



Tébufénozide

On propose l'homologation de la matière active tébufénozide et de la préparation commerciale Confirm® 240 F, insecticide agricole, pour combattre les larves de lépidoptères.

Le présent document fournit un sommaire des données étudiées et explique la décision réglementaire proposée concernant l'homologation de ces produits.

Ce document a été préparé en accord avec les efforts continus déployés par l'Agence de réglementation de la lutte antiparasitaire pour réglementer les produits antiparasitaires de manière ouverte et transparente.

L'ARLA acceptera les commentaires écrits concernant cette proposition jusqu'au 16 mars 1996 et devrait prendre une décision finale d'ici le 1^{er} avril 1996. Veuillez faire parvenir vos commentaires au :

Groupe de travail sur le tébufénozide
Agence de réglementation de la lutte antiparasitaire
Santé Canada
2250, promenade Riverside
I.A.6606D1
Ottawa (Ontario)
K1A 0K9

(also available in English)

Le 16 février 1996

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

Coordonnatrice des publications
Agence de réglementation de la lutte antiparasitaire
Santé Canada
I.A. 6606D1
2250, promenade Riverside
Ottawa (Ontario)
K1A 0K9

Internet: pmra_publications@hc-sc.gc.ca
www.hc-sc.gc.ca
Télécopieur : (613) 736-3798
Service de renseignements: (613) 736-3799
ou 1-800-267-6315 (au Canada seulement)

Table des matières

1.0	Introduction	1
1.1	Identification et description du produit	1
1.2	Évaluation chimique	3
2.0	Évaluation des effets sur la santé	3
2.1	Toxicologie	3
2.2	Génotoxicité - Produit de qualité technique	16
2.3	Toxicité en ce qui concerne la reproduction - Produit de qualité technique	18
2.4	Tératogénicité - Produit de qualité technique	19
2.5	Sommaire des aspects toxicologiques	21
2.6	Exposition par l'intermédiaire des aliments	25
2.7	Exposition par l'intermédiaire de l'eau potable et évaluation du risque	29
2.8	Exposition en milieu professionnel	30
3.0	Évaluation environnementale	32
3.1	Résumé des transformations chimiques et du devenir dans l'environnement	32
3.2	Résumé de la toxicologie environnementale	35
3.3	Inquiétudes environnementales	40
4.0	Détermination de la valeur : insecticide agricole Confirm® 240 F	41
4.1	Utilisations proposées	41
4.2	Description du problème que constituent les ravageurs	41
4.3	Étude des données d'efficacité	43
4.4	Contributions à l'agriculture durable	46
4.5	Aspects économiques	49
4.6	Conclusions et recommandations concernant les étiquettes	49
5.0	Projet de réglementation	50
5.1	Conclusions des évaluations	50
5.2	Décision réglementaire proposée	53
	Annexe	55

1.0 Introduction

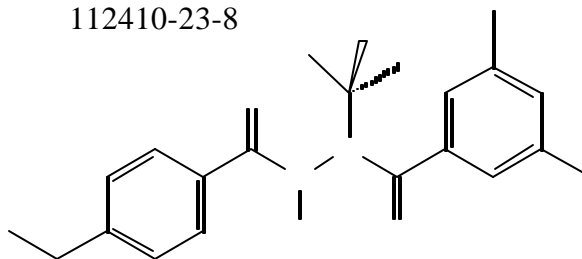
Le tébufénozide, une nouvelle matière active, est un régulateur de la croissance des insectes (RCI) appartenant à la famille chimique des hydrazides de l'acide benzoïque. On propose l'homologation d'une préparation aqueuse fluidifiable, l'insecticide agricole Confirm[®] 240 F, pour utilisation dans les vergers de pommiers. Le tébufénozide a un mode d'action nouveau en ce sens qu'il imite l'action de l'hormone de mue de l'insecte, l'ecdysone, chez les larves des lépidoptères (chenilles) en initiant une mue létale chez ces dernières. Les larves arrêtent de se nourrir dans les heures qui suivent l'ingestion d'une dose toxique; la mort survient en l'espace de trois à sept jours.

1.1 Identification et description du produit

Demandeur et fabricant :	Rohm and Haas Company Independence Mall West Philadelphie, PA 19105
Noms commerciaux :	Confirm [®]
Nom usuel :	Tébufénozide
Nom chimique :	- Nom UICPA : <i>N-tert</i> -butyl- <i>N</i> -(4-éthylbenzoyl)-3,5-diméthylbenzohydrazide - Nom C. A. : acide benzoïque, 3,5-diméthyl-1-(1,1-diméthyléthyl)-2-(4-éthylbenzoyl)hydrazide - Autre nom : acide 3,5-diméthylbenzoïque 1-(1,1-diméthyléthyl)-2-(4-éthylbenzoyl)hydrazide

Numéro CAS : 112410-23-8

Structure chimique :



Formule moléculaire : $C_{22}H_{28}N_2O_2$

Masse moléculaire : 352,48

Propriétés chimiques et physiques de la substance pure (tébufénozide pur à 99,6 %) :

Couleur :	Blanc
Odeur :	Faible
État physique :	Poudre
Point ou gamme de fusion (des solides) :	191 - 191,5 °C
Spectre d'absorption UV-visible :	λ_{\max} 233,5 nm dans NaOH 0,1M dans du méthanol

Solubilité :

Eau	0,83 ppm
Acétone	6,5 g/100 mL
Acétonitrile	2,5 g/100 mL
Acétate de n-butyle	1,4 g/100 mL
Méthanol	10,8 g/100 mL
Chlorure de méthylène	24,0 g/100 mL
Toluène	0,24 g/100 mL

Constante de dissociation : dissociation dans l'eau non prévue

Propriétés chimiques et physiques du produit de qualité technique :

Couleur :	Blanc
Odeur :	Faible
État physique :	Poudre grumeleuse
Masse volumique :	masse volumique apparente de 0,37 g/100 mL
Pression de vapeur :	3×10^{-6} Pa (2×10^{-8} Torr) à 25 °C
Stabilité :	Pas de changement important après un entreposage d'un an à 25 °C ni après une semaine à 94 °C.
Log moyen de K_{oc} :	4,23

Propriétés chimiques et physiques de Confirm[®] 240 F :

Couleur :	Suspension liquide couleur crème
Odeur :	Légère odeur de moisi
Stabilité de la préparation pendant l'entreposage :	pas de changement important après un entreposage d'un an à 25 °C
Densité :	1,067 à 20 °C

1.2 Évaluation chimique

On a indiqué les spécifications du produit de qualité technique y compris la matière active et les impuretés dont la concentration était égale ou supérieure à 0,1 %. Cette information a été jugée confidentielle et ne peut être dévoilée. Les spécifications fournies pour le produit de qualité technique ont été basées sur la production à l'échelle pilote et elles seront mises à jour une fois que la production à pleine échelle sera réalisée.

La matière active et les impuretés ont été dosées au moyen de méthodes spécifiques (méthodes permettant de doser le composé spécifique recherché plutôt qu'un groupe de composés). Certaines impuretés mineures n'ont toutefois pas été identifiées et on s'attend que leur concentration soit inférieure à 0,1 % dans le cas de la production à pleine échelle.

L'entreprise confirmera l'identité des composés spécifiés au moment de la production à pleine échelle.

On a recherché dans le produit de qualité technique des nitrosamines. Deux composés de nitrosamines ont été décelés en concentration extrêmement faible (de l'ordre du ppb) qui n'a pas été jugée significative. D'autres microcontaminants seront dosés dans le produit de qualité technique une fois que la production à pleine échelle sera initiée.

Les données relatives au contrôle de la qualité pour le produit de qualité technique et pour les préparations pourront être connues dès que la production à pleine échelle aura commencé.

2.0 Évaluation des effets sur la santé

2.1 Toxicologie

Toxicocinétique - Produit de qualité technique

Rats :

On a administré à trois groupes de 4 rats (souche Crl:CD BR)/sexe/groupe, à jeun depuis la veille, une dose unique par voie orale (gavage) de 250 mg/kg p.c. de tébufénozide [marqué au ^{14}C sur le groupement *t*-butyl] (groupe 1), de tébufénozide [marqué au ^{14}C sur le cycle A] (groupe 2) ou de tébufénozide [marqué au ^{14}C sur le cycle B] (groupe 3). L'excrétion de la radioactivité chez les rats mâles et femelles suivait des profils analogues chez les trois groupes de dose. L'absorption et l'excrétion de la radioactivité au ^{14}C étaient rapides; >70 % de la dose administrée étaient éliminés en l'espace de 48 h après l'administration de la dose. L'excrétion moyenne totale au cours de la période de 7 jours était 82 %. L'excrétion se faisait principalement par voie fécale qui représentait au

moins 98 % de l'ensemble de la radioactivité au ^{14}C excrété. Seules de faibles quantités (1-2 % de la dose) ont été excrétées dans l'urine, et des traces (<0,05 % de la dose) ont été éliminées dans l'air expiré sous forme de $^{14}\text{CO}_2$ ou de composés organiques volatils. La rétention de la radioactivité sous forme de ^{14}C était très faible dans les organes et les tissus sept jours après l'administration de la dose : <0,1 %, <0,03 % et <0,01 % pour les groupes 1, 2 et 3, respectivement. Les concentrations les plus élevées ont été mesurées dans le foie, le sang, la rate et le gras (0,5-1,3 μg équivalents de tébufénozide marqué au $^{14}\text{C}/\text{g}$) chez les animaux du groupe 1 et dans le gras des animaux du groupe 2 (<1 μg équivalents de tébufénozide marqué au $^{14}\text{C}/\text{g}$). Le niveau de radioactivité tissulaire chez les animaux du groupe 3 était inférieur ou égal au seuil de détection (0,4 ppm).

On a administré à quatre rats mâles et à quatre rates (souche Crl:CD BR), à qui on avait posé un cathéter dans le canal biliaire et que l'on avait fait jeûner depuis la veille, une dose unique par voie orale (gavage) de 3 mg [^{14}C -*t*-butyl]-tébufénozide/kg p.c. L'absorption et l'élimination du tébufénozide marqué au ^{14}C ont été suivies jusqu'à 72 h après l'administration de la dose. Il n'y a pas eu de différence importante dans les profils d'excrétion entre mâles et femelles. L'absorption et l'excrétion de la radioactivité sous forme de ^{14}C étaient rapides; la récupération dans les excréments de la dose administrée était de ~100 % dans les 24 h après l'administration de la dose. La plus grande partie de la dose marquée au ^{14}C (67-70 %) n'était pas absorbée et elle était directement éliminée par voie fécale. On a calculé que l'absorption systémique était de 35-39 % de la dose totale administrée; 30-34 % étaient excrétés dans la bile et ~5 %, dans l'urine. La rétention de la radioactivité sous forme de ^{14}C dans les tissus était très faible. Le % moyen de la dose administrée restant dans la carcasse était de 0,3-0,4 % 72 h après l'administration de la dose.

Dix-sept groupes (3-6 rats/sexe/groupe) de rats Sprague-Dawley de la souche Crl:CD BR ont été testés. On a administré à chacun des animaux une dose unique par voie orale (par gavage) soit de [^{14}C -*t*-butyl]-tébufénozide, soit de [^{14}C -cycle A]-tébufénozide soit de [^{14}C -cycle B]-tébufénozide à raison de doses nominales de 3 ou 250 mg de tébufénozide/kg p.c. On a donné à un groupe d'animaux de la nourriture contenant 30 ppm de tébufénozide non radioactif pendant deux semaines avant de leur administrer une dose unique par voie orale de 3 mg [^{14}C -*t*-butyl]-tébufénozide/kg p.c. L'absorption/excrétion de la radioactivité sous forme de ^{14}C était très rapide. Les profils d'excrétion étaient analogues, quelle que soit la position du ^{14}C , la dose, le sexe du rat, ou que les animaux aient été traités au préalable avec 30 ppm de tébufénozide par voie alimentaire pendant deux semaines. Dans l'ensemble, en moyenne, 87-104 % de la dose étaient excrétés dans les 48 h après l'administration, principalement par voie fécale où se retrouvaient >90 % de la radioactivité excrétée. Seules de faibles quantités (<1-8 % de la dose) étaient excrétées par voie urinaire. Des traces de radioactivité (<0,1-0,4 % de la dose) ont été récupérées dans l'air expiré sous forme de CO_2 et de composés organiques volatils chez des rats à qui on avait administré du [^{14}C -*t*-butyl]-tébufénozide, mais pas chez des rats à qui on avait administré ce produit

marqué sur le cycle A ou sur le cycle B. Les résultats donnent à penser qu'une faible quantité de radioactivité sous forme de ^{14}C était clivée par voie métabolique (peut-être une N-désalkylation ou une oxydation) à partir du groupe *t*-butyle de la molécule de tébufénozide et elle était libérée sous forme de CO_2 et de composés organiques volatils. Les niveaux maximaux de radioactivité sous forme de ^{14}C dans le sang ont été mesurés 0,5-12 h après l'administration de la dose. La clairance du ^{14}C à partir de la circulation était très rapide dans le cas du cycle A ou du cycle B, le ^{14}C n'étant plus décelé dans le sang 24 h après l'administration de la dose. Par contre, la disparition du ^{14}C à partir du sang était relativement faible dans le cas de la molécule marquée sur le groupe *t*-butyle, de faibles concentrations étant décelées plus de 10 jours après l'administration de la dose. Chez les animaux ayant reçu une dose marquée sur le groupe *t*-butyle, on a aussi observé une baisse différentielle de la radioactivité sang/plasma avec le temps (à la C_{max} , $1/2C_{\text{max}}$ et 168 h successivement), ce qui donne à penser que la majeure partie du ^{14}C sur le *t*-butyle dans le sang était probablement liée aux cellules sanguines par la suite (ce qui représente la radioactivité qui s'est incorporée dans des molécules endogènes à la suite du clivage et du métabolisme du groupe *t*-butyle). La concentration maximale de ^{14}C (C_{max}) dans le sang n'était pas proportionnelle à la dose de ^{14}C -tébufénozide administrée, ce qui donne à penser que la pharmacocinétique du ^{14}C -tébufénozide n'était pas linéaire entre la dose faible (3 mg/kg) et la dose élevée (250 mg/kg). La rétention tissulaire du ^{14}C était très faible. Après 168 h, le % total moyen de la dose administrée était <1 %, <0,2 % ou <0,01 % pour le *t*-butyle, le cycle A ou le cycle B, respectivement, à 3 mg/kg p.c., et #0,01 % pour les trois types de molécule marquée à la dose de 250 mg/kg p.c. Les niveaux les plus élevés de ^{14}C se retrouvaient régulièrement dans le foie, le gras et les reins. Tous les autres tissus contenaient <0,01 ppm ou des niveaux de radioactivité ne pouvant être décelés, quelle que soit la position du ^{14}C sur la molécule, la dose ou le sexe du rat. Les résultats relatifs à la répartition tissulaire concordaient avec les données relatives à la pharmacocinétique et ils montraient que le ^{14}C sur le cycle A ou sur le cycle B était éliminé plus rapidement des tissus que celui qui se trouvait sur le groupe *t*-butyle.

On a déterminé le mécanisme du métabolisme du tébufénozide chez les rats Sprague-Dawley (souche CrI:CD BR) traités par voie orale (gavage) avec 3 ou 250 mg de tébufénozide/kg p.c. Du tébufénozide marqué au ^{14}C sur le groupe *t*-butyle, sur le cycle A ou sur le cycle B a été utilisé dans le cas de l'étude réalisée avec la faible dose (3 mg/kg p.c.) et du tébufénozide marqué au ^{14}C sur le *t*-butyle ou sur le cycle B a été utilisé dans le cas de la dose élevée (250 mg/kg p.c.). Les excréments (échantillons de fèces et d'urine) ont été prélevés chez 5 rats/sexe/groupe et on y a recherché des métabolites du tébufénozide. Le tébufénozide parental était le principal constituant présent dans les fèces : il représentait >90 % et >35 % de la radioactivité administrée à la dose élevée (250 mg/kg p.c.) et à la dose faible (3 mg/kg p.c.), respectivement. En outre, 11 métabolites ont été décelés dans les échantillons correspondant à la dose élevée et 14 métabolites (10 qui se retrouvaient également dans le cas de la dose élevée) ont été décelés dans les fèces correspondant à la dose faible. Il n'y a pas eu de différence qualitative pour ce qui est des profils des métabolites du tébufénozide marqué à différents

endroits. On n'a pas trouvé de tébufénozide parental dans l'urine. Les métabolites de la molécule entière décelés dans les échantillons d'urine étaient les mêmes que beaucoup de ceux qui ont été décelés dans les fèces. En outre, trois métabolites inconnus (A, B, C) ont été retrouvés dans des portions acidifiées (2-acétate d'éthyle) de l'urine contenant la molécule marquée sur le cycle B, deux (analogues mais non identiques à A, B, C) dans l'urine contenant la molécule marquée sur le cycle A, mais aucun n'a été décelé dans l'urine contenant la molécule marquée sur le *t*-butyle. Ces métabolites inconnus (qui représentent 3-3,5 % de la dose totale) étaient susceptibles d'être des métabolites partiellement fragmentés du tébufénozide où le groupe *t*-butyle a été clivé par voie métabolique. D'après les résultats obtenus à partir des fèces et de l'urine, on a caractérisé en tout 15 métabolites (tous sauf un étaient présents dans une proportion <1 % de la dose) à partir des excréments correspondant à la dose élevée et en tout, 14 métabolites (deux étaient présents dans une proportion >10 % et neuf, dans une proportion >1 % de la dose) ont été décelés dans les excréments correspondant à la dose faible. Le degré de métabolisme du tébufénozide s'est révélé très lié à la quantité de produit administré. À la dose élevée de 250 mg/kg p.c., seulement 4 % environ de la dose étaient métabolisés, ce qui produisait environ 10 mg/kg p.c. de métabolites. À la faible dose de 3 mg/kg p.c., une proportion beaucoup plus élevée (~46 %) de la dose était métabolisée, ce qui donnait environ 1,4 mg de métabolites/kg p.c. La principale voie de transformation métabolique du tébufénozide semblait être l'oxydation des carbones benzyliques (cycle A ou B) de la molécule pour donner un certain nombre de métabolites oxydés présentant divers états d'oxydation aux trois centres carbonés oxydés. Le RH-2703 faisait exception à la règle car il était produit par l'oxydation d'un carbone non benzylique (C), le C terminal sur le groupe éthyle du cycle A. D'après ces résultats, on a proposé un mécanisme pour le métabolisme du tébufénozide chez le rat (figure 1).

On a déterminé le métabolisme du tébufénozide chez les rats Sprague-Dawley (souche Crl:CD BR) dont la nourriture avait été additionnée de 30 ppm de tébufénozide non radioactif pendant deux semaines avant l'administration d'une dose unique par voie orale (gavage) de 3 mg/kg p.c. de ¹⁴C-*t*-butyl]-tébufénozide (groupe de dose pulsée). On a recherché dans les excréments (échantillons de fèces et d'urine) provenant de cinq mâles et de cinq femelles du groupe de dose pulsée des métabolites du tébufénozide. Le tébufénozide parental était un important constituant des fèces, qui représentait 26,1-39,3 % du ¹⁴C administré. En outre, on a caractérisé 13 métabolites en tout. On a noté des différences importantes dans les concentrations de plusieurs métabolites chez les mâles et chez les femelles. Les principaux métabolites fécaux étaient les suivants : RH-0282, RH-120898 et RH-0126 (chez les deux sexes) et RH-122777 (chez les femelles seulement). On n'a pas trouvé de tébufénozide parental dans l'urine. Les métabolites décelés dans les échantillons d'urine étaient les mêmes que beaucoup de ceux qui ont été décelés dans les fèces. En tout, on a quantifié 13 métabolites urinaires. Une comparaison entre les profils globaux des métabolites dans les excréments chez des rats à qui on avait administré 30 ppm de tébufénozide par voie alimentaire pendant deux semaines avant l'administration d'une dose unique par voie orale de 3 mg ¹⁴C-tébufénozide/kg p.c. (dose

pulsée) et ceux à qui on avait administré la dose unique par voie orale marquée au ^{14}C sans pré-traitement (dose unique) n'a mis en évidence aucune différence qualitative importante pour ce qui est du métabolisme du ^{14}C -tébufénozide. Quantitativement, la quantité de tébufénozide parental inchangé était légèrement moins élevée dans les excréments correspondant à la dose pulsée que dans le cas des excréments correspondant à la dose unique, ce qui donne à penser que le métabolisme du composé est légèrement plus marqué chez les rats ayant reçu la dose pulsée, qui présentaient aussi des concentrations légèrement plus élevées de métabolites davantage oxydés dans les excréments.

On a déterminé le profil des métabolites du ^{14}C -tébufénozide dans la bile des rats Sprague-Dawley (souche CrI:CD BR) (cathéter relié au canal biliaire) à qui on avait administré une dose unique par voie orale de 3 mg [^{14}C -*t*-butyl]-tébufénozide/kg p.c. On a recherché des métabolites du tébufénozide dans des échantillons de bile recueillis chez un rat mâle et chez une rate dans la période de 0-6 h après l'administration de la dose (ce qui représente ~70 % de la quantité totale de bile excrétée en l'espace de 72 h). On n'a pas trouvé de tébufénozide parental dans la bile. En tout, on a décelé 13 métabolites biliaires et isolé cinq composés inconnus. En général, les métabolites biliaires étaient identiques à ceux qui provenaient des fèces et de l'urine. Seuls trois nouveaux métabolites ont été observés dans la bile : [cycle A]cétone[cycle B]-diol, RH-122652 et RH-2652 (les deux derniers avaient aussi été décelés par spectrométrie de masse dans les fèces, mais les concentrations étaient trop faibles pour être mesurées). En outre, la bile contenait cinq composés inconnus qui semblaient être des conjugués de masse moléculaire élevée d'acides aminés avec certains métabolites du tébufénozide. On a postulé que chez le rat, ces conjugués étaient métabolisés avant l'excrétion (pour récupérer les acides aminés), ce qui explique leur absence dans les fèces. Les résultats de l'étude appuient le mécanisme proposé antérieurement pour le métabolisme du tébufénozide chez le rat (figure 1).

