



# Directive d'homologation

DIR2005-01

## Lignes directrices concernant la création d'une base de données toxicologiques sur les produits antiparasitaires chimiques

Le présent document vise à exposer les exigences actuelles en matière de données toxicologiques concernant les produits antiparasitaires homologués au Canada. Ces exigences ont été publiées dans une directive antérieure à la création de l'Agence de réglementation de la lutte antiparasitaire (ARLA), soit les *Directives concernant la création d'une banque de données toxicologiques sur les pesticides* (circulaire à la profession T-1-245 d'Agriculture Canada, diffusée le 19 septembre 1984). Nous avons révisé ces lignes directrices pour tenir compte des pratiques et des politiques opérationnelles et scientifiques actuelles, pour tenter, lorsque c'est possible, une harmonisation à l'échelle internationale et pour éclaircir les exigences relatives aux analyses. Aucune nouvelle exigence en matière de données toxicologiques n'est instaurée dans cette directive. Les exigences en matière de données mentionnées dans les tableaux des codes de données (CODO) pour chacune des catégories d'utilisation (CU) seront modifiées de manière à correspondre à l'actualisation des lignes directrices et à corriger les divergences existantes.

*(also available in English)*

**Le 27 mai 2005**

Ce document est publié par la Division des nouvelles stratégies et des affaires réglementaires, Agence de réglementation de la lutte antiparasitaire. Pour de plus amples renseignements, veuillez communiquer avec :

**Publications**  
Agence de réglementation de la lutte antiparasitaire  
Santé Canada  
I.A. 6605C  
2720, promenade Riverside  
Ottawa (Ontario)  
K1A 0K9

**Internet :** [pmra\\_publications@hc-sc.gc.ca](mailto:pmra_publications@hc-sc.gc.ca)  
[www.pmra-arla.gc.ca](http://www.pmra-arla.gc.ca)  
**Service de renseignements :**  
1 800 267-6315 ou (613) 736-3799  
**Télécopieur :** (613) 736-3758

ISBN :0-662-79863-5 (0-662-79864-3)

Numéro de catalogue : H113-3/2005-1F (H113-3/2005-1F-PDF)

**© Sa Majesté la Reine du chef du Canada, représentée par le Ministre des Travaux publics et Services gouvernementaux Canada 2005**

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

## Table des matières

1.0	Introduction .....	1
2.0	Données requises, données requises conditionnellement et exemptions relatives à la présentation de données .....	3
3.0	Sommaires exhaustifs des données .....	4
4.0	Substance à l'essai .....	3
5.0	Études de toxicité aiguë .....	4
6.0	Études à court terme .....	5
7.0	Études à long terme .....	5
8.0	Études sur la reproduction .....	5
9.0	Études relatives à la toxicité sur le plan du développement .....	6
10.0	Études sur la génotoxicité .....	6
11.0	Études de toxicocinétique .....	6
12.0	Neurotoxicité .....	7
13.0	Immunotoxicité .....	7
14.0	Mode d'action .....	8
15.0	Combinaison de matières actives .....	8
16.0	Commentaires supplémentaires .....	8
	Liste des abréviations .....	9
Annexe I	Lignes directrices concernant les données toxicologiques pour les produits antiparasitaires .....	10
Annexe II	Modification des noms dans le tableau des CODO faisant suite à la mise à jour des exigences en matière de données toxicologiques .....	26

## 1.0 Introduction

L'ARLA est chargée de l'évaluation des risques que les résidus de pesticides dans les aliments ainsi que l'exposition occasionnelle et professionnelle aux produits antiparasitaires présentent pour la santé. Cette activité s'effectue en vertu de la *Loi sur les produits antiparasitaires*, de la *Loi sur les aliments et drogues* et de leur règlement respectif.

L'ARLA a besoin de quantité de données pour évaluer les risques alimentaire, professionnel et résidentiel. Ces données sont nécessaires pour l'évaluation des nouvelles matières actives, des nouvelles préparations commerciales et des nouvelles utilisations de produits existants, pour la réévaluation de produits déjà homologués ou pour l'établissement des limites maximales de résidus dans le cas des produits importés qui ne sont pas par ailleurs homologués au Canada. Il faut cependant remarquer que l'ARLA considère qu'il revient au demandeur ou au titulaire d'homologation de démontrer l'innocuité de tout produit antiparasitaire. Les lignes directrices ci-jointes sur les produits antiparasitaires ont pour but d'aider les demandeurs et les titulaires d'homologation à créer une base de données toxicologiques, laquelle est essentielle pour l'évaluation des dangers et des risques. Ces lignes directrices ne traitent pas des exigences en matière de données relatives aux produits antiparasitaires microbiens ni aux phéromones. Des précisions sur les exigences ayant trait à ces produits se trouvent dans la *Directive sur l'homologation des agents antiparasitaires microbiens et de leurs produits* ([DIR2001-02](#), 30 mars 2001) et les *Lignes directrices concernant la recherche sur les produits antiparasitaires contenant des phéromones et d'autres écomones et l'homologation de ces produits* ([DIR97-02](#), 29 septembre 1997).

Les exigences en matière de données dont les grandes lignes sont exposées dans ce document sont celles du Canada, mais elles tiennent compte de consultations à grande échelle avec la United States Environmental Protection Agency (EPA) et sont en grande partie conformes aux exigences américaines. En outre, les exigences canadiennes en données toxicologiques sont similaires à celles d'autres pays de l'Organisation pour la coopération et le développement économiques (OCDE). L'EPA a récemment proposé une mise à jour de ses exigences en matière de données pour l'homologation de pesticides conventionnels en vertu du *Code of Federal Regulations* (CFR, partie 158 du titre 40). Dès que ces modifications seront publiées dans le *Code of Federal Regulations*, il pourra être nécessaire de réviser cette directive par souci d'harmonisation.

