



Projet de décision réglementaire

PRDD2005-02

Imiprothrine

La matière active (m.a.) imiprothrine et son concentré de fabrication (l'intermédiaire de fabrication Pralle®), tous deux produits par Sumitomo Chemical Company Ltd, ainsi que l'intermédiaire Multicide® 2734 et sa préparation commerciale (PC) Multicide® Pressurized Roach Spray 27341, fabriqués par McLaughlin Gormley King Co. (MGK), font l'objet d'un projet d'homologation en vertu du *Règlement sur les produits antiparasitaires* (RPA).

La PC Multicide® 27341 est un insecticide en aérosol pour usage domestique destiné à lutter contre les blattes (coquerelles), les fourmis et d'autres organismes nuisibles vivant à l'intérieur des habitations.

Ce projet de décision réglementaire présente le sommaire des données examinées ainsi que les raisons justifiant l'homologation complète des produits susmentionnés. L'Agence de réglementation de la lutte antiparasitaire (ARLA) acceptera les commentaires écrits concernant ce projet d'homologation pendant les 45 jours suivant la date de parution du présent document. Veuillez faire parvenir tout commentaire à la section des publications à l'adresse sousmentionnée.

(also available in English)

Le 8 août 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
www.pmra-arla.gc.ca
Service de renseignements :
1 800 267-6315 ou (613) 736-3799
Télécopieur : (613) 736-3798**

ISBN : 0-662-74771-2 (0-662-74772-0)
Numéro de catalogue : H113-9/2005-2F (H113-9/2005-2F-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.

Avant-propos

L'Agence de réglementation de la lutte antiparasitaire (ARLA) de Santé Canada a examiné les demandes visant l'homologation complète de l'imiprothrine et de son concentré de fabrication Pralle[®], tous deux fabriqués par Sumitomo Chemical Company Ltd, ainsi que l'intermédiaire Multicide[®] 2734 et sa préparation commerciale (PC) Multicide[®] 27341, produites par McLaughlin Gormley King Company (MGK), à des fins de lutte contre les blattes (coquerelles), les fourmis et d'autres organismes nuisibles se trouvant à l'intérieur des habitations.

Après avoir évalué les renseignements disponibles conformément au *Règlement sur les produits antiparasitaires* (RPA), l'ARLA les a jugés suffisants pour permettre d'établir l'innocuité, les avantages et la valeur des produits susmentionnés. Elle a finalement conclu que l'emploi de ces produits selon le mode d'emploi de l'étiquette présente des avantages et une valeur, conformément au RPA, et ne comporte pas de risques inacceptables. Pour ces raisons, elle propose leur homologation complète conformément au RPA.

L'ARLA communiquera aux organismes de recherche et de surveillance qui les lui demanderont, les méthodes d'analyse de l'imiprothrine dans l'environnement.

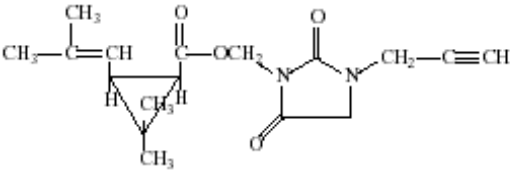
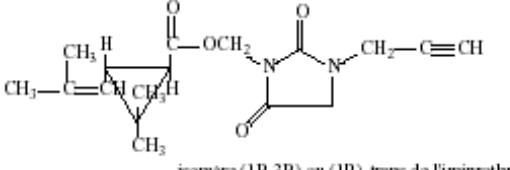
Table des matières

1.0	La matière active, ses propriétés et ses utilisations, classification proposée et projets d'étiquette	1
1.1	Description de la matière active et de la préparation qui la contient	1
1.2	Propriétés physico-chimiques de la matière active	2
2.0	Méthodes d'analyse	4
2.1	Méthodes d'analyse de la matière active telle que fabriquée	4
2.2	Méthode d'analyse des produits de formulation	4
3.0	Effets sur la santé humaine et animale	4
3.1	Effets d'importance sanitaire pour les humains et les animaux de l'exposition à la matière active ou à ses impuretés, ou encore à leurs produits de transformation	4
3.2	Choix d'une valeur de référence toxicologique destinée à l'évaluation des risques d'exposition occasionnelle et professionnelle	7
3.3	Effets sur la santé humaine et animale de l'exposition à la matière active ou à ses impuretés	8
3.3.1	Évaluation de l'exposition professionnelle	8
3.3.2	Exposition occasionnelle	8
3.3.3	Ouvriers	9
4.0	Résidus	9
5.0	Devenir et comportement dans l'environnement	9
5.1	Résumé des données sur le comportement et le devenir de l'imiprothrine dans l'environnement	9
5.1.1	Transformation	9
5.1.2	Mobilité	10
5.1.3	Produits de transformation	10
5.2	Concentrations prévues dans l'environnement	10
6.0	Effets sur les espèces non ciblées	10
6.1	Espèces terrestres	10
6.2	Espèces aquatiques	10
6.3	Évaluation des risques environnementaux	10
6.4	Mesures d'atténuation	11
7.0	Résumé intégré des données sur l'efficacité	11
7.1	Efficacité contre les organismes nuisibles dans les habitations	11
7.2	Lutte intégrée et acquisition d'une résistance à l'imiprothrine	12

8.0	Politique de gestion des substances toxiques	12
8.1	Matière active	12
8.2	Produits de transformation	12
8.3	Préparations commerciales	13
8.4	Microcontaminants	13
9.0	Décision réglementaire	13
	Liste des abréviations	14
Annexe I	Tableau récapitulatif des études sur la toxicité de l'imiprothrine	15

1.0 La matière active, ses propriétés et ses utilisations, classification proposée et projets d'étiquette

1.1 Description de la matière active et de la préparation qui la contient

Nom commun	Imiprothrine
Utilité	Insecticide
Nom chimique IUPAC	(1R)- <i>cis,trans</i> -2,2-diméthyl-3-(2-méthylprop-1-én-1-yl) cyclopropane-1-carboxylate de [2,5-dioxo-3-prop-2-ynylimidazolidin-1-yl]méthyle
CAS	2,2-diméthyl-3-(2-méthyl-1-propényl)cyclopropanecarboxylate de [2,5-dioxo-3-(2-propynyl)-1-imidazolidinyl]méthyle
Numéro CAS	72963-72-5
Formule moléculaire	C ₁₇ H ₂₂ N ₂ O ₄
Poids moléculaire	31837
Formule développée	 <p>isomère (1R,3S) ou (1R)-<i>cis</i> de l'imiprothrine</p>  <p>isomère (1R,3R) ou (1R)-<i>trans</i> de l'imiprothrine</p>
Pureté nominale de la m.a.	92,2 %
Nature des impuretés d'importance toxicologique, environnementale ou autre	L'imiprothrine de qualité technique ne renferme pas d'impuretés ni de microcontaminants figurant sur la Liste des substances toxiques de la voie 1 de la Politique de gestion des substances toxiques (PGST).

1.2 Propriétés physico-chimiques de la matière active

Produit technique : Imiprothrine® de qualité technique

Propriété	Résultat	Commentaires
État physique et couleur	Liquide visqueux de couleur ambre	
Odeur	Légèrement sucrée	
Point ou plage de fusion	Sans objet	
Point ou plage d'ébullition	Dégradation du produit technique avant ébullition	
Densité	1122	
Pression de vapeur à 25 °C	$1,86 \times 10^{-6}$ Pa	Non volatil
Constante de la loi d'Henry à 20 °C	$6,25 \times 10^{-6}$ Pa	Non volatil
UV ou spectre visible	Pas d'absorbance dans les UV ou le spectre visible	Faible potentiel de phototransformation
Solubilité (mg/L) dans l'eau à 20 °C	pH 6,5 mg/L 93,5	Soluble
Solubilité (g/L) dans des solvants organiques	Solvant <i>n</i> -octanol méthanol acétonitrile acétone hexane Solubilité soluble soluble soluble soluble 6,2 g/L	
Coefficient de partage <i>n</i> -octanol-eau (log K_{oe})	pH 6,2-6,6 2,9 log K_{oe}	Potentiel de bioconcentration ou de bioaccumulation
Constante de dissociation	Ne se dissocie pas	
Stabilité (température, métaux)	Stable pendant 14 jours à 54 °C Stable au contact de l'acier nu ou recouvert de résine	

Concentré de fabrication : Pralle®

Garantie (teneur nominale) :

imiprothrine 50,5 %

Concentré de fabrication : Multicide® 2734

Garantie (teneurs nominales) :

imiprothrine 8,0 %
d-phénothrine 10,0 %
 dicycloheptènedicarboximide de N-octyle (MGK® 264) 20,0 %

Préparation commerciale : Multicide® 27341

Propriété	Résultat
Couleur	Blanc opaque
Odeur	Distillat de pétrole
État physique	Liquide
Produit de formulation	Bouillie sous pression
Garantie (teneurs nominales)	Imiprothrine 0,40 % <i>d</i> -Phénothrine 0,50 % Dicycloheptènedicarboximide de N-octyle (MGK® 264) 1,00 %
Matériau et description du contenant	Contenant pour aérosol en métal enrobé
Densité	0,900 à 20 °C
pH d'une dispersion à 1 % dans l'eau	6,7
Pouvoir d'oxydo-réduction	Ni oxydant ni réducteur
Stabilité à l'entreposage	Chimiquement stable pendant 12 mois à 37,8 °C
Explosivité	Sans objet

2.0 Méthodes d'analyse

2.1 Méthodes d'analyse de la matière active telle que fabriquée

Une méthode de chromatographie en phase gazeuse (CPG) a été utilisée pour doser la matière active, et deux méthodes de CPG ont été appliquées pour analyser les principales impuretés structurellement apparentées présentes dans le produit de qualité technique (teneur $\geq 0,1$ %). La spécificité, la linéarité, la précision et l'exactitude offertes par ces méthodes ont été jugées satisfaisantes.