Toxicité aiguë - Produit de qualité technique

Voie orale

Le tébufénozide de qualité technique s'est révélé pratiquement sans danger pour des souris et des rats dans le cas d'une exposition aiguë par voie orale (tableau 1). On n'a observé aucun signe clinique de toxicité systémique à des doses de 5,0 g/kg p.c.

Tableau 1. DL₅₀ du tébufénozide administré à des rats et à des souris par voie orale à une dose aiguë

Espèce	Sexe	DL ₅₀ (mg/kg p.c.)
Souris (CrI:CD-1 ICR BR)	M/F	>5000
Rat (CrI:CD BR)	M/F	>5000

Voie cutanée

Le tébufénozide de qualité technique était pratiquement sans danger pour les rats lorsqu'il était administré sous forme de dose aiguë par voie cutanée. Des signes de légère irritation locale passagère (assèchement et rougeur au point d'application) ont été notés, mais on n'a pas observé de mortalité ou de signes cliniques de toxicité systémique à une dose de 5,0 g/kg p.c. La DL₅₀ pour les rats (souche CrI:CD BR, les deux sexes) était >5000 mg/kg p.c.

Inhalation

Le tébufénozide de qualité technique n'a pas provoqué de mortalité ni de toxicité clinique chez des rats à qui on avait administré par inhalation une dose aiguë correspondant à la concentration maximale pouvant être atteinte (avec ou sans contrainte liée à la taille des particules) dans les conditions d'essai limites (tableau 2). Chez certains animaux, on a remarqué l'accumulation de matière rouge ou brune autour du nez, de la bouche ou des yeux ou un écoulement urogénital purulent (durant 1-3 jours).

Tableau 2. CL₅₀ du tébufénozide de qualité technique administré à des rats par inhalation à une dose aiguë

Espèce	Exposition	DAMM*(µm)	P. resp.^(%)	Sexe	CL ₅₀ (réelle) (mg/L)
Rat (SD:CD)	4 heures, corps entier	2,8	93,3	M/F	>1,7 (± 0,5) ^a
Rat (SD:CD)	4 heures, corps entier	6,0	72,9	F	>4,5 (± 0,5) ^b
Rat (SD:CD)	4 heures, corps entier	5,1	77,5	M	>4,3 (± 0,8) ^b

* : DAMM = diamètre aérodynamique moyen massique

^ : P resp. = proportion respirable (particules <9 µm)

a : concentration maximale pouvant être atteinte avec la granulométrie minimale.

b : concentration maximale pouvant être atteinte sans contrainte liée à la granulométrie.

Toxicité par irritation

Le tébufénozide de qualité technique (pureté 96-97 %) s'est révélé non irritant pour la peau et très légèrement irritant pour les yeux des lapins mâles New Zealand White, d'après l'échelle de notation Draize.

Pouvoir de sensibilisation de la peau

On a évalué le pouvoir de sensibilisation de la peau du tébufénozide de qualité technique (pur à 96 %) au cours d'un essai de Buehler avec des cobayes Hartley femelles et au cours d'un essai de maximisation avec des cobayes mâles Crl:(HA)BR. Le tébufénozide de qualité technique ne sensibilisait pas la peau du cobaye.

Toxicité aiguë - Préparation (tébufénozide 240 F)

Voie cutanée

La préparation de tébufénozide 240 F (contenant 24 % MA) n'était pratiquement pas dangereuse pour des rats lorsqu'elle était administrée en dose aiguë par voie cutanée. On a noté un assèchement passager de la région exposée chez certaines femelles, mais aucun cas de mortalité ni de signe clinique de toxicité systémique n'ont été notés à une dose de 5,0 g/kg p.c. La DL₅₀ pour les rats (souche Crl:CD BR, les deux sexes) était >5000 mg/kg p.c.

Inhalation

On a constaté que la préparation de tébufénozide 240 F (contenant 24 % MA) ne provoquait aucune mortalité ni de toxicité clinique chez les rats lorsqu'elle était administrée par inhalation à une dose aiguë correspondant à la concentration maximale pouvant être atteinte (avec ou sans contrainte liée à la granulométrie) dans les conditions d'essai limites (tableau 3). Après avoir retiré les animaux de la chambre d'exposition, on a observé qu'ils présentaient un museau et une fourrure mouillés, des yeux rouges et des régions anogénitales jaunies.

Tableau 3. CL₅₀ de la préparation de tébufénozide 240 F administrée à des rats par inhalation à une dose aiguë

Espèce	Exposition	DAMM*(µm)	P.resp.^(%)	Sexe	CL ₅₀ (réelle) (mg/L)
Rat (CrI:CD BR)	4 heures, nez seulement	2,0	65,4	M/F	>0,2 ^a (/ >0,05 MA)
Rat (CrI:CD BR)	4 heures, nez seulement	11,6	14,0	M/F	>2,7 ^b (/ >0,65 MA)

* : DAMM = diamètre aérodynamique moyen massique

^ : P.Resp. = proportion respirable (basée sur les normes de l'ACGIH)

^a : concentration maximale pouvant être atteinte avec la plus faible granulométrie.

^b : concentration maximale pouvant être atteinte sans contrainte liée à la granulométrie.

Toxicité par irritation

La préparation de tébufénozide 240 F (contenant 24 % MA) s'est révélée très légèrement irritante pour la peau et pratiquement non irritante pour les yeux des lapins New Zealand White d'après l'échelle de Draize.

Pouvoir de sensibilisation de la peau

On a évalué le pouvoir de sensibilisation de la peau de la préparation de tébufénozide 240 F (contenant 24 % MA) dans un essai de Buehler réalisé avec des cobayes Hartley mâles et femelles. La préparation de tébufénozide 240 F ne sensibilisait pas la peau du cobaye.

Toxicité aiguë - Métabolites du tébufénozide

Voie orale

On a testé la toxicité aiguë de cinq métabolites du tébufénozide chez des souris ICR (souche Crj: CD-1 ou CrI:CD-1 BR). Les métabolites du tébufénozide (RH-111788, RH-96595, RH-120970, RH-089886 ou RH-112651) étaient pratiquement sans danger pour les souris lorsqu'ils étaient administrés sous forme de dose aiguë par voie orale. On n'a pas observé de mortalité ni de signes cliniques de toxicité systémique à des doses allant jusqu'à 5,0 g/kg p.c. La DL₅₀ de ces métabolites du tébufénozide chez la souris mâle ou femelle était >5000 mg/kg p.c.

On a aussi testé la toxicité aiguë d'un intermédiaire de fabrication du tébufénozide (RH-87051, qui n'est **pas** un métabolite du tébufénozide) avec des souris ICR (souche Crj:CD-1 BR). Le RH-87051 était légèrement dangereux pour les souris lorsqu'il a été

administré sous forme de dose aiguë par voie orale. On a observé des signes cliniques d'intoxication (réduction de l'activité motrice spontanée, démarche anormale, respiration anormale, sédation et coma) 1-6 h après l'administration de la dose. La DL₅₀ de l'intermédiaire de fabrication RH-87051 (qui n'est **pas** un métabolite) était de 891 mg/kg p.c. pour la souris mâle et de 1000 mg/kg p.c. pour la souris femelle.

Toxicité à court terme par voie orale - Produit de qualité technique

Souris

On a donné à six groupes de rats mâles albinos (souche Crl:CD-1 ICR BR), huit souris/groupe, une alimentation contenant du tébufénozide de qualité technique (pur à 94 %) à raison de 0, 60, 200, 600, 2000 ou 6000 ppm (soit 0, 11,6, 38,5, 96,8, 352,5 et 1093 mg/kg p.c./jour) pendant deux semaines. La DSEO déterminée dans cette étude était de 600 ppm (soit 96,8 mg/kg p.c./jour) d'après l'augmentation relative de la masse du foie chez les souris mâles à la dose la plus élevée suivante, soit 2000 ppm. À la dose maximale de 6000 ppm, les masses absolue et relative du foie étaient nettement plus élevées. En l'absence de données histopathologiques, l'importance toxicologique d'un changement de poids du foie n'a pu être entièrement évaluée.

On a administré à des groupes de 10 mâles et 10 femelles (souche Crl:CD-1 ICR BR VAF/Plus) du tébufénozide de qualité technique (pur à 98,6 %) par voie orale dans leur nourriture, à raison de 0, 20, 200, 2000 ou 20 000 ppm (soit 0, 3,37, 35,3, 339 et 3332 mg/kg p.c./jour) pendant 13 semaines. Au milieu de la première dose de 200 ppm, on a noté une légère réduction de la prise de poids moyenne (mais pas du poids corporel global) chez les mâles et une incidence légèrement plus élevée d'hématopoïèse extramédullaire dans la rate, ainsi qu'une accumulation pigmentaire dans les tubules rénaux (sans changement simultané des paramètres hématologiques cliniques) chez les femelles, ce qui n'a pas été considéré comme étant significatif au point de vue toxicologique. On a déterminé que la DSENO était de 200 ppm (soit 35,3 mg/kg p.c./jour). Aux deux doses plus élevées suivantes (2000 et 20 000 ppm), on a constaté des changements hémolytiques importants et une réduction du rapport moyen myéloïde/érythroïde dans la moelle osseuse. Il y a eu des augmentations liées à la dose du poids absolu et du poids relatif (par rapport à celui du corps et à celui du cerveau) de la rate et du foie. L'examen histopathologique a révélé une incidence accrue ou une aggravation du dépôt de pigments dans le foie, dans la rate et dans les tubules rénaux, ainsi qu'une hématopoïèse extramédullaire dans la rate des animaux. Le pigment a été caractérisé comme étant de la bile dans le foie et une matière contenant du fer (hémosidérine) dans le foie, la rate et les reins. Les résultats indiquent que la principale cible de la toxicité du tébufénozide était les globules rouges, ce qui entraînait un roulement accru des érythrocytes et des réponses compensatoires de la part des tissus hématopoïétiques (anémie régénératrice).

Rats

On a donné à des groupes de six rats/sexe/groupe (souche Crl:CD BR) une alimentation contenant du tébufénozide de qualité technique (pur à 94 %), à raison de 0, 50, 250, 1000, 2500 ou 10 000 ppm (soit 0, 3,79, 18,9, 71,1, 181 et 702 mg/kg p.c./jour) pendant deux semaines. La DSEO obtenue dans cette étude était de 250 ppm (soit 18,9 mg tébufénozide/kg p.c./jour) d'après une augmentation du poids du foie chez les mâles (poids relatif) et chez les femelles (poids absolu et poids relatif) à la dose suivante la plus élevée, soit 1000 ppm. En l'absence de données histopathologiques, l'importance toxicologique d'un changement du poids du foie n'a pu être entièrement évaluée. À la dose la plus élevée de 10 000 ppm, on a observé une légère réduction de la prise de poids, de la consommation alimentaire et des paramètres liés aux globules rouges, ainsi que l'augmentation du poids de la rate (poids absolu et poids relatif) chez les mâles et chez les femelles. Compte tenu de la faible ampleur des changements, la réduction de la prise de poids corporel, de la consommation alimentaire et des paramètres liés aux globules rouges ont été jugés d'une importance toxicologique minime. L'importance d'un changement du poids de la rate n'a pu être entièrement évaluée en l'absence de données histopathologiques.

On a donné à deux groupes de rats Sprague-Dawley (souche Crl:CD BR), soit 10 rats/sexe/groupe, une alimentation quotidienne contenant du tébufénozide de qualité technique (pur à 96,4 %), à raison de 0 ou 20 000 ppm (soit 0 et 1516 mg/kg p.c./jour) pendant quatre semaines. On a observé des réductions du poids corporel (#9 %), de la prise de poids et de la consommation alimentaire (#12 %) chez les rats traités, mais l'efficacité moyenne de l'utilisation alimentaire n'était pas touchée, ce qui donne à penser que la nourriture contenant le composé posait un problème de palatabilité. On a noté une légère réduction du dénombrement des érythrocytes, de l'hémoglobine et de l'hématocrite. Le poids absolu et le poids relatif du foie (chez les deux sexes), et le poids absolu et le poids relatif de la rate (chez les mâles seulement) ainsi que le poids relatif des reins (chez les femelles seulement) ont augmenté chez les rats traités. En l'absence de données histopathologiques, l'importance toxicologique du changement du poids des organes n'a pas pu être entièrement évaluée. D'après les résultats de cette étude visant à déterminer la gamme de toxicité, la concentration alimentaire élevée de 20 000 ppm de tébufénozide de qualité technique semblait être une dose réaliste à utiliser dans les études de toxicité à court terme chez le rat.

On a administré quotidiennement à des groupes de 10 rats mâles et 10 rates (souche Crl:CD BR) du tébufénozide de qualité technique (pur à 96,4 % ou à 98,6 %) par voie orale à raison de 0, 20, 200, 2000 ou 20 000 ppm (soit 0, 1,30, 13,1, 133 et 1330 mg/kg p.c./jour) pendant 13 semaines. La DSEO obtenue dans cette étude était de 200 ppm (soit 13,1 mg/kg p.c./jour). À la dose suivante, soit 2000 ppm, on a noté une réduction importante de la prise de poids globale et de la consommation alimentaire moyenne pendant les quatre premières semaines du traitement et une augmentation du

poids relatif (poids de l'organe/poids du cerveau) du foie (femelles seulement). On a noté une légère anémie hémolytique, une érythroïèse accrue de la moelle osseuse (une réduction du rapport moyen myéloïde/érythroïde) et un dépôt accru de pigment dans la rate. À la dose la plus élevée, soit 20 000 ppm, les autres effets liés au traitement étaient notamment les suivants : changements hémolytiques, légère augmentation du poids absolu et du poids relatif (poids de l'organe/poids du cerveau) de la rate (chez les deux sexes), augmentation du poids absolu du foie (femelles) et néphrose tubulaire des reins chez 4 mâles sur 10.

Chiens

On a administré à cinq groupes de chiens Beagle mâles (quatre chiens/groupe) du tébufénozide de qualité technique (pur à 96,8 %) par voie orale, par l'intermédiaire de leur alimentation, à raison de 0, 150, 600, 2400 ou 9600 ppm (soit 0, 5,05, 18,8, 77,1 et 289 mg/kg p.c./jour) pendant 2 semaines. La DSEO déterminée dans cette étude était de 150 ppm (5,05 mg/kg p.c./jour) d'après une augmentation nette du poids moyen de la rate à la dose suivante de 600 ppm. À la dose la plus élevée qui a été testée (9600 ppm), on a aussi observé une légère anémie hémolytique (réduction nette du nombre des érythrocytes, du taux d'hémoglobine et de l'hématocrite).

Deux groupes de chiens beagle mâles (quatre/groupe) ont reçu du tébufénozide de qualité technique (pur à 97,5 %) par voie orale par l'intermédiaire de leur alimentation, à raison de 0 ou 1500 ppm (soit 0 et 41,7 mg/kg p.c./jour), pendant six semaines. On a donné à tous les animaux l'alimentation de base (alimentation témoin) pendant une période de récupération s'étendant sur quatre semaines de plus, après quoi l'étude a pris fin. Des examens hématologiques ont été effectués avec tous les chiens les semaines 0 (avant le traitement), 6 (fin du traitement), 8 (deux semaines après la fin du traitement) et 10 (fin de l'étude, fin de la période de récupération de quatre semaines). L'administration de tébufénozide à raison de 1500 ppm pendant six semaines a donné lieu à une légère anémie régénératrice. On a noté que les effets toxiques sur le sang avaient disparu quatre semaines après la fin du traitement.

On a administré à des groupes de quatre chiens beagle/sexe/groupe du tébufénozide de qualité technique (pur à 96,1 %) par l'intermédiaire de leur alimentation, à raison de 0, 50, 500 ou 5000 ppm (soit 0, 2,05, 20,1 ou 202 mg/kg p.c./jour) pendant 90 jours. La DSEO déterminée au cours de cette étude était de 50 ppm (soit 2,05 mg/kg p.c./jour). À la dose suivante de 500 ppm, on notait une incidence accrue de corps de Heinz (chez les deux sexes), une augmentation du taux moyen total de bilirubine (femelles) et une augmentation du poids absolu et du poids relatif de la rate (femelles). L'examen histopathologique a permis de mettre en évidence une incidence accrue de dépôts pigmentaires (de la nature de l'hémossidérine) dans les cellules de Kupffer du foie. On a aussi noté une hémopoïèse et un engorgement sinusoidal de la rate chez ces animaux. À la dose la plus élevée de 5000 ppm, des changements hémolytiques importants et une

érythroïde accrue de la moelle osseuse (réduction du rapport moyen myéloïde/érythroïde) se sont manifestés à la 6^e et à la 13^e semaine du traitement. Le taux total moyen de bilirubine dans le plasma était élevé (deux sexes) et la bilirubine était présente chez les 3/4 des mâles ayant reçu la dose élevée. On a observé une augmentation du poids de la rate (poids absolu et poids relatif) ainsi qu'un poids relatif du foie légèrement plus élevé. On a également noté une incidence accrue de dépôts pigmentaires (hémossidérine) ainsi que la présence d'érythrocytes dans certaines cellules de Kupffer du foie, ce qui laisse supposer une érythrophagocytose active. De plus, on a observé une hémopoïèse de la rate et un engorgement sinusoidal accru ainsi qu'une hyperplasie de la moelle osseuse. Les résultats ont montré que la principale cible de la toxicité du tébufénozide chez le chien était l'érythrocyte, ce qui conduisait à une légère anémie hémolytique et à des réponses compensatoires des tissus hématopoïétiques.

On a administré à des groupes de quatre chiens beagle/sexe/groupe du tébufénozide de qualité technique (pur à 97,5 %) par l'intermédiaire de la ration alimentaire quotidienne, à raison de 0, 15, 50, 250 ou 1500 ppm (soit 0, 0,6, 1,8, 8,7 ou 52,7 mg/kg p.c./jour) pendant 52 semaines. La DSEO déterminée dans l'étude était de 50 ppm (soit 1,8 mg/kg p.c./jour). À la dose suivante la plus élevée, soit 250 ppm, il se produisait des changements hémolytiques légers mais réguliers et une légère augmentation du taux total moyen de bilirubine dans le plasma (particulièrement chez les femelles) au cours de la période d'étude de 52 semaines. Le poids absolu et le poids relatif moyens de la rate (femelles) et le poids relatif moyen du foie (mâles) avaient augmenté. On a également noté une incidence accrue de dépôts pigmentaires dans les cellules de Kupffer du foie, une hémopoïèse de la rate et un engorgement sinusoidal accru, ainsi qu'une hyperplasie de la moelle osseuse. À la dose la plus élevée de 1500 ppm, des effets analogues liés au traitement présentant une ampleur et une gravité accrues ont été observés. Les résultats ont montré que la principale cible de la toxicité du tébufénozide chez le chien était l'érythrocyte, ce qui entraînait une légère anémie hémolytique périphérique et des réponses compensatoires des tissus hématopoïétiques.

Toxicité cutanée à court terme - Tébufénozide de qualité technique et préparation 240 F de tébufénozide

Rats

Des groupes de rats Crl:CD BR, six/sexe/groupe, ont été utilisés pour une étude de la toxicité cutanée avec des doses répétées de tébufénozide de qualité technique (pur à 97,2 %) ou de préparation 240 F de tébufénozide (contenant 24,5 % MA). On a appliqué du tébufénozide de qualité technique à raison d'une dose unique de 1000 mg/kg p.c./jour (mouillé avec une solution saline à 0,9 %, 1:6 m/v) ou une préparation 240 F de tébufénozide à raison de doses de 0 (blanc de solvant), 62,5, 250, ou 1000 mg MA/kg p.c./jour sur la peau rasée intacte du dos sous des pansements semi-occlusifs, 6 h/jour, 5 jours/semaine pendant 4 semaines soit 21

applications en tout). On n'a pas observé de signe de toxicité systémique liée au traitement. Le solvant de la préparation a causé une irritation mineure de la peau chez les rates, mais la matière active n'avait pas cet effet. La DSEO du tébufénozide de qualité technique ou de la préparation 240 F de tébufénozide administrée par voie cutanée était >1000 mg MA/kg p.c./jour, soit la dose la plus élevée testée dans l'étude.

