



## Rapport d'évaluation pour une demande de catégorie A, sous-catégorie 1.3

Numéro de la demande : 2015-0222

Demande : Nouveau principe actif – limites maximales de résidus (LMR) uniquement

Produit : Dithianon concentré de qualité technique

Numéro d'homologation : #####

Principe actif (p.a.) : Dithianon

Numéro de document de l'ARLA : 2761501

### Objet de la demande

La présente demande vise à déterminer les limites maximales de résidus (LMR) du principe actif dithianon sur plusieurs denrées importées.

## 1.0 Évaluation des propriétés chimiques

### 1.1 Description du principe actif

Substance active Dithianon

Fonction Fongicide

#### Nom chimique

1. Union internationale de chimie pure et appliquée (IUPAC) 5,10-dioxo-5,10-dihydronaphtho[2,3-*b*][1,4]dithiine-2,3-dicarbonitrile

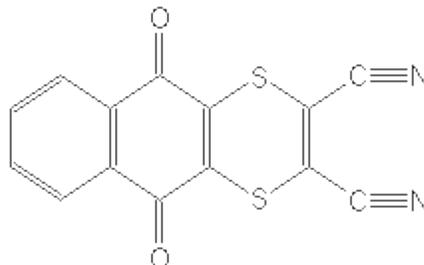
2. Chemical Abstracts Service (CAS) 5,10-dihydro-5,10-dioxonaphtho[2,3-*b*]-1,4-dithiine-2,3-dicarbonitrile

Numéro CAS 3347-22-6

Formule moléculaire  $C_{14}H_4N_2O_2S_2$

Masse moléculaire 296,3

#### Formule développée



Pureté nominale du principe actif Concentration nominale de 96,2 %

## 1.2 Propriétés chimiques et physiques du principe actif

### Dithianon concentré de qualité technique

Propriété	Résultat														
Couleur et état physique	Brun solide														
Odeur	Faible odeur de moisi														
Intervalle de fusion	221,6 °C														
Point ou intervalle d'ébullition	S. O.														
Densité	1,514 g/cm <sup>3</sup>														
Pression de vapeur à 20 °C	5,8 × 10 <sup>-12</sup> Pa (extrapolée)														
Spectre d'absorption ultraviolet-visible	<table border="1"> <thead> <tr> <th>pH</th> <th><math>\lambda_{\max}</math> (nm)</th> <th><math>\epsilon</math> (M<sup>-1</sup>cm<sup>-1</sup>)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>6,2</td> <td>250</td> <td>15110</td> </tr> <tr> <td>1,3</td> <td>237</td> <td>9820</td> </tr> <tr> <td>12,8</td> <td>270</td> <td>23 196</td> </tr> </tbody> </table>	pH	$\lambda_{\max}$ (nm)	$\epsilon$ (M <sup>-1</sup> cm <sup>-1</sup> )	6,2	250	15110	1,3	237	9820	12,8	270	23 196		
pH	$\lambda_{\max}$ (nm)	$\epsilon$ (M <sup>-1</sup> cm <sup>-1</sup> )													
6,2	250	15110													
1,3	237	9820													
12,8	270	23 196													
Hydrosolubilité à 20 °C	pH = 4 0,26 mg/L pH = 7 0,20 mg/L pH = 9 0,21 mg/L Dans l'eau déminéralisée : 0,19 mg/L														
Solubilité dans les solvants organiques à 20 °C	<table border="1"> <thead> <tr> <th>Solvant</th> <th>Solubilité (g/100 mL)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>méthanol</td> <td>0,09</td> </tr> <tr> <td>toluène</td> <td>1,95</td> </tr> <tr> <td>n-heptane</td> <td>0,0015</td> </tr> <tr> <td>acétate d'éthyle</td> <td>0,88</td> </tr> <tr> <td>dichlorométhane</td> <td>2,36</td> </tr> <tr> <td>acétone</td> <td>1,67</td> </tr> </tbody> </table>	Solvant	Solubilité (g/100 mL)	méthanol	0,09	toluène	1,95	n-heptane	0,0015	acétate d'éthyle	0,88	dichlorométhane	2,36	acétone	1,67
Solvant	Solubilité (g/100 mL)														
méthanol	0,09														
toluène	1,95														
n-heptane	0,0015														
acétate d'éthyle	0,88														
dichlorométhane	2,36														
acétone	1,67														
Coefficient de partage <i>n</i> -octanol/eau ( $K_{oe}$ )	log $K_{oe}$ = 3,2														
Constante de dissociation ( $pK_a$ )	S.O. Le dithianon n'a pas de fonctionnalité chimique qui se dissout dans l'eau.														
Stabilité (température, métaux)	Stable à 54 °C pendant 2 semaines (une légère baisse se situe à l'intérieur des limites certifiées), le contact avec des métaux peut causer la corrosion du métal; non stable à la lumière du soleil.														

## 2.0 Méthode d'analyse

### 2.1 Méthodes d'analyse du principe actif

Les méthodes présentées pour l'analyse du principe actif et des impuretés dans le produit technique ont été validées et ont été jugées acceptables aux fins des déterminations.

## **2.2 Méthode d'analyse de la formulation**

Les méthodes d'analyse pour la préparation commerciale ne sont pas requises dans le cadre de cette présentation.

## **2.3 Méthodes d'analyse des résidus**

Plusieurs méthodes de chromatographie en phase liquide ou gazeuse (CLHP-UV, CG-CE) ont été élaborées pour produire des données. Une méthode de chromatographie en phase liquide à haute performance avec détection de spectrométrie de masse en tandem (CLHP-SM/SM) a été élaborée et proposée pour l'application dans les matrices végétales. Cette méthode satisfaisait aux exigences concernant la spécificité, la précision et l'exactitude à la limite de quantification de la méthode. Des taux de récupération acceptables (de 70 à 120 %) ont été obtenus dans les matrices végétales. Un laboratoire indépendant a validé la méthode de vérification réglementaire proposée dans les matrices végétales. Les solvants d'extraction utilisés dans les études sur le métabolisme étaient comparables à ceux utilisés dans la méthode de vérification réglementaire proposée, la méthode de vérification réglementaire devrait donc extraire adéquatement des résidus biomarqués de dithianon.

## **3.0 Évaluation des risques pour la santé**

### **3.1 Résumé des essais toxicologiques**

Un examen détaillé des données toxicologiques concernant le dithianon, un fongicide quinonique, a été effectué. Cette base de données est complète : elle comprend la gamme complète d'études sur la toxicité requises aux fins d'évaluation des risques. Toutes les études nécessaires ont été réalisées conformément aux bonnes pratiques de laboratoire et en suivant les protocoles d'essais internationaux actuellement acceptés ou les protocoles considérés comme acceptables au moment où les études ont été réalisées. Des études spécialisées d'investigation ont également été fournies à l'appui d'un mode d'action proposé pour la formation de tumeurs rénales chez les rates. De plus, des enquêtes pertinentes publiées sur le dithianon font partie de l'évaluation des dangers. En général, la qualité scientifique de ces données était élevée, et la base de données est jugée adéquate pour caractériser la majorité des effets toxiques liés à l'exposition au dithianon.

La toxicocinétique et le métabolisme ont été étudiés chez les rats. Le dithianon a été isotopiquement marqué ( $^{14}\text{C}$  ou  $^{13}\text{C}$ ) aux atomes de carbone de carbonyle 5(10) du groupement quinone ou aux atomes de carbone cyano 2,3 du groupement de noyau de dithiine. Les traitements comprenaient l'administration par gavage de doses faibles uniques ou répétées ou d'une dose élevée unique. Quelle que soit la posologie, l'absorption était rapide et proportionnelle à la dose, mais incomplète. L'absorption était de 31 à 43 % de la dose administrée (DA) pour les doses uniques et les doses faibles répétées. Les concentrations plasmatiques étaient mesurables de 15 minutes à 6 heures au maximum après l'administration. Aucune différence d'absorption liée à la dose ou au sexe n'a été observée.

Une fois absorbé, le dithianon ou ses métabolites étaient rapidement et largement distribués. Les concentrations les plus faibles ont été observées dans le cerveau. Après l'administration d'une dose faible unique, la plupart des concentrations organiques/tissulaires concordaient avec la cinétique plasmatique et ne dépassaient pas les concentrations plasmatiques maximales. On a donc pu présumer que l'absorption dans la plupart des tissus était passive et essentiellement réactive à la cinétique dans le sang. La glande thyroïde des mâles et les reins étaient des exceptions, les concentrations maximales dépassant de 2 à 4 fois celles du plasma. Chez les deux sexes, ces cibles avaient la cinétique d'élimination apparente la plus lente. Une cinétique d'élimination lente était également apparente dans les glandes surrénales, la moelle osseuse et le sang total chez les deux sexes, ainsi que dans les ovaires. On ne disposait pas de renseignements comparables pour l'évolution chronologique des concentrations tissulaires précoces aux doses élevées uniques ou aux doses faibles répétées.

Le métabolisme du dithianon était rapide, important et complet. Le dithianon inchangé n'était présent qu'à des taux infimes dans les fèces et n'a pas été détecté dans l'urine. Trois métabolites principaux (chacun de 12 à 37 % de la DA) et de nombreux métabolites mineurs (< 2 à 3 % de la DA) ont été relevés. De nombreuses fractions ont également été partiellement caractérisées. Les trois métabolites principaux ont seulement été détectés dans l'urine. Il s'agit d'un glucuronide du groupement de noyau de dihydroxynaphtalène 1,4 (M216F020) et de deux métabolites de noyau de dithiine (M216F029, M216F030). Les principales étapes de la transformation chez les rats comprenaient l'oxydation des atomes de soufre, le clivage du noyau de dithiine, la réduction du groupement naphtoquinone 1,4 avec glucuronidation additionnelle, ainsi que la substitution des groupements de carbonitrile par des groupements amino et carboxyliques. Les voies métaboliques étaient complexes, mais les métabolites relevés semblaient globalement similaires chez les mâles et les femelles. Les noms chimiques des métabolites du dithianon figurent au tableau 1 de l'annexe 1.

L'élimination était rapide et complète, sans bioaccumulation évidente. La majorité était éliminée dans les 48 heures suivant l'administration, indépendamment du niveau de dose. Le dithianon absorbé était éliminé principalement dans l'urine (de 24 à 33 % de la DA) et dans une moindre mesure dans la bile (de 7 à 12 % de la DA). Seules des quantités infimes étaient éliminées dans l'air expiré. Le dithianon non absorbé (de 57 à 72 % de la DA) était complètement dégradé ou métabolisé dans le tractus gastro-intestinal avant l'élimination dans les fèces.

Il y avait une petite différence pertinente du point de vue toxicologique entre les sexes pour la cinétique de l'élimination du dithianon. Les femelles n'ayant reçu qu'une seule dose avaient des valeurs d'aire sous la courbe légèrement plus élevées que celles des mâles. Cela sous-entend une exposition systémique aiguë effective plus élevée chez les femelles. À 48 heures, les femelles ayant reçu des doses élevées avaient une élimination réduite dans l'urine, une augmentation de la rétention dans la carcasse et aucun changement dans l'élimination biliaire, comparativement aux mâles. Cette tendance indique une élimination urinaire retardée chez les femelles, ce qui concorde avec des fonctions rénales profondément réduites. La cytotoxicité aiguë de l'épithélium du tubule rénal propre aux femelles a été observée à ce niveau de dose ailleurs dans la base de données de toxicologie.

Avec des doses faibles répétées, l'élimination chez les femelles a dérivé légèrement de la voie urinaire à la voie fécale par rapport aux femelles ayant reçu une dose unique, ce qui concorde avec une réaction hépatobiliaire adaptative. Des changements comparables n'ont pas été observés chez les mâles ayant reçu de faibles doses répétées. Dans une étude publiée, des souris traitées par le dithianon présentaient des différences propres à chaque sexe dans la réaction métabolique du foie, des reins et des poumons après des expositions orales uniques et répétées (n° ARLA 2742219). Cette possibilité n'a pas été explicitement étudiée chez les rats.

Dans les cellules eukaryotiques, le dithianon réagit globalement avec les groupes sulfhydryles (par ex. le glutathion) et interfère avec les processus biologiques qui dépendent du thiol. Par exemple, dans les études publiées, le dithianon modifiait les groupes sulfhydryles catalytiquement actifs des enzymes glycolytiques, ce qui pourrait inhiber la glycolyse (n° ARLA 2742220, 2742221). Ainsi, le potentiel cytotoxique du dithianon peut être le résultat de la perturbation des processus cellulaires redox-dépendants. Il est à noter que la cytotoxicité du dithianon était généralement réduite dans les épreuves cellulaires menées chez les bactéries et les mammifères par activation métabolique à l'aide de la fraction neuf du surnageant (S9) du foie de rat.

Le dithianon avait une toxicité orale aiguë élevée chez les rats. Aux doses létales, les signes de toxicité étaient évidents de 1 à 2 heures après l'administration et comprenaient : état général mauvais et affaibli, dyspnée, perte d'équilibre, horripilation, fourrure sale et diarrhée. Le décès survenait en 1 à 4 jours.

Après l'administration à court terme par voie alimentaire, les souris, les rats et les chiens présentaient une toxicité rénale, une altération des paramètres érythrocytaires et des changements de l'hormone thyroïdienne. Chez les chiens, on a détecté une toxicité hépatique, mais chez les rongeurs, les changements hépatiques étaient principalement considérés comme adaptatifs. À des niveaux de doses plus élevées, les trois espèces ont présenté une diminution du poids corporel ou une prise de masse corporelle ainsi qu'une diminution de la consommation alimentaire. Une diminution de l'efficacité alimentaire a également été observée à des niveaux de doses plus élevées, mais seulement chez les rats. Chez les rats et les chiens, les effets sur le poids corporel et la consommation alimentaire étaient plus évidents chez les femelles que chez les mâles. De plus, les effets sur le poids corporel et la consommation alimentaire chez les souris et les chiens n'ont été observés qu'après des administrations à court terme, tandis que de tels effets persistaient chroniquement chez les rats.