Ces lignes directrices, formulées à l'annexe I, visent à préciser les types d'analyse généralement nécessaires pour caractériser la toxicité d'un produit chimique et les dangers qu'il peut comporter pour l'être humain. La présentation de ces données est essentielle pour que l'Agence puisse prendre des décisions réglementaires solides sur le plan scientifique à propos des risques que les pesticides font courir à la santé de l'être humain. Aux termes de la *Loi sur les produits antiparasitaires* et de son Règlement, l'ARLA peut décider d'exiger ou non des données et des renseignements pour prendre des

décisions réglementaires au sujet des pesticides. L'ARLA peut modifier les données qu'elle demande sur une base individuelle afin que les caractéristiques ou les effets du produit qui fait l'objet de l'examen soient étudiés à fond. L'ARLA encourage les demandeurs et les titulaires d'homologation à consulter ses représentants pour discuter des exigences en matière de données avant de présenter celles-ci. Les demandeurs et les titulaires d'homologation sont priés de noter que l'ARLA peut exiger la présentation de données ou de renseignements supplémentaires, outre ceux qui sont précisés dans cette directive, si elle a besoin de ces données ou de ces renseignements pour évaluer correctement un produit.

Bien qu'il n'y ait pas de nouvelles exigences en matière de données dans cette directive, des modifications ont été apportées à certains noms dans les CODO existants afin de tenir compte de la terminologie moderne et de clarifier ou normaliser les descripteurs de l'étude. Ces changements, expliqués à l'annexe II, seront faits au moment de la publication de la directive. Les tableaux des CODO seront modifiés afin de corriger les divergences existantes concernant les exigences en matière de données et d'ajouter des titres de CODO comme substituts pour les données supplémentaires rendues disponibles.

Il n'existe pas de lignes directrices pour les études toxicologiques qui soient spécifiques au Canada. L'ARLA s'appuie sur des lignes directrices reconnues publiées par l'EPA<sup>1</sup> et l'OCDE<sup>2</sup>. Il est recommandé de discuter avec les représentants de l'ARLA des protocoles proposés, particulièrement de ceux qui ne suivent pas les lignes directrices reconnues à l'échelle internationale, avant le début des études toxicologiques afin de s'assurer qu'ils conviendront pour l'examen de la demande d'homologation du produit au Canada. L'ARLA préfère les analyses fondées sur des renseignements, qui utilisent les meilleures connaissances existant sur le composé chimique (données mécanistes, toxicocinétiques ou ayant trait au danger) pour déterminer s'il faut effectuer une étude d'orientation standard, une étude d'orientation approfondie ou un autre type d'étude pour évaluer les risques éventuels. Lorsqu'il est nécessaire de procéder à des analyses pour obtenir des données adéquates sur le plan scientifique, l'ARLA s'engage à réduire ou à remplacer, dans la mesure du possible, le nombre d'animaux servant à ces analyses en intégrant des méthodes d'analyse *in vitro* (non animales) ou d'autres approches de rechange dont la validité scientifique a été établie et qui sont acceptées par la réglementation.

La directive d'homologation (DIR) que l'ARLA a publiée le 11 avril 2003, soit la [DIR2003-01](#), *Organisation et présentation des renseignements dans les demandes d'homologation des produits antiparasitaires*, explique comment organiser toutes les données pour les présenter dans les demandes relatives aux pesticides. Les demandeurs et les titulaires d'homologation devraient également consulter la directive d'homologation du 27 juillet 1998 intitulée *Bonnes pratiques de laboratoire* ([DIR98-01](#)) pour obtenir la

---

<sup>1</sup> [www.epa.gov/docs/OPPTS\\_Harmonized/870\\_Health\\_Effects\\_Test\\_Guidelines/Series](http://www.epa.gov/docs/OPPTS_Harmonized/870_Health_Effects_Test_Guidelines/Series)

<sup>2</sup> [www.oecd.org/document/22/0,2340,en\\_2649\\_34377\\_1916054\\_1\\_1\\_1\\_1,00.html](http://www.oecd.org/document/22/0,2340,en_2649_34377_1916054_1_1_1_1,00.html)

position de l'ARLA sur la mise en œuvre des exigences en matière de bonnes pratiques de laboratoire. L'ARLA encourage les demandeurs et les titulaires d'homologation à lui présenter des examens effectués par d'autres gouvernements ou organismes afin de faciliter le processus d'examen canadien.

## **2.0 Données requises, données requises conditionnellement et exemptions relatives à la présentation de données**

Les tableaux des CODO de l'ARLA pour des catégories d'utilisation (CU) particulières indiquent si les données sont requises (R), requises conditionnellement (RC) ou non requises (NR). Toutes les exigences marquées d'un R doivent être remplies au moyen d'études, de renseignements, de références à des études déjà soumises ou des demandes d'exemption relatives à la présentation de données reposant sur des faits scientifiques appropriés.

La désignation RC est utilisée de plus d'une manière dans le présent document. Lorsque l'exigence en matière de données est déclenchée par la CU, c.-à-d. comment ou où le produit est utilisé, l'abréviation RC est utilisée accompagnée de la note « Consulter l'exigence du CODO pour la CU particulière » à l'annexe I. Le cas échéant, la CU en question précise l'exigence requise avec la désignation R et cette exigence doit être satisfaite par le demandeur ou le titulaire d'homologation.

Dans tous les autres cas, l'abréviation RC apparaît accompagnée de critères précisés dans la section Notes relatives à l'analyse de l'annexe I. Ces critères se retrouveront aussi dans la colonne Conditions des données requises pour la CU. Si le demandeur ou le titulaire d'homologation se rend compte qu'une condition particulière s'applique, il est essentiel que les données désignées RC ou qu'une demande d'exemption relative à la présentation de données reposant sur des faits scientifiques accompagnent la demande. Lorsque les conditions ne s'appliquent pas à un produit en particulier, il n'est pas nécessaire de citer ces CODO dans l'index ni de fournir de demande d'exemption.

Dans certains cas, la désignation RC a été utilisée comme substitut. Les substituts indiquent les CODO pour lesquels il existe des données supplémentaires rendues disponibles. Il n'est pas nécessaire de présenter ces CODO dans l'index ni de déposer de demande d'exemption si aucune donnée n'est disponible pour ces CODO.

L'ARLA encourage les demandeurs et les titulaires d'homologation à demander une exemption s'ils croient que le test ou l'espèce recommandée ne convient pas à un produit antiparasitaire donné. Il est toutefois essentiel que le demandeur ou le titulaire d'homologation qui demande une exemption fournisse une justification scientifiquement valable à l'appui de sa demande.

### **3.0 Sommaires exhaustifs des données**

Les demandeurs et les titulaires d'homologation doivent présenter des sommaires exhaustifs des données des profils toxicologiques conformément aux directives d'homologation de l'ARLA traitant de ce sujet intitulées *Sommaires exhaustifs* ([DIR96-05](#), 11 octobre 1996) et *Sommaires exhaustifs* ([DIR97-01](#), 15 août 1997). Les sommaires exhaustifs de toutes les données toxicologiques disponibles, y compris les références à la littérature (à inclure dans la documentation) contribuent à l'efficacité des processus d'examen de l'ARLA.