Toxicité à long terme/cancérogénicité - Produit de qualité technique

Souris

On a administré à des groupes de 50 souris CD-1/sexe/groupe (souche Crl:CD-1(ICR)BR) une alimentation contenant du tébufénozide de qualité technique (pur à 96,1 %) à raison de 0, 5, 50, 500, ou 1000 ppm (soit 0, 0,8, 7,8, 77,9 ou 154,9 mg/kg p.c./jour) pendant 78 semaines. À chaque niveau de dose correspondait un autre groupe satellite de 10 souris/sexe destiné à être sacrifié après 52 semaines de traitement. La DSEO pour ce qui est de la toxicité générale était de 50 ppm (soit 7,8 mg/kg p.c./jour). À la dose suivante la plus élevée, soit 500 ppm, on a noté une légère réduction du taux de survie (mâles seulement) et un accroissement du dépôt pigmentaire dans la rate (mâles et femelles) lors des sacrifices intérimaire et terminal. À la dose la plus élevée de 1000 ppm, on a observé un taux de survie réduit (chez les deux sexes), des signes d'une légère anémie hémolytique (des augmentations faibles mais significatives de la méthémoglobine du sang, une incidence accrue de polychromasie et une échinocytose des globules rouges) ainsi qu'une autre augmentation du dépôt pigmentaire dans la rate lors des sacrifices intérimaire et terminal. Au moment du sacrifice terminal, on a également noté une augmentation du poids relatif (poids de l'organe/poids corporel) de la rate (mâles seulement) et une incidence accrue d'hématopoïèse extramédullaire chez la rate (femelles). On n'a pas décelé d'effet oncogène du tébufénozide de qualité technique chez les souris mâles ou femelles à des doses allant jusqu'à 1000 ppm (soit 155 mg/kg p.c./jour) inclusivement, soit la dose la plus élevée qui ait été testée au moment de cette étude. Le tébufénozide de qualité technique ne s'est pas révélé oncogène chez la souris dans les conditions de l'étude.

Rats

Des groupes de 60 rats mâles et de 60 rates (souche Crl:CD BR) ont chacun reçu du tébufénozide de qualité technique (pur à 96,1 %) par voie orale par l'intermédiaire de leur alimentation quotidienne à raison de 0, 10, 100, 1000 ou 2000 ppm (soit 0, 0,5, 4,8, 48,4 et 97,3 mg/kg p.c./jour) pendant 104 semaines. À chaque niveau de dose correspondait un groupe satellite de 10 rats/sexe destiné à être sacrifié après 53 semaines. Deux groupes témoins (cinq rats/sexe/groupe) ont également été inclus dans l'étude de dépistage général avant et après le traitement. La DSEO pour ce qui est de la toxicité systémique chronique était de 100 ppm (soit 4,8 g/kg p.c./jour). Aux deux

doses suivantes (1000 et 2000 ppm), on a noté des baisses significatives du poids corporel moyen et de la prise de poids (plus prononcées chez les femelles) ainsi que de la consommation alimentaire moyenne (femelles seulement) tout au long de l'étude. Au cours des 52 premières semaines du traitement seulement, on a observé des signes d'une légère anémie hémolytique, ce qui donne à penser que les effets sur le système hématopoïétique étaient passagers et réversibles. On a noté de légères augmentations de l'incidence et de la gravité, ou des deux, du dépôt pigmentaire (hémossidérine) dans la rate (chez les deux sexes) lors des sacrifices intérimaire et terminal, ce qui permet de penser qu'il se produisait une érythrophagocytose dans la rate. En outre, les femelles ayant reçu les doses de 1000 ou 2000 ppm présentaient également une fréquence accrue d'enflure dans certaines régions du corps (principalement celle des glandes mammaires) pendant les 70 premières semaines du traitement. Toutefois, en l'absence de résultats histopathologiques concluants sur les tissus ou sur la peau des glandes mammaires, la signification au point de vue toxicologique de ces enflures passagers chez les femelles n'a pu être déterminée. On n'a pas observé de lésions néoplasiques liées au traitement dans les tissus et les organes chez les rats traités quelle que soit la dose, y compris pour celle de 2000 ppm (97,3 mg/kg p.c./jour), soit la dose la plus élevée qui ait été testée au cours de l'étude. Le tébufénozide de qualité technique ne s'est pas révélé oncogène pour le rat dans les conditions de l'étude.

2.2 Génotoxicité - Produit de qualité technique

On a réalisé une batterie d'essais de mutagénicité avec du tébufénozide de qualité technique pour évaluer le risque d'induction d'une mutation génétique, d'aberration chromosomique ou de synthèse non programmée de l'ADN. Les résultats de l'étude (résumés dans le tableau 4) étaient clairement **négatifs**. Le tébufénozide de qualité technique ne présentait pas de pouvoir génotoxique dans les conditions d'essai.

Tableau 4. Résultats des essais de mutagénicité sur le tébufénozide de qualité technique

Essai	Système	Concentration	Résultats
Mutation réverse chez des bactéries (<i>in vitro</i>)	<i>S.typhimurium</i> TA98, TA100, TA1535, TA1537	0, 50, 200, 500 ⁺ , 2000 [*] , 5000 [*] µg/plaque	négatifs ¹
		0, 50, 200, 500, 2000 [*] , 5000 [*] µg/plaque	négatifs ¹
		0, 50, 200, 500, 2000 [*] , 5000 [*] µg/plaque 0, 160, 300, 500, 900 ⁺ , 1600 [*] µg/plaque	négatifs ¹ négatifs ¹
		0, 50, 200, 500 [#] , 2000 [*] , 5000 [*] µg/plaque 0, 30, 50, 90, 160, 300 µg/plaque	négatifs ¹ négatifs ¹
	<i>E.coli</i> WP2 <i>uvrA</i>	0, 200, 500, 1000, 2000 [*] , 5000 [*] µg/plaque	négatifs ¹
Mutation (<i>in vitro</i>)	Ovaire de hamster chinois (HGPRT)	0, 10, 40, 50, 60 µg/mL	négatifs ¹
Aberration chromosomique (<i>in vitro</i>)	Ovaire de hamster chinois	0, 5, 10, 20, 30 µg/mL	négatifs ¹
Aberration chromosomique (<i>in vivo</i>)	Rat (CD, 5-7/sexe/dose) moelle osseuse	0, 0.5, 2.5, 5.0 g/kg p.c. (dose unique administrée par voie orale par gavage)	négatifs
Synthèse non programmée de l'ADN (<i>in vitro</i>)	Rat (SD) cultures d'hépatocytes primaires	0, 10, 20, 40, 60, 80 [*] , 100 [*] µg/mL	négatifs

* précipitation observée dans toutes les cultures

+ précipitation observée dans certaines cultures

précipitation minimale observée dans toutes les cultures, ne perturbe pas le dénombrement des colonies

¹ avec et sans activation métabolique exogène

Génotoxicité - Métabolites du tébufénozide

On a testé le pouvoir mutagène de quatre métabolites du tébufénozide (RH-111788, RH-96595, RH-120970 et RH-089886) ainsi que celui d'un intermédiaire de fabrication du tébufénozide (le RH-87051, il ne s'agit **pas** d'un métabolite) dans le cadre d'essais de mutation réverse chez des bactéries (avec ou sans activation métabolique exogène), à l'aide de *Salmonella typhimurium* (souches TA98, TA100, TA1535 et TA1537) et de *E.coli* (souche WP2 *uvrA*), les concentrations de produit chimique testé étant à la limite de la solubilité (1250-2500 µg/plaque, métabolites) ou de la cytotoxicité (1250-2500 µg/plaque, intermédiaire de fabrication). Les résultats de l'étude (résumés dans le tableau 5) étaient clairement **négatifs**. Aucun des quatre métabolites du tébufénozide ni l'intermédiaire de fabrication du tébufénozide ne présentaient de pouvoir mutagène dans les conditions testées.

Tableau 5. Résultats des essais de mutation réverse chez les bactéries sur les métabolites du tébufénozide

Composé	Concentration (µg/plaque)	Résultats
RH-87051 (intermédiaire de fabrication)	0, 156, 313, 625, 1250, 2500 ^b , 5000 ^a	négatifs ¹
RH-89886 (métabolite chez le rat, riz)	0, 313, 625, 1250, 2500 ^a , 5000 ^a	négatifs ¹
RH-111788 (métabolite chez le rat, riz)	0, 313, 625, 1250, 2500, 5000 ^a	négatifs ¹
RH-96595 (métabolite chez le rat, riz, sol)	0, 313, 625, 1250, 2500 ^a , 5000 ^a	négatifs ¹
RH-120970 (métabolite chez le rat, riz)	0, 313, 625, 1250, 2500 ^a , 5000 ^a	négatifs ¹

¹ essai de mutation réverse chez des bactéries (*S.typhimurium* TA98, TA100, TA1535, TA1537; *E.coli* WP2 *uvrA*), avec ou sans activation métabolique exogène par la portion S-9 du foie de rat

^a inhibition de la croissance sur toutes les plaques

^b inhibition de la croissance chez certaines souches

^{*} précipitation sur toutes les plaques

2.3 Toxicité en ce qui concerne la reproduction - Produit de qualité technique

Au cours d'une étude portant sur deux générations (1 portée/génération) de rats Crl:CD BR, on a administré à des groupes de 25 rats mâles et de 25 rates venant d'être sevrés/groupe/génération une alimentation contenant du tébufénozide de qualité technique (pur à 97,5 %) à raison de 0, 10, 150 ou 2000 ppm (soit 0, 0,7, 9,7 et 142,2 mg/kg p.c./jour) pendant 70 jours (rats F₀) ou 105 jours (parents F₁) avant l'accouplement. Aucun effet lié au traitement n'a été observé chez l'une ou l'autre génération (F₀ ou F₁) à la dose la plus faible de 10 ppm. À la dose suivante, soit 150 ppm, on a noté une aggravation du dépôt pigmentaire dans la rate des femelles F₀ et F₁. À la dose la plus élevée, soit 2000 ppm, le poids corporel parental (mâles F₀ et F₁) et la consommation alimentaire diminuaient à certains intervalles durant la période précédant l'accouplement. Le dépôt pigmentaire accru dans la rate et l'hématopoïèse extramédullaire étaient manifestes chez les animaux parentaux (chez les deux sexes) des deux générations. Le nombre moyen de sites d'implantation chez les femelles F₁ (paramètre non mesuré chez F₀) avait baissé et la gestation était prolongée chez F₁ (mais pas chez F₀). Le nombre de résorptions totales chez les femelles gravides des deux générations était aussi légèrement plus élevé pour les deux générations, tout comme le nombre de mortalité pendant l'accouchement chez les femelles F₁. Ainsi, la DSEO pour ce qui est de la toxicité générale dans cette étude était de 10 ppm (soit 0,7 mg/kg p.c./jour) et la DSEO pour ce qui est de la toxicité en ce qui concerne les paramètres liés à la reproduction était de 150 ppm (soit 9,7 mg/kg p.c./jour).

2.4 Tératogénicité - Produit de qualité technique

Rats

Dans une étude de détermination de la gamme de toxicité pour ce qui est du développement réalisée avec cinq groupes de rates accouplées (souche Crl:CD BR), neuf rates/groupe, on a administré du tébufénozide de qualité technique (pur à 96,8 %) par voie orale par gavage à raison de 0 (témoin du véhicule), 25, 75, 200 ou 400 mg/kg p.c./jour une fois par jour chaque jour du 6^e au 15^e jour de la gestation. Le 20^e jour de la gestation, toutes les femelles ayant survécu ont été sacrifiées, les foetus ont été mis au monde par césarienne puis soumis à une autopsie. On n'a pas noté de toxicité maternelle ni de toxicité embryofœtale, ni de grosses malformations ou anomalies foetales externes à des doses allant jusqu'à 400 mg/kg p.c./jour, inclusivement, soit la dose la plus élevée qui ait été testée au cours de l'étude. D'après les résultats, la DSEO obtenue au cours de cette étude pour ce qui est de la toxicité maternelle et embryofœtale et pour ce qui est de la tératogénicité était de 400 mg/kg p.c./jour chez le rat. Dans une étude supplémentaire de détermination de la gamme, on a administré à des rates non gravides (souche Crl:CD BR), six rates/groupe, du tébufénozide de qualité technique (pur à 96,8 %) par voie orale, par gavage, à des doses de 0, 400 ou 1000 mg/kg p.c./jour pendant 10 jours. D'après les données très limitées fournies, la DSEO obtenue pour cette étude était de 400 mg/kg p.c./jour pour la rate. À la dose suivante de 1000 mg/kg p.c./jour, on a noté une légère augmentation du poids du foie. En l'absence de données histopathologiques, la signification toxicologique d'un changement du poids du foie n'a pu être entièrement évaluée.

Dans le cadre de la principale étude tératologique, on a administré à des groupes de 25 rats Sprague-Dawley accouplés (souche Crl:CD BR VAF/Plus) du tébufénozide de qualité technique (pur à 96,1 %) par voie orale, par gavage, à des doses de 0 (véhicule), 50, 250 ou 1000 mg/kg p.c./jour, une fois par jour, du 6^e au 15^e jour présumé de la gestation (le jour où des spermatozoïdes ont été décelés lors d'un lavage vaginal ou lorsqu'un bouchon copulatoire a été observé *in situ* = jour 0 de la gestation). Le 20^e jour de la gestation, toutes les femelles ayant survécu ont été sacrifiées, les foetus ont été mis au monde par césarienne puis soumis à une autopsie. La DSENO pour ce qui est de la toxicité maternelle était de 1000 mg/kg p.c./jour. À la dose de 1000 mg/kg p.c./jour, on a constaté une légère réduction initiale et passagère de la prise moyenne de poids corporel et de la consommation alimentaire pendant le traitement, mais les valeurs moyennes globales pour l'ensemble de la période du traitement et de l'étude n'étaient pas touchées; on n'a pas jugé que les changements notés étaient significatifs au point de vue toxicologique. Tous les foetus à terme présentaient un développement normal. On n'a observé aucun signe de foetotoxicité ni de malformations liées au traitement chez les foetus, quelle que soit la dose testée, jusqu'à 1000 mg/kg p.c./jour inclusivement. Les résultats de l'étude n'ont mis en évidence aucune indication relative au pouvoir tératogène du tébufénozide de qualité

technique. Ainsi, on a déterminé que la DSEO pour ce qui est de l'embryofoetotoxicité et de la tératogénicité chez les rats Sprague-Dawley était de 1000 mg/kg p.c./jour, soit la dose la plus élevée testée au cours de l'étude.

Lapins

Au cours d'une étude de détermination de la gamme de toxicité pour ce qui est du développement réalisée chez des lapins, on a administré à des groupes de six lapines accouplées Hra:(NZW)SPF du tébufénozide de qualité technique (pur à 96,4 %) par voie orale, par gavage, à raison de 0 (véhicule), 100, 300 ou 1000 mg/kg p.c./jour une fois par jour, du 7^e au 19^e jour présumé de la gestation (le jour de l'accouplement a été confirmé par la présence de fluide séminal dans la vulve des femelles = jour 0 de la gestation). Toutes les lapines ayant survécu ont été sacrifiées, tous les foetus ont été mis au monde par césarienne et examinés le 29^e jour de la gestation. Une DSEO prudente pour ce qui est de la toxicité maternelle a été fixée à 300 mg/kg p.c./jour, d'après la seule mortalité non prévue (cause non apparente) survenue à la dose suivante de 1000 mg/kg p.c./jour. Aucun autre signe de toxicité maternelle, ni de perturbation liée au traitement dans le développement intra-utérin, n'a été observé quelle que soit la dose, jusqu'à 1000 mg/kg p.c./jour inclusivement, soit la dose la plus élevée testée dans l'étude. Tous les foetus à terme présentaient un développement normal. Aucun signe de toxicité foetale n'était manifeste et aucune malformation liée au traitement n'a été observée chez les foetus, quelle que soit la dose testée, jusqu'à 1000 mg/kg p.c./jour inclusivement. Les résultats de l'étude n'ont montré aucune indication d'un pouvoir tératogène du tébufénozide de qualité technique chez le lapin. On a ainsi déterminé que la DSEO pour ce qui est de l'embryofoetotoxicité et de la tératogénicité chez le lapin Hra:(NZW)SPF était de 1000 mg/kg p.c./jour, soit la dose la plus élevée testée au cours de l'étude.

Au cours de la principale étude tératologique, on a administré à des groupes de lapines New Zealand White accouplées (20/groupe), du tébufénozide de qualité technique (pur à 97,5 %) par voie orale, par gavage, à raison de 0 (véhicule), 50, 250 ou 1000 mg/kg p.c./jour, une fois par jour, du 7^e au 19^e jour présumé de la gestation (le jour de l'accouplement a été confirmé par la présence de fluide séminal dans la vulve des femelles = jour 0 de la gestation). Toutes les lapines ayant survécu ont été sacrifiées, les foetus ont été mis au monde par césarienne et examinés le 29^e jour présumé de la gestation. On n'a pas noté de mortalité liée au traitement, de signes cliniques de toxicité maternelle ni de perturbation du développement intra-utérin, quelle que soit la dose, jusqu'à 1000 mg/kg p.c./jour inclusivement (dose limite), soit la dose la plus élevée qui ait été testée au cours de cette étude. Tous les foetus à terme présentaient un développement normal. Aucun signe de foetotoxicité ne s'est manifesté et aucune malformation liée au traitement n'a été observée, quelle que soit la dose testée jusqu'à 1000 mg/kg p.c./jour inclusivement. Les résultats de l'étude n'ont mis en évidence aucun pouvoir tératogène dans le cas du tébufénozide de qualité technique

chez le lapin. Ainsi, on a déterminé que la DSEO pour ce qui est de la toxicité maternelle, de l'embryofoetotoxicité et de la tératogénicité chez le lapin New Zealand White était de 1000 mg/kg p.c./jour, soit la dose la plus élevée qui ait été testée au cours de l'étude.

2.5 Sommaire des aspects toxicologiques

Chez le rat, des doses uniques administrées par voie orale (par gavage) (3 ou 250 mg/kg p.c.) de ^{14}C -tébufénozide (marqué sur le *t*-butyle, le cycle A ou le cycle B) étaient rapidement absorbées et excrétées. Les profils d'excrétion étaient analogues quelle que soit la position du ^{14}C , la dose, le sexe ou que les rats aient été ou non traités préalablement avec 30 ppm de tébufénozide alimentaire non marqué pendant deux semaines. En moyenne, 87-104 % de la dose administrée étaient excrétés dans les 48 h suivant l'administration de la dose, principalement par voie fécale où on retrouvait >90 % du ^{14}C excrété. Seules de faibles quantités (<1-8 % de la dose) étaient excrétées dans l'urine et des traces (<0,1-0,4 % de la dose) dans l'air expiré (sous forme de $^{14}\text{CO}_2$ et de composés organiques volatils) chez des rats traités avec du [^{14}C -*t*-butyl]-tébufénozide. À 3 mg/kg p.c., on a calculé une absorption systémique de 35-39 % de la dose totale; 30-34 % étaient excrétés dans la bile et ~5 % dans l'urine. À 250 mg/kg p.c., seulement 4 % environ de la dose administrée étaient absorbés et métabolisés. La rétention du ^{14}C dans les tissus était très faible; <1 et #0,01 % de la dose étaient retenus à 3 et 250 mg/kg p.c. respectivement, 7 jours après l'administration de la dose. On a mesuré la concentration la plus élevée dans le foie, la graisse et les reins. Les profils de répartition du ^{14}C dans les tissus concordait avec les données relatives à la pharmacocinétique et montraient que le ^{14}C situé sur le cycle A ou sur le cycle B était éliminé plus rapidement à partir des tissus que celui qui se trouvait sur le *t*-butyle.

Le ^{14}C -tébufénozide était considérablement métabolisé chez le rat. La majeure partie du ^{14}C excrété dans les fèces l'a été sous la forme de tébufénozide non absorbé (parental), représentant ~60 et >90 % de la dose administrée à 3 et 250 mg/kg p.c./jour, respectivement. On n'a pas décelé de composé parental inchangé dans l'urine. On n'a pas trouvé de différence significative dans les profils des métabolites des molécules de tébufénozide marquées aux différents endroits avec du ^{14}C , selon que la dose était élevée ou faible, selon le sexe ou selon que les rats étaient soumis ou non à un traitement préalable avec du tébufénozide alimentaire (30 ppm) pendant deux semaines. En général, les métabolites de la molécule entière (13 -15 en tout) décelés dans l'urine, les fèces et la bile étaient identiques. Le métabolisme du tébufénozide se faisait principalement par oxydation des carbones benzyliques (cycle A et cycle B) de la molécule pour donner un certain nombre de métabolites oxydés à divers états d'oxydation aux trois centres carbonés oxydés. Le RH-2703, qui était produit par oxydation d'un carbone non benzylique (le carbone terminal sur le groupe éthyle du cycle A), faisait exception à la règle. D'après ces résultats, on a proposé le métabolisme du tébufénozide de qualité technique chez le rat illustré à la figure 1, page 28.

Dans des études portant sur la toxicité aiguë, le tébufénozide de qualité technique s'est révélé pratiquement sans danger pour des souris et des rats lorsqu'il était administré en dose aiguë par voie orale. On n'a pas observé de mortalité ni de signes cliniques de toxicité systémique à des doses allant jusqu'à 5,0 g/kg p.c. La DL₅₀ par voie orale de tébufénozide de qualité technique chez la souris et chez le rat était >5000 mg/kg p.c.

Dans les études portant sur la toxicité aiguë, le tébufénozide de qualité technique s'est révélé pratiquement sans danger pour des rats lorsqu'il était administré en doses aiguës par voie cutanée. On n'a noté aucune mortalité ni de symptôme clinique de toxicité systémique à la dose de 5,0 g/kg p.c. La DL₅₀ par voie cutanée du tébufénozide de qualité technique pour les rats était >5000 mg/kg p.c. Le tébufénozide de qualité technique ne provoquait pas de mortalité ni d'effets de toxicité clinique chez des rats à qui on avait administré par inhalation des doses aiguës correspondant à la concentration maximale pouvant être atteinte (1,7 mg/L à la plus faible granulométrie pouvant être obtenue ou 4,3 mg/L sans contrainte liée à la granulométrie) dans les conditions d'essai limites. La CL₅₀ par inhalation de tébufénozide de qualité technique était donc >4,3 mg/L. Le tébufénozide de qualité technique s'est révélé non irritant pour la peau et très légèrement irritant pour les yeux des lapins mâles New Zealand White. Il ne sensibilisait pas la peau du cobaye.