Les trois espèces testées ci-dessus présentaient une augmentation du poids du foie avec l'administration à court par voie alimentaire. Chez les rongeurs, cette augmentation persistait moins de 28 jours, et il y avait peu de signes de modifications hépatiques défavorables concordantes fonctionnelles ou histopathologiques. Chez les souris femelles, un dépôt de fer se produisait sur les cellules de Kupffer à 28 jours, avec une altération des paramètres érythrocytaires et une augmentation du poids des reins; une augmentation du poids du foie a été observée à une dose plus élevée. Les rongeurs ayant reçu des doses chroniques n'affichaient aucune toxicité hépatique. En revanche, le poids du foie des chiens, particulièrement les femelles, augmentait à des niveaux de doses faibles et l'histopathologie du foie à dose concordante et des changements chimiques cliniques liés au foie ont été observés un an après l'administration par voie alimentaire.

Les niveaux d'hormone thyroïdienne ont été perturbés à des niveaux de dose relativement faibles chez les rongeurs et les chiens après le dosage à court terme par voie alimentaire. Chez les rats ayant reçu des doses relativement élevées de dithianon, les données indiquaient que cette perturbation persistait après une administration plus longue. Néanmoins, les effets bruts sur la glande thyroïde se manifestaient seulement à des niveaux de doses plus élevées, quelle que soit l'espèce ou la durée de l'administration. Avec l'administration à court terme à des rongeurs, les mâles étaient plus susceptibles de présenter des perturbations de l'hormone thyroïdienne ou une augmentation du poids de la glande thyroïde que les femelles. Du point de vue physiologique, les variations observées de l'hormone thyroïdienne avaient tendance à ressembler à une hypothyroïdie. Malgré tout, les augmentations concordantes des niveaux de thyrotropine (TSH) et du poids de la glande thyroïde n'ont été observées qu'à des niveaux de doses relativement élevées. Le profil de changement global suggère une compensation homéostatique adéquate de niveaux de triiodothyronine (T<sub>3</sub>) et de thyroxine (T<sub>4</sub>) à des niveaux de doses plus faibles chez les rats. Chez les chiens, les hormones thyroïdiennes n'ont été étudiées que minimalement. Néanmoins, une augmentation du poids de la glande thyroïde et de l'histopathologie (thyroïdite lymphocytaire) a été observée à doses élevées seulement, sans spécificité selon le sexe évidente. Indépendamment des espèces ou de la durée, les effets liés à la thyroïde n'étaient guère préoccupants en raison de la nature des effets et des niveaux de dose auxquels ils étaient observés.

La numération érythrocytaire et d'autres paramètres étroitement liés ont diminué avec l'administration par voie alimentaire chez les rongeurs et les chiens. De tels effets étaient évidents à des niveaux de doses plus faibles chez les femelles comparativement aux mâles dans les trois espèces, mais plus particulièrement chez les chiens. Dans les deux sexes, les effets érythrocytaires étaient associés de façon conforme à une toxicité rénale. Par conséquent, une intense diminution dans le rapport des érythrocytes polychromatiques aux érythrocytes polychromatiques chez les rates après une dose unique élevée dans un test du micronoyau sur la moelle osseuse est conforme à une altération profonde de l'érythropoïèse, mais cela pourrait ne pas être attribuable à un effet toxique direct dans la moelle osseuse. De plus, dans une étude parue dans les publications scientifiques, le dithianon a inhibé de façon puissante la glycolyse dans les cultures de cellules de mammifères (n° ARLA 2742221). Chez les rats ayant reçu des doses relativement élevées de dithianon, les concentrations sanguines qu'il est indéniablement possible d'atteindre correspondent à une plage qui pourrait commencer à interférer avec la glycolyse des globules rouges. Ainsi, un effet direct sur la viabilité des globules rouges matures

pourrait être un facteur contributif étant donné leur dépendance exclusive à la glycolyse pour le métabolisme énergétique. Bien que la diminution nette des globules rouges en circulation ait été modeste lors de l'administration répétée chez les rongeurs, on a constaté des signes d'augmentation compensatoire de la production de globules rouges; cela se manifestait par une diminution du taux corpusculaire moyen d'hémoglobine (TCMH) chez les souris femelles et une augmentation des réticulocytes chez les rats. Cela aurait pu dissimuler l'ampleur absolue de la perte de globules rouges chez les rongeurs. Chez les chiens, chez lesquels la diminution des globules rouges était la plus importante, on n'a constaté aucun signe de changement compensatoire de l'érythropoïèse. Chez les souris et les chiens, l'incidence toxicologique de la destruction à court terme des globules rouges se manifestait dans le foie par des dépôts de fer dans les histiocytes/cellules de Kupffer.

Le rein était l'organe cible primaire pour la toxicité chez les rongeurs et les chiens, quelle que soit la durée de l'administration. Les effets de la toxicité rénale étaient plus évidents chez les rongeurs que chez les chiens et ont été observés à doses plus faibles chez les femelles que chez les mâles dans toutes les espèces examinées. Dans l'ensemble, les femelles présentaient une plus large gamme ou une plus grande intensité d'effets rénaux ou présentaient des effets à des niveaux de dose plus faibles que les mâles. Un aspect critique de la toxicité rénale induite par le dithianon qui distingue les rates des rats semble être une cytotoxicité sélectivement accrue des cellules épithéliales tubulaires dans les segments transitionnels (S2) et droits (S3) du tubule proximal. Compte tenu de même si l'épithélium des trois segments devrait jouer un rôle critique dans l'élimination et la détoxification du dithianon, les segments ayant la plus grande dépendance à la glycolyse semblaient sensibles de manière unique au dithianon ou à ses métabolites. La première manifestation de cytotoxicité dans ces cellules était une dégradation mitochondriale; celle-ci a été observée après un ou deux jours d'exposition, en fonction du niveau de dose. Par conséquent, on considère que les événements cellulaires causant des dommages mitochondriaux et conduisant à la mort cellulaire découlent d'une exposition unique aiguë au dithianon.

Une toxicité rénale était présente pour toutes les durées d'exposition, d'aiguë à chronique. Chez les trois espèces, le nombre et la gravité des effets rénaux augmentaient avec l'accroissement du niveau de dose et de l'exposition. Dans l'ensemble, les effets observés semblaient comparables chez les rongeurs et les chiens, mais les données d'observation étaient plus détaillées pour les rats. Chez les rats ayant eu une exposition aiguë à des doses orales élevées, la cytotoxicité cellulaire épithéliale tubulaire était l'effet indésirable le plus immédiat, se manifestant par des dommages mitochondriaux, une dégénération hydropique, un réticulum endoplasmique rugueux dilaté et une dégénération nucléaire. Des effets cellulaires aigus chez des rats ayant reçu une dose élevée de dithianon administrée par voie orale étaient accompagnés par une augmentation du poids des reins et, selon l'information toxicocinétique, une diminution légère, mais immédiate de la fonction rénale chez les rates. Après une journée de ces effets aigus chez les rats, on a également observé une réparation compensatoire de l'épithélium du tubule.

La réaction de réparation du tubule a été examinée dans les études sur le mécanisme alimentaire à court terme. À de faibles doses, la réaction cellulaire du tubule se manifestait par une diminution de l'apoptose, une augmentation de la prolifération cellulaire et une expression accrue de la protéine de molécule 1 associée à une lésion rénale (KIM-1). À des doses plus élevées, l'apoptose augmentait plutôt que de diminuer; ce qui laisse présumer l'existence d'un seuil

d'exposition au-dessous duquel la réaction de réparation du tubule pourrait devenir saturée, ce qui entraînerait une hausse de la mort cellulaire. Ce seuil évident est considéré pertinent en ce qui a trait à la formation de tumeurs cellulaires épithéliales du tubule chez les rates (abordée en détail dans une prochaine section).

Les rats ayant reçu de faibles doses alimentaires de dithianon présentaient des augmentations transitoires du poids des reins et une pâleur ne persistant pas plus de 28 jours. Une augmentation du poids du foie et une plus grande élimination apparente par la voie biliaire ont également été observées pendant cette période chez les rates ayant reçu de faibles doses répétées. Ainsi, l'effet transitoire à faible dose dans les reins reflète probablement le temps nécessaire à l'apparition d'une réaction adaptative systémique. À des niveaux de doses suffisamment élevées, l'augmentation du poids des reins persistait chez les rongeurs et les chiens, quelle que soit la durée de l'exposition. Cela est conforme à l'existence d'un seuil dose-réponse dans les reins. À des niveaux de doses faibles chez les rats, indépendamment de l'augmentation parallèle du poids des reins, on a observé davantage de signes de toxicité rénale continue (augmentation des cellules épithéliales, du sang et des protéines dans l'urine, ainsi que l'histopathologie des reins); ces effets étaient observés à partir de 90 jours, mais prolongés à des durées chroniques d'exposition. Pendant la même période subchronique à chronique, des niveaux de doses élevées de dithianon ont entraîné une concentration élevée d'azote uréique sanguin, indiquant également des conséquences négatives sur le métabolisme rénal. De plus, des niveaux de doses élevés chroniques chez les rates ont entraîné des changements histopathologiques dans les reins qui reflètent une plus grande intensité des dommages cellulaires tubulaires (multifocaux), avec une division cellulaire atypique (hypertrophie du noyau, caryomégalie), une régulation anormale du cycle cellulaire (hyperplasie tubulaire atypique, tubule proliférant) et la formation de tumeurs cellulaires épithéliales du tubule. Les tumeurs rénales n'avaient aucune incidence négative sur la survie des femelles. De plus, il n'y avait aucun signe de diminution de la latence de la formation de tumeurs à une dose s'approchant de très près de la dose maximale tolérée (DMT).

En général, avec une administration chronique par voie alimentaire chez les souris, les effets sur les reins et la glande thyroïde étaient conformes à ceux observés chez le rat. Comme chez les rats, les effets tubulaires rénaux chez les femelles étaient plus prononcés à des niveaux de doses plus faibles que chez les mâles, mais il n'y a eu de signe de formation de tumeur dans les reins ou ailleurs dans aucun des sexes.

Le dithianon a donné des résultats de génotoxicité négatifs dans une majorité de tests, y compris deux tests de mutation inverse sur des bactéries, un test de mutation directe sur des gènes de cellules de mammifères (fibroblastes des poumons, V79), une synthèse d'ADN in vitro et in vivo non programmée dans les hépatocytes des rats, une aberration chromosomique in vivo (moelle osseuse) et des tests du micronoyau chez les rats et les souris. Le dithianon a également donné des résultats négatifs dans une des deux tests comètes aigus in vivo à partir de cellules rénales de rat, et il y avait des signes minimes montrant que le dithianon pourrait se lier à l'ADN de façon covalente dans les tissus hépatiques et rénaux des rats. Inversement, on a observé des interactions non covalentes entre l'ADN et le dithianon ou ses métabolites dans les reins des rats. De plus, le dithianon a produit des résultats positifs à un test de mutation directe in vitro sur des cellules de mammifère (V79) avec activation métabolique et avec une aberration chromosomique in vitro (V79) avec et sans activation métabolique. Ces deux résultats positifs in vitro ont été observés au

seuil ou très près du seuil de cytotoxicité in vitro. L'un des deux tests comètes in vivo à dose unique sur des cellules rénales de rat était positif, mais seulement à des doses indéniablement cytotoxiques pour l'épithélium du tubule proximal. Ainsi, dans des conditions in vitro et in vivo à des concentrations suffisamment élevées, le dithianon présentait un potentiel mutagénique et clastogénique.

Il y avait des limites dans la réalisation des deux tests comètes. Toutefois, la conception du test positif était considérée supérieure puisque la technique d'isolation cellulaire (perfusion avec digestion de collagénase) et le témoin positif, la streptozotocine, étaient considérés comme étant plus appropriés pour le dithianon. Les conséquences respectives de ces aspects de l'étude étaient que la population totale des cellules étudiées était considérée comme plus susceptible d'avoir inclus les cellules rénales les plus susceptibles, celles de l'épithélium du tubule proximal, et cette attente a été particulièrement confirmée par la réaction positive induite par la streptozotocine. Dans le rein, on s'attend à ce que la streptozotocine induise de façon sélective une cytotoxicité/génotoxicité et une mort cellulaire subséquente (nécrose/apoptose) seulement dans l'épithélium du tubule proximal, en raison de l'expression de l'isoforme GLUT 2 du transporteur de glucose facilitant dans ces cellules (n° ARLA 2742222, 2742223, 2742228, 2742229). Fait important, les résultats de cette étude démontrent clairement que le potentiel cytotoxique et génotoxique in vivo du dithianon est étroitement associé au rein; à des doses suffisamment faibles, la cytotoxicité s'est produite sans génotoxicité évidente, tandis que la génotoxicité ne s'est jamais manifestée en l'absence de la cytotoxicité. Ainsi, la génotoxicité apparente dans cette étude est considérée comme dépendant du seuil et secondaire aux effets cytotoxiques du dithianon. Dans l'ensemble, la force probante de la preuve n'a suggéré aucun potentiel génotoxique primaire pour le dithianon.

Les résultats des études spécialisées sur le mécanisme chez les rats étaient suffisamment robustes pour appuyer l'hyperplasie régénérative dépendante de la cytotoxicité comme mode d'action causal des tumeurs des cellules épithéliales du tubule rénal observées chez les femelles. L'événement déclencheur clé, la mort induite par cytotoxicité est un événement compensable dépendant du seuil. Les événements précurseurs clés du mode d'action tumorigène proposé concordaient avec la formation de tumeurs sur les plans temporel, spatial et de la dose. Les rats mâles présentaient également une cytotoxicité de déclenchement clé, mais les cellules rénales affectées étaient réparties de manière diffuse et il n'y avait aucune tumeur liée au traitement. Chez les femelles, la cytotoxicité et la mort cellulaire semblaient affecter plus précisément l'épithélium des tubules proximaux droits dans le cortex interne. C'est dans cette région que le plus grand nombre de tumeurs semble s'être formé. Les tumeurs semblent découler d'une confluence unique de circonstances d'exposition propres à chaque sexe dans les reins, plutôt que d'un effet primaire ou généralisé du dithianon. Bien que les tumeurs se soient manifestées à un niveau de dose s'approchant possiblement de la DMT, la mort cellulaire induite par cytotoxicité était évidente à plus faibles doses. Dans l'ensemble, les données appuyaient l'utilisation d'une approche de seuil pour l'évaluation des risques du cancer. Les tumeurs rénales ont été considérées comme pertinentes pour les humains.

