographie en phase liquide à haute performance. Les chromatogrammes des échantillons d'urine comprenaient une fraction polaire, qui augmentait avec le temps de la collecte. Dans cette étude, on a identifié la fraction polaire comme étant le M45. Le groupe de pics polaires représentait 9,3 % de la DA dans l'urine et 0,144 mg équivalent/kg dans le plasma (ce qui représentait 64 % de la radioactivité totale dans le plasma).</p> <p>Un autre métabolite urinaire, qui représentait 6,5 % de la DA recueillie dans l'urine, a été identifié comme étant le M9, par co-chromatographie avec un étalon de référence non marqué. Un certain nombre de métabolites supplémentaires ont été détectés dans les séparations radiochromatographiques, mais n'ont pas été trouvés dans l'étude.</p>

Type d'étude, animal et n° de l'ARLA	Résultats de l'étude
<p>Étude comparative du métabolisme in vitro</p> <p>Microsomes de rat Wistar et d'humain</p> <p>N° de l'ARLA 2915536</p>	<p><b>Étude complémentaire</b></p> <p>On a incubé 15 µM de flufénacet [thiadiazole-5-<sup>14</sup>C] avec des microsomes de rat ou d'humain pendant 1 h.</p> <p>Le <sup>14</sup>C-flufénacet était très stable sur le plan métabolique après incubation in vitro avec des microsomes hépatiques de rat et d'humain; 94 % et 96 % du <sup>14</sup>C-flufénacet initial est resté inchangé après 1 h d'incubation, respectivement.</p> <p>Le métabolisme du <sup>14</sup>C-flufénacet était comparable dans les microsomes des rats et ceux des humains. Seuls trois métabolites non nommés ont été détectés en quantités faibles ou très faibles (≤ 4,5 %).</p> <p>Les résultats semblent indiquer que le métabolisme de phase I ne joue pas un grand rôle dans la biotransformation du flufénacet dans les microsomes hépatiques de rat ou d'humain.</p>
<b>Études de toxicité aiguë</b>	
<p>Toxicité aiguë par voie orale</p> <p>Souris CD-1</p> <p>N° de l'ARLA 1177749</p>	<p>DL<sub>50</sub> = 1 331 mg/kg p.c. (♂) DL<sub>50</sub> = 1 756 mg/kg p.c. (♀)</p> <p>Toutes les morts sont survenues 0 et 1 jour après l'exposition. Les signes cliniques de toxicité comprenaient : ↓ activité, ↑ réactivité, convulsions, salivation, larmolement, aspect négligé et non soigné aux jours 0 et 1; ces effets s'étaient résorbés au jour 8. La plupart des signes observés étaient chez les ♂. La salivation et la coloration de l'urine ont été observées chez tous les animaux trouvés morts.</p> <p><b>Toxicité aiguë légère</b></p>
<p>Toxicité aiguë par voie orale</p> <p>Rat Sprague-Dawley</p> <p>N°s de l'ARLA 1177752 et 2915491</p>	<p>DL<sub>50</sub> = 1 617 mg/kg p.c. (♂) DL<sub>50</sub> = 589 mg/kg p.c. (♀)</p> <p>Toutes les morts sont survenues entre les jours 0 et 5 après l'exposition. Les signes cliniques de toxicité comprenaient : ataxie, respiration laborieuse, ↓ activité, salivation, larmolement clair et rouge, taches urinaires, taches périanales, taches orales et fourrures et sécrétions teintées de rouge. Les signes cliniques étaient apparents aux jours 0 et 1, et s'étaient tous résorbés au jour 14.</p> <p><b>Toxicité aiguë modérée</b></p>
<p>Toxicité aiguë par voie orale</p> <p>Rat Sprague-Dawley (♂ seulement)</p> <p>N° de l'ARLA 1177750</p>	<p>DL<sub>50</sub> = 683 mg/kg p.c. (♂)</p> <p>Toutes les morts sont survenues 0 et 1 jour après l'exposition. Les signes cliniques de toxicité comprenaient : ↓ activité, larmolement clair, taches lacrymales rouges, taches nasales rouges, salivation, taches urinaires, écoulement anal rouge et taches périanales. Ces signes ont été observés aux jours 0 et 1 et s'étaient résolus chez tous les animaux sauf un au jour 3.</p> <p><b>Toxicité aiguë modérée</b></p>

Type d'étude, animal et n° de l'ARLA	Résultats de l'étude
Toxicité aiguë par voie cutanée Rat Sprague-Dawley N°s de l'ARLA 1177753 et 1470407	DL <sub>50</sub> > 2 000 mg/kg p.c. (♂/♀) Les signes cliniques de toxicité comprenaient : taches nasales rouges, taches urinaires et taches lacrymales rouges (♂/♀); taches périanales et taches orales (♂). <b>Faible toxicité aiguë</b>
Toxicité aiguë par inhalation (voie nasale seulement) Rat Sprague-Dawley N° de l'ARLA 1177754	CL <sub>50</sub> > 3,74 mg/L (♂/♀) Les signes cliniques de toxicité comprenaient : ataxie et moribondité (♂/♀); taches urinaires, pelage rêche et inclinaison de la tête (♂); râles (♀). <b>Faible toxicité aiguë</b>
Irritation oculaire Lapin néo-zélandais blanc N° de l'ARLA 1177755	CIM = 5,33 à 1 h CMM = 2 Rougeur de la conjonctive, chémosis et écoulement constatés 1 h après l'administration de la dose. Aucun signe d'irritation n'a été observé au jour 7. <b>Minimalement irritant</b>
Irritation cutanée Lapin néo-zélandais blanc N° de l'ARLA 1177756	CMM = 0 CIM = 0 <b>Non irritant</b>
Sensibilisation cutanée (essai de maximalisation) Cobaye Hartley ♂ N° de l'ARLA 1177758	Résultat positif <b>Sensibilisant cutané potentiel</b>
Sensibilisation cutanée (essai de maximalisation) Cobaye Hartley ♀ N° de l'ARLA 3014768	Résultat positif <b>Sensibilisant cutané potentiel</b>
Sensibilisation cutanée, méthode de Buehler Cobaye Hartley N° de l'ARLA 1177757	<b>Étude complémentaire</b> Aucune irritation n'a été observée à la suite de trois inductions et aucune réaction cutanée n'a été observée chez les animaux en l'absence d'induction ou chez les animaux d'essai pendant le test de provocation. Limitation : Nombre inadéquat d'animaux dans le groupe d'essai.
Sensibilisation cutanée (essai des ganglions lymphatiques locaux, essai de tuméfaction de l'oreille de la souris) Souris NMRI	Résultat négatif Remarque : Cette étude a été considérée comme un essai préliminaire, en raison du recours à l'essai de tuméfaction de l'oreille de la souris.

Type d'étude, animal et n° de l'ARLA	Résultats de l'étude
N° de l'ARLA 2915502	
<b>Études de toxicité à court terme</b>	
<p>Toxicité par voie orale, 90 j (régime alimentaire) – Étude de détermination des doses</p> <p>Souris CD-1</p> <p>N° de l'ARLA 1177764</p>	<p><b>Étude complémentaire</b></p> <p>≥ <b>64/91 mg/kg p.c./j</b> : ↑ formation de colloïdes (thyroïde), hyperplasie des cellules folliculaires (thyroïde), hématoïose extramédullaire splénique (♂); hépatocytomégalie, pigmentation de la rate (♀).</p> <p>≥ <b>275/432 mg/kg p.c./j</b> : ↑ activité, mouvements de balancement de la tête, ↑ fréquence de déversement de nourriture, ↑ poids du foie (♂/♀); ↓ T4, ↑ ALP, ↓ poids absolu des reins, hépatocytomégalie, nécrose du foie (cellules individuelles) (♂); parcours circulaires, ↑ CA, hématoïose extramédullaire splénique, hyperplasie des cellules folliculaires (thyroïde) (♀).</p> <p><b>824/1 134 mg/kg p.c./j</b> : ↓ p.c./prise de p.c., ↓ GR, ↓ Hb, ↓ Ht, ↓ plaquettes, (♂/♀); parcours circulaires, ↑ CA, ↑ TCMH, ↑ poids de la rate (♂); ↓ T3, ↓ T4, ↑ AST, ↑ ALT, ↓ poids des ovaires (♀).</p>
<p>Toxicité par voie orale, 90 j (régime alimentaire)</p> <p>Rat Fischer</p> <p>N° de l'ARLA 1177759</p>	<p><b>DSENO = 6,0/7,2 mg/kg p.c./j (♂/♀)</b></p> <p>≥ <b>24/29 mg/kg p.c./j</b> : légère ↓ Hb, ↑ poids relatif du foie, gonflement hépatocellulaire (cytomégalie et caryomégalie, ↑ gravité avec la dose), pigmentation de la rate (dépôt d'hémossidérine) (♂/♀); ↓ GR, ↓ Ht, ↑ GB, ↓ T3, dégénérescence hyaline dans le rein (♂); ↓ p.c./prise de p.c., ↓ T4, ↓ Hb, ↑ potassium, ↓ glucose, ↑ acide urique, nécrose du foie (♀).</p> <p>≥ <b>109/127 mg/kg p.c./j</b> : ↑ déversement d'aliments, ↓ EA, ↑ réticulocytes, ↑ globuline, ↑ cholestérol, ↓ poids absolu du cerveau, ↓ poids absolu des reins, ↑ poids absolu du foie, ↑ plaquettes (♂/♀); ↓ p.c./prise de p.c., ↓ triglycérides, ↑ acide urique, ↑ protéines totales, ↑ poids relatif de la thyroïde, ↑ poids relatif du thymus, ↓ poids du thymus, nécrose du foie, corps étrangers dans les reins, hyperplasie multifocale de l'épithélium du bassinet du rein (♂); ↓ GR, ↓ Ht, dégénérescence rétinienne, ↑ GGT, ↓ poids absolu du thymus, ↓ poids absolu du cœur, pigmentation dans les tubules proximaux des reins (♀).</p> <p><b>191/225 mg/kg p.c./j</b> : ↓ glucose, ↑ poids de la rate, ↑ poids absolu de la thyroïde (♂); ↑ fréquence de l'opacité cornéenne, opacité du cristallin, ↑ GB, ↓ poids absolu des ovaires (♀).</p>
<p>Toxicité par voie orale, 28 j (régime alimentaire) – Étude de détermination des doses</p> <p>Chien beagle</p> <p>N° de l'ARLA 1177768</p>	<p><b>Étude complémentaire</b></p> <p>≥ <b>500 ppm</b> : ↓ T3, ↓ T4, ↓ AST, ↑ AUS, ↑ cholestérol.</p> <p>≥ <b>2 000 ppm</b> : ↓ p.c.</p> <p><b>4 000 ppm</b> : ↑ poids du foie.</p> <p>Étude avec détails limités. Aucune dose en mg/kg p.c./j n'est fournie.</p>
<p>Toxicité par voie orale, 90 j (régime alimentaire)</p> <p>Chien beagle</p> <p>N°s de l'ARLA 1177768, 1177769 et 1188403</p>	<p><b>DSENO = 1,7/1,7 mg/kg p.c./j (♂/♀)</b></p> <p>≥ <b>1,7/1,7 mg/kg p.c./j</b> : ↓ ALT (♂) (effets non nocifs).</p> <p>≥ <b>7,2/6,9 mg/kg p.c./j</b> : ↑ déversement d'aliments (jours 1 à 60), ↓ T4, ↓ glucose (♂/♀); ↓ albumine (♂); ↓ ALT, ↑ poids du foie, ↑ poids des reins, pigmentation de la rate (dépôt d'hémossidérine), hépatocytomégalie (♀).</p>

Type d'étude, animal et n° de l'ARLA	Résultats de l'étude
	<p>≥ <b>27/28 mg/kg p.c./j</b> : ↑ matières fécales molles, ↓ T3 (♂/♀); ↑ poids du foie, pigmentation de la rate (dépôt d'hémossidérine), hyperplasie des cellules épithéliales des reins (♂); ↓ albumine (♀).</p> <p><b>97/93 mg/kg p.c./j</b> : ↓ p.c./prise de p.c., ↑ diarrhée, pelage rêche, ↑ globuline, ↑ ALP, ↓ GR, ↓ Hb, ↓ Ht, ↑ plaquettes, ↑ poids de la thyroïde, hyperplasie de la moelle osseuse, vacuolisation du cerveau (♂/♀); ↓ CCMH, pneumonie, ↑ poids des reins, ↓ poids des testicules, hépatocytomégalie, minéralisation dans l'estomac (♂); ↓ CA, corps mince, ↓ poids de la rate, hyperplasie des cellules épithéliales des reins, vacuolisation cytoplasmique des cellules épithéliales dans les reins, pigmentation du foie, hypertrophie de la thyroïde (♀).</p>
<p>Toxicité par voie orale, 12 mois (régime alimentaire)</p> <p>Chien beagle</p> <p>N<sup>os</sup> de l'ARLA 1177765 et 1177766</p>	<p><b>DSENO non établie</b></p> <p><b>DMENO = 1,3/1,1 mg/kg p.c./j (♂/♀)</b></p> <p>≥ <b>1,3/1,1 mg/kg p.c./j</b> : ↑ fréquence de la dégénérescence des axones dans le cerveau (♂/♀); ↑ CA (♂); ↓ p.c./prise de p.c. (♀).</p> <p>≥ <b>28/27 mg/kg p.c./j</b> : position large, ↑ largeur de la foulée, ↓ T4, ↓ T3, ↓ Hb, ↓ Ht, ↑ ALP, ↓ ALT, vacuolisation de l'épithélium du corps ciliaire dans les yeux, vacuolisation dans le foie, hyperplasie épithéliale des reins, signes de dommages neuronaux généralisés (qEEG), ↑ gravité de la dégénérescence des axones dans le cerveau, ↑ fréquence et gravité de la dégénérescence des axones dans la moelle épinière (♂/♀); ↓ GR, ↑ cholestérol, ↑ poids du foie, ↑ poids des reins, ↑ poids du cœur, ↑ gravité de la vacuolisation kystique dans la rétine périphérique, hyperplasie des cellules épithéliales des reins, pigmentation des reins (♂); anomalies posturales (marche sur deux pattes, sautillement sur deux pattes et marche en brouette), ↓ albumine, hépatocytomégalie, pigmentation dans le foie, vacuolisation du foie (♀).</p> <p><b>62/59 mg/kg p.c./j</b> : inclinaison de la tête, pieds plats, démarche anormale, posture statique sur deux pattes, positionnement visuel/tactique anormal, déficit proprioceptif, comportement anormal (↑ ou ↓ réactivité), nystagmus, cristaux dans l'urine, ↓ glucose, ↑ plaquettes, ↑ méthémoglobine, anomalies ventriculaires à l'ECG, ↑ poids de la thyroïde, ↑ gravité de la vacuolisation du cerveau, dégénérescence vacuolaire du cerveau, dégénérescence des axones dans le nerf sciatique (♂/♀); anomalies posturales (marche sur deux pattes, sautillement sur deux pattes et marche en brouette), ↓ p.c./prise de p.c., ↓ albumine, hépatocytomégalie, hypertrophie des cellules folliculaires de la thyroïde, dégénérescence hyaline dans le cœur (♂); CA modifiée, ↓ GR, ↑ cholestérol, ↑ azote uréique, ↑ poids du foie, ↑ poids des reins, ↑ poids des surrénales, ↑ gravité de la vacuolisation kystique dans la rétine périphérique, pigmentation dans les reins, vacuolisation du cerveau, vacuolisation dans la moelle épinière (♀).</p> <p>Remarque : Des signes cliniques manifestes de toxicité ne sont apparus que dans la seconde moitié de l'étude.</p> <p>Analyse des métabolites :</p> <p>≥ <b>1,3/1,1 mg/kg p.c./j</b> : le conjugué de cystéine et la thiadone-glucuronide ont été détectés dans l'urine (♂/♀).</p> <p>≥ <b>28/27 mg/kg p.c./j</b> : la thiadone (ou un conjugué) a été détectée dans des extraits de cerveau, la thiadone et un conjugué de l'acide mercapturique ont été détectés dans l'urine (♂/♀).</p>
Toxicité par voie cutanée,	<b>Étude complémentaire</b>

Type d'étude, animal et n° de l'ARLA	Résultats de l'étude
5 j – Étude de détermination des doses Rat Sprague-Dawley N° de l'ARLA 1177815	<p>≥ 50 mg/kg p.c./j : ↑ activité de la <i>N</i>-déméthylase (♂/♀).</p> <p>≥ 100 mg/kg p.c./j : ↓ T4 (♂/♀).</p> <p>L'étude contenait des détails limités.</p>
Toxicité par voie cutanée, 21 j Rat Sprague-Dawley N° de l'ARLA 1177815	<p><b>DSENO (systémique) = 150 mg/kg p.c./j (♂/♀)</b></p> <p><b>Étude principale :</b> 1 000 mg/kg p.c./j : ↓ T4 libre, ↓ T4 (♂/♀); ↑ TSH (♂); ↓ CK, ↓ AST, ↓ LDH, hépatocytomégalie centrolobulaire (♀).</p> <p><b>Groupe de récupération sur 14 j :</b> 1 000 mg/kg p.c./j : ↓ poids du cœur (♂); ↓ CK, ↓ LDH, ↓ AST, ↑ triglycérides (♀).</p> <p>Remarque : ↓ T4 libre et T4 chez les deux sexes et les anomalies histopathologiques dans le foie chez les ♀ ont été inversées après une période de récupération de 14 j.</p>
Toxicité par inhalation, 1 semaine (nez seulement) – Étude de détermination des doses Rat Wistar N° de l'ARLA 2915510	<p><b>Étude complémentaire</b></p> <p>≥ 0,23 mg/L : ↑ poids du foie (♂/♀); ↑ réticulocytes, ↑ corps de Heinz, ↓ T4 (♂); ↑ thrombocytes (♀).</p> <p>0,85 mg/L : signes cliniques indiquant une détresse respiratoire, ↑ TSH (♂/♀); ↓ thrombocytes (♂); ↓ GR, ↓ Ht, ↓ Hb, ↑ réticulocytes, ↓ T4, ↑ poids des reins (♀).</p> <p>Limitations : Examens limités des paramètres hématologiques et biochimiques. Examens macroscopiques à l'autopsie seulement.</p>
Toxicité par inhalation, 28 j (nez seulement) Rat Wistar N° de l'ARLA 2803037	<p><b>CSENO non établie</b> <b>CMENO = 0,02 mg/L (~ 5,3/5,6 mg/kg p.c./j ♂/♀)</b></p> <p>≥ 0,02 mg/L (~ 5,3/5,6 mg/kg p.c./j) : ↓ prise globale de p.c. (perte de p.c. aux jours 7 à 11), ↑ cytochrome P450, infiltrat inflammatoire focal dans la cavité nasale 3, ↑ fréquence des infiltrats inflammatoires focaux du larynx, ↑ fréquence de l'atrophie / dégénérescence rétinienne (♂/♀); ↓ p.c., ↓ triglycérides, ↓ poids du thymus, hyperplasie des cellules caliciformes dans la cavité nasale 2, ↑ gravité de l'atrophie tubulaire focale et dégénérescence des testicules, ↑ fréquence et gravité des débris spermatiques dans les testicules et les épидидymes, ↑ oligospermie dans les épидидymes, ↑ modifications cytoplasmiques/hypertrophie du foie (↑ gravité aux doses moyennes et élevées) (♂); ↑ globules éosinophiles dans la cavité nasale 3 (♀).</p> <p>≥ 0,2 mg/L (~ 58/62 mg/kg p.c./j) : ↑ corps de Heinz, ↑ <i>N</i>-déméthylase, ↑ <i>O</i>-déméthylase, ↑ hyperplasie des cellules caliciformes (cavités nasales 3 et 4), ↑ globules éosinophiles dans la cavité nasale 4, ↑ métaplasie épithéliale du larynx, ↑ hématopoïèse de la rate, ↑ gravité de la pigmentation de la rate (♂/♀); ↑ réticulocytes, ↓ Ht, ↓ Hb, ↑ poids de la rate, ↑ hypertrophie des cellules folliculaires de la glande thyroïde, congestion de la rate, ↓ moelle jaune dans le sternum, ↑ globules éosinophiles dans la cavité nasale 3 (♂).</p> <p>0,41 mg/L (~ 109/115 mg/kg p.c./j) : ↓ T3, ↓ T4, ↓ moelle jaune dans le fémur (♂/♀); ↓ GR, légère ↓ CCMH, coloration anormale de la rate, rate gonflée, rétraction splénique, caryomégalie des glandes lacrymales, ↑ vacuolisation du cortex de la glande surrénale (♂); respiration irrégulière, ↑ réticulocytes, ↑ poids de la rate, ↑ poids du foie, ↓ moelle jaune dans le sternum (♀).</p>
<b>Études de toxicité chronique et d'oncogénicité</b>	

Type d'étude, animal et n° de l'ARLA	Résultats de l'étude
<p>Oncogénicité, 20 mois (régime alimentaire)</p> <p>Souris CD1-ICR/BR</p> <p>N<sup>os</sup> de l'ARLA 1177772, 1177773 et 1177774</p>	<p><b>DSENO non établie</b></p> <p><b>DMENO = 7,4/9,4 mg/kg p.c./j (♂/♀)</b></p> <p>≥ <b>7,4/9,4 mg/kg p.c./j</b> : ↑ gravité et fréquence des cataractes (♂/♀); ↓ GR, ↓ Ht, ↓ Hb (♂).</p> <p>≥ <b>30/38 mg/kg p.c./j</b> : ↑ fréquence d'une apparence pâle des yeux, ↑ méthémoglobine (♂/♀).</p> <p><b>62/77 mg/kg p.c./j</b> : ↑ fréquence de l'opacité des yeux (♂/♀).</p> <p><b>Aucun signe de tumorigénicité</b></p>
<p>Toxicité chronique et oncogénicité, 2 ans (régime alimentaire)</p> <p>Rat Fischer</p> <p>N<sup>os</sup> de l'ARLA 1177776, 1177777, 1177778 et 1177779</p>	<p><b>DSENO non établie</b></p> <p><b>DMENO = 1,2/1,5 mg/kg p.c./j (♂/♀)</b></p> <p>≥ <b>1,2/1,5 mg/kg p.c./j</b> : ↑ minéralisation du bassinet du rein (♂/♀); ↓ AST, ↓ ALP (♀).</p> <p>≥ <b>19/24 mg/kg p.c./j</b> : ↑ méthémoglobine, ↑ GB, ↑ pH de l'urine, ↓ densité urinaire, ↓ urobilinogène de l'urine, ↓ poids de la rate, ↑ poids de la thyroïde, ↓ poids absolu du cerveau, hépatocytomégalie, ↑ minéralisation sclérale de l'œil (♂/♀); ↓ triglycérides, ↑ GGT, ↑ hyperplasie épithéliale du bassinet du rein, ↑ nécrose hépatocellulaire (cellules individuelles), ↑ hyperplasie/fibrose biliaire du foie, ↑ inflammation granulomateuse du poumon, ↑ pigmentation de la rate (♂); ↓ p.c./prise de p.c., ↑ cholestérol, ↓ ALT, ↓ protéines urinaires, ↑ fréquence des kystes utérins, ↑ poids des ovaires, ↓ poids absolu des reins, ↑ hyperplasie kystique de l'endomètre, ↑ inflammation lymphocytaire de la glande de Harder (♀).</p> <p><b>39/50 mg/kg p.c./j</b> : ↑ globuline, ↓ cétone urinaire (♂/♀); ↓ p.c./prise de p.c., ↑ fréquence de plaies cutanées, ↑ plaquettes, ↑ azote uréique, ↑ nitrite urinaire, ↓ protéines urinaires, ↑ fréquence de l'inflammation des cornets nasaux, des conduits naso-lacrymaux et/ou de l'oreille moyenne (♂); ↓ triglycérides, ↑ nécrose hépatocellulaire (cellules individuelles), ↑ hyperplasie épithéliale du bassinet du rein, ↑ fréquence des cataractes, ↑ inflammation granulomateuse du poumon, ↑ pigmentation de la rate (♀).</p> <p>Sacrifice au milieu de l'essai, 1 an :</p> <p>≥ <b>19/24 mg/kg p.c./j</b> : ↑ poids du foie, hépatocytomégalie, nécrose hépatocellulaire (cellules individuelles) (♂/♀); ↑ poids de la thyroïde, ↑ minéralisation du bassinet du rein (♂).</p> <p><b>39/50 mg/kg p.c./j</b> : ↑ poids de la rate, ↑ pigmentation de la rate, ↑ gonflement des axones de la moelle épinière (♂/♀); ↓ poids absolu du cerveau, ↑ inflammation lymphocytaire de la glande de Harder, ↑ gravité de la minéralisation du bassinet du rein, ↑ hyperplasie épithéliale du bassinet du rein, ↑ minéralisation sclérale de l'œil (♀).</p> <p><b>Aucun signe de tumorigénicité</b></p>

Type d'étude, animal et n° de l'ARLA	Résultats de l'étude
<b>Études de toxicité pour le développement et la reproduction</b>	
<p>Toxicité pour la reproduction, 1 génération (régime alimentaire) – Étude de détermination des doses</p> <p>Rat Sprague-Dawley</p> <p>N° de l'ARLA 1177784</p>	<p><b>Étude complémentaire</b></p> <p><b>Toxicité pour les parents :</b>  <math>\geq \sim 4,9 \text{ mg/kg p.c./j}</math> : ↓ p.c. (gestation), ↓ prise de p.c. (période précopulatoire), ↓ CA (gestation) (♀).</p> <p><math>\geq \sim 20 \text{ mg/kg p.c./j}</math> : ↓ p.c. (période précopulatoire et lactation), ↓ CA (lactation) (♀).</p> <p><math>\geq \sim 85 \text{ mg/kg p.c./j}</math> : ↓ CA (période précopulatoire), ↑ déversement d'aliments (♂/♀); ↓ p.c. (période précopulatoire), ↓ prise de p.c. (période précopulatoire) (♂); ↓ prise de p.c. (gestation), perte de p.c. (lactation) (♀).</p> <p><b>Toxicité pour la reproduction :</b>  <math>\geq \sim 85 \text{ mg/kg p.c./j}</math> : ↓ poids absolu des ovaires, ↓ nombre de sites implantatoires, ↓ indice de naissance, ↓ taille de la portée (♀).</p> <p><math>\sim 145 \text{ mg/kg p.c./j}</math> : ↓ indice de gestation (♀).</p> <p><b>Toxicité pour les descendants :</b>  <math>\geq \sim 20 \text{ mg/kg p.c./j}</math> : ↓ p.c., ↓ prise de p.c. (♂/♀).</p> <p><math>\geq \sim 85 \text{ mg/kg p.c./j}</math> : ↓ indice de viabilité (JPN 4), ↑ petits manquants, cannibalisés ou morts (♂/♀).</p> <p><math>\sim 145 \text{ mg/kg p.c./j}</math> : ↓ indice de viabilité (JPN 14 et 21) (♂/♀).</p>
<p>Toxicité pour la reproduction, 2 générations (régime alimentaire)</p> <p>Rat Sprague-Dawley</p> <p>N°s de l'ARLA 1177794, 1177796 et 1188404</p>	<p><b>Toxicité pour les parents :</b>  <b>DSENO = 38/8,2 mg/kg p.c./j (♂/♀)</b></p> <p><b>Génération P :</b>  <b>38/41 mg/kg p.c./j</b> : hépatocytomégalie (effets non nocifs) (♂/♀); ↓ p.c. (période précopulatoire), ↓ CA (période précopulatoire), ↓ p.c. (gestation et lactation), ↓ prise de p.c. (gestation), ↑ poids du foie, ↑ congestion du foie (♀).</p> <p><b>Génération F1 :</b>  <math>\geq 7,4/8,2 \text{ mg/kg p.c./j}</math> : ↑ hépatocytomégalie (♂); ↑ poids du foie (♀) (effets non nocifs).</p> <p><b>41 mg/kg p.c./j</b> : hépatocytomégalie, ↑ fréquence de la nécrose du foie (♀).</p> <p><b>Toxicité pour la reproduction :</b>  <b>DSENO = 38/8,2 mg/kg p.c./j (♂/♀)</b></p> <p><b>Génération P :</b>  <b>41 mg/kg p.c./j</b> : ↓ poids des ovaires (♀).</p> <p><b>Génération F1 :</b>  <b>41 mg/kg p.c./j</b> : ↑ mortalité (♀).</p> <p><b>Toxicité pour les descendants</b>  <b>DSENO = 1,5 mg/kg p.c./j (♂/♀)</b></p> <p><b>Génération F1 :</b>  <b>41 mg/kg p.c./j</b> : ↑ nombre de portées avec petits manquants, cannibalisés ou morts.</p>

Type d'étude, animal et n° de l'ARLA	Résultats de l'étude
	<p><b>Génération F2 :</b>  <b>8,2 mg/kg p.c./j</b> : ↓ p.c. (JPN 4 à 7), ↓ prise de p.c. (JPN 0 à 4) (♂/♀).</p> <p><b>41 mg/kg p.c./j</b> : ↓ prise de p.c. (JPN 0 à 21), ↑ petits manquants, cannibalisés ou morts (♂/♀).</p> <p><b>Signe de sensibilité chez les jeunes. Critère d'effet grave (diminution de la viabilité des descendants) en présence de toxicité maternelle.</b></p>
<p>Toxicité pour le développement (gavage) – Étude de détermination des doses</p> <p>Rat (souche non précisée)</p> <p>N° de l'ARLA 1177771, annexe F</p>	<p><b>Étude complémentaire</b></p> <p><b>Toxicité maternelle :</b>  <b>≥ 175 mg/kg p.c./j</b> : perte de p.c. aux JG 6 à 8, taches urinaires.</p> <p><b>≥ 475 mg/kg p.c./j</b> : mort, chromodacryorrhée, érosion des estomacs glandulaires chez tous les animaux morts.</p> <p><b>625 mg/kg p.c./j</b> : hypoactivité, prostration, ataxie, ↑ pertes préimplantatoires et postimplantatoires.</p> <p><b>Toxicité pour le développement :</b>  <b>≥ 175 mg/kg p.c./j</b> : ↓ p.c. des fœtus.</p> <p><b>≥ 475 mg/kg p.c./j</b> : ↑ résorptions.</p> <p><b>625 mg/kg p.c./j</b> : ↓ viabilité, ↑ pertes préimplantatoires et postimplantatoires.</p>
<p>Toxicité pour le développement (gavage) – Étude de détermination des doses</p> <p>Rat (souche non précisée)</p> <p>N° de l'ARLA 1177771, annexe F</p>	<p><b>Étude complémentaire</b></p> <p><b>Toxicité maternelle :</b>  <b>≥ 75 mg/kg p.c./j</b> : perte de p.c. aux JG 6-8.</p> <p><b>Toxicité pour le développement :</b>  Aucun effet sur les paramètres de développement (examens externes seulement) jusqu'à la dose de 125 mg/kg p.c./j.</p>
<p>Étude de toxicité pour le développement (gavage)</p> <p>Rat Sprague-Dawley</p> <p>N° de l'ARLA 1177771</p>	<p><b>Toxicité maternelle :</b>  <b>DSENO = 25 mg/kg p.c./j</b></p> <p><b>125 mg/kg p.c./j</b> : ↓ p.c. (à partir du JG 8), perte de p.c. (JG 6 à 8), ↓ CA (JG 7 à 12), ↑ poids relatif du foie.</p> <p><b>Toxicité pour le développement :</b>  <b>DSENO = 25 mg/kg p.c./j</b></p> <p><b>125 mg/kg p.c./j</b> : ↓ p.c. des fœtus, ↑ fréquence des fontanelles élargies, ↑ fréquence des côtes surnuméraires, ↑ fréquence du pubis incomplètement ossifié, ↑ fréquence des 1<sup>er</sup>, 2<sup>e</sup> et 3<sup>e</sup> sternèbres incomplètement ou non ossifiés, ↑ fréquence des arcs caudaux et sacrés non ossifiés, ↑ fréquence des métatarses antérieurs et postérieurs incomplètement ossifiés, ↑ fréquence des métatarses postérieurs non ossifiés (♂/♀).</p> <p><b>Aucun signe de sensibilité chez les jeunes ni de malformations liées au traitement.</b></p>
<p>Toxicité pour le développement (gavage) –</p>	<p><b>Étude complémentaire</b></p>

Type d'étude, animal et n° de l'ARLA	Résultats de l'étude
<p>Étude de détermination des doses</p> <p>Lapin néo-zélandais blanc</p> <p>N°s de l'ARLA 1177785 et 1177786</p>	<p><b>Toxicité maternelle :</b></p> <p>≥ 75 mg/kg p.c./j : ↓ prise de p.c.</p> <p>≥ 125 mg/kg p.c./j : perte de p.c., ↑ poids de la thyroïde, ↑ pertes postimplantatoires.</p> <p>≥ 175 mg/kg p.c./j : légères ↑ résorptions précoces.</p> <p>225 mg/kg p.c./j : ↓ CA.</p> <p><b>Toxicité pour le développement :</b></p> <p>≥ 125 mg/kg p.c./j : ↑ pertes postimplantatoires.</p> <p>≥ 175 mg/kg p.c./j : légère ↑ résorptions précoces.</p>
<p>Toxicité pour le développement (gavage)</p> <p>Lapin néo-zélandais blanc</p> <p>N° de l'ARLA 1177787</p>	<p><b>Toxicité maternelle :</b></p> <p><b>DSENO = 25 mg/kg p.c./j</b></p> <p>≥ 125 mg/kg p.c./j : matières fécales molles (à partir des JG 7 à 13), ↓ prise globale de p.c. (JG 6 à 19), ↑ modification vacuolaire des hépatocytes, ↑ hypertrophie hépatocellulaire, aspect en verre dépoli des hépatocytes.</p> <p>200 mg/kg p.c./j : ↑ poids de la thyroïde.</p> <p><b>Toxicité pour le développement :</b></p> <p><b>DSENO = 25 mg/kg p.c./j</b></p> <p>≥ 125 mg/kg p.c./j : ↑ fréquence des vertèbres lombaires surnuméraires, ↑ fréquence des côtes surnuméraires (à l'échelle des fœtus).</p> <p>200 mg/kg p.c./j : ↓ p.c. des fœtus, ↑ fréquence des côtes surnuméraires (à l'échelle des portées), ↑ fréquence des os du crâne incomplètement ossifiés, ↑ fréquence de fontanelles élargies.</p> <p><b>Aucun signe de sensibilité chez les jeunes ni de malformations liées au traitement.</b></p>
<b>Études de génotoxicité</b>	
<p>Essai de mutation inverse sur bactéries</p> <p>Souches TA98, TA100, TA1535 et TA1537 de <i>Salmonella typhimurium</i></p> <p>N° de l'ARLA 1177788</p>	<p>Résultat négatif avec ou sans activation métabolique.</p> <p>Essais menés jusqu'à la concentration limite.</p>
<p>Essai de mutation inverse sur bactéries</p> <p>Souches TA98, TA100, TA102, TA1535 et TA1537 de <i>Salmonella typhimurium</i></p> <p>N° de l'ARLA 2915520</p>	<p>Résultat négatif avec ou sans activation métabolique.</p> <p>Essais menés jusqu'à la concentration limite.</p>
<p>Aberration chromosomique chez les mammifères (in vitro)</p>	<p>Résultat négatif avec ou sans activation métabolique.</p> <p>Essais menés jusqu'à des concentrations cytotoxiques.</p>

Type d'étude, animal et n° de l'ARLA	Résultats de l'étude
Cellules d'ovaires de hamster chinois N° de l'ARLA 1177790	
Synthèse non programmée de l'ADN (in vitro) Hépatocytes primaires de rat Sprague-Dawley N° de l'ARLA 1177780	Résultat négatif avec ou sans activation métabolique. Essais menés jusqu'à des concentrations cytotoxiques.
Essai de mutation génique sur cellules de mammifère (in vitro) Cellules V79 de hamster chinois N° de l'ARLA 1177789	Résultat négatif avec ou sans activation métabolique. Essais menés jusqu'à des concentrations cytotoxiques.
Test du micronoyau (in vivo, injection par voie i.p.) Souris CD-1 N° de l'ARLA 1177791	Résultat négatif <b>250 mg/kg p.c.</b> : mort, apathie, fourrure ébouriffée, démarche chancelante, décubitus ventral, spasmes, difficulté respiratoire, larmolement.
Test du micronoyau (in vivo, gavage) Souris NMRI N° de l'ARLA 2915537	Résultat négatif Test préliminaire : <b>500 mg/kg p.c.</b> : tous les animaux ont été euthanasiés 8 h après l'administration de la dose en raison de la gravité des signes cliniques (↓ activité spontanée, écoulement oculaire, léger tremblement, respiration légèrement altérée, posture abdominale, marche sur la pointe des pieds) (♂/♀). Test principal : <b>≥ 63 mg/kg p.c.</b> : fourrure ébouriffée, ↓ activité spontanée (♂). <b>≥ 125 mg/kg p.c.</b> : yeux partiellement fermés, posture abdominale (♂). Aucune ↑ de la fréquence des érythrocytes immatures micronucléés chez les groupes traités par rapport au groupe témoin négatif concomitant.
Répartition de la radioactivité dans la moelle osseuse des souris, corps entier (autoradiographie) Souris NMRI ♂ N° de l'ARLA 2915538	<b>Étude complémentaire</b> <b>Groupe A</b> : une souris ♂ a reçu une dose unique par gavage oral (249 mg/kg p.c.) de fluorophényl-UL- <sup>14</sup> C flufénacet, échantillonnage après 24 h. <b>Groupe B</b> : une souris ♂ a reçu une dose unique par gavage oral (253 mg/kg p.c.) de [thiadiazole-5- <sup>14</sup> C] flufénacet, échantillonnage après 4 h. <b>Groupe C</b> : une souris ♂ a reçu une dose unique par voie i.p. (489 mg/kg p.c.) d'un métabolite radiomarqué (M02), échantillonnage à 0,5 h.