Dans des études portant sur la toxicité aiguë, la préparation 240 F de tébufénozide (contenant 24 % MA) s'est révélée pratiquement sans danger pour des rats lorsqu'elle était administrée par voie cutanée en dose aiguë. On n'a pas noté de mortalité ni de signes cliniques de toxicité systémique à la dose de 5,0 g/kg p.c. La DL₅₀ par voie cutanée de tébufénozide 240 F pour les rats était >5000 mg/kg p.c. La préparation de tébufénozide 240 F ne provoquait pas de mortalité ni de toxicité clinique chez les rats lorsqu'elle était administrée en dose aiguë par inhalation, à la concentration maximale pouvant être atteinte (0,2 mg/L, / 0,05 mg MA/L à la plus faible granulométrie pouvant être obtenue; 2,7 mg/L, / 0,65 mg MA/L sans contrainte liée à la granulométrie) dans les conditions d'essai limites. La CL₅₀ de tébufénozide 240 F par inhalation chez le rat était donc >2,7 mg/L (soit >0,65 mg MA/L). On a constaté que la préparation de tébufénozide 240 F provoquait une irritation minimale de la peau, qu'elle n'irritait pratiquement pas les yeux des lapins New Zealand White et qu'elle ne sensibilisait pas la peau des cobayes.

Dans des études portant sur la toxicité aiguë, les métabolites du tébufénozide (RH-111788, RH-96595, RH-120970, RH-089886 ou RH-112651) se sont révélés pratiquement sans danger pour les souris lorsqu'ils étaient administrés en doses aiguës par voie orale. On n'a pas observé de mortalité ni de signes cliniques de toxicité systémique à des doses allant jusqu'à 5,0 g/kg p.c. La DL₅₀ par voie orale de ces métabolites du tébufénozide chez la souris était >5000 mg/kg p.c. Le RH-87051 (un intermédiaire de fabrication et non **pas** un métabolite du tébufénozide) s'est révélé légèrement dangereux pour les souris lorsqu'il était administré en dose aiguë par voie

orale. On a observé des signes cliniques d'intoxication (réduction de l'activité motrice spontanée, démarche anormale, respiration anormale, sédation et coma) 1-6 h après l'administration de la dose. La DL₅₀ par voie orale de RH-87051 était de 891 et 1000 mg/kg p.c. pour les souris mâles et femelles, respectivement.

L'administration répétée à court terme par voie orale de tébufénozide de qualité technique à des souris (2 semaines, 13 semaines), à des rats (2 semaines, 4 semaines et 13 semaines) et à des chiens (2 semaines, 6 semaines, 13 semaines et 52 semaines) a surtout donné lieu à des effets hématotoxiques - une légère anémie hémolytique régénératrice et des réponses compensatoires des tissus hématopoïétiques. D'après l'hématotoxicité, la DSENO/DSEO était de 35,3 mg/kg p.c./jour pour la souris (13 semaines), de 13,1 mg/kg p.c./jour pour le rat (13 semaines) et de 1,9 mg/kg p.c./jour pour le chien (13 semaines et 52 semaines combinées). Le chien semblait être l'espèce la plus sensible pour ce qui est de la toxicité à court terme.

Une application cutanée répétée à court terme (4 semaines) de tébufénozide de qualité technique ou d'une préparation 240 F de de tébufénozide (contenant 24,5 % MA) chez des rats n'a entraîné aucun effet toxique systémique à des doses allant jusqu'à 1000 mg MA/kg p.c./jour. La DSEO était >1000 mg MA/kg p.c./jour pour les rats.

Dans des études alimentaires à long terme réalisées chez des rongeurs, la DSEO pour ce qui est de la toxicité systémique chronique était de 7,8 mg/kg p.c./jour pour les souris (d'après un taux de survie légèrement réduit et une légère anémie hémolytique régénératrice aux doses plus élevées) et de 4,8 mg/kg p.c./jour pour les rats (d'après une réduction du poids corporel et de la consommation alimentaire et d'après une légère anémie hémolytique régénératrice aux doses plus élevées). Le tébufénozide de qualité technique ne s'est pas révélé oncogène pour la souris ni pour le rat dans les conditions testées.

Les essais suivants de mutagenicité réalisés avec le tébufénozide de qualité technique se sont révélés **négatifs** : essais d'Ames de mutation réverse (+/- activation métabolique exogène) chez des systèmes bactériens; essai de mutation génétique (+/- activation métabolique exogène) sur des cultures de cellules d'ovaires de hamster chinois (OHC); un essai *in vitro* cytogénétique portant sur les aberrations chromosomiques (+/- activation métabolique exogène) avec des cultures de cellules d'OHC; essai cytogénétique *in vivo* portant sur la moelle osseuse et les aberrations chromosomiques chez le rat CD; essai *in vitro* de synthèse non programmée de l'ADN sur des cultures primaires d'hépatocytes de rats SD. En outre, les essais de mutation réverse d'Ames (+/- activation métabolique exogène) réalisés sur des systèmes bactériens avec quatre métabolites du tébufénozide (RH-111788, RH-96595, RH-120970 and RH-089886) et un intermédiaire de fabrication du tébufénozide (RH-87051, qui n'est **pas** un métabolite) se sont aussi révélés **négatifs**. Le tébufénozide de qualité technique et ses métabolites ne présentaient pas de pouvoir génotoxique ni mutagène dans les conditions testées.

On a présenté une étude de la reproduction chez le rat (deux générations, une portée par génération). La DSEO obtenue dans cette étude pour ce qui est de la toxicité parentale était de 0,7 mg/kg p.c./jour d'après la gravité accrue du dépôt pigmentaire dans la rate (femelles F₀ et F₁) et à la dose suivante de 9,7 mg/kg p.c./jour. À la dose la plus élevée, soit 142,2 mg/kg p.c./jour, les autres signes de toxicité parentale étaient les suivants : réduction du poids corporel moyen et de la consommation alimentaire (mâles F₀ et F₁ seulement) dans la période précédant l'accouplement et hématopoïèse extramédullaire de la rate accrue (chez les deux sexes et les deux générations). On a aussi noté des signes de toxicité en ce qui concerne la reproduction à la dose de 142,2 mg/kg p.c./jour : réduction du nombre moyen de sites d'implantation (femelles F₁), gestation prolongée (femelles F₁), un nombre légèrement plus élevé de femelles gravides présentant des résorptions totales (chez les deux générations) et une faible augmentation du nombre de femelles mourant au moment de l'accouchement (génération F₁). La DSEO pour la toxicité en ce qui concerne la reproduction était de 9,7 mg/kg p.c./jour.

Dans deux études de tératogénicité réalisées chez le rat, la DSENO pour ce qui est de la toxicité maternelle était de 1000 mg/kg p.c./jour, soit la dose la plus élevée. À la dose de 1000 mg/kg p.c./jour, on a noté une légère réduction de la prise de poids corporel et de la consommation alimentaire au début du traitement; les diminutions étaient transitoires et réversibles et elles n'ont donc pas été considérées comme étant significatives au point de vue toxicologique. On n'a pas noté d'effets liés au traitement sur les paramètres liés à la reproduction ou aux portées, ni non plus d'indications d'un pouvoir tératogène du tébufénozide de qualité technique, quelle que soit la dose. On a déterminé que la DSEO pour ce qui est de l'embryofoetotoxicité et de la tératogénicité chez le rat était de 1000 mg/kg p.c./jour, soit la dose la plus élevée qui ait été testée. Dans deux études portant sur la tératogénicité chez le lapin, on n'a pas noté de mortalité liée au traitement ni de signes de toxicité maternelle, ni d'effets néfastes sur les paramètres liés à la reproduction ou aux portées ni d'indication d'un pouvoir tératogène quelconque du tébufénozide de qualité technique, quelle que soit la dose. On a déterminé que la DSEO pour ce qui est de la toxicité pour la mère, de l'embryofoetotoxicité et de la tératogénicité chez le lapin était de 1000 mg/kg p.c./jour, soit la dose la plus élevée qui ait été testée.

En résumé, la principale cible de la toxicité du tébufénozide était le système hématopoïétique périphérique et le principal point final toxicologique, qui était le même chez toutes les espèces testées, était une légère anémie hémolytique régénératrice avec réponses compensatoires des tissus hématopoïétiques. La toxicité aiguë du tébufénozide de qualité technique était peu élevée chez la souris et chez le rat lorsqu'il était administré par voie orale, par voie cutanée ou par inhalation. Les études de la pharmacocinétique et du métabolisme chez le rat ont révélé que ce composé était seulement partiellement absorbé, qu'il était rapidement excrété et qu'il n'y avait de signe de bioaccumulation dans aucun des tissus ou organes examinés. Le tébufénozide de

qualité technique n'était pas oncogène chez la souris ni chez le rat et il ne présentait pas de pouvoir mutagène/génotoxique *in vitro* ou *in vivo*. Il n'y avait aucune indication d'un pouvoir tératogène du tébufénozide de qualité technique chez le rat ou chez le lapin et aucun effet sur la reproduction sauf à une dose élevée qui présentait une toxicité parentale.

2.6 Exposition par l'intermédiaire des aliments

Dose journalière acceptable (DJA)

On a calculé une DJA de 0,019 mg de tébufénozide/kg p.c. en se basant sur la DSEO globale de 1,9 mg/kg p.c./jour (50 ppm) pour ce qui est de l'hématotoxicité dans les études alimentaires de 13 et 52 semaines réalisées chez le chien avec un facteur de sécurité de 100.

Concentrations de résidus

Étiquette

L'insecticide agricole Confirm[®] 240 F est proposé pour utilisation sur les pommes afin de détruire les larves de lépidoptères. L'étiquette du Confirm[®] 240 F contient des recommandations en ce qui concerne l'utilisation à raison de 1,0 litre par hectare (240 g MA/ha). L'ajout de l'adjuvant Companion[®] en jet pulvérisé à raison de 100 mL par 100 L d'eau est recommandé pour améliorer la couverture. D'autres épandages peuvent être effectués 10-14 ou 14-21 jours après le traitement initial, selon qu'il se produit une éclosion prolongée ou qu'il existe une pression élevée des insectes. Ne pas faire plus de quatre traitements par année. Ne pas effectuer de traitement avec le Confirm[®] 240 F moins de 14 jours avant la récolte. Bien qu'elle n'apparaisse pas actuellement sur l'étiquette, une mention du type « ne pas nourrir le bétail avec du marc de pommes traitées » est nécessaire sur la version finale car on ne dispose pas d'étude alimentaire portant sur les animaux.

Métabolisme

Végétaux

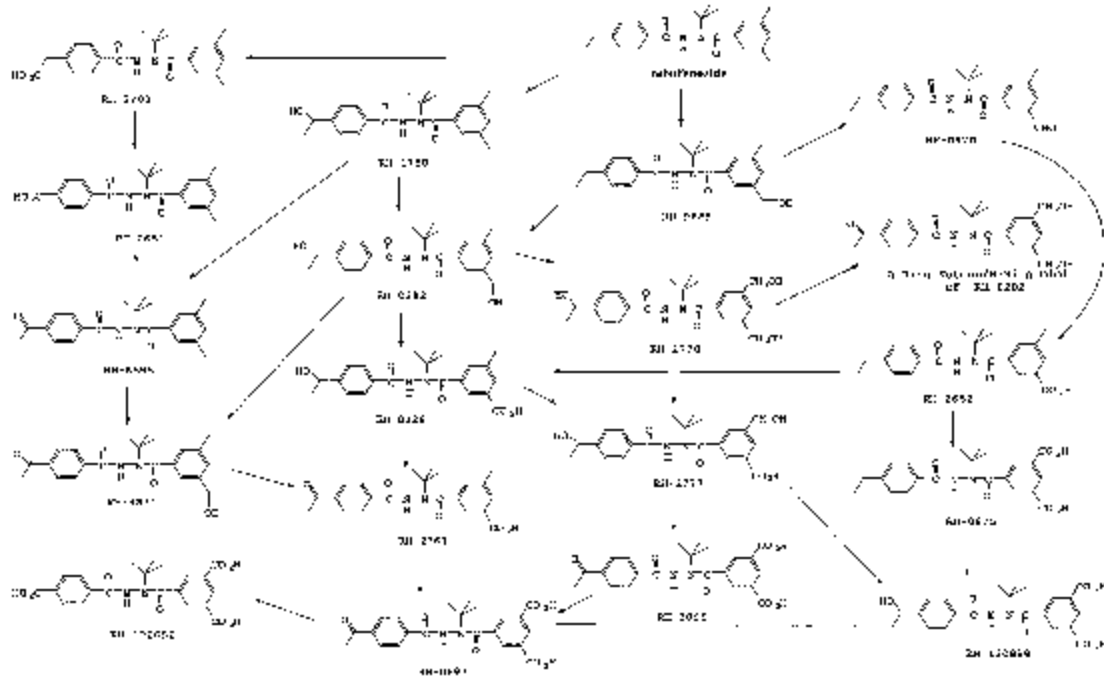
Des études du métabolisme chez les végétaux, notamment chez les pommes, les raisins, le riz et les betteraves à sucre ont été réalisées avec des préparations de tébufénozide marquées au ¹⁴C. Du tébufénozide marqué à trois endroits différents a été utilisé. Dans un cas, le ¹⁴C était incorporé uniformément sur les carbones du cycle phényle substitué avec un groupement éthyle (cycle A). Dans un autre cas, le ¹⁴C avait été incorporé uniformément sur les carbones du cycle phényle substitué par deux groupements méthyle (cycle B). Dans le troisième cas, le ¹⁴C était incorporé dans le carbone

quatenaire du butyle tertiaire (*t*-butyle). Dans le cas de toutes les études, sauf dans les études sur les pommes, les trois versions marquées du tébufénozide ont été utilisées (on a seulement utilisé le produit marqué sur le cycle A dans le cas de l'étude portant sur les pommes). Le tébufénozide parental était le principal constituant des résidus dans le cas des quatre études, soit 100 % des résidus dans les raisins, 77 % dans les pommes, 76 % dans la paille de riz, 72 % dans les grains de riz, 67 % dans les betteraves à sucre et 41 % dans les fanes de betteraves à sucre. Aucun métabolite ne représentait à lui seul >10 % des résidus totaux dans ces études. Tous les métabolites résultaient de l'oxydation des substituants alkyle du cycle aromatique du tébufénozide, principalement sur les positions benzyliques. Du côté du cycle A de la molécule, ceci peut donner un alcool ou une cétone en position benzylique. Le RH-2703 est aussi formé par oxydation du carbone terminal du groupement éthyle. Du côté du cycle B, deux positions peuvent être oxydées et des combinaisons d'une ou deux oxydations en alcool et en acide ont été observées (dans un cas, l'oxydation s'est arrêtée au stade de l'aldéhyde). Cette transformation métabolique se retrouve chez tous les végétaux (sauf chez le raisin où on n'a pas constaté de transformation métabolique), bien que l'ampleur de cette transformation varie d'une espèce à l'autre. Tous les métabolites isolés à partir des végétaux ont été observés chez le rat. En résumé, comme le tébufénozide parental était le principal constituant décelé dans toutes les études du métabolisme chez les végétaux, il s'agit de la définition des résidus utilisée aux fins de la mise en application. Un mécanisme global illustrant la transformation métabolique du tébufénozide est représenté ci-après dans la figure 1, page 28.

Animaux

L'élimination et la répartition du ¹⁴C-tébufénozide marqué sur le cycle A, sur le cycle B et sur le groupement *t*-butyle ont été étudiées chez des chèvres laitières en lactation et chez la volaille. Chez les chèvres, chaque type de produit marqué a été administré à des animaux individuels à raison d'environ 50 ppm pendant 7 jours alors que des poules « leghorn » ont été traitées individuellement (par groupes de dix) à raison de 30 ppm pendant 7 jours. Le composé testé a été éliminé principalement par voie fécale chez les chèvres en lactation (~79-81 % dans le cas de tous les types de molécules marquées), alors que ~7-9 % du produit testé étaient récupérés dans l'urine. On ne retrouvait dans le lait que 0,08-0,26 % (0,065-0,143 ppm d'après le total récupéré en l'espace de 7 jours) des totaux récupérés alors que dans le gras, on en retrouvait 0,14 %-0,26 %, dans le foie, 0,07-0,40 % et dans les muscles, 0,02-0,16 %. Des quantités décelables ont été mesurées dans le coeur et dans les reins, soit <0,01 %. Les résultats des analyses des résidus radioactifs totaux chez la volaille ont montré que 80-103 % du composé testé étaient éliminés, principalement par les excréments, dans le cas de tous les types de molécules marquées. Les oeufs contenaient en moyenne 0,031-0,086 % (maximum de 0,127 ppm) du produit testé récupéré et le foie retenait 0,016-0,523 % de la dose totale. Les tissus individuels restants (gésier, gras, cuisse, poitrine et coeur) ne contenaient jamais plus de 0,049 % de la dose. On n'a pas tenté, dans l'une ou l'autre étude, d'identifier les résidus récupérés.

Figure 1. Métabolisme global du tébufénozide



Méthode d'analyse

On a mis au point des méthodes d'analyse pour doser les résidus de tébufénozide parental dans les pommes. On extrait les résidus de tébufénozide des pommes en les mélangeant avec une solution de méthanol/HCl 0,1 N (9:1), puis en filtrant. On ajoute une solution de chlorure de sodium à 10 % au filtrat et on partage avec de l'hexane. L'extrait de méthanol est de nouveau dilué avec du chlorure de sodium, puis partagé avec du chlorure de méthylène. Le chlorure de méthylène est concentré jusqu'à sécheresse. Une épuration finale est réalisée par chromatographie sur colonne d'alumine basique. La quantification est effectuée par chromatographie en phase liquide haute performance avec détection UV. On a calculé que le seuil de détection était de 0,02 ppm. La récupération à des taux d'enrichissement de 0,01 - 0,79 ppm variait de 64 - 108 % ($\pm 11,5$), la moyenne étant de 81,3 % (n=25).

Résidus - Végétaux

Des données provenant d'études sur les résidus dans les pommes réalisées en 1993 et en 1994 en Ontario et en 1995 en Colombie-Britannique et en Nouvelle-Écosse révèlent que lorsque le tébufénozide est utilisé conformément aux instructions données sur l'étiquette, les résidus dans les pommes et sur celles-ci se situent entre 0,08 et 1,10 ppm. Par conséquent, lorsque les pommes sont traitées conformément aux instructions données sur l'étiquette de Confirm[®] 240 F, les données sur les résidus indiquent qu'il va falloir établir une limite maximale de résidus (LMR) de 1,0 ppm.

Aux États-Unis, l'EPA a fixé à 1,0 ppm la limite tolérée dans le cas des résidus de tébufénozide dans ou sur les pommes exportées du Canada vers les États-Unis.

L'EPA des É.-U. a récemment fixé à 0,05 ppm la limite tolérée dans le cas des noix de Grenoble. Les résidus de tébufénozide sur les noix de Grenoble importées au Canada seront couverts par l'alinéa B.15.002 1) du *Règlement sur les aliments et drogues*.

Les résultats d'une étude du traitement des pommes montrent que le jus ne contient pas de résidus de tébufénozide et que le marc de pommes humide en contient une concentration 2x (nourriture pour les animaux).

Résidus - Bétail

On n'a pas effectué d'étude portant sur l'alimentation du bétail. On exigera sur l'étiquette une mention indiquant que les produits traités comme le marc de pommes ne devraient pas être donnés comme nourriture au bétail.

Rotation des cultures

Les résultats des études canadiennes portant sur l'accumulation et sur la dissipation montrent qu'il se produit une accumulation modérée des résidus du tébufénozide et, dans une moindre mesure, du métabolite RH-6595 trouvé dans le sol un an après le traitement au taux maximal proposé au Canada. Bien que les études du métabolisme montrent que le tébufénozide subit une translocation modeste, les faibles concentrations auront peu d'effet sur la demande actuelle visant l'utilisation sur des pommes. Toutefois, si une homologation était demandée ultérieurement pour un rhizome ou un légume, il faudrait effectuer un examen plus détaillé du risque d'accumulation des résidus et des études détaillées de la rotation des cultures.

Évaluation du risque alimentaire

On a utilisé une LMR de 1,0 ppm sur les pommes pour calculer une dose journalière potentielle. On a calculé une dose de 0,0011 mg/kg p.c./jour, soit 5,8 % de la DJA qui est de 0,019 mg/kg p.c./jour.

2.7 Exposition par l'intermédiaire de l'eau potable et évaluation du risque

- a) D'après une DSEO globale de 1,9 mg/kg p.c./jour pour ce qui est de l'hématotoxicité obtenue dans les études de 13 et 52 semaines chez le chien et à l'aide d'un facteur de sécurité de 100, on a calculé une DJA de 0,019 mg/kg p.c. pour le tébufénozide. À l'aide de cette DJA, on peut calculer une concentration objective pour le tébufénozide dans l'eau potable d'environ 0,09 mg/L, pour un consommateur adulte avec une proportion de 10 % pour l'eau potable.
- b) On n'a pas trouvé de données relatives à la surveillance des résidus de tébufénozide dans les eaux superficielles, dans les eaux souterraines ou dans l'eau potable.
- c) Le tébufénozide est très peu soluble dans l'eau, sa solubilité étant de 0,83 mg/L à 25 °C. Le log de son coefficient de partage dans le mélange octanol/eau (K_{oc}) est de 4,23, ce qui indique un potentiel de bioaccumulation élevé. Les études effectuées en laboratoire et sur le terrain (étang d'une forêt de l'Ontario) ont montré que le tébufénozide sera considéré comme étant modérément persistant dans des conditions aquatiques aérobies et anaérobies. La demi-vie du tébufénozide dans des sols agricoles d'Ontario, de Nouvelle-Écosse, de l'État de N.Y. et de l'État de Washington variait de 19 à 125 jours. Ces résultats ont montré que le tébufénozide devrait être classifié comme étant de légèrement à modérément persistant dans le sol. Les résultats d'une étude de lessivage de 30 jours ont montré que le tébufénozide et le RH-96595 devraient avoir une mobilité variant de faible à moyenne dans la plupart des sols. Les deux produits de transformation des acides carboxyliques (RH-112651 et RH-112703) devraient être mobiles dans la plupart des sols. Les résultats de cette étude du lessivage concordent avec les résultats prévus par les études d'adsorption et de désorption.