2.2 Méthode d'analyse des produits de formulation

Une méthode fondée sur la CPG a servi à doser la matière active dans les produits de formulation. Elle a démontré une spécificité, une linéarité, une précision et une exactitude satisfaisantes pour son utilisation en application de la loi.

Conclusion : Les données chimiques sur l'Imiprothrine[®] de qualité technique, les intermédiaires de fabrication Pralle[®] et Multicide[®] 2734 ainsi que la préparation commerciale Multicide[®] 27341 sont complètes. Le produit technique a été analysé de manière exhaustive, et les spécifications sont appuyées par les résultats de l'analyse de la matière active et des impuretés dans sept lots à l'aide de méthodes spécifiques validées. Le produit technique ne devrait pas contenir d'impuretés ni de microcontaminants figurant sur la Liste de substances de la voie 1 de la PGST. Les données requises sur les propriétés physico-chimiques du produit technique et des préparations commerciales ont été obtenues à l'aide de méthodes acceptables. On a employé une méthode d'analyse de la matière active dans les produits de formulation fondée sur la CPG et pleinement validée.

3.0 Effets sur la santé humaine et animale

3.1 Effets d'importance sanitaire pour les humains et les animaux de l'exposition à la matière active ou à ses impuretés, ou encore à leurs produits de transformation

L'annexe I de ce document contient un tableau récapitulatif des études de toxicité pour l'imiprothrine.

Des études de toxicocinétique chez le rat avec les isomères *cis* et *trans* de l'imiprothrine ont révélé une absorption rapide, avec excrétion principalement dans l'urine et, en quantités moindres, dans les fèces et l'air expiré. Aucune différence de la vitesse et du degré d'absorption et d'excrétion selon le sexe n'a été mise en évidence. L'isomère *trans* a été retrouvé à des concentrations plus élevées dans le sang que l'isomère *cis*. L'imiprothrine s'est répartie largement et assez uniformément dans les tissus, mais a été retrouvée en plus forte proportion dans le foie. Aucune différence selon le sexe n'a été observée dans la distribution tissulaire ni dans le profil des métabolites. L'imiprothrine a

été fortement métabolisée : jusqu'à 11 métabolites urinaires et 15 métabolites fécaux différents ont été décelés après administration de l'isomère *cis*, tandis que 11 métabolites urinaires et 12 métabolites fécaux l'ont été après administration de l'isomère *trans*. Les principales réactions métaboliques comprennent le clivage du lien ester suivi de la déshydroxyméthylation des alcools résultants, l'hydroxylation du noyau imidazolidine, la désalkylation du groupe prop-2-ynyle et l'oxydation du groupe ω -*trans*-méthyle dans la chaîne latérale isobutényle.

L'imiprothrine est modérément toxique par voie orale, légèrement toxique par inhalation et faiblement toxique par voie cutanée. Elle n'irrite pas les yeux et ne cause qu'une irritation minime de la peau. Un potentiel sensibilisant lui a été reconnu. Parmi les signes cliniques de toxicité observés après exposition par voie orale et par inhalation, notons l'ataxie, la respiration irrégulière, l'incontinence urinaire, la démarche anormale (marche sur le bout des pieds) et les tremblements.

Les études de la toxicité aiguë du Pralle® (contenant 50,5 % d'imiprothrine) ont révélé une faible toxicité par voie orale, par voie cutanée et par inhalation. Les signes cliniques de toxicité par voie orale et par inhalation sont semblables à ceux observés dans le cas de l'imiprothrine de qualité technique. Le Pralle® n'est pas irritant pour la peau et ne l'est que de façon minime pour les yeux. Les essais de sensibilisation cutanée avec les méthodes employées pour évaluer le pouvoir sensibilisant de la matière active de qualité technique se sont révélés négatifs.

Le profil de toxicité aiguë du Multicide® 2734 (contenant 8 % d'imiprothrine plus d'autres matières actives) indique une faible toxicité par voie orale, par voie cutanée et par inhalation. Aucun cas de mortalité n'a été enregistré lors de l'étude de la toxicité aiguë par voie cutanée, mais une diminution de l'activité des membres postérieurs du lapin (espèce étudiée) a été notée. Le seul signe clinique de toxicité observé a été l'inactivité lors de l'étude de la toxicité aiguë par inhalation. Le Multicide® 2734 n'irrite pas la peau et ne cause qu'une irritation minime des yeux. Il pourrait avoir un pouvoir de sensibilisation cutanée.

D'après les essais de toxicité par voie orale, par voie cutanée et par inhalation, le Multicide® 27341 (contenant 0,4 % d'imiprothrine) présente une faible toxicité aiguë. Le profil des signes cliniques obtenu dans son cas est pratiquement le même que celui du Multicide® 2734. Le produit s'est révélé peu irritant pour les yeux et modérément irritant pour la peau. Des résultats positifs ont été obtenus lors des essais de sensibilisation cutanée.

Des études comportant l'administration de doses répétées par voie orale (rat, souris), par voie cutanée (rat) et par inhalation (rat) ont été effectuées. L'exposition cutanée à court terme a indiqué une toxicité systémique se limitant à des effets sur la prise de poids corporel. Pour les expositions par voie orale et par inhalation, les effets toxiques notés consistent principalement en des changements des paramètres érythrocytaires, qui laissent

supposer une anémie régénérative (augmentation du nombre de réticulocytes et diminution des globules rouges, de l'hémoglobine [Hb] et de l'hématocrite [Hct]). Seule l'étude d'exposition par inhalation à court terme a démontré des signes cliniques de toxicité attribuables au traitement. Ces signes concordent avec ceux observés dans les essais d'exposition aiguë par voie orale et par inhalation. Les effets notables de l'administration répétée de l'imiprothrine comprennent : changements du poids corporel, gain de poids, effets sur le foie, les glandes salivaires et la rate (augmentation de leur poids, effets pathologiques) ainsi que perte de poils ou défaut des moustaches (dans l'étude de l'oncogénicité sur la souris). Aucune différence entre les sexes et entre les espèces n'a été mise en évidence en ce qui a trait à la sensibilité à la plupart des effets toxiques. L'augmentation du temps d'exposition (entre l'administration de courte durée et l'administration chronique) ne semble pas entraîner une augmentation significative de la toxicité de l'imiprothrine. Une étude d'une durée d'un an chez le chien (non présentée à l'ARLA, mais dont celle-ci a obtenu un résumé provenant d'une évaluation du California Department of Pesticide Registration) a indiqué un profil de toxicité semblable à celui décrit ci-dessus, ainsi que des valeurs comparables de dose sans effet nocif observé (DSENO) et de dose minimale entraînant un effet nocif observé (DMENO) pour les principaux effets toxiques.

Aucune donnée disponible ne permet de penser que l'imiprothrine aurait des effets nocifs sur le système endocrinien des mammifères, ou que les jeunes y seraient plus sensibles. L'imiprothrine a été jugée non tératogène chez le rat et le lapin, quoique certains effets sur le développement (variations squelettiques) aient été observés à des doses associées à une toxicité maternelle. Dans une étude sur la reproduction portant sur plusieurs générations, on a constaté une diminution du poids corporel des petits, une augmentation de l'incidence de certaines variations squelettiques (au niveau des côtes ou de la région lombaire) ainsi que des signes d'une toxicité parentale systémique, mais aucun effet sur la capacité reproductive de la génération parentale n'a été mis en évidence.

Il ressort de façon générale des études *in vitro* et *in vivo* que l'imiprothrine n'est pas génotoxique. Cependant, des résultats positifs ont été obtenus en présence d'activation métabolique exogène lors de tests d'aberrations chromosomiques *in vitro* sur des cellules pulmonaires de hamster chinois.