### **4.0 Substance à l'essai**

En général, la substance utilisée dans l'analyse de la toxicité est la matière active de qualité technique (MAQT) produite pendant les processus de fabrication types. Dans certaines circonstances, l'ARLA peut exiger l'analyse :

- de la matière active analytiquement pure;
- d'un contaminant ou d'une impureté;
- d'un métabolite ou d'un produit de dégradation;
- d'un produit de formulation;
- de toute autre combinaison de ces derniers.

Les analyses toxicologiques effectuées sur les préparations commerciales doivent utiliser la préparation qui sera vendue ou utilisée au Canada.

Il est essentiel que toutes les études toxicologiques identifient adéquatement la substance à l'essai utilisée dans chacune. Pour les études effectuées avec la MAQT, il faut préciser la pureté. Lorsque la pureté ou la composition du produit diffère de ce qui est indiqué dans le formulaire des spécifications de ce produit, il faut fournir les spécifications du produit mis à l'essai pour établir la pertinence de l'étude. Dans le cas des études effectuées avec les préparations commerciales, le demandeur ou le titulaire d'homologation doit mentionner si la composition du produit à l'essai est identique à la formulation qui sera vendue ou utilisée au Canada ou sinon donner la composition de la préparation analysée.

S'il n'est pas facile de trouver l'identification de la substance à l'essai dans chacune des études toxicologiques, le demandeur ou le titulaire d'homologation peut, afin de faciliter l'examen, compiler un document central identifiant les substances mises à l'essai dans chacune des études.

### **5.0 Études de toxicité aiguë**

Il est nécessaire de disposer d'études de la toxicité aiguë des matières actives et des préparations commerciales pour déterminer les dangers pouvant résulter d'une exposition aiguë. Les données provenant de ces études servent à la classification et à la rédaction de mises en garde appropriées pour les étiquettes. Les études de toxicité aiguë permettent de

déterminer la toxicité relative par les différentes voies d'exposition et d'établir s'il est possible que la substance irrite ou sensibilise. Il faut remarquer que l'ARLA n'appuie pas les essais d'irritation qui compromettent gravement le bien-être des animaux. Il faut demander une exemption si on sait que la substance à l'essai est corrosive ou peut provoquer une irritation grave, ou si le potentiel irritant peut être estimé à partir d'autres renseignements fiables.

## **6.0 Études à court terme**

Ces études fournissent des renseignements sur la toxicité possible du pesticide découlant d'expositions quotidiennes répétées. Une étude à court terme est une étude dont la durée égale au plus 10 % de la durée de vie de l'animal, soit 90 jours chez le rat et la souris ou un an chez le chien. Les données obtenues sont utiles lorsqu'il s'agit de déterminer s'il y a toxicité cumulative ou différée, à quel point la sensibilité de l'espèce varie et quels sont les organes ou les systèmes vulnérables au produit. Elles offrent également des points de repère pour le choix des doses à utiliser dans des études à long terme. Les phases du rétablissement postérieur au traitement aident à découvrir si les effets nuisibles sont réversibles ou persistent. Le profil d'emploi et les propriétés physiques du produit ainsi que des considérations toxicocinétiques aideront à déterminer la voie d'exposition et la durée de l'étude appropriées.

## **7.0 Études à long terme**

Au cours des études à expositions répétées à long terme, on administre en général chaque jour un produit antiparasitaire aux animaux de laboratoire pendant la plus grande partie de leur durée de vie afin d'étudier la toxicité chronique et le potentiel oncogène de ce produit. Idéalement, les données générées de cette manière doivent permettre de déterminer les relations dose-réponse et les effets possibles de la toxicité cumulative, et d'évaluer la possibilité de développements néoplasiques.

## **8.0 Études sur la reproduction**

Parce qu'elles évaluent les effets sur la fonction gonadique, les cycles de chaleurs, le comportement d'accouplement, la conception, la parturition, la lactation et le sevrage, ces études permettent d'obtenir des renseignements sur les effets que le produit antiparasitaire peut avoir sur la fonction et les capacités reproductives des animaux, mâles et femelles. Observer les descendants depuis la conception jusqu'à l'allaitement et au sevrage peut permettre de découvrir d'éventuels effets néfastes sur la survie, la viabilité, la croissance et le comportement. Ces études jouent un rôle clé pour ce qui est de déterminer la sensibilité éventuelle du jeune animal.



## 9.0 Études relatives à la toxicité sur le plan du développement

Ces études, appelées par le passé études sur la tératogénicité, permettent d'évaluer la possibilité que le produit antiparasitaire ait des effets néfastes sur la croissance de l'embryon et du fœtus lorsqu'il est administré à la femelle gravide pendant les périodes cruciales de l'organogenèse. Ces études sont en général menées chez une espèce de rongeurs et sur une autre espèce. Le pouvoir tératogène du produit antiparasitaire se mesure à l'augmentation de l'incidence ou de l'induction des malformations. Ces études jouent également un rôle crucial lorsqu'il s'agit de déterminer la sensibilité éventuelle du jeune animal.

## 10.0 Études sur la génotoxicité

Les essais relatifs aux dommages génétiques visent à évaluer à la fois les mutations génétiques et les changements chromosomiques, et l'efficacité des mécanismes de réparation endogène de l'ADN. On tient compte des critères de base suivants pour évaluer l'activité génotoxique d'un produit antiparasitaire :

1. déterminer si ce produit antiparasitaire est génotoxique dans certains systèmes biologiques au moyen d'essais à court terme *in vitro* sensibles;
2. par l'usage judicieux d'essais *in vivo* dans des cellules somatiques de mammifères, établir si le produit antiparasitaire est un agent génotoxique chez les mammifères;
3. vérifier si l'activité génotoxique du produit antiparasitaire se traduit par des effets nocifs pour la santé.

En ce qui concerne ces derniers, il est nécessaire d'évaluer le pouvoir cancérogène et d'induction de mutations héréditaires du produit antiparasitaire à l'aide des données des dosages biologiques appropriés afin de déterminer si le cancer ou des mutations héréditaires sont induits. L'annexe I mentionne les tests de génotoxicité généralement recommandés pour les produits antiparasitaires. Pour certains produits antiparasitaires toutefois, il existe un autre essai dont l'utilisation comme test de remplacement pourrait être justifiée sur le plan scientifique. Dans ces cas, il sera nécessaire de substituer un test de rechange valable aux mêmes résultats, c'est-à-dire la mutation génétique ou l'aberration chromosomique.