Dans une étude de neurotoxicité par gavage de 28 jours, les rats présentaient une horripilation accrue et une réduction du redressement sur les pattes arrière pour les deux sexes à la fin de l'étude à la dose maximale d'essai (DME). Une diminution de l'activité motrice a également été

observée chez les mâles au même niveau de dose, ainsi qu'une diminution du poids corporel et de l'efficacité alimentaire. Les femelles ayant reçu ce niveau de dose présentaient une diminution de la prise de masse corporelle et de la consommation alimentaire. Bien que la réduction du redressement sur les pattes arrière et de l'activité motrice puisse être reliée à un effet sur le système nerveux, elle pourrait également se présenter en raison de causes plus générales et indirectes. Étant donné le niveau de dose élevé et l'absence de changement neurohistopathologique corroborant, les preuves ne suffisaient pas pour conclure à une neurotoxicité sélective du dithianon. Enfin, aucun signe potentiel de neurotoxicité n'a été consigné dans la base de données de toxicologie.

Après une exposition in utero, au cours de laquelle des mères ont reçu du dithianon par gavage, la toxicité pour le développement a augmenté les mortalités intra-utérines précoces ou les avortements et les pertes post-implantatoires chez les rats et les lapins, et augmenté les pertes préimplantatoires chez les lapins. Conséquemment, des diminutions concomitantes ont été observées dans les fœtus vivants par mère dans les deux espèces. Les études n'ont révélé aucun signe de malformation liée au traitement. Dans les deux espèces, la toxicité pour le développement observée s'est produite en présence d'une diminution du poids corporel, de la prise de masse corporelle et de la consommation alimentaire chez les mères. Chez les rats, le poids corporel fœtal était diminué à deux fois la dose à laquelle cet effet était observé chez les mères. À des niveaux de doses supérieurs à la dose minimale avec effet nocif observé (DMENO) maternelle chez les rats, une mortalité accrue a été observée chez les mères ainsi qu'une pathologie macroscopique dans l'estomac et les intestins, y compris une augmentation de la taille des plaques de Peyer et un grave rougissement de la muqueuse. Bien qu'on ait détecté des limites dans l'étude de toxicité pour le développement chez le lapin, celles-ci étaient considérées comme acceptables.

Dans une étude sur deux générations de la toxicité pour la reproduction par voie alimentaire chez les rats, on n'a observé aucun effet lié au traitement sur la performance de reproduction. Les principaux organes cibles (reins, foie) n'étaient pas pesés dans le cadre de cette étude et les reins n'ont pas fait l'objet d'une analyse histologique, mais d'autres études ont permis d'examiner ceux-ci de manière adéquate à des niveaux de dose comparables. La toxicité systémique observée dans la génération parentale concordait avec celle obtenue par d'autres études sur l'exposition alimentaire par doses répétées chez les rats et comprenait une réduction du poids corporel, de la prise de masse corporelle et de la consommation alimentaire. Aucun effet lié au traitement n'a été observé chez les descendants de l'une ou l'autre des générations.

Les résultats des études toxicologiques effectuées sur des animaux de laboratoire avec du dithianon sont résumés dans le tableau 2 de l'annexe 1. Les valeurs toxicologiques de référence à employer pour l'évaluation des risques pour la santé humaine sont résumées dans le tableau 3 de l'annexe 1.

## Déclarations d'incident

Depuis le 26 avril 2007, les titulaires sont tenus par la loi de déclarer à l'Agence de réglementation de la lutte antiparasitaire (ARLA) les incidents concernant des effets néfastes pour la santé des Canadiens et l'environnement. L'utilisation du dithianon n'est pas homologuée au Canada ni aux États-Unis. Ainsi, l'ARLA ne possède aucun dossier de déclarations d'incident.

### 3.1.1 Caractérisation des risques selon la LPA

Pour évaluer les risques liés aux éventuels résidus dans les aliments ou provenant de produits utilisés dans les domiciles ou les écoles, ou à proximité, la *Loi sur les produits antiparasitaires* (LPA) exige l'application supplémentaire d'un facteur 10 aux effets de seuil pour tenir compte de l'intégralité des données concernant l'exposition et la toxicité pour les enfants et la toxicité prénatale et postnatale potentielle. On pourra déterminer un facteur différent en fonction de données scientifiques fiables.

En ce qui concerne l'exhaustivité de la base de données sur la toxicité pour les nourrissons et les enfants, le complément standard d'études requises était disponible pour l'évaluation des risques, dont des études sur la toxicité pour le développement menées par gavage sur des rats et des lapins ainsi qu'une étude sur la toxicité pour la reproduction menée par voie alimentaire chez les rats.

En ce qui concerne la toxicité prénatale et postnatale potentielle, on n'a relevé dans l'étude sur la toxicité pour le développement menée par gavage et dans l'étude sur la toxicité pour la reproduction menée par voie alimentaire aucun signe de vulnérabilité accrue des fœtus ou des petits par rapport aux animaux parents/mères. Dans l'étude sur la toxicité pour la reproduction menée par voie alimentaire, la génération parentale présentait des effets sur le poids corporel et la consommation alimentaire à la DME. Au même niveau de dose, aucun effet n'a été observé chez les descendants. Dans les études de toxicité pour le développement, on a rapporté une augmentation des mortalités ou avortements intra-utérins précoces et des pertes post-implantatoires chez les rats et les lapins, et une augmentation des pertes préimplantatoires chez les lapins. Chez les deux espèces, ces effets graves ont été observés en présence d'effets maternels plus généralisés (diminution du poids corporel, prise de masse corporelle et consommation alimentaire); la dose sans effet nocif observé (DSENO) maternelle/développementale était inférieure chez les rats. Ainsi, des résultats graves (augmentation des pertes fœtales) ont été observés chez les deux espèces en présence de toxicité chez la mère.

Globalement, la base de données est adéquate pour déterminer la sensibilité des petits. La préoccupation concernant la vulnérabilité des petits est faible et les effets sur ces derniers sont bien caractérisés. Même si une augmentation de la perte fœtale dans les études de toxicité pour le développement était considérée comme des résultats graves, les préoccupations liées à cette constatation étaient tempérées par le fait que la toxicité chez la mère était évidente au même niveau de dose. Par conséquent, le facteur 10 de la LPA a été ramené à trois pour les scénarios d'exposition à l'aide des résultats toxicologiques de l'étude de toxicité pour le développement chez les rats. Pour tous les autres scénarios d'exposition, le facteur lié à la LPA a été ramené à 1.

### 3.2 Détermination de la dose aiguë de référence

#### *Femelles âgées de 13 à 49 ans*

Pour estimer le risque alimentaire aigu, l'étude de toxicité pour le développement chez le rat avec une DSENO maternelle/développementale de 20 mg/kg p.c./jour a été sélectionnée. À la DMENO de 50 mg/kg p.c./jour, une augmentation des résorptions précoces a été observée, et les mères semblaient minces, présentant une réduction du poids corporel et de la consommation alimentaire. On ne peut exclure la possibilité que la perte fœtale soit le résultat d'une exposition unique; ainsi, ce résultat est considéré comme pertinent pour une évaluation des risques aigus. Une augmentation des résorptions précoces a également été observée dans l'étude de toxicité pour le développement sur le lapin, mais la DSENO établie lors de l'étude sur le rat était inférieure. Des facteurs d'incertitude standard de 10 ont été appliqués pour l'extrapolation interspécifique et pour la variabilité intraspécifique. Comme il est indiqué précédemment dans la partie Caractérisation des risques selon la LPA, le facteur prescrit par celle-ci a été ramené à 3. **Ainsi, le facteur global (FG) est de 300.**

La dose aiguë de référence (DARf) est calculée selon la formule suivante :

$$\text{DARf (femelles 13-49)} = \frac{\text{DSENO}}{\text{FG}} = \frac{20 \text{ mg/kg p.c./jour}}{300} = 0,07 \text{ mg/kg p.c.}$$

#### *Population générale (à l'exclusion des femelles âgées de 13 à 49 ans)*

Pour estimer le risque alimentaire aigu, on a sélectionné l'étude de néphrotoxicité de sept jours chez les rats avec une DSENO de 12 mg/kg p.c./jour pour l'évaluation des risques. À la DMENO de 60 mg/kg p.c./jour, on a observé des lésions cellulaires du tubule rénal. Ces effets se manifestaient à partir de deux jours après le dosage et sont par conséquent pertinents pour une évaluation des risques aigus. Des dommages cellulaires et intracellulaires comparables ou des preuves immunohistologiques de tels dommages ont été observés dans les trois études à dose unique à des doses supérieures à la DSENO établie dans l'étude de néphrotoxicité. Des facteurs d'incertitude standard de 10 ont été appliqués pour l'extrapolation interspécifique et pour la variabilité intraspécifique. Comme indiqué précédemment dans la partie Caractérisation des risques selon la LPA, le facteur lié à la LPA a été ramené à 1. **Ainsi, le FG est de 100.**

La dose aiguë de référence (DARf) est calculée selon la formule suivante :

$$\text{DARf (population générale)} = \frac{\text{DSENO}}{\text{FG}} = \frac{12 \text{ mg/kg p.c./jour}}{100} = 0,1 \text{ mg/kg p.c.}$$

### 3.3 Détermination de la dose journalière acceptable

De manière à évaluer les risques alimentaires dus à une exposition répétée au dithianon, on a choisi l'étude sur la toxicité/oncogénicité chronique par voie alimentaire menée chez le rat avec une DSENO de 1 mg/kg de m.c./jour pour l'évaluation des risques. À la DMENO de 6 mg/kg p.c./jour, on a observé des signes de lésions rénales. Cette étude présente la DSENO la plus

faible de la base de données. Des facteurs d'incertitude standard de 10 ont été appliqués pour l'extrapolation interspécifique et pour la variabilité intraspécifique. Comme indiqué précédemment dans la partie Caractérisation des risques selon la LPA, le facteur lié à la LPA a été ramené à 1. **Ainsi, le FG est de 100.**

La dose journalière acceptable (DJA) est calculée selon la formule suivante :

$$DJA = \frac{DSENO}{FG} = \frac{1 \text{ mg/kg p.c./jour}}{100} = 0,01 \text{ mg/kg p.c./jour}$$

La DJA fournit des marges respectives de 600 et 2000 aux DSENO pour les tumeurs épithéliales et les résorptions précoces observées chez les rates.

### **Évaluation des risques de cancer**

Des tumeurs cellulaires épithéliales du tubule rénal ont été observées chez les rates ayant reçu une dose élevée de dithianon après une dose chronique. Le mode d'action proposé pour la formation de tumeurs était jugé plausible et était bien étayé par les données fournies; la concordance sur le plan de la dose, du temps et de l'espace dans les reins ont été considérées comme étant caractérisées de façon adéquate et cohérentes. Bien qu'il y ait eu des preuves adéquates justifiant une approche fondée sur un seuil pour l'évaluation des risques de tumeurs épithéliales rénales chez les rates, la pertinence humaine de ces tumeurs ne peut pas être exclue. Les valeurs toxicologiques de référence établies fournissent une marge suffisante pour cette tumeur.

## **3.5 Évaluation de l'exposition aux résidus dans les aliments**

### **3.5.1 Résidus dans les denrées alimentaires d'origine végétale ou animale**

La définition de résidu pour l'évaluation des risques et l'application de la loi dans les produits végétaux désigne le dithianon. Les méthodes de collecte de données et d'analyse utilisées pour vérifier le respect de la réglementation sont valables pour l'analyse quantitative des résidus de dithianon dans les matrices de culture. Les résidus de dithianon sont stables dans les pommes, les poires, les cerises et les prunes pendant 24 mois, les raisins pendant 21 mois et le houblon pendant 6 mois lorsqu'ils sont conservés dans un congélateur à  $\leq -15$  °C. Par conséquent, des données de stabilité de conservation adéquate sont disponibles pour renforcer les conditions de conservation et les intervalles dans les essais pratiques et de traitement. Les produits alimentaires bruts (pommes, cerises, prunes, raisins et houblon sec) ont été traités, et les résidus de dithianon se concentraient dans les raisins secs seulement (1,6 x). Des essais sur les cultures en champs réalisés en Allemagne, en France, en Australie, aux Pays-Bas, au Royaume-Uni, en Italie, en Espagne, au Danemark, en Belgique et en Grèce à l'aide de préparations commerciales contenant du dithianon (à des taux approuvés ou exagérés) dans ou sur des pommes, des poires, des cerises (sucrées et sèches), des prunes, des raisins et du houblon sec suffisent à appuyer les LMR proposées.

### **3.5.2 Évaluation du risque alimentaire**

Des évaluations du risque alimentaire aigu et chronique ont été réalisées au moyen du logiciel Dietary Exposure Evaluation Model (DEEM-FCID<sup>MC</sup>, Version 4.02, 05-10-c), qui intègre des données sur la consommation alimentaire issues de l'enquête National Health and Nutritional Examination Survey et de l'enquête alimentaire What We Eat in America (NHANES/WWEIA) pour les années 2005 à 2010, disponibles auprès du National Center for Health Statistics (NCHS) du CDC.

#### **3.5.2.1 Résultats relatifs à l'exposition alimentaire chronique et caractérisation de cette exposition**

Les critères suivants ont été appliqués à l'analyse chronique intermédiaire du dithianon : 100 % des cultures traitées, facteurs de transformation expérimentaux par défaut (lorsqu'ils étaient disponibles) et résidus des cultures faisant l'objet d'une requête en fonction des valeurs médianes des résidus en essais contrôlés (MREC). L'exposition alimentaire chronique intermédiaire liée à toutes les utilisations alimentaires homologuées du dithianon (seules) pour la population totale, y compris les nourrissons et les enfants et tous les sous-groupes démographiques représentatifs, est inférieure à 15 % de la DJA. L'estimation d'exposition et de risque la plus élevée concerne les enfants âgés de 1 à 2 ans, à 45 % (0,004446 mg/kg p.c./jour) de la DJA, ce qui ne présente aucun danger pour la santé.