D'après les données environnementales présentées, on ne s'attend pas que le tébufénozide constitue un danger important pour la santé par l'intermédiaire de l'eau potable.

2.8 Exposition en milieu professionnel

Évaluation qualitative de l'exposition

On propose d'utiliser l'insecticide Confirm[®] 240 F sur les pommes au moyen de pulvérisateur à air, à raison de 0,24 kg MA/ha. Il s'agit d'un produit aqueux fluidifiable qui est dilué avec de l'eau avant le traitement. La surface des vergers dans les principales régions productrices de pommes (Ontario, Québec, Colombie-Britannique et Nouvelle-Écosse) varie de 8-20 ha. L'utilisation est limitée à un maximum de quatre traitements par année avec un intervalle de 14 à 21 jours entre les traitements. L'étiquette proposée recommande le port du pantalon, d'une chemise à manches longues, de gants imperméables et de lunettes anti-éclaboussures pendant le mélange, le chargement et l'épandage. En outre, un respirateur à cartouche doit être porté pendant l'épandage. La période d'attente après le traitement n'est toutefois pas spécifiée, mais l'étiquette indique qu'il ne faut pas entrer en contact avec les zones traitées sans porter des vêtements de protection jusqu'à ce que les résidus aient séché.

Évaluation quantitative de l'exposition

La société Rohm and Haas a soumis deux études de substitution sur deux de ses autres produits (myclobutanil et dinocap) pour appuyer l'épandage du Confirm[®] 240 F par pulvérisation dans des vergers de pommiers. Les données relatives à une période spécifique d'attente avant la réintégration des lieux après le traitement n'ont pas été soumises dans le cas des vergers de pommiers.

Les deux études de substitution et l'estimation tirée de la base de données sur l'exposition des manipulateurs de pesticides (PHED) du demandeur présentent de sérieuses limites en ce qui concerne les épandages par pulvérisation (faible nombre d'échantillons identiques, utilisation d'une poudre mouillable dans des sacs solubles dans l'eau pour remplacer une préparation aqueuse fluidifiable, extrapolations majeures pour ce qui est de la matière active manutentionnée, etc.) pour justifier la seule utilisation de ces données. Par conséquent, après une évaluation de Santé Canada, certaines données des études de substitution de l'exposition ont été combinées avec des estimations basées sur la version PHED 1.1 (mars 1995) pour donner une estimation dans le cas de l'épandage par pulvérisation.

Les échantillons identiques ont été répartis dans le fichier mélange/chargement et dans le fichier épandeur pour permettre d'estimer l'exposition totale dans le cas des personnes effectuant l'épandage du Confirm[®] 240 F dans des conditions d'utilisation typiques.

Les fichiers de mélange/chargement et de l'épandeur ont été subdivisés en fonction des préparations liquides qui incluaient les concentrés émulsifiables, les suspensions aqueuses et les solutions aqueuses. Par mesure de prudence, on a subdivisé les séries de données uniquement dans le cas des tracteurs à cabine ouverte plutôt que dans le cas des tracteurs à cabine fermée. Le nombre des observations était acceptable pour ce qui est des données relatives à l'exposition par inhalation et par voie cutanée (intervalle de 10-71). Santé Canada recommande généralement un minimum de 15 échantillons identiques pour chaque emplacement. La durée du prélèvement et la quantité de matière active manutentionnée se situaient près de la gamme prévue pour les scénarios d'utilisation proposés. Toutes les données relatives à l'exposition ont été normalisées en fonction du nombre de kg de matière active manutentionnés. Étant donné que la répartition de toutes les données était log normale et en raison du nombre suffisant d'observations obtenues, on a jugé que la moyenne géométrique était la meilleure mesure de la tendance centrale.

Les estimations tirées de la version PHED 1.1 et les estimations tirées des études de substitution (épandeur seulement) ont été pondérées et combinées. Les données de substitution sur le mélange/chargement du demandeur n'ont pas été utilisées parce que les deux études avaient été effectuées avec des poudres mouillables emballées dans des sacs solubles dans l'eau plutôt qu'avec des préparations aqueuses fluidifiables.

Résultats

Dans le tableau 6, on indique l'exposition moyenne des travailleurs exposés au tébufénozide dans le cas d'un épandage par pulvérisation. Les estimations de l'exposition étaient basées sur des travailleurs portant des gants, un pantalon et une chemise à manches longues. On a jugé que les estimations étaient représentatives de l'utilisation proposée pour le Confirm® 240 F.

L'exposition par inhalation constituait la plus faible partie de l'exposition dans le cas d'un épandage par pulvérisation. La majeure partie de l'exposition se faisait par voie cutanée (- 77 %) car tous les échantillons avaient été prélevés dans des cabines ouvertes.

Tableau 6. Estimations de l'exposition des travailleurs au tébufénozide utilisé dans les vergers de pommiers

Type d'épandage	Exposition (mg/kg p.c./jour) ¹
Pulvérisation à l'air ² Mélange/chargement/épandage	0,013

¹ Valeurs basées sur des travailleurs portant un pantalon, une chemise à manches longues, des gants; absorption cutanée de 100 %

² Estimation basée sur une combinaison de la version PHED 1.1 et des études de substitution (données relatives à l'épandeur seulement); taux d'épandage = 0,23 kg MA/ha; surface pulvérisée typique = 20 ha/jour

Évaluation des risques

Compte tenu des tendances de l'utilisation du tébufénozide, l'exposition à court terme est de plusieurs jours par année. L'exposition par voie cutanée est considérée la voie d'exposition la plus pertinente dans le cas de l'épandage par pulvérisation. Le tébufénozide agit principalement sur le système hématopoïétique périphérique en entraînant une légère anémie hémolytique régénératrice avec des réponses compensatoires des tissus hématopoïétiques. Compte tenu de la voie probable et de la durée de l'exposition, l'étude de toxicité de quatre semaines par voie cutanée réalisée chez le rat était appropriée pour l'évaluation des risques.

À partir de la DSEO par voie cutanée de 1000 mg/kg p.c./jour, on a déterminé que la marge de sécurité (MS) pour l'épandage par pulvérisation était de 76 900. Bien qu'il n'ait pas été possible d'évaluer quantitativement le risque lors de la réintégration des lieux, en raison du faible taux d'épandage (0,24 kg MA/ha), de la faible pression de vapeur (3×10^{-6} Pa ou 2×10^{-8} mm Hg à 25 °C) et de la faible toxicité, l'énoncé actuel sur la réintégration est adéquat. L'ARLA considère que la MS est acceptable pour les utilisations proposées du tébufénozide.

3.0 Évaluation environnementale

3.1 Résumé des transformations chimiques et du devenir dans l'environnement

Propriétés physicochimiques

Avec une solubilité de 0,83 mg/L à 25 °C, le tébufénozide est peu soluble dans l'eau. Sa pression de vapeur à 25 °C était 3×10^{-6} Pa (= 2×10^{-8} Torr), ce qui indique que le tébufénozide est relativement non volatil. La réciproque de la constante d'Henry, 1/H, évaluée à $2,19 \times 10^6$ par l'évaluateur, indique que le tébufénozide ne devrait pas s'évaporer des sols humides et des plans

d'eau. Comme cette substance possède un coefficient de partage octanol/eau (K_{oc}) de 4,23, le risque de bioaccumulation est élevé. Comme le tébufénozide n'a pas de propriétés acidiqes/basiques marquées, on ne s'attend pas que ce composé se dissocie dans l'eau.

Études en laboratoire des processus de transformation et de transport

La demi-vie d'hydrolyse du tébufénozide était de 568, 1034 et 517 jours à un pH de 5, de 7 et de 9, respectivement, ce qui indique que cette substance n'est pas dégradée par hydrolyse en quantité appréciable dans ces conditions. Le spectre UV du tébufénozide dans le méthanol, obtenu dans la plage de longueurs d'onde de 190 - 350 nm, présente une absorbance maximum à 233 - 234 nm. Il n'y a donc pas absorption dans la plage importante sur le plan environnemental (c.-à-d., de 290 nm à 350 nm), car la lumière solaire atteignant la surface de la terre ne contient aucun rayonnement de longueur d'onde inférieure à 290 nm. Le tébufénozide est phototransformé suivant une réaction d'ordre pseudo-premier, sa demi-vie étant de 98 jours, de 66,8 jours et de 1593 jours dans le sol, dans l'eau d'étang et dans l'eau désionisée, respectivement. Selon ces résultats, la phototransformation ne constituerait pas une voie importante de transformation du tébufénozide dans l'environnement.

La demi-vie du tébufénozide dans un sol aérobie en conditions d'incubation en laboratoire était de 105 jours (loam de Californie) et de 704 jours (loam sableux de Pasquotank), ce qui indique qu'il s'agit d'une substance allant de modérément persistante à persistante dans les sols aérobies. Lors d'une étude portant sur la cinétique du tébufénozide dans un sol aérobie, on a prévu, par simulation informatique, la demi-vie de trois produits de transformation mineurs, soit 115,3 jours pour le RH-6595 (classé comme une substance modérément persistante), 3,0 jours pour le RH-2703 (classé comme une substance non persistante) et 7,4 jours pour le RH-2651 (classé comme une substance non persistante). Lors d'un examen de la facilité de biodégradation du tébufénozide dans un milieu nutritif aéré, 8 % du produit était biodégradé 28 jours après le traitement (JAT), ce qui indique que cette substance n'est pas facilement biodégradée dans l'eau, même dans des conditions artificielles correspondant au « meilleur cas ». En milieu aquatique aérobie, la demi-vie du tébufénozide était de 99 jours (argile limoneuse saturée d'eau d'Arkansas) et de 101 jours (loam argileux saturé d'eau de Californie), et les trois principaux produits de transformation étaient le RH-96595, le RH-112703 et le RH-112651. En milieu aquatique anaérobie, la demi-vie du tébufénozide dans un loam limoneux saturé d'eau de Lawrenceville était de 179 jours, et il y avait un produit de transformation principal, le RH-112651. Selon ces résultats, le tébufénozide est classé comme une substance modérément persistante dans les milieux aquatiques aérobies et anaérobies. La Division de l'évaluation environnementale préfère utiliser des sédiments plutôt que des sols saturés d'eau lors des études sur la biotransformation en milieu aquatique. En général, les sols saturés d'eau possèdent une plus grande population microbienne et sont plus riches en éléments nutritifs que les sédiments aquatiques d'environnements forestiers qui contiennent généralement moins d'éléments nutritifs. Les demi-vies déterminées au cours d'études effectuées avec des sols saturés d'eau devraient donc être plus courtes que celles mesurées dans des sédiments, ce qui correspond au scénario du « meilleur cas » pour la dissipation dans les systèmes aquatiques. Toutefois, comme on a aussi présenté une étude portant sur la dissipation dans un

étang forestier, il n'est plus nécessaire de procéder à une étude de biotransformation à l'aide de sédiments.

Dans une étude portant sur la bioconcentration et l'élimination du tébufénozide marqué au C¹⁴ chez le crapet arlequin (*Lepomis macrochirus*), la concentration des résidus radio-marqués dans les tissus comestibles et non comestibles atteignait l'équilibre après une exposition d'une journée. Les facteurs de bioconcentration (FBC) variaient de 5,9-8,7 fois dans les tissus comestibles et de 81-150 fois dans les tissus non comestibles. La demi-vie de dépuración variait de 1 à <3 jours dans les deux types de tissus, et le pourcentage d'élimination après 15 jours allait de 90-98 % dans les tissus comestibles et de 98-100 % dans les tissus non comestibles, ce qui indique qu'il n'y avait pas de bioaccumulation de tébufénozide chez le poisson. Huit métabolites (RH-0126, RH-2777, RH-2778, RH-2652, RH-2631, RH-0282, RH-9886 et cétone du cycle A/diol du cycle B du tébufénozide) ont été isolés et identifiés. Quatre bandes radioactives inconnues, dont la plupart contenaient plusieurs constituants, ont aussi été caractérisées. Aucun métabolite ne représentait à lui seul plus de 8 % de la radioactivité totale.

Dans le cas du tébufénozide, les K_{oc} d'adsorption variaient de 351 à 894, les K_{oc} de première désorption allaient de 568 à 1227, tandis que les K_{oc} de seconde désorption variaient de 431 à 1960. Dans le cas du produit de transformation RH-112651, les K_{oc} d'adsorption variaient de 76 à 156, les K_{oc} de première désorption allaient de 97 à 1135, tandis que les K_{oc} de seconde désorption variaient de 161 à 415. Étant donné les K_{oc} d'adsorption, on prévoit que le tébufénozide possèdera dans les sols une mobilité allant de faible à moyenne, tandis que le RH-112651 devrait posséder une mobilité allant de moyenne à élevée. Le demandeur a souligné que l'accroissement des K_{oc} observé de l'adsorption jusqu'aux désorptions était peut-être dû au fait que l'adsorption est irréversible dans une certaine mesure, et que la mobilité des deux composés pourrait donc être plus faible que la mobilité prévue en tenant compte uniquement des K_{oc} d'adsorption. Lors d'une étude portant sur le lessivage, on a obtenu les valeurs suivantes pour le taux de récupération du tébufénozide et de trois de ses produits de transformation dans des lessivats de quatre sols : tébufénozide - de non décelable (ND) à 19,14 %; RH-96595 - de ND à 1,23 %; RH-112651 - de 0,07 à 15,16 %; RH-112703 - de 0,24 à 2,97 %. Le tébufénozide et le RH-96595 présentaient une certaine mobilité dans des sols sableux à faible teneur en carbone organique, ce qui indique que leur mobilité dépend de la texture du sol. Par contraste, deux produits de transformation portant un groupe acide carboxylique (RH-112651 et RH-112703) étaient mobiles dans trois des quatre sols (c.-à-d. les sols à faible teneur en carbone organique). Selon ces résultats, le tébufénozide et le RH-96595 devraient présenter une mobilité allant de faible à moyenne dans la plupart de sols, tandis que le RH-112651 et le RH-112703 devraient être mobiles dans la plupart des sols.

Études de la dissipation et de l'accumulation sur le terrain

Lors de deux études en milieu forestier effectuées en Ontario, la demi-vie du tébufénozide dans le sol variait de 31 à 68 jours (sol) et de 50 à 181 jours (litière). La demi-vie dans des sols agricoles

en Ontario et en Nouvelle-Écosse ainsi que dans les États de New-York et de Washington aux É.-U. variait de 19 à 125 jours. En se basant sur ces valeurs, on constate que le tébufénozide posséderait une persistance dans le sol allant de légère à modérée. Toutefois, comme on décelait encore à la fin de la deuxième saison des résidus de tébufénozide dans le sol et la litière des forêts, il y a risque d'accumulation de ce produit, plus spécialement dans la litière. Au cours de ces études de la dissipation, on décelait parfois des résidus de tébufénozide dans le segment de carottes de sol situé immédiatement sous le segment le plus rapproché de la surface. Ces observations correspondaient à la mobilité de faible à moyenne qui avait été prévue pour le tébufénozide par les études d'adsorption/désorption. De petites quantités des produits de transformation RH-2651, RH-2703, RH-1788 et RH-6595 ont été décelées dans le segment de surface du compartiment sol et du compartiment litière à certains endroits. Les produits de transformation RH-6595 et RH-2651 ont aussi été décelés sous le segment de surface dans les États de New-York et de Washington.

Étant donné les TD_{50} de 75,8 à 81,2 jours dans un étang forestier en Ontario, le tébufénozide est classé comme une substance modérément persistante dans l'eau. La concentration de tébufénozide dans des solides en suspension était de 22-37 % un JAT, contre 5-10 % pour 21-393 JAT. Le tébufénozide était absorbé et s'accumulait dans les sédiments de fond. Les concentrations de tébufénozide dans les sédiments de fond, qui ont atteint un maximum à 28-35 JAT, représentaient 13-50 % des concentrations maximum à 393 JAT. On ignore dans quelle mesure les résidus de tébufénozide continuent à s'accumuler dans les sédiments aquatiques après des applications annuelles.

Lors de deux études de dissipation foliaire effectuées en Ontario, la demi-vie du tébufénozide variait de 30 à 59 jours (aiguilles) et de 15 à 31 jours (pousses). De petites quantités de trois produits de transformation, soit RH-9886, RH-1788 et RH-6595, ont été décelées dans les aiguilles. Selon des observations fortuites faites au cours d'études d'efficacité, le tébufénozide détruit la tordeuse des bourgeons de l'épinette (*Choristoneura fumiferana*) aux premiers stades larvaires au cours de l'année suivant l'application, indiquant ainsi que des résidus persistent jusqu'à l'année suivante. Par contre, aucune donnée n'a été fournie sur la persistance des résidus jusqu'à l'année suivante dans le feuillage des pommiers.

3.2 Résumé de la toxicologie environnementale

Insectes non visés

Selon des essais de toxicité par contact, par voie respiratoire et par voie cutanée effectués avec des abeilles domestiques adultes (*Apis mellifera*) auxquelles était offert du tébufénozide à une concentration de 0,105 % MA dans de l'eau ou dans des solutions de sucre, ce produit ne constitue pas un danger pour les abeilles domestiques. Il aurait été souhaitable de procéder à une étude valide de la toxicité du tébufénozide sur le couvain, car une telle étude aurait permis de mieux tenir compte du mode d'action de ce composé. Le tébufénozide n'était pas toxique pour les insectes bénéfiques, comme la coccinelle prédatrice d'acariens *Stethorus punctum* et l'acarien prédateur *Zetzellia mali* (dans les deux cas, jusqu'à neuf applications au taux de 347 g MA/ha),

l'ectoparasite *Hyssopus* sp. (Eulophidae) qui parasite les larves de la carpocapse de la pomme (*Cydia pomonella*), l'abeille (*Osmia cornifrons*) (au taux de 133 mg MA/L), la guêpe (*Paracentrobia andoi*) (au taux de 375 g MA/ha), la punaise (*Cytropeltis lividipennis*) (au taux de 300 g MA/ha) et les araignées (Linyphiidae, Lycosidae et Tetragnathidae) (au taux de 300 g MA/ha). En se fondant sur ces résultats ainsi que sur les résumés d'autres données de contrôle fournies par le proposant, on prévoit que le risque d'effets délétères sur les arthropodes bénéfiques non visés à la suite d'une application de tébufénozide serait minime.

Micro-organismes du sol et vers de terre

Deux études ont montré que le tébufénozide (RH-5992 2F) avait un effet négligeable sur le cycle de l'azote et sur la respiration. Lors d'une étude de 14 jours portant sur la toxicité du tébufénozide technique pour le ver de terre (*Eisenia foetida*), la CL₅₀ et la concentration minimum produisant un effet observé (CMEO) étaient >1000 mg MA/kg de sol, et la concentration sans effet observé (CSEO) était de 1000 mg MA/kg de sol. En supposant un scénario du pire cas au cours duquel la concentration de tébufénozide dans le sol atteindrait une concentration environnementale escomptée (CEE) de 0,359 mg MA/kg à la suite de quatre applications sur un verger, le facteur de sécurité est 2786, ce qui indique que le tébufénozide ne devrait pas constituer un risque pour les vers de terre.

Oiseaux

Les CL₅₀ et les CMEO nominales par voie alimentaire sur 21 jours du tébufénozide technique chez les colins de Virginie (*Colinus virginianus*) âgés de 13 jours et les canards malards (*Anas platyrhynchos*) âgés de 8 jours étaient >5000 mg MA/kg de nourriture, et la CSEO était de 5000 mg MA/kg de nourriture. La DL₅₀ aiguë et la DMEO nominales par voie orale sur 21 jours du tébufénozide technique chez les colins de Virginie âgés de 29 semaines étaient >2150 mg MA/kg p.c., et la DSEO était 2150 mg MA/kg p.c. Selon ces études de toxicité aiguë et à court terme, le tébufénozide est considéré comme pratiquement non toxique pour les oiseaux. Lors d'une étude de reproduction portant sur une génération et comportant l'administration, pendant 20 semaines, de tébufénozide technique avec la nourriture à des canards malards âgés de 25 semaines et à des colins de Virginie âgés de 18 semaines, les CSEO étaient de 1000 et 100 mg MA/kg de nourriture (valeur nominale), respectivement. La CEE dans les vergers servant de source de nourriture à des colins de Virginie était de 56 mg MA/kg p.c., soit seulement 1,8 fois moins que la CSEO la plus faible qui était 100 mg MA/kg de nourriture. Toutefois, lorsque cette CEE serait atteinte dans les champs, la saison de reproduction serait terminée pour la plupart des oiseaux vivant dans les hautes terres. La marge de sécurité est donc suffisante pour les colins de Virginie; ainsi, le tébufénozide ne devrait pas constituer un risque pour la reproduction de cette espèce lorsqu'il est utilisé conformément aux instructions sur l'étiquette. Vu l'absence de données, aucune conclusion ne peut être tirée sur le risque que constitue le tébufénozide pour les passereaux.