## 11.0 Études de toxicocinétique

Les études de toxicocinétique fournissent des données sur l'absorption, la distribution, le métabolisme et l'excrétion du produit antiparasitaire. Ces renseignements peuvent s'avérer précieux pour l'interprétation des effets toxiques, ou de leur absence, et peuvent aider à extrapoler à l'humain à partir des données relatives à la toxicité chez l'animal. Une

bonne compréhension de la toxicocinétique du produit antiparasitaire peut également aider à choisir de façon plus judicieuse les voies d'administration et les niveaux de dose appropriés aux études à long terme. Ces études doivent être effectuées chez les modèles animaux qui conviennent le mieux.

Il est nécessaire également tenir compte de la variabilité de l'absorption de la substance à l'essai selon les différentes voies d'exposition. En général, il faut pour réaliser les études toxicocinétiques utiliser la voie d'administration dont se servent la majorité des études. Bien que les études sur l'absorption cutanée ne soient pas incluses aux exigences en matière de données toxicologiques, elles jouent souvent un rôle majeur lors de l'évaluation des risques. Ces études sont comprises dans les exigences en matière de données sur l'exposition professionnelle et occasionnelle (CODO 5).

## **12.0 Neurotoxicité**

On peut évaluer le potentiel neurotoxique à partir du comportement, de la neurophysiologie, de la neurochimie et de la neuropathologie. Il est possible d'intégrer les tests de dépistage à plusieurs protocoles standard pour les études de la toxicité aiguë et pour les études de toxicité à court ou à long terme faites à partir d'expositions répétées en élargissant l'examen histopathologique du cerveau, de la moelle épinière et du système nerveux périphérique, et en réalisant une batterie de tests d'observation des fonctions pour le comportement général et l'évaluation neurologique, autonome et sensorielle. On peut également intégrer les essais appropriés au protocole standard des études sur la reproduction pour évaluer le potentiel neurotoxique du produit antiparasitaire chez les descendants. D'autres essais peuvent être appropriés pour les produits antiparasitaires dont le potentiel neurotoxique est connu ou soupçonné. Dans le cas des produits antiparasitaires pour lesquels il faut évaluer la neurotoxicité différée, les études sont réalisées chez l'espèce animale la plus vulnérable, soit la poule adulte.

## **13.0 Immunotoxicité**

Il est possible de découvrir si le produit antiparasitaire pourrait avoir des effets sur le système immunitaire à partir de l'hématologie, de la chimie sanguine, du poids des organes et de l'histopathologie, couramment étudiés dans les études à court terme faites à partir d'expositions répétées. L'évaluation des effets immunomodulants possibles du produit antiparasitaire peut être complétée par des évaluations immunotoxicologiques, comme l'analyse de la résistance de l'hôte. Comme les données produites jusqu'à maintenant semblent indiquer que les effets fonctionnels négatifs que les produits chimiques induisent sur le système immunitaire sont peut-être présents à des doses inférieures à celles qui produisent des altérations cliniques et histopathologiques, les effets relatifs au système immunitaire remarqués dans les études disponibles sur la toxicité peuvent amener à réaliser d'autres analyses. Si c'est jugé nécessaire, il est possible de poursuivre la caractérisation d'aspects précis de la réponse immunitaire ou l'élucidation du mécanisme de l'immunomodulation à l'aide d'autres analyses qui aideront à prévoir

l'effet fonctionnel induit chimiquement sur le système immunitaire. On pourra envisager de réaliser ces analyses pour étudier davantage les sous-ensembles de lymphocytes et l'immunité à médiation humorale, à médiation cellulaire et aspécifique.

#### **14.0 Mode d'action**

Les études accessoires visant à élucider les modes d'action précis chez l'animal de laboratoire peuvent être la clé de l'interprétation des propriétés toxicologiques du produit antiparasitaire. Ces renseignements peuvent permettre de mieux évaluer les dangers éventuels pour la santé et les risques possibles pour l'être humain.

#### **15.0 Combinaison de matières actives**

Pour les préparations commerciales dans lesquelles il n'y a pas plus d'une matière active, il faut un arsenal complet d'études de toxicité aiguë pour repérer les dangers de toxicité aiguë et aider à la rédaction des énoncés sur les étiquettes. En outre, lorsqu'en se fondant sur des renseignements connus (p. ex., les résultats d'essais de toxicologie aiguë, le mode d'action ou les relations quantitatives structure-activité), on soupçonne que la toxicité des matières actives combinées est supérieure à la toxicité additive, d'autres renseignements, comme une étude de toxicité à court terme, pourront être exigés.

#### **16.0 Commentaires supplémentaires**

Pour faciliter l'examen des présentations, les demandeurs et les titulaires d'homologation doivent fournir, si elles sont disponibles, l'intervalle des valeurs de référence (c.-à-d. les données historiques) sur la chimie sanguine, l'hématologie, l'incidence des tumeurs, les variations du développement et d'autres malformations accompagnées de leurs études respectives. Ces valeurs de référence doivent être spécifiques au laboratoire, à la voie d'exposition, à l'espèce et à la souche utilisés pour l'étude et être pertinentes en ce qui a trait à la date de l'étude.

## Liste des abréviations

ARLA	Agence de réglementation de la lutte antiparasitaire
BPL	bonnes pratiques de laboratoire
CFR	<i>Code of Federal Regulations</i> (États-Unis)
CODO	code de données
CU	catégorie d'utilisation
DIR	directive d'homologation
EPA	United States Environmental Protection Agency
MAQT	matière active de qualité technique
NR	non requis
OCDE	Organisation pour la coopération et le développement économiques
OPPTS	Office of Prevention, Pesticides and Toxic Substances (EPA)
PC	préparation commerciale
R	requis
RC	requis conditionnellement

## Annexe I Lignes directrices concernant les données toxicologiques pour les produits antiparasitaires

**NOTA :** Le texte en italiques correspond à celui qui apparaîtra, le cas échéant, dans la colonne « Conditions » des données requises pour la CU.