Type d'étude, animal et n° de l'ARLA	Résultats de l'étude
	La radioactivité a été absorbée et répartie dans les os et la moelle osseuse au temps d'échantillonnage indiqué. Les résultats ont démontré que le flufénacet atteint le tissu cible, d'après les tests du micronoyau.
<b>Études de neurotoxicité</b>	
Neurotoxicité aiguë (gavage)  Rat Fischer  N° de l'ARLA 1177800	<p><b>DSENO non établie</b> <b>DMENO = 75/75 mg/kg p.c. (♂/♀).</b></p> <p>≥ <b>75/75 mg/kg p.c.</b> : ↓ activité motrice (jour 0) (♂); taches urinaires, ataxie, ↓ activité (♀).</p> <p>≥ <b>200/150 mg/kg p.c.</b> : ↑ température du corps (jour 0) (♂/♀); ataxie (jour 0), ↓ activité locomotrice (jour 0) (♂); ↑ redressement (♀).</p> <p><b>450/300 mg/kg p.c.</b> : animaux morts, chaleur au toucher (jour 0), larmoiement, posture assise/couchée (jour 0), taches orales (♂/♀); ↓ activité (jours 0 et 1) (♂); état moribond, froideur au toucher, ↓ activité locomotrice (jour 0), manque de coordination (jour 0) (♀).</p> <p><b>Signes de neurotoxicité.</b></p>
Neurotoxicité aiguë (gavage) – étude non exigée  Rat Fischer (♀ seulement)  N° de l'ARLA 2915535	<p><b>Étude complémentaire</b></p> <p>Aucun signe clinique de toxicité n'a été observé aux doses de 25 ou 48 mg/kg p.c. Aucune mort n'est survenue avant le sacrifice terminal (1 jour après l'administration de la dose).</p> <p>Limitations : L'étude a examiné seulement les signes cliniques avec contrôle de la mortalité, et une batterie d'observations fonctionnelles a été réalisée.</p>
Neurotoxicité, 90 j (régime alimentaire)  Rat Fischer  N° de l'ARLA 1177801	<p><b>DSENO = 7,3/8,4 mg/kg p.c./j (♂/♀)</b></p> <p>≥ <b>38/43 mg/kg p.c./j</b> : ↑ gravité et fréquence du gonflement des axones dans la moelle épinière (<i>cauda equina</i>) (♂/♀); ↑ fréquence du gonflement des axones dans le cerveau (cervelet et <i>medulla oblongata</i>) et la moelle épinière (cervicale), ↑ fréquence du gonflement des axones dans la moelle épinière (cervicale et lombaire) (♂).</p> <p><b>219/247 mg/kg p.c./j</b> : ↓ p.c., ↓ CA, ↓ force de préhension des membres avant (semaines 8 et 13), ↑ activité motrice (semaine 13), ↑ activité locomotrice (semaine 13), ↑ fréquence du gonflement des axones dans la moelle épinière (thoracique), ↑ fréquence du gonflement des axones dans le cerveau (cervelet et <i>medulla oblongata</i>), ↓ poids absolu du cerveau, ↑ gravité de gonflement des axones dans la moelle épinière (lombaire) (♂/♀); ↑ vocalisations pendant les manipulations (semaine 4), léthargie pendant les observations des animaux en liberté (semaine 4), réaction de redressement non coordonnée (semaines 1 et 8) (♂); ↓ force de préhension des membres postérieurs (semaine 13), ↑ étalement de la patte (semaine 13), ↓ accoutumance à l'activité motrice (semaine 13), ↑ fréquence et gravité de gonflement des axones dans le cerveau (niveau 8, cervelet et <i>medulla oblongata</i>), ↑ fréquence du gonflement des axones dans la moelle épinière (cervicale), ↑ gravité de gonflement des axones dans la moelle épinière (thoracique), ↑ fréquence du gonflement des axones dans la moelle épinière (cervicale et lombaire) (♀).</p> <p><b>Signes de neurotoxicité.</b></p>
Neurotoxicité pour le développement (régime alimentaire)  Rat Sprague-Dawley	<p><b>Toxicité maternelle :</b> <b>DSENO = 8,3 mg/kg p.c./j</b></p> <p>≥ <b>8,3 mg/kg p.c./j</b> : légère ↓ p.c. (JG 8, 9 et 21), ↓ prise de p.c. (JG 6 à 21), ↓ CA (JG 6 à 9) [effet jugé non nocif à cette dose]</p>

Type d'étude, animal et n° de l'ARLA	Résultats de l'étude
<p>Nos de l'ARLA 2803039, 2808621, 2808622, 2808432, 2895369, 2915544 et 2907516</p>	<p><b>41 mg/kg p.c./j</b> : ↓ p.c. (JG 8 à 12 et 21; JL 1 à 9), ↓ prise de p.c. (JG 6 à 21; JL 1 à 7).</p> <p><b>Toxicité pour les descendants :</b>  <b>DSENO non établie</b>  <b>DMENO = 1,7 mg/kg p.c./j</b></p> <p>≥ <b>1,7 mg/kg p.c./j</b> : ↓ p.c., ↓ prise de p.c., ↓ CA (JPN 23 à 30), retard de l'ouverture des yeux (♂/♀); ↓ activité motrice (JPN 14), ↑ essais pour satisfaire au critère dans le test de labyrinthe d'eau, ↓ poids du cerveau (JPN 12) (♀).</p> <p>Remarque : Les mesures morphométriques du cerveau n'ont pas été effectuées pour ce groupe de doses.</p> <p>≥ <b>8,3 mg/kg p.c./j</b> : ↓ CA (JPN 23 à 72), séparation préputiale différée, ↓ poids du cerveau (JPN 12), ↓ poids absolu du foie et poids relatif par rapport au cerveau (JPN 12) (♂); ↑ erreurs par essai et erreurs totales par session dans le test du labyrinthe d'eau, ↓ taille diagonale et transversale du noyau caudé et du putamen (JPN 83) (♀).</p> <p><b>41 mg/kg p.c./j</b> : ↑ erreurs totales par session dans le test du labyrinthe d'eau, ↓ mesures morphométriques linéaires du cerveau au JPN 12 (cerveau, cervelet, cortex frontal, cortex pariétal, noyau caudé-putamen, corps calleux, gyrus denté), ↓ corps calleux (JPN 83) (♂); ↓ CA (JPN 37 à 44), ↓ activité motrice (JPN 18), effet sur la rétention dans l'essai d'évitement passif (♀).</p> <p><b>Signes de neurotoxicité pour le développement et de sensibilité des jeunes. Critère d'effet grave (signes de neurotoxicité pour le développement) en l'absence de toxicité maternelle.</b></p>
<b>Études spéciales de la thyroïde (non exigées)</b>	
<p>Essai comparatif des effets thyroïdiens sur le plan du développement (régime alimentaire) – Étude de détermination des doses, exposition des mères entre le JG 6 et le JL 10 ou 16</p> <p>Rat Sprague-Dawley</p> <p>N° de l'ARLA 2803038</p>	<p><b>Étude complémentaire</b></p> <p>Du sang a été prélevé chez les petits aux JPN 10 et 16 (2/sexe/portée) pour l'analyse de la T4, de la T3 et de la TSH; le foie de petits a été prélevé au JPN 16 pour déterminer la concentration de flufénacet (1/sexe/portée) et aux JPN 10 et 16 pour déterminer la concentration de thiadone (M09).</p> <p><b>Toxicité maternelle :</b>  <b>36 mg/kg p.c./j</b> : ↓ prise de p.c. (JG 6 à 20), foies hypertrophiés (effets non nocifs).</p> <p><b>Toxicité pour les descendants :</b>  <b>36 mg/kg p.c./j</b> : légère ↓ indices de naissances vivantes et de viabilité, ↓ p.c. (JPN 4 à 14), ↓ prise de p.c. (JPN 4 à 7), lobulation importante du foie (JPN 10 et 16) (♂/♀); ↑ TSH (JPN 16) (♀).</p> <p>Remarque : Les niveaux de TSH au JPN 10 n'ont pu être évalués, car la plupart des valeurs témoins étaient &lt; LQ.</p> <p>La présence de thiadone (M09) a été observée dans le foie des petits aux JPN 10 et 16; les concentrations de flufénacet non modifié étaient inférieures à la limite de détection.</p>
<p>Essai comparatif des effets thyroïdiens sur le plan du développement – Exposition pendant la</p>	<p><b>Étude complémentaire</b></p> <p>Du sang a été prélevé chez les mères et les fœtus à la fin de l'étude pour l'analyse de la T4, de la T3 et de la TSH; les glandes thyroïdes (mères et fœtus) et les foies (mères</p>

Type d'étude, animal et n° de l'ARLA	Résultats de l'étude
gestation (JG 6 à 20) (régime alimentaire)  Rat Sprague-Dawley  Nos de l'ARLA 2803041 et 2803051	seulement) ont été prélevés et examinés au microscope.  <b>Toxicité maternelle :</b> <b>35 mg/kg p.c./j</b> : ↓ T4, ↓ TSH, lobulation importante du foie.  <b>Toxicité pour les fœtus :</b> <b>≥ 6,8 mg/kg p.c./j</b> : ↓ TSH.  Limitations : Absence de la corrélation attendue entre les concentrations de T4 et de TSH chez les mères. Les concentrations de T4 chez les fœtus n'ont pu être évaluées (< LQ).
Essai comparatif des effets thyroïdiens sur le plan du développement – Exposition pendant la gestation et la lactation (mères ayant reçu une dose du JG 6 au JL 4 ou 21) (régime alimentaire)  Rat Sprague-Dawley  N° de l'ARLA 2803042	<b>Étude complémentaire</b>  Mesures du p.c., prélèvement de sang pour l'analyse de la T4, de la T3 et de la TSH, examens macroscopiques et examen microscopique des thyroïdes pour les petits aux JPN 4 et 21 (1/sexe/portée), et pour les mères au JL 21.  <b>Toxicité maternelle :</b> <b>≥ 1,3 mg/kg p.c./j</b> : ↑ TSH (aucune relation dose-réponse).  <b>≥ 6,6 mg/kg p.c./j</b> : ↓ T4, hypertrophie diffuse des cellules folliculaires de la thyroïde.  <b>35 mg/kg p.c./j</b> : ↓ p.c. (JG 13, JL 4 à 14), ↓ prise de p.c. (JG 6 à 13), ↑ poids du foie, ↓ T3.  <b>Toxicité pour les descendants :</b> <b>≥ 6,6 mg/kg p.c./j</b> : ↓ concentration de T3 (JPN 21) (♂).  <b>35 mg/kg p.c./j</b> : ↑ mort de petits (JPN 0 à 4), froideur au toucher (JPN 0), ↓ p.c./prise de p.c. (JPN 4 à 21) (♂/♀); ↓ poids absolu de la thyroïde (JPN 4 et 21) (♂); ↓ T3 (JPN 21) (♀).  Limitations de l'étude : Presque toutes les concentrations de T4 pour les groupes témoins, les groupes traités et les témoins positifs étaient < LQ au JPN 4; les valeurs pour le groupe des témoins positifs étaient < LQ au JPN 21.
Essai comparatif des effets thyroïdiens sur le plan du développement – Exposition postnatale des petits (JPN 10 à 20) (gavage)  Rat Sprague-Dawley  N° de l'ARLA 2803043	<b>Étude complémentaire</b>  Mesures du p.c. des petits aux JPN 10, 20 et 21. Prélèvement de sang pour l'analyse de la T4, de la T3 et de la TSH, examens macroscopiques, poids de la thyroïde et histopathologie de la thyroïde au JPN 21.  <b>1,7 mg/kg p.c./j</b> : ↓ TSH, ↑ poids de la thyroïde (♂); kystes ultimobranchiaux dans la thyroïde (♀).  Limitations de l'étude : Faible sensibilité de l'essai et absence de la corrélation attendue entre les concentrations de TSH et de T4.

Type d'étude, animal et n° de l'ARLA	Résultats de l'étude
<p>Preuve d'un mécanisme extrathyroïdien expliquant la modification des concentrations d'hormones thyroïdiennes circulantes après une exposition de courte durée chez les rats ♂ (absorption d'iode et réponses comparatives) (régime alimentaire)</p> <p>Rat Fischer (♂ seulement)</p> <p>N° de l'ARLA 1177802</p>	<p><b>Étude complémentaire – non exigée</b></p> <p><b>Étude 1</b> (exposition par le régime alimentaire pendant 3, 6 ou 13 semaines; le groupe de 13 semaines a également eu une période de récupération de 4 semaines) :</p> <p>≥ <b>22 mg/kg p.c./j</b> : ↑ poids du foie (semaines 3, 6 et 13), ↑ poids de la thyroïde (semaines 3, 6 et 13), ↑ fréquence de l'hypertrophie centrolobulaire diffuse dans le foie (semaines 3, 6 et 13), ↑ teneur du foie en cytochrome P450 (semaines 3, 6 et 13), ↑ <i>N</i>-déméthylase (semaine 6), <i>O</i>-déméthylase (semaines 6 et 13), ↓ T4 sérique (semaines 3, 6 et 13), ↓ T3 (semaines 3 et 6).</p> <p>≥ <b>84 mg/kg p.c./j</b> : ↑ <i>N</i>-déméthylase (semaines 3 et 13), activité de l'<i>O</i>-déméthylase (semaine 3), ↑ TSH (semaine 6).</p> <p><b>145 mg/kg p.c./j</b> : ↓ p.c. (semaines 3, 6 et 13), ↑ TSH (semaine 3), hypertrophie multifocale de l'épithélium folliculaire de la thyroïde (semaines 3, 6 et 13), ↑ prolifération du réticulum endoplasmique dans le foie (semaine 13).</p> <p><b>Groupe avec récupération (semaine 17) :</b></p> <p><b>145 mg/kg p.c./j</b> : ↓ p.c., ↑ cytochrome P450 dans le foie, ↑ poids relatif de la thyroïde.</p> <p><b>Étude 2</b> (exposition par le régime alimentaire pendant 5 semaines) : Du [fluorophényl-UL-<sup>14</sup>C] flufénacet a été ajouté à l'alimentation de chaque groupe de doses, et la teneur en radioactivité du sang a été mesurée périodiquement. Temps requis pour atteindre le niveau d'équilibre : ~ 2 à 3 semaines. Jour où la concentration en µg équivalent/ml a été la plus élevée par groupe : 400 ppm : 24 1 000 ppm : 38 1 500 ppm : 24 ≥ 2 000 ppm : 11 Les concentrations maximales dans le plasma étaient à peu près proportionnelles à la dose.</p> <p><b>Étude 3</b> (exposition par le régime alimentaire pendant 3 semaines) : Rats NTX et TX; on a implanté des mini-pompes dans les rats TX pour administrer de la T3 et de la T4. <b>Groupe TX :</b> ≥ <b>1,6 mg/kg p.c./j</b> : ↓ T3 totale. ≥ <b>71 mg/kg p.c./j</b> : ↓ T3 inverse (semaine 1), ↓ T3 libre (semaines 1, 2 et 3), ↓ T4 totale et libre (semaines 1, 2 et 3), ↑ poids du foie. <b>224 mg/kg p.c./j</b> : ↓ p.c.</p>
	<p>Le groupe d'animaux TX qui n'a pas reçu d'hormonothérapie substitutive (et qui a reçu l'alimentation témoin) présentait une ↓ T3 totale, libre et inverse, une ↓ T4 totale et libre, et une ↑ marquée de la TSH.</p> <p><b>Groupe NTX :</b> ≥ <b>1,6 mg/kg p.c./j</b> : ↑ TSH (semaine 3). ≥ <b>71 mg/kg p.c./j</b> : ↓ T3 totale et T3 inverse (semaine 1), ↓ T4 et T4 libre (semaines 1, 2 et 3), ↑ poids du foie, ↑ poids de la thyroïde. <b>224 mg/kg p.c./j</b> : ↓ p.c., ↓ T3 libre (semaine 1).</p>

Type d'étude, animal et n° de l'ARLA	Résultats de l'étude
	<p><b>Étude 4</b> (exposition par le régime alimentaire pendant 4 semaines) : Le jour 21, les animaux témoins et traités ont reçu une injection par voie i.p. de [<sup>125</sup>I]Na. Après 2, 3, 4 ou 5 h suivant l'administration, les animaux ont été sacrifiés.</p> <p>Le flufénacet n'a pas compromis la capacité des rats à absorber l'iodure dans la thyroïde après 3 semaines de traitement. Les rats traités présentaient une ↑ du ratio iodure thyroïdien/sérique par rapport aux témoins (↓ concentrations sériques, ↑ concentrations thyroïdiennes).</p> <p>L'ensemble des conclusions semble indiquer que les changements des concentrations de T4 sérique observés chez les rats exposés au flufénacet peuvent être médiées par voie extrathyroïdienne, probablement par le métabolisme hépatique.</p>
<p>Preuve d'un mécanisme extrathyroïdien expliquant la modification des concentrations d'hormones thyroïdiennes circulantes après une exposition de courte durée chez les rats ♂ (élimination de la T4 et effets sur le foie) (régime alimentaire)</p> <p>Rat Fischer (♂ seulement)</p> <p>N° de l'ARLA 1177803</p>	<p><b>Étude complémentaire – non exigée</b></p> <p><b>Ensemble 1</b> (exposition par le régime alimentaire pendant 3 semaines) : ≥ <b>71 mg/kg p.c./j</b> : ↑ activité de l'UDP-GT, ↓ activité de la 5'-DI. <b>224 mg/kg p.c./j</b> : ↓ p.c., perte de p.c. (jours 0 à 7), ↓ CA (jours 0 à 7).</p> <p><b>Ensemble 2</b> (exposition par le régime alimentaire pendant 2 à 3 semaines) : <b>1.</b> Test de décharge au perchlorate (KClO<sub>4</sub>) : Le 21<sup>e</sup> jour, tous les animaux ont reçu une injection par voie i.p. de [<sup>125</sup>I]Na. Six heures plus tard, du KClO<sub>4</sub> a été injecté. Environ 2,5 minutes après l'injection, les animaux ont été sacrifiés.</p> <p>En réponse au KClO<sub>4</sub>, aucune différence statistiquement significative n'a été constatée entre les animaux témoins et ceux traités au flufénacet, en ce qui concerne le pourcentage de la dose totale d'<sup>125</sup>I administré par unité de poids de tissu thyroïdien ou par unité de volume de sang, ou encore le ratio thyroïde/sang. Une légère ↓ (nss) a été observée dans le pourcentage d'<sup>125</sup>I dans la thyroïde et le sang, ce qui a donné une ↓ de 11 % du ratio <sup>125</sup>I thyroïdien/sanguin chez les animaux traités.</p> <p>Résultats positifs chez les témoins : ↓ importante de l'<sup>125</sup>I par unité de poids de tissu thyroïdien (99 % par rapport aux témoins concomitants) et importante ↓ du ratio <sup>125</sup>I thyroïdien/sanguin (99 % par rapport aux témoins concomitants).</p>
	<p>Conclusion de l'étude : Rien n'indique que le flufénacet ait entravé la capacité de la thyroïde à capter et à organiser l'ion iodure pendant l'hormonogénèse.</p> <p><b>2.</b> Stimulation à la TRH : Des échantillons de sang ont été prélevés environ 10 minutes avant, puis environ 15 et 60 minutes après l'injection de TRH dans la veine caudale. On n'a constaté aucune différence des concentrations de TSH sérique entre les animaux témoins et les animaux traités après l'administration de TRH. Aucun témoin positif. Conclusion de l'étude : Aucune preuve d'interférence par médiation chimique avec l'homéostasie de l'hypophyse.</p> <p><b>3.</b> Élimination de la [<sup>125</sup>I]T4 de la thyroïde : Au jour 21, les animaux ont reçu une injection par voie i.v. de [<sup>125</sup>I]T4 dans une veine caudale. Des prises de sang ont été effectuées 4, 8, 24, 48, 72 et 96 h après l'administration de la dose. Le niveau de radioactivité a été déterminé et on a estimé l'élimination de la [<sup>125</sup>I]T4 d'après l'aire totale sous la courbe (courbe plasmatique en fonction du temps).</p> <p>↓ concentrations plasmatiques de [<sup>125</sup>I]T4 à tous les points dans le temps, ce qui semble</p>

Type d'étude, animal et n° de l'ARLA	Résultats de l'étude
	<p>indiquer que les animaux traités avaient une ↑ capacité à éliminer la (<sup>125</sup>I)T4 administrée de manière exogène par rapport au groupe témoin. (Élimination plasmatique moyenne globale = 1,98 ± 0,09 ml/h pour les témoins et 5,96 ± 0,71 ml/h pour les animaux traités.)</p> <p><b>4.</b> Élimination biliaire de la [<sup>125</sup>I]T4 (animaux avec canulation biliaire) : Au jour 14, tous les animaux ont reçu une injection par voie i.v. de [<sup>125</sup>I]T4. La radioactivité a été déterminée dans la bile, le foie et le sang.</p> <p>↑ Élimination et flux biliaires de la [<sup>125</sup>I]T4 administrée de manière exogène chez les animaux traités pendant les 4 h suivant l'administration du traceur.</p> <p><b>5.</b> Concentrations sériques d'hormones thyroïdiennes : Les T3 et T4 totales, les T3 et T4 libres et la TSH ont été mesurées après 3 semaines d'administration par le régime alimentaire.</p> <p>↓ T4 totale et libre; aucun changement des concentrations sériques de T3 ou de TSH après l'administration de flufénacet.</p> <p><b>6.</b> Répartition de la radioactivité entre le foie et le plasma : déterminée 4 h après l'administration de [<sup>125</sup>I]T4.</p> <p>↓ concentrations plasmatiques de [<sup>125</sup>I]T4 ayant entraîné une ↑ du ratio <sup>125</sup>I hépatique/plasmatique chez les animaux traités. ↑ poids du foie chez les animaux traités; aucun effet sur le % de [<sup>125</sup>I]T4 dans le foie/g.</p> <p>L'auteur de l'étude a conclu que les résultats démontrent une ↑ liaison hépatocellulaire de la [<sup>125</sup>I]T4, 4 h après l'injection par voie i.v. Cependant, la ↑ statistiquement significative du ratio foie/plasma peut être attribuable à la ↓ des concentrations plasmatiques d'<sup>125</sup>I, plutôt qu'à la ↑ des concentrations d'<sup>125</sup>I dans les tissus du foie.</p>

**Tableau 4 Profil de toxicité des métabolites et impuretés du flufénacet**

Les effets observés chez les deux sexes sont présentés en premier, suivis des effets propres aux mâles, puis aux femelles, avec séparation par un point-virgule. Sauf indication contraire, les effets sur le poids des organes touchent tant le poids absolu que le poids relatif des organes par rapport au poids corporel.

<b>Métabolites – M01, FOE oxalate</b>	
Essai de mutation inverse sur bactéries  Souches TA98, TA100, TA102, TA1535 et TA1537 de <i>Salmonella typhimurium</i>  N° de l'ARLA 2915513	Résultat négatif avec ou sans activation métabolique.  Essais menés jusqu'à la concentration limite.
Essai de mutation génique sur cellules de mammifère (in vitro)  Cellules V79 de hamster chinois  N° de l'ARLA 2915521	Résultat négatif avec ou sans activation métabolique.  Essais menés jusqu'à des concentrations cytotoxiques.
Aberration chromosomique chez les mammifères (in vitro)  Cellules V79 de hamster chinois  N° de l'ARLA 2915526	Résultat négatif avec ou sans activation métabolique.  Essais menés jusqu'à des concentrations cytotoxiques.
<b>Métabolites – M02, FOE acide sulfonique</b>	
Étude de toxicocinétique – cinétique plasmatique et élimination dans l'urine  Rat Wistar  N° de l'ARLA 2915533	<b>Étude complémentaire</b>  Administration par voie i.v. (100 mg/kg p.c., ♂ seulement) : t <sub>1/2</sub> d'élimination : 0,5 h ASC : 670 µM*h/L  Administration par gavage oral (1 000 mg/kg p.c., ♂ seulement) : t <sub>1/2</sub> d'élimination : 3,4 h ASC : 637 µM*h/L  Malgré une dose 10 fois plus élevée pour l'administration orale, les valeurs de l'ASC semblent indiquer une absorption orale plus faible.  Élimination urinaire : Administration par voie i.v. : 25 % de la DA a été éliminée par l'urine. Administration orale : 3,3 % de la DA a été éliminée par l'urine.

<p>Toxicité aiguë par voie orale (classe de toxicité aiguë)</p> <p>Rat Wistar</p> <p>N° de l'ARLA 2915488</p>	<p>DL<sub>50</sub> &gt; 2 000 mg/kg p.c. (♂/♀)</p> <p>Les signes cliniques de toxicité comprenaient : diarrhée (4 à 5 h après l'administration de la dose) (♂/♀).</p> <p><b>Faible toxicité aiguë</b></p>
<p>Essai de mutation inverse sur bactéries</p> <p>Souches TA98, TA100, TA102, TA1535 et TA1537 de <i>Salmonella typhimurium</i></p> <p>N° de l'ARLA 2915514</p>	<p>Résultat négatif avec ou sans activation métabolique.</p> <p>Essais menés jusqu'à la concentration limite.</p>
<p>Essai de mutation génique sur cellules de mammifères (in vitro)</p> <p>Cellules V79 de hamster chinois</p> <p>N° de l'ARLA 2915522</p>	<p>Résultat négatif avec ou sans activation métabolique.</p> <p>Essai mené jusqu'à des concentrations cytotoxiques.</p>
<p>Aberration chromosomique chez les mammifères (in vitro)</p> <p>Cellules V79 de hamster chinois</p> <p>N° de l'ARLA 2915527</p>	<p>Résultat positif (sans activation métabolique). Résultat négatif (avec activation métabolique).</p> <p>↑ pertinente sur le plan toxicologique et statistiquement significative des métaphases avec aberrations, et ↓ indices mitotiques à des concentrations ≥ 700 µg/ml en l'absence d'activation métabolique.</p>
<p>Synthèse non programmée de l'ADN (in vivo, gavage)</p> <p>Hépatocytes de rat Wistar</p> <p>N° de l'ARLA 2915532</p>	<p>Résultat négatif.</p> <p>Aucun signe clinique de toxicité n'a été observé.</p>
<p>Test du micronoyau (in vivo, voie i.p.)</p> <p>Souris NMRI BR</p> <p>N° de l'ARLA 2915531</p>	<p>Résultat négatif</p> <p>Les signes cliniques de toxicité comprenaient : apathie, spasmes, difficulté respiratoire dans les 4 premières heures après le deuxième traitement.</p>

<b>Métabolites – M04, FOE sulfoxyde de thioglycolate</b>	
Essai de mutation inverse sur bactéries  Souches TA98, TA100, TA102, TA1535 et TA1537 de <i>Salmonella typhimurium</i>  N° de l'ARLA 2915515	Résultat négatif avec ou sans activation métabolique.  Essais menés jusqu'à la concentration limite.
<b>Métabolites – M07, FOE méthylsulfone</b>	
Essai de mutation inverse sur bactéries  Souches TA98, TA100, TA102, TA1535 et TA1537 de <i>Salmonella typhimurium</i>  N° de l'ARLA 2915516	Résultat négatif avec ou sans activation métabolique.  Essais menés jusqu'à la concentration limite.
Essai de mutation génique sur cellules de mammifères (in vitro)  Cellules V79 de hamster chinois  N° de l'ARLA 2915523	Résultat négatif avec ou sans activation métabolique.  Essais réalisés jusqu'aux concentrations cytotoxiques ou limites.
Aberration chromosomique chez les mammifères (in vitro)  Cellules V79 de hamster chinois  N° de l'ARLA 2915528	Résultat négatif avec ou sans activation métabolique.  Essais réalisés jusqu'aux concentrations cytotoxiques ou limites.
<b>Métabolites – M09, thiadone</b>	
Toxicité aiguë par voie orale  Rat Sprague-Dawley  N° de l'ARLA 2915489	DL <sub>50</sub> (♂) < 1 650 mg/kg p.c. DL <sub>50</sub> (♀) < 600 mg/kg p.c.  Tous les animaux sont morts (en deçà de 10 minutes après l'administration de la dose), avec muqueuse blanche de l'estomac glandulaire (♂/♀); muqueuse blanche de l'estomac s'étendant dans le duodénum (♂); tremblements avant la mort (♀).  <b>Toxicité aiguë modérée</b>
Essai de mutation inverse sur bactéries  Souches TA98, TA100, TA102, TA1535 et TA1537 de <i>Salmonella typhimurium</i>  N° de l'ARLA 2915517	Résultat négatif avec ou sans activation métabolique.  Essais menés jusqu'à la concentration limite.

<p>Neurotoxicité du métabolite thiadone chez le chien (mini-pompes sous-cutanées, 55 j)</p> <p>Chien beagle</p> <p>N° de l'ARLA 1177804</p>	<p><b>Étude complémentaire – non exigée</b></p> <p><b>14/15 mg/kg p.c./j</b> : ↑ prise de p.c., ↑ CA, ↑ activité, trébuchement, marche sur deux pattes, posture statique sur deux pattes, marche en brouette, légère opacité de la cornée des deux yeux, léger précipité cornéen dans les deux yeux, ↓ T4, ↓ LDH, ↑ AST, ↑ cholestérol, ↑ triglycérides, signes de dommages neuronaux généralisés (qEEG), anomalies ventriculaires (ECG), ↓ glutathion peroxydase dans le sang et le cœur, ↓ glutathion réductase dans le cervelet, ↑ gravité de la vacuolisation dans le foie, ↑ nombre d'axones éosinophiles gonflés dans le tronc cérébral de l'hypothalamus et/ou dans la matière grise et blanche de la moelle épinière (♂/♀); position large, comportement agressif envers le personnel de laboratoire, ↑ activité, ↑ largeur de la foulée, déficit proprioceptif, ↓ GR, Ht et Hb (jours 2, 30 et 49), hépatocytomégalie (♂); inclinaison de la tête vers la gauche, hypertonie, ↑ ALT, ↓ glutathion réductase dans le tronc cérébral, ↑ nombre de vacuoles dans le cortex dorsal du cerveau, ↑ gravité des kystes de l'hypophyse (♀).</p> <p>Limitations de l'étude : 1/sexe/groupe.</p>
<b>Métabolites – M 44, FOE acide trifluoroéthanesulfonique</b>	
<p>Essai de mutation inverse sur bactéries</p> <p>Souches TA98, TA100, TA102, TA1535 et TA1537 de <i>Salmonella typhimurium</i></p> <p>N° de l'ARLA 2915518</p>	<p>Résultat négatif avec ou sans activation métabolique.</p> <p>Essais menés jusqu'à la concentration limite.</p>
<p>Essai de mutation génique sur cellules de mammifères (in vitro)</p> <p>Cellules V79 de hamster chinois</p> <p>N° de l'ARLA 2915524</p>	<p>Résultat négatif avec ou sans activation métabolique.</p> <p>Essais menés jusqu'à la concentration limite.</p>
<p>Aberration chromosomique chez les mammifères (in vitro)</p> <p>Cellules V79 de hamster chinois</p> <p>N° de l'ARLA 2915529</p>	<p>Résultat négatif avec ou sans activation métabolique.</p> <p>Essais menés jusqu'à la concentration limite.</p>

<b>Métabolites – M45, trifluoroacétate de sodium (ATF)</b>	
<p>Toxicité aiguë par voie orale – classe de toxicité aiguë</p> <p>Rat Wistar</p> <p>N° de l'ARLA 2915490</p>	<p>DL<sub>50</sub> &gt; 2 000 mg/kg p.c. (♀)</p> <p>Aucun signe clinique de toxicité n'a été constaté pendant l'étude.</p> <p><b>Faible toxicité aiguë</b></p>
<p>Toxicité orale, 4 j (régime alimentaire) – Étude de détermination des doses</p> <p>Rat Wistar</p> <p>N° de l'ARLA 2915506</p> <p>L'étude comprenait des examens complémentaires du foie. Un groupe a été sacrifié au milieu de l'essai parmi les témoins concomitants et les groupes recevant 170/191 mg/kg p.c./j au jour 4 afin d'évaluer le poids du foie, la prolifération hépatocellulaire et l'histopathologie du foie.</p>	<p><b>Étude complémentaire</b></p> <p>≥ <b>43/45 mg/kg p.c./j</b> : ↑ activité d'hydroxylation de l'acide laurique (♂).</p> <p>≥ <b>85/91 mg/kg p.c./j</b> : fibrose capsulaire/sous-capsulaire de la rate (♂/♀); ↑ activité d'oxydation du palmitoyl-CoA, ↑ cytochrome P450 total dans le foie, ↑ poids du foie, hypertrophie hépatocellulaire centrolobulaire diffuse (♂); ↓ nombre de lymphocytes (♀).</p> <p><b>170/191 mg/kg p.c./j</b> : ↑ cycle des cellules hépatiques (sacrifice au milieu de l'essai), ↑ mitoses hépatocellulaires (sacrifice au milieu de l'essai) (♂/♀); hématoïose extramédullaire multifocale dans le foie (♂); ↓ GB (♀).</p>
<p>Toxicité par voie orale, 28 j (régime alimentaire)</p> <p>Rat Wistar</p> <p>N° de l'ARLA 2915507</p>	<p><b>DSENO = 1 315/1 344 mg/kg p.c./j (♂/♀)</b></p> <p>≥ <b>50/52 mg/kg p.c./j</b> : ↓ glucose, ↑ cétones urinaires (♂/♀) (effets non nocifs).</p> <p>≥ <b>149/157 mg/kg p.c./j</b> : ↑ poids relatif du foie (♂) (effets non nocifs).</p> <p>≥ <b>436/457 mg/kg p.c./j</b> : foie hypertrophié (♂/♀); ↓ cholestérol (♂); ↑ poids relatif du foie, ↑ poids relatif des reins (♀) (effets non nocifs).</p> <p><b>1 315/1 344 mg/kg p.c./j</b> : ↑ ALT, ↑ volume d'urine, ↑ poids absolu du foie, ↑ poids relatif du foie (par rapport au poids du cerveau) (♂/♀); ↑ poids des reins (♀) (effets non nocifs).</p>

<p>Toxicité par voie orale, 90 j (régime alimentaire)</p> <p>Rat Wistar</p> <p>N° de l'ARLA 2915504</p>	<p><b>DSENO = 9,9/123 mg/kg p.c./j (♂/♀)</b></p> <p>≥ <b>98/123 mg/kg p.c./j</b> : ↓ bilirubine totale, ↓ glucose, ↑ volume d'urine, ↑ cétones urinaires, ↑ poids du foie (♂/♀); ↑ ALP, ↑ hypertrophie hépatocellulaire centrolobulaire ou panlobulaire avec aspect en verre dépoli, ↓ vacuolisation hépatocellulaire périportale (♂).</p> <p><b>1 043/1 216 mg/kg p.c./j</b> : ↓ p.c./prise de p.c., réponse faible ou exagérée au pincement de la queue (♂/♀); cas uniques d'opacité cornéenne dans l'œil gauche et de synéchie antérieure de l'iris gauche, ↑ AST, ↑ ALT, ↓ cholestérol, ↑ poids relatif des reins, ↓ poids du thymus, ↑ foyer nécrotique hépatocellulaire, ↑ stéatose sous-ligamentaire du foie, ↑ infiltration interstitielle de cellules mononucléaires, ↑ cardiomyopathie dégénérative, ↑ hémorragie de la glande de Harder, ↑ infiltration capsulaire de cellules mononucléaires dans la rate (♂); ↓ Hb, ↓ Ht, ↓ VGM, ↓ TCMH, réflexe de flexion exagéré, ↓ poids des ovaires, ↑ poids des reins, ↑ hypertrophie hépatocellulaire centrolobulaire ou panlobulaire avec aspect en verre dépoli, ↓ vacuolisation hépatocellulaire périportale, légère ↑ infiltration de polynucléaires dans le bassinnet du rein (♀).</p>
<p>Toxicité pour le développement (gavage)</p> <p>Rat Sprague-Dawley</p> <p>N° de l'ARLA 3014768</p>	<p><b>Étude complémentaire</b></p> <p><b>Toxicité maternelle :</b></p> <p>≥ <b>75 mg/kg p.c./j</b> : ↓ prise de p.c. (JG 6 à 9), ↓ CA (JG 6 à 9) (effets jugés transitoires et non nocifs).</p> <p><b>150 mg/kg p.c./j</b> : ↑ poids du foie, ↑ poids des reins.</p> <p><b>Toxicité pour le développement :</b></p> <p><b>150 mg/kg p.c./j :</b></p> <p>Effets sur le développement observés dans une portée : omphalocèle ombilical (n = 5), gastroschisis (n = 1), rotation anormale à la flexion des membres postérieurs (n = 2), pli rétinien (bilatéral, n = 1), côtes partiellement fusionnées (n = 4), fente sternale partielle (n = 1), arcs vertébraux thoraciques partiellement fusionnés (n = 2).</p> <p>Tous les effets sur le développement mentionnés ci-dessus se situaient à l'intérieur des données pour les témoins historiques obtenues de la base de données MARTA.</p> <p>Étude avec détails limités.</p>
<p>Essai de mutation inverse sur bactéries</p> <p>Souches TA98, TA100, TA102, TA1535 et TA1537 de <i>Salmonella typhimurium</i></p> <p>N° de l'ARLA 2915519</p>	<p>Résultat négatif avec ou sans activation métabolique.</p> <p>Essais menés jusqu'à la concentration limite.</p>
<p>Essai de mutation génique sur cellules de mammifère (in vitro)</p> <p>Cellules de lymphomes de souris L5178Y</p> <p>N° de l'ARLA 2915525</p>	<p>Résultat négatif avec ou sans activation métabolique.</p> <p>Essais menés jusqu'à la concentration limite.</p>

Aberration chromosomique chez les mammifères (in vitro)	Résultat négatif avec ou sans activation métabolique.
Lymphocytes d'humain	Essais menés jusqu'à la concentration limite.
N° de l'ARLA 2915530	
<b>Impuretés – Impureté 1</b>	
Toxicité aiguë par voie orale	DL <sub>50</sub> > 1 000 mg/kg p.c. (♂) 200 mg/kg p.c. < DL <sub>50</sub> < 1 000 mg/kg p.c. (♀)
Rat Wistar	<b>Toxicité aiguë modérée</b>
N° de l'ARLA 2915487	
Toxicité aiguë par inhalation (nez seulement)	CL <sub>50</sub> > 2,35 mg/L (♂/♀)
Rat Wistar	<b>Faible toxicité aiguë</b>
N° de l'ARLA 2915495	
Irritation cutanée	CMM = 0,11 CIM = 0,33
Lapin néo-zélandais blanc	<b>Minimalement irritant</b>
N° de l'ARLA 2915498	
<b>Impuretés – Impureté 2</b>	
Toxicité aiguë par voie orale	DL <sub>50</sub> = 726/474 mg/kg p.c. (♂/♀)
Rat Wistar	Les signes cliniques de toxicité comprenaient : horripilation, dyspnée, état spasmodique et décubitus latéral. Ces signes ont été observés immédiatement après le traitement et se sont poursuivis chez les ♂ jusqu'au jour 4 et chez les ♀ jusqu'au jour 5.
N° de l'ARLA 2915485	<b>Forte toxicité aiguë</b>
Toxicité aiguë par inhalation (tête/nez seulement)	CL <sub>50</sub> > 6,8 mg/L (♂) CL <sub>50</sub> = 6,8 mg/L (♀)
Rat Wistar	Les signes cliniques de toxicité comprenaient : horripilation, fourrure non toilettée, ↓ mobilité, démarche chancelante, vocalisation, atonie, décubitus sternal, état comateux, bradypnée et respiration laborieuse, halètement, râles, croûtes de sang autour du nez, opacité cornéenne (♂/♀).
N° de l'ARLA 2915493	Des signes cliniques de toxicité ont également été observés dans le groupe témoin ayant reçu l'excipient (horripilation et démarche chancelante).
	<b>Faible toxicité aiguë</b>
Irritation cutanée	CMM = 0 CIM = 0
Lapin néo-zélandais blanc	<b>Non irritant</b>
N° de l'ARLA 2915496	