#### **3.5.2.2 Résultats relatifs à l'exposition alimentaire aiguë et caractérisation de cette exposition**

Les hypothèses suivantes ont été appliquées à l'analyse aiguë intermédiaire du dithianon : 100 % des cultures traitées, facteurs de transformation expérimentaux par défaut (lorsqu'ils étaient disponibles) et résidus des cultures faisant l'objet d'une requête en fonction des valeurs maximales de résidus. L'exposition alimentaire aiguë intermédiaire liée à toutes les denrées importées soutenues de dithianon a été estimée à 16 % (0,011093 mg/kg p.c./jour) de la DAR pour les femelles de 13 à 49 ans (95<sup>e</sup> centile, évaluation déterministe) et de 9 à 62 % de la DAR pour tous les autres sous-groupes démographiques (95<sup>e</sup> centile, évaluation déterministe), ce qui est considéré comme étant acceptable.

### **3.5.3 Limites maximales de résidus**

La recommandation concernant les LMR de dithianon repose sur les données des essais en champ présentées par les pays exportateurs et les indications fournies par le [calculateur de LMR de l'Organisation de coopération et de développement économiques](#). Le tableau 3.1 indique les LMR proposées pour les résidus de dithianon dans et sur les cultures et les produits transformés. Les résidus dans les denrées transformées qui ne sont pas indiquées au tableau 3.1 sont assujettis aux LMR proposées pour les produits alimentaires bruts (PAB).

**Tableau 3.1. Résumé des données sur les essais en champ et la transformation alimentaire utilisées pour appuyer les limites maximales de résidus (LMR)**

Denrée	Méthode d'application/ Dose d'application totale (kg m.a./ha)	Délai d'attente avant récolte (jours)	Résidus (ppm)		Facteur de transformation expérimental	LMR recommandée (ppm)
			MME ET	MPEET		
Pommes	Application foliaire généralisée/ 5,6-7,4	21	0,11	1,90	–	5
Poires	Application foliaire généralisée/ 13,6-22,3	21	1,71	3,67	–	8
Cerises (sucrées et sures)	Application foliaire généralisée/ 1,5-1,6	13-14	0,08	1,50	–	3
Prunes	Application foliaire généralisée/ 0,63-0,70	14-15	< 0,02	0,13	–	0,5
Raisins	Application foliaire généralisée/ 3,5-4,5	41-43	0,25	7,36	Raisins secs (1,6 x)	8 (PAB) 12 (Raisins secs)
Houblon sec	Application foliaire généralisée/ 10,0-12,1	14	4,1	95,5	–	300

MMEET = moyenne la moins élevée des essais sur le terrain; MPEET = moyenne la plus élevée des essais sur le terrain

#### 4.0 Évaluation environnementale et évaluation de la valeur

Aucune évaluation environnementale ni aucune évaluation de la valeur n'est requise pour la présente demande.

#### 5.0 Conclusion

L'Agence de réglementation de la lutte antiparasitaire a évalué les données fournies à l'appui de cette demande.

La base de données toxicologiques présentée concernant le dithianon est adéquate afin de définir la majorité des effets toxiques pouvant résulter de l'exposition à cette substance. Dans les études à court et à long terme menées auprès d'animaux adultes, les cibles de toxicité étaient les reins, le foie, la glande thyroïde et les globules rouges. Aucun signe de dérèglement du système immunitaire et aucun signe indiquant que le dithianon est neurotoxique de manière sélective n'ont été observés. Dans l'étude de toxicité pour la reproduction chez les rats et les études de toxicité pour le développement chez les rats et les lapins, aucun signe de sensibilité accrue des petits n'a été observé. Dans le cadre des études de toxicité pour le développement, une perte fœtale accrue, considérée comme des résultats graves, a été observée en présence de toxicité maternelle. Aucun signe de cancérogénicité chez les souris après une administration dosage à long terme n'a été relevé. Une administration chronique avec du dithianon a entraîné la formation de tumeurs rénales chez les rates. En fonction des données mécanistes fournies, un mode d'action proposé pour les tumeurs rénales chez les rats était considéré plausible et était appuyé par les données. L'évaluation des risques confère une protection contre les effets toxiques indiqués ci-dessus, en faisant en sorte que la dose à laquelle les humains sont susceptibles d'être exposés soit bien inférieure à la dose la plus faible ayant provoqué ces effets chez les animaux soumis aux essais.

La nature des résidus dans les plantes est bien comprise. Aux fins de l'application de la loi, les résidus désignent le dithianon dans les produits végétaux. L'utilisation proposée du dithianon sur les pommes, les poires, les cerises (sucrées et sures), les prunes, les raisins et le houblon sec ne constitue pas un risque préoccupant pour l'exposition chronique ou aiguë par voie alimentaire (nourriture seulement) de tout segment de la population, y compris les nourrissons, les enfants, les adultes et les aînés. Un nombre suffisant de données sur les résidus dans les cultures a été examiné pour recommander des LMR sur les denrées importées. L'ARLA recommande que les LMR suivantes soient précisées pour les résidus de dithianon.

<b>Denrée</b>	<b>LMR recommandée (ppm)</b>
Houblon sec	300
Raisins secs	12
Raisins, poires	8
Pommes	5
Cerises douces, cerises acides	3
Prunes	0,5

## Liste des abréviations

↑	hausse
↓	baisse
♀	femelle
♂	mâle
N <sup>o</sup>	numéro
∞	infinité
µg	microgrammes
abs	absolu
DA	dose administrée
DJA	dose journalière acceptable
p.a.	principe actif
GPT	glutamate pyruvate transaminase
PhoA	phosphatase alcaline
DAR	dose aiguë de référence
AST	aspartate aminotransférase
SSC	surface sous la courbe
BrdU	bromodéoxyuridine
p.c.	poids corporel
g.p.c.	gain de poids corporel
FG	facteur global
CAS	Chemical Abstracts Service
CDC/NCHS	Centers for Disease Control and Prevention/National Center for Health Statistics
IC	intervalle de confiance
cm	centimètre(s)
CYP	cytochrome enzyme P-450
DEEM-FCID	Dietary Exposure Evaluation Model-Food Commodity Intake Database
ADN	acide désoxyribonucléique
EAC	cellules de carcinomes ascitiques d'Ehrlich
ME	microscopie électronique
EMS	méthanesulfonate d'éthyle
F <sub>1</sub>	première génération
c.a.	consommation alimentaire
ECA	efficacité alimentaire
g	gramme(s)
G6PDH	enzyme de glucose-6-phosphate déshydrogénase
GAPDH	enzyme de glycéraldéhyde-3-phosphate déshydrogénase
CPG-DCE	chromatographie en phase gazeuse avec capture d'électrons
gén	génération
GGT	gamma-glutamyl-transférase
h	heure(s)
ha	hectare(s)
MPEET	moyenne la plus élevée des essais sur le terrain
HCT	hématocrite

DME	dose maximale d'essai
HGB	hémoglobine
HK	enzyme d'hexokinase
CLHP	Chromatographie liquide à haute performance
UICPA	Union internationale de chimie pure et appliquée
IP	intrapéritonéal
kg	kilogramme(s)
KIM-1	molécule 1 associée à une lésion rénale
$K_{oc}$	coefficient de partage n-octanol-eau
L	litre(s)
MMEET	moyenne la moins élevée des essais sur le terrain
DL <sub>50</sub>	dose létale à 50 %
DMENO	dose minimale avec effet nocif observé
mg	milligramme(s)
mL	millilitre(s)
TCMH	teneur corpusculaire moyenne en hémoglobine
VGM	volume globulaire moyen
MOA	mode d'action
LMR	limite maximale de résidus
SM	spectrométrie de masse
DMT	dose maximale tolérée
S. O.	sans objet
ENC	érythrocytes normochromatiques
NHANES/WWEIA	National Health and Nutritional Exam Survey/What We Eat in America
DSENO	dose sans effet nocif observé
OCDE	Organisation de coopération et de développement économiques
OSOM	bande externe de la médulle rénale externe
P	génération parentale
Pa	Pascal(s)
PC	témoin positif
EPC	érythrocytes polychromatiques
LPA	<i>Loi sur les produits antiparasitaires</i>
PCV	valeur d'hématocrite
DAR	délai d'attente avant récolte
pKa	constante de dissociation
PLT	numération des cellules plaquettaires
ARLA	Agence de réglementation de la lutte antiparasitaire
ppm	parties par million
PAB	produit alimentaire brut
GR	globule rouge
rel	relative
RER	réticulum endoplasmique rugueux
Rf	facteur de rétention (distance de migration relative à l'aide de CCM)
QR	quotient respiratoire
S1	segment 1 (contourné) du tubule proximal rénal
S2	segment 2 (transitoire) du tubule proximal rénal

S3	segment 3 (droit, pars recta) du tubule proximal rénal
S9	fraction neuf du surnageant (agent activateur métabolique)
MREC	valeurs médianes des résidus en essais contrôlés
STZ	streptozotocine
T <sub>3</sub>	triiodothyronine
T <sub>4</sub>	thyroxine
HT	hydroxylase de testostérone
CCM	chromatographie sur couche mince
RRT	résidus radioactifs totaux
TSH	thyrotropine
TUNEL	marquage au dUPT des extrémités de coupures par la désoxyribonucléotidyl-transférase terminale
UV	ultraviolet
GB	globule blanc
c.e.	consommation d'eau
sem.	semaine
pds	poids

## Annexe I Tableaux et figures

**Tableau 1 Identification du métabolite**

Identificateur du métabolite	Nom chimique
M216F004	dérivé de thiazine partiellement saturé de composé d'origine
M216F008	dérivé de thiazine de substitution carboxylique, partiellement saturé, de composé d'origine
M216F012	2-amino-(1,4)-naphthoquinone
M216F013	2-sulfonate-3-acétoamide-1,4-dihydroxynaphtalène
M216F020	glucuronide de 1,4-dihydroxynaphtalène
M216F026	glucuronide d'hydroquinone de composé d'origine
M216F028	glucuronide d'hydroquinone de composé d'origine
M216F029	acide sulfonique maléonitrile
M216F030	dimercaptomaléonitrile de méthyle S
M216F031	dimercaptofumaronitrile de méthyle S -(isomère E de M216F030)
M216F036	glucuronide isomérique de 2-acétoamide-1,4-dihydronaphtalène
M216F037	glucuronide isomérique de 2-acétoamide-1,4-dihydronaphtalène
M216F038	glucuronide d'hydroquinone de composé d'origine
M216F039	1-sulfate-4-hydroxynaphtalène

**Tableau 2 Profil de toxicité du dithianon concentré de qualité technique**

(Les effets touchent les deux sexes, ou on le suppose, sauf mention contraire; dans ces cas, les effets propres à chaque sexe sont séparés par un point-virgule. Les effets sur le poids des organes reflètent le poids absolu des organes et leur poids relatif par rapport au poids corporel, sauf mention contraire. Par souci de concision, les effets observés au-dessus de la DMENO ainsi que les effets non nocifs observés sous la DMENO n'ont pas été indiqués dans ce tableau pour la majorité des études.)

Type d'étude/ Animal/n° ARLA	Résultats de l'étude
Excrétion, métabolisme (gavage, préliminaire, 2007)  Rat, Sprague- Dawley  N° ARLA 2493485	<p>Les rats ont reçu une dose unique par voie orale de 50 mg/kg p.c. (dose élevée) de dithianon marqué à la quinone [marquage 5(10); <sup>14</sup>C et <sup>13</sup>C].</p> <p>Excrétion : L'excrétion était rapide et presque complète en 48-72 h (&gt;95 % de la DA à 72 h). L'excrétion s'est essentiellement produite via les fèces (~69 % de la DA) et, dans une moindre mesure, l'urine (~28 % de la DA), quel que soit le sexe.</p> <p>Métabolisme : Le dithianon se dégrade rapidement et n'a pas été détecté dans les excréments. Dans les fèces, il y avait un très grand nombre de métabolites/produits issus de la dégradation mineurs, probablement en raison de la réactivité ou de l'instabilité hydrolytique alcaline du dithianon et de ses métabolites. Dans l'urine, il y avait un seul produit de transformation principal (&gt;15 % de la DA, un métabolite acide glucuronique, intitulé M216F020 dans le n° ARLA 2493486). À l'exception du M216F20 dans l'urine, les métabolites ou les produits issus de la dégradation étaient inférieurs à 5 % de la DA, quels que soient le sexe et l'intervalle d'échantillonnage. Les réactions de transformation majeures comprenaient : 1) rupture des cycles, 2) oxydation/réduction, 3) réaction avec particules nucléophiles, 4) conjugaison ultérieure.</p> <p>Complémentaire</p>
Distribution, excrétion, métabolisme (gavage, 2009)  Rat, Sprague- Dawley  N° ARLA 2493486	<p>Les rats ont reçu une dose unique par voie orale de 10 mg/kg p.c. (dose faible) ou de 50 mg/kg p.c. (dose élevée) de dithianon marqué à la quinone [marquage 5(10); <sup>14</sup>C et <sup>13</sup>C].</p> <p>Aucune différence majeure n'a été observée dans l'absorption, l'excrétion (cinétique et récupération) ou le métabolisme (modes de production de métabolites et voie métabolique) selon le sexe ou le niveau de dose, lorsque de telles comparaisons étaient possibles.</p> <p>Absorption : Non évaluée de manière quantitative, mais apparemment rapide et estimée à ~40 % de la DA.</p>