CODO	Type d'étude	Données requises	Notes relatives aux essais	Lignes directrices disponibles
4.1	Sommaires	R		
4.2	Études de toxicité aiguë – MAQT			
4.2.1	Toxicité aiguë par voie orale	R	L'espèce recommandée est le rat.  Pas requis si la substance à l'essai est un gaz ou un liquide hautement volatile.	OPPTS 870.1100 OCDE 420 OCDE 423 OCDE 425
4.2.2	Toxicité aiguë par voie cutanée	R	L'espèce recommandée est le rat ou le lapin.  Pas requis si la substance à l'essai est un gaz ou un liquide hautement volatile.  Pas requis si la substance à l'essai est corrosive pour la peau ou si son pH est inférieur à 2 ou supérieur à 11,5.	OPPTS 870.1200 OCDE 402
4.2.3	Toxicité aiguë par inhalation	R	L'espèce recommandée est le rat.  Requis si la substance à l'essai est respirable (p. ex., un gaz, une vapeur, un aérosol ou des particules) ou deviendra, dans les conditions d'utilisation, une substance respirable.	OPPTS 870.1300 OCDE 403 OCDE 433 (ébauche)
4.2.4	Irritation primaire de l'oeil	R	L'espèce recommandée est le lapin.  Pas requis si la substance à l'essai est corrosive pour la peau ou si son pH est inférieur à 2 ou supérieur à 11,5.	OPPTS 870.2400 OCDE 405

CODO	Type d'étude	Données requises	Notes relatives aux essais	Lignes directrices disponibles
4.2.5	Irritation primaire de la peau	R	L'espèce recommandée est le lapin.  Pas requis si la substance à l'essai est un gaz ou un liquide très volatile.  Pas requis si la substance à l'essai est corrosive pour la peau ou si son pH est inférieur à 2 ou supérieur à 11,5.	OPPTS 870.2500 OCDE 404
4.2.6	Sensibilisation de la peau	R	L'espèce recommandée est le cobaye (p. ex., test de maximisation ou test de Buehler) ou la souris (essai des ganglions lymphatiques locaux).  Pas requis si la substance à l'essai est corrosive pour la peau ou si son pH est inférieur à 2 ou supérieur à 11,5.	OPPTS 870.2600 OCDE 406 OCDE 429
4.2.7	Potentialisation/interaction	RC	Les données doivent être présentées, <i>si disponibles</i> .	
4.2.8	Antidote	RC	Les données doivent être présentées, <i>si disponibles</i> .	
4.2.9	Autres études de toxicité aiguë	RC	Ce CODO est un substitut pour d'autres études disponibles qui fournissent de plus amples renseignements sur le profil toxicologique d'une substance à l'essai. Les données doivent être présentées, <i>si disponibles</i> .	
4.3	Études à court terme – MAQT			
4.3.1	Étude à court terme, toxicité par voie orale (90 jours, rongeurs)	R	L'espèce recommandée est le rat.  Il faut envisager d'intégrer une phase de rétablissement postérieure au traitement.	OPPTS 870.3100 OCDE 408

CODO	Type d'étude	Données requises	Notes relatives aux essais	Lignes directrices disponibles
4.3.2	Étude à court terme, toxicité par voie orale (90 jours et/ou 12 mois, chien)	RC	<p>Requis lorsque le produit sera utilisé sur les aliments ou entrera vraisemblablement en contact avec de la nourriture. Consulter les exigences du CODO relatives à cette CU.</p> <p>La durée de l'étude est de 12 mois chez le chien.</p> <p>Une étude de 90 jours au lieu d'une étude de 12 mois est envisageable si :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>(i) selon les résultats d'une étude de 90 jours chez le chien, cette espèce s'est révélée être l'animal de laboratoire le moins sensible et rien n'indique la possibilité de toxicité cumulative ou différée;</li> <li>(ii) ou si, d'après les résultats d'une étude de 90 jours chez le chien et des questions de structure-activité, la substance à l'essai ne produit pas d'effets spécifiques sur la toxicité de l'organe cible lorsque la quantité donnée aux animaux représente de 1 % à 5 % de leur alimentation totale.</li> </ul>	<p>OPPTS 870.3150            OPPTS 870.4100            OCDE 409            OCDE 452</p>
4.3.3	Étude à court terme, toxicité par voie orale (28 jours)	RC	Ce CODO est un substitut pour d'autres études disponibles de plus courte durée, y compris des études de détermination de la plage de toxicité, qui donnent de plus amples renseignements sur le profil toxicologique d'une substance à l'essai. Les données doivent être présentées, <i>si disponibles</i> .	<p>OPPTS 870.3050            OCDE 407</p>
4.3.4	Étude à court terme, toxicité par voie cutanée (90 jours)	RC	Requis pour certains profils d'emploi. Consulter les exigences du CODO relatives à cette CU.	<p>OPPTS 870.3250            OCDE 411</p>

CODO	Type d'étude	Données requises	Notes relatives aux essais	Lignes directrices disponibles
4.3.5	Étude à court terme, toxicité par voie cutanée (21 jours, 28 jours)	RC	Requis pour certains profils d'emploi. Consulter les exigences du CODO relatives à cette CU.  Non requis si une étude acceptable de toxicité cutanée de 90 jours est effectuée et présentée.	OPPTS 870.3200 OCDE 410
4.3.6	Étude à court terme, toxicité par inhalation (90 jours)	RC	<i>Requis si une exposition par inhalation importante et répétée au produit sous forme de gaz, de vapeur ou d'aérosol est vraisemblable.</i> Selon les estimations de l'amplitude et de la durée de l'exposition de l'être humain, des études de plus courte durée, p. ex., 21 ou 28 jours, peuvent suffire. Les titulaires d'homologation doivent consulter l'Agence pour déterminer si des études de plus courte durée satisferaient à cette exigence.	OPPTS 870.3465 OCDE 413
4.3.7	Étude à court terme, toxicité par inhalation (21 jours, 28 jours)	RC	Ce CODO est un substitut pour d'autres études disponibles de plus courte durée, y compris des études de détermination de la plage de toxicité, qui donnent de plus amples renseignements sur le profil toxicologique d'une substance à l'essai. Les données doivent être présentées, <i>si disponibles</i> .	OCDE 412
4.3.8	Autres études à court terme	RC	Ce CODO est un substitut pour d'autres études disponibles qui fournissent de plus amples renseignements sur le profil toxicologique d'une substance à l'essai. Les données doivent être présentées, <i>si disponibles</i> .	