En administration chronique chez le rat et la souris, le produit n'a pas montré un pouvoir oncogène.

Plusieurs études ont examiné la neurotoxicité de l'imiprothrine après administration d'une dose unique par voie orale chez le rat. On a observé les signes de neurotoxicité suivants : mouvements saccadés des membres antérieurs, baisse de l'activité locomotrice, salivation, coloration de l'urine, tremblements, convulsions et diarrhée. Aucun effet attribuable au traitement sur le poids du cerveau ni aucune modification structurelle du tissu du système nerveux n'ont été observés, mais une DSENO n'a pas été établie pour les effets neurotoxiques. Les DMENO déterminées sont de 100 milligrammes par

kilogramme de poids corporel (mg/kg p.c.) chez les femelles et de 200 mg/kg p.c. chez les mâles. Dans une étude de neurotoxicité subchronique, des effets liés au traitement ont été notés, entre autres, diminution du poids corporel, de la prise de poids et de la consommation alimentaire et certains signes cliniques, plus précisément : baisse de l'éveil, légère diminution de l'activité motrice et réduction de la force de préhension des membres postérieurs. En l'absence de signes neuropathologiques et de changement quantitatif des activités motrices, ces signes cliniques sont considérés comme les indicateurs d'une toxicité généralisée.

3.2 Choix d'une valeur de référence toxicologique destinée à l'évaluation des risques d'exposition occasionnelle et professionnelle

Les tests de toxicité par voie orale, par voie cutanée et par inhalation de la préparation commerciale Multicide® 27341 ont indiqué une faible toxicité aiguë. Les tests effectués ont également mis en évidence des potentiels d'irritation minime des yeux et d'irritation modérée de la peau. Des réactions positives ont été obtenues dans le cadre des tests de sensibilisation cutanée.

Comme l'exposition des personnes manipulant le produit serait intermittente, les DSENO déterminées dans les études de la toxicité par voie cutanée de 21 jours et par inhalation de 28 jours ont été jugées les plus pertinentes pour les voies et les durées prévisibles d'exposition professionnelle. Le principal effet systémique mis en évidence dans le cas de l'exposition cutanée pendant 21 jours est la diminution du poids corporel, tandis que des signes cliniques indicateurs de neurotoxicité ont été notés dans le cas de l'exposition par inhalation pendant 28 jours.

Étant donné les intervalles entre les applications (le produit ne devant pas être utilisé plus d'une fois par semaine) et la rapidité métabolique et excrétoire de l'imiprothrine, on a jugé approprié de considérer chaque application comme une exposition aiguë. En conséquence, la DMENO de 100 mg/kg p.c./j déterminée dans l'étude de neurotoxicité aiguë a été considérée la plus pertinente comme dose minimale entraînant un effet pour les signes cliniques de neurotoxicité signalés dans cette étude. Par ailleurs, comme aucune DSENO n'a été établie dans cette étude, on a jugé bon d'appliquer un facteur d'incertitude additionnel de 3 pour l'évaluation des risques liés à cette valeur de référence.

L'exposition post-traitement serait de durée intermédiaire et se ferait par voie cutanée (pour les adultes et les enfants) et par ingestion (pour les enfants). L'exposition par inhalation devrait être minime. Les valeurs de référence les plus pertinentes pour l'évaluation des risques après traitement sont la DSENO de 300 mg/kg p.c./j de l'étude de 21 jours pour la voie cutanée et la DSENO de 6 mg/kg p.c./j de l'étude de 90 jours sur le rat pour la voie orale. Dans chaque cas, la marge d'exposition cible serait de 100.

3.3 Effets sur la santé humaine et animale de l'exposition à la matière active ou à ses impuretés

3.3.1 Évaluation de l'exposition professionnelle

La préparation commerciale Multicide® 27341 est une formulation aérosol prête à l'emploi destinée à être appliquée dans les fissures et les crevasses à l'intérieur des habitations. Elle renferme la nouvelle matière active imiprothrine (0,4 %).

L'exposition des occupants d'habitations où serait appliqué le Multicide® 27341 a été évaluée à l'aide de la Pesticide Handlers Exposure Database (PHED, version 1.1). Les sous-ensembles de données créés à partir de cette base de données respectent les critères établis dans le cadre de l'Accord de libre-échange nord-américain (ALENA) pour les estimations reposant sur la PHED et conviennent donc à l'estimation de l'exposition des utilisateurs de ces produits pour l'usage prévu.

D'après les analyses reposant sur la PHED, l'exposition serait surtout de nature cutanée (< 1 % par inhalation). L'exposition par dépôt sur la peau a été estimée à 0,0233 mg m.a./kg p.c./j et l'exposition par inhalation à 0,000 137 mg m.a./kg p.c./j (meilleur ajustement de la tendance centrale dans les deux cas). En supposant que les degrés d'absorption par voie orale et par voie cutanée sont équivalents, on a déterminé que l'exposition totale (dépôt cutané et inhalation) serait de 0,0231 mg m.a./kg p.c./j (meilleur ajustement). Compte tenu du profil d'emploi proposé, l'exposition se ferait de façon intermittente pendant toute l'année (c.-à-d. sur de courtes périodes, typiquement pas plus d'une fois par semaine).

Les données suivantes ont été utilisées pour calculer les marges d'exposition de l'utilisateur résidentiel de Multicide® 27341 pour les valeurs de référence de toxicité systémique :

- DSENO de 5 mg/kg p.c./j, déterminée dans l'étude de 28 jours par inhalation chez le rat, d'après l'incidence accrue de signes cliniques à la dose supérieure;
- DSENO de 300 mg/kg p.c./j, déterminée dans l'étude de toxicité de 21 jours par voie cutanée chez le rat, d'après la prise réduite de poids corporel à la dose supérieure;

Pour la voie cutanée, la marge d'exposition est > 12 000. Pour l'inhalation, elle est de 36 500. De plus, il existe une marge d'exposition de 4 300 pour la DMENO de 100 mg/kg p.c./j déterminée dans l'étude de neurotoxicité par administration d'une dose orale unique. Ces marges d'exposition sont considérées suffisantes.

3.3.2 Exposition occasionnelle

Vu le profil d'emploi restreint proposé (c.-à-d. dans les fissures et les crevasses seulement) et la faible pression de vapeur de l'imiprothrine ($1,86 \times 10^{-6}$ Pa à 25 °C), l'exposition des occupants (y compris l'adulte appliquant le produit) par inhalation

devrait être très faible. Les résultats du modèle Multichamber Concentration and Exposure Model (MCCEM) de la United States Environmental Protection Agency (EPA) appuient cette conclusion.

Dans les habitations où le produit serait appliqué dans les fissures et les crevasses, l'exposition des occupants par voie cutanée et par ingestion (non alimentaire) devrait être faible. Les méthodes d'évaluation des risques et de l'exposition de niveau 1 ont indiqué des marges adéquates pour l'exposition post-traitement (adultes et enfants) après les applications dans les fissures et les crevasses. Pour réduire le plus possible le potentiel d'exposition post-traitement, le produit doit être mis en marché avec un adaptateur de buse (dispositif semblable à une paille) permettant de bien diriger le jet pulvérisé, et le mode d'emploi doit être modifié pour inclure des consignes concernant l'utilisation de cet adaptateur.

3.3.3 Ouvriers

Sans objet, le produit étant prévu pour usage résidentiel.

4.0 Résidus

Sans objet.

5.0 Devenir et comportement dans l'environnement

5.1 Résumé des données sur le comportement et le devenir de l'imiprothrine dans l'environnement

5.1.1 Transformation

L'imiprothrine est stable et résiste à l'hydrolyse à pH 5. Le temps de dissipation de 50 % de la substance (TD_{50}) est de 58,6 jours à pH 7 et de 17,9 heures (h) à pH 9. L'hydrolyse est catalysée par des bases.

Dans une étude utilisant des molécules d'imiprothrine à noyau imidazolidine marqué, le principal produit de transformation identifié a été la N-carbamoyl-N-propargylglycine. Aucune étude de l'hydrolyse avec de l'imiprothrine marquée au niveau du groupement cyclopropanecarboxyle n'a été soumise. Toutefois, des publications indiquent clairement que ce groupement donne par hydrolyse l'acide 2,2-diméthyl-3-(2-méthylprop-1-ényl)cyclopropanecarboxylique qui représentait plus de 70 % de la radioactivité appliquée et n'a montré aucun signe de transformation en 30 jours. Ces résultats permettent de conclure que l'imiprothrine serait persistante dans l'eau à pH 5, mais non à un pH supérieur à 7.

Comme l'imiprothrine ne doit être employée qu'à l'intérieur des bâtiments, les vitesses de biotransformation dans les sols et les systèmes aquatiques n'ont pas été déterminées.