Mammifères

Les résultats des études de toxicologie chez les mammifères ont été résumés à partir d'études effectuées par la Division de l'évaluation sanitaire. Dans le cas des mammifères sauvages, c'est la consommation de proies ou de végétation contaminées qui constitue la voie d'exposition la plus probable. On a estimé que les doses absorbées par les mammifères sauvages étaient inférieures aux DSEO déterminées lors d'études de toxicité, mais dépassaient les DSEO obtenues lors de certaines études à court terme et à long terme portant sur la reproduction. On prévoit que les concentrations de résidus dans les sources d'aliments diminueraient avec le temps en raison de processus comme la dépuration dans les insectes et la transformation et la dilution par croissance des plantes. De plus, le tébufénozide est rapidement métabolisé chez le rat, ce qui permet de supposer que les concentrations dans les mammifères sauvages diminueraient parallèlement à la réduction des concentrations dans leurs sources de nourriture. Voilà pourquoi le tébufénozide ne constituera vraisemblablement pas un risque pour les mammifères sauvages, lorsqu'il est utilisé conformément aux instructions sur l'étiquette.

Plantes terrestres

Comme le demandeur n'a présenté aucune étude portant sur les effets du tébufénozide sur les plantes terrestres, le risque que représente ce produit n'a pas été évalué. Nous avons demandé au demandeur de présenter des données sur les plantes.

Invertébrés aquatiques

Lors de deux études de toxicité aiguë en conditions statiques d'une durée de 48 heures, la CL₅₀, la CSEO et la CMEO de tébufénozide technique chez *Daphnia magna* étaient >0,83 mg MA/L, soit la limite de solubilité dans l'eau douce. Toutefois, lors d'une étude de toxicité en conditions continues d'une durée de 21 jours, la concentration efficace médiane (CE₅₀) chez *D. magna* exposée à du tébufénozide technique était de 0,240 mg MA/L, et la CSEO et la CMEO étaient de 0,029 et 0,059 mg MA/L, respectivement. Ces dernières valeurs sont 0,06 et 0,12 fois la CEE pour le tébufénozide dans l'eau qui est de 0,491 mg MA/L (estimée immédiatement après quatre applications consécutives dans les vergers), ce qui laisse supposer qu'il peut y avoir des effets létaux et sublétaux sur *Daphnia* et sur d'autres cladocères dans des plans d'eau peu profonds comme les cours d'eau servant de frayères. Lors d'une étude de toxicité aiguë de 96 heures réalisée avec l'écrevisse *Procambarus clarkii* exposée à du tébufénozide technique, la CL₅₀, la CSEO et la CMEO étaient >0,83 mg MA/L, ce qui indique que le tébufénozide ne devrait pas poser de risque pour cette espèce.

On a effectué une étude de deux ans en vue d'élucider les effets de la préparation RH 5992 2F ULV de tébufénozide sur le zooplancton et le phytoplancton dans des enceintes lacustres à des taux de 0,14-1,34 fois celui correspondant à la CEE dans les vergers, qui est de 0,491 mg MA/L. Aucune différence mesurable dans l'abondance des copépodes adultes et jeunes n'a été observée; toutefois, il y avait, chez les cladocères, une réduction de l'abondance qui dépendait nettement de

la concentration, et certaines espèces exposées aux taux plus élevés ne récupéraient qu'au cours de la deuxième saison. Par contraste, il y avait augmentation du nombre de rotifères aux taux d'application plus élevés, mais ce nombre redevenait normal à la fin de la première saison. La biomasse phytoplanctonique n'accusait aucun changement mesurable. Comme le nombre de cladocères retourne à la normal, le tébufénozide n'a aucun effet à long terme sur l'écosystème.

La perle *Pteronarcys* sp. n'était pas affectée par une exposition au tébufénozide (RH-5992 2F) dans des microcosmes aquatiques pendant 28 jours à des taux pouvant atteindre 0,30 fois la CEE dans les vergers dans l'eau (0,491 mg MA/L). Cinq autres espèces d'insectes aquatiques ont aussi été testées, mais les résultats n'ont pas été acceptés en raison du taux de mortalité élevé tant chez les témoins que les insectes traités.

Le tébufénozide n'a entraîné aucun cas de mortalité dans les enceintes d'étude en continu chez 11 espèces d'insectes aquatiques exposées pendant une heure au taux nominal de 3,5 mg MA/L (soit 7,1 fois la CEE dans les vergers, qui est de 0,491 mg MA/L). Certains cas de mortalité ont été observés chez une espèce d'amphipode, soit *Gammarus* sp.; toutefois, aucun cas de mortalité n'a été observé chez *Gammarus* au cours d'une étude ultérieure effectuée avec des taux pouvant atteindre 7,0 mg MA/L (soit 14 fois la CEE dans les vergers). Neuf espèces d'insectes aquatiques n'étaient pas affectées lorsqu'elles étaient exposées pendant une heure à 3,5 mg MA/L de tébufénozide dans des cours d'eau à l'extérieur, ou pendant cinq heures à des taux diminuant exponentiellement à partir de 3,5 mg MA/L. Deux espèces d'insectes aquatiques vivant dans des cours d'eau à l'extérieur n'étaient pas affectées lorsqu'elles recevaient comme nourriture, pendant 12 heures, des feuilles de bouleau jaune préalablement traitées avec du tébufénozide au taux de 50 mg MA/ha. Selon ces résultats, le tébufénozide ne posera vraisemblablement pas de risque pour les insectes aquatiques.

Lors d'une étude de toxicité en conditions continues d'une durée de 96 heures effectuée avec l'huître américaine (*Crassostrea virginica*), la CE₅₀ (95 % de la limite de confiance, LC) était de 0,64 (0,33-0,97) mg MA/L (pour une réduction de 50 % de l'accroissement de la coquille), la CSEO était <0,15 mg MA/L et la CMEO était de 0,15 mg MA/L (dans les deux cas pour une réduction importante de l'accroissement de la coquille). En comparaison d'une CEE dans les vergers de 0,491 mg MA/L, ces résultats permettent de supposer que le tébufénozide peut constituer un risque pour les mollusques dans les environnements dulçaquicoles, marins et terrestres. On a demandé au demandeur de fournir des données sur la toxicité du tébufénozide pour les mollusques d'eau douce et les mollusques terrestres.

Dans le cas de la mysis (*Mysidopsis bahia*) exposée au tébufénozide technique lors d'une étude de toxicité en conditions continues d'une durée de 28 jours, la CL₅₀ (mortalité) et la CMEO (survie, croissance et efficacité de reproduction) étaient >270 : g MA/L, et la CSEO était 270 : g MA/L. Lors d'une étude de toxicité aiguë en conditions statiques d'une durée de 96 heures, on a obtenu une CL₅₀ (95 % de la LC) de 1,4 (0,82-2,2) mg MA/L pour *M. bahia*, et une CSEO et une CMEO de 0,57 et 0,82 mg MA/L, respectivement (pour tous les cas de mortalité). En comparaison de la CEE dans les vergers (0,491 mg MA/L), ces résultats obtenus avec la mysis

indiquent un facteur de sécurité de 1,2× par rapport à la CSEO de 0,57 mg MA/L. Le tébufénozide ne constituera vraisemblablement pas un danger pour la mysis.

Poissons

Lors de deux études de toxicité aiguë d'une durée de 96 heures portant sur le tébufénozide technique effectuées en conditions statiques avec des truites arc-en-ciel (*Oncorhynchus mykiss*), la CL₅₀, la CSEO et la CME0 étaient >0,83 mg MA/L. Au cours d'une autre étude, des truites arc-en-ciel ont été exposées pendant 12 heures en laboratoire en conditions continues, c.-à-d. dans des enceintes à écoulement continu, à un taux nominal de la préparation RH 5992 2F de tébufénozide de 3,5 mg MA/L (soit 7,1 fois la CEE dans les vergers, qui est de 0,491 mg MA/L); aucun cas de mortalité n'a été observé. Lors de deux études de toxicité aiguë en conditions statiques d'une durée de 96 heures au cours desquelles des crapets arlequins ont été exposés à du tébufénozide technique, la CL₅₀, la CSEO et la CME0 étaient >0,83 mg MA/L dans une étude et >0,83, 0,39 (considéré comme un artéfact) et >0,83 mg MA/L respectivement dans l'autre étude. Lors d'une étude de toxicité en conditions continues d'une durée de 96 heures au cours de laquelle des *Cyprinodon variegatus* ont été exposés à du tébufénozide technique, la CL₅₀ et la CME0 étaient >0,72 mg MA/L, et la CSEO était 0,72 mg MA/L. Une étude d'une durée de 35 jours portant sur la toxicité du tébufénozide technique pour les embryons et les larves de têtes-de-boule (*Pimephales promelas*) a donné une CL₅₀ et une CME0 >0,71 mg MA/L, et une CSEO de 0,71 mg MA/L (basées sur la survie à l'éclosion, la survie des larves et la croissance des larves). Selon les résultats ci-dessus, la CSEO pour les poissons, qui est de 0,83 mg MA/L, excède la CEE maximum estimée dans l'eau pour l'utilisation dans les vergers, soit 0,491 mg MA/L, par un facteur de sécurité de 1,7. Vu la faible solubilité du tébufénozide dans l'eau (0,83 mg /L), ces valeurs sous-estiment la valeur réelle des facteurs de sécurité; ainsi, le tébufénozide ne constituera vraisemblablement pas un risque direct pour les poissons.

Amphibiens

Lors d'une étude de toxicité aiguë d'une durée de 96 heures portant sur les effets du tébufénozide technique sur les têtards de la grenouille *Rana nigromaculata*, la CL₅₀, la CSEO et la CME0 étaient >0,83 mg MA/L. La CSEO excède la CEE maximum estimée dans l'eau pour l'utilisation dans les vergers, soit 0,491 mg MA/L, par un facteur de sécurité de 1,7; ainsi, le tébufénozide ne devrait pas constituer un risque direct pour les amphibiens.

Plantes aquatiques

Lors d'une étude de toxicité d'une durée de 96 heures portant sur le tébufénozide technique effectuée en conditions statiques avec l'algue verte d'eau douce (*Scenedesmus subspicatus*), la CE₅₀, la CSEO et la CME0 étaient de 0,16 mg MA/L, de 0,077 mg MA/L et de 0,15 mg MA/L, respectivement (tous les tests étaient basés sur la réduction de la densité cellulaire). La CSEO est inférieure à la CEE maximum estimée dans l'eau pour l'utilisation dans les vergers, soit 0,491 mg MA/L, ce qui permet de supposer qu'une exposition au tébufénozide pourrait avoir des

effets toxiques sur les algues. Toutefois, dans une autre étude, le tébufénozide n'a pas réduit la biomasse phytoplanctonique dans des enceintes lacustres traitées à des taux pouvant atteindre 0,66 mg MA/L, ce qui laisse supposer que dans des conditions réelles d'utilisation, le tébufénozide ne devrait pas diminuer la quantité de nourriture dont disposent les animaux se nourrissant de phytoplancton.

Autres études

D'autres études seront présentées à la Division de l'évaluation environnementale de l'ARLA au cours de la prochaine année. Deux études portant sur la dissipation en milieu forestier effectuées au cours de recherches à grande échelle (l'une au Canada et l'autre dans le nord-est des États-Unis), ainsi que des études portant sur les effets du tébufénozide sur les oiseaux et sur les insectes non visés (de l'Institut pour la répression des ravageurs forestiers) et sur les amphibiens (du Service canadien de la faune) seront examinées à titre supplémentaire.

3.3 Inquiétudes environnementales

Le risque environnemental du tébufénozide a fait l'objet d'une évaluation qui a permis de cerner les inquiétudes suivantes :

- ! Les résidus de tébufénozide peuvent persister jusqu'à la saison suivante dans les sols agricoles et forestiers, la litière des forêts et les aiguilles des conifères, après une application aux taux maximum proposés sur l'étiquette.
- ! Le tébufénozide est classé comme une substance modérément persistante dans l'eau des étangs en Ontario. Cette substance est absorbée et s'accumule dans les sédiments de fond d'un étang forestier et s'y trouvait encore 393 JAT. On ignore dans quelle mesure les résidus de tébufénozide peuvent continuer à s'accumuler dans les sédiments aquatiques après des applications annuelles.
- ! Le tébufénozide était toxique pour les cladocères. Avec une CSEO de 0,029 mg MA/L pour le cladocère *D. magna* contre une CEE de 0,491 mg MA/L, le tébufénozide pourrait constituer un danger pour les cladocères lorsqu'il est appliqué aux taux maximum proposés sur l'étiquette.
- ! Le tébufénozide était toxique pour les mollusques bivalves. Avec une CSEO <0,15 mg MA/L pour l'huître américaine *C. virginica*, le tébufénozide pourrait constituer un danger pour les mollusques lorsqu'il est appliqué aux taux maximum proposés sur l'étiquette.

Aucune étude sur les effets du tébufénozide sur les plantes terrestres n'a été présentée. En l'absence de telles études, les effets possibles de cette substance n'ont pas été évalués. Le demandeur devrait présenter des données sur la sélection des plantes pour examen.

Une étude a porté sur un mollusque marin, mais aucune espèce dulçaquicole ou terrestre n'a été évaluée. Le demandeur devrait fournir de telles données.

Plusieurs études portant sur les effets du tébufénozide sur les abeilles domestiques adultes ont été présentées. Cependant, aucune étude valide portant sur les effets de cette substance sur les larves d'abeille domestique n'a été présentée. De telles études, si elles existent, devraient être présentées.

4.0 Détermination de la valeur : insecticide agricole Confirm® 240 F

4.1 Utilisations proposées

Le fabricant, la société Rohm and Haas, avait proposé initialement de faire homologuer le Confirm® 240 F pour utilisation sur les pommes en vue de détruire la carpocapse de la pomme, les tordeuses (tordeuse à bandes obliques, tordeuse à bandes rouges, enrouleuse triligée, tordeuse européenne, tordeuse du pommier), l'arpenteuse tardive, la géométridée *Chloroclystis rectagulata*, la noctuelle des fruits verts, les chenilles qui se nourrissent au printemps et le pique-bouton du pommier. Il y avait aussi une allégation visant la suppression de la mineuse marbrée du pommier.

La société Rohm and Haas a proposé des taux d'application allant de 120 à 240 g MA/ha, avec l'addition de Companion® comme adjuvant de pulvérisation (à raison de 0,1 % vol/vol). Elle proposait de procéder à des applications pendant la ponte ou au cours de l'éclosion des premiers oeufs des divers ravageurs, suivies d'autres applications de 14 à 21 jours plus tard si la période de ponte se prolonge ou s'il y a éclosions multiples. Dans le cas des insectes à générations multiples, on proposait de procéder à une nouvelle application au moment de l'éclosion de chaque génération. Le fabricant a recommandé un maximum de quatre applications par année et un intervalle pré-récolte de 14 jours.

4.2 Description du problème que constituent les ravageurs

Carpocapse de la pomme

La carpocapse de la pomme (*Cydia pomonella* (L.)) est l'un des ravageurs les plus destructeur des pommes partout au Canada (surtout en Colombie-Britannique, en Ontario, au Québec et en Nouvelle-Écosse). La larve endommage directement la pomme en perforant le fruit jusqu'au coeur et parfois même jusqu'au pépin. Les lésions qu'elle laisse en s'alimentant constituent des aires d'infection sur lesquelles les maladies qui s'y propagent endommageront encore plus le fruit. Les lésions causées par les larves diminuent la qualité du fruit et réduisent donc sa valeur commerciale.

Les larves de carpocapse ayant atteint la maturité passent l'hiver dans des cocons de soie fixés sur ou sous un morceau d'écorce partiellement détaché, dans le sol ou dans les détritiques à la base des arbres. La pupaison survient au début du printemps, et les carpocapses adultes émergent lorsque les pommiers sont en fleur (de la fin mai à la mi-juin). Les adultes, qui vivent de 14 à 21 jours,

s'accouplent, puis les femelles déposent leurs oeufs sur les feuilles, les brindilles et les fruits qui se développent. L'éclosion survient de cinq à quinze jours plus tard; ensuite, les larves creusent dans les fruits dont elles se nourrissent pendant trois à cinq semaines, puis elles sortent de la pomme et se pupifient; l'émergence des adultes se produit environ un mois plus tard, soit à la fin juillet ou en août. La deuxième génération peut causer un dommage considérable aux pommes, bien souvent peu de temps avant la récolte. S'il fait encore chaud à la fin août ou au début septembre, une troisième génération partielle peut apparaître dans les régions sud du Canada.

Tordeuse du pommier et tordeuse européenne

La tordeuse du pommier (*Archips argyrospila* (Wlk.)) et la tordeuse européenne (*A. rosana* (L.)) constituent un problème économique en Colombie-Britannique et ont certaines répercussions en Ontario, au Québec et en Nouvelle-Écosse. Les larves s'attaquent directement aux bourgeons et aux fleurs des pommiers, et les larves plus âgées peuvent endommager directement les fruits; de plus, les larves peuvent endommager indirectement les arbres en se nourrissant de feuilles. L'éclosion des oeufs qui ont passé l'hiver survient au stade des boutons verts; les larves pénètrent dans les bourgeons et se nourrissent des éléments floraux, puis se rendent sur les feuilles et les fruits dont elles se nourrissent également. Les larves ayant atteint la maturité se pupifient dans les feuilles non déroulées, et les adultes émergent en juin, en juillet ou en août. Il y a une génération par année.

Tordeuse à bandes obliques et enrouleuse trilignée

La tordeuse à bandes obliques (*Choristoneura rosaceana* (Harr.)) et l'enrouleuse trilignée (*Pandemis limitata* (Rob.)) constituent un problème en Colombie-Britannique et ont certaines répercussions en Ontario, au Québec et en Nouvelle-Écosse. Les larves s'attaquent directement aux bourgeons et aux fleurs des pommiers, et les larves plus âgées peuvent endommager directement les fruits; de plus, les larves peuvent endommager indirectement les arbres en se nourrissant de feuilles. Les jeunes larves passent l'hiver dans des cocons de soie fixés dans des crevasses de l'écorce ou sous des morceaux d'écorce; certaines, qui émergent au stade des boutons verts, creusent dans les bourgeons floraux, tandis que d'autres, qui émergent au moment de la chute des pétales, se nourrissent d'éléments floraux, de feuilles et de jeunes fruits. Les larves ayant atteint la maturité se pupifient dans des feuilles non déroulées et les adultes émergent entre le début juin et la fin juillet. Les larves de la deuxième génération se nourrissent de pousses terminales et d'autres feuilles et se pupifient, puis les adultes émergent entre la fin août et octobre et pondent des oeufs dont les larves passeront l'hiver.

Mineuse marbrée du pommier

La mineuse marbrée du pommier (*Phyllonorycter blancardella* (F.)) a des répercussions dans les régions centrales du Canada (Ontario et Québec) et est actuellement gérée par des parasites biologiques en Colombie-Britannique et en Nouvelle-Écosse. Les larves n'attaquent pas les fruits mais peuvent, en endommageant les feuilles, influencer sur la qualité et la taille des pommes. Les

pupes de mineuse marbrée passent l'hiver dans les feuilles sur le sol des vergers, les adultes émergent et pondent leurs oeufs avant la floraison, puis les larves pénètrent dans les feuilles et s'y nourrissent jusqu'à la pupaison. Il y a deux ou trois générations par année.

Noctuelle des fruits verts, arpentuse tardive, pique-bouton du pommier et géométridée

L'arpentuse tardive (*Operophtera brumata* (L.)) est un ravageur que l'on trouve surtout en Nouvelle-Écosse, tandis que la noctuelle des fruits verts (*Lithophane antennata* Walker), le pique-bouton du pommier (*Spilonota ocellana* (Denis et Schiffermueller)) et la géométridée (*Chloroclystis rectagulata* (L.)) constituent de temps à autre des ravageurs un peu partout au Canada. En général, les chenilles de ces ravageurs se nourrissent de bourgeons, d'éléments floraux, de nouvelles feuilles et de jeunes pommes. Ces différentes espèces possèdent divers cycles de vie, même si elles n'ont qu'une seule génération par année.

4.3 Étude des données d'efficacité

On a présenté des données obtenues au cours d'essais visant à évaluer l'efficacité du tébufénozide contre la carpocapse de la pomme, la mineuse marbrée du pommier, les tordeuses (tordeuse à bandes obliques, tordeuse du pommier et tordeuse européenne), l'arpentuse tardive et la géométridée *Chloroclystis rectagulata* sur diverses variétés de pommes. Tous les essais ont été effectués au Canada.

Carpocapse de la pomme

Pour détruire la première génération, la société Rohm and Haas recommandait l'application de Confirm[®] 240 F au taux de 240 g MA/ha à 200 degrés-jours après bio-fixation déterminée à l'aide de pièges à phéromone (ou de trois à six jours avant les périodes normales d'application de pesticides organophosphorés). En présence d'un grand nombre d'insectes, on recommandait de procéder à une seconde application de 14 à 21 jours plus tard.

Neuf études ont été présentées en appui des revendications de destruction de la carpocapse de la pomme : six avaient été effectuées en Ontario entre 1991 et 1994, une en Colombie-Britannique en 1993 et deux en Nouvelle-Écosse en 1993 et 1994. Dans tous les essais, le pourcentage de dommages subis par les fruits servait de paramètre de mesure. Dans quatre essais, on utilisait des taux d'application différents allant de 120 à 375 g MA/ha. On employait diverses méthodes d'application allant des lances fonctionnant sous une pression de 2000 kPa aux gros pulvérisateurs pour utilisation dans des vergers fonctionnant sous diverses pressions. Trois des études menées en Ontario et en Nouvelle-Écosse contenaient des données analysées à l'aide de tests à gammes multiples de Duncan ou de comparaisons des moyennes par paire de Tukey.