Irritation oculaire Lapin néo-zélandais blanc N° de l'ARLA 2915496	CMM = 21 CIM = 36  Toutes les irritations oculaires étaient réversibles dans les 7 j ayant suivi l'instillation.  <b>Légèrement irritant</b>
Sensibilisation cutanée (essai de maximalisation)  Cobaye Hartley N° de l'ARLA 2915500	Résultat négatif
Essai de mutation inverse sur bactéries  Souches TA98, TA100, TA1535 et TA1537 de <i>Salmonella typhimurium</i> N° de l'ARLA 2915511	Résultat négatif avec ou sans activation métabolique.  Essais menés jusqu'à la concentration limite.
<b>Impuretés – Impureté 3</b>	
Toxicité aiguë par voie orale  Rat Wistar N° de l'ARLA 2915486	170 mg/kg p.c. > DL <sub>50</sub> < 200 mg/kg p.c. (♂) 150 mg/kg p.c. > DL <sub>50</sub> < 200 mg/kg p.c. (♀)  Toutes les morts sont survenues aux jours 0 et 1. Les signes cliniques de toxicité comprenaient : apathie, ↓ motilité, horripilation, respiration laborieuse, pâleur, cyanose, fentes palpébrales rétrécies et démarche chancelante.  <b>Forte toxicité aiguë</b>
Toxicité aiguë par inhalation (nez/tête seulement)  Rat Wistar N° de l'ARLA 2915494	CL <sub>50</sub> = 0,069 mg/L (♂) CL <sub>50</sub> > 0,146 mg/L (♀)  <b>Toxicité aiguë modérée</b>
Irritation cutanée Lapin néo-zélandais blanc N° de l'ARLA 2915497	CMM = 1,44 CIM = 1,67  <b>Légèrement irritant</b>
Irritation oculaire Lapin néo-zélandais blanc N° de l'ARLA 2915497	Il n'a pas été possible de calculer la CMM et la CIM, car plusieurs cotes n'ont pu être déterminées à la marque de 1 h, en raison de la gravité des irritations oculaires. Les animaux ont été sacrifiés après 72 h.  <b>Très irritant</b>
Sensibilisation cutanée (essai de maximalisation)  Cobaye Hartley N° de l'ARLA 2915501	Résultat positif  <b>Sensibilisant cutané potentiel</b>

<p>Risque d'irritation sensorielle (nez/tête seulement)</p> <p>Souris OF1 (♂ seulement)</p> <p>N° de l'ARLA 2915503</p>	<p><b>Étude complémentaire – non exigée</b></p> <p>Un risque d'irritation sensorielle grave a été observé chez des souris exposées à la vapeur de l'impureté 3 à des concentrations analytiques de <math>\geq 0,0043</math> mg/L pendant environ 45 minutes. On a observé une <math>\downarrow</math> liée à la concentration de la fréquence respiratoire après la période d'exposition. Concentration seuil sans irritation = 0,0003 mg/L.</p>
<p>Toxicité par inhalation, 5 j (tête/nez seulement) – Étude de détermination des doses</p> <p>Rat Wistar</p> <p>N° de l'ARLA 2915509</p>	<p><b>Étude complémentaire</b></p> <p><math>\geq 0,0035</math> mg/L (~ 0,93/0,99 mg/kg p.c./j) : dyspnée, bradypnée, bruits respiratoires, écoulement nasal séreux léger, fourrures non toilettées et horripilation, <math>\downarrow</math> p.c./prise de p.c. (♂/♀).</p> <p><b>0,0163 mg/L (~ 4,3/4,6 mg/kg p.c./j)</b> : morts (4/sexe) entre les jours 1 et 4, cyanose, <math>\downarrow</math> activité, décubitus sternal, atonie, démarche haute, respiration laborieuse, écoulement nasal séreux à sanguinolent, émaciation, <math>\downarrow</math> réaction au toucher, <math>\downarrow</math> température rectale, <math>\downarrow</math> poids de la rate (♂/♀); <math>\uparrow</math> poids relatif des poumons, <math>\downarrow</math> poids des reins absolu et relatif par rapport au cerveau, <math>\downarrow</math> poids du cœur absolu et relatif par rapport au cerveau (♂); <math>\uparrow</math> poids des poumons, <math>\uparrow</math> poids du foie (♀).</p>
<p>Toxicité par inhalation, 28 j (nez/tête seulement)</p> <p>Rat Wistar</p> <p>N° de l'ARLA 2915508</p>	<p><b>Étude complémentaire</b></p> <p><math>\geq 0,00047</math> mg/L (~ 0,13/0,13 mg/kg p.c./j) : <math>\uparrow</math> infiltration de cellules rondes dans le rhinarium, infiltration de cellules rondes dans le larynx, infiltration de cellules rondes nasale et paranasale (♂/♀); catarrhe sinusale (accumulation de mucus) des ganglions lymphatiques mandibulaires (♀).</p> <p><math>\geq 0,00204</math> mg/L (~ 0,54/0,57 mg/kg p.c./j) : démarche haute, <math>\downarrow</math> mobilité, bradypnée, respiration laborieuse, râles, horripilation, fourrure non toilettée, écoulement nasal séreux, éternuement, atonie, débris cellulaires dans la lumière nasale, infiltration de cellules rondes dans le nasopharynx, <math>\downarrow</math> température rectale, <math>\downarrow</math> p.c., <math>\downarrow</math> prise globale de p.c. (♂/♀); <math>\downarrow</math> O-déméthylase hépatique, <math>\downarrow</math> poids absolu du foie et par rapport au cerveau, <math>\downarrow</math> poids du thymus, catarrhe sinusale (accumulation de mucus) des ganglions lymphatiques mandibulaires (♂); <math>\uparrow</math> monocytes, <math>\downarrow</math> cholestérol, <math>\uparrow</math> N-déméthylase hépatique, <math>\uparrow</math> accumulation de mastocytes dans le rhinarium, nécrose dans le rhinarium, dégénérescence de l'épithélium olfactif (♀).</p> <p><b>0,00763 mg/L (~ 2,0/2,2 mg/kg p.c./j)</b> : halètement, émaciation, abdomen distendu, <math>\downarrow</math> réaction de redressement, perte de p.c., <math>\downarrow</math> ratio relatif A/G, <math>\uparrow</math> AST, <math>\downarrow</math> chlorure, kératinisation du rhinarium, nécrose des cavités nasales et paranasales, hyperplasie des cellules caliciformes nasales, <math>\uparrow</math> hyperplasie des cellules caliciformes nasopharyngées (♂/♀); <math>\downarrow</math> cytochrome P450, <math>\uparrow</math> accumulation de mastocytes dans le rhinarium, nécrose dans le rhinarium, dégénérescence de l'épithélium olfactif (♂); <math>\downarrow</math> réflexe de sursaut (jour 10), <math>\uparrow</math> temps de coagulation, <math>\downarrow</math> lymphocytes, <math>\uparrow</math> neutrophiles segmentés, <math>\downarrow</math> bilirubine totale, <math>\uparrow</math> ALT, <math>\downarrow</math> poids du thymus, <math>\uparrow</math> poids des poumons, <math>\uparrow</math> poids du cœur (♀).</p> <p>Limitation de l'étude : La répartition granulométrique des particules n'a pas été indiquée.</p>
<p>Essai de mutation inverse sur bactéries</p> <p>Souches TA98, TA100, TA1535 et TA1537 de <i>Salmonella typhimurium</i></p> <p>N° de l'ARLA 2915512</p>	<p>Résultat négatif avec ou sans activation métabolique.</p> <p>Essais menés jusqu'à la concentration limite.</p>

## Annexe IV Évaluation de l'exposition au flufénacet par le régime alimentaire et des risques connexes

**Tableau 1** Résumé de l'évaluation de l'exposition aiguë par le régime alimentaire et des risques connexes

Sous-groupe de la population	Aliments	% de la DARf <sup>1</sup>	Aliments et eau*	% de la DARf <sup>1</sup>
	Exposition (mg/kg p.c./j)		Exposition (mg/kg p.c./j)	
Population générale	0,000389	20	0,058987	2 949
Nourrissons (< 1 an)	0,000857	43	0,202686	> 10 000
Enfants de 1 à 2 ans	0,000776	39	0,085298	4 265
Enfants de 3 à 5 ans	0,000675	34	0,067440	3 372
Enfants de 6 à 12 ans	0,000476	24	0,052714	2 636
Jeunes de 13 à 19 ans	0,000322	16	0,049379	2 469
Adultes de 20 à 49 ans	0,000321	16	0,057772	2 889
Adultes de 50 à 99 ans	0,000237	12	0,050180	2 509
Femmes de 13 à 49 ans	0,000267	13	0,058136	2 907

<sup>1</sup> La dose aiguë de référence (DARf) de 0,002 mg/kg p.c. s'applique à la population générale.

\* Concentration estimée dans l'environnement de niveau 1 = 1 106 µg p.a./L.

**Tableau 2** Résumé de l'évaluation de l'exposition chronique par le régime alimentaire et des risques connexes

Sous-groupe de la population	Aliments	% de la DJA <sup>1</sup>	Aliments et eau*	% de la DJA <sup>1</sup>
	Exposition (mg/kg p.c./j)		Exposition (mg/kg p.c./j)	
Population générale	0,000144	7	0,022713	1 136
Nourrissons (< 1 an)	0,000277	14	0,084579	4 229
Enfants de 1 à 2 ans	0,000374	19	0,031411	1 571
Enfants de 3 à 5 ans	0,000320	16	0,025575	1 279
Enfants de 6 à 12 ans	0,000216	11	0,018994	950
Jeunes de 13 à 19 ans	0,000137	7	0,016047	802
Adultes de 20 à 49 ans	0,000128	6	0,022550	1 128
Adultes de 50 à 99 ans	0,000096	5	0,021902	1 095
Femmes de 13 à 49 ans	0,000110	6	0,022153	1 108

<sup>1</sup> La dose journalière admissible (DJA) de 0,002 mg/kg p.c./jour s'applique à la population générale.

\* Concentration estimée dans l'environnement de niveau 1 = 1 117 µg p.a./L.

---

## Annexe V      Résumé de la chimie des résidus dans les aliments

Le flufénacet est un herbicide de la classe chimique des anilides. Ses principales cibles sont les espèces annuelles de mauvaises herbes graminées et à feuilles larges, et il est surtout utilisé sur le maïs de grande culture, le soja et le blé d'hiver. Il agit en inhibant la mitose et la division cellulaire. Comme d'autres herbicides à base d'acétamide, le flufénacet inhibe la croissance des racines et des pousses des graines en germination et des plantules à peine émergées. Le flufénacet est utilisé comme herbicide de prélevée dans le maïs et le soja et demeure un outil de gestion efficace pour le maïs et le soja de types conventionnels ou intolérants au glyphosate.

La nature des résidus dans les plantes et les animaux est bien comprise d'après les études du métabolisme acceptables menées sur le maïs, le soja, le blé, la chèvre en lactation et la poule pondeuse. À l'heure actuelle, la définition du résidu, tant pour l'évaluation des risques que pour l'application des limites maximales de résidus (LMR) établies pour les produits d'origine végétale et animale, est le *N*-(4-fluorophényl)-*N*-(1-méthyléthyl)-2-[[5-(trifluorométhyl)-1,3,4-thiadiazol-2-yl]oxy]acétamide, y compris les métabolites contenant le groupement 4-fluoro-*N*-méthyléthylbenzénamine. Aucun changement à la définition du résidu n'est proposé aux fins de l'évaluation des risques et de l'application de la loi. De même, aucun changement n'est proposé aux LMR en vigueur.

Une méthode d'analyse des groupements communs a été précédemment examinée et jugée acceptable pour l'analyse des résidus équivalents au flufénacet dans les denrées végétales (maïs, soja, blé) et animales (lait, foie, rein, muscle et graisse de bœuf). La méthode des groupements communs a été élaborée à partir des résultats des études du métabolisme, car le composé d'origine n'a été observé dans aucun des produits étudiés et aucun métabolite majeur n'a été observé dans les matrices végétales. La méthode des groupements communs quantifie la somme des métabolites fluorophényles et reflète avec précision les résidus du composé d'origine et de tous les métabolites pertinents. La méthode consiste à convertir le composé d'origine et ses métabolites par oxydation et par hydrolyse subséquente en un analyte commun, la 4-fluoro-*N*-méthylbenzénamine. Les résidus de 4-fluoro-*N*-méthylbenzénamine sont éliminés des matrices par distillation à la vapeur d'eau, suivie d'une dérivatisation en trifluoroacétamide de la 4-fluoro-*N*-méthylbenzénamine en vue d'une quantification par chromatographie en phase gazeuse avec discrimination de masse. Les limites de quantification se situent entre 0,05 et 0,1 partie par million (ppm) chez les plantes et les animaux.

Des études acceptables de stabilité à l'entreposage au congélateur ont été réalisées sur des plantes et des animaux. Les données disponibles montrent que lorsqu'ils sont enrichis à 1 ppm, les résidus de flufénacet sont stables à l'entreposage à l'état congelé (-24 à -26 °C) dans les plantes. La durée d'entreposage varie de 20 à 28 mois pour le maïs et le soja, et jusqu'à 21 mois pour le blé. Une étude sur la stabilité à l'entreposage au congélateur a été menée parallèlement à l'étude sur l'alimentation animale. Comme le composé d'origine n'a pas été détecté dans les aliments pour animaux ou les denrées végétales, le FOE oxalate, un important métabolite végétal, a été utilisé comme métabolite représentatif. Les résultats de l'étude ont montré que, lorsqu'il était ajouté à des concentrations allant de 0 à 82 ppm, le FOE oxalate était stable dans les tissus et le lait des bovins pendant 17 à 21 jours à -21 °C.

Des essais contrôlés sur le terrain ont été précédemment examinés pour le maïs de grande culture et le maïs sucré, le soja et le blé (voir le document RDD2003-07). Les exigences relatives aux zones étaient conformes aux *Lignes directrices sur les résidus chimiques* de Santé Canada (voir les directives d'homologation DIR98-02 et DIR2010-05) pour le maïs et le soja. Les exigences relatives aux zones n'ont pas été respectées pour le blé. Toutefois, étant donné que le blé n'est pas inclus dans le profil d'emploi homologué et que la LMR actuelle est fixée pour tenir compte des résidus combinés de flufénacet sur les grains de blé, et afin d'éviter les différends commerciaux, il a été décidé antérieurement que la limitation des données est acceptable. Santé Canada continue de soutenir cette décision.

Des études sur la transformation ont fait l'objet d'un examen antérieur et ont été jugées adéquates. La transformation des produits à base de maïs, de soja et de blé a été effectuée selon des procédures visant à simuler les pratiques commerciales de transformation. Des facteurs de transformation expérimentaux générés par ces études ont été appliqués à l'évaluation des risques.

Des études sur l'accumulation en milieu isolé et au champ dans les cultures de rotation avaient déjà été soumises. Étant donné que les études sur les cultures de rotation en milieu isolé ont démontré que le flufénacet peut s'accumuler dans les plantes à une concentration  $> 0,01$  ppm compte tenu d'un intervalle de 12 mois entre le dernier traitement et le semis, les études d'accumulation au sol ont été examinées. Les études de terrain ont démontré une accumulation de résidus de flufénacet dans ou sur les grains de blé  $> 0,01$  ppm à des intervalles de 1, 4, 8 et 10 mois entre le traitement et le semis. Bien que les données, d'après les étiquettes actuelles, comprennent une restriction sous forme d'un intervalle de 4 mois entre le dernier traitement et le semis pour le blé d'hiver, les résidus peuvent s'accumuler après 4 mois. En raison des résultats de l'évaluation et des mesures d'atténuation proposées, une révision n'est pas nécessaire pour le moment.

Une étude sur l'alimentation des animaux a été menée chez des vaches laitières, pour lesquelles des échantillons de reins, de foie, de graisse, de tissus musculaires et de lait avaient été analysés antérieurement. La charge alimentaire a été mise à jour pour tenir compte du nouveau calculateur de charge alimentaire.

Comme des risques préoccupants liés aux sources d'eau potable ont été relevés, l'évaluation a été approfondie en utilisant, dans la mesure du possible, les données des essais au champ, les facteurs de transformation expérimentaux et les résidus prévus chez les animaux. Les résultats ont montré que les estimations de l'exposition par le régime alimentaire étaient inférieures à la DARf et à la DJA pour toutes les populations. Cependant, le risque combiné lié aux aliments et à l'eau potable allait de 2 400 à  $> 10\,000$  % de la DARf et de 800 à 4 300 % de la DJA pour tous les sous-groupes de la population. Ainsi, les risques aigus et chroniques liés à l'exposition combinée (aliments et eau potable) ne se sont pas avérés acceptables.

## Annexe VI Évaluation des risques pour les préposés au mélange, au chargement et à l'application commerciale

**Tableau 1 Évaluation de l'exposition des préposés au mélange, au chargement et à l'application et des risques associés aux produits de flufenacet en granulés hydrodispersibles d'après les scénarios et l'équipement de protection individuelle figurant sur les étiquettes actuelles**

Culture	Dose <sup>1</sup> (kg p.a./ha)	Application	STJ (ha/j)	Exposition par voie cutanée <sup>2</sup> (mg/kg p.c./j)	Exposition par inhalation <sup>3</sup> (mg/kg p.c./j)	ME cible = 1 000		
						ME par voie cutanée <sup>4</sup>	ME par inhalation <sup>d</sup>	ME combinées <sup>4,5</sup>
<b>M/C = mélange/chargement à découvert avec un EPI de niveau intermédiaire et un respirateur; A = cabine ouverte, EPI de base + gants RC</b>								
Maïs de grande culture	0,624	Agriculteur	80	0,022	2,41E-03	76	710	68
		Spécialiste	140	0,039	4,22E-03	43	400	39
	0,450	Agriculteur	80	0,016	1,74E-03	100	980	95
		Spécialiste	140	0,028	3,04E-03	60	560	54
<b>M/C/A = mélange/chargement à découvert et application à partir d'une cabine ouverte et port d'un EPI de niveau intermédiaire</b>								
Soja	0,800	Agriculteur	107	0,033	0,025	52	68	29
		Spécialiste	360	0,109	0,085	16	20	9
	0,457	Agriculteur	107	0,019	0,014	92	120	52
		Spécialiste	360	0,062	0,048	27	35	15
Maïs de grande culture	0,800	Agriculteur	80	0,024	0,019	70	91	39
		Spécialiste	140	0,043	0,033	40	52	23
	0,457	Agriculteur	80	0,014	0,011	120	160	69
		Spécialiste	140	0,024	0,019	70	91	39

A = préposé à l'application; STJ = superficie traitée par jour; ME = marge d'exposition; M/C = préposé au mélange/chargement; EPI = équipement de protection individuelle; RC = résistant aux produits chimiques.

Les cellules en gris indiquent que la ME est inférieure à la ME cible.

EPI de base = vêtement à manches longues, pantalon long, gants RC.

EPI de niveau intermédiaire = combinaison de travail par-dessus un vêtement à manches longues et un pantalon long, gants RC.

<sup>1</sup> Les doses maximale et minimale selon l'étiquette ont été évaluées.

<sup>2</sup> Exposition cutanée (mg/kg p.c./j) = (exposition cutanée unitaire × STJ × dose d'application × absorption cutanée de 50 %)/poids corporel de 80 kg.

<sup>3</sup> Exposition par inhalation (mg/kg p.c./j) = (exposition unitaire par inhalation × STJ × dose d'application)/poids corporel de 80 kg.

<sup>4</sup> D'après une DMENO par voie orale de 1,7 mg/kg p.c./j, tirée d'une étude de toxicité pour le développement, ME cible = 1 000.

<sup>5</sup> ME combinées = 1/[1/ME cutanée + 1/ME inhalation]

**Tableau 2 Évaluation de l'exposition des préposés au mélange, au chargement et à l'application et des risques associés aux produits de flufenacet en granulés hydrodispersibles avec mesures d'atténuation**

Culture	Dose <sup>1</sup> (kg p.a./ha)	Application	STJ (ha/j)	Exposition par voie cutanée <sup>2</sup> (mg/kg p.c./j)	Exposition par inhalation <sup>3</sup> (mg/kg p.c./j)	ME cible = 1 000		
						ME par voie cutanée <sup>4</sup>	ME par inhalation <sup>4</sup>	ME combinées <sup>4,5</sup>
<b>M/C = mélange/chargement à découvert avec EPI de niveau maximal et respirateur; A = cabine fermée, EPI de niveau intermédiaire</b>								
Maïs de grande culture	0,800	Agriculteur	80	0,017	1,79E-03	98	950	88
		Spécialiste	140	0,030	3,14E-03	56	540	51
	0,450	Agriculteur	80	9,80E-03	1,01E-03	170	1 700	160
		Spécialiste	140	0,017	1,76E-03	99	960	90
Soja	0,800	Agriculteur	107	0,023	2,40E-03	73	710	66
		Spécialiste	360	0,078	8,06E-03	22	210	20
	0,457	Agriculteur	107	0,013	1,37E-03	130	1 200	120
		Spécialiste	360	0,045	4,61E-03	38	370	34

A = préposé à l'application; STJ = superficie traitée par jour; ME = marge d'exposition; M/C = préposé au mélange/chargement; EPI = équipement de protection individuelle; RC = résistant aux produits chimiques.

Les cellules en gris indiquent que la ME est inférieure à la ME cible. EPI de niveau intermédiaire = combinaison de travail par-dessus un vêtement à manches longues et un pantalon long, gants RC.

EPI de niveau maximal = combinaison de travail RC par-dessus un vêtement à manches longues et un pantalon long, gants RC.

<sup>1</sup> Les doses maximale et minimale selon l'étiquette ont été évaluées.

<sup>2</sup> Exposition cutanée (mg/kg p.c./j) = (exposition cutanée unitaire × STJ × dose d'application × absorption cutanée de 50 %)/poids corporel de 80 kg.

<sup>3</sup> Exposition par inhalation (mg/kg p.c./j) = (exposition unitaire par inhalation × STJ × dose d'application)/poids corporel de 80 kg.

<sup>4</sup> D'après une DMENO par voie orale de 1,7 mg/kg p.c./j tirée d'une étude de toxicité pour le développement, ME cible = 1 000.

<sup>5</sup> ME combinées = 1/[1/ME cutanée + 1/ME inhalation].

## Annexe VII Évaluation des risques après l'application commerciale

### Tableau 1 Évaluation des risques par voie cutanée après l'application

Activité	Moment de l'application	CT (cm <sup>2</sup> /h)	RFFA jour 0 (µg/cm <sup>2</sup> ) <sup>1</sup>	ME jour 0 <sup>2,3</sup>	DS (j) <sup>4</sup>
<b>Soja et maïs de grande culture (grain et ensilage) : dose max. = 0,800 kg p.a./ha</b>				<b>ME cible = 1 000</b>	
Toutes les activités	Présemis (surface) Prélevée	70	2,00	243	14
<b>Maïs de grande culture (grain et ensilage) : dose max. = 0,624 kg p.a./ha</b>				<b>ME cible = 1 000</b>	
Dépistage (faible hauteur et plein feuillage dans les cultures en rangs)	Postlevée hâtive	210	1,56	104	22
Désherbage (manuel)		70	1,56	311	11

DS = délai de sécurité; ME = marge d'exposition; CT = coefficient de transfert; RFFA = résidu foliaire à faible adhérence; RFFA<sub>c</sub> = RFFA cibles; AC = absorption cutanée; p.c. = poids corporel (kg); DAAR = délai d'attente avant la récolte.

Les cellules en gris indiquent que la ME est inférieure à la ME cible.

<sup>1</sup> Comme aucune étude sur les RFFA n'a été soumise, une valeur RFFA au jour 0 de 25 % de la dose maximale d'application a été utilisée.

<sup>2</sup> D'après une DMENO par voie orale de 1,7 mg/kg p.c./j, tirée d'une étude de toxicité pour le développement et une ME cible de 1 000. Un taux d'absorption cutanée de 50 % a été utilisé.

<sup>3</sup> ME = DMENO/exposition.

<sup>4</sup> Il n'y a pas de DAAR pour le soja, car la préparation commerciale est homologuée uniquement pour l'application en présemis ou prélevée. Le maïs a un DAAR de 75 jours pour les applications en postlevée.

## Annexe VIII Devenir dans l'environnement et écotoxicité pour l'évaluation des risques environnementaux

**Tableau 1 Principaux intrants des modèles relatifs aux eaux souterraines et aux eaux de surface pour la modélisation de l'exposition au flufénacet**

Paramètres	Eau potable			Eau dans l'environnement
	Flufénacet	Produit de décomposition 1*	Produit de décomposition 2**	Flufénacet***
Masse moléculaire (g/mole)	363,34	363,34	363,34	363,34
Pression de vapeur (mm Hg) à 20 °C	1,5E-9	1,5E-9	1,5E-9	1,5E-9
Solubilité (mg/L) dans l'eau à un pH de 7	55,91	55,91	55,91	55,91
Constante de la loi d'Henry (sans unité)	5,24E-10	5,24E-10	5,24E-10	5,24E-10
Demi-vie de photolyse (en jour) à 40° de latitude	Stable	Stable	Stable	Stable
Hydrolyse à un pH de 7	Stable	Stable	Stable	Stable
$K_{co}$ (L/kg)	117,4 <sup>a</sup>	8,9 <sup>b</sup>	26,2 <sup>b</sup>	117,4 <sup>a</sup>
Demi-vie dans un sol aérobie (en jour) à 20 °C	22,1 <sup>c</sup>	174,9	Stable	25,3 <sup>c</sup>
Fraction de transformation dans le sol	S.O.	0,754	0,810	S.O.
Demi-vie en milieu aquatique aérobie (en jour) à 20 °C	20,3 <sup>d</sup>	Stable	555	67,5 <sup>e</sup>
Fraction de transformation dans un système aquatique aérobie	S.O.	0,335	0,863	S.O.
Demi-vie en milieu aquatique anaérobie (en jour) à 20 °C	Stable	Stable	Stable	Stable
Méthode d'application chimique	Surface du sol	S.O.	S.O.	Surface du sol
Efficacité de l'application	0,99	S.O.	S.O.	0,99
Coefficient de diffusion de la phase vapeur (cm <sup>2</sup> /j)	3,68E+3	3,68E+3	3,68E+3	3,68E+3
Enthalpie de vaporisation (joule/mole)	54 872	54 872	54 872	54 872

\* Produit de décomposition 1 = M1 + M2 + M3 + M4 + M5 + M7 (FOE oxalate + FOE acide sulfonique + FOE alcool + FOE TGS + FOE méthylsulfure + FOE méthylsulfone, respectivement).

\*\*Produit de décomposition 2 = M9 + M44 + M45 (FOE thiadone + FOE acide trifluoroéthanesulfonique + acide trifluoroacétique, respectivement).

\*\*\* Certains intrants de modélisation de l'environnement pour le flufénacet sont différents, en raison des approches de modélisation différentes.

<sup>a)</sup> La valeur est basée sur le 20<sup>e</sup> centile de sept valeurs pour le flufénacet.

<sup>b)</sup> La plus faible valeur parmi les produits de décomposition 1 et 2.

<sup>c)</sup> Valeur calculée d'après la limite de confiance au 90<sup>e</sup> centile de la moyenne des demi-vies expérimentales.

<sup>d)</sup> Plus petites valeurs des 4.

<sup>e)</sup> Plus grande valeur des 4.

**Tableau 2 Propriétés physico-chimiques du flufénacet**

Propriété	Résultat <sup>1</sup>	Commentaire
Solubilité (mg/L) dans l'eau à 20 °C	pH 4 = 55,94 pH 7 = 55,91 pH 9 = 53,12	Soluble dans l'eau à toutes les valeurs de pH pertinentes pour l'environnement. Cela soulève des inquiétudes quant à sa mobilité potentielle dans le sol.
Pression de vapeur (25 °C)	9E-05 (Pa) 6,75E-07 (mm Hg = torr)	Relativement non volatil dans des conditions naturelles (Kennedy et Talbert, 1977). Faible potentiel de résidus sur les fruits et le feuillage.
Constante de la loi d'Henry à 20 °C	1/H = 4,17E+06 5,84E-04 Pa m <sup>3</sup> .mole 5,76E-09 atm.m <sup>3</sup> .mole	Ne devrait pas se volatiliser à partir de la surface de l'eau ou d'un sol humide (USEPA, 1975).
Ultraviolet – spectre visible	Aucune absorption prévue à $\lambda > 300$ nm	Faible potentiel de phototransformation directe dans la plage du visible (n° de l'ARLA 1177822).
Hydrolyse et photolyse	Hydrolyse : stable aux pH de 5, 7 et 9 Photolyse : stable	L'hydrolyse et la photolyse ne devraient pas être des voies importantes de transformation dans l'environnement.
Coefficient de partage <i>n</i> -octanol-eau (log $K_{oe}$ ) à 24 °C	Log $K_{oe} = 3,2$	Potentiel de bioaccumulation, d'après la valeur $K_{oe}$ (USEPA, 1975). Cependant, il ne devrait pas y avoir de bioaccumulation d'après l'étude sur les poissons.
Constante de dissociation ( $pK_a$ )	La substance d'essai n'est pas protonée ni déprotonée dans l'eau.	La substance ne devrait pas être présente sous forme ionisée dans les eaux naturelles. Ne se dissocie pas dans l'eau.
Stabilité à l'entreposage	Sans objet pour le produit de qualité technique	

<sup>1</sup> Données obtenues de la Section de l'évaluation des caractéristiques chimiques (n° de l'ARLA 2841541), du document RDD2003-07 et des études soumises.

**Tableau 3** Résumé de la transformation biotique du flufénacet dans l'environnement

Référence (n° de l'ARLA)	Système	Minéralisation [% CO <sub>2</sub> RA] à la fin de l'étude	RNE [% RA] à la fin de l'étude	TD <sub>50</sub> (j)	Principaux produits de transformation	Commentaires	
<b>Biotransformation dans un sol aérobie (expériences réalisées avec du phényl-U-<sup>14</sup>C flufénacet)</b>							
1177844	BBA 2,2 (sol, Europe)	Sable loameux : % CO 2,58, pH 6,2 à 20 °C	(14,2) JAT 120	(42,3) JAT 120	31,8	FOE acide sulfonique	Association importante avec des particules du sol (plage de 37,1 à 58 % de la RA)
	Laacherhof (sol, Europe)	Loam limoneux : % CO 0,9, pH 7,3 à 20 °C	(23,8) JAT 120	(37,1) JAT 120	15,5	FOE acide sulfonique; FOE oxalate; FOE méthylsulfone	
	Hofchenim Tal (sol, Europe)	Loam limoneux : % CO 2,4, pH 5,8 à 20 °C	(12,0) JAT 120	(58,0) JAT 120	21,5	FOE acide sulfonique; FOE oxalate; FOE méthylsulfone	
1177845	Chualar (sol, États-Unis)	Loam sableux : % CO 0,75, pH 6,4	N.D.	N.D.	Voir les notes	FOE alcool; FOE oxalate; FOE acide sulfonique	Remarque : L'étude a été réalisée à l'extérieur; elle est donc jugée complémentaire.
	Fresco (sol, États-Unis)	Loam sableux : % CO 0,29, pH 7,5	N.D.	N.D.	Voir les notes	FOE alcool; FOE oxalate; FOE acide sulfonique	
<b>Biotransformation dans un sol aérobie (expériences réalisées avec du thiazazole-<sup>14</sup>C flufénacet)</b>							
2930824	Hoefchen am Hohenseh 4a (sol, Europe)	Loam limoneux : % CO 2,5, pH 6,7 à 20 °C	(5,7) JAT 120	(12,5) JAT 120	14,3	FOE acide trifluoroacétique (ATF; M45)	L'ATF a été produit à 78 %, JAT 87.
2930825	Laacherhof AXXa (sol, Europe)	Sable loameux : % CO 2,4, pH 6,1 à 20 °C	(5,6) JAT 121	(17,2) JAT 121	18,6	FOE acide trifluoroacétique (ATF; M45)	L'ATF a été produit à 74 %, JAT 121 (fin de l'étude).

Référence (n° de l'ARLA)	Système		Minéralisation [% CO <sub>2</sub> RA] à la fin de l'étude	RNE [% RA] à la fin de l'étude	TD <sub>50</sub> (j)	Principaux produits de transformation	Commentaires
	Dollendorf II (sol, Europe)	Loam argileux : % CO 5,3, pH 7,2 à 20 °C	(6,5) JAT 121	(10,6) JAT 121	15	FOE acide trifluoroacétique (ATF; M45)	L'ATF a été produit à 82 %, JAT 91.
	Laacherhof (sol, Europe)	Loam : % CO 2,2, pH 5,4 à 20 °C	(4,6) JAT 121	(17,2) JAT 121	13,5	FOE acide trifluoroacétique (ATF; M45)	L'ATF a été produit à 71 %, JAT 91.
<b>Biotransformation en milieu aquatique aérobie (expériences réalisées avec du phényl-U-<sup>14</sup>C flufénacet)</b>							
1177866	Eau d'étang seulement (Canada)	% CO non indiqué; pH 7,5 à 25 °C	(3,3 %) JAT 368	N.D.	619 (20 °C)	FOE alcool; FOE oxalate; FOE acide sulfoniqu.	- Le TD <sub>50</sub> a été normalisé à la température standard de 20 °C. - La biotransformation n'était pas importante dans la phase aqueuse. - La concentration des trois produits de transformation a continué à augmenter à la fin de l'étude. Ils sont donc considérés comme des produits de transformation majeurs.
2930831	Eau/sédiments (États-Unis – NESA)	Sédiments, loam limono-argileux; % CO 0,7; pH 7,9 à 20 °C	(3,4 %) JAT 157	(51,2 %) JAT 157; dont 22,7 % était extractibles	91 (système entier)	FOE méthylsulfure	Voie de dissipation : Transformation des produits de transformation et association avec les sédiments.
	Eau/sédiments (États-Unis – BRP)	Sédiments, loam limono-argileux; % CO 1,4; pH 7,8 à 20 °C	(1,5 %) JAT 157	(71,4 %) JAT 157; dont 25 % étaient extractibles	89,2 (système entier)	FOE méthylsulfure	Voie de dissipation : Transformation des produits de transformation et association avec les

Référence (n° de l'ARLA)	Système		Minéralisation [% CO <sub>2</sub> RA] à la fin de l'étude	RNE [% RA] à la fin de l'étude	TD <sub>50</sub> (j)	Principaux produits de transformation	Commentaires
							sédiments.
<b>Biotransformation en milieu aquatique aérobie (expériences réalisées avec du thiadiazole-2-<sup>14</sup>C flufénacet)</b>							
2930867	Eau/sédiments (États-Unis – NESA)	Sédiments, argile limoneuse; % CO 0,38; pH 7,8 à 20 °C	(15,3 %) JAT 156	(2,2 %) JAT 156	20,3 (système entier)	FOE thiadone (84 % de la RA)	Voie de dissipation : transformation importante en un produit de transformation persistant (FOE thiadone).
	Eau/sédiments (États-Unis – BRP)	Sédiments, loam limono-argileux; % CO 1,54; pH 7,8 à 20 °C	(15 %) JAT	(7,5 %) JAT 156	39,3 (système entier)	FOE thiadone (64 % de la RA)	Voie de dissipation : transformation importante en un produit de transformation persistant (FOE thiadone).
<b>Dissipation et accumulation dans des conditions naturelles</b>							
1180728	(sol, Canada)	Loam sableux	N.D.	N.D.	13,3	- Sol nu - Aucun produit de transformation détecté - Le flufénacet n'a pas été détecté sous 15 cm de sol. - Rémanence totale de 2,5 %	Voie de biotransformation aérobie importante
1180729	(sol, Canada)	Loam limoneux	N.D.	N.D.	36,2	- Sol nu - Aucun produit de transformation détecté - Le flufénacet n'a pas été détecté sous 15 cm de sol. - Rémanence totale	Voie de biotransformation aérobie importante

Référence (n° de l'ARLA)	Système		Minéralisation [% CO <sub>2</sub> RA] à la fin de l'étude	RNE [% RA] à la fin de l'étude	TD <sub>50</sub> (j)	Principaux produits de transformation	Commentaires
						de 2 %	
1180788	(sol, États-Unis)	Sable loameux	N.D.	N.D.	25,6	- Application un jour après le semis du maïs - Aucun produit de transformation détecté - Le flufénacet n'a pas été détecté sous 15 cm de sol. - Rémanence totale de 6 %	Voie de biotransformation aérobie importante
3014765	(sol, Europe) données pertinentes pour les écorégions du Canada	Loam sableux, loam limoneux	N.D.	N.D.	15,6 à 68,9	- Appliqué sur un sol nu ou un terrain cultivé. - Le flufénacet a été détecté seulement dans la couche de 0 à 10 cm de sol. - Détection sporadique de FOE alcool, oxalate et acide sulfonique dans la couche de 0 à 10 cm de sol.	Voie de biotransformation aérobie importante

JAT = jour après traitement; N.D. = données non disponibles; RNE = résidus non extractibles; RA = radioactivité appliquée.