5.1.2 Mobilité

Étant donné l'emploi limité à l'intérieur des bâtiments, le coefficient d'adsorption de Freundlich (K_d) et le coefficient d'adsorption du carbone organique (K_{co}) n'ont pas été déterminés. L'imiprothrine est soluble dans l'eau et non volatile. D'après sa solubilité, sa volatilité et ses vitesses d'hydrolyse, si elle était libérée dans l'environnement, elle pourrait être lessivée et s'infiltrer dans les eaux souterraines ou être transportée dans les eaux de surface.

5.1.3 Produits de transformation

L'étude de l'hydrolyse a indiqué comme principal produit de transformation la N-carbamoyl-N-propargylglycine (représentant 24,26 % de ce qui a été récupéré de la substance initiale à pH 7 à 30 jours et 87,28 % à pH 9 à 122,66 h); un produit de transformation mineur a également été identifié : la 1-propargylimidazolidine-2,4-dione (1,81 % à pH 7 à 30 jours et 4,26 % à pH 9 à 122,66 h). Un pic non identifié représentant 1,67 % à pH 7 à 30 jours et 5,07 % à pH 9 à 122,66 h a également été noté. D'après la documentation présentée, l'acide 2,2-diméthyl-3-(2-méthylprop-1-ényl)cyclopropanecarboxylique devrait également constituer le principal produit de transformation du groupement cyclopropanecarboxyle. Les quantités totales de gaz carbonique et de composés volatils n'ont pas été déterminées.

5.2 Concentrations prévues dans l'environnement

Les concentrations prévisibles dans les sols et l'eau ainsi que sur les végétaux n'ont pas été calculées.

6.0 Effets sur les espèces non ciblées

6.1 Espèces terrestres

Aucune donnée requise.

6.2 Espèces aquatiques

Aucune donnée requise.

6.3 Évaluation des risques environnementaux

L'imiprothrine est soluble dans l'eau et non volatile. L'hydrolyse ne devrait pas la transformer dans les eaux acides ou neutres, mais il en va tout autrement dans les eaux

alcalines. Comme elle ne doit être employée qu'à l'intérieur des bâtiments, les vitesses de biotransformation et les valeurs de K_d et K_{co} n'ont pas été déterminées. Bien que la solubilité, la volatilité et les vitesses d'hydrolyse permettent de croire que, libérée dans l'environnement, l'imiprothrine pourrait être lessivée et s'infiltrer dans les eaux souterraines ou être entraînée dans les eaux de surface, il n'a pas été possible de quantifier ce risque. Le log K_{oc} de 2,9 indique un potentiel de bioconcentration ou de bioaccumulation de l'imiprothrine.

6.4 Mesures d'atténuation

Il faut veiller avec une extrême prudence à ce que les produits contenant de l'imiprothrine soient éliminés conformément aux recommandations de l'étiquette.

7.0 Résumé intégré des données sur l'efficacité

7.1 Efficacité contre les organismes nuisibles dans les habitations

Des études en laboratoire portant sur l'efficacité de l'imiprothrine contre les blattes et du Multicide® 27341 (contenant 0,4 % d'imiprothrine, 0,5 % de *d*-phénothrine et 1,0 % de dicycloheptènedicarboximide de N-octyle) contre divers organismes nuisibles dans les habitations ont été examinées dans le cadre de la demande d'homologation du Multicide® 27341 déposée par McLaughlin Gormley King Company du Minnesota.

Selon ces études, un produit contenant 0,4 % d'imiprothrine appliqué sous forme d'aérosol à une dose de 180 mg m.a./m², peut tuer 40 % des blattes germaniques présentes en 48 h, ce qui confirme que l'imiprothrine a des propriétés insecticides et qu'elle peut être considérée comme une matière active. De plus, l'imiprothrine en aérosol à la concentration de 0,4 % a eu un effet choc sur ces blattes (100 % d'immobilisation en moins de 40 secondes) lorsque appliquée seule, en mélange avec 1 % de dicycloheptènedicarboximide de N-octyle (MGK® 264) ou en tant que constituant du Multicide® 27341 (avec 0,5 % de *d*-phénothrine en plus de l'imiprothrine et du MGK® 264).

D'autres études en laboratoire sur l'efficacité du Multicide® 27341 contre les blattes, les fourmis noires gâte-bois, les grillons domestiques, les cloportes, les araignées, les tiques sanguines et certains ravageurs de produits entreposés (soit le cucujide dentelé des grains, le tribolium brun de la farine et le charançon du riz) ont été passées en revue. Elles indiquent une maîtrise acceptable (> 95 %) de la blatte germanique à partir de 899 mg m.a./m² (189 mg d'imiprothrine/m²). Une maîtrise acceptable de la blatte d'Amérique et de la blatte orientale (mortalité de 100 et 88 % respectivement) a également été obtenue à des doses d'environ 3 000 mg m.a./m² (626-638 mg d'imiprothrine/m²). Le Multicide® 27341 appliqué à des doses variant entre 277 et 2 371 mg m.a./m² (58-500 mg d'imiprothrine/m²) a aussi été trouvé efficace (88 à 100 %) contre les fourmis noires gâte-bois, les grillons domestiques, les cloportes, les araignées, les tiques sanguines

et des ravageurs de produits entreposés. Les doses efficaces minimales n'ont pas été déterminées lorsque la mortalité s'élevait à 100 %.

Ces données permettent d'appuyer l'homologation du Multicide® 27341 selon le mode d'emploi figurant sur l'étiquette : application du produit à raison de cinq secondes par mètre linéaire d'une distance de 15 centimètres (cm). Pour les pulvérisations dans les fissures et les crevasses, cela correspond à une dose d'environ 3 498 mg m.a./m² (733 mg d'imiprothrine, 910 mg de *d*-phénothrine et 1 855 mg de dicycloheptènedicarboximide de N-octyle) dans la zone de concentration du jet (3 cm) à l'intérieur de la bande arrosée d'une largeur totale de 8 cm.

7.2 Lutte intégrée et acquisition d'une résistance à l'imiprothrine

L'utilisation du Multicide® 27341 ne serait pas incompatible avec les pratiques actuelles de lutte antiparasitaire intégrée. Son homologation ajouterait un autre pyréthroïde de synthèse et un autre produit de formulation à combinaison synergique au marché des produits à usage domestique.

L'imiprothrine est une nouvelle matière active et le risque d'acquisition d'une résistance à celle-ci chez les arthropodes mentionnés sur l'ébauche d'étiquette proposée est encore inconnu. Néanmoins, comme son mode d'action est équivalent à celui des autres pyréthroïdes de synthèse actuellement homologués dans la catégorie des produits à usage domestique, son emploi pour le traitement des lieux n'est pas susceptible d'influer sur une quelconque stratégie en matière de gestion de la résistance.

8.0 Politique de gestion des substances toxiques

8.1 Matière active

Au cours de l'évaluation de l'imiprothrine, l'ARLA a pris en considération la PGST et la directive d'homologation [DIR99-03](#) pour finalement déterminer que le log K_{oc} de 2,9 de cette substance est inférieur à la valeur seuil de 5,0 pour la voie 1 de la PGST. En conséquence, l'ARLA a conclu que l'imiprothrine ne répond pas aux critères de la voie 1 de la PGST.

8.2 Produits de transformation

Les données fournies ne permettent pas de déterminer si les produits de transformation de l'imiprothrine répondent aux critères de la voie 1 de la PGST. Cependant, comme l'imiprothrine est destinée à être utilisée uniquement à l'intérieur des bâtiments, son impact sur l'environnement sera minime.

8.3 Préparations commerciales

Les PC ne renferment aucun ingrédient inscrit sur la liste des substances de la voie 1 de la PGST. Cependant, la PC Multicide® 27341 utilise comme solvant un distillat de pétrole (n° CAS 64742-47-8) qui est un composé inerte figurant sur la liste 2 de l'EPA. Les composés inscrits sur cette liste sont potentiellement toxiques et doivent faire l'objet d'évaluations jugées hautement prioritaires aux États-Unis.

8.4 Microcontaminants

L'Imiprothrine® de qualité technique ne renferme aucune impureté d'intérêt toxicologique ni aucun microcontaminant inscrit dans la voie 1 de la PGST.

9.0 Décision réglementaire

L'Imiprothrine® de qualité technique et son concentré de fabrication Pralle®, l'intermédiaire Multicide® 2734 ainsi que l'insecticide en aérosol Multicide® 27341 sont admissibles à une homologation complète.