Type d'étude/ Animal/n° ARLA	Résultats de l'étude
	<p>Distribution : Les résidus radioactifs totaux (RRT) à 6 h ont été quantifiés dans le foie (~0,1-0,3 % de la DA, 0,82-2,0 mg/kg de RRT), les reins (~0,1-0,4 % de la DA, 5,7-8,4 mg/kg de RRT), le plasma (~0,03-0,1 % de la DA, 1,4-3,4 mg/kg de RRT); un RRT comparativement faible a été observé dans la moelle osseuse. Il n'y avait pas de différences majeures liées à la dose ou au sexe dans les RRT déclarés.</p> <p>Excrétion : L'excrétion était rapide et presque complète en 48-72 h (&gt;95 % de la DA à 72 h). L'excrétion s'est essentiellement produite via les fèces (~69 % de la DA) et, dans une moindre mesure, l'urine (~28 % de la DA), quel que soit le sexe.</p> <p>Métabolisme : Le dithianon était largement métabolisé, probablement du fait de sa structure réactive. On pense que les étapes de transformation clés comprenaient 1) l'oxydation des atomes de soufre, 2) le clivage du noyau de dithiine, 3) la réduction du groupement naphthoquinone 1,4 avec glucuronidation additionnelle, ainsi que 4) la substitution des groupements de carbonitrile par des groupements amino et carboxyliques. Les métabolites identifiés provenaient de fractions extraites à l'aide d'acétonitrile.</p> <p>Dans l'urine, le métabolite le plus prédominant était le M216F020 (9-10 % de la DA, un dérivé acide glucuronique du groupement naphthalène dihydroxylé [1,4]). Dix-huit autres métabolites négligeables, de polarité variée, ont été mis en évidence dans l'urine (&lt;1-2 % de la DA). Une majorité n'avait pas le groupement de noyau de dithiine du dithianon.</p> <p>Dans les fèces, cinq métabolites dominaient (des ~30 extraits au total), mais tous étaient mineurs sur le plan quantitatif (&lt;1 % de la DA). Neuf autres métabolites négligeables sur le plan quantitatif ont été mis en évidence, mais de nombreux autres n'ont pas été identifiés; la plupart ont été caractérisés comme étant polaires ou semi-polaires. Le métabolite le plus prédominant dans les fèces était le M216F012 (0,4-0,6 % de la DA, 2-amino-(1,4)-naphthoquinone). Une fraction importante de la radioactivité totale semblait étroitement liée aux fèces, puisqu'il a été difficile de l'extraire par diverses méthodes additionnelles. Un nombre énorme de métabolites avec une large gamme de polarités a été détecté parmi la radioactivité extraite, mais aucun parent inchangé n'a été détecté.</p> <p>Dans le foie, de nombreux métabolites ont été observés (8 mis en évidence), mais aucun n'était prédominant; il y avait un chevauchement qualitatif avec les métabolites mis en évidence dans les fèces. Dans les reins, il y avait de nombreux métabolites (8 mis en évidence), mais le</p>

Type d'étude/ Animal/n° ARLA	Résultats de l'étude
	<p>principal métabolite dans l'urine, le M216F020, était dominant; il y avait un chevauchement qualitatif avec le profil des métabolites dans l'urine. Dans le plasma, de nombreux métabolites ont été observés (7 mis en évidence), mais aucun n'était prédominant; à faible dose chez les ♂, le profil métabolite ressemble le plus étroitement au mode de production de métabolites dans l'urine.</p>
<p>Cinétique d'excrétion et concentration de résidus radioactifs dans le plasma sanguin et la moelle osseuse (gavage, 2009)</p> <p>Rat, Sprague-Dawley</p> <p>N° ARLA 2493487</p>	<p>Les rats ♀ ont reçu une dose unique par voie orale de 9,8 mg/kg p.c. (dose faible) ou de 8,3 mg/kg p.c. (dose faible) de dithianon marqué à la quinone [marquage 5(10); <sup>14</sup>C] ou de dithianon marqué à la dithiine [marquage 2,3-cyano; <sup>14</sup>C], respectivement.</p> <p>Absorption : Rapide</p> <p>Excrétion : La vitesse et l'importance de l'excrétion par urine étaient supérieures pour le marquage 2,3-cyano que le marquage 5(10). Pour le marquage 5(10) 59 % de la DA a été excrété dans les 24 h (34 % de la DA dans l'urine, 26 % de la DA dans les fèces). Pour le marquage 2,3-cyano, 84 % de la DA a été excrété dans les 24 h (63 % de la DA dans l'urine, 21 % de la DA dans les fèces). À 24 h, les niveaux de RRT étaient faibles dans le plasma sanguin (≤ 0,05 % de la DA) et la moelle osseuse (≤ 0,0004 % de la DA) quel que soit le marquage.</p> <p>Les échantillons obtenus dans cette étude ont été examinés plus en profondeur dans une étude sur le métabolisme (n° ARLA# 2633539) et dans une étude sur la fixation de l'ADN (n° ARLA 2493484)</p>
<p>Métabolisme (gavage, 2010)</p> <p>Rat, Sprague-Dawley</p> <p>N° ARLA 2633539</p>	<p>Les rats ♀ ont reçu une dose unique par voie orale de 9,8 mg/kg p.c. (dose faible) ou de 8,3 mg/kg p.c. (dose faible) de dithianon marqué à la quinone [marquage 5(10); <sup>14</sup>C] ou de dithianon marqué à la dithiine [marquage 2,3-cyano; <sup>14</sup>C], respectivement.</p> <p>Métabolisme : Important, avec très peu de métabolites majeurs, de nombreux métabolites mineurs et des fractions étant partiellement caractérisées selon la polarité.</p> <p>Dans l'urine (0-24 h) trois métabolites prédominants ont été observés, le M216F020 [14 % de la DA, marquage 5(10)], le M216F030 [37 % de la DA, marquage 2,3-cyano] et le M216F029 [12 % de la DA, marquage 2,3-cyano] avec des métabolites restants individuels représentant généralement ≤ 3 % de la DA, quel que soit le marquage. L'identification de métabolites de marquage 5(10) et 2,3-cyano était de 20 % et 54 % de la DA, respectivement. La caractérisation partielle des métabolites de marquage 5(10) et 2,3-cyano était de 14 % (principalement des substances semi-polaires) et de 8 % de la DA (principalement polaires), respectivement. Le</p>

Type d'étude/ Animal/n° ARLA	Résultats de l'étude
	<p>seul métabolite commun aux marquages 5(10) et 2,3-cyano était le M216F038 (0,9 % de la DA et 0,4 % de la DA, respectivement).</p> <p>Dans les fèces (0-24 h) de nombreux métabolites marqués 5(10) (46 de pic par CLHP, chacun &lt; 2 % de la DA) ont été observés, avec les deux pics les plus prédominants identifiés comme le M216F004 (1,2 % de la DA) et le M216F008 (0,8 % de la DA). On a aussi observé de nombreux métabolites non identifiés de marquage 2,3-cyano (44 de pic par CLHP, chacun &lt; 0,6 % de la DA, large gamme de polarité), avec un pic prédominant (2,6 % de la DA, non identifié). Seules des traces de dithianon inchangé ont été mises en évidence. La mise en évidence des métabolites de marquage 5(10) et 2,3-cyano était de 2 % et 0 % de la DA, respectivement. La caractérisation des métabolites de marquage 5(10) et 2,3-cyano était de 12 % (principalement des substances semi-polaires à non polaires) et 12 % de la DA (principalement non polaires), respectivement.</p> <p>Dans l'ensemble, pour l'urine et les fèces 0-24 h combinées, l'identification de métabolites de marquage était de 76 % de la DA, et tous sauf 13 % étaient représentés par les trois principaux métabolites dans l'urine. Dans le plasma, aucun des métabolites n'était important sur le plan quantitatif 24 h après l'administration pour ce qui est du % de la DA.</p> <p>Les principales transformations comprenaient 1) le clivage du noyau de dithiine au dimercaptomaléonitrile suivi par 2) la méthylation S (M216F030 et isomère E, M216F031, trace), ou 3) l'oxydation du thiol à l'acide sulfonique maléonitrile (M216F029, dégradation du noyau de dithiine), 4) une réduction du groupement naphthoquinone et la glucuronidation subséquente (M216F020) ou la sulfatation (M216F039, trace).</p> <p>Des produits de transformation mineurs du groupement 1,4-dihydroxynaphthalène, portant un groupe acétamide, ont été identifiés; ceux-ci comprenaient deux glucuronides isomériques (M216F036 et M216F037) et le sulphonate de 3-acetamido-1,4-dihydroxynaphthalène (M216F013). Un dérivé de thiazine de substitution carboxylique partiellement saturé du parent (M216F008) et un métabolite décarboxylé correspondant (M216F004) ont également été identifiés comme des métabolites mineurs. En plus de la réduction et de la glucuronidation du groupement naphthoquinone de dithianon non clivé (M216F026), l'hydrogénation subséquente de l'anneau de dithiine de M216F026 mène à des métabolites isomériques (M216F028 et M216F038). Le dithianon inchangé (BAS 216 F) n'a été détecté qu'en traces.</p>

Type d'étude/ Animal/n° ARLA	Résultats de l'étude
<p>Absorption, métabolisme, distribution, excrétion (gavage, 1989)</p> <p>Rat, Sprague-Dawley</p> <p>N° ARLA 2493491, 2493490</p>	<p>Les rats ont reçu une dose unique par voie orale de 10 mg/kg p.c. (faible dose) ou de 50 mg/kg p.c. (dose élevée), ou des doses répétées (14 jours) par voie orale de 10 mg/kg p.c. de dithianon marqué à la quinone (marquage 5,6,9,10; <sup>14</sup>C).</p> <p>Absorption : L'absorption était rapide, mais incomplète. Selon l'information sur l'excrétion biliaire, on peut présumer que de ~57 à 72 % de l'excrétion fécale totale était du dithianon non absorbé ou ses produits de transformation. Après les doses uniques par voie orale, les concentrations plasmatiques maximales moyennes étaient observées à 6 h dans les deux sexes et déclinaient peu après, quelle que soit la dose. La demi-vie terminale moyenne était de 55,8/56,8 h (♂/♀, faible dose) et 46,4/56,7 h (♂/♀, dose élevée). Les valeurs de SSC<sub>0-∞</sub> étaient supérieures de 24 à 35 % chez les ♀ par rapport aux ♂, quel que soit le niveau de dose. Ceci indique que la dose systémique efficace était légèrement supérieure chez les ♀ que chez les ♂.</p> <p>Excrétion : L'élimination était rapide et complète. Essentiellement, aucune radioactivité n'était éliminée par l'air expiré (&lt;0,05 % de la DA). En général, après une dose unique par voie orale de 10 ou 50 mg/kg p.c., des proportions globalement semblables de radioactivité étaient extraites par l'urine (~31 % de la DA) et les fèces (~66 % de la DA), quel que soit le sexe; l'élimination était complète à environ 97 % dans les 48 h pour les deux voies. Une exception a été observée chez les animaux canulés ayant reçu une dose élevée, chez qui on a observé une diminution de l'excrétion urinaire chez les ♀ par rapport aux ♂ (33/24 % de la DA, ♂/♀). En général, après une dose unique par voie orale, l'excrétion biliaire était d'environ 7 à 12 % de la DA chez les ♂ et les ♀.</p> <p>Le mode d'excrétion chez les ♂ pour les doses faibles uniques et répétées étaient essentiellement le même. En revanche, avec le dosage répété, les ♀ présentaient une dépendance légèrement plus élevée à l'élimination fécale (~72 % de la DA) et une dépendance parallèlement diminuée à l'élimination par l'urine (~27 % de la DA); cela reflète probablement la dépendance à l'élimination hépatique adaptative par la voie biliaire, plutôt qu'une absorption diminuée.</p> <p>Distribution : Après une faible dose unique par voie orale, les concentrations tissulaires absolues les plus élevées (équivalents µg/g ou mL) de radioactivité étaient observées à 6 h après l'administration de la dose (tractus gastro-intestinal : 97/110, ♂/♀; reins : 2,7/2,0, ♂/♀; plasma : 0,76/0,75, ♂/♀); les reins chez les deux sexes et la glande thyroïde chez les ♂ étaient les seuls organes/tissus ayant des concentrations maximales de</p>

Type d'étude/ Animal/n° ARLA	Résultats de l'étude
	<p>radioactivité absorbée excédant les niveaux les plus élevés dans le plasma sanguin. Les concentrations de radioactivité dans la plupart des tissus et des organes diminuaient rapidement avec le temps et généralement selon la cinétique du plasma sanguin. Les exceptions à ce mode d'élimination général comprenaient les reins, la glande thyroïde, la moelle osseuse, les glandes surrénales et le sang total dans les deux sexes, ainsi que les ovaires; ces organes et tissus présentaient une cinétique d'élimination propre aux tissus plus lente que celle du plasma sanguin.</p> <p>À 120 h après une dose unique élevée, la rétention dans les reins et la glande thyroïde était environ 4 fois et 8 fois plus élevée, respectivement, par rapport aux résultats de la faible dose. Néanmoins, la radioactivité 168 h après la dose unique faible de dithianon était sous la limite de détection dans la plupart des organes et des tissus. Ces constatations ont été confirmées de manière quantitative par les résultats d'autoradiographie et indiquaient que la rétention de RRT était minimale dans l'ensemble.</p> <p>Le devenir global des métabolites était similaire dans l'urine et les fèces. Les éléments prédominants après la CCM étaient R<sub>f</sub> 0,98 et 0,55 (urine), 0,98-0,96 et 0,78 (fèces), qui sont restés non identifiés. Un grand nombre d'éléments a été signalé dans les extraits de foie et de reins. Les éléments radioactifs dans la bile étaient principalement associés aux matières polaires.</p> <p>Il n'y avait pas de différence apparente liée au sexe dans le métabolisme et seulement quelques différences apparentes liées au sexe dans la distribution tissulaire. Toutefois, les ♂ semblaient plus efficaces que les ♀ pour éliminer la radioactivité absorbée.</p>
<p>Métabolisme, excrétion (gavage, 1994)</p> <p>Rat, Sprague-Dawley</p> <p>N° ARLA 2493488, 2493489 (modification)</p>	<p>Les rats ont reçu une dose unique par voie orale de 50 mg/kg p.c. (dose élevée) de dithianon marqué à la quinone (marquage 5,6,9,10; <sup>14</sup>C et <sup>13</sup>C).</p> <p>Signes cliniques : diarrhée (0 - 24 h)</p> <p>Excrétion : La plupart de la radioactivité urinaire était excrétée de 6 à 24 h après l'administration de la dose (15/12 % de la DA ♂/♀); les quantités fécales de 0 à 24 h après l'administration de la dose représentaient 49/27 % de la DA ♂/♀. Les taux de récupération (86/70 % de la DA ♂/♀) étaient inférieurs à l'étude précédente en raison d'une diarrhée de 0 à 24 h.</p> <p>Métabolisme : La dégradation du dithianon était rapide et complète. Un grand nombre de produits de dégradation mineurs, surtout polaires, ont été observés. Un petit nombre ont été identifiés, y compris 2-amino-1,4-naphtoquinone et 4,9-dioxo-4,9-dihydronaptho[2,3-b]thiophène-2,3-</p>