CODO	Type d'étude	Données requises	Notes relatives aux essais	Lignes directrices disponibles
4.4	Études à long terme – MAQT			
4.4.1	Toxicité chronique (rongeurs)	R	<p>L'espèce recommandée est le rat.</p> <p>L'exposition par voie orale est préconisée lorsque le produit sera utilisé sur des aliments ou entrera vraisemblablement en contact avec de la nourriture.</p> <p>La durée minimale de l'étude est de 24 mois pour le rat.</p> <p><i>Les CODO 4.4.1 et 4.4.2 peuvent être présentés sous forme d'une étude combinée, sous le numéro 4.4.4.</i></p>	OPPTS 870.4100 OCDE 452
4.4.2	Pouvoir oncogène (espèce de rongeurs 1)	R	<p>L'espèce recommandée est le rat.</p> <p>L'exposition par voie orale est préconisée lorsque le produit sera utilisé sur des aliments ou entrera vraisemblablement en contact avec de la nourriture.</p> <p>La durée minimale de l'étude est de 24 mois pour le rat.</p> <p><i>Les CODO 4.4.1 et 4.4.2 peuvent être présentés sous forme d'une étude combinée, sous le numéro 4.4.4.</i></p>	OPPTS 870.4200 OCDE 451
4.4.3	Pouvoir oncogène (espèce de rongeurs 2)	R	<p>L'espèce recommandée est la souris.</p> <p>L'exposition par voie orale est préconisée lorsque le produit sera utilisé sur des aliments ou entrera vraisemblablement en contact avec de la nourriture.</p> <p>La durée minimale de l'étude est de 18 mois pour la souris.</p>	OPPTS 870.4200 OCDE 451

CODO	Type d'étude	Données requises	Notes relatives aux essais	Lignes directrices disponibles
4.4.4	Toxicité chronique/ pouvoir oncogène combinés (rongeurs)	RC	<p>L'espèce recommandée est le rat.</p> <p>L'exposition par voie orale est préconisée lorsque le produit sera utilisé sur des aliments ou entrera vraisemblablement en contact avec de la nourriture.</p> <p><i>Les CODO 4.4.1 et 4.4.2 peuvent être présentés sous forme d'une étude combinée, sous le numéro 4.4.4.</i></p>	OPPTS 870.4300 OCDE 453
4.4.5	Autres études à long terme	RC	Ce CODO est un substitut pour d'autres études disponibles qui fournissent de plus amples renseignements sur le profil toxicologique d'une substance à l'essai. Les données doivent être présentées, <i>si disponibles</i> .	

CODO	Type d'étude	Données requises	Notes relatives aux essais	Lignes directrices disponibles
4.5	Études spéciales - MAQT			
4.5.1	Reproduction sur plusieurs générations (rongeurs)	R	<p>L'espèce recommandée est le rat.</p> <p>L'exposition par voie orale est préconisée lorsque le produit sera utilisé sur des aliments ou entrera vraisemblablement en contact avec de la nourriture.</p> <p>Il faut envisager une deuxième portée par génération si :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>(i) un effet sur les paramètres reproductifs couramment évalués a besoin d'être élucidé, particulièrement aux niveaux de dose inférieurs à ceux qui provoquent des effets néfastes minimaux dans les études faites avec des expositions répétées chez la même espèce;</li> <li>(ii) les effets observés dans les premières portées ont été induits après l'implantation;</li> <li>(iii) la substance à l'essai est un bioaccumulateur connu ou probable, et la concentration dans le sang et les tissus n'était pas stabilisée ou n'avait pas atteint un plateau avant l'accouplement.</li> </ul> <p>Le recours à une étude combinée qui emploie l'étude sur la reproduction à deux générations chez les rongeurs comme protocole de base pour l'ajout d'autres valeurs de référence ou évaluations fonctionnelles chez l'animal immature est encouragée.</p>	OPPTS 870.3800 OCDE 416

CODO	Type d'étude	Données requises	Notes relatives aux essais	Lignes directrices disponibles
4.5.2	Toxicité sur le plan du développement prénatal (rongeurs)	R	<p>L'espèce recommandée est le rat.</p> <p>À moins que les propriétés chimiques ou physiques de la substance à l'essai ou du profil d'exposition chez l'être humain n'indiquent une voie d'exposition plus appropriée, la voie orale, par intubation, est recommandée.</p> <p>Il peut être nécessaire d'effectuer d'autres tests par d'autres voies si la substance à l'essai s'avère toxique sur le plan du développement prénatal après l'administration par voie orale.</p>	OPPTS 870.3700 OCDE 414
4.5.3	Toxicité sur le plan du développement prénatal (animaux autres que des rongeurs)	R	<p>L'espèce recommandée est le lapin.</p> <p>À moins que les propriétés chimiques ou physiques de la substance à l'essai ou du profil d'exposition de l'être humain n'indiquent une voie d'exposition plus appropriée, la voie orale, par intubation, est recommandée.</p> <p>Il peut être nécessaire d'effectuer d'autres tests par d'autres voies si la substance à l'essai s'avère toxique sur le plan du développement prénatal après l'administration par voie orale.</p>	OPPTS 870.3700 OCDE 414
4.5.4	Génotoxicité : évaluation de la mutation inverse microbienne	R		OPPTS 870.5100 OCDE 471

CODO	Type d'étude	Données requises	Notes relatives aux essais	Lignes directrices disponibles
4.5.5	Génotoxicité : analyse de cellules de mammifère <i>in vitro</i>	R	Choix entre une analyse utilisant soit : (i) les cellules L5178Y du lymphome de la souris, le locus de la thymidine kinase (TK), maximisant les conditions de l'analyse pour l'expression et la détection de petites colonies (répond aussi au CODO 4.5.6); (ii) des cellules d'ovaire de hamster chinois (CHO) ou de fibroblaste de poumon de hamster chinois (V79), le locus de la hypoxanthine-guanine phosphoribosyl transférase (HGPRT) (nécessite une étude <i>in vitro</i> appropriée présentée sous le numéro 4.5.6); (iii) des cellules de CHO de souche cellulaire AS52, le locus de la xanthine-guanine phosphoribosyl transférase (XPRT).	OPPTS 870.5300 OCDE 476
4.5.6	Génotoxicité : clastogénicité de cellules de mammifère <i>in vitro</i>	RC	<i>Requis si la question n'est pas abordée dans l'étude présentée pour le CODO 4.5.5.</i>	OPPTS 870.5375 OPPTS 870.5900 OCDE 473 OCDE 479
4.5.7	Génotoxicité : analyse cytogénétique <i>in vivo</i>	R	Choix d'analyses. Les analyses employant la moelle épinière d'un rongeur, soit l'analyse de la métaphase (aberrations) ou le test du micronoyau, sont recommandées.	OPPTS 870.5395 OPPTS 870.5385 OPPTS 870.5915 OCDE 474 OCDE 475