Au cours des études menées en Ontario en 1991 et 1992, on a examiné des fruits encore sur l'arbre ainsi que des fruits au sol et constaté qu'il y avait une réduction importante des dommages près de la surface et en profondeur dans le cas des fruits encore sur l'arbre, et une réduction des

dommages en profondeur uniquement dans le cas des fruits au sol. Les études menées en Nouvelle-Écosse en 1993 et 1994, et celle menée en Ontario en 1994, ont révélé que l'efficacité du produit contre la carpocapse de la pomme était équivalente à celle de témoins positifs avec lesquels on avait utilisé des préparations d'azinphos-méthyl, de phosmet, de cyperméthrine et de *Bacillus thuringiensis* ssp. *kurstaki* (Btk).

L'étude menée en Colombie-Britannique en 1993 a fourni des données selon lesquelles la réduction des dommages subis par les pommes en présence d'un grand nombre de carpocapses était équivalente à la réduction observée avec l'azinphos-méthyl même si une deuxième application était recommandée. Au cours d'une étude menée en Ontario en 1994, on a effectué un essai dans un verger présentant, avant le traitement, une importante population (plus de quatre carpocapses par piège) et n'a relevé aucun dommage aux fruits lors de deux dénombrements réalisés après deux applications au taux de 240 g MA/ha. Aucun effet phytotoxique n'a été observé lors des essais.

Tordeuse du pommier et tordeuse européenne

Le mode d'emploi proposé recommandait, pour détruire les tordeuses, une application de Confirm® 240 F au taux de 240 g MA/ha à l'éclosion des premiers oeufs de chaque génération. En présence d'un grand nombre d'insectes, une seconde application était recommandée de 14 à 21 jours plus tard.

Deux études effectuées en Colombie-Britannique en 1993 et en 1994, venant appuyer les revendications de destruction de ces deux espèces de tordeuse, ont été examinées. Dans celle effectuée en 1993, on examinait le pourcentage de mortalité chez les larves qui s'étaient introduites, après des applications au taux proposé sur l'étiquette à l'aide d'une lance. L'application avait été effectuée plus tard dans la saison et aucune conclusion ne pouvait être tirée.

Dans l'étude effectuée en 1994, on utilisait le pourcentage de mortalité chez les larves qui s'étaient introduites et le pourcentage de dommage subi par les fruits comme paramètres de mesure. Des applications simples à deux taux d'application, soit 240 et 360 g MA/ha, ont été réalisées à l'aide d'un pulvérisateur de nébulisation Turbo sous une pression de 140 lb/po². Comme les chercheurs n'ont pas trouvé de larves mortes, ils ont dénombré les larves vivantes. Les taux de mortalité ainsi déterminés venaient appuyer une revendication de suppression dans le cas des populations de larves traitées au taux d'application proposé de 240 g MA/ha. Selon les données, il y avait réduction de 50 % des lésions observées sur les fruits après le traitement au taux proposé sur l'étiquette.

Tordeuse à bandes obliques

Le mode d'emploi proposé recommandait, pour détruire les tordeuses, une application de Confirm® 240 F au taux de 240 g MA/ha à l'éclosion des premiers oeufs de chaque génération. En présence d'un grand nombre d'insectes, une seconde application était recommandée de 14 à

21 jours plus tard. Pour détruire dès le début de la saison les populations qui passaient l'hiver, les instructions sur l'étiquette indiquaient une application au taux de 240 g MA/ha ou une application fractionnée au taux de 120 g MA/ha chacune, entre le stade du bouton vert et le stade du bouton rose, suivie d'une autre application au taux de 120 g MA/ha de 10 à 14 jours plus tard.

Quatre études réalisées sur le terrain (une au Québec en 1993 et trois en Ontario en 1994) et une étude réalisée en laboratoire (au Québec en 1993), venant appuyer les revendications de destruction de la tordeuse à bandes obliques, ont été examinées. Les essais effectués au Québec ont été rejetés, car les méthodes employées n'étaient pas complètes et les données obtenues étaient de piètre qualité. Les trois essais effectués en Ontario ont utilisé le pourcentage de mortalité des larves et le pourcentage de boutons dépourvus de larve comme critères de destruction. Lors des essais, on a utilisé des taux allant de 120 g MA/ha, en une et en deux applications, à 240 et 360 g MA/ha, en une application à l'aide d'une lance sous une pression de 1500 kPa jusqu'à ruissellement. L'évaluation des données a indiqué que des applications doubles de Confirm[®] 240 F au taux de 120 g MA/ha constituaient le traitement le plus efficace. Des applications simples au taux de 240 g MA/ha facilitaient uniquement la suppression des populations et étaient équivalentes aux témoins positifs de deltaméthrine.

Mineuse marbrée du pommier

Le mode d'emploi proposé recommandait, pour assurer la suppression de la mineuse marbrée du pommier, une application de Confirm[®] 240 F à l'éclosion des premiers oeufs de la première génération (bouton rose) au taux de 240 g MA/ha ou une application fractionnée au taux de 120 g MA/ha, suivie d'une autre application de 10 à 14 jours plus tard.

Six études, venant appuyer les revendications de suppression de la mineuse marbrée du pommier, ont été présentées : toutes ces études ont été effectuées en Ontario entre 1989 et 1994. Lors des essais, on a utilisé le pourcentage de destruction et/ou le nombre de galeries comme paramètres de mesure. Les taux allaient de 120 g MA/ha, en une et en deux applications, à 240 et 350 g MA/ha, et le produit était appliqué à l'aide d'une lance sous une pression de 1500-2000 kPa, jusqu'à ruissellement. Deux des études contenaient des données analysées à l'aide de tests à gammes multiples de Duncan.

Au cours des études de 1991 et 1992, on a appliqué du Confirm[®] 240 F au taux de 240 g MA/ha et examiné un certain nombre de mineuses marbrées du pommier et de galeries faites par ces insectes. Ces études ont révélé qu'il y avait suppression des mineuses mais aucune réduction du nombre de galeries.

D'autres essais (1989, 1993, 1994) indiquaient une réduction allant de 70,4 à 79,7 % des mineuses marbrées à la suite d'applications en double de Confirm[®] 240 F au taux de 120 g MA/ha, et une réduction de 62,9 % et de 71,4 % au taux de 240 g MA/ha. Un témoin positif de deltaméthrine permettait de réduire de 87,1 % le nombre de mineuses marbrées. On n'a observé aucun effet sur le parasitisme par *Pholetesor ornigis* (mauvaise herbe) et sur l'abondance des chalcidiens dans les galeries qui restaient.

Noctuelle des fruits verts, arpenreuse tardive, pique-bouton du pommier, géométridée, chenilles se nourrissant au printemps

Le mode d'emploi proposé recommandait, pour détruire ces ravageurs, une application de Confirm[®] 240 F au taux de 240 g MA/ha entre le stade du bouton vert et le stade du bouton rose complet de la culture.

Une étude réalisée en Colombie-Britannique en 1994 venait appuyer la destruction de la noctuelle des fruits verts a été présentée. Au cours de l'essai, on examinait la mortalité présumée et les lésions subies par les fruits après des applications aux taux de 240 et de 360 g MA/ha. Même si les données semblaient indiquer qu'il y avait élimination et réduction des lésions subies par les fruits, aucune conclusion définitive ne peut être tirée en raison de l'absence de taux de mortalité corrigés et d'une analyse statistique des données présentées. Cette étude a donc été rejetée.

Deux études venant appuyer les revendications de destruction de l'arpenreuse tardive ont été examinées : ces deux études ont été effectuées en Nouvelle-Écosse en 1993 et 1994. Au cours des essais, on a examiné l'importance des lésions ou des dommages subis par les fruits, qui servaient de critères de mesure; on a aussi évalué l'effet d'applications aux taux de 180, 240, 300 et 360 g MA/ha réalisées à l'aide de pulvérisateurs de vergers. À tous les taux d'application, on observait une réduction significative (test de Tukey de comparaisons par paire des moyennes) des dommages subis par les pommes jusqu'à des niveaux équivalant à ceux obtenus avec les témoins positifs de Btk WP/cyperméthrine.

Une étude réalisée en Colombie-Britannique en 1994 venant appuyer la destruction du pique-bouton du pommier a été présentée. Au cours de l'essai, on examinait la mortalité présumée et les lésions subies par les fruits après des applications aux taux de 240 et de 360 g MA/ha. Les données indiquaient qu'il y avait eu contamination lors des essais, car le nombre de pique-boutons dans les témoins était supérieur au nombre qui y avait été ajouté. Cette étude a donc été rejetée.

Pour ce qui est de la destruction de la géométridée verte *Chloroclystis rectagulata*, une étude réalisée en Nouvelle-Écosse en 1993 a démontré qu'une application au taux de 240 g MA/ha permettait de supprimer ces insectes. Des applications avec un mélange en réservoir de Btk WP/cyperméthrine étaient plus efficaces.

Aucune donnée venant appuyer la destruction des chenilles se nourrissant au printemps dans les vergers de pommes n'a été présentée : ces allégations ont donc été retirées.

4.4 Contributions à l'agriculture durable

Lutte intégrée

De plus en plus, on se tourne vers les programmes de lutte intégrée contre les ravageurs pour réduire l'utilisation de pesticides dans les systèmes agricoles. La lutte intégrée contre les ravageurs

est une méthode de protection des cultures faisant appel à des méthodes chimiques, culturelles, biologiques ou autres (échantillonnage et dépistage des populations, seuils d'action/tolérance économique, prévisions des populations ou des infestations) pour prévenir les pertes économiques causées par les ravageurs. Par exemple, l'application d'une stratégie de lutte intégrée dans un verger de pommes typique de l'Ontario permettrait de réduire par plus de la moitié la quantité totale de pesticides pulvérisés dans le cadre d'une stratégie classique de lutte chimique.

Actuellement, on recommande Confirm[®] 240 F comme pesticide compatible avec la lutte intégrée. Selon les données obtenues, Confirm[®] 240 F ne nuit pas aux acariens prédateurs, aux guêpes, aux araignées et aux coléoptères qui limitent naturellement les autres insectes nuisibles dans les vergers de pommes au Canada (se reporter à la Section 3.0, Évaluation environnementale). Par exemple, Confirm[®] 240 F est peu toxique pour les espèces d'acariens prédateurs qui sont d'importants prédateurs du tétranyque rouge du pommier. La conservation de ces prédateurs grâce à l'utilisation de Confirm[®] 240 F permettrait de limiter biologiquement ces tétranyques, ce qui réduirait la fréquence d'application d'acaricides plus tard dans la saison de croissance. La présence de parasites de la mineuse marbrée du pommier dans les galeries après un traitement au Confirm[®] 240 F, présence qui a été observée au cours des essais d'efficacité, constitue un autre exemple. De plus, Confirm[®] 240 F n'est pas toxique pour l'abeille domestique adulte qui est responsable dans une proportion de 85 % de la pollinisation dans les vergers de pommes au Canada.

Lutte contre les espèces résistantes

La résistance des ravageurs des pommes aux pesticides actuellement homologués est en train de devenir un problème d'importance pour les pomiculteurs. La résistance aux organophosphates de la tordeuse à bandes obliques a été documentée au Québec et en Ontario. On observe aussi une résistance chez la tordeuse européenne en Colombie-Britannique. La mineuse marbrée du pommier est devenue résistante à tous les pyréthrinoïdes de synthèse dans de nombreux vergers en Ontario. Aucune résistance croisée entre Confirm[®] 240 F et d'autres classes d'insecticides (organophosphates, pyréthrinoïdes de synthèse, carbamates) n'a été signalée. Le mode d'action inédit de Confirm[®] 240 F, qui imite l'ecdysone, est unique en son genre si on compare ce produit aux autres classes d'insecticides, qui sont des inhibiteurs de la cholinestérase. En établissant une bonne stratégie de gestion de la résistance à l'aide d'autres pesticides et en utilisant judicieusement le Confirm[®] 240 F dans un programme de lutte intégrée, on espère gérer la résistance au Confirm[®] 240 F qui se développe chez les ravageurs.

Solutions de rechange

Il existe au Canada de nombreux insecticides homologués permettant de détruire la carpocapse de la pomme :

- ! les hydrocarbures chlorés, comme l'endosulfan et le méthoxychlore;
- ! les organophosphates (OP), comme l'azinphos-méthyl, le diazinon, le diméthoate, le dichlorvos, le malathion, le parathion, la phosalone et le phosmet;
- ! les carbamates, comme le carbaryl et le méthomyl;
- ! les pyréthrinoïdes de synthèse, comme la cyperméthrine, la deltaméthrine et la perméthrine;
- ! le soufre.

Un certain nombre de ces pesticides n'agissent plus contre la carpocapse de la pomme.

Les pesticides à large spectre ont généralement un effet contraire à l'effet recherché par les stratégies de lutte intégrée, car ils sont tous toxiques à divers degrés pour les acariens et les insectes bénéfiques. On fait appel à certains de ces produits dans le cadre de programmes courants de lutte intégrée, mais on les applique alors dans des conditions strictes et à des moments bien précis pour réduire les effets secondaires non désirés. Les pomiculteurs de la Colombie-Britannique participent actuellement à un programme d'éradication de la carpocapse de la pomme dans le but d'améliorer les programmes de lutte intégrée. L'été dernier, la province a mis en oeuvre dans la région de l'Okanagan un programme de lutte faisant appel à des carpocapses stériles; ce programme a eu un succès limité. En disposant de tébufénozide, il ne serait plus nécessaire de faire jusqu'à six applications d'azinphos-méthyl, soit une opération susceptible de nuire aux programmes actuels de lutte intégrée.

Les pomiculteurs d'Ontario utilisent couramment, l'azinphos-méthyl, le parathion, le diazinon et Btk pour lutter contre les tordeuses. Les tordeuses à bandes obliques sont en train de devenir résistantes à l'azinphos-méthyl, et les OP ne sont pas compatibles avec les programmes de lutte intégrée. Btk constitue une bonne solution de rechange; toutefois, le moment d'application et la courte période pendant laquelle ce produit est disponible pour les larves d'insecte peuvent diminuer son efficacité. L'insecticide Confirm[®] 240 F peut constituer une autre solution de lutte contre les tordeuses qui passent l'hiver et pourrait supprimer les générations ultérieures de tordeuses à bandes obliques.

En Ontario, les exploitants utilisent des pyréthrinoïdes de synthèse pour détruire les mineuses marbrées du pommier. Malheureusement pour les responsables des programmes de lutte intégrée, les pyréthrinoïdes de synthèse sont toxiques pour les espèces invertébrées qui comprennent les parasites et les prédateurs bénéfiques. En Colombie-Britannique où les pyréthrinoïdes de synthèse ne sont pas utilisées contre les mineuses marbrées, l'application de mesures de lutte biologique pour détruire les mineuses marbrées avec les parasites réduit le nombre de cette espèce sous les

limites de tolérance économiques. L'insecticide Confirm® 240 F supprimerait les mineuses marbrées tôt dans la saison de croissance, de sorte que les insectes bénéfiques tels que *P. ornigis* et les chalcidiens seraient plus en mesure de réduire le nombre de mineuses marbrées plus tard dans la saison.

4.5 Aspects économiques

L'industrie de la pomme constitue un élément important de l'agriculture canadienne, représentant une valeur annuelle totale de denrées brutes de l'ordre de 140 000 000 \$. La Colombie-Britannique, l'Ontario, la Nouvelle-Écosse et le Québec sont les principales provinces où l'on pratique la pomiculture au Canada.

Comme aucun produit semblable n'a été utilisé antérieurement, il est difficile d'évaluer la valeur économique de Confirm® 240 F. Si on compare diverses stratégies de lutte contre les ravageurs, les sommes affectées à la pulvérisation par les pomiculteurs faisant appel à une stratégie de lutte intégrée sont la moitié (636 \$ par année contre 1451 \$ par année) de celles que doivent verser les pomiculteurs ayant une stratégie classique. La mise en oeuvre d'un programme de lutte intégrée utilisant Confirm® 240 F plutôt que des insecticides chimiques permettrait de réduire les coûts encore plus, car les parasites et les prédateurs d'insectes bénéfiques ne seraient pas touchés et il ne serait peut-être pas nécessaire de pulvériser d'autres produits pour détruire des ravageurs secondaires.

4.6 Conclusions et recommandations concernant les étiquettes

La détermination de la valeur a permis d'établir que l'insecticide Confirm® 240 F est un insecticide efficace qui permet d'améliorer les programmes de lutte intégrée dans les vergers de pommes au Canada. Possédant une activité spécifique contre les lépidoptères ravageurs et exerçant un effet minime sur les arthropodes bénéfiques, ce produit convient parfaitement aux programmes de lutte intégrée mis en oeuvre dans le cadre d'une philosophie d'exploitation agricole durable.

Évaluation satisfaisante

L'information permet d'établir que le produit est utile dans les utilisations suivantes si son contenant est muni d'une étiquette appropriée¹ :

- ! Destruction de la carpocapse de la pomme avec une application au taux de 240 g MA/ha au moment de l'éclosion des premiers oeufs, suivie d'une seconde application au taux de 240 g MA/ha de 14 à 21 jours plus tard, seulement si un contrôle de la population l'exige.

¹ Les allégations de destruction sont acceptables si le taux de mortalité de l'insecte visé est supérieur à 90 %. Des allégations de suppression sont nécessaires si le taux de mortalité de l'insecte visé est inférieur à 90 %.

- ! Destruction de la tordeuse à bandes obliques avec des applications fractionnées au taux de 120 g MA/ha aux premiers signes d'activité et de 10 à 14 jours après l'application initiale. Suppression seulement de la tordeuse à bandes obliques avec une application au taux de 240 g MA/ha aux premiers signes d'activité.
- ! Destruction de l'arpenreuse tardive avec une application au taux de 240 g MA/ha entre le stade du bouton vert et le stade du bouton rose.
- ! Suppression de la tordeuse du pommier et de la tordeuse européenne avec une application au taux de 240 g MA/ha au moment de l'éclosion des premiers oeufs, suivie d'une seconde application au taux de 240 g MA/ha de 14 à 21 jours plus tard, seulement si un contrôle de la population l'exige.
- ! Suppression de la mineuse marbrée du pommier avec des applications fractionnées au taux de 120 g MA/ha aux premiers signes d'activité et de 10 à 14 jours après l'application initiale, ou avec une application au taux de 240 g MA/ha au moment de l'éclosion des premiers oeufs.
- ! Suppression de la géométridée *Chloroclystis rectagulata* avec une application au taux de 240 g MA/ha entre le stade du bouton vert et le stade du bouton rose.

Données supplémentaires nécessaires

Des données supplémentaires sont nécessaires relativement à la tordeuse du pommier, la tordeuse européenne et la géométridée *Chloroclystis*, pour changer les allégations de suppression en allégations de destruction. La suppression de certains des ravageurs énumérés peut être appropriée dans le cadre d'un programme de lutte intégrée.

Les données venant appuyer les allégations relatives à la noctuelle des fruits verts, au pique-bouton du pommier, à la tordeuse à bandes rouges et à l'enrouleuse triligée sont insuffisantes et/ou incomplètes.

5.0 Projet de réglementation

5.1 Conclusions des évaluations

Chimie : Les données relatives aux spécifications, aux méthodes d'analyse, au dosage des microcontaminants et au contrôle de la qualité obtenues à l'usine pilote ont été passées en revue et jugées acceptables. Une fois que le tébufénozide sera produit à pleine échelle, des données chimiques supplémentaires seront examinées.

Évaluation des effets sur la santé

Toxicologie : La toxicité du tébufénozide vise principalement le système hématopoïétique périphérique et le principal point final toxicologique, qui concorde chez toutes les espèces testées, était une légère anémie hémolytique régénératrice avec réponses compensatoires des tissus hématopoïétiques. Le tébufénozide de qualité technique s'est révélé faiblement toxique pour la souris et pour le rat par voie orale, par voie cutanée ou par inhalation. Les études de pharmacocinétique et du métabolisme réalisées chez le rat ont montré que le composé n'était que partiellement absorbé, rapidement excrété et qu'il n'y avait de signe de bioaccumulation dans aucun des tissus ou organes examinés. Le tébufénozide de qualité technique n'était pas oncogène chez la souris ni chez le rat et il ne démontrait aucun pouvoir mutagène génotoxique *in vitro* ou *in vivo*. Il ne provoquait aucun effet traduisant un pouvoir tératogène chez le rat ni chez le lapin. Il n'avait pas non plus d'effet sur la reproduction sauf à une dose élevée qui présentait une toxicité parentale.

Exposition par l'intermédiaire des aliments : On a calculé une dose journalière acceptable (DJA) de 0,019 mg de tébufénozide/kg p.c. d'après la DSEO globale de 1,9 mg/kg p.c./jour (50 ppm) pour l'hématotoxicité dans les études de 13 et 52 semaines réalisées chez le chien avec un facteur de sécurité de 100. On a étudié le métabolisme du tébufénozide dans les pommes, les raisins, le riz et les betteraves à sucre à l'aide de tébufénozide marqué au ¹⁴C. Le métabolisme et le degré d'oxydation semblent être fonction du temps et différer d'une espèce à l'autre compte tenu des espèces testées. Le tébufénozide parental était à l'origine de la plus grande partie des résidus radioactifs totaux dans toutes les études et dans aucune des études un métabolite représentait à lui seul >10 % de l'ensemble des résidus radioactifs. Tous les métabolites isolés à partir des plantes ont été observés sous forme de métabolites chez le rat. Le métabolisme du tébufénozide a été étudié chez des chèvres en lactation à l'aide de tébufénozide marqué au ¹⁴C. Même si aucune caractérisation/identification n'a été signalée, les résultats indiquent que la plus grande partie de la dose administrée a été éliminée dans les fèces et que la deuxième quantité la plus importante de matière testée a été trouvée dans l'urine. Seules de faibles proportions des doses ont été excrétées dans le lait ou retenues dans les tissus corporels.