Type d'étude/ Animal/n° ARLA	Résultats de l'étude
	<p>dicarbonitrile et un conjugué de penta-fluorobenzyl de 2-hydroxy-3-mercapto-1, 4-naphtoquinone.</p> <p>Les étapes métaboliques proposées comprenaient le clivage du noyau de dithiine entre les positions 3 et 4, 4 et 4' et leurs contreparties symétriques par des agents nucléophiliques, l'hydroxylation possible dans différentes positions du cycle phénylique et les différents degrés d'oxydation des atomes de soufre, entraînant une variété de produits polaires réactifs. Comme il ne semblait pas y avoir de voie préférentielle, une pluralité de produits a été formée et tous ont semblé se produire en traces seulement.</p> <p>Il n'y avait pas de différence liée au sexe dans le métabolisme ou l'excrétion.</p>
<p>Aiguë par voie orale (gavage, 2005)</p> <p>Rat, Wistar</p> <p>N° ARLA 2493416</p>	<p>DL<sub>50</sub> ♀ &gt; 300 mg/kg p.c.</p> <p>Toxicité élevée</p> <p>≥ 300 mg/kg : mauvais état général et affaiblissement, dyspnée, perte d'équilibre, horripilation, fourrure sale et diarrhée observés de 1 h après l'administration de la dose jusqu'au 6<sup>e</sup> jour de l'étude après l'administration (♀)</p>
<p>Aiguë par voie orale (gavage, 1987)</p> <p>Rat, Wistar</p> <p>N° ARLA 2493418, 2493417 (modification)</p>	<p>DL<sub>50</sub> (♂/♀) = 702 mg/kg p.c. (95 % IC : 528-1015 mg/kg p.c.)  DL<sub>50</sub> (♂) = 720 mg/kg p.c. (95 % IC : 597-893 mg/kg p.c.)  DL<sub>50</sub> (♀) = 678 mg/kg p.c. (95 % IC : 557-1171 mg/kg p.c.)</p> <p>Toxicité moyenne</p> <p>≥ 600 mg/kg p.c. : poids corporel, sédation et hérissément des poils avec incidence accrue, dyspnée, position de corps courbé, diarrhée, émaciation</p>
<p>28 jours par voie orale (alimentaire, détermination de la plage, 1987)</p> <p>Souris, CD-1</p> <p>N° ARLA 2493438</p>	<p>La DSENO et la DMENO n'ont pas été établies étant donné que cette étude était considérée comme complémentaire.</p> <p>≥ 75 mg/kg p.c./jour : ↓ T<sub>3</sub>; ↓ T<sub>4</sub> (♂); ↓ de l'HGB, de la PCV, ↑ du poids rénal, ↑ des dépôts de fer dans les cellules de Kupffer du foie (♀)</p> <p>150 mg/kg p.c./jour : ↓ du p.c., du g.p.c. (sem. 0-1), de la c.a. (sem. 1), de l'HGB, de la PCV, de la TCMH; ↓ de la T<sub>4</sub>, ↑ du poids hépatique, du poids rénal (rel. seulement) (♀)</p> <p>L'étude était considérée comme complémentaire, car plusieurs paramètres n'ont pas été évalués.</p>
<p>28 jours par voie orale (alimentaire,</p>	<p>La DSENO et la DMENO n'ont pas été établies étant donné que cette étude était considérée comme complémentaire.</p>

Type d'étude/ Animal/n° ARLA	Résultats de l'étude
<p>détermination de la plage, 1966)</p> <p>Rat, Sprague-Dawley</p> <p>N° ARLA 2493439</p>	<p>≥ 125 mg/kg p.c./jour : anorexie, suppression de la croissance, tubes digestifs vides, congestion des poumons</p> <p>500 mg/kg p.c./jour : mortalité, signes cliniques (horripilation, alopecie, dyspnée, torpeur, ptose)</p> <p>L'étude était considérée comme complémentaire, car plusieurs paramètres n'ont pas été évalués.</p>
<p>90 jours par voie orale (alimentaire, 1987)</p> <p>Rat, Sprague-Dawley</p> <p>N° ARLA 2493432, 2493430, 2493431, 2493440</p>	<p>DSENO = 15/3,0 mg/kg p.c./jour (♂/♀) DMENO = 87/16 mg/kg p.c./jour (♂/♀)</p> <p>Effets à la DMENO : ↓ du p.c., du g.p.c., du p.c. terminal, ↓ des GR, de l'HCT, de l'HGB, ↑ des réticulocytes, des globules blancs, ↓ de la T<sub>3</sub>, de la T<sub>4</sub>, ↑ de la TSH, de l'urée sanguine, de la protéine totale, de l'albumine, de la globuline, de la globuline α<sub>1</sub>, du poids surrénal, du poids thyroïdien (♂); ↑ du poids rénal (♀)</p> <p>Effets ayant persisté après une période de récupération de 4 semaines : ↓ des GR; ↓ de la T<sub>4</sub> (♂); ↑ du poids rénal, du poids surrénal (♀)</p>
<p>90 jours par voie orale (alimentaire, 1989)</p> <p>Chien, Beagle</p> <p>N° ARLA 2493436, 2493434, 2493435, 2493437</p>	<p>DSENO = 3,0 mg/kg p.c./jour DMENO = 13 mg/kg p.c./jour</p> <p>Effets à la DMENO : ↓ du glucose, ↑ de l'ALK, du poids hépatique, du poids rénal, ↓ du poids du thymus; ↓ du p.c., de la c.a., ↑ de la T<sub>4</sub> (♀)</p>
<p>52 semaines par voie orale (alimentaire, 1987)</p> <p>Chien, Beagle</p> <p>N° ARLA 2493433</p>	<p>DSENO (♂) = 5,2 mg/kg p.c./jour DMENO (♂) = 27 mg/kg p.c./jour</p> <p>Effets à la DMENO chez les ♂ : ↓ de la c.a., ↓ des GR, de l'HGB, de la PCV, ↑ des PLT, des codocytes, de l'ALK, de l'AST, de l'ALT, ↑ du poids hépatique, du poids thyroïdien, du poids rénal, de l'hypertrophie hépatocellulaire (cytoplasme clair ou en dentelle), inclusions éosinophiles intranucléaires et foyer sinusoidal d'histiocytes pigmentés dans le foie (présence de fer), gravité de la pigmentation des cellules tubulaires proximales (fine granules brunes) dans les reins, ↑ du poids thyroïdien avec thyroïdite lymphocytaire</p> <p>DSENO (♀) = 1,9 mg/kg p.c./jour DMENO (♀) = 9,6 mg/kg p.c./jour</p>

Type d'étude/ Animal/n° ARLA	Résultats de l'étude
	Effets à la DMENO chez les ♀ : ↓ des GR, de l'HGB, de la PCV, ↑ du sang dans l'urine, ↓ de la densité urinaire, ↑ du poids hépatique, du poids rénal, ↑ de l'hypertrophie hépatocellulaire (cytoplasme clair ou en dentelle), ↑ de la pigmentation de cellules tubulaires proximales (fines granules brunes) dans les reins
80 semaines par voie orale (alimentaire, oncogénicité, 1990)  Souris, CD-1  N° ARLA 2493442	<p>DSENO (♂) = 15 mg/kg p.c./jour DMENO (♂) = 75 mg/kg p.c./jour</p> <p>Effets à la DMENO chez les ♂ : ↓ de survie, ↑ des taches sur le pelage, de la consommation d'eau, du poids rénal, du poids thyroïdien rel., du kyste cortical rénal, infarctus rénaux, néphrose chronique des tubules corticaux des reins (tubules dilués avec matière flocculante)</p> <p>DSENO (♀) = 3 mg/kg p.c./jour DMENO (♀) = 15 mg/kg p.c./jour</p> <p>Effets à la DMENO chez les ♀ : ↑ du poids rénal, de la néphrose des tubules corticaux des reins (tubules dilués avec matière flocculante)</p> <p>Aucune preuve d'oncogénicité,</p>
104 semaines par voie orale (alimentaire, oncogénicité/toxicité chronique combinée, 1991)  Rat, Sprague- Dawley  N° ARLA 2493441	<p>DSENO ~ 1 mg/kg p.c./jour DMENO ~ 6 mg/kg p.c./jour</p> <p>Effets à la DMENO : ↑ de la protéinurie, du sang dans l'urine; ↑ de la GGT (♂); ↑ des inclusions éosinophiles (cellules épithéliales du tubule rénal dégradées), des cellules épithéliales dans l'urine, de la néphrose tubulaire, des tubules basophiliques, de l'hyperplasie du tubule atypique, de la glomérulonéphropathie (♀)</p> <p>Preuve d'oncogénicité (tumeurs épithéliales rénales chez les ♀ à la DME de 30 mg/kg p.c./jour, qui s'approchaient, mais n'excédaient pas la DMT.)</p>
Toxicité pour la reproduction sur deux générations (alimentaire, 1991)  Rat, Sprague- Dawley  N° ARLA 2633528	<p>DSENO parentale = 13/16 mg/kg p.c./jour (♂/♀) DMENO parentale = 39/47 mg/kg p.c./jour (♂/♀)</p> <p>Effets à la DMENO parentale : ↓ du p.c., du g.p.c. (gén. F<sub>1</sub> avant l'accouplement), de la c.a. (gén. P, F<sub>1</sub> avant l'accouplement); ↓ du p.c., du g.p.c. (gén. P avant l'accouplement et pendant l'accouplement) (♂); ↓ du g.p.c. (gén. P pendant l'allaitement), de la c.a. (gén. P, F<sub>1</sub> pendant la gestation) (♀)</p> <p>DSENO pour la reproduction = 39/47 mg/kg p.c./jour (♂/♀) La DMENO pour la reproduction n'a pas été établie. Aucune toxicité sur la</p>

Type d'étude/ Animal/n° ARLA	Résultats de l'étude
	<p>reproduction liée au traitement n'a été observée.</p> <p>DSENO pour les descendants = 47 mg/kg p.c./jour (♀)  La DMENO pour les descendants n'a pas été établie. Aucune toxicité sur la descendance liée au traitement n'a été observée.</p>
<p>Toxicité pour le développement (par gavage, préliminaire, 1989)</p> <p>Rat, Sprague-Dawley</p> <p>N° ARLA 2493452, 2493451</p>	<p>Les DSENO et les DMENO n'ont pas été établies étant donné que cette étude était considérée comme complémentaire.</p> <p>Effets sur les mères :</p> <p>≥40 mg/kg p.c./jour : ↓ des fœtus/mères vivants (légère)  ≥70 mg/kg p.c./jour : ↓ du g.p.c. (légère), ↑ des pertes post-implantatoires  100 mg/kg p.c./jour : ↓ du p.c., ↑ de la c.e., miction excessive</p> <p>Incidences sur le développement :</p> <p>100 mg/kg p.c./jour : ↓ du poids fœtal</p> <p>Complémentaire</p>
<p>Toxicité pour le développement (par gavage, 1991)</p> <p>Rat, Sprague-Dawley</p> <p>N° ARLA 2493453</p>	<p>DSENO chez les mères = 20 mg/kg p.c./jour  DMENO chez les mères = 50 mg/kg p.c./jour</p> <p>Effets à la DMENO chez les mères : aspect amaigri, ↓ du p.c., du g.p.c., de la c.a., ↑ des pertes post-implantatoires, des mortalités/avortements intra-utérines précoces, ↓ des fœtus/mères vivants</p> <p>DSENO de développement = 20 mg/kg p.c./jour  DMENO de développement = 50 mg/kg p.c./jour</p> <p>Effets à la DMENO de développement : ↑ des pertes post-implantatoires, des mortalités/avortements intra-utérines précoces, ↓ des fœtus/mères vivants</p> <p>Preuve de toxicité pour le développement / résultats graves (perte fœtale) en présence de toxicité chez les mères.</p>
<p>Toxicité pour le développement (par gavage, préliminaire, 1989)</p> <p>Lapin néo-zélandais blanc</p> <p>N° ARLA 2493455, 2493454</p>	<p>Les DSENO et les DMENO n'ont pas été établies étant donné que cette étude était considérée comme complémentaire.</p> <p>Effets chez les mères à 40 mg/kg p.c./jour : ↓ du p.c., du g.p.c., de la c.a., de la c.e., ↑ des avortements, des mortalités intra-utérines totales, ↓ du poids des portées, du nombre total de fœtus vivants, ↑ du nombre total de mortalités intra-utérines, des résorptions précoces, des pertes post-implantatoires</p> <p>Effets pour le développement à 40 mg/kg p.c./jour : ↑ des mortalités intra-</p>

Type d'étude/ Animal/n° ARLA	Résultats de l'étude
	<p>utérines totales, ↓ du poids des portées (en raison de la taille inférieure des portées), du nombre total de fœtus vivants, ↑ du nombre total de mortalités intra-utérines, des résorptions précoces, des pertes post-implantatoires</p> <p>Complémentaire</p>
<p>Toxicité pour le développement (par gavage, 1990)</p> <p>Lapin néo-zélandais blanc</p> <p>N° ARLA 2633538</p>	<p>DSENO chez les mères = 25 mg/kg p.c./jour DMENO chez les mères = 40 mg/kg p.c./jour</p> <p>Effets à la DMENO chez les mères : ↓ du p.c., du g.p.c., de la c.a., ↑ des avortements, ↑ des pertes avant et après l'implantation, ↓ du nombre de fœtus/lapine</p> <p>DSENO de développement = 25 mg/kg p.c./jour DMENO de développement = 40 mg/kg p.c./jour</p> <p>Effets à la DMENO pour le développement : ↑ des pertes post-implantatoires, ↓ du nombre de fœtus/lapine</p> <p>Preuve de toxicité pour le développement / résultats graves (perte fœtale) en présence de toxicité chez les mères.</p>
<p>neurotoxicité de 28 jours par voie orale (gavage, 2003)</p> <p>Rat, Wistar</p> <p>N° ARLA 2493450</p>	<p>DSENO = 15 mg/kg p.c./jour DMENO = 30 mg/kg p.c./jour</p> <p>Effets à la DMENO : urine décolorée foncée, coloration de l'urine de la région anogénitale</p> <p>Effets à la prochaine dose la plus élevée de 60 mg/kg p.c./jour : ↑ de l'horripilation, ↓ du g.p.c., de la c.a., du redressement sur les pattes arrière; ↑ de la salivation, ↓ du p.c., de l'e.a., de l'activité motrice (♂)</p> <p>Aucune preuve de neurotoxicité sélective.</p>
<p>étude de 7 jours par voie orale (alimentaire, 2009) étude de la réaction d'histopathologie et d'immunochimie du cycle cellulaire de phase S chez les ♂</p> <p>Rat, Sprague-Dawley</p>	<p>La DSENO n'a pas été établie étant donné que cette étude était considérée comme complémentaire. Seuls les ♂ ont été examinés dans le cadre de cette étude. La KIM-1 a été examinée à la dose élevée seulement.</p> <p>≥6,5 mg/kg p.c./jour : ↓ de la c.a., ↑ des tubules basophiliques dans le cortex rénal, de la prolifération cellulaire (BrdU, diffuse seulement, région de la OSOM seulement), de l'apoptose (TUNEL positive, cortex rénal), ↓ de l'apoptose (TUNEL positive, région de la OSOM)</p> <p>33 mg/kg p.c./jour : ↓ du g.p.c., de la prolifération cellulaire (BrdU, région du cortex), ↑ de l'expression de la KIM-1 (étendue similaire dans les reins entiers, le cortex et la OSOM)</p>