Liste des abréviations

ALENA	Accord de libre-échange nord-américain
ALT	alanine-aminotransférase
ARLA	Agence de réglementation de la lutte antiparasitaire
AST	aspartate-aminotransférase
°C	degré Celsius
CAS	Chemical Abstracts Service
CL ₅₀	concentration létale à 50 %
CMM	cote moyenne maximale
CPG	chromatographie en phase gazeuse
DL ₅₀	dose létale à 50 %
DMENO	dose minimale entraînant un effet nocif observable
DSENO	dose sans effet nocif observé
DT ₅₀	temps de dissipation de 50 %
EPA	Environmental Protection Agency
g	gramme
GGT	gamma-glutamyl transférase
h	heure
Hb	hémoglobine
Hct	hématocrite
IMI	indice maximum d'irritation
IUPAC	International Union of Pure and Applied Chemistry
j	jour
K _{co}	coefficient d'adsorption du carbone organique
K _d	coefficient d'adsorption de Freundlich
K _{oc}	coefficient de partage octanol-eau
kg	kilogramme
L	litre
m ²	mètre carré
m.a.	matière active
MCCEM	Multichamber Concentration and Exposure Model
mg	milligramme
MGK	McLaughlin Gormley King Co.
NZB	Néo-Zélandais blanc
p.c.	poids corporel
Pa	Pascal
PC	préparation commerciale
PGST	Politique de gestion des substances toxiques
PHED	Pesticide Handlers' Exposure Database
ppm	partie par million
RPA	<i>Règlement sur les produits antiparasitaires</i>
TCMH	teneur corpusculaire moyenne en hémoglobine
TP ₅₀	temps de dissipation de 50 % d'une substance
UV	ultraviolets
VGM	volume globulaire moyen

Annexe I Tableau récapitulatif des études sur la toxicité de l'imiprothrine

Métabolisme			
<p>Vitesse et degré d'absorption et d'excrétion : Absorption rapide; pics de concentration dans le sang atteints en 1-9 h; maintien de concentrations sanguines élevées jusqu'à environ 12 h après l'administration, puis élimination rapide. Demie-vies biologiques d'élimination variant entre 6 et 12 h. Pas de différence évidente selon le sexe. Concentration sanguine plus élevée après administration de l'isomère <i>trans</i> par comparaison à l'isomère <i>cis</i>. Excrétion rapide - pour l'isomère <i>cis</i>, excrétion d'environ 78-85 % dans l'urine et 4-15 % dans les fèces en 24 h, avec aussi environ 1-3 % de la dose administrée dans l'air expiré; pour l'isomère <i>trans</i>, excrétion d'environ 90-93 % dans l'urine en 24 h, 4-7 % étant également excrétés dans les fèces et 0,3-0,6 % dans l'air expiré.</p> <p>Distribution et organe(s) cible(s) : Distribution large et relativement uniforme de l'imiprothrine dans les tissus, peu importe l'isomère, après administration par voie orale. Pics de concentration dans les tissus atteints en 3 h après administration de la dose faible et en 6 h après la dose élevée. Répartition en plus fortes proportions dans le foie, mais mesure de concentrations relativement élevées également dans les poils, la peau, le sang, les cellules sanguines, les os et les reins. Après sept jours, concentrations tissulaires résiduelles très faibles dans tous les cas. Disparition moins rapide dans les tissus après administration de l'isomère <i>cis</i>. Aucune différence selon le sexe.</p> <p>Métabolites : Absence de détection de la substance initiale (S-41311) dans le sang ou l'urine et mesure de quantités minimales dans les fèces. Mise en évidence de 11 métabolites urinaires et 15 métabolites fécaux différents après administration de l'isomère <i>cis</i> et de 11 métabolites urinaires et 12 métabolites fécaux différents après administration de l'isomère <i>trans</i>. Principales réactions métaboliques : clivage du lien ester puis déshydroxyméthylation des alcools résultants, hydroxylation du noyau imidazolidine, désalkylation du groupe prop-2-ynyl et oxydation du groupe ω-<i>trans</i>-méthyle dans la chaîne latérale isobutényle.</p>			
Étude	Espèces/souches et doses	DSENO et DMENO	Organe cible, effets significatifs et commentaires
Études de toxicité aiguë - produit technique (95,3 % de m.a.)			
Voie orale	Rat, Crj:CD 0, 500, 700 (femelles seulement), 1 000, 1 400, 2 000, 2 800 et 4 000 (mâles seulement) mg/kg	Dose létale à 50 % (DL ₅₀) : 900 mg/kg (femelles), 1 800 mg/kg (mâles)	Toxicité modérée; mortalité aux doses ≥ 700 mg/kg chez les femelles et $\geq 1 000$ mg/kg chez les mâles, survenant dans tous les cas en 0,5-1 h après l'administration; signes cliniques observés à ces doses chez les deux sexes : baisse de l'activité spontanée, position couchée sur le ventre ou le côté, tremblements, démarche ataxique, respiration irrégulière, incontinence urinaire et taches sur la fourrure.
Voie cutanée	Rat, Crj:CD 2 000 mg/kg	DL ₅₀ > 2 000 mg/kg	Faible toxicité, aucune mortalité, pas de signes cliniques d'effets négatifs et pas d'effets sur le poids corporel.

Étude	Espèces/souches et doses	DSENO et DMENO	Organe cible, effets significatifs et commentaires
Inhalation	Rat, Sprague-Dawley 0,418 et 1,20 mg/L (réelle)	Concentration létale à 50 % (CL ₅₀) > 1,20 mg/L	Faible toxicité, sans mortalité; signes cliniques à ≥ 0,418 mg/L une heure après l'exposition chez les deux sexes comprenant respiration irrégulière, marche sur le bout des pieds, incontinence urinaire et pelage ébouriffé; signes additionnels notés à 1,20 mg/L chez les deux sexes, notamment hypersensibilité, démarche ataxique et perte de poils; absence de ces signes le jour 9, sauf la perte de poils pour laquelle une amélioration a été observée après le jour 13; gain de poids des mâles plus faible à 0,418 mg/L le jour 3 et à 1,20 mg/L le jour 7; pas de mortalité, mais la dose maximale testée est de 1,20 mg/L; en conséquence, le produit est considéré comme légèrement toxique.
Irritation des yeux	Lapin, Néo-Zélandais blanc (NZB) 0,1 mL	Cote moyenne maximale (CMM) : 0,56 Indice maximum d'irritation (IMI) : 3,7 (1 h)	Irritation minime, légère rougeur et très faible chémosis conjonctival une heure après l'exposition; absence de tout signe d'irritation 48 h après l'exposition.
Irritation de la peau	Lapin, NZB 0,5 mL	CMM : 0 IMI : 0	Non irritant; aucun signe d'irritation chez les animaux testés.
Sensibilisation cutanée (test de maximalisation)	Cobaye, Hartley (mâles seulement)	Sensibilisateur cutané potentiel	Sensibilisateur « léger »; très faibles érythèmes chez 3 des 20 animaux sensibilisés, érythèmes modérés à graves chez les témoins positifs, aucune réaction chez les groupes non sensibilisés.
Sensibilisation cutanée (méthode de Buehler)	Cobaye, Hartley (mâles seulement)	Non sensibilisant	Non sensibilisant, aucun signe de sensibilisation.

Étude	Espèces/souches et doses	DSENO et DMENO	Organe cible, effets significatifs et commentaires
Études de toxicité aiguë - concentré de fabrication Pralle® (54,8 % de m.a.)			
Voie orale	Rat, Cjrd:CD (SD) 1 000, 2 000, 2 600 (femelles seulement), 3 200, 4 000, 5 000 mg/kg (mâles seulement)	DL ₅₀ : 2 400 mg/kg (femelles), 4 500 mg/kg (mâles)	Faible toxicité, mort en 24 h de femelles à ≥ 2 000 mg/kg et de mâles à ≥ 4 000 mg/kg; signes cliniques observés à ≥ 2 000 mg/kg chez les deux sexes : baisse de l'activité spontanée, tremblements, convulsions cloniques, démarche ataxique, position couchée sur le ventre ou le côté, respiration irrégulière, incontinence urinaire et taches sur la fourrure; effet passager sur le gain de poids corporel chez les deux sexes à ≥ 2 000 mg/kg du jour 1 au jour 5.
Voie cutanée	Rat, Crj:CD 2 000 mg/kg	DL ₅₀ > 2 000 mg/kg	Faible toxicité, aucune mortalité, absence de signes cliniques et pas d'effet sur le poids corporel.
Inhalation	Rat, Sprague-Dawley 2,81, 3,62 et 4,43 mg/L	CL ₅₀ > 2,81 mg/L	Faible toxicité, mortalité à toutes les doses en 24 h; signes cliniques chez les deux sexes en 0,5 h après le début de l'exposition, notamment démarche ataxique, marche sur le bout des pieds et écoulement oculaire; hypersensibilité et tremblements également observés à 3,62 mg/L; absence de tout signe le jour 7; effet passager sur le gain de poids corporel chez les deux sexes à ≥ 2,81 mg/L.
Irritation des yeux	Lapin, NZB 0,1 mL	CMM : 0 IMI : 1,3 (1 h)	Irritation minime, légère rougeur et très faible chémosis conjonctival une heure après l'exposition; absence de tout signe d'irritation 24 h après l'exposition.
Irritation de la peau	Lapin, NZB 0,5 mL	CMM : 0 IMI : 0	Non irritant, aucun signe d'irritation chez les animaux testés.
Sensibilisation cutanée (test de maximalisation)	Cobaye, Hartley (mâles seulement)	Non sensibilisant	Non sensibilisant, aucun signe de sensibilisation.
Sensibilisation cutanée (test de Buehler)	Cobaye, Hartley (mâles seulement)	Non sensibilisant	Non sensibilisant, aucun signe de sensibilisation.