L'ARLA est prête à appuyer l'utilisation du tébufénozide sur les pommes. Il faudra ajouter les limites maximales suivantes au Tableau II, Section 15 du *Règlement sur les aliments et drogues* pour couvrir les résidus sur les pommes produites au Canada, les pommes importées et les produits transformés.

Nom commun ou (nom de commerce)	Nom chimique de la matière	Limite maximale de résidus (ppm)	Aliment
tébufénozide (Confirm®)	<i>N-tert</i> -butyl- <i>N'</i> -(4-éthylbenzoyl)-3,5-diméthylbenzo-hydrazide	1,0	pommes

Exposition par l'intermédiaire de l'eau potable et évaluation du risque : On peut calculer une concentration objective de tébufénozide dans l'eau potable en utilisant la DJA de 0,019 mg/kg p.c. On obtient ainsi une valeur approximative de 0,09 mg/L, dans le cas d'un consommateur adulte et une proportion de 10 % pour l'eau potable. On n'a pas trouvé de données de surveillance au sujet des résidus de tébufénozide dans les eaux superficielles, dans les eaux souterraines ou dans l'eau potable. D'après les données environnementales qui ont été présentées, on ne s'attend pas que le tébufénozide constitue un risque important pour la santé par l'intermédiaire de l'eau potable.

Exposition en milieu de travail : D'après une évaluation de Santé Canada, certaines données provenant d'autres études de l'exposition ont été combinées à des évaluations tirées de la base de données sur l'exposition des manipulateurs de pesticides (PHED) pour donner des évaluations de l'exposition dans le cas des pulvérisations et des épandages par voie aérienne. Les estimations de l'exposition étaient basées sur des travailleurs portant des gants, un pantalon et une chemise à manches longues. L'évaluation du risque a montré que lorsque le Confirm® 240 F est utilisé conformément aux instructions données sur l'étiquette, la marge de sécurité (MS) pour ce qui est de l'exposition professionnelle et de l'exposition des personnes présentes est jugée acceptable.

Évaluation des effets sur l'environnement

Lors d'études en laboratoire, le tébufénozide s'est révélé relativement peu volatil à partir des sols humides et des plans d'eau et ne se bioaccumulait pas dans les poissons et les mammifères testés. À la lumière d'études en laboratoire et sur le terrain, on estime que l'utilisation de tébufénozide aura peu d'effets délétères sur les arthropodes bénéfiques non visés. Le tébufénozide ne devrait pas constituer une menace pour les micro-organismes du sol, les vers de terre, les oiseaux, les mammifères sauvages, les poissons, les amphibiens, les plantes aquatiques et la plupart des invertébrés aquatiques, y compris les écrevisses, les copépodes, les rotifères, les insectes et les mysis.

On a montré que les résidus de tébufénozide peuvent persister jusqu'à la saison suivante dans les sols forestiers, la litière des forêts et les aiguilles des conifères, après une application aux taux maximum proposés sur l'étiquette. Le tébufénozide serait classé comme une substance modérément persistante dans l'eau des étangs forestiers en Ontario; de plus, cette substance, on l'a montré, est absorbée et s'accumule dans les sédiments de fond d'un étang forestier et s'y trouvait encore 393 jours après le traitement. On ignore dans quelle mesure les résidus de tébufénozide peuvent continuer à s'accumuler dans les sédiments aquatiques après des applications annuelles. Le tébufénozide pourrait constituer une menace pour certains invertébrés aquatiques, c.-à-d. les cladocères et les mollusques, après une application aux taux maximum proposés sur l'étiquette.

En réponse aux préoccupations susmentionnées et pour pallier au manque de certaines données, le demandeur a accepté de fournir des données sur les effets du tébufénozide sur les espèces dulçaquicoles et terrestres de mollusques, sur les plantes terrestres et sur les larves d'abeilles domestiques, ainsi que des données de recherche à grande échelle sur la dissipation en milieu

forestier. Des études additionnelles sur les effets du tébufénozide sur les oiseaux, les amphibiens et les insectes terrestres non visés seront également présentées et examinées, en plus des études exigées.

À la lumière d'une évaluation des effets sur l'environnement du tébufénozide, une pleine homologation pour utilisation dans les vergers est acceptable, pourvu que les « précautions environnementales » soient ajoutées à l'étiquette de Confirm[®] 240 F.

Valeur

L'insecticide agricole Confirm[®] 240 F est un insecticide efficace qui permet d'améliorer les programmes de lutte intégrée contre les ravageurs dans les vergers de pommiers au Canada. Exerçant une activité spécifique contre les lépidoptères nuisibles et ayant un impact minime sur les arthropodes bénéfiques, cet insecticide convient aux programmes de lutte intégrée dans le cadre d'une philosophie d'exploitation agricole durable. Les données sur son efficacité ont été étudiées et l'information obtenue a permis d'établir que le produit est utile pour les utilisations suivantes, s'il est muni d'une étiquette appropriée:

- ! Destruction de la carpocapse de la pomme, de la tordeuse à bandes obliques et de l'arpenreuse tardive avec les taux et les temps d'application mentionnés plus haut à la section 4.
- ! Suppression de la tordeuse du pommier, de la tordeuse européenne, de la mineuse marbrée du pommier et de la géométridée avec les taux et les temps d'application mentionnés plus haut à la section 4.

Les allégations de destruction sont acceptables si le taux de mortalité chez l'insecte visé est supérieur à 90 %. Des allégations de suppression sont nécessaires lorsque le taux de mortalité chez l'insecte visé est inférieur à 90 %.

5.2 Décision réglementaire proposée

Insecticide agricole Confirm[®] 240 F

L'ARLA recommande la pleine homologation « commerciale » de l'insecticide agricole Confirm[®] 240 F.

Les résidus dans le bétail seront examinés lorsque la partie relative à l'identification et à la caractérisation de l'étude présentée sur le métabolisme chez les ruminants sera terminée et lorsqu'une étude acceptable portant sur l'alimentation sera soumise. D'ici là, la restriction « Ne pas utiliser le marc de pommes traitées comme aliments du bétail » doit figurer sur l'étiquette.

Selon les résultats des évaluations du risque professionnel, la marge de sécurité relative à

l'exposition professionnelle et à l'exposition des autres personnes présentes est jugée acceptable lorsque le Confirm® 240 F est utilisé conformément aux instructions sur l'étiquette.

À la suite de l'évaluation environnementale effectuée en tenant compte des données et des informations présentées, on recommande de mettre sur l'étiquette les énoncés/précautions atténuants donnés ci-après pour assurer une marge de sécurité raisonnable en présence des dangers indiqués :

« Ne pas appliquer directement sur les systèmes aquatiques. Les systèmes aquatiques comprennent tous les plans d'eau lénitiques (stagnants) et lotiques (courants) permanents. »

« Ce produit est toxique pour certains invertébrés aquatiques. Pour atténuer l'impact sur ces organismes, la zone tampon séparant les systèmes aquatiques des zones traitées doit avoir une largeur d'au moins 15 m dans le cas des applications réalisées avec des pulvérisateurs pneumatiques, à une vitesse du vent d'au plus 11,2 km/h. »

L'insecticide Confirm® 240 F est approuvé pour utilisation sur les pommes en vue de détruire et de supprimer les ravageurs énumérés à la section 4.1. Le taux et le moment optimum d'application ont été déterminés à partir des données d'efficacité présentées avec la demande d'homologation, d'une manière conforme aux pratiques de lutte intégrée courantes.

Projet d'étiquette

Confirm® 240 F

INSECTICIDE AGRICOLE

LIRE L'ÉTIQUETTE AVANT L'EMPLOI

COMPOSITION GARANTIE - Tébufénozide..... 240 g/L

N° D'HOMOLOGATION LOI SUR LES PRODUITS ANTIPARASITAIRES

TENIR HORS DE LA PORTÉE DES ENFANTS

CONTENU NET

4 L

ROHM AND HAAS CANADA INC.
2 MANSE ROAD
WEST HILL (ONTARIO)
M1E 3T9
1-800-268-4201

L'insecticide agricole Confirm® 240 F possède un mode d'action inédit : il imite l'action de l'hormone qui détermine la mue, l'ecdysone, chez les larves des lépidoptères (chenilles). Les larves cessent de s'alimenter dans les heures qui suivent l'ingestion d'une dose toxique de l'insecticide agricole Confirm® 240 F et subissent peu de temps après une mue infructueuse (létale). Le temps moyen nécessaire pour que survienne la mort dépend quelque peu de la physiologie de l'espèce visée et des conditions dans l'environnement local, mais la mort survient généralement de trois à sept jours plus tard.

L'insecticide agricole Confirm® 240 F est efficace contre les larves de lépidoptères. Toutefois, il est essentiellement non toxique pour l'abeille domestique adulte. Il n'affecte pas les insectes bénéfiques comme les acariens prédateurs, les coléoptères, les guêpes et les araignées. Étant donné ces caractéristiques, ce composé est idéal pour les systèmes de lutte intégrée.

ADJUVANT DE PULVÉRISATION COMPANION®, INSECTICIDE CONFIRM® 240 F, AINSI QUE LE SYMBOLE REPRÉSENTANT UNE FIOLE SONT DES MARQUES DE COMMERCE DE LA SOCIÉTÉ ROHM AND HAAS, PHILADELPHIE, PA, QUI EST INSCRITE AU CANADA, ET DONT LA ROHM AND HAAS CANADA INC. EST UN UTILISATEUR INSCRIT.

MODE D'EMPLOI :

L'insecticide agricole Confirm® 240 F est une préparation fluidifiable aqueuse qui se mélange facilement avec l'eau (bien agiter le contenant avant d'utiliser le produit). On recommande d'ajouter de l'adjuvant de pulvérisation Companion® à raison de 1 litre par 1000 litres d'eau (0,1 % v/v) pour améliorer le recouvrement. Un bon recouvrement uniforme est essentiel pour obtenir de bons résultats.

FRUITS

Le moment où ce produit est appliqué est très important. Utiliser un autre insecticide si l'application ne peut être faite au moment prévu. Surveiller les autres insectes ravageurs et au besoin appliquer d'autres insecticides.

Faire au plus quatre applications par année. Ne pas utiliser ce produit exclusivement pour détruire un insecte en particulier. Alternier l'application de Confirm® 240 F avec l'application d'autres insecticides recommandés. Ne pas appliquer Confirm® 240 F dans les 14 jours qui précèdent la récolte. Ne pas utiliser le marc de pommes comme aliment du bétail.

Pommes

<u>Ravageur</u>	<u>Taux</u>	<u>Moment d'application</u>	<u>d'application</u>
(L/ha)Carpocapse		1,0	Pour détruire la première génération, appliquer Confirm® à de la pomme 200 degrés-jours (F) après bio-fixation déterminée par la première capture cohérente dans les pièges à phéromone (les seuils inférieur et supérieur pour la carpocapse de la pomme sont 10 °C (50 °F) et 31 °C (88 °F)). Si l'information sur les modèles degrés-jours n'est pas disponible dans votre région, appliquer Confirm® 240 F au moment de l'éclosion des premiers oeufs, ce qui correspond généralement à une période de 3 à 6 jours avant le moment d'application recommandé des insecticides organophosphatés. En présence d'un temps d'éclosion prolongé et/ou d'un grand nombre d'insectes, qu'on aura déterminés par un contrôle des populations, il faudra peut-être, pour détruire cette génération procéder à une seconde application à 500 degrés-jours (F) ou de 14 à 21 jours après l'application initiale. Dans le cas de la deuxième génération de carpocapses de la pomme, le moment d'application dépend du moment de l'éclosion des premiers oeufs (environ 1100 degrés F-jours); on procède à une autre application de 14 à 21 jours plus tard en présence d'un temps d'éclosion prolongé et/ou d'un grand nombre d'insectes qu'on aura déterminés par un contrôle des populations.
Tordeuse à bandes obliques Populations qui hivernent	+ 0,5	0,5	Pour détruire tôt dans la saison les populations de tordeuses à bandes obliques qui hivernent, on peut appliquer Confirm® 240 F pour protéger les bourgeons contre les dommages que causerait cet insecte en s'alimentant. Appliquer Confirm® 240 F entre le stade du bouton vert et le stade bouton rose dès les premiers signes d'activité des insectes. Appliquer Confirm® 240 F en application fractionnée de 0,5 L à ce stade, puis 0,5 L de 10 à 14 jours après l'application initiale.

Tordeuses à bandes obliques, du pommier et européenne	1,0	On peut supprimer la tordeuse à bandes obliques, la tordeuse du pommier et la tordeuse européenne en appliquant Confirm [®] 240 F au moment de l'éclosion des oeufs, puis de 14 à 21 jours plus tard au besoin, à la suite d'un contrôle de la population.
Arpenteuse tardive	1,0	Pour détruire l'arpenteuse tardive, appliquer Confirm [®] 240 F entre le stade du bouton vert et le stade du bouton rose.
Géométridée <i>Chloroclystis rectagulata</i>	1,0	On peut supprimer cette géométridée en appliquant Confirm [®] 240 F entre le stade du bouton vert et le stade du bouton rose.
Mineuse marbrée du pommier	0,5 + 0,5 ou 1,0	Pour supprimer cette mineuse, appliquer Confirm [®] 240 F au moment de l'éclosion des premiers oeufs de la première génération (les pommes sont normalement au stade du bouton rose). Appliquer Confirm [®] 240F au taux de 1,0 L à ce stade ou procéder à une application fractionnée au taux de 0,5 L au moment de l'éclosion des premiers oeufs, puis au taux de 0,5 L de 10 à 14 jours après l'application initiale.

PRÉCAUTIONS

TENIR HORS DE LA PORTÉE DES ENFANTS

UN CONTACT RÉPÉTÉ OU PROLONGÉ IRRITE LA PEAU. PROVOQUE UNE IRRITATION MINIMALE DES YEUX. PORTER DES VÊTEMENTS PROTECTEURS (PANTALON LONG, CHEMISES À MANCHES LONGUES), DES GANTS IMPERMÉABLES ET DES LUNETTES À COQUES POUR MÉLANGER, CHARGER ET APPLIQUER LE PRODUIT. PORTER UN RESPIRATEUR À CARTOUCHE PENDANT L'APPLICATION. LAVER LES VÊTEMENTS PROTECTEURS AVANT DE LES PORTER DE NOUVEAU.

PRÉCAUTIONS ENVIRONNEMENTALES :

NE PAS CONTAMINER L'EAU EN NETTOYANT L'ÉQUIPEMENT OU EN ÉLIMINANT LES DÉCHETS. NE PAS APPLIQUER LORSQUE LES CONDITIONS MÉTÉOROLOGIQUES FAVORISENT LA DÉRIVE OU LE RUISSELLEMENT À PARTIR DE LA ZONE TRAITÉE.

NE PAS APPLIQUER DIRECTEMENT SUR LES SYSTÈMES AQUATIQUES. LES SYSTÈMES AQUATIQUES COMPRENNENT TOUS LES PLANS D'EAU LÉNITIQUES (STAGNANTS) ET LOTIQUES (COURANTS).

CE PRODUIT EST TOXIQUE POUR CERTAINS INVERTÉBRÉS AQUATIQUES. POUR ATTÉNUER L'IMPACT SUR CES ORGANISMES, PRÉVOIR UNE ZONE TAMPON D'AU MOINS 15 M DE LARGEUR ENTRE CES SYSTÈMES ET LA ZONE TRAITÉE LORSQUE L'APPLICATION EST RÉALISÉE AVEC DES PULVÉRISATEURS PNEUMATIQUES, À UNE VITESSE DU VENT D'AU PLUS 11,2 KILOMÈTRES À L'HEURE.

PREMIERS SOINS

YEUX : RINCER LES YEUX À GRANDE EAU PENDANT AU MOINS 15 MINUTES. CONSULTER UN MÉDECIN SI L'IRRITATION PERSISTE.

INHALATION : AMENER LA PERSONNE EXPOSÉE À L'AIR FRAIS.

PEAU : LAVER LA ZONE EXPOSÉE À L'EAU ET AU SAVON ET CONSULTER UN MÉDECIN S'IL Y A IRRITATION. ENLEVER IMMÉDIATEMENT LES VÊTEMENTS CONTAMINÉS ET LES LAVER AVANT DE LES REMETTRE.

INGESTION : DILUER LE PRODUIT INGÉRÉ EN FAISANT BOIRE DEUX VERRES D'EAU, PUIS APPELER UN MÉDECIN OU UN CENTRE ANTI-POISON. NE JAMAIS DONNER QUELQUE CHOSE PAR LA BOUCHE À UNE PERSONNE ÉVANOUÏE.

INFORMATION SUR LA TOXICITÉ :

ON RECOMMANDE DE PROVOQUER LE VOMISSEMENT EN CAS D'INGESTION DU PRODUIT.

ENTREPOSAGE :

ENTREPOSER DANS UN ENDROIT FRAIS ET SEC. NE PAS CONTAMINER L'EAU, LA NOURRITURE OU LES ALIMENTS DU BÉTAIL LORS DE L'ENTREPOSAGE OU DE L'ÉLIMINATION. ÉVITER DE CONTAMINER LES COURS D'EAU, LES LACS ET LES ÉTANGS. LES DÉCHETS DE PESTICIDES SONT TOXIQUES. L'ÉLIMINATION INADÉQUATE DE RESTANTS DE PESTICIDE, DU MÉLANGE À PULVÉRISER OU DU LIQUIDE DE RINÇAGE EST INTERDITE.

ÉLIMINATION DU PESTICIDE :

1. RINCER À FOND LE CONTENANT VIDE ET AJOUTER LES RINÇURES AU MÉLANGE À PULVÉRISER DANS LE RÉSERVOIR.
2. SUIVRE LES INSTRUCTIONS PROVINCIALES POUR TOUT NETTOYAGE ADDITIONNEL NÉCESSAIRE DU RÉCIPIENT AVANT SON ÉLIMINATION.
3. RENDRE LE RÉCIPIENT VIDE IMPROPRE À TOUT USAGE ULTÉRIEUR.
4. ÉLIMINER LE RÉCIPIENT CONFORMÉMENT AUX EXIGENCES PROVINCIALES.
5. POUR PLUS DE RENSEIGNEMENTS SUR L'ÉLIMINATION DE LA QUANTITÉ INUTILISÉE OU SUPERFLUE ET LE NETTOYAGE DES LIEUX D'UN DÉVERSEMENT, COMMUNIQUER AVEC L'ORGANISME PROVINCIAL DE RÉGLEMENTATION DU PRODUIT OU AVEC LE FABRICANT.

RÉ-ENTRÉE DANS LES ZONES TRAITÉES ET ÉNONCÉS DE PROTECTION DES TRAVAILLEURS :

NE PAS ENTRER DANS DES ZONES TRAITÉES SANS PORTER DE VÊTEMENTS PROTECTEURS TANT QUE LE PRODUIT PULVÉRISÉ N'EST PAS SEC. NE PAS APPLIQUER CE PRODUIT DE FAÇON À CE QUE LES TRAVAILLEURS OU D'AUTRES PERSONNES SOIENT EXPOSÉS DIRECTEMENT OU PAR DÉRIVE DU PRODUIT PULVÉRISÉ. TOUTE PERSONNE NON PROTÉGÉE DOIT QUITTER LA ZONE TRAITÉE.

MARCHE À SUIVRE EN CAS DE DÉVERSEMENT ET DE FUITE :

ENDIGUER ET CONFINER LE PRODUIT DÉVERSÉ EN UTILISANT UNE MATIÈRE INERTE (PAR EXEMPLE, DU SABLE OU DE LA TERRE). TRANSVASER LE LIQUIDE DANS DES CONTENANTS EN VUE DE LE RÉCUPÉRER OU DE L'ÉLIMINER ET METTRE LA MATIÈRE D'ENDIGUEMENT DANS DES CONTENANTS SÉPARÉS EN VUE DE L'ÉLIMINER. LE PRODUIT DÉVERSÉ ET LE RUISSELLEMENT NE DOIVENT PAS ATTEINDRE LE RÉSEAU D'ÉGOUTS MUNICIPAL OU UN COURS D'EAU OU UN PLAN D'EAU. NE PAS APPORTER LES VÊTEMENTS CONTAMINÉS À LA MAISON POUR LES LAVER.

AVIS À L'UTILISATEUR :

CE PRODUIT ANTIPARASITAIRE DOIT ÊTRE EMPLOYÉ STRICTEMENT SELON LE MODE D'EMPLOI QUI FIGURE SUR LA PRÉSENTE ÉTIQUETTE. L'EMPLOI D'UN TEL PRODUIT DANS DES CONDITIONS DANGEREUSES CONSTITUE UNE INFRACTION À LA LOI SUR LES PRODUITS ANTIPARASITAIRES.

LIMITATION DE LA GARANTIE :

LA GARANTIE ACCORDÉE PAR LE VENDEUR SE LIMITE AUX CONDITIONS ÉNONCÉES SUR L'ÉTIQUETTE ET, SOUS CETTE RÉSERVE, L'ACHETEUR ASSUME LES RISQUES CORPORELS OU MATÉRIELS DÉCOULANT DE L'UTILISATION OU DE LA MANIPULATION DU PRODUIT, ET ACCEPTE CELUI-CI À CETTE CONDITION.