Type d'étude/ Animal/n° ARLA	Résultats de l'étude
N° ARLA 2493496, 2493502	Complémentaire.
<p>étude de 7 jours par voie orale (alimentaire, 2009) étude de la réponse histopathologique et immunochimique du cycle cellulaire de phase S chez les ♀</p> <p>Rat, Sprague-Dawley</p> <p>N° ARLA 2493498, 2493500</p>	<p>La DSENO n'a pas été établie étant donné que cette étude était considérée comme complémentaire. Seuls les ♀ ont été examinés dans le cadre de cette étude. La KIM-1 a été examinée à la dose élevée seulement.</p> <p>≥8,0 mg/kg p.c./jour : ↓ de la c.a., ↑ du poids rénal</p> <p>41 mg/kg p.c./jour : ↓ du g.p.c., de l'e.a., ↑ du poids hépatique, de la dégénérescence vacuolaire multifocale (cellules épithéliales du tubule proximal, OSOM et cortex), de la prolifération cellulaire (BrdU, profil en bande, en rayure ou en point, OSOM et régions du cortex, OSOM &gt; cortex), de l'expression de la protéine de KIM-1 (cortex &gt; reins entiers ou OSOM)</p> <p>Complémentaire.</p>
<p>étude de 28 jours par voie orale (alimentaire, 2009) étude de la réaction d'histopathologie et d'immunochimie du cycle cellulaire de phase S chez les ♂</p> <p>Rat, Sprague-Dawley</p> <p>N° ARLA 2493495, 2493501</p>	<p>La DSENO n'a pas été établie étant donné que cette étude était considérée comme complémentaire. Seuls les ♂ ont été examinés dans le cadre de cette étude.</p> <p>≥6,8 mg/kg p.c./jour : ↑ du poids rénal, des tubules basophiliques dans le cortex rénal, de la prolifération cellulaire (BrdU, diffuse seulement, région de la OSOM seulement), de l'apoptose (TUNEL, OSOM &gt; cortex)</p> <p>34 mg/kg p.c./jour : ↑ du poids rénal</p> <p>Complémentaire.</p>
<p>étude de 28 jours par voie orale (alimentaire, 2009) étude de la réaction d'histopathologie et d'immunochimie du cycle cellulaire de phase S chez les ♀</p> <p>Rat, Sprague-Dawley</p> <p>N° ARLA 2493497,</p>	<p>La DSENO n'a pas été établie étant donné que cette étude était considérée comme complémentaire. Seuls les ♀ ont été examinés dans le cadre de cette étude. La KIM-1 a été examinée à la dose élevée seulement.</p> <p>≥8,2 mg/kg p.c./jour : ↓ du g.p.c., de la c.a.</p> <p>44 mg/kg p.c./jour : ↓ du p.c., de l'e.a., du poids terminal, ↑ du poids rénal, de la dégénérescence vacuolaire multifocale (cellules épithéliales du tubule proximal, OSOM et cortex), de la prolifération cellulaire (BrdU, profils diffus et en rayure, OSOM et cortex), de l'apoptose (TUNEL, cortex &gt; OSOM), de l'expression de la protéine KIM-1 (cortex &gt; reins entiers ou OSOM)</p>

Type d'étude/ Animal/n° ARLA	Résultats de l'étude
2493499	Complémentaire.
<p>étude de néphrotoxicité de 7 jours par voie orale (alimentaire, 1991) de l'histopathologie par microscopie photonique et électronique</p> <p>Rat, Sprague-Dawley</p> <p>N° ARLA 2493505</p>	<p>DSENO = 12 mg/kg p.c./jour DMENO = 60 mg/kg p.c./jour</p> <p>Effets à la DMENO : ↑ du poids rénal, reins pâles/décolorés, dommages mitochondriaux dans les cellules de tubule proximal unique (petites lésions focales de sévérité minimale, 2 jours par EM seulement, ♀&gt;♂), mitochondries enflées et œdème intercellulaire (cellules proximales, jours 4 et 7, ♀&gt;♂), dégénérescence hydropique dans les cellules tubulaires proximales (jours 4 et 7, ♀&gt;♂), foyers des tubules basophiliques (jour 7, ♀&gt;♂); ↑ RER dilaté et certaine dégénérescence nucléaire (jours 4 et 7), granules de type « lipofuscine » (cellules du tubule proximal, jour 4), lysosomes avec inclusions de matière osmiophile (cellules du tubule proximal, jour 7) (♀)</p>
<p>étude de 28 jours par voie orale (alimentaire, 1993) de la prolifération cellulaire rénale chez les ♀</p> <p>Rat, Sprague-Dawley</p> <p>N° ARLA 2493504</p>	<p>La DSENO n'a pas été établie étant donné que cette étude était considérée comme complémentaire. Seuls les ♀ ont été examinés dans le cadre de cette étude.</p> <p>≥2 mg/kg p.c./jour : ↑ de la décoloration des reins (comme incidences combinées, de 7 à 28 jours)</p> <p>≥12 mg/kg p.c./jour : ↑ du poids rénal (jour rel. 7; jour 14), prolifération cellulaire (BrdU), dégénérescence hydropique (cellules enflées, noyau pyknotique, segment S2 des tubules proximaux)</p> <p>60 mg/kg p.c./jour : ↑ du poids rénal (jour abs 7 et 28), tubules basophiliques (incidences combinées, de 7 à 28 jours)</p> <p>Complémentaire.</p>
<p>étude aiguë par voie orale (gavage, 2011) de la cytotoxicité et de l'histopathologie des reins</p> <p>Rat, Sprague-Dawley</p> <p>N° ARLA 2493481</p>	<p>La DSENO n'a pas été établie étant donné que cette étude était considérée comme complémentaire.</p> <p>≥50 mg/kg p.c. : ↑ de l'expression de la KIM-1 dans la OSOM et dans les reins entiers (♀ &gt; ♂)</p> <p>≥100 mg/kg p.c. : horripilation, léthargie</p> <p>≥200 mg/kg p.c. : ↑ de la diarrhée, de perte de p.c., de dégénérescence tubulaire minimale/modérée dans les reins; ↓ du p.c. (♂)</p> <p>300 mg/kg p.c. : 1 mortalité/sexe, ↑ de l'expression de la KIM-1 dans le cortex des reins (♀ &gt; ♂); ↓ du p.c. (♀)</p>

Type d'étude/ Animal/n° ARLA	Résultats de l'étude
<p>étude aiguë par voie orale (gavage, 2009) du potentiel de fixation d'ADN dans le foie et les reins chez les ♀</p> <p>Rat, Sprague-Dawley</p> <p>N° ARLA 2493484</p>	<p>Complémentaire.</p> <p>La DSENO n'a pas été établie étant donné que cette étude était considérée comme complémentaire.</p> <p>Les rats ♀ ont reçu une dose unique par voie orale de 9,8 mg/kg p.c. ou 8,3 mg/kg p.c. (doses faibles) de dithianon marqué à la quinone (marquage 5(10); <sup>14</sup>C) ou de dithianon marqué à la dithiine (marquage 2,3-cyano; <sup>14</sup>C), respectivement. (Échantillons du n° ARLA 2493487).</p> <p>8,3 ou 9,8 mg/kg p.c. : Négatif. On a observé des signes minimes de fixation par liaison covalente à l'ADN dans les tissus hépatiques et rénaux* aux niveaux de dose étudiés.</p> <p>Le PC (acétylaminofluorène) induisait un niveau élevé de fixation par liaison covalente à l'ADN.</p> <p>* Même si la fixation par liaison covalente à l'ADN ne devrait pas être fondée sur les résultats de cette étude, il semblait y avoir un degré considérable d'interaction non covalente entre le dithianon et l'ADN ou la protéine chromatine dans les reins.</p> <p>Complémentaire.</p>
<p>Test de mutation inverse chez la bactérie (1986)</p> <p>S. typhimurium TA98, TA100, TA1535, TA1537, TA1538</p> <p>N° ARLA 2493458, 2493457</p>	<p>Négatif</p> <p>Essais allant jusqu'aux concentrations cytotoxiques.</p>
<p>Test de mutation inverse chez la bactérie (1987)</p> <p>S. typhimurium TA98, TA100, TA1535, TA1537, TA1538</p>	<p>Négatif</p> <p>Essais allant jusqu'aux concentrations cytotoxiques et précipitantes.</p>

Type d'étude/ Animal/n° ARLA	Résultats de l'étude
N° ARLA 2493460, 2493459	
<p>Test de mutation directe sur des gènes de cellules de mammifères in vitro dans les fibroblastes des poumons V79 (1993)</p> <p>Hamster, chinois</p> <p>N° ARLA 2493462, 2493461</p>	<p>Positif</p> <p>Essais allant jusqu'aux concentrations cytotoxiques.</p> <p>Sans activation (-S9) dans 1 des 3 expériences à 1,33 µg/mL (concentration largement cytotoxique, efficacité relative de clonage = 1 %).</p> <p>Avec activation (+S9) dans 2 des 4 expériences à ≥1,00 µg/mL en l'absence de cytotoxicité excessive.</p>
<p>Test de mutation sur des gènes de cellules de mammifères in vitro dans les fibroblastes des poumons V79 (1984)</p> <p>Hamster, chinois</p> <p>N° ARLA 2493466, 2493465, 2493467</p>	<p>Négatif</p> <p>Essais allant jusqu'aux concentrations cytotoxiques.</p>
<p>Test d'aberration des chromosomes in vitro dans les fibroblastes des poumons V79 (1988)</p> <p>Hamster, chinois</p> <p>N° ARLA 2493469, 2493468</p>	<p>Positif</p> <p>Essais allant jusqu'aux concentrations cytotoxiques. Cytotoxicité supérieure en l'absence qu'en présence de S9.</p> <p>±S9 (7, 18 h, cytotoxicité non excessive à possiblement excessive, selon l'indice mitotique), +S9 (28 h fixation, cytotoxicité non excessive, selon l'indice mitotique).</p>
<p>Essai de synthèse non programmée d'ADN in vitro dans les hépatocytes (1986)</p>	<p>Négatif</p> <p>Essais allant jusqu'aux concentrations cytotoxiques.</p>

Type d'étude/ Animal/n° ARLA	Résultats de l'étude
Rat, Wistar  N° ARLA 2493472, 2493470, 2493471	
Test aigu d'aberration des chromosomes de la moelle osseuse in vivo par voie orale (gavage, 1990)  Rat, Wistar  N° ARLA 2493475, 2493474	Négatif  Essais allant jusqu'à la DMT, telle que déterminée dans une mise à l'essai  Les effets à 394 mg/kg p.c. comprenaient une réduction de l'activité spontanée, de clignement des paupières et de l'apathie (♂/♀)
Essai aigu de synthèse non programmée d'ADN in vivo par voie orale dans les hépatocytes (gavage, 2009)  Rat, Wistar  N° ARLA 2493480	Négatif (♀, seulement)  Les effets à 36 mg/kg p.c. comprenaient des signes cliniques (diarrhée)
Essai aigu du micronoyau in vivo par voie orale dans la moelle osseuse (gavage, 2009)  Rat, Wistar  N° ARLA 2493473	Négatif  Les effets ≥50 mg/kg p.c./jour comprenaient des signes cliniques graves (horripilation, posture voûtée, respiration irrégulière et diarrhée) dans les 4 à 6 h après la dose  Les effets à 75 mg/kg p.c./jour comprenaient ↓ du rapport entre les érythrocytes polychromatiques à normochromatiques à 6 et 24 h (♀)
Essai aigu du micronoyau in vivo dans la moelle osseuse (gavage, 1984)  Souris, NMRI	Négatif  Essais allant jusqu'à une dose donnant des signes cliniques de nette toxicité. L'exposition de la moelle osseuse n'a pas été confirmée.  Les effets à 100 mg/kg p.c. comprenaient des signes cliniques (dyspnée, ptose, diarrhée, ↓ de l'activité); ↓ du p.c. (♂)