CODO	Type d'étude	Données requises	Notes relatives aux essais	Lignes directrices disponibles
4.5.8	Autres études sur la génotoxicité	RC	Ce CODO est un substitut pour d'autres études disponibles qui fournissent de plus amples renseignements sur le profil toxicologique d'une substance à l'essai. Les données doivent être présentées, <i>si disponibles</i> .	OPPTS 870.5140 OPPTS 870.5195 OPPTS 870.5200 OPPTS 870.5250 OPPTS 870.5275 OPPTS 870.5380 OPPTS 870.5450 OPPTS 870.5460 OPPTS 870.5500 OPPTS 870.5550 OPPTS 870.5575 OCDE 477 OCDE 478 OCDE 480 OCDE 481 OCDE 482 OCDE 483 OCDE 484 OCDE 485 OCDE 486
4.5.9	Métabolisme ou toxicocinétique chez les mammifères (animaux de laboratoire)	R	La plupart des espèces sont appropriées.	OPPTS 870.7485 OCDE 417

CODO	Type d'étude	Données requises	Notes relatives aux essais	Lignes directrices disponibles
4.5.10	Neurotoxicité aiguë différée (poule)	RC	<p><i>Requis si la substance à l'essai est organophosphorée ou est structurellement liée à d'autres substances pouvant provoquer la neurotoxicité différée quelquefois observée dans cette classe de produits chimiques. Cela inclut :</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• les esters organophosphorés électriquement neutres, les thioesters ou les anhydrides d'acides organophosphoriques, organophosphoniques ou organophosphoramidiques;</li> <li>• les esters organophosphorés électriquement neutres, les thioesters ou les anhydrides d'acides phosphorothioiques, phosphonothioiques ou phosphorothiamidiques apparentés.</li> </ul>	OPPTS 870.6100 OCDE 418
4.5.11	Neurotoxicité différée (28 jours, poule)	RC	<p><i>Requis si les résultats de l'étude sur la neurotoxicité aiguë différée indiquent des effets statistiques ou biologiques importants, ou si d'autres données indiquent l'existence possible de ce type de neurotoxicité différée, comme le détermine l'Agence.</i></p>	OPPTS 870.6100 OCDE 419
4.5.12	Neurotoxicité aiguë (rat)	RC	<p><i>Requis s'il existe un potentiel neurotoxique.</i></p> <p>D'autres mesures, comme la détermination de l'activité cholinestérasique seront aussi requises pour certaines substances à l'essai (p. ex., les composés organophosphorés et les carbamates).</p> <p>La voie d'exposition doit correspondre à la principale voie d'exposition chez l'être humain.</p>	OPPTS 870.6200

CODO	Type d'étude	Données requises	Notes relatives aux essais	Lignes directrices disponibles
4.5.13	Neurotoxicité (90 jours, rat)	RC	<p><i>Requis s'il existe un potentiel neurotoxique.</i></p> <p>D'autres mesures, comme la détermination de l'activité cholinestérasique seront aussi requises pour certaines substances à l'essai (p. ex., les composés organophosphorés et les carbamates).</p> <p>La voie d'exposition doit correspondre à la principale voie d'exposition chez l'être humain.</p> <p>Toutes les études à court terme de 90 jours chez le rat peuvent être conçues de manière à satisfaire simultanément aux exigences de l'étude sur la neurotoxicité de 90 jours si on a recours à des groupes d'animaux séparés pour les essais. Bien que les lignes directrices pour les essais à court terme incluent la mesure des résultats neurologiques, elles ne satisfont pas à l'exigence de l'étude sur la neurotoxicité de 90 jours.</p>	OPPTS870.6200 OCDE 424



CODO	Type d'étude	Données requises	Notes relatives aux essais	Lignes directrices disponibles
4.5.14	Neurotoxicité sur le plan du développement	RC	<p><i>Requis si des effets neurologiques sont observés dans d'autres études.</i></p> <p><i>Doit être envisagé si la substance à l'essai :</i></p> <p>(i) <i>provoque une neuropathologie ou est neurotoxique chez les adultes;</i></p> <p>(ii) <i>est active in vivo sur le plan hormonal;</i></p> <p>(iii) <i>cause d'autres types d'activité du système nerveux à un stade du développement.</i></p> <p>Le recours à une étude combinée utilisant l'étude sur la reproduction sur deux générations chez les rongeurs comme protocole de base pour l'ajout d'autres valeurs de référence ou évaluations fonctionnelles chez l'animal immature est encouragé.</p>	OPPTS 870.6300 OCDE 426 (ébauche)
4.6	Études de toxicité aiguë – PC			
4.6.1	Toxicité aiguë par voie orale	R	<p>L'espèce recommandée est le rat.</p> <p>Pas requis si la substance à l'essai est un gaz ou un liquide hautement volatil.</p>	OPPTS 870.1100 OCDE 420 OCDE 423 OCDE 425
4.6.2	Toxicité aiguë par voie cutanée	R	<p>L'espèce recommandée est le rat.</p> <p>Pas requis si la substance à l'essai est un gaz ou un liquide hautement volatil.</p> <p>Pas requis si la substance à l'essai est corrosive pour la peau ou si son pH est inférieur à 2 ou supérieur à 11,5.</p>	OPPTS 870.1200 OCDE 402
4.6.3	Toxicité aiguë par inhalation	R	<p>L'espèce recommandée est le rat.</p> <p>Requis si la substance à l'essai est respirable (p. ex., un gaz, une vapeur, un aérosol ou des particules) ou deviendra, dans les conditions d'utilisation, une substance respirable.</p>	OPPTS 870.1300 OCDE 403 OCDE 433 (ébauche)