**Tableau 4 Classification de la persistance des produits de transformation du flufénacet**

Nom du produit de transformation	Plage des TD <sub>50</sub> dans le sol (j)	Classification de la persistance (selon Goring <i>et al.</i> )
FOE oxalate	20,4 à 29,8	Légèrement persistant
FOE acide sulfonique	6,7 à 258	Non persistant à persistant
FOE méthylsulfone	23,3 à 163	Légèrement persistant à modérément persistant
FOE thiadone	1,13 à 2,84	Non persistant
FOE acide trifluoroéthanesulfonique (ATFES)	2,2 à 20,9	Non persistant à légèrement persistant
Acide trifluoroacétique (ATF)	1 000 (valeur par défaut)	Très persistant

**Tableau 5 Classification de la mobilité du flufénacet, d'après McCall *et al.* (1981)**

Sol	K <sub>co</sub> (ml/g)	Classification de mobilité
Stanley – loam limoneux	131	Élevée
Hagerstown – loam argileux	168	Modérée
Howe – sable loameux	488	Modérée
Vero Beach – sable	504	Quasi modérée
Monheim – loam sableux	271	Modérée
Laacher Hof – sable loameux	164	Modérée
Hoefchen am Hohenseh – loam limoneux	202	Modérée
Hanscheider Hof – loam limoneux	199	Modérée
Dollendorf II – loam	189	Modérée
Wurmwiese – loam sableux	191	Modérée
Laacher Hof AXXa – sable loameux	189	Modérée
Dollendorf II – loam	192	Modérée
Frankenforst – loam limoneux	199	Modérée
Hoefchen am Hohenseh 4a – loam limoneux	202	Modérée
Hanscheider Hof – loam limoneux	231	Modérée
Wurmwiese – loam sableux	179	Modérée
Frankenforst – loam limoneux	233	Modérée

**Tableau 6 Classification de la mobilité des produits de transformation, d'après la valeur K<sub>co</sub> d'adsorption et les lignes directrices de McCall *et al.* (1981)**

Référence (n° de l'ARLA)	Sol	K <sub>co</sub> (ml/g)	Classification de mobilité
<b>FOE méthylsulfoxyde</b>			
2930869	Winder – sable	52,76	Élevée
	Shipshe – loam sableux	46,52	Très élevée
	Drummer – loam limono-argileux	95,78	Élevée
	Oska-Martin – argile limoneuse	463	Modérée
<b>FOE acide sulfonique</b>			
2930869	Winder – sable	20,41	Très élevée

Référence (n° de l'ARLA)	Sol	K <sub>co</sub> (ml/g)	Classification de mobilité
	Shipshe – loam sableux	12,79	Très élevée
	Drummer – loam limono-argileux	9,54	Très élevée
	Oska-Martin – argile limoneuse	6,12	Très élevée
<b>FOE oxalate</b>			
2930869	Winder – sable	29,06	Très élevée
	Shipshe – loam sableux	13,27	Très élevée
	Drummer – loam limono-argileux	7,03	Très élevée
	Oska-Martin – argile limoneuse	13,42	Très élevée
<b>FOE alcool</b>			
2930869	Winder – sable	85,17	Élevée
	Shipshe – loam sableux	103	Élevée
	Drummer – loam limono-argileux	94,43	Élevée
	Oska-Martin – argile limoneuse	314	Modérée
<b>FOE thiadone</b>			
2930869	Winder – sable	43,03	Très élevée
	Shipshe – loam sableux	43,80	Très élevée
	Drummer – loam limono-argileux	28,62	Très élevée
	Oska-Martin – argile limoneuse	58,39	Très élevé
<b>FOE méthylsulfone</b>			
2930872	Wurmwiese – loam	36,45	Très élevé
	Hoefchen am Hohenseh – loam limoneux	55,95	Élevé
	Dollendorf II – loam argileux	35,75	Très élevé
	Guadalupe – loam sableux	76,82	Élevé
	Springfield – loam limoneux	180	Modérée
<b>FOE acide trifluoroéthanesulfonique (ATFES)</b>			
2930873	Laacher Hof – sable loameux	0,0001	Très élevé
	Hoefchen am Hohenseh – loam limoneux	0,0001	Très élevé
	Hanscheider Hof – loam limoneux	0,0001	Très élevé
	Dollendorf II – loam	0,0001	Très élevé
	Wurmwiese – loam sableux	0,0001	Très élevé
<b>FOE acide trifluoroacétique (ATF)</b>			
2930871	Wurmwiese – loam	0,0001	Très élevé
	Hoefchen am Hohenseh – loam limoneux	0,0001	Très élevé
	Dollendorf II – loam argileux	0,0001	Très élevé
	Guadalupe – loam sableux	0,0001	Très élevé
	Springfield – loam limoneux	0,0001	Très élevé

**Tableau 7 Principales propriétés physico-chimiques du flufénacet et de ses produits de transformation pertinents pour la détermination de leur devenir et de leur comportement dans l'atmosphère (valeurs tirées du rapport de l'EFSA, volume 1 ; n° de l'ARLA 3014765)**

Paramètre	Composé <sup>1</sup>							
	FOE 5043	FOE	FOE	FOE	FOE	FOE	FOE	ATF <sup>2</sup>

		Oxalate	AS	Méthylsulfone	Méthylsulfure	Thiadone	ATFES		
Masse moléculaire [g/mol]		363,4	225,2	275,3	257,3	241,0	170,1	164,1	114,02
Pression de vapeur (Pa) à T = 200 °C		9E-5	4,5E-7	1,35E-7	8,6E-4	8,06E-3	2,05	< 1,0E-8	< 1,0E-6
Solubilité (mg/L) à T = 20 °C	pH 7	56	> 1,2E5	5,5E4	4,1E3	2,0E3	> 1,0E5	> 1,6E5	> 5,0E5
CLH 1/H à T = 20 °C	pH 7	1,9E+9	2,88E12	6,52E12	2,31E8	2,51E+6	6,98E5	2,38E14	1,1E+13
Log K <sub>oe</sub>		3,2	0,85	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	-2,5

EFSA = Autorité européenne de sécurité des aliments; N.D. = non disponible.

<sup>1</sup> Les noms de code suivants ont été utilisés pour désigner les substances : FOE 5043 pour le flufénacet, FOE AS pour le FOE acide sulfonique, FOE ATFES pour le FOE acide trifluoroéthanesulfonique et ATF pour l'acide trifluoroacétique.

<sup>2</sup> En solution aqueuse, l'ATF, qui est un acide très fort avec un pK<sub>a</sub> de 1,6, est entièrement dissocié. Les valeurs sont donc fournies pour le trifluoroacétate (sel de Na-ATF).

<sup>3</sup> Les valeurs de la constante de la loi d'Henry (CLH) ont été calculées par l'agent d'évaluation de l'ARLA.

**Tableau 8 Valeurs préliminaires des concentrations estimées dans l'environnement calculées dans le sol, dans l'eau et sur le feuillage**

Utilisation	CEE – sol (mg p.a./kg sol)	CEE – plan d'eau d'une profondeur de 15 cm (mg p.a./L)	CEE – plan d'eau d'une profondeur de 80 cm (mg p.a./L)	Dose d'application foliaire (g p.a./ha)
Soja <sup>1</sup>	0,356	0,533	0,1	800

<sup>1</sup> Valeurs basées sur une dose d'application unique de 800 g p.a./ha sur le soja.

**Tableau 9 Effets du flufénacet de qualité technique, de ses formulations et des principaux produits de transformation sur les organismes terrestres**

Organismes d'essai	Substance d'essai	Exposition	Critère d'effet	Degré de toxicité <sup>1</sup> et commentaires	Référence (n° de l'ARLA)
<b>Invertébrés</b>					
<i>Lombric (Eisenia foetida)</i>	Flufénacet (96,8 %)	Aiguë, 14 j	CL <sub>50</sub> = 226 mg p.a./kg sol CSEO < 10 mg p.a./kg sol (d'après la réduction du poids)	- Dose appliquée : 0 (témoin), 10, 32, 56, 100, 178, 336 et 1 000 mg p.a./kg sol p.s. - Diminution liée au traitement du poids observé à la concentration d'essai la plus faible de 10 mg p.a./kg sol.	1177854
	Flufénacet SC 500 (499,9 g flufénacet/L)	56 j (28 j – croissance des adultes; 28 j – nombre de descendants)	CSEO reproduction = 48 mg de substance d'essai/kg sol (d'après la réduction du n <sup>bre</sup> de juvéniles) CME0 reproduction = 82 mg de substance d'essai/kg sol CSEO croissance = 138 mg de substance d'essai/kg sol CME0 croissance = 23 648 mg de substance d'essai/kg sol	- Concentrations appliquées : 0 (témoin), 6, 10, 17, 29 et 48, 82, 138 et 236 mg de substance d'essai/kg sol - Aucune mortalité de lombrics adultes après 28 j. - Effets nocifs statistiquement significatifs sur le n <sup>bre</sup> de juvéniles aux concentrations de 82, 138 et 236.	2930879
		Étude de toxicité chronique, 365 j sur le terrain (~ 50 % p.a.) – 6 espèces de lombrics	DSENO = 0,438 mg p.a./kg sol (d'après la réduction du n <sup>bre</sup> total de lombrics sur 9 semaines)	- Dose appliquée : 1,2 L flufénacet 500 SC/ha correspondant à 600 g flufénacet/ha et à 0,438 mg p.a./kg sol p.s. (valeur mesurée); - Aucune mortalité; - Aucun effet nocif statistiquement significatif sur le nombre et la biomasse de toutes les catégories testées de lombrics, 5 et 11 mois après l'application.	2930880
	FOE oxalate (92,2 %)	Toxicité sublétales, 8 semaines (4 semaines pour la mortalité des adultes; 4 semaines pour le développement des juvéniles)	CSEO reproduction = 100 mg /kg sol CSEO croissance = 100 mg /kg sol CME0 reproduction > 100 mg /kg sol CME0 croissance > 100 mg /kg sol p.s.	- Concentrations appliquées : 0 (témoin), 100 mg de substance d'essai/kg sol p.s.; - Aucune mortalité après 28 j; - Aucun effet nocif sur la croissance des adultes et sur le n <sup>bre</sup> de juvéniles.	2930909
	FOE sel de Na de l'acide sulfonique (74 % – 14 j, étude de toxicité aiguë) et 92,4 % – étude de toxicité sublétales sur	Aiguë, 14 j	CL <sub>50</sub> > 1 000 mg de substance d'essai/kg sol CSEO = 1 000 mg de substance d'essai/kg sol (d'après l'absence de mortalité ou d'effets sublétaux)	- Concentrations appliquées : 0 (témoin), 3,2, 19, 32, 100, 316, et 1 000 substance d'essai/kg sol; - Aucune mortalité ni effet nocif sublétales.	2930905

Organismes d'essai	Substance d'essai	Exposition	Critère d'effet	Degré de toxicité <sup>1</sup> et commentaires	Référence (n° de l'ARLA)
	8 semaines)	Toxicité sublétales, 8 semaines (4 semaines, mortalité des adultes; 4 semaines, développement des juvéniles)	CSEO reproduction = 500 mg de substance d'essai/kg sol p.s. (d'après la réduction du n <sup>bre</sup> de juvéniles) CME0 reproduction = 1 000 mg de substance d'essai/kg sol p.s.  CSEO croissance = 1 000 mg de substance d'essai/kg sol p.s. CME0 croissance > 1 000 mg de substance d'essai/kg sol p.s.	- Concentrations appliquées : 0 (témoin), 62,5, 125, 250, 500, et 1 000 mg de substance d'essai/kg; - Aucune mortalité statistiquement significative; - Réduction statistiquement significative du n <sup>bre</sup> de juvéniles à la concentration de 1 000 mg de substance d'essai/kg sol p.s. à 56 j.	2930907
	FOE méthylsulfone (97,6 %)	Toxicité sublétales, 8 semaines (4 semaines, mortalité des adultes; 4 semaines, développement des juvéniles)	CSEO croissance = 125 mg de substance d'essai/kg sol CME0 croissance = 250 mg de substance d'essai/kg sol  CSEO reproduction = 125 mg de substance d'essai/kg sol CME0 reproduction = 250 mg de substance d'essai/kg sol (d'après la mortalité, la croissance moindre des adultes et le n <sup>bre</sup> de juvéniles)	- Concentrations appliquées : 0 (témoin), 62,5, 125, 250, 500, et 1 000 mg de substance d'essai/kg sol p.s.; - Aucune mortalité des adultes après 28 j jusqu'à 500 mg de substance d'essai/kg sol; - Réduction statistiquement significative du p.c. et du n <sup>bre</sup> de juvéniles à une concentration de 250 mg de substance d'essai/kg sol et plus.	2930908
	Acide trifluoroacétique (ATF) (98,8 %)	Toxicité sublétales, 8 semaines (4 semaines, mortalité des adultes; 4 semaines, développement des juvéniles)	CSEO croissance = 320 mg de substance d'essai/kg sol (d'après les effets sur le p.c.) CME0 croissance > 320 mg de substance d'essai/kg sol  CSEO reproduction = 1 000 mg de substance d'essai/kg sol CME0 reproduction > 1 000 mg de substance d'essai/kg sol	- Concentrations appliquées : 0 (témoin), 10, 32, 100, 320 et 1 000 mg de substance d'essai/kg sol p.s.; - Aucune mortalité liée au traitement; - Aucun effet nocif sur le p.c. (croissance) jusqu'à inclusivement 320 mg de substance d'essai/kg sol; - Aucun effet nocif sur le n <sup>bre</sup> de juvéniles à toutes les concentrations.	2930911
	FOE 5043-sel de Na de l'acide trifluoroéthanesulfonique	Toxicité sublétales, 8 semaines (4 semaines, mortalité des adultes; 4 semaines, développement des juvéniles)	CSEO reproduction = 100 mg de substance d'essai/kg sol CME0 reproduction > 100 mg de substance d'essai/kg sol  CSEO croissance = 100 mg de substance d'essai/kg sol CME0 croissance > 100 mg de substance d'essai/kg sol	- Concentrations appliquées : 0 (témoin), 100 mg de substance d'essai/kg sol p.s.; - Aucune mortalité et aucun effet nocif sur la croissance des adultes et sur le n <sup>bre</sup> de juvéniles après 56 j.	2930912

Organismes d'essai	Substance d'essai	Exposition	Critère d'effet	Degré de toxicité <sup>1</sup> et commentaires	Référence (n° de l'ARLA)
	FOE thiadone (98,6 %)	Toxicité sub létale, 8 semaines (4 semaines, mortalité des adultes; 4 semaines, développement des juvéniles)	CSEO reproduction = 3,2 mg de substance d'essai/kg sol CME0 reproduction = 5,6 mg de substance d'essai/kg sol  CSEO croissance = 10 mg de substance d'essai/kg sol CME0 croissance > 10 mg de substance d'essai/kg sol	- Concentrations appliquées : 0 (témoin), 1, 1,8, 3,2, 5,6 et 10,0 mg de substance d'essai/kg sol sec p.s.; - Aucune mortalité après 28 j; - Aucun effet nocif statistiquement significatif sur la croissance des adultes; - Réduction statistiquement significative du n <sup>bre</sup> de juvéniles aux 2 concentrations maximales.	2930910
<b>Arthropodes utiles</b>					
Guêpe parasitoïde vivant sur le feuillage ( <i>Aphidius rhopalosiphi</i> )	FOE 5043 WG 60 (contenant 600 g/L – 59,20 % p/p)	Aiguë, 48 h (plaque de verre – essai limite)	DAL <sub>50</sub> > 1 kg substance d'essai/ha	- Dose d'application : 1 kg substance d'essai/ha; - Aucune mortalité significative après 48 h.  <b>Ne présente pas de toxicité aiguë.</b>	2930888
Acarien prédateur terricole ( <i>Hypoaspis aculeifer</i> )	Flufénacet (98,18 %)	Toxicité sub létale, 14 j, essai limite	CL <sub>50</sub> > 1 000 mg p.a./kg sol CSEO reproduction = 562 mg p.a./kg sol (d'après le nombre réduit de juvéniles) CME0 reproduction = 1 000 mg de substance d'essai/kg sol	- Concentrations appliquées : 0 (témoin), 100, 178, 316, 562 et 1 000 mg p.a./kg sol p.s.; - Aucune mortalité à toutes les concentrations après 14 j; - Réduction statistiquement significative du n <sup>bre</sup> de juvéniles aux concentrations maximales. 1 000 mg de substance d'essai/kg sol.	3014765
	FOE oxalate (95,3 %)	Toxicité sub létale en laboratoire, 14 j, essai limite	CSEO reproduction = 100 mg de substance d'essai/kg sol CME0 reproduction > 100 mg de substance d'essai/kg sol	- Concentrations appliquées : 0 (témoin) et 100 mg de substance d'essai/kg sol; - Aucune mortalité significative; - Aucune réduction significative du n <sup>bre</sup> de juvéniles après 14 j.	
	FOE sel de Na de l'acide sulfonique (93,4 %)		CSEO reproduction = 100 mg de substance d'essai/kg sol CME0 reproduction > 100 mg de substance d'essai/kg sol	- Concentrations appliquées : 0 (témoin) et 100 mg de substance d'essai/kg sol; - Aucune mortalité significative; - Aucune réduction significative du n <sup>bre</sup> de juvéniles après 14 j.	
	FOE méthylsulfone (97,6 %)		CSEO reproduction = 500 mg de substance d'essai/kg sol (d'après la réduction du n <sup>bre</sup> de juvéniles) CME0 reproduction = 1 000 mg de substance d'essai/kg sol	- Concentrations appliquées : 0 (témoin), 63, 125, 250, 500 et 1 000 mg de substance d'essai/kg sol; - Aucune mortalité significative; - Effets nocifs statistiquement significatifs sur le n <sup>bre</sup> de juvéniles à 1 000 mg de substance d'essai/kg sol.	
	Acide trifluoroacétique (sel		CSEO reproduction = 100 mg de substance d'essai/kg sol	- Concentrations appliquées : 0 (témoin) et 100 mg de substance d'essai/kg sol;	

Organismes d'essai	Substance d'essai	Exposition	Critère d'effet	Degré de toxicité <sup>1</sup> et commentaires	Référence (n° de l'ARLA)
	de Na-ATF) (95,1 %)		CMEO reproduction > 100 mg de substance d'essai/kg sol	- Aucune mortalité significative; - Aucun effet nocif significatif sur le n <sup>bre</sup> de juvéniles à 100 mg de substance d'essai/kg sol.	
	Sel de Na de l'acide trifluoroéthanesulfonique (99,4 %)		CSEO reproduction = 100 mg de substance d'essai/kg sol CMEO reproduction > 100 mg de substance d'essai/kg sol	- Concentrations appliquées : 0 (témoin) et 100 mg de substance d'essai/kg sol; - Aucune mortalité significative; - Aucun effet nocif statistiquement significatif sur le n <sup>bre</sup> de juvéniles à 100 mg de substance d'essai/kg sol.	
	FOE thiadone (98,6 %)		CL <sub>50</sub> mortalité des adultes = 35 mg de substance d'essai/kg sol CSEO reproduction = 32 mg de substance d'essai/kg sol (d'après la réduction du n <sup>bre</sup> de juvéniles) CMEO reproduction = 56 mg de substance d'essai/kg sol CE <sub>50</sub> reproduction = 36 mg de substance d'essai/kg sol p.s. (mortalité des juvéniles)	- Concentrations appliquées : 0 (témoin), 1, 1,8, 3,2, 5,6 et 10, 18, 32, 56 et 100 mg p.a./kg sol; - Mortalité significative aux 2 concentrations maximales; - Effets nocifs significatifs sur le n <sup>bre</sup> de juvéniles à 56 mg de substance d'essai/kg sol.	
Collembole terricole ( <i>Folsomia candida</i> )	Flufénacet (97,5 %)	Toxicité sublétales, 28 j, essai limite	CSEO reproduction = 63 mg p.a./kg sol (d'après la réduction du n <sup>bre</sup> de descendants) CMEO reproduction = 125 mg p.a./kg sol	- Concentrations appliquées : 0 (témoin), 32, 63, 125, 250 et 500 mg p.a./kg sol; - Réduction statistiquement significative du n <sup>bre</sup> de juvéniles à 125 mg de substance d'essai/kg sol et plus.	3014765
	FOE oxalate (95,3 %)	Toxicité sublétales, 28 j, essai limite	CSEO reproduction = 100 mg de substance d'essai/kg sol CMEO reproduction > 100 mg de substance d'essai/kg sol	- Concentrations appliquées : 0 (témoin) et 100 mg de substance d'essai/kg sol; - Aucune mortalité à 100 mg de substance d'essai/kg sol à 28 j; - Aucun effet nocif statistiquement significatif sur le n <sup>bre</sup> de juvéniles à 100 mg de substance d'essai/kg sol.	
	FOE sel de Na de l'acide sulfonique (92,4 %)		CSEO reproduction = 100 mg de substance d'essai/kg sol CMEO reproduction > 100 mg de substance d'essai/kg sol	- Concentrations appliquées : 0 (témoin) et 100 mg de substance d'essai/kg sol; - Aucun effet nocif significatif sur le n <sup>bre</sup> de juvéniles à 100 mg de substance d'essai/kg sol.	
	FOE méthylsulfone (97,6 %)		CSEO reproduction = 100 mg de substance d'essai/kg sol CMEO reproduction > 100 mg de substance d'essai/kg sol	- Concentrations appliquées : 0 (témoin) et 100 mg de substance d'essai/kg sol; - Aucun effet nocif significatif sur le n <sup>bre</sup> de juvéniles à 100 mg de substance d'essai/kg sol.	
	Acide		CSEO reproduction = 100 mg de	- Concentrations appliquées : 0 (témoin) et	

Organismes d'essai	Substance d'essai	Exposition	Critère d'effet	Degré de toxicité <sup>1</sup> et commentaires	Référence (n° de l'ARLA)
	trifluoroacétique (sel de Na-ATF) (95,1 %)		substance d'essai/kg sol CME0 reproduction > 100 mg de substance d'essai/kg sol	100 mg de substance d'essai/kg sol; - Aucun effet nocif significatif sur le n <sup>bre</sup> de juvéniles à 100 mg de substance d'essai/kg sol.	
	Sel de Na de l'acide trifluoroéthanesulfonique (99,4 %)		CSEO reproduction = 100 mg de substance d'essai/kg sol CME0 reproduction > 100 mg de substance d'essai/kg sol	- Concentrations appliquées : 0 (témoin) et 100 mg de substance d'essai/kg sol; - Aucun effet nocif significatif sur le n <sup>bre</sup> de juvéniles à 100 mg de substance d'essai/kg sol.	
	FOE thiadone (98,6 %)		CSEO reproduction = 1,8 mg de substance d'essai/kg sol p.s. (effet sur la réduction du n <sup>bre</sup> de descendants)  CME0 reproduction = 3,2 mg de substance d'essai/kg sol	- Concentrations appliquées : 0 (témoin), 1, 1,8, 3,2, 5,6 et 10 mg de substance d'essai/kg sol p.s.; - Effets nocifs significatifs sur le n <sup>bre</sup> de juvéniles à 10, 5,6 et 3,2 mg de substance d'essai/kg sol.	
<b>Pollinisateurs</b>					
		Voie orale, 48 h Contact, 48 h	DL <sub>50</sub> > 340,4 µg p.a./abeille (voie orale)  DL <sub>50</sub> > 400 µg p.a./abeille (contact)	- Concentrations appliquées : 12,5, 25, 50, 100, 200 et 400 µg p.a./abeille (voie orale et contact); - Jusqu'à la concentration max. d'essai, 400 µg p.a./abeille, la mortalité n'avait pas dépassé 3,3 % dans les essais de toxicité par voie orale et par contact après 48 h; - Aucune substance d'essai n'a induit d'effets comportementaux à quelque moment que ce soit dans les essais de toxicité par voie orale ou par contact.  <b>Quasi non toxique.</b>	2802980
		Voie orale, 48 h Contact, 48 h	DL <sub>50</sub> > 170 µg p.a./abeille (voie orale)  DL <sub>50</sub> > 194 µg p.a./abeille (contact)	- Concentrations appliquées : 0, 12,5, 25, 50, 100 et 200 µg p.a./abeille (essai par voie orale et par contact – valeurs nominales); - Jusqu'à la concentration max. d'essai, 200 µg p.a./abeille, la mortalité n'avait pas dépassé 10 % après 48 h; - Aucune substance d'essai n'a induit d'effets comportementaux à quelque moment que ce soit dans les essais de toxicité par voie orale ou par contact.  <b>Quasi non toxique.</b>	2802981
		Voie orale, 48 h	DL <sub>50</sub> > 109,2 µg p.a./abeille (voie	- Concentrations appliquées : 0, 6,8, 13,8,	2802985

Organismes d'essai	Substance d'essai	Exposition	Critère d'effet	Degré de toxicité <sup>1</sup> et commentaires	Référence (n° de l'ARLA)
		Contact, 48 h	orale) DL <sub>50</sub> > 100 µg p.a./abeille (contact)	26,9, 54,3 et 109,2 µg p.a./abeille (moyenne mesurée) – par voie orale et par contact; - Aucune mortalité significative à aucune des doses dans l'étude par voie orale ou chez les témoins.  <b>Quasi non toxique.</b>	
		Toxicité chronique, 10 j, adultes, par le régime alimentaire	CL <sub>50</sub> > 120 mg p.a./kg d'aliments (valeur nominale) correspondant à DL <sub>50</sub> > 4,42 µg p.a./abeille/j CSEO = 120 mg p.a./kg d'aliments (valeur nominale) correspondant à DSEO = 4,42 µg p.a./abeille/j	- Essai d'alimentation continue pendant 10 j; - Concentration appliquée de 120 mg p.a./kg, quantité cumulée de 44,2 p.a./abeille, dose journalière moyenne calculée de 4,42 µg p.a./abeille/j; - La dose de traitement de 120 mg p.a./kg n'a provoqué aucun effet nocif en termes de mortalité, d'effets sublétaux et de comportement.	2802987
	Flufénacet SC 508,8	Étude étendue d'alimentation sur le terrain	Aucun effet nocif sur la mortalité, le développement du couvain (œufs, jeunes larves, vieilles larves, nymphes) et le développement des colonies, lorsqu'on alimentait les colonies d'abeilles domestiques avec du sirop de sucre ayant une concentration en flufénacet typique dans un réservoir du pulvérisateur, ou dépassant la concentration de flufénacet dans le réservoir (1 500 ppm).		2802986
Bourdon ( <i>Bombus terrestris</i> )	Flufénacet	Aiguë, 48 h, contact	DL <sub>50</sub> > 100 µg p.a./abeille DSEO = 100 µg p.a./abeille	- Concentration appliquée : 100 µg p.a./abeille (valeur nominale); - Aucune mortalité ni effet nocif sublétaux.  <b>Quasi non toxique.</b>	2802983
<b>Oiseaux</b>					
Colin de Virginie ( <i>Colinus virginianus</i> )	Flufénacet	Aiguë, 14 j, voie orale	DL <sub>50</sub> = 1 608 mg p.a./kg p.c. DSEO = 125 mg p.a./kg p.c. (d'après une diarrhée au jour 0 dans les groupes ayant reçu ≥ 250 mg p.a./kg p.c.)	- Concentrations appliquées : 0, 60, 125, 250, 500, 1 000, 2 000 mg p.a./kg p.c. (valeurs nominales); - La mortalité s'est produite seulement à la dose de 2 000 mg p.a./kg p.c. On a observé que les oiseaux de ce groupe présentaient des signes d'ataxie, d'hyperactivité et de diarrhée; - La diarrhée a été observée chez les oiseaux traités à raison de 250, 500 et 1 000 mg/kg; - On n'a observé aucune diminution importante du p.c. et de la CA, ni de lésion lors de l'examen macroscopique à l'autopsie, pour quelque dose que ce soit.  <b>Légèrement toxique.</b>	1177887

Organismes d'essai	Substance d'essai	Exposition	Critère d'effet	Degré de toxicité <sup>1</sup> et commentaires	Référence (n° de l'ARLA)
		Reproduction, 22 semaines, régime alimentaire	<p>CSEO pour les oiseaux adultes = 1 890 mg p.a./kg d'aliments  CMEO &gt; 1 890 mg p.a./kg d'aliments</p> <p>CSEO reproduction = 441 mg p.a./kg d'aliments (d'après la qualité des œufs, le taux d'éclosion et la réduction du p.c. des jeunes)</p> <p>CMEO reproduction = 1 890 mg p.a./kg d'aliments</p> <p>DSEO reproduction = 34 mg p.a./kg p.c./j</p>	<p>- Concentrations appliquées : 0, 109, 441 et 1 890 mg p.a./kg d'aliments (moyenne mesurée);</p> <p>- Aucun effet nocif dépendant de la dose sur les oiseaux adultes;</p> <p>- Des effets nocifs statistiquement significatifs ont été observés à 1 890 mg p.a./kg d'aliments pour la qualité des œufs, l'éclosabilité moindre et la réduction du p.c. des oisillons.</p>	1177893
		Toxicité par le régime alimentaire, 5 j	<p>CL<sub>50</sub> &gt; 5 317 mg p.a./kg d'aliments  CSEO = 1 280 mg p.a./kg d'aliments  CMEO = 2 469 mg p.a./kg d'aliments</p>	<p>- Concentrations appliquées : 0, 164, 308, 638, 1 280, 2 469 et 5 317 mg p.a./kg d'aliments (valeurs mesurées);</p> <p>- Aucune mortalité significative à la dose maximale d'essai;</p> <p>- Une diminution importante du p.c. et de la CA était manifeste à la dose de 5 317 mg p.a./kg d'aliments.</p> <p><b>Quasi non toxique.</b></p>	1177891
Canard colvert ( <i>Anas platyrhynchos</i> )	Flufénacet	Aiguë, 14 j, voie orale	<p>DL<sub>50</sub> &gt; 2 000 mg p.a./kg p.c.  DSENO = 500 mg p.a./kg p.c. (d'après l'hyperactivité)  DMEO = 1 000 mg p.a./kg p.c. (d'après la mortalité)</p>	<p>- Concentrations appliquées : 0, 60, 125, 250, 500, 1 000, 2 000 mg p.a./kg p.c.;</p> <p>- Aucune mortalité significative à la dose maximale;</p> <p>- Au jour 0, on a observé une hyperexcitabilité dans les groupes ayant reçu 60 mg p.a./kg p.c. et une hyporéactivité à la dose de 250 mg p.a./kg p.c.);</p> <p>- Aucune diminution importante du p.c. et de la CA, ni de lésion lors de l'examen macroscopique à l'autopsie, pour quelque dose que ce soit.</p> <p><b>Quasi non toxique.</b></p>	1177888
		Reproduction, 22 semaines, régime alimentaire	<p>CSEO = 88 mg p.a./kg d'aliments (d'après la réduction du p.c. chez les femelles et du poids des survivants après 14 j)</p>	<p>- Concentrations appliquées : 0, 88, 211 et 544 mg p.a./kg d'aliments (valeurs mesurées);</p> <p>- Effet nocif significatif sur le p.c. des</p>	1177898

Organismes d'essai	Substance d'essai	Exposition	Critère d'effet	Degré de toxicité <sup>1</sup> et commentaires	Référence (n° de l'ARLA)
			CME0 = 211 mg p.a./kg d'aliments CSEO = 211 mg p.a./kg d'aliments (d'après la solidité de la coquille d'œuf) CME0 = 544 mg p.a./kg d'aliments DSEO = 9,4 mg p.a./kg p.c./j (valeur calculée par l'EFSA d'après la consommation alimentaire quotidienne moyenne de 125 g/oiseau/j et un p.c. moyen de 1 173,38 g). DME0 = 22,5 mg p.a./kg/j (valeur calculée par l'ARLA d'après les données ci-dessus sur la CA et le p.c.)	femelles adultes à 211 mg p.a./kg d'aliments; - Effets statistiquement significatifs sur les paramètres de reproduction et la réduction du p.c. des survivants après 14 j, à 211 mg p.a./kg d'aliments.	
		Toxicité, 5 j, régime alimentaire	CL <sub>50</sub> > 4 970 mg p.a./kg d'aliments CSEO = 609 mg p.a./kg d'aliments (d'après le p.c. et la CA) CME0 = 1 236 mg p.a./kg d'aliments (d'après le p.c. et la CA)	- Concentrations appliquées : 0, 164, 307, 609, 1 236, 2 506 et 4 970 mg p.a./kg d'aliments (valeurs moyennes mesurées); - Les oiseaux ayant reçu ≥ 1 236 mg p.a./kg d'aliments ont connu une diminution importante du p.c. en raison de leur tendance à éviter les aliments, plutôt qu'en raison des effets liés au composé.  <b>Quasi non toxique.</b>	1177892
Serin des Canaries ( <i>Serinus canaria</i> ) (espèce de passereau)	Flufénacet (98,83 %)	Aiguë, 14 j, voie orale	DL <sub>50</sub> = 434 mg p.a./kg p.c. DSEO = 135 mg p.a./kg p.c. DME0 = 236 mg p.a./kg p.c.	- Concentrations appliquées : 0, 135, 236, 413, 723 et 1 265 mg p.a./kg p.c.; - Mortalité significative aux 2 concentrations maximales le jour 1; - Ataxie, hyporéactivité aux stimuli et/ou immobilité dans tous les groupes de traitement, sauf le groupe ayant reçu 135 mg p.a./kg p.c.; - L'effet sur le p.c. était beaucoup plus faible, par rapport au groupe témoin, chez le groupe ayant reçu 236 mg/kg p.c. dans l'intervalle 1 à 14 jours, lorsque l'évaluation combinait les sexes.	2802998

Organismes d'essai	Substance d'essai	Exposition	Critère d'effet	Degré de toxicité <sup>1</sup> et commentaires	Référence (n° de l'ARLA)
				<b>Modérément toxique.</b>	
<b>Mammifères</b>					
Souris	Flufénacet (98 %)	Aiguë, 14 j, voie orale (gavage)	DL <sub>50</sub> = 1 331 mg/kg p.c. (♂) DL <sub>50</sub> = 1 756 mg/kg p.c. (♀) DSEO < 474 mg/kg (mâles) DSEO = 669 mg/kg (femelles)	- Doses appliquées : 0, 474, 663, 669, 1 388 et 2 850 mg/kg p.c. (mâles); 663, 669, 1 032, 1 388 et 2 850 mg/kg p.c. (femelles); - Toutes les morts sont survenues aux jours 0 et 1 (mâles ≥ 669 mg/kg p.c.; femelles ≥ 1 032 mg/kg p.c.). - Aucun effet sur le p.c. des mâles ou des femelles.  <b>Légère toxicité aiguë par voie orale.</b>	1177749
Rat			DL <sub>50</sub> = 1 617 mg/kg p.c./jour (mâles) DL <sub>50</sub> = 589 mg/kg p.c./j (femelles) DSEO = 46 mg/kg p.c. (mâles et femelles)	- Doses appliquées : 0, 46, 138, 600, 1 146 et 4 560 mg/kg (mâles); 0, 46, 325, 514, 664 et 1 292 mg/kg (femelles); - Toutes les morts sont survenues aux jours 0 à 5 (mâles > 1 146 mg/kg p.c.; femelles > 514 mg/kg p.c.); - Le p.c. des femelles et des mâles survivants n'a pas été affecté, sauf chez les mâles ayant reçu la dose élevée.  <b>Toxicité aiguë modérée par voie orale.</b>	1177752
			DL <sub>50</sub> = 683 mg/kg p.c. (mâles) DSEO < 312 mg/kg p.c. (femelles)	- L'étude a été réalisée avec des rats mâles adultes qui n'étaient pas à jeun; - Doses appliquées : 0, 312, 625, 1 250 et 2 500 mg/kg; - Toutes les morts sont survenues aux jours 0 et 1 (≥ 625 mg/kg p.c.).  <b>Toxicité aiguë modérée par voie orale.</b>	1177750
			Effets sur les parents DSENO écotoxicité = 37,4 / 41,4 mg/kg p.c./j (diminution du p.c. chez les femelles)	- Doses appliquées : 18,9, 103, 520 mg/kg p.c. (valeurs mesurées); - Les doses ont été converties en « mg/kg/j » comme suit : 1,4/1,5, 7,4/8,2 et 37,4/41,4 (mâles/femelles);  - Parents : Réduction liée au composé du p.c. chez les femelles de la génération P (5 à 7 %) à la dose maximale d'essai (37,4 mg/kg p.c./j) pendant la période précopulatoire. Cette différence s'est maintenue pendant la période de gestation.	1177794

Organismes d'essai	Substance d'essai	Exposition	Critère d'effet	Degré de toxicité <sup>1</sup> et commentaires	Référence (n° de l'ARLA)
Rat	FOE acide sulfonique (99,4 %)	Aiguë, 14 jours, voie orale (gavage)	DL <sub>50</sub> > 2 000 mg/kg p.c. (mâles/femelles)	- Doses appliquées : 500 et 2 000 mg/kg p.c. - Aucune mortalité et aucun signe clinique nocif aux 2 doses.  <b>Quasi non toxique.</b>	2915488
	Trifluoroacétate de sodium (sel de Na-ATF)		DL <sub>50</sub> > 2 000 mg/kg p.c.	- Dose appliquée : 2 000 mg/kg p.c.; - Aucune mortalité et aucun signe clinique de toxicité.  <b>L'ATF est quasi non toxique pour le rat.</b>	2915490
Plante vasculaire	FOE 5043 DF (61 % flufénacet)	Levée des plantules, 21 j	Les données de cette étude n'ont pas été utilisées, car des études plus récentes (2803012 et 2803011) contenaient plusieurs CE <sub>50</sub> pour différentes espèces qui peuvent être utilisées pour calculer une CD <sub>5</sub> .		1177905
		Vigueur végétative, 21 j			
	Flufénacet SC 500 (42,3 % flufénacet)	Levée des plantules, 21 j	Comme on disposait de plusieurs valeurs CE <sub>50</sub> pour différentes espèces de plantes vasculaires, d'après les études sur la levée des plantules, une DSE a été utilisée et une CD <sub>5</sub> a été calculée (voir le tableau 17).	2803012	
		Vigueur végétative, 21 j	Comme on disposait de plusieurs valeurs CE <sub>50</sub> pour différentes espèces de plantes vasculaires, d'après les études sur la vigueur végétative, une DSE a été utilisée et une CD <sub>5</sub> a été calculée (voir le tableau 17).	2803011	

<sup>1</sup> Atkins *et al.* (1981) pour les abeilles et classification de l'EPA des États-Unis pour les autres, là où cela est applicable.

<sup>2</sup> L'étude (n° de l'ARLA 2930887) a été réalisée avec un produit formulé qui contenait deux principes actifs (flufénacet à ~ 61 % et métosulam à 2,6 %). Le métosulam est un herbicide sélectif. Étant donné que l'impact ou le rôle du métosulam sur les résultats de cette étude est inconnu et que la présente réévaluation porte sur le flufénacet, cette étude n'a pas été prise en compte dans l'évaluation.