Étude	Espèces/souches et doses	DSENO et DMENO	Organe cible, effets significatifs et commentaires
Études de toxicité aiguë : intermédiaire Multicide® 2734 (8 % de la m.a. considérée plus d'autres matières actives)			
Voie orale	Rat, CrL:CD (SD) BR 5 000 mg/kg	DL ₅₀ > 5 000 mg/kg	Faible toxicité, aucune mortalité, absence de signes cliniques et pas d'effet sur le poids corporel.
Voie cutanée	Lapin, Hra:(NZB) SPF 2 000 mg/kg	DL ₅₀ > 2 000 mg/kg	Faible toxicité, aucune mortalité et pas d'effet sur le poids corporel; activité réduite des membres postérieurs jusqu'au jour 2; signes d'irritation cutanée jusqu'au jour 14, notamment érythèmes, œdèmes, atonie et desquamation.
Inhalation	Rat, Sprague-Dawley 2,69 mg/L	CL ₅₀ > 2,69 mg/L	Faible toxicité, aucune mortalité et pas d'effet sur le poids corporel; inactivité des animaux pendant toute la période d'exposition.
Irritation des yeux	Lapin, NZB 0,1 mL	CMM : 1,3 IMI : 8,3 (1 h)	Irritation minime, rougeur, chémosis et écoulement conjonctivaux une heure après l'exposition; absence de tout signe d'irritation 72 h après l'exposition.
Irritation de la peau	Lapin, NZB 0,5 mL	CMM : 0 IMI : 0	Non irritant, aucun signe d'irritation chez les animaux testés.
Sensibilisation cutanée (test de Buehler)	Cobaye, CrI:(HA) BR (mâles seulement)	Sensibilisateur cutané potentiel	Sensibilisateur, érythèmes légers à marqués après un test de provocation.
Études de toxicité aiguë : insecticide en aérosol Multicide® 27341 (0,4 % de m.a.)			
Voie orale	Rat, CrL:CD (SD) BR 5 000 mg/kg	DL ₅₀ > 5 000 mg/kg	Faible toxicité, aucune mortalité, absence de signes cliniques et pas d'effet sur le poids corporel.
Voie cutanée	Lapin, Hra:(NZB) SPF 2 000 mg/kg	DL ₅₀ > 2 000 mg/kg	Faible toxicité, aucune mortalité et pas d'effet sur le poids corporel; activité réduite des membres postérieurs jusqu'au jour 2; signes d'irritation cutanée jusqu'au jour 14, notamment érythèmes, œdèmes, atonie, desquamation, durcissement et fissuration.
Inhalation	Rat, Sprague-Dawley 3,82 mg/L	CL ₅₀ > 3,82 mg/L	Faible toxicité, aucune mortalité et pas d'effet sur le poids corporel; inactivité des animaux pendant toute la période d'exposition.

Étude	Espèces/souches et doses	DSENO et DMENO	Organe cible, effets significatifs et commentaires
Irritation des yeux	Lapin, NZB Pulvérisation pendant une seconde	CMM : 1,8 IMI : 5,7 (1 h)	Irritation minime, rougeur, chémosis et écoulement conjonctivaux une heure après l'exposition; absence de tout signe d'irritation 72 h après l'exposition.
Irritation de la peau	Lapin, NZB 0,5 mL	CMM : 3,8 IMI : 4,5	Irritation modérée; blanchiment et fissuration observés chez tous les animaux; érythèmes et oedèmes observés du jour 1 au jour 7; absence de tout signe d'irritation le jour 14.
Sensibilisation cutanée (test de Buehler)	Cobaye, CrI:(HA) BR (mâles seulement)	Sensibilisateur cutané potentiel	Sensibilisateur, érythèmes très légers à modérés après un test de provocation.
Toxicité à court terme			
Voie cutanée, 21 jours	Rat, Sprague-Dawley 5 de chaque sexe par dose de 0, 100, 300 et 1 000 mg/kg p.c./j dans l'huile de maïs	Effet systémique DSENO : 300 mg/kg p.c./j DMENO : 1 000 mg/kg p.c./j Effets cutanés DSENO : 1 000 mg/kg p.c./j (mâles et femelles)	Effet systémique : baisse du gain en poids corporel à 1 000 mg/kg p.c./j. Effets cutanés : légères augmentations de l'incidence et de la gravité de l'acanthose et de l'hyperkératose à 1 000 mg/kg p.c. par jour chez les deux sexes, mais effets non considérés nocifs.

Étude	Espèces/souches et doses	DSENO et DMENO	Organe cible, effets significatifs et commentaires
Inhalation, 28 jours	Rat, Sprague-Dawley 10 de chaque sexe par dose de 0, 0,0024, 0,022 et 0,186 mg/L dans l'huile de maïs, 4 h/j de façon continue pendant 28 (mâles) ou 29 (femelles) jours	DSENO : 0,022 mg/L pour les mâles et femelles (mâles - 5,0 mg/kg p.c./j; femelles - 6,0 mg/kg p.c./j) DMENO : 0,186 mg/L pour les mâles et les femelles (approximativement 50 mg/kg p.c.)	0,186 mg/L : augmentation de l'incidence de signes cliniques, notamment respiration irrégulière, réduction de l'activité spontanée, salivation, marche sur le bout des pieds, écoulement nasal et incontinence urinaire (chez les deux sexes), sauts, hyperactivité et tremblements (chez les femelles); observation de la plupart des signes cliniques dès le premier jour durant l'exposition (4 h); diminution du gain de poids corporel chez les mâles et les femelles, augmentation du nombre de réticulocytes et diminution de l'hémoglobine et de Hct (chez les deux sexes), diminution du volume globulaire moyen (VGM) et de la teneur globulaire moyenne en Hb (chez les mâles), diminution du nombre de globules rouges (chez les femelles), augmentation du poids relatif du foie, foie plus foncé, augmentation des poids absolu et relatif des glandes salivaires et hyperplasie des cellules acineuses des glandes salivaires (chez les deux sexes).
Alimentation, 90 jours	Rat, Crj:CD (SD) 12 de chaque sexe par dose de 0, 100, 3 000, 6 000 et 10 000 ppm (mâles - 0, 5,9, 179, 350 et 611 mg/kg p.c./j; femelles - 0, 6,7, 197, 399 et 657 mg/kg p.c./j)	DSENO : 100 ppm (mâles - 5,9 mg/kg p.c./j; femelles - 6,7 mg/kg p.c./j) DMENO : 3 000 ppm (mâles - 179 mg/kg p.c./j; femelles - 197 mg/kg p.c./j)	3 000 ppm et plus : réduction du gain de poids et de la consommation alimentaire, baisse de l'Hb et de l'Hct (deux sexes); augmentation de l' α -2-globuline, du cholestérol, des phospholipides et diminution des triglycérides (mâles); augmentation des réticulocytes (femelles). 6 000 ppm et plus : augmentation de l'albumine, des protéines totales, des leucocytes, des lymphocytes, des basophiles et des temps de prothrombine et de thromboplastine activée (mâles). 10 000 ppm : diminution de la γ -globuline et augmentation des réticulocytes et des neutrophiles (mâles); diminution des globules rouges, augmentation de l'hypertrophie hépatocellulaire et des hépatocytes éosinophiles (deux sexes).