CODO	Type d'étude	Données requises	Notes relatives aux essais	Lignes directrices disponibles
4.6.4	Irritation primaire de l'oeil	R	L'espèce recommandée est le lapin.  Pas requis si la substance à l'essai est corrosive pour la peau ou si son pH est inférieur à 2 ou supérieur à 11,5.	OPPTS 870.2400 OCDE 405
4.6.5	Irritation primaire de la peau	R	L'espèce recommandée est le lapin.  Pas requis si la substance à l'essai est un gaz ou un liquide hautement volatile.  Pas requis si la substance à l'essai est corrosive pour la peau ou si son pH est inférieur à 2 ou supérieur à 11,5.	OPPTS 870.2500 OCDE 404
4.6.6	Sensibilisation de la peau	R	L'espèce recommandée est le cobaye (maximisation et test de Buehler) ou la souris (essai des ganglions lymphatiques locaux).  Pas requis si la substance à l'essai est corrosive pour la peau ou si son pH est inférieur à 2 ou supérieur à 11,5; cependant, l'analyse de la PC diluée peut être requise si la PC est diluée dans les conditions d'utilisation.	OPPTS 870.2600 OCDE 406 OCDE 429
4.6.7	Potentialisation/interaction	RC	Les données doivent être présentées, <i>si disponibles</i> .	
4.6.8	Autres études de toxicité aiguë	RC	Ce CODO est un substitut pour d'autres études disponibles qui fournissent de plus amples renseignements sur le profil toxicologique d'une substance à l'essai. Les données doivent être présentées, <i>si disponibles</i> .	
4.7	Études à court terme – PC	RC	<i>Selon le profil d'emploi, requis si l'une des composantes de la PC peut augmenter l'absorption des matières actives ou les effets pharmacologiques ou toxiques.</i>	

CODO	Type d'étude	Données requises	Notes relatives aux essais	Lignes directrices disponibles
4.7.1	Étude à court terme, toxicité par voie orale (90 jours, rongeurs)	RC	<i>Voir 4.7.</i>	
4.7.2	Étude à court terme, toxicité par voie orale (90 jours et/ou 12 mois, chien)	RC	<i>Voir 4.7.</i>	
4.7.3	Étude à court terme, toxicité par voie cutanée (90 jours)	RC	<i>Voir 4.7.</i>	
4.7.4	Étude à court terme, toxicité par voie cutanée (21 jours, 28 jours)	RC	<i>Voir 4.7.</i>	
4.7.5	Étude à court terme, toxicité par inhalation (21 jours, 28 jours)	RC	<i>Voir 4.7.</i>	
4.7.6	Étude à court terme, toxicité par inhalation (90 jours)	RC	<i>Voir 4.7.</i>	
4.7.7	Autres études spéciales	RC	<i>Voir 4.7.</i>	
4.8	Autres études/données/rapports	RC	Ce CODO est un substitut pour d'autres études disponibles, y compris les données mécanistes ou les données sur l'immunotoxicité, qui donnent de plus amples renseignements sur le profil toxicologique d'une substance à l'essai. Les données doivent être présentées, <i>si disponibles</i> .	

<b>CODO</b>	<b>Type d'étude</b>	<b>Données requises</b>	<b>Notes relatives aux essais</b>	<b>Lignes directrices disponibles</b>
4.9	Sécurité des animaux traités	RC	Peut être requis si l'utilisation du produit entraînera l'exposition d'animaux domestiques par le biais, entre autres, de l'application directe ou de la consommation d'aliments traités. Consulter les exigences du CODO relatives à cette CU.	OPPTS 870.7200

## Annexe II Modification des noms dans le tableau des CODO faisant suite à la mise à jour des exigences en matière de données toxicologiques

CODO	Nom existant	Nom révisé
4.3.2	Étude à court terme, toxicité par voie orale (6 à 12 mois, chien)	Étude à court terme, toxicité par voie orale (90 jours et/ou 12 mois, chien)
4.3.3	Étude à court terme, toxicité par voie orale (21 jours, 30 jours)	Étude à court terme, toxicité par voie orale (28 jours)
4.3.4	Étude à court terme, toxicité par voie cutanée (90 jours, rongeurs)	Étude à court terme, toxicité par voie cutanée (90 jours)
4.3.5	Étude à court terme, toxicité par voie cutanée (21 jours, rongeurs)	Étude à court terme par voie cutanée (21 jours à 28 jours)
4.3.7	Étude à court terme, toxicité par inhalation (21 jours, 30 jours)	Étude à court terme, toxicité par inhalation (21 jours, 28 jours)
4.5.2	Tératogénicité (rongeurs)	Toxicité sur le plan du développement prénatal (rongeurs)
4.5.3	Tératogénicité (animaux autres que des rongeurs)	Toxicité sur le plan du développement prénatal (animaux autres que des rongeurs)
4.5.4	Génotoxicité : mutation ponctuelle microbienne	Génotoxicité : test de la mutation inverse microbienne
4.5.5	Génotoxicité : mutation ponctuelle (cellule) mammalienne	Génotoxicité : analyse de cellules de mammifère <i>in vitro</i>
4.5.6	Génotoxicité : aberrations chromosomiques <i>in vitro</i>	Génotoxicité : clastogénicité de cellules de mammifère <i>in vitro</i>
4.5.7	Génotoxicité : aberrations chromosomiques <i>in vivo</i>	Génotoxicité : analyse cytogénétique <i>in vivo</i>
4.5.10	Neurotoxicité différée après une exposition aiguë (28 jours, poule)	Neurotoxicité aiguë différée (poule)

<b>CODO</b>	<b>Nom existant</b>	<b>Nom révisé</b>
4.5.11	Neurotoxicité différée (28 jours, poule)	Neurotoxicité différée (28 jours, poule)
4.5.13	Neurotoxicité subchronique (90 jours, rat)	Neurotoxicité (90 jours, rat)
4.7.1	90 jours, rongeurs	Étude à court terme, toxicité par voie orale (90 jours, rongeurs)
4.7.2	90 jours, chien	Étude à court terme, toxicité par voie orale (90 jours et/ou 12 mois, chien)
4.7.3	90 jours, toxicité par voie cutanée	Étude à court terme, toxicité par voie cutanée (90 jours)
4.7.4	21/28 jours, toxicité par voie cutanée	Étude à court terme, toxicité par voie cutanée (21 jours, 28 jours)
4.7.5	28 jours, toxicité par inhalation	Étude à court terme, toxicité par inhalation (21 jours, 28 jours)
4.7.6	90 jours, toxicité par inhalation	Étude à court terme, toxicité par inhalation (90 jours)
4.9	Sécurité des animaux traités	Sécurité des animaux traités