**Tableau 10 Effets du flufénacet de qualité technique, de ses formulations et des principaux produits de transformation sur les organismes aquatiques**

Organisme d'essai	Substance d'essai	Exposition	Critère d'effet (mg p.a./L)	Degré de toxicité <sup>1</sup> et commentaires	Référence (n° de l'ARLA)
<b>Invertébrés aquatiques</b>					
Cladocère ( <i>Daphnia magna</i> ) (organisme d'eau douce)	Flufénacet (96,8 %)	Aiguë, 48 h (essai en milieu statique)	CE <sub>50</sub> = 30,9 mg p.a./L CSEO = 17,7 mg p.a./L CME0 = 29 mg p.a./L	- Concentrations appliquées : 0, 6,38, 10,8, 17,7, 29 et 47,9 mg p.a./L (valeurs mesurées); - Effets sublétaux observés à 2 doses élevées; entre autres, les cladocères se plaçaient au fond de la cuve d'essai et bougeaient très peu.  <b>Légèrement toxique.</b>	1177860
		Chronique, 21 j	CSEO survie = 12,8 mg p.a./L	- Concentrations appliquées : 0, 0,82, 1,62, 3,26,	1177861

Organisme d'essai	Substance d'essai	Exposition	Critère d'effet (mg p.a./L)	Degré de toxicité <sup>1</sup> et commentaires	Référence (n° de l'ARLA)
		(milieu statique avec renouvellement périodique)	CSEO croissance = 12,8 mg p.a./L CSEO reproduction = 3,26 mg p.a./L (d'après le temps requis pour la production du 1 <sup>er</sup> couvain et le n <sup>bre</sup> de descendants/adulte/jour de reproduction) CME0 = 6,33 mg p.a./L	6,33 et 12,8 mg p.a./L; - Effets nocifs statistiquement significatifs sur le temps requis pour la production du 1 <sup>er</sup> couvain à 6,33 et 12,8 mg p.a./L; - Les cladocères parents ayant reçu la dose maximale d'essai, 12,8 mg p.a./L, n'ont jamais produit de couvain; - Différence importante du n <sup>bre</sup> de descendants produits par adulte par jour de reproduction aux 2 concentrations maximales.	
	FOE thiadone (94,4 %)	Aiguë, 48 h (essai en milieu statique)	CE <sub>50</sub> = 31,7 mg thiadone/L (d'après la mortalité et les effets sublétaux) CSEO = 8,7 mg thiadone/L	- Concentrations appliquées : 0, 7,84, 16, 30,1, 60,9 et 119 mg thiadone/L (valeurs mesurées); - Les effets sublétaux comprenaient le flottement à la surface ou une position anormale au fond de la cuve d'essai après 24 et 48 h à des concentrations d'essai de 16,0 mg thiadone/L et plus. <b>Légèrement toxique.</b>	2802989
	Sel de Na-ATF (99 %)	Aiguë, 48 h (essai en milieu statique)	CE <sub>50</sub> > 1 200 mg Na-ATF/L CSEO = 1 200 mg ATF/L	- Concentrations appliquées : 0, 1 200 (valeurs nominales); - Aucune mortalité ni effet nocif sublétaux. <b>Quasi non toxique.</b>	2930915
	FOE sel de Na de l'acide sulfonique (93,6 %)	Aiguë, 48 h (essai en milieu statique)	CE <sub>50</sub> > 87,3 mg acide sulfonique/L CSEO > 87,3 mg acide sulfonique/L	- Concentrations appliquées : 0, 87,3 mg acide sulfonique/L (valeurs nominales); - Aucune mortalité ni effet nocif sublétaux. <b>Quasi non toxique.</b>	2930914
Moucheron ( <i>Chironomus riparius</i> ) (organisme d'eau douce vivant dans les sédiments)	Flufénacét (97,5 %)	Chronique, 28 j (essai en milieu statique)	CSEO = 5 mg p.a./L (d'après l'émergence et le taux de développement)	- Concentrations appliquées : 0, 1,25, 2,50, 5,00, 10,0 et 20,0 mg p.a./L (valeur nominale); - Effets liés au traitement observés pour les mouches émergées, l'émergence des larves insérées et le taux de développement pour les groupes ayant reçu un traitement de 10 mg p.a./L.	3014765
Crustacé amphipode ( <i>Hyalella azteca</i> ) (organisme d'eau douce)	Flufénacét (98,8 %)	Aiguë, 96 h (essai en milieu statique)	CL <sub>50</sub> = 2,45 mg p.a./L CSEO = 0,83 mg p.a./L	- Concentrations appliquées : 0, 0,83, 2,28, 3,69, 8,51 et 15,2 mg p.a./L (valeurs mesurées); - Des effets sublétaux et sur le comportement ont été observés à la concentration de 3,69 mg p.a./L et plus. <b>Modérément toxique.</b>	1177862
Mysidacé	Flufénacét	Aiguë, 96 h	CL <sub>50</sub> = 5,6 mg p.a./L (d'après la	- Concentrations appliquées : 0, 0,29, 0,59, 1,2,	2802990

Organisme d'essai	Substance d'essai	Exposition	Critère d'effet (mg p.a./L)	Degré de toxicité <sup>1</sup> et commentaires	Référence (n° de l'ARLA)
<i>Americamysis bahia</i> (organisme estuarien/marin)		(essai en milieu statique)	mortalité)  CSEO = 2,3 mg p.a./L (d'après la mortalité et les effets sublétaux)	2,3, 4,7 et 9,5 mg p.a./L (moyenne mesurée); - Des effets sublétaux et sur le comportement ont été observés aux 2 concentrations maximales.  <b>Modérément toxique.</b>	
		Toxicité pour le cycle de vie (milieu avec écoulement continu)	CSEO reproduction = 221 µg p.a./L (d'après la reproduction)  CME0 = 469 µg p.a./L  CSEO survie = 469 µg p.a./L (d'après la survie des adultes et des juvéniles)  CSEO croissance = 469 µg p.a./L	- Concentrations appliquées : 0, 33, 68, 126, 221 et 469 µg p.a./L (moyenne mesurée); - Diminution de la reproduction dans le groupe ayant reçu 469 µg p.a./L, et il s'agit donc d'un effet lié au traitement.	2802992
Huître ( <i>Crassostrea virginica</i> ) (organisme estuarien/marin)		Aiguë, 96 h (croissance de la coquille)	CE <sub>50</sub> = 12,6 mg p.a./L (d'après la croissance de la coquille)  CSEO = 8,4 mg p.a./L	- Concentrations appliquées : 0, 1,2, 1,7, 3,0, 4,9, 8,4 et 13,9 mg p.a./L (moyenne mesurée); - Aucune mortalité n'a été observée jusqu'à 8,4 mg p.a./L.  <b>Légèrement toxique.</b>	1177867
Mysidacé ( <i>Americamysis bahia</i> ) (organisme estuarien/marin)	FOE thiadone (99,6 %)	Aiguë, 96 h (avec écoulement continu)	CL <sub>50</sub> = > 15,1 mg thiadone/L)  CSEO = 15,1 mg thiadone/L	- Concentrations appliquées : 0, 2,01, 3,36, 5,45, 9,09 et 15,1 mg thiadone/L (moyenne mesurée); - Aucune mortalité et aucun effet sublétaux à toutes les concentrations.  <b>Quasi non toxique.</b>	2802991
Huître ( <i>Crassostrea virginica</i> ) (organisme estuarien/marin)	FOE thiadone (99,6 %)	Calcification de la coquille, 96 h (avec écoulement continu)	CE <sub>50</sub> = 22 mg thiadone/L (d'après l'inhibition de la calcification de la coquille)  CSEO = 2,71 mg thiadone/L (d'après l'inhibition de la calcification de la coquille et de la croissance de la coquille)	- Concentrations appliquées : 0, 2,71, 5,51, 10,7, 22,1 et 47 mg thiadone/L (moyenne mesurée); - Aucune mortalité ni effet nocif sublétaux. - Inhibition importante de la croissance de la coquille à partir de 5,51 mg thiadone/L.	2930916
<b>Poissons d'eau douce</b>					
Truite arc-en-ciel ( <i>Oncorhynchus mykiss</i> ) (poisson d'eau froide)	Flufénacet (98,9 %)	Aiguë, 96 h (milieu statique avec renouvellement périodique)	CL <sub>50</sub> = 5,84 mg p.a./L (d'après la mortalité)  CSEO = 1,60 mg p.a./L  CME0 = 3,38 mg p.a./L	- Concentrations appliquées : 0, 0,4, 0,84, 1,6, 3,38 et 7,14 mg p.a./L (moyenne mesurée); - Des effets sublétaux et sur le comportement ont été observés aux 2 concentrations maximales.  <b>Modérément toxique.</b>	1177875

Organisme d'essai	Substance d'essai	Exposition	Critère d'effet (mg p.a./L)	Degré de toxicité <sup>1</sup> et commentaires	Référence (n° de l'ARLA)
	FOE sel de Na de l'acide sulfonique (93,6 % corr. à 86,7 % acide libre)	Aiguë, 96 h (milieu statique avec renouvellement périodique)	CL <sub>50</sub> > 86,7 mg sel d'acide sulfonique/L CSEO = 86,7 mg sel d'acide sulfonique/L	- Concentrations appliquées : 0, 86,7 mg acide sulfonique/L; - Aucune mortalité ni effet nocif sublétaux n'ont été constatés. <b>Quasi non toxique.</b>	3014765
	FOE thiadone (99,4 %)	Aiguë, 96 h (essai en milieu statique)	CL <sub>50</sub> = 9,1 mg thiadone/L CSEO = 5,0 mg thiadone/L CME0 = 10,3 mg thiadone/L	- Concentrations appliquées : 0, 2,4, 5, 10,3, 20,3 et 41,7 mg thiadone/L (moyenne mesurée); - Des effets sublétaux ont été observés à la dose de 10,3 mg p.a./L et plus. <b>Modérément toxique.</b>	2802993
	Flufénacet (98,8 %)	Toxicité pour les premiers stades de vie, 97 j – étude sur les premiers stades de vie (avec écoulement continu)	CSEO = 0,334 mg p.a./L (d'après le pourcentage atteignant le stade nageant et le poids sec à 97 j – critères d'effet dénotant la plus grande sensibilité) CME0 = 0,735 mg p.a./L	- Concentrations appliquées : 0, 44,5, 87,5, 179, 334 et 735 µg p.a./L (moyenne mesurée); <b>Remarque</b> : Étant donné que les effets sur la croissance (longueur) au jour postéclosion 33 à 0,334 mg p.a./L étaient modérés et seulement transitoires, on a tenu compte de la CSEO globale de 0,334 mg p.a./L pour l'ensemble de l'étude, basée sur les paramètres « pourcentage atteignant le stade d'alevin nageant » et « poids sec à 97 j ».	1177882 et 1177883
Crapet arlequin ( <i>Lepomis macrochirus</i> ) (poisson d'eau douce)	Flufénacet (98,8 %)	Aiguë, 96 h (milieu statique avec renouvellement périodique)	CL <sub>50</sub> = 2,13 mg p.a./L (d'après la mortalité) CSEO = 0,91 mg p.a./L CME0 = 1,53 mg p.a./L	- Concentrations appliquées : 0, 0,91, 1,53, 2,39, 4,25, 7,06 mg p.a./L (moyenne mesurée); - Des effets sublétaux et sur le comportement ont été observés à la concentration de 1,53 mg p.a./L et plus. <b>Modérément toxique.</b>	1177879
	FOE thiadone (99,6 %)	Aiguë, 96 h (milieu statique avec renouvellement périodique)	CL <sub>50</sub> = 18,6 mg thiadone/L CSEO = 6,61 mg thiadone/L CME0 = 14,9 mg thiadone/L	- Concentrations appliquées : 0, 0,62, 6,61, 14,9, 28, 58,6 et 115 mg thiadone/L (moyenne mesurée); - Des effets sublétaux ou sur le comportement ont été observés à la concentration de 14,9 mg thiadone/L et plus. <b>Légerement toxique.</b>	2802994
Poisson-zèbre ( <i>Brachydanio rerio</i> )	Trifluoroacétate (Na-ATF) (99 %)	Aiguë, 96 h (essai en milieu statique)	CL <sub>50</sub> > 1 200 mg trifluoroacétate/L CSEO = 1 200 mg Na-ATF	- Concentrations appliquées : 0, 1 200 (valeurs nominales); - Comme l'ATF est un acide fort (pK <sub>a</sub> = 0,23), l'essai a été réalisé avec le sel de sodium de l'ATF; - Basé sur la masse moléculaire de 1,0 g d'ATF qui correspond à 1,2 g de son sel de sodium; - Aucune mortalité et effets sublétaux ou sur le	2930917

Organisme d'essai	Substance d'essai	Exposition	Critère d'effet (mg p.a./L)	Degré de toxicité <sup>1</sup> et commentaires	Référence (n° de l'ARLA)
				comportement n'ont été observés à cette dose d'essai. <b>Quasi non toxique.</b>	
Carpe ( <i>Cyprinus carpio</i> )	Flufénacet (97,5 %)	Aiguë, 96 h (milieu statique avec renouvellement périodique)	CL <sub>50</sub> > concentration de saturation 10-12 mg p.a./L  CSEO < 6,41 mg p.a./L (d'après les modifications de comportement)	- Concentrations appliquées : 0, 6,41, 12,8, 25,6, 51,3 et 103 mg p.a./L (valeurs nominales); - Les concentrations d'essai dépassaient la solubilité dans l'eau de la substance d'essai dans les conditions de l'exposition (concentration de saturation); - Les mesures analytiques ont révélé que la concentration maximale de flufénacet dans des conditions de l'exposition est d'environ 10 à 12 mg/L. - Aucune mortalité jusqu'à la limite de solubilité pouvant être atteinte (concentration mesurée moyenne de 11,7 mg p.a./L).  <b>Non toxique à la concentration de saturation.</b>	3014765
Méné tête-de-boule ( <i>Pimephales promelas</i> )	Flufénacet (95,6 %)	Cycle de vie complet du poisson, 279 j (avec écoulement continu)	CSEO = 0,138 mg p.a./L (d'après la croissance en termes du poids des poissons adultes parents – mâles, F0)  CME0 = 0,274 mg p.a./L	- Concentrations appliquées : 0, 0,075, 0,138, 0,274, 0,600 et 1,211 mg p.a./L (moyenne mesurée); - Le paramètre dénotant la plus grande sensibilité est la croissance en termes de poids des poissons adultes parents (mâles, F0).	2802997
<b>Poissons estuariens (eau douce)</b>					
Méné tête-de-mouton ( <i>Cyprinodon variegatus</i> )	Flufénacet (96,8 %)	Aiguë, 96 h (milieu statique avec renouvellement périodique)	CL <sub>50</sub> = 3,31 mg p.a./L (d'après la mortalité)  CSEO = 1,18 mg p.a./L	- Concentrations appliquées : 0, 0,6, 1,18, 2,34, 4,65 et 9,62 (moyenne mesurée); - Des effets sublétaux et sur le comportement ont été observés à des concentrations de 2,34 mg p.a./L et plus.  <b>Modérément toxique</b>	1177880
	FOE thiadone (99,4 %)	96 h (milieu statique avec renouvellement périodique)	CL <sub>50</sub> = 15,3 mg thiadone/L (d'après la mortalité)  CSEO = 5,20 mg thiadone/L	- Concentrations appliquées : 0, 2,48, 5,20, 9,97, 20,5 et 38,8 mg thiadone/L (moyenne mesurée); - Mortalité observée à la concentration de 9,97 mg thiadone/L et plus; - Des effets sublétaux et sur le comportement ont été observés à partir de la dose de 5,20 mg thiadone/L.  <b>Légèrement toxique.</b>	2802996
	Flufénacet	Étude des	CSEO = 0,049 mg p.a./L (d'après	- Concentrations appliquées : 0, 49, 95, 174, 339 et	2558376 et

Organisme d'essai	Substance d'essai	Exposition	Critère d'effet (mg p.a./L)	Degré de toxicité <sup>1</sup> et commentaires	Référence (n° de l'ARLA)
	(98,8 %)	premiers stades de vie, 35 j, croissance	la croissance – longueur et p.s.) CME0 = 0,095 mg p.a./L	667 µg p.a./L (moyenne mesurée); - Le paramètre dénotant la plus grande sensibilité était la croissance, déterminée d'après la longueur standard moyenne et le p.s.	2802995
<b>Amphibiens</b>					
Dactylèthre ( <i>Xenopus laevis</i> )	Flufénacet (97,5 %)	Aiguë, 48 h	CL <sub>50</sub> > 10 mg p.a./L CSEO = 10 mg p.a./L CME0 > 10 mg p.a./L	- Concentrations appliquées : 0, 0,63, 1,25, 2,5, 5,0 et 10 mg p.a./L (valeurs nominales); - Aucune mortalité ou effet subléta1 n'ont été observés à la concentration maximale d'essai. <b>Non toxique.</b>	3014765
<b>Algue</b>					
Algue verte ( <i>Pseudokirchneriella subcapitata</i> [aussi appelée <i>Selenastrum capricornutum</i> ])	Flufénacet	Aiguë, 96 h (essai en milieu statique)	CE <sub>50t</sub> = 0,00315 mg p.a./L CSEO <sub>t</sub> = 0,00064 mg p.a./L CE <sub>50r</sub> = 0,001783 mg p.a./L CSEO <sub>r</sub> = 0,00064 mg p.a./L		1177901 <sup>a)</sup> 3014765
Algue verte ( <i>Pseudokirchneriella subcapitata</i> )		Aiguë, 72 h (essai en milieu statique)	CE <sub>50t</sub> = 0,0212 mg p.a./L CSEO <sub>t</sub> = 0,000138 mg p.a./L CE <sub>50r</sub> = 0,00538 mg p.a./L CSEO <sub>r</sub> = 0,000138 mg p.a./L		2930898
Algue verte ( <i>Desmodesmus subspicatus</i> )		Aiguë, 72 h (essai en milieu statique)	CE <sub>50t</sub> = 0,675 mg p.a./L CSEO <sub>t</sub> = 0,0084 mg p.a./L CE <sub>50r</sub> = 0,07696 mg p.a./L CSEO <sub>r</sub> = 0,0084 mg p.a./L		2803002
Algue verte ( <i>Chlorella vulgaris</i> )		Aiguë, 72 h (essai en milieu statique)	CE <sub>50t</sub> = 11,1 mg p.a./L CSEO <sub>t</sub> = 0,98 mg p.a./L CE <sub>50r</sub> = 3,71 mg p.a./L CSEO <sub>r</sub> = 0,98 mg p.a./L		2803000
Algue verte ( <i>Chlamydomonas terricola</i> )	Flufénacet	Chronique, 9 j (216 h)	CE <sub>50t</sub> = 0,657 mg p.a./L CSEO <sub>t</sub> = 0,096 mg p.a./L		2803005

Organisme d'essai	Substance d'essai	Exposition	Critère d'effet (mg p.a./L)	Degré de toxicité <sup>1</sup> et commentaires	Référence (n° de l'ARLA)
			CE <sub>50r</sub> = 0,332 mg p.a./L CSEO <sub>r</sub> = 0,096 mg p.a./L		
Algue bleu-vert ( <i>Synechococcus leopoliensis</i> ) (algue marine)	Flufénacet	72 h (essai en milieu statique)	CE <sub>50t</sub> > 10 mg p.a./L CSEO <sub>t</sub> = 0,307 mg p.a./L  CE <sub>50r</sub> > 10 mg p.a./L CSEO <sub>r</sub> = 0,096 mg p.a./L		2803001
Algue bleu-vert ( <i>Anabaena flos-aquae</i> )		Aiguë, 120 h (essai en milieu statique)	CE <sub>50t</sub> > 53,2 mg p.a./L CSEO <sub>t</sub> = 3,77 mg p.a./L  CE <sub>50r</sub> = 26,65 mg p.a./L CSEO <sub>r</sub> < 1,93 mg p.a./L		1177948
Diatomée d'eau douce ( <i>Navicula pelliculosa</i> )	Flufénacet	Aiguë, 96 h (essai en milieu statique)	CE <sub>50t</sub> = 5,044 mg p.a./L CSEO <sub>t</sub> = 1,12 mg p.a./L  CE <sub>50r</sub> = 2,13 mg p.a./L CSEO <sub>r</sub> = 1,12 mg p.a./L		1177900
Algue verte ( <i>Pseudokirchneriella subcapitata</i> )	FOE oxalate	72 h (essai en milieu statique)	CE <sub>50t</sub> > 100 mg oxalate/L CSEO <sub>t</sub> = 100 mg oxalate/L  CE <sub>50biomasse</sub> > 100 mg oxalate/L CSEO <sub>biomasse</sub> = 100 mg oxalate/L		3014765
Algue verte ( <i>Pseudokirchneriella subcapitata</i> )	FOE méthylsulfure	72 h (essai en milieu statique)	CE <sub>50t</sub> = 83,8 mg méthylsulfure/L CSEO <sub>t</sub> = 10 mg méthylsulfure/L  CE <sub>50r</sub> = 30,5 mg méthylsulfure/L CSEO <sub>r</sub> = 10 mg méthylsulfure/L		3014765
Algue verte ( <i>Pseudokirchneriella subcapitata</i> )	FOE méthylsulfone	72 h (essai en milieu statique)	CE <sub>50t</sub> > 10 mg méthylsulfone/L CSEO <sub>t</sub> = 10 mg méthylsulfone/L		3014765
Algue verte ( <i>Desmodesmus subspicatus</i> )	FOE acide sulfonique	72 h (essai en milieu statique)	CE <sub>50t</sub> > 86,7 mg acide sulfonique/L CSEO <sub>t</sub> = 86,7 mg acide sulfonique/L  CE <sub>50biomasse</sub> > 86,7 mg acide		3014765

Organisme d'essai	Substance d'essai	Exposition	Critère d'effet (mg p.a./L)	Degré de toxicité <sup>1</sup> et commentaires	Référence (n° de l'ARLA)
			sulfonique/L CSEO <sub>biomasse</sub> = 86,7 mg acide sulfonique/L		
Algue verte ( <i>Pseudokirchneriella subcapitata</i> )	ATF	72 h (essai en milieu statique)	CE <sub>50t</sub> = 192,48 mg ATF/L CSEO <sub>t</sub> = 0,36 mg ATF/L  CE <sub>50r</sub> = 4,19 mg ATF/L CSEO <sub>r</sub> < 0,36 mg ATF/L		2930925
Algue verte ( <i>Pseudokirchneriella subcapitata</i> )		72 h (essai en milieu statique)	CE <sub>50t</sub> > 1,2 mg ATF/L CE <sub>50biomasse</sub> > 1,2 mg ATF/L CSEO <sub>t</sub> = 0,12 mg ATF/L		2930924
Algue verte ( <i>Pseudokirchneriella subcapitata</i> )	FOE 5043 (acide trifluoroéthanésulfonique) BCS-CU62474	96 h (essai en milieu statique)	CE <sub>50t</sub> > 100 mg substance d'essai/L CSEO <sub>t</sub> = 100 mg substance d'essai/L  CE <sub>50r</sub> > 100 mg substance d'essai/L CSEO <sub>r</sub> = 100 mg substance d'essai/L		3014765
Algue verte ( <i>Pseudokirchneriella subcapitata</i> )	FOE thiadone	72 h (essai en milieu statique)	CE <sub>50t</sub> = 15,0 mg thiadone/L CSEO <sub>t</sub> = 2,10 mg thiadone/L  CE <sub>50r</sub> = 4,10 mg thiadone/L CSEO <sub>r</sub> = 0,66 mg thiadone/L		2803006
<b>Plantes vasculaires aquatiques</b>					
Lenticule bossue ( <i>Lemna gibba</i> )	Flufénacet	Aiguë, 7 j	CE <sub>50</sub> nombre de frondes = 25,92 µg p.a./L CSEO = 0,44 µg p.a./L (d'après l'inhibition du nombre de frondes)	- Les résultats utilisés sont indicatifs. - Aucun effet visuel sur les plantes n'a été observé pendant l'étude.	1177906 <sup>2</sup>
		Aiguë, 7 j (essai en milieu statique)	CE <sub>50t</sub> = 13,9 µg p.a./L CE <sub>50r</sub> = 6,824 µg p.a./L  CSEO <sub>t</sub> /CSEO <sub>r</sub> = 0,658 µg p.a./L (d'après le taux de	- Concentrations appliquées : 0 (témoin), 0,658, 1,50, 3,40, 7,73, 17,6 et 39,9 µg p.a./L (valeurs nominales); - Aucune modification morphologique n'a été observée chez <i>Lemna gibba</i> à quelque concentration que ce soit.	2803019

Organisme d'essai	Substance d'essai	Exposition	Critère d'effet (mg p.a./L)	Degré de toxicité <sup>1</sup> et commentaires	Référence (n° de l'ARLA)
			croissance de la superficie totale des frondes de la plante et du nombre de frondes)  CMEO <sub>t</sub> = 1,5 µg p.a./L		
Lenticule bossue ( <i>Lemna gibba</i> )		Test d'inhibition de croissance, 14 j	CE <sub>50t</sub> > 126 µg p.a./L	- Concentrations appliquées : 12, 21,6, 39, 70 et 126 µg p.a./L (valeurs nominales); - Aucune modification morphologique à quelque concentration d'essai que ce soit; - Aucun effet sur la croissance.	2803015
Lenticule bossue ( <i>Lemna gibba</i> )	FOE oxalate (95,3 %)	Aiguë, 7 j (essai en milieu statique)	CE <sub>50t</sub> > 100 mg oxalate/L (taux de croissance du n <sup>bre</sup> de frondes) CSEO <sub>t</sub> = 50 mg oxalate/L (taux de croissance du n <sup>bre</sup> de frondes)  CE <sub>50t</sub> > 100 mg oxalate/L (taux de croissance de la superficie des frondes) CSEO <sub>t</sub> = 100 mg oxalate/L (taux de croissance de la superficie des frondes)	- Concentrations appliquées : 1,56, 3,13, 6,25, 12,5, 25,0, 50,0 et 100 mg oxalate/L (valeurs nominales); - Aucun effet d'inhibition n'a été observé.	2930928
Lenticule bossue ( <i>Lemna gibba</i> )	FOE méthylsulfure (98 %)	Aiguë, 7 j (essai en milieu statique)	CE <sub>50t</sub> = 125,30 mg méthylsulfure/L (n <sup>bre</sup> de frondes) CSEO <sub>t</sub> = 29,60 mg méthylsulfure/L  CE <sub>50t</sub> = 106,0 mg méthylsulfure/L (superficie des frondes) CSEO <sub>t</sub> = 13,2 mg méthylsulfure/L (superficie des frondes)  CE <sub>50r</sub> = 65,02 mg méthylsulfure/L (n <sup>bre</sup> de frondes) CSEO <sub>r</sub> = 13,20 mg méthylsulfure/L (n <sup>bre</sup> de frondes)  CE <sub>50r</sub> = 61,97 mg méthylsulfure/L (superficie des frondes)	- Concentrations appliquées : 0 (témoin), 8,78, 13,2, 19,8, 12,5, 29,6, 44,4, 66,7 et 100 mg méthylsulfure/L (valeurs nominales) - Aucun signe visuel de toxicité.	3014765

Organisme d'essai	Substance d'essai	Exposition	Critère d'effet (mg p.a./L)	Degré de toxicité <sup>1</sup> et commentaires	Référence (n° de l'ARLA)
			CSEO <sub>r</sub> = 29,60 mg méthylsulfure/L (superficie des frondes)		
Lenticule bossue ( <i>Lemna gibba</i> )	FOE méthylsulfone (97,67 %)	Aiguë, 7 j (essai en milieu statique)	CE <sub>50t</sub> > 10 mg méthylsulfone/L (n <sup>bre</sup> de frondes) CSEO <sub>t</sub> ≥ 10 mg méthylsulfone/L (n <sup>bre</sup> de frondes)  CE <sub>50r</sub> > 10 mg méthylsulfone/L (superficie des frondes) CSEO <sub>r</sub> ≥ 10 mg méthylsulfone/L (superficie des frondes)	- Concentrations appliquées : 0 (témoin), 100 mg méthylsulfone/L (valeur nominale); -Aucun signe de toxicité.	2930929
Lenticule bossue ( <i>Lemna gibba</i> )	FOE acide sulfonique (86,7 %)	Aiguë, 14 j (essai en milieu statique)	CE <sub>50t</sub> > 79,5 mg acide sulfonique/L (n <sup>bre</sup> de frondes) CSEO <sub>t</sub> > 79,5 mg acide sulfonique/L (n <sup>bre</sup> de frondes)	- Concentrations appliquées : 2,24, 4,40, 8,99, 18,2, 38,7 et 75,9 mg acide sulfonique/L (valeurs mesurées moyennes); - Aucun impact ou modification morphologique.	3014765
Lenticule bossue ( <i>Lemna gibba</i> )	ATF (99 %)	Aiguë, 7 j (essai en milieu statique)	CE <sub>50t</sub> = 1 990 mg ATF/L (n <sup>bre</sup> de frondes) CSEO <sub>t</sub> = 300 mg ATF/L  CE <sub>50r</sub> = 768,6 mg ATF/L (rendement) CSEO <sub>r</sub> = 600 mg ATF/L	- Concentrations appliquées : 0 (témoin), 19, 38, 75, 150, 300, 600, 1 200, 2 400 mg ATF/L (valeurs nominales); - La toxicité a été observée à partir du jour 5 à la concentration de 600 mg/L et plus.	3014765
Lenticule bossue ( <i>Lemna gibba</i> )	FOE thiadone (98,6 %)	Aiguë, 7 j (essai en milieu statique)	<u>Taux de croissance du nombre de frondes</u> CE <sub>50t</sub> = 20,80 mg thiadone/L CSEO <sub>t</sub> < 1,25 mg thiadone/L  Taux de croissance de la superficie totale des frondes : CE <sub>50t</sub> = 18,32 mg thiadone/L CSEO <sub>t</sub> = 5 mg thiadone/L  Rendement du nombre de frondes : CE <sub>50r</sub> = 9,86 mg thiadone/L CSEO <sub>r</sub> < 1,25 mg thiadone/L	- Concentrations appliquées : 0 (témoin), 1,25, 2,50, 5,00, 10,0, 20,0, 40,0 et 80,0 mg thiadone/L (valeurs nominales); - Aucun signe visuel de toxicité.	2930930

Organisme d'essai	Substance d'essai	Exposition	Critère d'effet (mg p.a./L)	Degré de toxicité <sup>1</sup> et commentaires	Référence (n° de l'ARLA)
			Rendement de la superficie totale des frondes : CE <sub>50r</sub> = 8,68 mg thiadone/L CSEO <sub>r</sub> < 1,25 mg thiadone/L		
Lenticule bossue ( <i>Lemma gibba</i> )	FOE acide trifluoroéthanésulfonique (94,7 %)	Aiguë, 7 j (essai en milieu statique)	CE <sub>50t</sub> > 10 mg de substance d'essai/L (n <sup>bre</sup> de frondes) CSEO <sub>t</sub> ≥ 10 mg de substance d'essai/L (n <sup>bre</sup> de frondes)  CE <sub>50t</sub> > 10 mg de substance d'essai/L (superficie des frondes) CSEO <sub>t</sub> ≥ 10 mg de substance d'essai/L (superficie des frondes)  CE <sub>50r</sub> > 10 mg de substance d'essai/L (nombre de frondes) CSEO <sub>r</sub> ≥ 10 mg de substance d'essai/L (rendement)	- Concentrations appliquées : 0 (témoin), 10,0 mg métabolite/L (valeurs nominales); - Aucun signe visuel de toxicité.	2930931

<sup>1</sup> Des critères d'effet recalculés, d'après les valeurs de l'EFSA, ont été utilisés.

<sup>2</sup> L'étude (n° de ARLA 1177906) est jugée acceptable, mais ses résultats peuvent être pris en compte uniquement à titre indicatif, confirmant les résultats obtenus dans une autre étude (n° de ARLA 2803019). En effet, les lignes directrices actuelles exigent que des données sur deux paramètres supplémentaires soient présentées : le nombre de frondes et la superficie des frondes. Le poids frais ou sec devrait être indiqué.

**Tableau 11 Critères d'effet sélectionnés et facteurs d'incertitude utilisés dans l'évaluation préliminaire des risques posés par le flufénacet, ses formulations et ses produits de transformation**

Organismes d'essai	Substance d'essai	Exposition	Critère d'effet	Valeur	Facteur d'incertitude appliqué
<b>Organismes terrestres</b>					
<b>Invertébrés</b>					
Lombric ( <i>Eisenia foetida</i> )	Flufénacet	Aiguë	CL <sub>50</sub> , 14 j	226 mg p.a./kg p.s. de substrat	0,5
	Flufénacet SC 500	Étude de toxicité chronique (~ 50 % p.a.) – 6 catégories de lombrics	CSEO, 365 j	0,438 mg p.a./kg sol p.s.	Aucun
	FOE oxalate	Reproduction	CSEO, 8 semaines	100 mg /kg sol p.s.	
	FOE sel de Na de l'acide sulfonique	Aiguë	CL <sub>50</sub> , 14 j	> 1 000 mg de substance d'essai/kg sol p.s.	0,5
		Reproduction	CSEO, 8 semaines	500 mg de substance d'essai/kg sol p.s.	Aucun
	FOE méthylsulfone	Reproduction	CSEO, 8 semaines	125 mg de substance d'essai/kg sol p.s.	
	ATF	Reproduction	CSEO, 8 semaines	320 mg de substance d'essai/kg sol p.s.	
	FOE 5043-sel de Na de l'acide trifluoroéthanesulfonique	Reproduction	CSEO, 8 semaines	100 mg de substance d'essai/kg sol p.s.	
FOE thiadone	Reproduction	CSEO, 8 semaines	3,2 mg de substance d'essai/kg sol p.s.		
<b>Arthropodes utiles</b>					
Collembole ( <i>Folsomia candida</i> ; terricole)	Flufénacet	Essai limite subléthal	CSEO reproduction, 28 j	63 mg de substance d'essai/kg sol p.s.	Aucun
	FOE oxalate		CSEO reproduction, 28 j	100 mg de substance d'essai/kg sol p.s.	
	FOE sel de Na de l'acide sulfonique		CSEO reproduction, 28 j	100 mg de substance d'essai/kg sol p.s.	
	FOE méthylsulfone		CSEO reproduction, 28 j	100 mg de substance d'essai/kg sol p.s.	
	Sel de Na-ATF		CSEO reproduction, 28 j	100 mg de substance d'essai/kg sol p.s.	
	Sel de Na de l'acide trifluoroéthanesulfonique		CSEO reproduction, 28 j	100 mg de substance d'essai/kg sol p.s.	
	FOE thiadone		CSEO reproduction,	1,8 mg de substance	

Organismes d'essai	Substance d'essai	Exposition	Critère d'effet	Valeur	Facteur d'incertitude appliqué
			28 j	d'essai/kg sol p.s.	
<b>Insectes pollinisateurs</b>					
Abeille domestique ( <i>Apis mellifera</i> )	Flufénacet	Aiguë, voie orale	DL <sub>50</sub> , 48 h	> 109,2 µg p.a./abeille (voie orale)	Aucun
		Aiguë, contact	DL <sub>50</sub> , 48 h	> 100 µg p.a./abeille	
		Chronique, adultes, régime alimentaire	DL <sub>50</sub> , 10 j DSEO, 10 j	> 4,42 µg p.a./abeille/j 4,42 µg p.a./abeille/j	
Bourdon ( <i>Bombus terrestris</i> )		Aiguë, contact	DL <sub>50</sub> , 48 h	> 100 µg p.a./abeille	
<b>Oiseaux</b>					
Serin des Canaries ( <i>Serinus canaria</i> ; espèce de passereau)	Flufénacet	Aiguë, voie orale	DL <sub>50</sub> , 14 jours	434 mg p.a./kg p.c.	0,1
Canard colvert ( <i>Anas platyrhynchos</i> )		Étude de toxicité pour la reproduction, régime alimentaire	DSEO, 22 semaines	9,4 mg p.a./kg p.c./j	Aucun
<b>Mammifères</b>					
Rat	Flufénacet	Aiguë, voie orale (gavage)	DL <sub>50</sub> , 14 j	589 mg/kg p.c. (♀)	0,1
		Reproduction, 2 générations (régime alimentaire)	DSENO écotox.	37,4 (♀)	Aucun
Rat	FOE acide sulfonique	Aiguë, voie orale (gavage)	DL <sub>50</sub>	> 2 000 mg/kg p.c. (♂/s)	0,1
	FOE thiadone	Aiguë, voie orale (gavage)	DL <sub>50</sub>	(♀) < 600 mg/kg p.c.	
	Trifluoroacétate de sodium (ATF)	Aiguë, voie orale (gavage)	DL <sub>50</sub>	> 2 000 mg/kg p.c.	
<b>Plantes terrestres (voir le tableau 17)</b>					
<b>Organismes aquatiques</b>					
<b>Invertébrés d'eau douce</b>					
Cladocère ( <i>Daphnia magna</i> ; organisme vivant dans l'eau)	Flufénacet	Aiguë	CE <sub>50</sub> , 48 h	30,9 mg p.a./L	0,5
		Chronique	CSEO, 21 j	3,26 mg p.a./L	Aucun
	FOE thiadone	Aiguë	CE <sub>50</sub> , 48 h	31,7 mg thiadone/L	0,5
	Sel de Na-ATF	Aiguë	CE <sub>50</sub> , 48 h	> 1 200 mg Na-ATF/L	
FOE sel de Na de l'acide sulfonique	Aiguë	CE <sub>50</sub> , 48 h	> 87,3 mg acide sulfonique/L		
Moucheron ( <i>Chironomus riparius</i> ; organisme d'eau douce vivant dans les sédiments)	Flufénacet	Chronique	CSEO, 28 j	5 mg p.a./L	Aucun
Crustacé amphipode ( <i>Hyalella azteca</i> ; organisme d'eau douce vivant dans les	Flufénacet	Aiguë	CL <sub>50</sub> , 96 h	2,45 mg p.a./L	0,5

Organismes d'essai	Substance d'essai	Exposition	Critère d'effet	Valeur	Facteur d'incertitude appliqué
sédiments)					
<b>Invertébrés estuariens/marins</b>					
Mysidacé ( <i>Americamysis bahia</i> ; organisme estuarien/marin)	Flufénacet	Aiguë	CL <sub>50</sub> , 96 h	5,6 mg p.a./L	0,5
		Toxicité pour le cycle de vie	CSEO reproduction	0,221 mg p.a./L	Aucun
Huître ( <i>Crassostrea virginica</i> ; organisme estuarien/marin)	Flufénacet	Aiguë	CL <sub>50</sub> , 96 h	12,6 mg p.a./L	0,5
Mysidacé ( <i>Americamysis bahia</i> ; organisme estuarien/marin)	FOE thiadone	Aiguë	CL <sub>50</sub> , 96 h	> 15,1 mg thiadone/L	0,5
Huître ( <i>Crassostrea virginica</i> ; organisme estuarien/marin)	FOE thiadone	Aiguë	CL <sub>50</sub> , 96 h	22 mg thiadone/L	
<b>Poissons d'eau douce</b>					
Truite arc-en-ciel ( <i>Oncorhynchus mykiss</i> ; poisson d'eau froide)	Flufénacet	Aiguë	CL <sub>50</sub> , 96 h	5,84 mg p.a./L	0,1
		Chronique (premiers stades de vie)	CSEO, 97 j	0,334 mg p.a./L	Aucun
	FOE acide sulfonique	Aiguë	CL <sub>50</sub> , 96 h	> 86,7 mg FOE acide sulfonique	0,1
FOE thiadone	Aiguë	CL <sub>50</sub> , 96 h	9,1 mg thiadone /L		
Crapet arlequin ( <i>Lepomis macrochirus</i> ; poisson d'eau douce)	Flufénacet	Aiguë	CL <sub>50</sub> , 96 h	2,13 mg p.a./L	0,1
Poisson-zèbre ( <i>Brachydanio rerio</i> )	Na-ATF	Aiguë	CL <sub>50</sub> , 96 h	> 1 200 mg trifluoroacétate de sodium/L	
<b>Poissons marins</b>					
Méné tête-de-mouton ( <i>Cyprinodon variegatus</i> )	Flufénacet	Aiguë	CL <sub>50</sub> , 96 h	3,31 mg p.a./L	0,1
		Chronique – premiers stades de vie	CSEO, 35 j	0,049 mg p.a./L	Aucun
	FOE thiadone	Aiguë	CL <sub>50</sub> , 96 h	15,3 mg thiadone/L	0,1
<b>Amphibiens</b>					
Dactylèthre ( <i>Xenopus laevis</i> )	Flufénacet	Aiguë	CL <sub>50</sub> , 48 h	> 10 mg p.a./L	0,1
Amphibiens (données sur la truite arc-en- ciel employées comme données de substitution <sup>1</sup> )	Flufénacet	Chronique	CSEO, 97 j	0,334 mg p.a./L	Aucun
<b>Algues</b>					
Algue verte ( <i>Pseudokirchneriella subcapitata</i> )	Flufénacet	Aiguë	CE <sub>50r</sub> , 96 h	0,00178 mg p.a./L	0,5
Algue bleu-vert ( <i>Synechococcus leopoliensis</i> )	Flufénacet	Aiguë	CE <sub>50t</sub> , 72 h	> 10 mg p.a./L	
Diatomée d'eau douce ( <i>Navicula pelliculosa</i> )	Flufénacet	Aiguë	CE <sub>50r</sub> , 96 h	2,13 mg p.a./L	

Organismes d'essai	Substance d'essai	Exposition	Critère d'effet	Valeur	Facteur d'incertitude appliqué
Algue verte ( <i>Pseudokirchneriella subcapitata</i> )	FOE oxalate	Aiguë	CE <sub>50t</sub> , 72 h	> 100 mg oxalate/L	0,5
	FOE méthylsulfure	Aiguë	CE <sub>50r</sub> , 72 h	30,5 mg méthylsulfure/L	
	FOE méthylsulfone	Aiguë	CE <sub>50t</sub> , 72 h	> 10 mg méthylsulfone/L	
Algue verte ( <i>Desmodesmus subspicatus</i> )	FOE acide sulfonique	Aiguë	CE <sub>50t</sub> , 72 h	> 86,7 mg acide sulfonique/L	0,5
	ATF	Aiguë	CE <sub>50t</sub> , 72 h	> 1,2 mg ATF/L	
	FOE 5043- (acide trifluoroéthanesulfonique) BCS-CU62474	Aiguë	CE <sub>50t</sub> , 96 h	> 100 mg substance d'essai/L	
	FOE thiadone	Aiguë	CE <sub>50r</sub> , 72 h	4,10 mg thiadone/L	
<b>Plantes vasculaires aquatiques</b>					
Lenticule bossue ( <i>Lemna gibba</i> )	Flufénacet	Aiguë	CE <sub>50r</sub> , 7 jours	0,0068 mg p.a./L (superficie totale des frondes)	0,5
	FOE oxalate	Aiguë	CE <sub>50t</sub> , 7 jours	> 100 mg	
	FOE méthylsulfure	Aiguë	CE <sub>50r</sub> , 7 jours	106,0 mg méthylsulfure/L (superficie totale des frondes)	
	FOE méthylsulfone	Aiguë	CE <sub>50t</sub> , 7 jours	> 10 mg méthylsulfone/L (superficie totale des frondes)	
	FOE acide sulfonique	Aiguë	CE <sub>50t</sub> , 7 j	> 79,5 mg acide sulfonique/L (n <sup>bre</sup> de frondes)	
Lenticule bossue ( <i>Lemna gibba</i> )	ATF	Aiguë	CE <sub>50</sub> , 14 j	1 990 mg de substance d'essai/L	
Lenticule bossue ( <i>Lemna gibba</i> )	FOE thiadone	Aiguë	CE <sub>50r</sub> , 7 j	18,32 mg thiadone/L	
	FOE acide trifluoroéthanesulfonique	Aiguë	CE <sub>50t</sub> , 7 j	> 10 mg de substance d'essai/L (n <sup>bre</sup> de frondes)	

<sup>1</sup> Aucun renseignement n'a été trouvé lors de la recherche dans la littérature sur la toxicité chronique du flufénacet pour les amphibiens. Par conséquent, Santé Canada a utilisé les valeurs de toxicité chronique pour la truite comme données de substitution.