Étude	Espèces/souches et doses	DSENO et DMENO	Organe cible, effets significatifs et commentaires
Alimentation, 90 jours	Souris, Crj:CD-1 12 de chaque sexe par dose de 0, 1 000, 3 000, 5 000 et 7 000 ppm (mâles - 0, 130, 371, 643 et 884 mg/kg p.c./j; femelles - 0, 150, 435, 803 et 1 239 mg/kg p.c./j)	DSENO non déterminée DMENO : 1 000 ppm (mâles - 130 mg/kg p.c./j; femelles - 150 mg/kg p.c./j)	<p>1 000 ppm et plus : diminution du nombre d'érythrocytes (mâles), augmentation du nombre de réticulocytes (mâles), augmentation des poids absolu et relatif du foie (mâles et femelles).</p> <p>3 000 ppm et plus : diminution du nombre d'érythrocytes (femelles), baisse de la teneur en Hb et de l'Hct (mâles et femelles).</p> <p>5 000 ppm et plus : augmentation des poids absolu et relatif de la rate (mâles), diminution du poids absolu des ovaires.</p> <p>7 000 ppm : augmentation du nombre de réticulocytes (femelles), légère hausse des nombres de leucocytes et de lymphocytes (mâles), légère hypertrophie hépatocellulaire (mâles), augmentation de l'hématopoïèse extramédullaire splénique (mâles et femelles).</p>

Étude	Espèces/souches et doses	DSENO et DMENO	Organe cible, effets significatifs et commentaires
Toxicité chronique et oncogénicité			
Alimentation, 104 semaines	Rat, Crj:CD (SD) 50 de chaque sexe par dose de 0, 50, 250, 2 500 et 5 000 ppm (mâles - 0, 1,8, 8,7, 90 et 180 mg/kg p.c./j; femelles - 0, 2,2, 10,7, 109 et 219 mg/kg p.c./j) Groupe satellite (14 rats de chaque sexe par groupe) pour sacrifice à 52 semaines	Toxicité chronique DSENO : 250 ppm (mâles - 8,7 mg/kg p.c./j; femelles - 10,7 mg/kg p.c./j) DMENO : 2 500 ppm (mâles - 90 mg/kg p.c./j; femelles - 109 mg/kg p.c./j)	<p>Effets non néoplasiques 2 500 ppm et plus : modification de paramètres hématologiques (Hct, VGM, TCMH diminués), augmentation de paramètres enzymatiques hématiques (ALT, AST, GGT) chez les mâles à 5 000 ppm, augmentation du poids du foie et des glandes salivaires, hépatomégalie chez les mâles à 2 500 ppm et chez les deux sexes à 5 000 ppm, hypertrophie des glandes salivaires uniquement chez les mâles à 5 000 ppm, incidence accrue de l'hypertrophie des cellules acineuses des glandes salivaires submandibulaires chez les deux sexes, augmentation de l'incidence de l'hémossidérose de la rate chez les femelles à 2 500 et 5 000 ppm à la semaine 52 et, à un degré beaucoup moindre, à la semaine 104, incidence accrue des foyers d'altération cellulaire dans le foie et de l'hyperplasie du canal cholédoque chez les femelles à \geq 2 500 ppm.</p> <p>Oncogénicité Dans cette étude, aucun pouvoir oncogène n'a été constaté chez le rat à la dose la plus élevée.</p>

Étude	Espèces/souches et doses	DSENO et DMENO	Organe cible, effets significatifs et commentaires
Alimentation, 78 semaines	Souris, Crj:CD-1 51 de chaque sexe par dose de 0, 100, 3 500 et 7 000 ppm (mâles - 0, 10, 354 et 702 mg/kg p.c./j; femelles - 0, 12, 409 et 814 mg/kg p.c./j) 15 individus supplémentaires de chaque sexe par groupe pour sacrifice à 52 semaines	<p>Toxicité chronique DSENO : 100 ppm (mâles - 10,2 mg/kg p.c./j; femelles - 11,8 mg/kg p.c./j)</p> <p>DMENO : 3 500 ppm (mâles - 354 mg/kg p.c./j; femelles - 409 mg/kg p.c./j)</p>	<p>Effets non néoplasiques 3 500 ppm et plus : mortalité plus élevée chez les femelles; diminution du poids corporel et de la prise de poids chez les deux sexes; augmentation du poids absolu et relatif du foie chez les deux sexes à 52 semaines et uniquement chez les femelles à 78 semaines; incidence accrue du noircissement du foie chez les animaux sacrifiés avant la fin et chez ceux du groupe principal pour les deux sexes.</p> <p>Effets sur le foie : incidence accrue de l'hypertrophie hépatocellulaire chez les deux sexes et des foyers d'altération cellulaire chez les mâles.</p> <p>7 000 ppm : mortalité plus élevée chez les femelles, augmentation de l'incidence de la perte de poils et des moustaches défectueuses chez les deux sexes; diminution du poids corporel et de la prise de poids chez les deux sexes, augmentation des poids absolu et relatif du foie chez les deux sexes au sacrifice avant la fin et à 78 semaines, avec augmentation de l'incidence du noircissement du foie, de l'hypertrophie hépatocellulaire et des foyers d'altération cellulaires dans le foie chez les deux sexes.</p> <p>À 52 semaines, modification de paramètres hématologiques chez les mâles : diminution des globules rouges, de l'Hb et de l'Hct et augmentation des réticulocytes; légère anémie régénérative.</p> <p>À 78 semaines, aucun effet apparent sur la moelle osseuse et pas de signes d'anémie.</p> <p>Effets néoplasiques 7 000 ppm : augmentation de l'incidence des adénocarcinomes alvéolaires chez les mâles et à la fois des adénomes et des adénocarcinomes alvéolaires chez les deux sexes, mais ces augmentations ont été considérées fortuites et erronées.</p>

Étude	Espèces/souches et doses	DSENO et DMENO	Organe cible, effets significatifs et commentaires
			Augmentation non statistiquement significative et non liée à la dose de l'incidence de tumeurs hépatocellulaires (adénomes et carcinomes) chez les mâles.
Effets sur la reproduction et le développement			
Effets sur la reproduction sur plusieurs générations	Rat, CrI:CD BR VAF/Plus (Sprague-Dawley) 30 de chaque sexe par dose de 0, 200, 2 000 et 6 000 ppm (mâles - 0, 12, 126 et 369 mg/kg p.c./j avant accouplement; femelles - 0, 15, 144 et 423 mg/kg p.c./j avant accouplement)	<p>Toxicité parentale DSENO : 200 ppm (15 mg/kg p.c./j pour les femelles; 2 000 ppm (126 mg/kg p.c./j) pour les mâles.</p> <p>DMENO : 2 000 ppm (144 mg/kg p.c./j) pour les femelles; 6 000 ppm (369 mg/kg p.c./j) pour les mâles.</p> <p>Toxicité pour la reproduction DSENO : 6 000 ppm (mâles - 369 mg/kg p.c./j; femelles - 423 mg/kg p.c./j)</p> <p>Toxicité pour la descendance DSENO : 2 000 ppm (mâles - 126 mg/kg p.c./j; femelles - 144 mg/kg p.c./j)</p> <p>DMENO : 6 000 ppm (mâles - 369 mg/kg p.c./j; femelles - 423 mg/kg p.c./j)</p>	<p>Toxicité parentale 2 000 ppm et plus : hémossidérose splénique plus grave chez les femelles parentales P₁. 6 000 ppm : augmentation du poids du foie (chez les femelles des deux générations, mais chez les mâles P₁ seulement), diminution du gain de poids corporel et de la consommation alimentaire chez les deux sexes pour les deux générations, augmentation de l'incidence de l'hémossidérose splénique chez les deux sexes pour les deux générations.</p> <p>Toxicité pour la reproduction Aucun effet signalé attribuable au traitement.</p> <p>Toxicité pour la descendance 6 000 ppm : diminution du poids corporel des petits pour les F₁ et F₂, incidence accrue d'un surnombre de paires de côtes, d'une 14^e côte, augmentation de l'ossification des vertèbres thoraciques et diminution de l'ossification des vertèbres lombaires (variations).</p>