**Tableau 12 Risques pour les invertébrés du sol associés à une exposition directe de flufénacet au champ**

Organisme	Exposition	Substance d'essai	Valeur du critère d'effet (mg de substance d'essai/kg sol p.s.)	CEE <sup>1</sup> (mg p.a./kg sol p.s.)	QR	NP dépassé?
Lombric ( <i>Eisenia fetida</i> )	Aiguë, 14 j	Flufénacet	CE <sub>50</sub> 226	0,36	0,031	Non
	Étude de toxicité chronique, 365 j	Flufénacet SC 500 (préparation commerciale)	CSEO = 0,438	0,36	0,812	Non
	Reproduction,	FOE oxalate (produit de	CSEO = 100	0,36	0,002	Non

	8 semaines	transformation)				
	Aiguë, 14 j	FOE sel de Na de l'acide sulfonique (produit de transformation)	CL <sub>50</sub> = > 1 000	0,36	0,001	Non
	Reproduction, 8 semaines	FOE sel de Na de l'acide sulfonique (produit de transformation)	CSEO = 500	0,36	0,0005	Non
	Reproduction, 8 semaines	FOE méthylsulfone (produit de transformation)	CSEO = 125	0,36	0,002	Non
	Reproduction, 8 semaines	ATF (produit de transformation)	CSEO = 320	0,36	0,0005	Non
	Reproduction, 8 semaines	FOE 5043 sel de Na de l'acide trifluoroéthanesulfonique	CSEO = 100	0,36	0,002	Non
	Reproduction, 8 semaines	FOE thiadone	CSEO = 3,2	0,36	0,052	Non
Collembole ( <i>Folsomia candida</i> ; terricole)	Essai limite sublétal, 28 j	Flufénacet	CSEO reproduction= 63	0,36	0,006	Non
	Essai limite sublétal, 28 j	FOE oxalate	CSEO = 100	0,36	0,002	Non
		FOE sel de Na de l'acide sulfonique	CSEO = 100	0,36	0,003	Non
		FOE méthylsulfone	CSEO = 100	0,36	0,003	Non
		Sel de Na-ATF	CSEO = 100	0,36	0,001	Non
		Sel de Na de l'acide trifluoroéthanesulfonique	CSEO = 100	0,36	0,002	Non
	FOE thiadone	CSEO = 1,8	0,36	0,092	Non	

CEE = concentration estimée dans l'environnement; QR = quotient de risque; NP = niveau préoccupant.

<sup>1</sup> Les CEE pour les produits de transformation ont été ajustées selon le ratio de leur masse moléculaire sur celle du flufénacet : FOE oxalate = (225,22/363,34), FOE acide sulfonique = (274,2862/363,34), FOE méthylsulfone = (273,32/363,34), ATF = (114,02/363,34), acide trifluoroéthanesulfonique = (164,098/363,34), FOE thiadone = (170,11/363,34).

**Tableau 13 Concentrations estimées dans l'environnement et quotients de risque préliminaires pour les abeilles domestiques d'après l'application foliaire du flufénacet**

Critère d'effet	Voie d'exposition	Dose maximale d'application unique (kg p.a./ha)	Estimation de l'exposition (µg p.a./abeille)	Critère d'effet aigu ou chronique (µg p.a./abeille)	QR	NP dépassé?
Survie individuelle (adulte)	Aiguë, contact	0,8	1,92	> 100	< 0,02	Non
Survie individuelle (adulte)	Aiguë, voie orale		23,2	> 109,2	< 0,21	Non
Adultes, régime alimentaire	Chronique, régime alimentaire		23,2	4,42 (CSEO)	<b>5,2</b>	<b>Oui</b>
Étude sur l'alimentation, couvain d'abeilles domestiques	Exposition à long terme	Aucun effet nocif sur la survie des travailleuses adultes exposées et les conditions et la santé de la colonie à la concentration de flufénacet prévue dans le réservoir du pulvérisateur (1 500 ppm).				

QR = quotient de risque; NP = niveau préoccupant.

**Tableau 14** Évaluation préliminaire des risques pour les oiseaux et les mammifères  
(valeurs maximales du nomogramme; au champ et hors champ)

Étude	Toxicité (mg p.a./kg p.c./j)	Guilde alimentaire (nourriture)	EJE <sup>1</sup> (mg p.a./kg p.c.)	QR au champ	NP dépassé?	QR hors champ (dérive de 6 %)
<b>Oiseaux de petite taille (0,02 kg)</b>						
Aiguë	43,4	Insectivore (petits insectes)	65,12	<b>1,5</b>	<b>Oui</b>	0,09
Reproduction	9,4	Insectivore (petits insectes)	65,12	<b>6,93</b>	<b>Oui</b>	0,42
<b>Oiseaux de taille moyenne (0,1 kg)</b>						
Aiguë	43,4	Insectivore (petits insectes)	50,82	<b>1,17</b>	<b>Oui</b>	0,07
Reproduction	9,4	Insectivore (petits insectes)	50,82	<b>5,41</b>	<b>Oui</b>	0,32
<b>Oiseaux de grande taille (1 kg)</b>						
Aiguë	43,4	Herbivore (graminées courtes)	32,82	0,76	Non	0,05
Reproduction	9,4	Herbivore (graminées courtes)	32,82	<b>3,49</b>	<b>Oui</b>	0,21
<b>Mammifères de petite taille (0,015 kg)</b>						
Aiguë	58,9	Insectivore (petits insectes)	37,45	0,64	Non	0,07
Reproduction	37,40	Insectivore (petits insectes)	37,45	<b>1,00</b>	<b>Oui</b>	0,11
<b>Mammifères de taille moyenne (0,035 kg)</b>						
Aiguë	58,9	Herbivore (graminées courtes)	72,64	<b>1,23</b>	<b>Oui</b>	0,014
Reproduction	37,40	Herbivore (graminées courtes)	72,64	<b>1,94</b>	<b>Oui</b>	0,21
<b>Mammifères de grande taille (1 kg)</b>						
Aiguë	58,9	Herbivore (graminées courtes)	38,81	0,66	Non	0,072
Reproduction	37,40	Herbivore (graminées courtes)	38,81	<b>1,04</b>	<b>Oui</b>	0,11

CEE = concentration estimée dans l'environnement; QR = quotient de risque; NP = niveau préoccupant.

<sup>1</sup> Exposition journalière estimée (EJE) calculée selon la formule suivante :  $(TIA/p.c.) \times CEE$ . TIA est le taux d'ingestion alimentaire selon Nagy (1987). Pour les oiseaux génériques dont le poids corporel (p.c.) est égal ou inférieur à 200 g, l'équation « passereaux » a été utilisée. Pour les oiseaux génériques dont le p.c. est supérieur à 200 g, l'équation « tous les oiseaux » a été utilisée :

Équation « Passereaux » (p.c. ≤ 200 g) :  $TIA (g \text{ poids sec/j}) = 0,398 (p.c. \text{ en g})^{0,850}$

Équation pour tous les oiseaux (p.c. > 200 g) :  $TIA (g \text{ poids sec/j}) = 0,648 (p.c. \text{ en g})^{0,651}$

Pour les mammifères, l'équation pour « tous les mammifères » a été appliquée :  $TIA (g \text{ poids sec/j}) = 0,235 (p.c. \text{ en g})^{0,822}$

À l'étape préliminaire, les aliments correspondant à la CEE la plus prudente sont sélectionnés pour chaque guilde alimentaire.

**Tableau 15** Évaluation approfondie des risques pour les oiseaux et les mammifères  
(valeurs moyennes du nomogramme; au champ)

Étude	Toxicité (mg p.a./kg p.c./j)	Guilde alimentaire (nourriture)	EJE <sup>1</sup> (mg p.a./kg p.c.)	QR	NP dépassé?
<b>Oiseaux de petite taille (0,02 kg)</b>					
Aiguë	43,4	Insectivore (petits insectes)	44,96	<b>1,04</b>	<b>Oui</b>
Reproduction	9,4	Insectivore (petits insectes)	44,96	<b>4,78</b>	<b>Oui</b>
<b>Oiseaux de taille moyenne (0,1 kg)</b>					

Étude	Toxicité (mg p.a./kg p.c./j)	Guilde alimentaire (nourriture)	EJE <sup>1</sup> (mg p.a./kg p.c.)	QR	NP dépassé?
Aiguë	43,4	Insectivore (petits insectes)	35,09	0,81	Non
Reproduction	9,4	Insectivore (petits insectes)	35,09	<b>3,73</b>	<b>Oui</b>
<b>Oiseaux de grande taille (1 kg)</b>					
Aiguë	43,4	Herbivore (graminées courtes)	11,66	0,27	Non
Reproduction	9,4	Herbivore (graminées courtes)	11,66	<b>1,24</b>	<b>Oui</b>
<b>Mammifères de petite taille (0,015 kg)</b>					
Aiguë	58,9	Insectivore (petits insectes)	25,86	0,44	Non
Reproduction	37,40	Insectivore (petits insectes)	25,86	0,7	Non
<b>Mammifères de taille moyenne (0,035 kg)</b>					
Aiguë	58,9	Herbivore (graminées courtes)	25,80	0,44	Non
Reproduction	37,40	Herbivore (graminées courtes)	25,80	0,7	Non
<b>Mammifères de grande taille (1 kg)</b>					
Aiguë	58,9	Herbivore (graminées courtes)	13,78	0,23	Non
Reproduction	37,40	Herbivore (graminées courtes)	13,78	0,37	Non

CEE = concentration estimée dans l'environnement; QR = quotient de risque; NP = niveau préoccupant.

<sup>1</sup> EJE = exposition journalière estimée; calculée selon la formule suivante :  $(TIA/p.c.) \times CEE$ . TIA est le taux d'ingestion alimentaire selon Nagy (1987). Pour les oiseaux génériques dont le poids corporel (p.c.) est égal ou inférieur à 200 g, l'équation « passereaux » a été utilisée. Pour les oiseaux génériques dont le p.c. est supérieur à 200 g, l'équation « tous les oiseaux » a été utilisée :

Équation « Passereaux » (p.c. ≤ 200 g) :  $TIA (g \text{ poids sec/j}) = 0,398 (p.c. \text{ en g})^{0,850}$

Équation pour tous les oiseaux (poids corporel > 200 g) :  $TIA (g \text{ poids sec/j}) = 0,648 (p.c. \text{ en g})^{0,651}$

Pour les mammifères, l'équation pour « tous les mammifères » a été appliquée :  $TIA (g \text{ poids sec/j}) = 0,235 (p.c. \text{ en g})^{0,822}$

**Tableau 16** Caractérisation approfondie des risques pour les oiseaux, d'après la CMEO et les valeurs moyennes du nomogramme (au champ)

Étude	Toxicité (CMEO = 22,5 mg p.a./kg p.c./j)	Guilde alimentaire (nourriture)	EJE <sup>1</sup> (mg p.a./kg p.c.)	QR	NP dépassé?
Reproduction	22,5	Insectivore (petits insectes)	44,96	<b>2,0</b>	<b>Oui</b>
Reproduction	22,5	Insectivore (petits insectes)	35,09	<b>1,56</b>	<b>Oui</b>
Reproduction	22,5	Herbivore (graminées courtes)	11,62	0,52	Non

CEE = concentration estimée dans l'environnement; QR = quotient de risque; NP = niveau préoccupant.

<sup>1</sup> EJE = exposition journalière estimée; calculée selon la formule suivante :  $(TIA/p.c.) \times CEE$ . TIA est le taux d'ingestion alimentaire selon Nagy (1987). Pour les oiseaux génériques dont le poids corporel (p.c.) est égal ou inférieur à 200 g, l'équation « passereaux » a été utilisée. Pour les oiseaux génériques dont le p.c. est supérieur à 200 g, l'équation « tous les oiseaux » a été utilisée :

Équation « Passereaux » (p.c. ≤ 200 g) :  $TIA (g \text{ poids sec/j}) = 0,398 (p.c. \text{ en g})^{0,850}$

Équation pour tous les oiseaux (p.c. > 200 g) :  $TIA (g \text{ poids sec/j}) = 0,648 (p.c. \text{ en g})^{0,651}$

Pour les mammifères, l'équation pour « tous les mammifères » a été appliquée :  $TIA (g \text{ poids sec/j}) = 0,235 (p.c. \text{ en g})^{0,822}$

**Tableau 17** Risques posés par l'herbicide Flufenacet 25 WG pour les plantes terrestres

Substance à l'essai	Exposition aiguë	Plantes terrestres, d'après la CE <sub>50</sub> (g p.a./ha)	CEE <sup>1</sup> (g p.a./ha)	QR	NP dépassé?
Préparation	Levée des	<b>CD<sub>5</sub> = 9,12</b>	800	<b>87,72</b>	<b>Oui</b>

commerciale	plantules	IC = 1,65 à 2,39; FET : 0,61 à 20 %			
Préparation commerciale	Vigueur	CD <sub>5</sub> = 20,21	800	39,58	Oui
	végétative	IC = 5,47 à 40,9; FET : 0,61 à 20,04 %			

CEE = concentration estimée dans l'environnement, QR = quotient de risque; NP = niveau préoccupant; IC = limites inférieure et supérieure de l'intervalle de confiance de la CD<sub>5</sub>; FET = fraction des espèces touchées; CD<sub>5</sub> = concentration dangereuse pour 5 % des espèces;

<sup>1</sup> Dose maximale d'application au Canada.

**Tableau 18 Risques préliminaires du flufénacet et de ses principaux produits de transformation pour les organismes aquatiques**

Organisme	Exposition	Substance à l'essai	Valeur du critère d'effet (mg substance d'essai/L)	CEE <sup>f</sup> (mg p.a./L)	QR	NP dépassé?
<b>Invertébrés</b>						
Cladocère ( <i>Daphnia magna</i> ; organisme vivant dans l'eau)	Aiguë, 48 h (milieu statique)	Flufénacet	CE <sub>50</sub> = 30,9	0,1	0,006	Non
	Chronique, 21 j (milieu statique avec renouvellement)	Flufénacet	CSEO = 3,26 (reproduction)	0,1	0,03	Non
	Aiguë, 48 h (milieu statique)	FOE thiadone	1/2 CE <sub>50</sub> = 31,7	0,0468	0,0029	Non
	Aiguë, 48 h (milieu statique)	Sel de Na-ATF	1/2 CE <sub>50</sub> = > 1 200	0,031	< 0,00005	Non
	Aiguë, 48 h (milieu statique)	FOE sel de Na de l'acide sulfonique	1/2 CE <sub>50</sub> = > 87,3	0,075	0,0017	Non
	Aiguë, 48 h (milieu statique)	Flufénacet	CSEO = 5	0,1	0,02	Non
Moucheron ( <i>Chironomus riparius</i> ; organisme d'eau douce vivant dans les sédiments)						
Crustacé amphipode ( <i>Hyalella azteca</i> ; organisme d'eau douce)	Aiguë, 96 h (milieu statique)	Flufénacet	1/2 CE <sub>50</sub> = 2,45	0,1	0,08	Non
Mysidacé ( <i>Americamysis bahia</i> ; organisme d'eau salée)	Aiguë, 96 h (milieu statique)	Flufénacet	CL <sub>50</sub> = 5,6 mg p.a./L (d'après la mortalité)	0,1	0,035	Non
	Toxicité pour le cycle de vie (avec écoulement continu)		CSEO reproduction = 0,221 mg p.a./L (d'après les effets sur la reproduction)	0,1	0,45	Non
	Aiguë, 96 h (avec écoulement continu)	FOE thiadone	CL <sub>50</sub> = > 15,1 mg thiadone/L (d'après la moyenne mesurée et l'absence de mortalité pendant l'étude)	0,0468	0,006	Non
Huître ( <i>Crassostrea virginica</i> ; organisme estuarien/marin)	Aiguë, 96 h (croissance de la coquille)	Flufénacet	CE <sub>50</sub> = 12,6 mg p.a./L	0,1	0,015	Non
	96 h, calcification de la coquille	FOE thiadone	CL <sub>50</sub> = 22 mg thiadone/L	0,0468	0,004	Non

Organisme	Exposition	Substance à l'essai	Valeur du critère d'effet (mg substance d'essai/L)	CEE <sup>f</sup> (mg p.a./L)	QR	NP dépassé?
	(avec écoulement continu)					
<b>Poissons d'eau douce</b>						
Truite arc-en-ciel ( <i>Oncorhynchus mykiss</i> ; poisson d'eau froide)	Aiguë, 96 h (milieu statique avec renouvellement périodique)	Flufénacet	CL <sub>50</sub> = 5,84 mg p.a./L	0,1	0,17	Non
	Toxicité pour les premiers stades de vie, 97 j (avec écoulement continu)		CSEO = 0,334 mg p.a./L (d'après le pourcentage d'alevins atteignant le stade d'alevin nageant, et le poids sec à 97 j)	0,1	0,29	Non
	Aiguë, 96 h (milieu statique avec renouvellement périodique)	FOE acide sulfonique	CL <sub>50</sub> > 86,7 mg FOE acide sulfonique	0,075	< 0,008	Non
	Aiguë, 96 h (essai en milieu statique)	FOE thiadone	CL <sub>50</sub> = 9,1 mg thiadone/L	0,0468	0,051	Non
Crapet arlequin ( <i>Lepomis macrochirus</i> ; poisson d'eau douce)	Aiguë, 96 h (milieu statique avec renouvellement périodique)	Flufénacet	CL <sub>50</sub> = 2,13 mg p.a./L	0,1	0,469	Non
Poisson-zèbre ( <i>Brachydanio rerio</i> )	Aiguë, 96 h (milieu statique)	Na-ATF	CL <sub>50</sub> > 1 200 mg trifluoroacétate de sodium/L	0,037	> 0,0003	Non
<b>Poissons marins et estuariens</b>						
Méné tête-de-mouton ( <i>Cyprinodon variegatus</i> )	Aiguë, 96 h (milieu statique avec renouvellement périodique)	Flufénacet	CL <sub>50</sub> = 3,31 mg p.a./L	0,1	0,3	Non
	Premiers stades de vie, 35 j		CSEO = 0,049 mg p.a./L (d'après la croissance)	0,1	<b>2</b>	<b>Oui</b>
	Aiguë, 96 h (milieu statique avec renouvellement périodique)	FOE thiadone	CL <sub>50</sub> = 15,3 mg thiadone/L	0,0468	0,03	Non
<b>Amphibiens</b>						
Dactylèthre ( <i>Xenopus laevis</i> )	Aiguë, 48 h	Flufénacet	CL <sub>50</sub> = > 10 mg p.a./L	0,533	< 0,53	Non
Amphibiens	Chronique / premiers stades de vie (données sur la truite arc-en-ciel utilisées comme données de substitution)	Flufénacet	CSEO = 0,334 mg p.a./L	0,533	<b>1,59</b>	Oui

Organisme	Exposition	Substance à l'essai	Valeur du critère d'effet (mg substance d'essai/L)	CEE <sup>r</sup> (mg p.a./L)	QR	NP dépassé?
<b>Algues</b>						
Algue verte ( <i>Pseudokirchneriella subcapitata</i> [aussi appelée <i>Selenastrum capricornutum</i> ])	Aiguë, 96 h (essai en milieu statique)	Flufénacet	CE <sub>50r</sub> = 0,00178 mg p.a./L	0,1	<b>112,36</b>	Oui
Algue bleu-vert ( <i>Synechococcus leopoliensis</i> )	Aiguë, 72 h (essai en milieu statique)	Flufénacet	CE <sub>50r</sub> > 10 mg p.a./L	0,1	0,02	Non
Diatomée d'eau douce ( <i>Navicula pelliculosa</i> )	Aiguë, 96 h (essai en milieu statique)	Flufénacet	CE <sub>50r</sub> = 2,13 mg p.a./L	0,1	0,93	Non
Algue verte ( <i>Pseudokirchneriella subcapitata</i> )	72 h (essai en milieu statique)	FOE oxalate	CE <sub>50r</sub> > 100 mg oxalate/L	0,0619	0,001	Non
	72 h (essai en milieu statique)	FOE méthylsulfure	CE <sub>50r</sub> = 30,5 mg méthylsulfure/L	0,066	0,004	Non
	72 h (essai en milieu statique)	FOE méthylsulfone	CE <sub>50r</sub> > 10 mg méthylsulfone/L	0,075	0,015	Non
Algue verte ( <i>Desmodesmus subspicatus</i> )	72 h (essai en milieu statique)	FOE acide sulfonique	CE <sub>50r</sub> > 86,7 mg acide sulfonique/L	0,075	< 0,002	Non
Algue verte ( <i>Pseudokirchneriella subcapitata</i> )	72 h (essai en milieu statique)	ATF	CE <sub>50r</sub> = > 1,2 mg ATF/L	0,031	< 0,0003	Non
	96 h (essai en milieu statique)	FOE 5043 (acide trifluoroéthane sulfonique) BCS-CU62474	CE <sub>50r</sub> > 100 mg substance d'essai/L	0,045	< 0,0009	Non
	72 h (essai en milieu statique)	FOE thiadone	CE <sub>50r</sub> = 4,10 mg thiadone/L	0,468	0,022	Non
<b>Plantes vasculaires aquatiques</b>						
Lenticule bossue ( <i>Lemna gibba</i> )	Aiguë, 7 j (essai en milieu statique)	Flufénacet	CE <sub>50r</sub> = 6,824 µg p.a./L (rendement)	0,1	<b>29,3</b>	Oui
	Aiguë, 7 j (essai en milieu statique)	FOE oxalate	CE <sub>50r</sub> > 100 mg	0,0619	0,001	Non
	Aiguë, 7 j (essai en milieu statique)	FOE méthylsulfure	CE <sub>50r</sub> = 65,02 mg méthylsulfure/L (rendement)	0,066	0,002	Non
	Aiguë, 7 j (essai en milieu statique)	FOE méthylsulfone	CE <sub>50r</sub> > 10 mg méthylsulfone/L (n <sup>bre</sup> de frondes)	0,075	< 0,015	Non
	Aiguë, 14 j (essai en milieu statique)	FOE acide sulfonique	CE <sub>50r</sub> > 79,5 mg acide sulfonique/L (n <sup>bre</sup> de frondes)	0,075	< 002	Non
	Aiguë, 7 j (essai en milieu statique)	ATF	CE <sub>50</sub> = 357,1 mg de substance d'essai/L (masse humide)	0,037	0,062	Non
	Aiguë, 7 j (essai en milieu statique)	FOE thiadone	CE <sub>50r</sub> = 8,68 mg thiadone/L	0,0468	0,01	Non

Organisme	Exposition	Substance à l'essai	Valeur du critère d'effet (mg substance d'essai/L)	CEE <sup>f</sup> (mg p.a./L)	QR	NP dépassé?
	statique)					
	Aiguë, 7 j (essai en milieu statique)	FOE acide trifluoroéthane sulfonique	CE <sub>50t</sub> > 10 mg de substance d'essai/L (n <sup>bre</sup> de frondes)	0,0451	0,009	Non

**Tableau 19 Risques associés à l'exposition au flufénacet par dérive de pulvérisation pour les organismes aquatiques non ciblés**

Organisme	Exposition	Critères d'effet (mg p.a./L)	Dose maximale saisonnière (g p.a./ha)	Hors champ	
				6 % de dérive (pulvérisation au sol, gouttelettes de calibre moyen)	
				CEE (mg p.a./L)	QR
<b>Plan d'eau d'une profondeur de 80 cm</b>					
Poisson estuarien/marin (ménés tête-de-mouton)*	Aiguë	CL <sub>50</sub> = 3,31	800	0,006	0,018
Lenticule bossue ( <i>Lemna gibba</i> )	Aiguë	CE <sub>50r</sub> = 0,0068	800	0,006	<b>1,75</b>
Algue verte	Aiguë	CE <sub>50r</sub> = 0,00178	800	0,006	<b>6,74</b>
<b>Plan d'eau d'une profondeur de 15 cm</b>					
Amphibiens	Premiers stades de vie (truite)	CSEO = 0,334	800	0,032	0,09

CEE = concentration estimée dans l'environnement; QR = quotient de risque.

\* Pour l'évaluation approfondie, le critère d'effet aigu est utilisé pour obtenir les CEE dans les eaux marines et estuariennes, car on estime que les marées assureront un renouvellement fréquent de l'eau.

**Tableau 20 Valeurs de concentration estimée dans l'environnement modélisées (µg p.a./L) dans les eaux de surface contaminées par les eaux de ruissellement**

Utilisation	Profondeur de l'eau	Concentration dans la colonne d'eau (µg p.a./L)			
		Maximale	24 heures	96 heures	21 jours
Maïs : 1 application de 800 g p.a./ha dans l'Est du Canada	80 cm	55	55	54	51
	15 cm	278	266	259	216
Soja : 1 application de 800 g p.a./ha dans l'Est du Canada	80 cm	31	31	31	30
	15 cm	149	148	144	133

**Tableau 21 Risques associés à l'exposition au flufénacet par ruissellement pour les organismes aquatiques non ciblés**

Organisme	Exposition	Critère d'effet (mg p.a./L)	CEE liée au ruissellement (mg p.a./L)	QR	NP dépassé?
<b>Plan d'eau d'une profondeur de 80 cm</b>					
Poisson estuarien/marin (ménés tête-de-mouton)	Premiers stades de vie	CSEO = 0,049	0,051	<b>1,04</b>	Oui
Lenticule bossue ( <i>Lemna gibba</i> )	Aiguë	CE <sub>50r</sub> = 0,0068	0,054	<b>15,9</b>	Oui
Algue verte	Aiguë	CE <sub>50r</sub> = 0,00178	0,054	<b>60,7</b>	Oui
<b>Plan d'eau d'une profondeur de 15 cm</b>					
Amphibiens	Premiers stades de vie (truite)	CSEO = 0,334	0,216	0,65	Non

CEE = concentration estimée dans l'environnement; QR = quotient de risque; NP = niveau préoccupant.

**Tableau 22**      **Considérations relatives à la Politique de gestion des substances toxiques : comparaison avec les critères de la voie 1 (composé d'origine : flufénacet)**

Critère de la voie 1 de la Politique de gestion des substances toxiques	Valeur du critère de la voie 1 de la Politique de gestion des substances toxiques		Critère d'effet relatif au principe actif
Toxique ou équivalente à toxique selon la <i>Loi canadienne sur la protection de l'environnement</i> <sup>1</sup>	Oui		Oui
Principalement anthropique <sup>2</sup>	Oui		Oui
Persistante <sup>3</sup>	Sol	Demi-vie $\geq$ 182 j	Non. TD <sub>50</sub> = 13,5 à 31,8 j
	Eau, sédiments Système entier	Demi-vie $\geq$ 182 j	Non. TD <sub>50</sub> = 39,3 à 91 j
	Eau	Demi-vie $\geq$ 182 j	Non. TD <sub>50</sub> = 41 à 60 j
	Air	Demi-vie $\geq$ 2 j, ou signes de transport sur de grandes distances	Non. TD <sub>50</sub> = 6,8 h
Bioaccumulable <sup>4</sup>	Log K <sub>oe</sub> $\geq$ 5		Non : 3,2
	Facteur de bioconcentration $\geq$ 5 000		Non : 68
	Facteur de bioaccumulation $\geq$ 5 000		Non disponible
Le produit est-il une substance de la voie 1 selon la Politique de gestion des substances toxiques (doit répondre aux quatre critères)?			Non, ce produit ne répond pas aux critères de la voie 1 de la Politique de gestion des substances toxiques.

<sup>1</sup> Aux fins de l'évaluation initiale des pesticides en fonction des critères de la Politique de gestion des substances toxiques, l'ARLA considère que tous les pesticides seront toxiques ou équivalents à toxiques selon la *Loi canadienne sur la protection de l'environnement*. S'il y a lieu, l'évaluation des critères de toxicité peut être approfondie (si la substance répond à tous les autres critères de la voie 1 de la Politique de gestion des substances toxiques).

<sup>2</sup> Aux termes de la politique, une substance est jugée « principalement anthropique » si, de l'avis des experts, sa concentration dans l'environnement est largement due à une activité humaine, plutôt qu'à des sources ou rejets naturels.

<sup>3</sup> Si un pesticide et/ou un ou plusieurs de ses produits de transformation répondent à un critère de persistance dans un milieu donné (sol, eau, sédiments ou air), l'ARLA estime que ces substances répondent au critère de la persistance.

<sup>4</sup> L'ARLA préfère les données obtenues sur le terrain (par exemple, facteur de bioaccumulation) à celles obtenues en laboratoire (par exemple, facteur de bioconcentration), qui sont elles-mêmes préférées aux propriétés chimiques (par exemple, log K<sub>oe</sub>).

**Tableau 23**      **Considérations relatives à la Politique de gestion des substances toxiques : comparaison avec les critères de la voie 1 (principaux produits de transformation dans le sol)**

Critère de la voie 1 de la Politique de gestion des substances toxiques	Valeur du critère de la voie 1 de la Politique de gestion des substances toxiques		Principaux produits de transformation dans le sol			
			Acide sulfonique	Oxalate	Méthylsulfone	ATF
Toxique ou équivalente à toxique selon la <i>Loi canadienne sur la protection de l'environnement</i> <sup>1</sup>	Oui		Oui	Oui	Oui	Oui
Principalement anthropique <sup>2</sup>	Oui		Oui	Oui	Oui	Oui
Persistante <sup>3</sup>	Sol	Demi-vie $\geq$ 182 j	Oui TD <sub>50</sub> = 6,7 à 258 j	Non TD <sub>50</sub> = 20,4 à 29,8 j	Non TD <sub>50</sub> = 23,3 à 163 j	Oui <sup>5</sup> TD <sub>50</sub> = 1 000 j
	Eau	Demi-vie $\geq$ 182 j	S.O.	S.O.	S.O.	Aucun renseignement
	Sédiments	Demi-vie $\geq$ 365 j	S.O.	S.O.	S.O.	Aucun renseignement

Critère de la voie 1 de la Politique de gestion des substances toxiques	Valeur du critère de la voie 1 de la Politique de gestion des substances toxiques		Principaux produits de transformation dans le sol			
			Acide sulfonique	Oxalate	Méthylsulfone	ATF
	Air	Demi-vie $\geq 2$ j, ou signes de transport sur de grandes distances	Non volatil d'après la constante de la loi d'Henry	Non volatil d'après la constante de la loi d'Henry	Non 0,517 j	Oui 20,6 j
Bioaccumulable <sup>4</sup>	Log $K_{oe} \geq 5$		Aucun renseignement	Non 0,85 <sup>6</sup>	Aucun renseignement	Non -2,6 à un pH de 7 et à 20 °C
	Facteur de bioconcentration $\geq 5\ 000$		Aucun renseignement	Aucun renseignement	Aucun renseignement	Aucun renseignement
	Facteur de bioaccumulation $\geq 5\ 000$					
Le produit est-il une substance de la voie 1 selon la Politique de gestion des substances toxiques (doit répondre aux quatre critères)?			Non, ce produit ne répond pas aux critères de la voie 1 de la Politique de gestion des substances toxiques.			

<sup>1</sup> Aux fins de l'évaluation initiale des pesticides en fonction des critères de la Politique de gestion des substances toxiques, l'ARLA considère que tous les pesticides seront toxiques ou équivalents à toxiques selon la *Loi canadienne sur la protection de l'environnement*. S'il y a lieu, l'évaluation des critères de toxicité peut être approfondie (si la substance répond à tous les autres critères de la voie 1 de la Politique de gestion des substances toxiques).

<sup>2</sup> Aux termes de la politique, une substance est jugée « principalement anthropique » si, de l'avis des experts, sa concentration dans l'environnement est largement due à une activité humaine, plutôt qu'à des sources ou rejets naturels.

<sup>3</sup> Si un pesticide et/ou un ou plusieurs de ses produits de transformation répondent à un critère de persistance dans un milieu donné (sol, eau, sédiments ou air), l'ARLA estime que ces substances répondent au critère de la persistance.

<sup>4</sup> L'ARLA préfère les données obtenues sur le terrain (par exemple, facteur de bioaccumulation) à celles obtenues en laboratoire (par exemple, facteur de bioconcentration), qui sont elles-mêmes préférées aux propriétés chimiques (par exemple, log  $K_{oe}$ ).

<sup>5</sup> Valeur par défaut.

<sup>6</sup> D'après l'EFSA (3014765).

## Références

### Renseignements examinés dans le cadre de l'évaluation toxicologique

#### A. Études et renseignements présentés par le titulaire

Numéro de document de l'ARLA	Référence
1177749	Experimental Acute Oral Toxicity Study With Technical Grade Foe 5043 In Mice, Report, L.P. Sheets, S.D. Phillips, Completed September 25, 1991 (90-911-Fx; 101914) [Fluthiamide (Proposed) Previously Thiafluamide;Subn.#97-0818;Submitted May 12, 1997;Volume 1 Of 30], Daco: 4.2.1
1177750	Acute Oral Toxicity Study With Foe 5043 In Nonfasted Male Rats, Report, L.P. Sheets, Completed April 23, 1992 (90-012-Fj;102671;43850008) [Fluthiamide (Proposed) Previously Thiafluamide;Subn.#97-0818;Submitted May 12, 1997;Volume 1 Of 30], Daco: 4.2.1
1177752	Acute Oral Toxicity Study With Technical Grade Foe 5043 In Rats, Report, A.B. Astroff, T.L. Fitzpatrick, Completed January 20, 1993 (90-012-Fc;92-012-Pd;102699;43441104) [Fluthiamide (Proposed) Previously Thiafluamide;Subn.#97-0818;Submitted May 12, 1997;Volume 1 Of 30], Daco: 4.2.1
1177753	1992, Acute Dermal Toxicity Study With Technical Grade Foe 5043 In Rats, Daco: 4.2.2
1177754	1990, Acute Four-Hour Inhalation Toxicity Study With Technical Grade Foe 5043 In Rats, Daco: 4.2.3
1177755	1992, Primary Eye Irritation Study With Technical Grade Foe 5043 In Rabbits, Daco: 4.2.4
1177756	1992, Primary Dermal Irritation Study With Technical Grade Foe 5043 In Rabbits, Daco: 4.2.5
1177757	1992, Dermal Sensitization Study With Technical Grade Foe 5043 In Guinea Pigs, Daco: 4.2.6
1177758	1995, Foe 5043 Study For The Skin Sensitization Effect In Guinea Pigs (Maximization Test Of Magnusson And Kligman), Daco: 4.2.6
1177759	Technical Grade Foe 5043:A Subchronic Toxicity Testing Study In The Rat,Report. Authors: W.R.Christenson; B.S.Wahle. Completed July 19, 1995 (90-172-Gc;106857;43743401;7733) [Fluthiamide (Proposed) Previously Thiafluamide;Subn.#97-0818;Submitted May 12, 1997;Volumes 1 And 2 Of 30] End Of Roll 1754 Cont'd 1755, Daco: 4.3.1
1177764	Technical Grade Foe 5043: A 13-Week Range-Finding Toxicity Study In The Mouse, Report & Table Of Contents, W.R. Christenson, B.S. Wahle, Completed July 17, 1995, (106858;90-171-Hk;43738101) [Fluthiamide (Proposed) Previously Thiafluamide;Subn.#97-0818;Submitted May 12, 1997;Volume 3 Of 30], Daco: 4.3.1
1177765	1995, Technical Grade Foe 5043: A Chronic Toxicity Feeding Study In The Beagle Dog, Daco: 4.3.2
1177766	1995, Technical Grade Foe 5043: A Chronic Toxicity Feeding Study In The Beagle Dog, Daco: 4.3.2
1177767	Foe 5043 / Axiom: Waiver For Short-Term Inhalation (90 Day), Daco: 4.3.6
1177768	1995, Foe 5043: 13-Week Subchronic Feeding Study In Beagle Dogs, Daco: 4.3.8
1177769	1995, Foe 5043: 13-Week Subchronic Feeding Study In Beagle Dogs, Daco: 4.3.8
1177770	Foe 5043 Technical: Table Of Contents And Waivers Chronic (Rodent) And Oncogenicity (Rodent Species 1), See Volumes 12-19 [Fluthiamide (Proposed) Previously Thiafluamide;Subn.#97-0818;Submitted May 12, 1997 And August 15, 1997;Volume 7 Of 30], Daco: 4.4.1,4.4.2
1177771	1995, Foe 5043 Technical:A Developmental Toxicity Study With Orally Administered Foe 5043 Technical In The Rat, Daco: 4.5.2
1177772	1995, Cont'd From Roll 1755-Technical Grade Foe 5043: An Oncogenicity Toxicity Testing Study In The Mouse, Daco: 4.4.3
1177773	1995, Cont'd From Roll 1755-Technical Grade Foe 5043: An Oncogenicity Toxicity Testing Study In The Mouse, Daco: 4.4.3
1177774	1995, Technical Grade Foe 5043:An Oncogenicity Toxicity Testing Study In The Mouse, Daco: 4.4.3
1177776	1995, Cont'd From 1756-Technical Grade Foe 5043:A Combined Chronic Toxicity/Oncogenicity Testing Study In The Rat, Daco: 4.4.4
1177777	1995, Cont'd From 1756-Technical Grade Foe 5043:A Combined Chronic Toxicity/Oncogenicity Testing Study In The Rat, Daco: 4.4.4

1177778	1995, Cont'd From 1757-Technical Grade Foe 5043: A Combined Chronic Toxicity/Oncogenicity Testing Study In The Rat, Daco: 4.4.4
1177779	1992, Cont'd From 1757-Technical Grade Foe 5043: A Combined Chronic Toxicity/Oncogenicity Testing Study In The Rat, Daco: 4.4.4
1177780	1992, Foe 5043 Test On Unscheduled Dna Synthesis In Rat Liver Primary Cell Cultures In Vitro, Daco: 4.5.8
1177781	1990, A Liquid Chromatographic Method For The Determination Of Foe 5043 In Inhalation Chamber Atmospheres, Daco: 4.8
1177782	1990, A Liquid Chromatographic Method For The Determination Of Foe 5043 In Dose Mixtures, Daco: 4.8
1177783	1991, A Liquid Chromatographic Method For The Determination Of Foe 5043 In Animal Ration, Report, K.D. Moore, L.S. Shelton, March 15, 1991 (100655;43850044) [Fluthiamide (Proposed) Previously Thiafluamide;Subn.#97-0818;Submitted May 12/97 & August 15/97;Volume 27 Of 30] End Of Roll 1758 Cont'd 1759, Daco: 4.8
1177784	Pilot Study To Establish Dose Levels For A Two-Generation Reproduction Study In Rats Using Technical Grade Foe 5043 Administered Via Diet,Report. Author: D.A.Eigenberg. Study Finalized: March 27,1992 (102664;90-972-Hm;43850032)[Fluthiamide (Proposed) Previously Thiafluamide;Subn.#97-0818;Submitted May 12/97&Aug 15/97;Vol 20], Daco: 4.5.1
1177785	1991, Range Finding Study In Rabbits With Foe 5043 Technical, Daco: 4.5.3
1177786	1991, Range Finding Study In Rabbits With Foe 5043 Technical, Daco: 4.5.3
1177787	1995, A Developmental Toxicity Study With Orally Administered Foe 5043 Technical In The Rabbit, Daco: 4.5.3
1177788	1995, Foe 5043 Salmonella/Microsome Test Plate Incorporation And Preincubation Method, Daco: 4.5.4
1177789	1994, Foe 5043 Mutagenicity Study For The Detection Of Induced Forward Mutations In The V79-Hgprt Assay In Vitro, Daco: 4.5.5
1177790	1994, Foe 5043 In Vitro Mammalian Chromosome Aberration Test With Chinese Hamster Ovary (Cho) Cells, Daco: 4.5.6
1177791	1993, Foe 5043 Micronucleus Test On The Mouse, Daco: 4.5.7
1177794	Cont'd From 1758-A Two-Generation Dietary Reproduction Study In Rats Using Technical Grade Foe 5043, Report. Authors: D.A. Eigenberg; T.F. Hastings. June 19, 1995 (106891;92-672-Mq;43850033) [Fluthiamide (Proposed) Previously Thiafluamide;Subn.#97-0818;Submitted May 12/97 & August 15/97;Vols 20,21,22 Of 30], Daco: 4.5.1
1177795	1995, A Liquid Chromatographic Method For The Determination Of Thiadone In Dose Solutions,Table Of Contents&Report,K.D.Moore,L.S.Shelton,October 6,1995(107030;93-899-Ws;43850045)[Fluthiamide (Proposed) Previously Thiafluamide;Subn#97-0818;Submitted May 12&Aug 15/97;Volume 30 Of 30]End Of 1759 Cont'd 1760], Daco: 4.8
1177796	A Two-Generation Dietary Reproduction Study In Rats Using Technical Grade Foe 5043,Supplemental Report,D.A. Eigenberg,T.F.Hastings,Original June 19/95 Suppl.July 15/97(106891-2;92-672-Mq;7695)[Fluthiamide(Proposed)Previously Thiafluamide;Subn.#97-0818;Submitted May 12/97&August 15/97;Vol 22 Of 30], Daco: 4.5.1
1177798	1995, The Metabolism Of Foe 5043 In Rats, Daco: 4.5.9
1177799	Foe 5043 / Axiom: Table Of Contents And Waiver For Acute Delayed Neurotoxicity [Fluthiamide (Proposed) Previously Thiafluamide;Subn.#97-0818;Submitted May 12, 1997 And August 15, 1997;Volume 25 Of 30], Daco: 4.5.10
1177800	An Acute Oral Neurotoxicity Screening Study With Technical Grade Foe 5043 In Fischer 344 Rats, Report, L.P. Sheets, B.F. Hamilton, Completed July 10, 1995 (106897;94-412-Xp;43735301) [Fluthiamide (Proposed) Previously Thiafluamide;Subn.#97-0818;Submitted May 12, 1997 And August 15, 1997;Vol 25 Of 30], Daco: 4.5.11
1177801	A Subchronic Dietary Neurotoxicity Screening Study With Technical Grade Thiafluamide(Foe 5043)In Fischer 344 Rats,Report,Table Of Contents Amended,L.P.Sheets Et Al,Oct 9/95 (107029;94-472-Yq) [Fluthiamide (Proposed) Previously Thiafluamide;Subn.#97-0818;S Ubmited May 12/97 And Aug 15/7;Vol 26 Of 30], Daco: 4.5.11
1177802	1995, Foe5043: Evidence Extrathyroidal Mechanism Explain Alterations Circulating Thyroid Hormone Concent. Following Exposure Male Rat To Experimental Acetanilide, Daco: 4.8

1177803	1995, Foe5043: Evidence Extrathyroidal Mechanism Explain Alterations Circulating Thyroid Hormone Concent.Follow Exp.Male Rat Experimental Acetanilide, Daco: 4.8
1177804	1995, Cont'd From 1759-Method Development To Establish Michaelis-Menten Conditions For The Punitive Neurotoxin Thiadone In The Beagle Dog, Daco: 4.8
1177815	1995, Repeated Dose 21-Day Dermal Toxicity Study With Technical Grade Foe 5043 In Rats, Daco: 4.3.5,4.8
1177826	1995, Method Validation Study For Quantitative Electroencephalography In The Fischer 344 Rat, Daco: 4.8
1188403	1995, Supplemental Submission To Bayer Report, Foe 5043: 13-Week Subchronic Feeding Study In Beagle Dogs, Daco: 4.3.8
1188404	Supplemental Submission To Epa, A Two-Generation Dietary Reproduction Study In Rats Using Technical Grade Foe 5043, D.A. Eigenberg, T.F. Hastings, Completed June 19, 1995 Supplemental May 20, 1996 (106891-1;92-672-Mq;Mrid43850033) [Foe 5043 Technical;Subn.#1997-0818;Regn.#26232], Daco: 4.5.1
1255206	Epa Review, Data Evaluation Record: Acute Oral Toxicity - Rat, Y.G. Yang, July 19, 1996 (012164;102671;D224143;121903;287159;S498093;6f04631) [Fluthiamide (Proposed) Previously Thiafluamide;Subn.#97-0818;Submitted May 12, 1997 & August 15, 1997;Volume 30 Of 30], Daco: 12.5.4
1255207	Epa Review, Data Evaluation Record: Primary Eye Irritation - Rabbit, Y.G. Yang, August 7, 1996 (012164;101945;D224143;121903;287159;S498093;6f04631) [Fluthiamide (Proposed) Previously Thiafluamide;Subn.#97-0818;Submitted May 12, 1997 & August 15, 1997;Volume 30 Of 30], Daco: 12.5.4
1255208	Epa Review, Data Evaluation Record: Primary Dermal Irritation - Rabbits, Y.G. Yang, August 8, 1996 (012164;101946;D224143;121903;287159;S498093;6f04631) [Fluthiamide (Proposed) Previously Thiafluamide;Subn.#97-0818;Submitted May 12, 1997 & August 15, 1997;Volume 30 Of 30], Daco: 12.5.4
1255209	Epa Review, Data Evaluation Record: Dermal Sensitization - Guinea Pigs, Y.G. Yang, September 13, 1996 (101901;D224143;121903;287159;S498093;6f04631) [Fluthiamide (Proposed) Previously Thiafluamide;Subn.#97-0818;Submitted May 12, 1997 & August 15, 1997;Volume 30 Of 30], Daco: 12.5.4
1255211	Epa Review, Data Evaluation Record: Dermal Sensitization - Guinea Pigs, Y.G. Yang, September 13, 1996 (012164;107161;D224143;121903;287159;S498093;6f04631) [Fluthiamide (Proposed) Previously Thiafluamide;Subn.#97-0818;Submitted May 12, 1997 & August 15, 1997;Volume 30 Of 30], Daco: 12.5.4
1255212	Epa Review, Data Evaluation Record: Chronic Oral Toxicity [Feeding]-[Dog], L.L. Taylor, July 30, 1996 (012164;107019;D228358;121903;101101;S498093;6f04631) [Fluthiamide (Proposed) Previously Thiafluamide;Subn.#97-0818;Submitted May 12, 1997 & August 15, 1997;Volume 30 Of 30], Daco: 12.5.4
1255213	Epa Review, Data Evaluation Record: Carcinogenicity Study In Mice, L.L. Taylor, December 3, 1996 (106860;D221634;121903;496520) [Fluthiamide (Proposed) Previously Thiafluamide;Subn.#97-0818;Submitted May 12, 1997 & August 15, 1997;Volume 30 Of 30], Daco: 12.5.4
1255214	Epa Review, Data Evaluation Record: Multigeneration Reproduction Study-[Rat], L.L. Taylor, June 6, 1996 (102664;D224265;121903;S498093) [Fluthiamide (Proposed) Previously Thiafluamide;Subn.#97-0818;Submitted May 12, 1997 & August 15, 1997;Volume 30 Of 30], Daco: 12.5.4
1255215	Epa Review, Data Evaluation Record: Multigeneration Reproduction Study-[Rat], L.L. Taylor, June 25, 1996 (106891;D224265;121903;S498093) [Fluthiamide (Proposed) Previously Thiafluamide;Subn.#97-0818;Submitted May 12, 1997 & August 15, 1997;Volume 30 Of 30], Daco: 12.5.4
1255216	Epa Review, Data Evaluation Record: Prenatal Developmental Study [Rat], L.L. Taylor, August 12, 1996 (012164;106835;D224265;121903;S498093;Df04631) [Fluthiamide (Proposed) Previously Thiafluamide;Subn.#97-0818;Submitted May 12, 1997 & August 15, 1997;Volume 30 Of 30], Daco: 12.5.4
1255217	Epa Review, Data Evaluation Record: Prenatal Developmental Study-Rabbits, Y.G. Yang, September

	24, 1996 (012164;106886;100660;D224143;121903;287159;S498093;6f04631) [Fluthiamide (Proposed) Previously Thiafluamide;Subn.#97-0818;Submitted May 12, 1997 & August 15, 1997;Volume 30 Of 30], Daco: 12.5.4
1255218	Epa Review, Data Evaluation Record: Mutagenicity: Salmonella Typhimurium/Mammalian Microsome Mutagenicity Assay, N.E. Mccarroll, July 23/96 (012164;106879;D224268;121903;S498093;43850035) [Fluthiamide (Proposed) Previously Thiafluamide;Subn.#97-0818;Submitted May 12/97 & August 15/97;Vol 30 Of 30], Daco: 12.5.4
1255219	Epa Review, Data Evaluation Record: Mutagenicity: In Vitro Unscheduled Dna Synthesis Assay In Primary Rat Hepatocytes Assay, N. Mccarroll, July 23, 1996 (012164;103990;121903;43850038) [Fluthiamide (Proposed) Previously Thiafluamide;Subn.#97-0818;Submitted May 12/97 & August 15/97;Vol 30 Of 30], Daco: 12.5.4
1255220	Epa Review, Data Evaluation Record: Mutagenicity: In Vitro Cytogenetics Assay In Cultured Chinese Hamster Ovary Cells, N. Mccarroll, July 16, 1996 (012164;107036;121903;43850037) [Fluthiamide (Proposed) Previously Thiafluamide;Subn.#97-0818;Submitted May 12/97 & August 15/97;Vol 30 Of 30], Daco: 12.5.4
1255222	Epa Review, Data Evaluation Record: Mutagenicity: Mouse Micronucleus Assay, N.E. Mccarroll, July 23, 1996 (012164;106330;121903;43850034) [Fluthiamide (Proposed) Previously Thiafluamide;Subn.#97-0818;Submitted May 12/97 & August 15/97;Vol 30 Of 30], Daco: 12.5.4
1255223	Epa Review, Data Evaluation Record: Mutagenicity: Mammalian Cells In Culture Gene Mutation In Chinese Hamster Lung Fibroblasts (V79), N. Mccarroll, July 16, 1996 (012164;106829;121903;43850036) [Fluthiamide (Proposed) Previously Thiafluamide;Subn.#97-0818;Submitted May 12/97 & August 15/97;Vol 30 Of 30], Daco: 12.5.4
1255224	Epa Review, Data Evaluation Record: Metabolism-[Rat], L.L. Taylor, November 5, 1996 (012164;106665;121903) [Fluthiamide (Proposed) Previously Thiafluamide;Subn.#97-0818;Submitted May 12/97 & August 15/97;Vol 30 Of 30], Daco: 12.5.4
1255225	Epa Review, Data Evaluation Record: Acute Oral Neurotoxicity - Rat, S.L. Malish, June 26, 1996 (106897;121903;D218015;S491394) [Fluthiamide (Proposed) Previously Thiafluamide;Subn.#97-0818;Submitted May 12/97 & August 15/97;Vol 30 Of 30], Daco: 12.5.4
1255226	Epa Review, Data Evaluation Record: Mechanism - [Rat], L.L. Taylor, December 4, 1996 (012164;106862;121903;224265;498093) [Fluthiamide (Proposed) Previously Thiafluamide;Subn.#97-0818;Submitted May 12/97 & August 15/97;Vol 30 Of 30], Daco: 12.5.4
1255227	Epa Review, Data Evaluation Record: Mechanism - [Rat], L.L. Taylor, November 21, 1996 (012164;106862-1;121903;224265;498093) [Fluthiamide (Proposed) Previously Thiafluamide;Subn.#97-0818;Submitted May 12/97 & August 15/97;Vol 30 Of 30], Daco: 12.5.4
1255228	Epa Review, Data Evaluation Record: 55-Day Toxicity [Subcutaneous Via Mini-Pump]-Dog, L.L. Taylor, December 3, 1996 (012164;106885;121903;101101;D217622;S489929) [Fluthiamide (Proposed) Previously Thiafluamide;Subn.#97-0818;Submitted May 12/97 & August 15/97;Vol 30 Of 30], Daco: 12.5.4
1255229	Epa Review: Data Evaluation Record: Subchronic Dermal Toxicity-Rats, Y.G. Yang, August 20, 1996 (106889;D224143;121903;287159;S498093;6f04631) [Fluthiamide (Proposed) Previously Thiafluamide;Subn.#97-0818;Submitted May 12, 1997 And August 15, 1997;Volume 30 Of 30], Daco: 12.5.4
1255233	Epa Review: Letter To Thornton From Stowe Of Epa Re Foe 5043: Review Of Subchronic Oral Toxicity [Feeding]-[Mouse], S.L. Malish, November 30, 1995 (106858;011723) [Fluthiamide (Proposed) Previously Thiafluamide;Subn.#97-0818;Submitted May 12, 1997 And August 15, 1997;Volume 30 Of 30], Daco: 12.5.4
1256718	1993, Acute Oral Toxicity Study With Technical Grade Foe 5043 In Rats, Daco: 12.5.4
1256719	1992, US EPA, Acute Dermal Toxicity Study With Technical Grade Foe 5043 In Rats, Daco: 12.5.4
1256720	1990, U.S. Epa, Acute Four-Hour Inhalation Toxicity Study With Technical Grade Foe 5043 In Rats, Daco: 12.5.4
2803057	2013, US EPA DER - Flufenacet subchronic inhalation study in rats, DACO: 12.5.4
2883330	2015, US EPA DER - Flufenacet/121903 - Study type: Developmental neurotoxicity study - rat, DACO: 12.5.4
2883331	2015, Memorandum - Flufenacet - Supplemental data evaluation record (DER) for the comparative thyroid studies, DACO: 12.5.4

2883332	2015, Memorandum - Flufenacet, review of comparative thyroid studies, DACO: 12.5.4
2579095	2012, [Thiadiazole-5-14C]Flufenacet: Supportive Experiment for the Identification of Metabolites in the Urine of the Rat, DACO: 4.5.9
2803037	2008, Flufenacet (FOE 5043) - 4-week subacute inhalation study in Wistar rats (exposure 6h/day, 5 days/week on four consecutive weeks), DACO: 4.3.7
2803038	2012, FOE 5043 (flufenacet) - A tolerability and pilot study to verify the exposure of offspring during lactation when administered via the diet to Sprague-Dawley rats, DACO: 4.5.1
2803039	2000, Developmental neurotoxicity study of technical grade Flufenacet administered orally via diet to Crl:CD BR VAF/Plus presumed pregnant rats, DACO: 4.5.14
2803041	2012, Report amendement no. 1 of final report - Flufenacet (FOE5043) - Comparative thyroid sensitivity assay in the rat (gestational exposure phase), DACO: 4.8
2803042	2012, Flufenacet (FOE5043) - Comparative thyroid sensitivity assay in the rat by dietary exposure (gestational and lactational exposure phase), DACO: 4.8
2803043	2012, Flufenacet (FOE5043) - Comparative thyroid sensitivity assay in the rat complementary assay (gavage exposure of pups), DACO: 4.8
2803045	2012, Flufenacet: Comparative thyroid sensitivity requirement, DACO: 4.8
2803047	2011, Flufenacet - Determination by high performance liquid chromatography analysis in ground rodent diet, DACO: 4.8
2803049	2011, Flufenacet - Stability in aqueous 0.5 percent methylcellulose 400, DACO: 4.8
2803051	2015, Flufenacet comparative thyroid sensitivity studies: Response to questions from US EPA, DACO: 4.8
2803053	2003, Christian, M. S.; Trenton, N. A., Evaluation of thyroid function in neonatal and adult rats: The neglected endocrine mode of action, DACO: 4.8
2803056	2015, Response to draft risk assessment for flufenacet: Utilization of comparative developmental thyroid study data for the risk assessment, DACO: 4.8
2808432	2001, Supplemental submission to Bayer report no. 109810 (EPA MRID no. 45232501) - Developmental neurotoxicity study of technical grade flufenacet administered orally via diet to Crl: CDBR VAF/Plus - Presumed pregnant rats, DACO: 4.5.14
2808621	2005, Neuropathology raw data and comments in support of: Hoberman, A.M, (2000) - Developmental neurotoxicity study of technical grade flufenacet administered orally via diet to Crl: CDBR VAF/Plus presumed pregnant rats. Argus Research Laboratories, Inc., Horsham, PA. Study No. 98-C472-SE, Bayer Report No. 109810, September 2, 2000., DACO: 4.5.14
2808622	2005, Brain morphometric raw data in support of: Hoberman, A.M. (2000) - Development neurotoxicity study of technical grade flufenacet administered orally via diet to Crl:CDBRVAF/Plus presumed pregnant rats. Argus Research Laboratory, Inc., Horsham, PA. Study No. 98-C472-SE, Bayer Report No. 109810, September 2, 2000. MRID 45232501., DACO: 4.5.14
2883334	2015, USEPA, Flufenacet: Human health draft risk assessment for registration review, DACO: 12.5.4
2895369	2018, Bayer response: Individual Animal Data for Developmental neurotoxicity study of technical grade Flufenacet administered orally via diet to Crl:CD BR VAF/Plus presumed pregnant rats., DACO: 4.5.14
2907516	2018, Bayer response: Individual Animal Data for Developmental neurotoxicity study of technical grade Flufenacet administered orally via diet to Crl:CD BR VAF/Plus presumed pregnant rats., DACO: 4.5.14
2915485	1992, (Redacted) - Study of the acute oral toxicity to rats, DACO: 4.2.1
2915486	1992, (Redacted) - Study for acute oral toxicity in rats, DACO: 4.2.1
2915487	1994, (Redacted) - Study for acute oral toxicity in rats, DACO: 4.2.1
2915488	1998, FOE 5043 Sulfonsaeure (plant metabolite of FOE 5043) - Study for acute oral toxicity in rats, DACO: 4.2.1
2915489	1993, Acute oral toxicity study with FOE 6457 (Thiadone, an FOE 5043 metabolite) in rats, DACO: 4.2.1
2915490	2013, Sodium Trifluoroacetate - Acute oral toxicity study in rats, DACO: 4.2.1
2915491	1993, Acute oral toxicity study with technical grade FOE 5043 in rats, DACO: 4.2.1
2915493	1993, (Redacted) (intermediate for the manufacture of FOE 5043 technical) - Study of the acute inhalation toxicity in rats in accordance with OECD guideline no. 403, DACO: 4.2.3
2915494	1992, (Redacted) - Study of the acute inhalation toxicity to rats in accordance with OECD guideline

	no. 403, DACO: 4.2.3
2915495	1996, (Redacted) (intermediate product of FOE 5043) - Study for acute inhalation toxicity in rats according to OECD no. 403, DACO: 4.2.3
2915496	1992, (Redacted) - Study for skin and eye irritation/corrosion in rabbits, DACO: 4.2.4,4.2.5
2915497	1992, (Redacted) - Study for skin and eye irritation/corrosion in rabbits, DACO: 4.2.4,4.2.5
2915498	1994, (Redacted) - Study for skin and eye irritation/corrosion in rabbits, DACO: 4.2.4,4.2.5
2915500	1994, (Redacted) - Study of the skin sensitization effect on guinea pigs (Maximization test of Magnusson and Kligman), DACO: 4.2.6
2915501	1994, (Redacted) - Study of the skin sensitization effect on guinea pigs (Maximization test of Magnusson and Kligman), DACO: 4.2.6
2915502	2004, FOE 5043 - Local lymph node assay in mice (LLNA/IMDS), DACO: 4.2.6
2915503	1993, (Redacted) - Study to assess the sensory irritation potential to mice (RD50 determination), DACO: 4.2.9
2915504	2007, Sodium trifluoroacetate (TFA) 90-day toxicity study in the rat by dietary administration, DACO: 4.3.1
2915505	2012, Expert statement (non GLP) - Flufenacet (FOE 5043): Explanation of the chromatographic behaviour of FOE-thiadone in the extract of brain from dogs of the chronic feeding study, DACO: 4.3.2
2915506	2001, Trifluoroacetate - Exploratory 14-day toxicity study in the rat by dietary administration, DACO: 4.3.3
2915507	2005, Sodium trifluoroacetate (TFA) - 28-day toxicity study in the rat by dietary administration, DACO: 4.3.3
2915508	1994, (Redacted) - Study of the subacute inhalation toxicity to rats in according with OECD guideline no. 412, DACO: 4.3.6
2915509	1992, (Redacted) - Range-finding study of the subacute inhalation toxicity to rats (exposure: 5x6h), DACO: 4.3.7
2915510	2008, Flufenacet (FOE 5043) - 1-week inhalation pilot study in Wistar rats (exposure 6h/day, 5 days/week), DACO: 4.3.7
2915511	1993, (Redacted) - Salmonella/microsome test plate incorporation and preincubation method, DACO: 4.5.4
2915512	1993, (Redacted) - Salmonella/microsome test plate incorporation and preincubation method, DACO: 4.5.4
2915513	2009, FOE 5043-Oxalate (Project: FOE 5043 (Flufenacet/AE F133402)) - Salmonella/microsome test - Plate incorporation and preincubation method, DACO: 4.5.4
2915514	2000, FOE 5043-sulfonic-acid - Salmonella/microsome test - Plate incorporation and preincubation method, DACO: 4.5.4
2915515	2000, FOE 5043-Thioglycolate Sulfoxide - Salmonella/microsome test - plate incorporation and preincubation method, DACO: 4.5.4
2915516	2012, Salmonella typhimurium reverse mutation assay with FOE 5043-methylsulfone, DACO: 4.5.4
2915517	2011, Salmonella typhimurium reverse mutation assay with FOE 5043-Thiadone, DACO: 4.5.4
2915518	2012, Salmonella typhimurium reverse mutation assay with FOE 5043-trifluoroethanesulfonic acid Na-salt, DACO: 4.5.4
2915519	2005, Trifluoroacetate (TFA): reverse mutation in five histidine-requiring strains of Salmonella typhimurium, DACO: 4.5.4
2915520	2010, Salmonella typhimurium reverse mutation assay with flufenacet techn., DACO: 4.5.4
2915521	2002, FOE 5043-Oxalate - Gene mutation assay in Chinese hamster V79 cells in vitro (V79/HPRT), DACO: 4.5.5
2915522	2009, FOE 5043-Sulfonic acid Na-salt - Gene mutation assay in Chinese hamster V79 cells in vitro (V79/HPRT), DACO: 4.5.5
2915523	2012, FOE 5043-methylsulfone - Gene mutation assay in Chinese hamster V79 cells in vitro (V79/HPRT), DACO: 4.5.5
2915524	2013, FOE 5043-trifluoroethanesulfonic acid Na-salt - Gene mutation assay in Chinese hamster V79 cells in vitro (V79/HPRT), DACO: 4.5.5
2915525	2005, Trifluoroacetate (TFA) - Mutation at the thymidine kinase (tk) locus of mouse lymphoma L5178Y cells (MLA) using the Microtitre fluctuation technique, DACO: 4.5.5

2915526	2009, FOE 5043-oxalate (Project: Flufenacet (FOE 5043)) - In vitro chromosome aberration test with Chinese hamster V79 cells, DACO: 4.5.6
2915527	2010, FOE 5043-sulfonic acid Na-salt (Project: Flufenacet (FOE 5043)) - In vitro chromosome aberration test with Chinese hamster V79 cells, DACO: 4.5.6
2915528	2012, In vitro chromosome aberration test in Chinese hamster V79 cells with FOE 5043-methylsulfone, DACO: 4.5.6
2915529	2013, In vitro chromosome aberration test in Chinese hamster V79 cells with FOE 5043-trifluoroethanesulfonic acid Na-salt, DACO: 4.5.6
2915530	2005, Trifluoroacetate (TFA) - Induction of chromosome aberrations in cultured human peripheral blood lymphocytes, DACO: 4.5.6
2915531	2010, FOE 5043-sulfonic acid Na-salt - Project: Flufenacet (FOE 5043) - Micronucleus-test on the male mouse, DACO: 4.5.7
2915532	2010, FOE 5043-sulfonic acid Na-salt (Project: Flufenacet (FOE 5043)) - Unscheduled DNA synthesis test with male rat liver cells in vivo, DACO: 4.5.8
2915533	2000, FOE 5043 Sulfonic acid - Plasmakinetics and excretion in urine in a rat study with single oral versus intravenous administration, DACO: 4.5.9
2915534	2010, The metabolism of FOE 5043 in rats - Amendment no. 1 to final report, DACO: 4.5.9
2915535	1995, An acute oral neurotoxicity screening study with technical grade FOE 5043 in Fischer 344 rats, DACO: 4.5.12
2915536	2013, [Thiadiazole-5-14C]flufenacet: Metabolic stability and profiling in liver microsomes from rats and humans for inter-species comparison, DACO: 4.8
2915537	2016, Flufenacet technical: Micronucleus assay in bone marrow cells of the mouse, DACO: 4.8
2915538	2017, [phenyl-UL-14C]Flufenacet, [thiadiazole-5-14C]Flufenacet and [phenyl-UL-14C]BCS-AZ23374: Distribution of radioactivity in the bone marrow of mice by quantitative whole-body autoradiography, DACO: 4.8
2915539	2017, Historical control data on selected hematological and clinical chemistry parameters in Fischer 344 rats - Years: 1986 - 1992, DACO: 4.8
2915540	2017, Historical control data on thyroxine (T4) measurements in sub-chronic and chronic toxicity studies in beagle dogs - Years: 1987 - 1995, DACO: 4.8
2915541	2018, Historical control data on histopathological findings of kidney mineralization and axonal degeneration in brain and spinal cord from combined chronic toxicity / carcinogenicity studies - Years: 1986 - 1994, DACO: 4.8
2915542	2018, Historical control data on eye cataracts in oncogenicity studies in mice - Years: 1980 - 1995, DACO: 4.8
2915543	2018, Historical control data on histopathological brain / nervous system findings in oncogenicity studies in mice - Years: 1980 - 1994, DACO: 4.8
2915544	2017, Historical control data on caudate putamen measurements in F1-generation rats in developmental neurotoxicity studies - Years: 1998 - 1999, DACO: 4.8
2915545	2018, Flufenacet - DNT Study - Response to EFSA and EU member states comments, DACO: 4.8
2915546	2018, Mode of action analysis of the relevance to humans of flufenacet-induced thyroid changes in laboratory animals, using the WHO/IPCS MoA framework, DACO: 4.8
2915547	2017, Flufenacet - Evaluation of potential endocrine disrupting properties, DACO: 4.8

## B. Autres renseignements examinés

### i. Renseignements publiés

Numéro de document de l'ARLA	Référence
3014765	2017, European Food Safety Authority, EFSA Draft Renewal Assessment Report, Flufenacet, Volume 1, DACO: 12.5.4
3014768	2017, European Food Safety Authority, EFSA Draft Renewal Assessment Report, Flufenacet, Volume 3, B.6 (AS), Toxicology and metabolism data, DACO: 12.5.4
3014773	2017, European Food Safety Authority, 2017, EFSA Draft Renewal Assessment Report, Flufenacet,

	Volume 3, B.7 (AS), DACO: 12.5.4
3109779	Solomon K.R., Velders G.J.M., Wilson S.R., Madronich S., Longstreth J., Aucamp P.J., et al. (2016). Sources, fates, toxicity, and risks of trifluoroacetic acid and its salts: Relevance to substances regulated under the Montreal and Kyoto Protocols. Journal of Toxicology and Environmental Health - Part B: Critical Reviews, 19(7), 289-304. DACO: 4.8
3109780	Reasoned opinion on the setting of MRLs for saflufenacil in various crops, considering the risk related to the metabolite trifluoroacetic acid (TFA). (2014). EFSA Journal, 12(2), 3585. DACO 12.5.4

### Renseignements non publiés

Numéro de document de l'ARLA	Référence
2884749	Rury, K., Mercado, M., 2015, Flufenacet: Response to Comments on the Human Health Risk Assessment for Registration Review of Flufenacet, DACO: 12.5.4
2938619	1996, Data Evaluation Report - FOE 5043 Technical 13-week Dog Study 6(a)(2), DACO: 12.5.4
2938623	1996, Data Evaluation Report -FOE 5043 Technical Combined Toxicity/Carcinogenicity Study in Rats 6 (a)(2), DACO: 12.5.4

### Renseignements examinés dans le cadre de l'évaluation des risques par le régime alimentaire

#### A. Études et renseignements présentés par le titulaire

Numéro de document de l'ARLA	Référence
1177806	1994, Metabolism of [fluorophenyl-UL- <sup>14</sup> C] FOE 5043 in corn, DACO: 6.3
1177807	1995, The metabolism of FOE 5043 in soybeans, DACO: 6.3
839716	1998, The metabolism of [fluorophenyl-UL- <sup>14</sup> C] FOE 5043 in corn after postemergent foliar spray application, DACO: 6.3
1672531	1997, The metabolism of [fluorophenyl-UL- <sup>14</sup> C] FOE 5043 in wheat after postemergent foliar spray application, DACO: 6.1,6.3
839718	2000, The metabolism of [fluorophenyl-UL- <sup>14</sup> C] Flufenacet in potatoes, DACO: 6.3
1177828	1995, Metabolism of [fluorophenyl-UL- <sup>14</sup> C] FOE 5043 in laying hens, DACO: 6.2
1177831	1995, Metabolism of [thiadiazole-2- <sup>14</sup> C] FOE 5043 in laying hens, DACO: 6.2
1177805	1995, Metabolism of [phenyl-UL- <sup>14</sup> C] FOE oxalate in laying hens, DACO: 6.2
1177829	1995, Metabolism of [fluorophenyl-UL- <sup>14</sup> C] FOE 5043 in lactating goat, DACO: 6.2
1177830	1995, Metabolism of [thiadiazole-2- <sup>14</sup> C] FOE 5043 in a lactating goat, DACO: 6.2
1177832	1995, Metabolism of [phenyl-UL- <sup>14</sup> C] FOE 5043 oxalate in a lactating goat, DACO: 6.2
1672523	2002, The metabolism of FOE 5043 thiadone N-glycoside in a lactating goat, DACO: 6.1,6.2
1180485	1995, An analytical method for the determination of FOE 5043 residues in plant matrices, DACO: 7.2.1
1180486	1995, An analytical method for the determination of FOE 5043 residues in animal matrices, DACO: 7.2.1
1180489	1995, A registered product interference study for the analytical method for determining FOE 5043 residues in plant matrices, DACO: 7.2.1
1180491	1995, A registered product interference study for the analytical method for determining FOE 5043 residues in animal matrices, DACO: 7.2.1
1180490	1994, Independent laboratory validation of the residue analytical method for FOE 5043 residues in

	plant, DACO: 7.2.1
1180492	1995, Independent laboratory validation of the analytical method for the determination of FOE 5043 in animal matrices, DACO: 7.2.1
1180494	1995, Extraction efficiency of the analytical method for the determination of FOE 5043 residues in plant matrices. DACO: 7.2.1
1180493	1995, Extraction efficiency of the analytical method for the determination of FOE 5043 residues in animal matrices DACO: 7.2.1
1180495	1995, Evaluation of FOE 5043 and metabolites through the FDA multiresidue methods, DACO: 7.2.1
1180496	1995, The storage stability of FOE 5043 and metabolites in corn, soybean, and turnip raw agricultural commodities, DACO: 7.3
1180497	1997, Addendum 1: the storage stability of FOE 5043 and metabolites in corn, soybean, and turnip raw agricultural commodities. 20-month and 28-month data, DACO: 7.3
1672541	1997, The storage stability of FOE 5043 and metabolites in wheat forage, grain, and straw, DACO: 7.3
1180499	1995, FOE 5043 60 DF-Magnitude of the residue in field treated soybeans, DACP: 7.4.1
1180711	1996, FOE 5043 60 DF-Magnitude of the residue in soybeans (Canada), DACO: 7.4.1
1180710	1995, FOE 5043 60 DF-Magnitude of the residue in field treated corn, DACO: 7.4.1
1180712	1996, FOE 5043 60 DF-Magnitude of the residue in corn (Canada), DACO: 7.4.1
839741	1998, FOE 5043 60 DF - Magnitude of the residues in field corn and sweet corn after post emergent foliar spray application, DACO: 7.4.1,7.4.2
839745	AXIOM 68 DF - Magnitude of the Residues in Field Corn and Sweet Corn after Postemergent Foliar Spray Application (Canada); DACO: 7.4.1,7.4.2
1672544	1997, FOE 5043 60 DF - Magnitude of the residue in wheat, DACO: 7.4.1,7.4.6
1180734	1998, FOE 5043 60 DF - Magnitude of the residues in soybeans, DACO: 7.4.2
1180733	1998, FOE 5043 60 DF - Magnitude of the residues in field corn and sweet corn, DACO: 7.4.2
1672544	1997, FOE 5043 60 DF - Magnitude of the residue in wheat, DACO: 7.4.1,7.4.6
1180715	1994, Accumulation of [phenyl- <sup>14</sup> C] FOE 5043 residues in confined rotational crops, DACO: 7.4.3
1180714	1995, Accumulation of [thiadiazole-2- <sup>14</sup> C] FOE 5043 residues in confined rotational crops, DACO: 7.4.3
1180716	1997, FOE 5043 60 DF - Magnitude of the residue in field rotational crops, DACO: 7.4.4
1180735	1997, Analysis of the need for rotational crop tolerances for FOE 5043 in Canada, DACO: 7.4.4
1672549	2002, FOE 5043 60 DF - Magnitude of the Residues in Rotational Crops of Barley and Sorghum (Crop Groups 15 and 16), DACO: 7.4.4
1180718	1995, FOE 5043 60 DF - Magnitude of the residue in corn processed products, DACO: 7.4.5
1180719	1995, FOE 5043 60 DF - Magnitude of the residue in soybean processed products, DACO: 7.4.5
1672552	1997, FOE 5043 60 DF - Magnitude of the residue in wheat processed commodities and aspirated grain fractions, DACO: 7.4.5,7.4.6
1180722	1995, FOE oxalate- A 29-day dairy cattle feeding study, DACO: 7.5
1672554	1999, FOE 5043 60 DF - Magnitude of the residues in grasses grown for seed, DACO: 7.4.6

## Renseignements examinés dans le cadre de l'évaluation des risques en milieu professionnel et résidentiel

### A. Études et renseignements présentés par le titulaire

Aucun.

### B. Études et renseignements présentés par des groupes de travail

Numéro de document de l'ARLA	Référence
2115788	Agricultural Reentry Task Force (ARTF). 2008. Data Submitted by the ARTF to Support Revision of Agricultural Transfer Coefficients. Submission# 2006-0257.
1913109	AHETF, 2009. Agricultural Handler Exposure Scenario Monograph: Open Cab Groundboom Application of Liquid Sprays. Report Number AHE1004. December 23, 2009.
2572744	AHETF, 2015. Agricultural Handler Exposure Scenario Monograph: Open Pour Mixing and Loading Dry Flowable Formulations. Report Number AHE1001-1. March 31, 2015.

### C. Autres renseignements examinés

#### i. Renseignements publiés

Numéro de document de l'ARLA	Référence
	EFSA, 2017. Draft Renewal Assessment Report prepared according to the Commission Regulation (EU) N° 1107/2009, Volume 3 – B.6, revised May 2017.
	European Commission, 2001. Opinion of the Scientific Committee on Plants on Specific Questions from the Commission Concerning the Evaluation of Flufenacet [FOE 5043] in the Context of Council Directive 91/414/EEC. 27 September 2001.