Étude	Espèces/souches et doses	DSENO et DMENO	Organe cible, effets significatifs et commentaires
Plage de toxicité pour le développement	Rat, Sprague-Dawley 10 femelles gravides par dose; 0, 400, 600, 800 et 1 000 mg/kg p.c./j; jours 6 à 17 de la gestation	<p>Toxicité maternelle DSENO : 400 mg/kg p.c./j</p> <p>DMENO (maternelle) : 600 mg/kg p.c./j</p> <p>Toxicité pour le développement DSENO : 600 mg/kg p.c./j</p> <p>DMENO : 800 mg/kg p.c./j</p>	<p>Toxicité maternelle 600 mg/kg p.c./j et plus : diminution de la consommation alimentaire moyenne peu de temps après le début de l'administration; signes cliniques de toxicité observés en 10 minutes (convulsions cloniques, exophtalmie, incontinence urinaire et position couchée sur le ventre).</p> <p>800 mg/kg p.c./j et plus : mortalités maternelles, diminution du gain de poids corporel.</p> <p>Toxicité pour le développement 800 mg/kg p.c./j et plus : réduction du poids corporel des fœtus.</p> <p>Aucun signe de tératogénicité.</p>
Toxicité pour le développement	Rat, Sprague-Dawley Crj:CD, 36 femelles/dose; 0, 50, 200 et 600 mg/kg p.c./j; jours 6 à 17 de la gestation (24 femelles désignées pour l'étude des effets toxiques sur le développement; 12 gardées pour la phase reproduction, sans autre administration de la matière testée)	<p>Toxicité maternelle DSENO : 50 mg/kg p.c./j</p> <p>DMENO : 200 mg/kg p.c./j</p> <p>Toxicité pour le développement DSENO : 50 mg/kg p.c./j</p> <p>DMENO : 200 mg/kg p.c./j</p>	<p>Toxicité maternelle 200 mg/kg p.c./j et plus : réduction du gain de poids et de la consommation alimentaire au cours de la période d'administration.</p> <p>600 mg/kg p.c./j : deux morts attribuées au traitement, signes cliniques, notamment tremblements, convulsions cloniques, exophtalmie, position couchée sur le ventre, marche titubante et incontinence urinaire.</p> <p>Toxicité pour le développement 200 mg/kg p.c./j et plus : incidence accrue de variations squelettiques (au niveau des côtes lombaires).</p> <p>600 mg/kg p.c./j : incidence accrue d'anomalies viscérales (vestige thymique dans le cou) - les données de la phase reproduction ont confirmé l'observation concernant les côtes lombaires et indiqué l'absence d'effets sur la maturation, le comportement et les capacités d'apprentissage chez les F₁.</p> <p>Aucun signe de tératogénicité.</p>

Étude	Espèces/souches et doses	DSENO et DMENO	Organe cible, effets significatifs et commentaires
Toxicité pour le développement	Lapin, JW-NIBS Phase I : 15 à 17 femelles gravides par dose de 0, 30, 100 et 300 mg/kg p.c./j; jours 6 à 18 de la gestation Phase II : 20 femelles gravides par dose de 0, 3, 10 et 30 mg/kg p.c./j; jours 6 à 18 de la gestation	Toxicité maternelle DSENO : 30 mg/kg p.c./j DMENO : 100 mg/kg p.c./j Toxicité pour le développement DSENO : 100 mg/kg p.c./j DMENO : 300 mg/kg p.c./j	Toxicité maternelle 100 mg/kg p.c./j et plus : réduction du gain de poids et de la consommation alimentaire. 300 mg/kg p.c./j : mortalité, perte de poids, avortement, urine rouge clair. Toxicité pour le développement 300 mg/kg p.c./j : réduction du poids corporel des fœtus, fusion d'os nasaux, hypoplasie de l'os frontal. Aucun signe de tératogénéicité.
Étude	Espèces/souches/types de cellules et concentrations/doses	Résultats	
Génotoxicité			
Mutations génétiques chez les bactéries	<i>Salmonella typhimurium</i> , souches TA 98, TA 100, TA 1535, TA 1537 et TA 1538; <i>Escherichia coli</i> WP2uvrA 156 à 5 000 µg/plaque, avec et sans activation	Négatif.	
Mutations génétiques dans des cellules de mammifères <i>in vitro</i>	Cellules de hamster chinois V79 44,4 à 150 µg/mL sans activation 50 à 200 µg/mL avec activation	Négatif.	
Synthèse non programmée d'ADN	Hépatocytes primaires provenant de rats Sprague-Dawley 250, 500 et 1 000 mg/kg (par gavage)	Négatif. Étude considérée complémentaire à cause de l'absence de quantification des grains cytoplasmiques et des grains nucléaires; elle pourra être acceptée si l'information manquante est fournie.	
Aberrations chromosomiques	Cellules pulmonaires de hamster chinois CHL/IU 50 à 200 et 75 à 300 µg/mL sans activation 25 à 100 µg/mL avec activation	Résultats positifs obtenus avec activation à 75 et 100 µg/mL; activité clastogène se manifestant par des cassures et échanges de chromatides.	
Test des micronoyaux (<i>in vivo</i>)	Souris mâle et femelle CD-1 ICR 19, 38 et 75 mg/kg (voie intrapéritonéale)	Négatif; dans le groupe traité à 75 mg/kg, signes manifestes de toxicité : deux morts, tremblements, convulsions cloniques, position couchée sur le ventre, démarche ataxique et incontinence urinaire.	

Étude	Espèces/souches et doses	DSENO et DMENO	Organes cibles, effets significatifs et commentaires
Neurotoxicité			
Effets maximaux sur le comportement (étude complémentaire seulement)	Rat Crl:CD (SD) BR 2 de chaque sexe par dose; administration d'une dose unique par voie orale (mâles - 0, 500, 1 000, 2 000 mg/kg p.c.; femelles - 0, 250, 500, 1 000 mg/kg p.c.)		Effets maximaux sur le comportement pour la batterie d'observations fonctionnelles : 1,25 à 1,5 h après l'administration pour les mâles; 0,5 à 0,75 h après l'administration pour les femelles. Effets maximaux sur le comportement pour l'activité motrice : 2 à 2,25 h après l'administration pour les mâles; 0,75 à 1 h après l'administration pour les femelles. Manifestations de neurotoxicité (coups saccadés des membres antérieurs, diminution de l'activité locomotrice moyenne, salivation, coloration de l'urine) aux doses les plus faibles de l'étude (250 mg/kg p.c. pour les femelles, 500 mg/kg p.c. pour les mâles).
Référence pour la toxicité aiguë par voie orale (étude complémentaire seulement)	Rat Crl:CD (SD) BR 2 de chaque sexe par dose de 0, 250, 500, 1 000 et 2 000 mg/kg p.c.	Dose non létale la plus élevée : femelles - 1 000 mg/kg p.c.; mâles - 2 000 mg/kg p.c.	2 000 mg/kg p.c. : tremblements, convulsions, diminution passagère du gain de poids corporel (mâles); un cas de mortalité (chez les femelles). 1 000 mg/kg p.c. : convulsions (femelles). 500 mg/kg p.c. : aucun signe clinique significatif observé chez les mâles ou les femelles.

Étude	Espèces/souches et doses	DSENO et DMENO	Organes cibles, effets significatifs et commentaires
Neurotoxicité			
Batterie d'essais pour la neurotoxicité (acceptée pour l'étude de la neurotoxicité aiguë, sauf qu'il n'y a pas d'analyse neurochimique)	Rat Crl:CD (SD) 12 pour chaque sexe par dose; administration d'une dose unique par voie orale 0, 200, 600 et 1 000 mg/kg p.c. pour les mâles; 0, 100, 300 et 1 000 mg/kg p.c. pour les femelles	DSENO non déterminée DMENO : 200 mg/kg p.c./j pour les mâles; 100 mg/kg p.c./j pour les femelles	<p>1 000 mg/kg p.c. : tremblements violents, diminution significative de l'activité motrice totale moyenne, deux cas de mortalité, coloration de l'urine, coups saccadés des membres antérieurs (femelles); légers tremblements chez un individu, coups saccadés des membres antérieurs, coloration de l'urine, diarrhée (mâles).</p> <p>600 mg/kg p.c.: coups saccadés des membres antérieurs, coloration de l'urine, diarrhée (mâles).</p> <p>300 mg/kg p.c.: salivation accrue; coloration de l'urine et coups saccadés des membres antérieurs (femelles).</p> <p>200 mg/kg p.c.: coups saccadés des membres antérieurs coloration de l'urine, diarrhée (mâles).</p> <p>100 mg/kg p.c.: coloration de l'urine et coups saccadés des membres antérieurs (femelles).</p> <p>Aucun des signes susmentionnés n'a été observé chez les animaux témoins; pas d'effets liés au traitement sur le poids corporel, le poids absolu du cerveau ou des paramètres pathologiques cliniques. Aucun changement structurel des tissus du système nerveux n'a été observé lors de l'évaluation neuropathologique.</p>
Étude de la neurotoxicité subchronique	Rat Sprague-Dawley 12 de chaque sexe par dose de 0, 1 000, 3 000, 10 000 ppm (mâles - 0, 62, 191, 648 mg/kg p.c./j; femelles - 0, 74, 219, 722 mg/kg p.c./j) dans l'alimentation	DSENO : 3 000 ppm (mâles - 191 mg/kg p.c./j; femelles - 219 mg/kg p.c./j) DMENO : 10 000 ppm (mâles - 648 mg/kg p.c./j; femelles - 719 mg/kg p.c./j)	<p>10 000 ppm : baisse du poids corporel, de la prise de poids, de la consommation alimentaire (mâles et femelles); baisse de l'éveil, légère diminution de l'activité motrice et réduction de la force de préhension des membres postérieurs (mâles).</p> <p>Pas d'effets liés au traitement sur le poids du cerveau ou des paramètres neuropathologiques ou pathologiques, cliniques ou histologiques.</p>