#### i. Renseignements non publiés

Numéro de document de l'ARLA	Référence
	Blanck, M. 2009. Herold SC600: [Phenyl-UL-14C]-flufenacet: Comparative in vitro dermal absorption study using human and rat skin.M-358525-01-1. Unpublished. As cited in EFSA, 2017.

## Renseignements examinés dans le cadre de l'évaluation des risques pour l'environnement

### A. Études et renseignements présentés par le titulaire (non publiés)

Numéro de document de l'ARLA	Référence
839669	Terrestrial field dissipation of FOE 5043 on bare silt loam in Branchton, Ontario, 1994. 192 pgs. Submitted 12 May 1997, Subm. No. 1997-0819, Axiom DF Herbicide, Reg. No. 26233. 8.3.2.1
839670	Terrestrial field dissipation of FOE 5043 in Wisconsin soil, 1993. 173 pgs. Submitted 12 May 1997, Subm. No. 1997-0819, Axiom DF Herbicide, Reg. No. 26233. 8.3.2.2
839759	Terrestrial field dissipation of FOE 5043 on bare fine sandy loam in Simcoe, Ontario, 1994. 197 pgs. Submitted 12 May 1997, Subm. No. 1997-0819, Axiom DF Herbicide, Reg. No. 26233.

	8.3.2.1
1177811	FOE 5043: Fate of FOE 5043 in the environment (updated summary, 1997) Table of Contents, Summary, P.Y. Yen, A.M. Kasper, N.C. Pangilinan, Completed April 14, 1997 (107720) [FLUTHIAMIDE (Proposed) Previously Thiafluamide; Subn.#97-0818; Submitted May 12, 1997; Volume 1 of 4 and Summary Binder], 8.1
1177821	Stability Of Foe 5043 In Sterile Aqueous Buffer Solution, Report, Z. Zeng, S. Wood, Completed March 12, 1992 (102623; F3072401; 43441134) [Fluthiamide (Proposed) Previously Thiafluamide; Subn #97-0818; Submitted May 12, 1997; Volume 1 Of 4] 8.2.3.2
1177822	Photolysis Of [Phenyl-U-14c] Foe 5043 On Sandy Loam, Report, A.M. Kasper, B.A. Shadrick, Completed June 22, 1995 (106247; F3082101; F3082102; 43850057) [Fluthiamide (Proposed) Previously Thiafluamide; Subn # 97-0818; Submitted May 12, 1997; Volume 1 Of 4] 8.2.3.3.1
1177823	Aqueous Photolysis Of [Phenyl-U-14c] Foe 5043, Report, A.M. Kasper, B.A. Shadrick, Completed May 30, 1995 (106246; F3082401; 43850056) [Fluthiamide (Proposed) Previously Thiafluamide; Subn #97-0818; Submitted May 12, 1997; Volume 1 Of 4] 8.2.3.3.2
1177825	Foe 5043: Aerobic Soil Metabolism Of [Phenyl-U-14c] Foe 5043, Report, N.C. Pangilinan, D.M. Smith, Completed May 12, 1994 (106408; F3042102; 43441141) [Fluthiamide (Proposed) Previously Thiafluamide; Subn #97-0818; Submitted May 12, 1997; Volume 1 Of 4] End Of Roll 1760 Cont'd On Roll 1761. 8.2.3.4.2
1177833	Cont'd From Roll 1760 - Foe 5043: Aerobic Soil Metabolism Of [Thiadiazole-2-14c] Foe 5043, Report & Table Of Contents, N.C. Pangilinan, D.M. Smith, Completed June 30, 1994 (106420; F3042103; 43441135) [Fluthiamide (Proposed) Previously Thiafluamide; Subn # 97-0818; Submitted May 12, 1997; Volume 2 Of 4], 8.2.3.4.2
1177835	Foe 5043-Determination Of The Adsorption And Desorption Properties Of Canadian Soils, Report, K.P. Christensen, P.Y. Yen, Completed September 12, 1994 (106578; F3182103; 13507.0294.6107.710; 94-5-5256) [Fluthiamide (Proposed) Previously Thiafluamide; Subn.# 97-0818; Submitted May 12, 1997; Volume 3 Of 4], 8.2.4.2
1177836	Foe 5043-Soil Adsorption/Desorption Of Foe 5043 Degradates: Foe Sulfonic Acid, Foe Methyl Sulfoxide, Foe Oxalate, Foe Alcohol& Thiadone, Report, M.R. Blumhorst Et Al, Sept 26/94 (106598; F3182102; 122s19; 43441140) [Fluthiamide (Proposed) Previously Thiafluamide; Subn.# 97-0818; Submitted May 12, 1997; Volume 3 Of 4] 8.2.4.2
1177837	Foe 5043-Soil Adsorption/Desorption Of Foe 5043 Degradates: Foe Methyl Sulfoxide, Foe Sulfonic Acid, Foe Oxalate, Foe Alcohol& Thiadone, Report, M.R. Blumhorst Et Al, Dec 1/95 (106967; F3182102; 122s19) [Fluthiamide (Proposed) Previously Thiafluamide; Subn.# 97-0818; Submitted May 12, 1997; Volume 3 Of 4], 8.2.4.2
1177838	Foe 5043-Soil Adsorption/Desorption Of Foe 5043 Degradates: Foe Methyl Sulfoxide, Foe Sulfonic Acid, Foe Oxalate, Foe Alcohol& Thiadone, Addendum Report, M.R. Blumhorst Et Al, Dec 1/96 (106967-1; F3182102; 122s19; 107659-1) [Fluthiamide (Proposed) Previously Thiafluamide; Subn.# 97-0818; Submitted May 12/97; Volume 3 of 4], 8.2.4.
1177840	Foe 5043 - Leaching Of Aged Foe 5043 Residues Through Soil Columns, Report, I. Kelley, S. Wood, Completed February 18, 1994 (105014; F3092101; 43441136) [Fluthiamide (Proposed) Previously Thiafluamide; Subn.# 97-0818; Submitted May 12, 1997; Volume 3 Of 4], 8.2.4.3.2
1177844	Foe 5043: Degradation Of [Phenyl-U-14c] Foe 5043 In Three Soil Types, Report, I. Kelley, S. Wood, M. Mckinney, Completed August 31, 1995 (106664; F3042104; 43850058) [Fluthiamide (Proposed) Previously Thiafluamide; Subn # 97-0818; Submitted May 12, 1997; Volume 2 Of 4] 8.2.3.4.2
1177845	Foe 5043: Outdoor Soil Metabolism Of [Phenyl-U-14c] Thiafluamide (Foe 5043) On California Soils, Supplemental, B.A. Shadrick, A.M. Kasper, Completed July 7, 1995 (106210; 92183; 43850066) [Fluthiamide (Proposed) Previously Thiafluamide; Subn.# 97-0818; Submitted May 12, 1997; Volume 4 Of 4] 8.6
1177849	Foe 5043: [Phenyl-U-14c] Foe 5043-Determination Of Aerobic Soil Biotransformation At 5c, Report, M.J. Shocken Et Al, Completed December 27, 1995 (106962; F3042105; 13507.0193.6101.760; 95-5-5885) [Fluthiamide (Proposed) Previously Thiafluamide; Subn.# 97-0818; Submitted May 12, 1997; Volume 4 Of 4] 8.6
1177854	Foe 5043: Toxicity Of Foe 5043 T (Tech.) To Earthworms, Report, F. Heimbach, Completed January 5, 1995 (107310; E3100870-9) [Fluthiamide (Proposed) Previously Thiafluamide; Subn.#

	97-0818; Submitted May 12, 1997; Volume 1 Of 5] 9.2.3.1
1177855	Foe 5043: Anaerobic Soil Metabolism Of [Phenyl-U-14c] Foe 5043, Report, N.C. Pangilinan, D.M. Smith, Completed June 20, 1995 (106645; F3042106; 43850059) [Fluthiamide (Proposed) Previously Thiafluamide; Subn # 97-0818; Submitted May 12, 1997; Volume 2 Of 4] 8.2.3.4.4
1177856	Foe 5043/Honey Bees Acute Toxicity, Report, D.F. Mayer, November 21, 1994 (106765; F3772901; 43465001) [Fluthiamide (Proposed) Previously Thiafluamide; Subn.# 97-0818; Submitted May 12, 1997; Volume 1 Of 5] 9.2.4.1
1177857	Foe 5043/Honey Bees Acute Toxicity, Report, D.F. Mayer, September 6, 1996 (107517; F3712901; 44112201; 96-001) [Fluthiamide (Proposed) Previously Thiafluamide; Subn.# 97-0818; Submitted May 12, 1997; Volume 1 Of 5] 9.2.4.1
1177860	Foe 5043: Acute Toxicity Of Foe 5043 Technical To Waterflea Under Static Conditions, Report, L.M. Bowers, Completed June 24, 1994 (106597; F3820701; 43441118) [Fluthiamide (Proposed) Previously Thiafluamide; Subn.# 97-0818; Submitted May 12, 1997; Volume 1 Of 5] 9.3.2
1177861	Foe 5043: Chronic Toxicity Of Foe 5043 Technical To Waterflea Under Static Renewal Conditions, Report, G.G. Gagliano, L.M. Bowers, Completed July 6, 1994 (106762; F3840701; 43441126) [Fluthiamide (Proposed) Previously Thiafluamide; Subn.# 97-0818; Submitted May 12, 1997; Volume 1 Of 5] 9.3.3
1177862	Foe 5043: Acute Toxicity Of Foe 5043 (Technical) To Hyalella Azteca Under Static Conditions, Report, L.M. Bowers, Completed March 8, 1995 (106908; F3823201) [Fluthiamide (Proposed) Previously Thiafluamide; Subn.# 97-0818; Submitted May 12, 1997; Volume 1 Of 5] 9.3.4
1177863	Foe 5043: Summaries For Non-Target Marine Invertebrates [Fluthiamide (Proposed) Previously Thiafluamide; Subn.# 97-0818; Submitted May 12, 1997; Volume 1 Of 5] 9.4.1
1177864	Acute Toxicity Of Foe 5043 (Technical) To The Mysid, Report, J. Wheat, Completed September 28, 1993 (105180; J9208007b; 43441121) [Fluthiamide (Proposed) Previously Thiafluamide; Subn.# 97-0818; Submitted May 12, 1997; Volume 1 Of 5] 9.4.2
1177866	[Phenyl-U-14c] Foe 5043-Determination Of Aerobic Aquatic Biotransformation At 25c, Report, M.J. Schocken, P.Y. Yen, S.L. Widmer, Completed December 27, 1995 (106961; 95-4-5785; F3042404; 13507.0194.6106.750) [Fluthiamide (Proposed) Previously Thiafluamide; Subn.# 97-0818; Submitted May 12, 1997; Volume 2 Of 4], 8.2.3.5.2
1177867	Foe 5043: Acute Effect Of Foe 5043 (Technical) On New Shell Growth Of The Eastern Oyster, Report, J. Wheat, J. Evans Completed September 28, 1993 (105181; J9201017b; 43441123) [Fluthiamide (Proposed) Previously Thiafluamide; Subn.# 97-0818; Submitted May 12, 1997; Volume 1 Of 5] 9.4.4
1177874	Foe 5043: Acute Toxicity Of Foe 5043 Technical To The Rainbow Trout Under Flow-Through Conditions, Report, G.G. Gagliano, L.M. Bowers, Completed April 29, 1994 (106572; F3812201; 43441117) [Fluthiamide (Proposed) Previously Thiafluamide; Subn.# 97-0818; Submitted May 12, 1997; Volume 2 Of 5] 9.5.2.1
1177875	Foe 5043: Acute Toxicity Of Foe 5043 Technical To The Rainbow Trout Under Static-Renewal Conditions, Report, L.M. Bowers, J.T. Frank, Completed January 18, 1995 (106673; F3812202; 43850007) [Fluthiamide (Proposed) Previously Thiafluamide; Subn.# 97-0818; Submitted May 12, 1997; Volume 2 Of 5] 9.5.2.1
1177879	Foe 5043: Acute Toxicity Of Foe 5043 Technical To The Bluegill Under Static-Renewal Conditions, Report, L.M. Bowers, Completed January 20, 1995 (106674; F3810302; 43595501) [Fluthiamide (Proposed) Previously Thiafluamide; Subn.# 97-0818; Submitted May 12, 1997; Volume 2 Of 5] 9.5.2.2
1177880	Foe 5043: Acute Toxicity Of Foe 5043 To The Sheepshead Minnow Under Static-Renewal Conditions, Report, G.G. Gagliano, L.M. Bowers, Completed March 10, 1994 (106421; F3832801; 43441122) [Fluthiamide (Proposed) Previously Thiafluamide; Subn.# 97-0818; Submitted May 12, 1997; Volume 2 Of 5] 9.5.2.4
1177882	Foe 5043: Early Life Stage Toxicity Of Foe 5043 Technical To The Rainbow Trout Under Flow-Through Conditions, Report, G.G. Gagliano, Completed July 15, 1994 (106761; F3842201) [Fluthiamide (Proposed) Previously Thiafluamide; Subn.# 97-0818; Submitted May 12, 1997; Volume 2 Of 5] 9.5.3.1
1177883	Foe 5043: Early Life Stage Toxicity Of Foe 5043 Technical To The Rainbow Trout Under Flow-Through Conditions, Report, G.G. Gagliano, Completed August 17, 1995 (106978;

	F3842202;43795301) [Fluthiamide (Proposed) Previously Thiafluamide; Subn.# 97-0818; Submitted May 12, 1997; Volume 2 Of 5] 9.5.3.1
1177885	Foe 5043: Uptake, Depuration And Bioconcentration Of 14c-Foe 5043 Technical By Bluegill Under Flow-Through Conditions, Report, G.G. Gagliano, Completed July 8, 1994 (106760; F3030301; 43441127) [Fluthiamide (Proposed) Previously Thiafluamide; Subn.# 97-0818; Submitted May 12, 1997; Volume 2 Of 5] 9.5.6
1177887	Technical Foe 5043: An Acute Oral Ld50 With Bobwhite Quail, Report, T.R. Stafford, May 12, 1992 (102642; F3711701; 43441113) [Fluthiamide (Proposed) Previously Thiafluamide; Subn.# 97-0818; Submitted May 12, 1997; Volume 3 Of 5] 9.6.2.1
1177888	Foe 5043 Technical: An Acute Oral Ld50 With Mallards, Report, K.J. Downs, G.A. Hancock, March 11, 1997 (107700; F3710801) [Fluthiamide (Proposed) Previously Thiafluamide; Subn.# 97-0818; Submitted May 12, 1997; Volume 3 Of 5] 9.6.2.2
1177890	Anaerobic Aquatic Metabolism Of [Phenyl-U-14c] Foe 5043, Report, N.C. Pangilinan, D.M. Smith, Completed November 22, 1994 (F3042402; 106439; 43850060) [Fluthiamide (Proposed) Previously Thiafluamide; Subn.# 97-0818; Submitted May 12, 1997; Volume 2 Of 4] 8.2.3.5.6
1177891	Foe 5043 Technical: A Subacute Dietary Lc50 With Northern Bobwhite, Report, P.A. Toll, June 6, 1994 (106583; F3721701; 43441114) [Fluthiamide (Proposed) Previously Thiafluamide; Subn.# 97-0818; Submitted May 12, 1997; Volume 3 Of 5] 9.6.2.4
1177892	Foe 5043 Technical: A Subacute Dietary Lc50 With Mallard Duck, Report, T.R. Stafford, March 30, 1993 (103814; F3720801; 43441115) [Fluthiamide (Proposed) Previously Thiafluamide; Subn.# 97-0818; Submitted May 12, 1997; Volume 3 Of 5] 9.6.2.5
1177893	Effects Of A Subchronic Dietary Exposure Of Foe 5043 Tech. On Bobwhite Quail Including Effects On Reproduction And Health, Report, R. Schmuck, July 12, 1994 (106764; F3741701; 43441119) [Fluthiamide (Proposed) Previously Thiafluamide; Subn.# 97-0818; Submitted May 12, 1997; Volume 3 Of 5] 9.6.3.1
1177894	Anaerobic Aquatic Metabolism Of [Thiadiazole-2-14c] Foe 5043, Report, N.C. Pangilinan, D.M. Smith, Completed February 24, 1995 (F3042403; 106440; 43850061) [Fluthiamide (Proposed) Previously Thiafluamide; Subn.# 97-0818; Submitted May 12, 1997; Volume 2 Of 4] 8.2.3.5.6
1177896	Foe 5043: Adsorption/Desorption Of Foe 5043 To Soil, Report, I. Kelley, S. Wood, Completed September 30, 1992 (103903; F3182101; 43441137) [Fluthiamide (Proposed) Previously Thiafluamide; Subn.# 97-0818; Submitted May 12, 1997; Volume 3 Of 4] 8.2.4.2
1177898	Effect Of Technical Foe 5043 On Mallard Reproduction, Report, G.A. Hancock, M.L. Reynolds, July 8, 1994 (106594; F3740801; 43441120) [Fluthiamide (Proposed) Previously Thiafluamide; Subn.# 97-0818; Submitted May 12, 1997; Volume 3 Of 5] 9.6.3.2
1177900	Foe 5043: Acute Toxicity Of 14c-Foe 5043 To The Freshwater Diatom (Navicula Pelliculosa), Report, L.M. Bowers, M.G. Dobbs, Completed October 18, 1995 (107113; F3883401) [Fluthiamide (Proposed) Previously Thiafluamide; Subn.# 97-0818; Submitted May 12, 1997; Volume 4 Of 5] 9.8.2
1177901	Foe 5043: Toxicity Of 14c-Foe 5043 To The Green Alga, Report, L.M. Bowers, Completed October 19, 1995 (107114; F3883501) [Fluthiamide (Proposed) Previously Thiafluamide; Subn.# 97-0818; Submitted May 12, 1997; Volume 4 Of 5] 9.8.2
1177905	Tier 2 Seed Germination, Seedling Emergence & Vegetative Vigor Nontarget Phytotoxicity Study Using Foe 5043, Report & Table Of Contents, C.L. Johns, Completed November 21, 1994 (106780; F3201601; 43465002) [Fluthiamide (Proposed) Previously Thiafluamide; Subn.# 97-0818; Submitted May 12, 1997; Volume 5 Of 5] 9.8.4
1177906	Acute Toxicity Of Foe 5043 (Technical) To Lemna Gibba G3, Report, J.S. Hughes, M.M. Alexander, Completed December 17, 1993 (105198; B059-022-2; 43441132) [Fluthiamide (Proposed) Previously Thiafluamide; Subn.# 97-0818; Submitted May 12, 1997; Volume 5 Of 5] 9.8.5
1177948	Foe 5043: Acute Toxicity Of Foe 5043 (Technical) To Anabaena Flos-Aquae, Report, J.S. Hughes, M.M. Alexander, Completed December 17, 1993 (105199; B059-022-1; 43441131) [Fluthiamide (Proposed) Previously Thiafluamide; Subn.# 97-0818; Submitted May 12, 1997; Volume 4 Of 5] 9.8.2
1180728	Terrestrial field dissipation of FOE 5043 on bare fine sandy loam in Simcoe, Ontario, 1994. 8.3.2.1
1180729	Terrestrial field dissipation of FOE 5043 on bare silt loam in Branchton, Ontario, 1994 8.3.2.1

1180788	Terrestrial field dissipation of FOE 5043 in North Carolina soil, 1993 8.6
2558376	Early life-stage toxicity of flufenacet technical to the Sheepshead minnow ( <i>Cyprinodon variegatus</i> ) under flow-through conditions. 9.5.3.1
2579093	Amendment no. 2 to [Thiadiazole-5-14C] FOE 5043: Anaerobic degradation/metabolism in two European soils. 8.2.3.4.2, 8.2.3.4.4
2802973	Hydrolysis study of thiadone (a metabolite of FOE 5043) 8.2.3.2
2802975	Soil photolysis of thiadone on loamy sand (a metabolite of FOE 5043) 8.2.3.3.1
2802976	Rate of aerobic soil degradation for thiadone (a metabolite of FOE 5043) - Amended report 8.2.3.4.2
2802980	Results of the screening test on the honey bee <i>Apis mellifera</i> L. Test substance: FOE 5043 (technical) 9.2.4.1
2802981	Assessment of side effects of FOE 5043 (tech.) To the honey bee, <i>Apis mellifera</i> L. In the laboratory following the EPPO guideline No. 170 9.2.4.1
2802983	Flufenacet (technical): Acute contact toxicity to the bumble bee <i>Bombus terrestris</i> L. (Hymenoptera, Apidae) under laboratory conditions 9.2.4.1
2802985	Effects of flufenacet tech. (acute contact and oral) on honey bees ( <i>Apis mellifera</i> L.) In the laboratory 9.2.4.1, 9.2.4.2
2802986	Flufenacet SC 508.8: A honeybee brood feeding study to evaluate the effects on brood development of the honeybee, <i>Apis mellifera</i> L. (Hymenoptera: Apidae) 9.2.4.3
2802987	Flufenacet (technical) - Assessment of chronic effects to the honeybee, <i>Apis mellifera</i> L., in a 10 days continuous laboratory feeding limit test 9.2.4.4
2802989	Acute toxicity of thiadone (a metabolite of FOE 5043) to the waterflea <i>Daphnia magna</i> under static conditions 9.3.2
2802990	Flufenacet: A 96-hour static acute toxicity test with the saltwater mysid ( <i>Americamysis bahia</i> ) 9.4.2
2802991	Thiadone metabolite of FOE 5043: A 96-hour flow-through acute toxicity test with the saltwater mysid ( <i>Mysidopsis bahia</i> ) 9.4.2
2802992	Flufenacet: A flow-through life-cycle toxicity test with the saltwater mysid ( <i>Americamysis bahia</i> ) 9.4.5
2802993	Acute toxicity of Thiadone to the rainbow trout ( <i>Oncorhynchus mykiss</i> ) under static conditions 9.5.2.1
2802994	Acute toxicity of Thiadone, a metabolite of FOE 5043, to the bluegill ( <i>Lepomis macrochirus</i> ) 9.5.2.2
2802995	Early life stage toxicity of flufenacet technical to the sheepshead minnow ( <i>Cyprinodon variegatus</i> ) under flow-through conditions 9.5.2.4
2802996	Acute toxicity of thiadone to the sheepshead minnow ( <i>Cyprinodon variegatus</i> ) under static conditions 9.5.2.4
2802997	Fathead minnow ( <i>Pimephales promelas</i> ) fish life cycle test with flufenacet (FOE 5043 technical) 9.5.3.2
2802998	Toxicity of flufenacet technical during an acute oral LD50 with the canary ( <i>Serinus canaria</i> ) 9.6.2.3
2803000	<i>Chlorella vulgaris</i> growth inhibition test with flufenacet (tech.) 9.8.2
2803001	<i>Synechococcus leopoliensis</i> growth inhibition test with flufenacet (tech.) 9.8.2
2803002	<i>Desmodesmus subspicatus</i> growth inhibition test with flufenacet (tech.) 9.8.2
2803004	<i>Pseudokirchneriella subcapitata</i> flow-through growth inhibition and recovery test with flufenacet / AE F133402 9.8.2
2803005	<i>Chlamydomonas terricola</i> growth inhibition test with flufenacet (tech.) 9.8.2
2803006	Toxicity of 14C-Thiadone, a metabolite of FOE 5043, to the green alga <i>Selenastrum capricornutum</i> 9.8.2
2803011	Flufenacet SC 500: vegetative vigour test on non-target terrestrial plants 9.8.4
2803012	Flufenacet SC 500: seedling emergence and seedling growth test on terrestrial non-target plants 9.8.4
2803015	<i>Lemna gibba</i> G3 - Growth inhibition test with flufenacet technical under peak exposure conditions 9.8.5

2803019	Lemna gibba G3 - Growth inhibition test with flufenacet (technical substance) under static conditions 9.8.5
2808434	Aerobic aquatic soil metabolism of [14C]Thiadone, a metabolite of FOE5043 8.2.3.5.4
2808435	Anaerobic aquatic metabolism of [14C]Thiadone, a metabolite of FOE 5043, amended report 8.2.3.5.6
2930824	Amendment No 1 - [Thiadiazole-5-14C]flufenacet: Aerobic degradation / metabolism in one European soil 8.2.3.4.2
2930825	Amendment no 1 to: [Thiadiazole-5-14C]flufenacet: Aerobic degradation / metabolism in three European soils 8.2.3.4.2
2930826	Amendment no 1 to final report- Flufenacet: Aerobic degradation and time-dependent sorption in 6 soils 8.2.3.4.2
2930829	Evaluation of study: [Phenyl-U-14C] FOE 5043 - Determination of aerobic aquatic biotransformation at 25 degree C - statement 8.2.3.5.2
2930830	Kinetic evaluation for calculating refined half-life times of [Phenyl-UL14C] flufenacet in natural pond-water according to FOCUS kinetics using the kingui 2 tool 8.2.3.5.2
2930831	Degradability and fate of [Phenyl-UL-14C] FOE 5043 in two sediment/water systems 8.2.3.5.6
2930832	Flufenacet: Adsorption / desorption on six soils 8.2.4.2
2930833	[phenyl-UL-14C] flufenacet: Adsorption/desorption on one soil 8.2.4.2
2930834	[Thiadiazole-5-14C]FOE 5043 (Flufenacet): Adsorption/desorption on five soils 8.2.4.2
2930838	Lysimeter study on the translocation of FOE 5043 into the subsoil after use as pre-emergence herbicide in a maize/winter wheat crop rotation 8.6
2930841	Lysimeter study on the translocation of FOE 5043 into the subsoil after 2-year use as pre-emergence herbicide in corn 8.6
2930843	Determination of the volatilisation behavior of FOE 5043 (60 WG) in a field trial 8.6
2930844	Calculation of the chemical lifetime of thiaflumide (FOE 5043) in the troposphere 8.6
2930845	[Thiadiazole-2-14C]FOE5043-thiadone (BCS-AA41715): Hydrolytic degradation 8.2.3.2
2930846	Kinetic evaluation of the degradation of [phenyl-UL-14C]flufenacet and its degradation products under aerobic soil conditions in laboratory according to FOCUS kinetics using the kingui 2 tool 8.2.3.4.2
2930847	Kinetic evaluation of the degradation of [thiadiazole-5-14C]flufenacet and its degradation products under aerobic soil conditions in laboratory according to FOCUS kinetics using the kingui 2 tool 8.2.3.4.2
2930848	Kinetic evaluation of the degradation of [thiadiazole-2-14C]flufenacet and its degradation product under aerobic soil conditions in laboratory according to FOCUS kinetics using the kingui 2 tool 8.2.3.4.2
2930850	Degradation of [phenyl-UL-14C]FOE 5043-sulfonic acid in three soils 8.2.3.4.2
2930852	[1-14C]trifluoroacetate: Aerobic degradation in four European soils 8.2.3.4.2
2930853	[1-14C]Trifluoroacetate: Concentration dependent mineralization under aerobic conditions 8.2.3.4.2
2930854	FOE methylsulfone: Aerobic degradation in four European soils 8.2.3.4.2
2930855	FOE methylsulfone: Degradation in four aerobic soils 8.2.3.4.2
2930856	Amendment no 1 - FOE sulfonic acid: Aerobic degradation in four European soils 8.2.3.4.2
2930857	Amendment no 1 to FOE sulfonic acid: Degradation in four aerobic soils 8.2.3.4.2
2930858	Trigger evaluation for the degradation of flufenacet - Degradation product FOE oxalate under aerobic soil conditions in laboratory according to FOCUS kinetics using the kingui 2 tool 8.2.3.4.2
2930859	Trigger evaluation for the degradation of flufenacet - Degradation product FOE 5043-trifluoroethanesulfonic acid under aerobic soil conditions in laboratory according to FOCUS kinetics using the kingui 2 tool 8.2.3.4.2
2930860	Kinetic evaluation of the degradation of flufenacet degradation product FOE sulfonic acid under aerobic soil conditions in laboratory according to FOCUS kinetics using the kingui 2 tool 8.2.3.4.2
2930861	Kinetic evaluation of the degradation of flufenacet degradation product FOE methylsulfone under

	aerobic soil conditions in laboratory according to FOCUS kinetics using the kingui 2 tool 8.2.3.4.2
2930862	Kinetic evaluation of the degradation of flufenacet degradation product FOE-thiadone under aerobic soil conditions in laboratory according to FOCUS kinetics using the kingui 2 tool 8.2.3.4.2
2930865	Kinetic evaluation of the degradation of flufenacet and its degradation products under anaerobic soil conditions in laboratory according to FOCUS kinetics using the kingui 2 tool 8.2.3.4.4
2930866	[Thiadiazole-2-14C]BCS-AA41715 (FOE 5043-thiadone) - Phototransformation in natural water 8.2.3.3.2
2930867	Degradability and fate of [Thiadiazole-2-14C]FOE 5043 in two water/sediment systems 8.2.3.5.6
2930868	Kinetic Evaluation of Degradation and Dissipation Behaviour of Flufenacet and its degradation products in water / sediment systems according to FOCUS kinetics using the kingui 2 tool 8.2.3.5.6
2930869	Soil adsorption/desorption of FOE 5043 degradates: FOE Sulfonic Acid, FOE Methyl Sulfoxide, FOE Oxalate, FOE Alcohol, and Thiadone 8.2.4.2
2930870	Time-dependent sorption of FOE5043-sulfonic acid in soil 8.2.4.2
2930871	[1-14C] BCS-AZ56567: Adsorption/desorption in five different soils 8.2.4.2
2930872	[Phenyl-UL-14C] BCS-CO62475: Adsorption/desorption in five different soils 8.2.4.2
2930873	Determination of the adsorption/desorption behaviour of FOE 5043-trifluoroethanesulfonic acid in five soils 8.2.4.2
2930874	[1-14C]trifluoroacetate: Soil column leaching 8.2.4.3.2
2930879	Flufenacet SC 500: Effects on survival, growth and reproduction on the earthworm <i>Eisenia fetida</i> tested in artificial soil with 5 % peat 9.2.
2930880	Flufenacet SC 500: effect on the earthworm fauna of a grassland area 9.2.
2930887	Effects of FOE 5043 & DE 511 WG 62.5 on the life cycle of the predaceous mite ( <i>Typhlodromus pyri</i> ) under laboratory conditions 9.2.5
2930888	A laboratory evaluation of the side-effects of the herbicide FOE 5043 WG 60 on the parasitic wasp <i>Aphidius rhopalosiphi</i> 9.2.6
2930898	<i>Pseudokirchneriella subcapitata</i> growth inhibition test with flufenacet (tech.) 9.8.2
2930900	Higher-tier assessment based on refined exposure testing of flufenacet combined with exposure pattern analysis for <i>Lemna gibba</i> (Faber & Bruns, 2013; M-452567-01-1) 9.8.5
2930901	Flufenacet rationale for the replacement of the old 14-day <i>Lemna</i> growth inhibition study (Hughes & Alexander 1993; M-002418-02-1) with the new 7-day <i>Lemna</i> study (Bruns 2013; M-451198-01-1) 9.8.5
2930905	FOE 5043-Sulfonic acid Na-salt: A 14-day acute toxicity test with the earthworm ( <i>Eisenia fetida</i> ) 9.2.3.1
2930907	Flufenacet (FOE 5043)-sulfonic acid Na-salt: Effects on survival, growth and reproduction on the earthworm <i>Eisenia fetida</i> tested in artificial soil with 5% peat 9.2.3
2930908	Flufenacet (FOE 5043) Methylsulfone: Effects on survival, growth and reproduction on the earthworm <i>Eisenia fetida</i> tested in artificial soil with 5 % peat 9.2.3
2930909	FOE 5043-oxalate: Effects on survival, growth and reproduction on the earthworm <i>Eisenia fetida</i> tested in artificial soil with 10 % peat 9.2.3
2930910	Flufenacet-thiadone (AE 1258593, BCS-AA 41715): Effects on survival, growth and reproduction on the earthworm <i>Eisenia fetida</i> tested in artificial soil 9.2.3
2930911	Effects of AE C502988 00 1B99 0001 on reproduction and growth of earthworms <i>Eisenia fetida</i> in artificial soil 9.2.3
2930912	Flufenacet-trifluoroethanesulfonic acid Na-salt (BCS-CU62474): Effects on survival, growth and reproduction on the earthworm <i>Eisenia fetida</i> tested in artificial 9.2.3
2930914	Acute toxicity of FOE 5043-sulfonic acid to water fleas ( <i>Daphnia magna</i> ) 9.3.2
2930915	The acute toxicity of sodium trifluoroacetate to <i>Daphnia magna</i> 9.3.2
2930916	Thiadone metabolite of FOE 5043: A 96-hour shell deposition test with the eastern oyster ( <i>Crassostrea virginica</i> ) 9.4.4
2930917	The acute toxicity of sodium trifluoroacetate to the zebra fish <i>Brachydanio rerio</i> 9.5.2.3
2930924	The toxicity of sodium trifluoroacetate to the alga <i>Selenastrum capricornutum</i> at low concentrations 9.8.2

2930925	The toxicity of sodium trifluoroacetate to the alga <i>Selenastrum capricornutum</i> 9.8.2
2930928	<i>Lemna gibba</i> G3 Growth inhibition test with flufenacet-oxalate under static conditions 9.8.5
2930929	<i>Lemna gibba</i> G3 - Growth inhibition test with flufenacet-methylsulfone (BCS-CO62475) under static conditions 9.8.5
2930930	<i>Lemna gibba</i> G3 - Growth inhibition test with flufenacet-thiadone under static conditions 9.8.5
2930931	<i>Lemna gibba</i> G3 - Growth inhibition test with BCS-CU62474 (potassium salt of trifluoroethanesulfonic acid, metabolite of flufenacet) under static conditions 9.8.5
2930933	Acute toxicity of flufenacet technical to the African clawed frog ( <i>Xenopus laevis</i> ) under static conditions 9.9

## B. Autres renseignements examinés

### Renseignements publiés

Numéro de document de l'ARLA	Référence
2459616	Atkinson, R. 1988. Estimation of gas-phase hydroxyl radical rate constants for organic chemicals. <i>Environmental toxicology and chemistry</i> , Vol. 7, pp. 435-442.
1918520	Cohen, S.Z., S.M. Creeger, R.F. Carsel and C.G. Enfield, 1984. Potential for pesticide contamination of groundwater resulting from agricultural uses. Pages 297-325. In R.F. Krugger and J.N. Seiber, eds., <i>Treatment and Disposal of Pesticide Wastes</i> . ACS Symposium Series No. 259. American Chemical Society, Washington, DC, pp. 297-325.
3014765	European Commission. Draft renewal assessment report prepared according to the Commission Regulation (EU) No 1107/2009. Flufenacet. Vol. 1. May 2017.
3014765	European Commission. Draft renewal assessment report prepared according to the Commission Regulation (EU) No 1107/2009. Flufenacet. Vol. 3 - Annex B.8 (AS). Fate and behaviour in the environment. November 2016.
3014765	European Commission. Draft renewal assessment report prepared according to the Commission Regulation (EU) No 1107/2009. Flufenacet. Vol. 3 - Annex B.9 (AS). Ecotoxicology. August 2016.
1918522	Fletcher, John S. 1994. Literature Review and Evaluation of the EPA Food-Chain (Kenaga) Nomogram, an Instrument for Estimating Pesticide Residues on Plants - <i>Environmental Toxicology and Chemistry</i> , Volume 13, Number 9, Pages 1383 to 1391, DACO: 9.9
1918526	Hoerger, F. and E.E. Kenaga, 1972. Pesticide Residues on Plants: Correlation of Representative Data as a Basis for Estimation of Their Magnitude in the Environment - <i>Environmental Quality and Safety: Chemistry, Toxicology, and Technology</i> , Pages 9 to 28, DACO: 9.9
1918527	Kenaga, E. E. 1973. Factors to be considered in the Evaluation of the Toxicity of Pesticides to Birds in Their Environment - <i>Environment Quality and Safety</i> , Volume 2, Pages 166 to 181, DACO: 9.9
1918529	Nagy, Kenneth A. 1987, Field Metabolic Rate and Food Requirement Scaling in Mammals and Birds, <i>Ecological Monographs</i> , Volume 57, Number 2, Pages 111 to 128, DACO: 9.9
3076449	Ellis D. A., Hanson M. L., Sibley P. K., Shahid T., Fineberg N. A., Solomon K. R., Muir D. C. G., Mabury S. A. 2001. The fate and persistence of trifluoroacetic and chloroacetic acids in pond water. Department of Chemistry, University of Toronto, Toronto, Canada (a), Department of Environmental Biology, University of Guelph, Guelph, Canada (b), National Water Research Institute, Environment Canada, Burlington, Canada (c); Published in: "Chemosphere", vol. 42, 2001, pp 309-318. DACO 8.6
3076451	Gajbhiye V. T., Gupta S. 2001. Adsorption-desorption behaviour of flufenacet in five different soils of India. Division of Agricultural Chemicals, Indian Agricultural Research Institute, New Delhi 110 012, India; published in: "Pest Management Science", vol 57, 2001, pp 633 - 639. DACO 8.6
3076452	Gevao, B., K. T. Semple, K. C. Jones. Bound pesticide residues in soils: a review. 1999. <i>Environmental Pollution</i> 108 (2000) 3-14. DACO 8.6

3076454	Gupta, S. & Gajbhiye, V. T. 2002. Effect of concentration, moisture and soil type on the dissipation of flufenacet from soil. Division of Agricultural Chemicals, Indian Agricultural Research Institute, New Delhi 110012, India; published study - published in: "Chemosphere", vol 47, 2002, pp 901 - 906. DACO 8.6
3076453	Gupta S., Gajbhiye V. T., Agnihotri, N. P. 2001. Adsorption-Desorption, Persistence and Leaching Behavior of Flufenacet in Alluvial Soil of India. Division of Agricultural Chemicals, Indian Agricultural Research Institute, New Delhi 110 012, India; published study - published in: "Bulletin of Environmental Contamination and Toxicology", vol 66, 2001, pp 9-16. DACO 8.6
3076455	Rouchaud, J., O. Neus, H. Eelen, R. Bulcke. 2001. Persistence, Mobility, and Adsorption of the Herbicide Flufenacet in the Soil of Winter Wheat Crops. Bull. Environ. Contam. Toxicol. (2001) 67:609-616. DACO 8.6
3076456	Sunita, R, Kumari, B. and Kathpal, T.S. 2006. Effect of pH on the Dissipation Behaviour of Flufenacet (FOE-5043) in Water. Department of Entomology, CCS Haryana Agricultural University, Hisar (India); published study - published in: "Pesticide Research Journal", 2006, 18 (2), 201 - 204. DACO 8.6
3076457	United States Environmental Protection Agency. Memorandum. Preliminary environmental fate and ecological risk assessment for the registration review of flufenacet. June 15, 2015. DACO 12.5
3076450	US. Docket number EPA-HQ-OPP-2010-0863. Flufenacet. Proposed interim registration review decision case number 7245. June 2016. DACO 12.5