Type d'étude/ Animal/n° ARLA	Résultats de l'étude
N° ARLA 2493476	
<p>Épreuve « comète » aiguë in vivo par voie orale dans des cellules rénales de rats (gavage, 2009)</p> <p>Rat, Wistar</p> <p>N° ARLA 2493479, 2493478, 2493483, 2733094</p>	<p>Positive (secondaire à cytotoxicité)</p> <p>La génotoxicité n'était observée qu'à des doses (<math>\geq 50</math> mg/kg p.c.) qui produisaient également de la cytotoxicité dans l'épithélium du tubule proximal rénal. À une dose suffisamment faible (25 mg/kg p.c./jour), la cytotoxicité était évidente en l'absence de génotoxicité.</p> <p>1<sup>re</sup> expérience comète : Effets à 50 mg/kg p.c. : ↑ de l'intensité de la queue à 24 h, ↑ des signes cliniques (horripilation, posture voûtée, respiration irrégulière) (♀)</p> <p>2<sup>e</sup> expérience comète : Effets à 50 et 75 mg/kg p.c. : ↑ de l'intensité de la queue à 24 h, ↑ des signes cliniques (horripilation, posture voûtée, respiration irrégulière) (♀)</p> <p>3<sup>e</sup> expérience comète : Effets à 75 mg/kg p.c. : ↑ de l'intensité de la queue à 24 h (incidence &gt; contrôle négatif concurrent)</p> <p>La streptozotocine (STZ) et le méthanesulfonate d'éthyle (EMS) induisaient des réactions positives.</p> <p>Pathologie cellulaire concurrente/cytotoxicité (EM) à 24 h :</p> <p><math>\geq 25</math> mg/kg p.c. : ↑ des lésions dégénératives des cellules épithéliales tubulaires proximales dans les cellules uniques (mitochondries - légèrement à modérément élargies et gonflées avec participation primaire de chambre interne/matrice, matrice -densité diminuée en raison de la dilution de la matrice, avec des crêtes dont le nombre a été réduit, raccourcies, désorientées et déplacées en périphérie), ↑ des signes de dégradation des organites scellulaires (corps membraneux verticillés avec figures de myéline dans les cellules épithéliales tubulaires uniques) (♀)</p> <p><math>\geq 50</math> mg/kg p.c. : ↑ de la dilatation des cellules épithéliales tubulaires proximales du système tubulaire cytoplasmique dans les cellules uniques (vacuolisation cytoplasmique)</p> <p>75 mg/kg p.c. : ↑ des signes cliniques (horripilation, respiration irrégulière, diarrhée) (♀)</p>
Épreuve « comète » aiguë in vivo par voie orale dans des	<p>Négatif</p> <p>La méthanesulfonate d'éthyle (EMS) induisait une réaction positive.</p>

Type d'étude/ Animal/n° ARLA	Résultats de l'étude
<p>cellules rénales de rats (gavage, 2011)</p> <p>Rats, Sprague-Dawley</p> <p>N° ARLA 2493482, 2733095</p>	<p>≥50 mg/kg p.c. : diarrhée, ↓ de la c.a., du volume urinaire; ↑ du poids rénal (24 h) (♂); ↓ de la c.e., ↑ de l'expression de la KIM-1 (OSOM, 6 et 24 h) (♀)</p> <p>≥100 mg/kg p.c. : horripilation, ↓ du p.c. (7-8 %); ↓ de la c.e., ↑ du poids rénal (6 h), ↑ de l'expression de la KIM-1 (OSOM, 24 h) (♂)</p> <p>200 mg/kg p.c. : léthargie; légère dégénérescence tubulaire dans le cortex rénal (♀)</p>
<p>Mécanisme in vitro, métabolisme cellulaire (1980)</p> <p>Cellules de carcinomes ascitiques d'Ehrlich (EAC) et levures (<i>S. cerevisiae</i>)</p> <p>Šturdík et Drobnica, 1980</p> <p>N° ARLA 2742221</p>	<p>Preuve que le dithianon était généralement réactif envers les groupes de thiol cellulaire et qu'il inhibe les enzymes glycolytiques (HK, GAPDH, G6PDH) en raison de leurs groupes de thiol actifs de manière catalytique. Les principaux effets métaboliques des cellules EAC étaient l'inhibition de la glycolyse et la respiration (métabolisme énergétique); le glutathion réduit exogène assure une protection contre cette inhibition.</p> <p>≥2 µg/ml : ↓ de l'incorporation d'adénine et de valine (cellules EAC)</p> <p>≥5 µg/ml : ↓ glycolyse aérobie et anaérobie (cellules EAC), ↓ activités des enzymes glycolytiques (HK, GAPDH, G6PDH; homogénats d'EAC); ↓ de consommation de glucose, de croissance, ↑ du QR (toutes les levures)</p> <p>≥31,25 µg/ml : ↓ thiols réduits totaux (66 à 84 %; EAC homogénats)</p> <p>Complémentaire</p>
<p>Étude mécanistique in vivo des enzymes CYP (route IP, 1999)</p> <p>Souris, CD1</p> <p>Pozzetti et al., 1999</p> <p>N° ARLA 2742219</p>	<p>Les souris ont reçu du dithianon (à l'aide d'huile de maïs) comme une dose IP unique de 3 mg/kg p.c. (faible dose) ou 6 mg/kg p.c. (dose élevée) ou des doses orales répétées (3 jours) de 3 mg/kg p.c. Induction/suppression du CYP testée dans les microsomes par des activités d'hydroxylase de testostérone (HT).</p> <p>On a observé des signes de changements spécifiques aux organes et au sexe causés par le dithianon complexe dans l'induction ou la suppression d'activités du CYP propres au substrat d'HT dans les microsomes isolés provenant du foie, des reins et des poumons.</p> <p>Effets globaux : Dans le foie, induction (♂ &gt; ♀), suppression (♀ &gt; ♂) pour dose unique et suppression (♂ &gt; ♀) pour doses répétées. Dans les reins, induction (♂ &gt; ♀), suppression (♀ &gt; ♂) pour dose unique et induction (♂ ~ ♀) pour doses répétées. Dans les poumons, induction et suppression mixtes pour dose unique et induction (♂ ~ ♀) pour doses répétées.</p>

**Tableau 3 Toxicologie Valeurs de référence à utiliser dans l'évaluation des risques pour la santé concernant le dithianon**

Scénario d'exposition	Étude	Point de départ et critère d'effet toxicologique	FG <sup>1</sup>
Alimentaire, aiguë Population générale	Étude alimentaire de néphrotoxicité de 7 jours chez le rat	DSENO = 12 mg/kg p.c./jour Dommages tubulaires rénaux se produisant dès la 2 <sup>e</sup> journée suivant le dosage.	100
	DARf = 0,1 mg/kg p.c.		
Alimentaire, aiguë Femelles âgées de 13 à 49 ans	Étude sur la toxicité pour le développement chez le rat	DSENO = 20 mg/kg p.c./jour Perte fœtale	300
	DARf = 0,07 mg/kg p.c.		
Alimentaire, répétée	Étude alimentaire chronique/ de cancérogénicité chez le rat	DSENO = 1 mg/kg p.c./jour Pathologie rénale, incluant les dommages tubulaires	100
	DJA = 0,01 mg/kg p.c./jour		
Cancer	Un mode d'action dépendant du seuil pour les tumeurs cellulaires épithéliales rénales chez les rates a été appuyé par les données. L'évaluation des risques pour les effets chroniques est considérée comme protectrice des effets du cancer.		

<sup>1</sup> FG (facteur global) : total de l'incertitude et des facteurs de la LPA pour les évaluations alimentaires.

## Références

### A. Liste des études et des renseignements présentés par le titulaire

#### 1.0 Chimie

PMRA Document Number	Reference
2493377	2014, Dithianon TC Manufacturing Summary, DACO: 2.11.1,2.11.2,2.11.3 CBI
2493378	2010, Dithianon: Structure elucidation of [CBI removed], DACO: 2.11.4 CBI
2493379	2012, BAS 216 F (Dithianon): Discussion of formation of impurities, DACO: 2.11.4 CBI
2493380	2015, DACO 2 - Chemistry requirements for the registration of a technical grade of active ingredient (TGAI) or an integrated system product , DACO: 2.12.1 CBI
2493381	1998, Comparison of high pressure liquid chromatography method CFS M 13/1/P to UV method CIPAC 153/TC for the determination of [CBI removed] in technical grade Dithianon and revision of the Dithianon specification (Report Amendment 1), DACO: 2.13.1 CBI
2493382	2009, Analytical method APL0582/01: Determination of the impurities in BAS 216 F TGAI (technical grade active ingredient), DACO: 2.13.1 CBI
2493383	2009, Validation of analytical method APL0582/01: Determination of the impurities in BAS 216 F TGAI (technical grade active ingredient), DACO: 2.13.1 CBI
2493384	2009, Dithianon: Additional validation data to report BASF DocID 2009/1011372, DACO: 2.13.1 CBI

<b>PMRA Document Number</b>	<b>Reference</b>
2493385	2009, Confirmation of identity of minor components in technical-grade BAS 216 F (Dithianon), DACO: 2.13.1 CBI
2493389	2010, Validation of the analytical method APL0582/03 for Reg.No. 4 349 826 and Reg.No. 4 627 420 with the title: Determination of the impurities in BAS 216 F TGAI (technical grade active ingredient), DACO: 2.13.1 CBI
2493393	2008, UV/VIS spectra of Dithianon PAI (Reg. No. 49638, BAS 216 F), DACO: 2.13.2,2.14.12 CBI
2493394	2010, Composition of seven typical production batches of Dithianon technical grade active ingredient, DACO: 2.13.3 CBI
2493395	2014, DACO 2- Chemistry requirements for the registration of a technical grade of active ingredient (TGAI) or an integrated system product., DACO: 2.13.4 CBI
2493396	2015, Summary of physical and chemical properties of the active substance - Dithianon, DACO: 2.14
2493397	2008, Physical properties of Dithianon technical grade active ingredient (TC/TGAI), DACO: 2.14.1,2.14.2,2.14.3,2.14.4,2.14.9
2493398	1992, Dithianon: Determination of the Stability, DACO: 2.14.13 CBI
2493399	1993, Determination of the storage stability of Dithianon (SAG 107), DACO: 2.14.14 CBI
2493400	2014, DACO 2.14- Chemical and Physical Properties for the registration of a technical grade of active ingredient (TGAI), DACO: 2.14.10,2.14.5
2493401	2014, pH value, density and bulk density of technical Dithianon, DACO: 2.14.15,2.14.6,830.7000
2493402	2009, Determination of solubility in water and of the n-Octanol/water partition coefficient log pow for Dithianon technical grade active ingredient (TC/TGAI), DACO: 2.14.11,2.14.7
2493404	2005, Determination of the solubility in organic solvents at 20° C of Dithianon (BAS 216 F, Reg.No. 049 638) TGAI, DACO: 2.14.8
2618298	2016, Part 2 BASF Response to PMRA Clarification request dated February 24 2016, DACO: 2.11.3,2.13.3,2.15 CBI
2629745	2016, Dithianon TGAI - Description of manufacturing process, DACO: 2.11.3 CBI
2638961	2016, BASF Response- Part 2, DACO: 2.11.3 CBI

## 2.0 Human and Animal Health

<b>PMRA Document Number</b>	<b>Reference</b>
2493416	2005, BAS 216 F (Dithianon) - Acute oral toxicity study in rats, DACO: 4.2.1
2493417	1993, 1st Amendment to Report - Acute Oral Toxicity Study With Dithianon In Rats, DACO: 4.2.1
2493418	1987, Acute Oral Toxicity Study With Dithianon In Rats, DACO: 4.2.1
2493430	1990, Addendum No.1 to 90-Day Feeding Study of Dithianon, Balch No. 15 C/86, in Sprague-Dawley Rats, DACO: 4.3.1
2493431	1990, Addendum No.2 to 90-Day Feeding Study of Dithianon, Balch No. 15 C/86, in Sprague-Dawley Rats, DACO: 4.3.1
2493432	1987, 90-day feeding study of Dithianon, batch no. 15C/86, in Sprague-Dawley rats, DACO: 4.3.1

<b>PMRA Document Number</b>	<b>Reference</b>
2493433	1991, Dithianon: 52 week oral (dietary administration) toxicity study in the beagle, DACO: 4.3.2
2493434	1989, Addendum No.1 to 90-Day Feeding Study of Dithianon, Batch No. 15 C/86, in Beagle Dogs, DACO: 4.3.2
2493435	1990, Addendum No.2 to 90-Day Feeding Study of Dithianon, Batch No. 15 C/86, in Beagle Dogs, DACO: 4.3.2
2493436	1989, 90-Day Feeding Study Of Dithianon, Batch No. 15 C/86, In Beagle Dogs, DACO: 4.3.2
2493437	1991, Addendum No.3 to 90-Day Feeding Study of Dithianon, Batch No. 15 C/86, in Beagle Dogs, DACO: 4.3.2
2493438	1987, Dithianon: 4 week oral (dietary administration) dose range-finding study in the mouse, DACO: 4.3.3
2493439	1966, Dithianon: Preliminary range-finding toxicity test in rats, DACO: 4.3.3
2493440	1991, Summary Report on Short-term Studies on Dithianon and Results of Slide Reviews from a 90-day Study, DACO: 4.3.8
2493441	1991, Dithianon: 104 week oral (dietary administration) carcinogenicity and toxicity study in the rat - Volume I, DACO: 4.4.1,4.4.2,4.4.4
2493442	1990, Dithianon: 80 week oral (dietary administration) carcinogenicity study in the mouse, DACO: 4.4.3
2493447	2009, Expert re-evaluation of renal histopathology from a two-year carcinogenicity study of Dithianon administered orally to Sprague-Dawley rats in the diet, DACO: 4.4.5
2493448	1991, Review of kidney histopathology in female rats given Dithianon in a carcinogenicity study, DACO: 4.4.5
2493450	2003, BAS 216 F - Subacute neurotoxicity study in Wistar rats; Administration by gavage for 4 weeks, DACO: 4.5.12
2493451	1993, Amendment NO. 1 to Final Report - Dithianon preliminary oral (gavage) embryotoxicity study in the rat, DACO: 4.5.2
2493452	1989, Dithianon preliminary oral (gavage) embryotoxicity study in the rat, DACO: 4.5.2
2493453	1991, Dithianon oral (gavage) teratogenicity study in the rat, DACO: 4.5.2
2493454	1993, Amendment NO. 1 to Final Report - Dithianon preliminary oral (gavage) embryotoxicity study in the rabbit, DACO: 4.5.3
2493455	1989, Dithianon preliminary oral (gavage) embryotoxicity study in the rabbit, DACO: 4.5.3
2493457	1993, 1st Amendment to report - Induction of gene mutations in mutant strains of Salmonella typhimurium (AMES test) without and with metabolic activation, DACO: 4.5.4
2493458	1986, Induction of gene mutations in mutant strains of Salmonella typhimurium (AMES test) without and with metabolic activation, DACO: 4.5.4
2493459	1993, 1st Amendment to report - Induction of gene mutations In mutant strains of Salmonella typhimurium (Ames test) without and with metabolic activation, DACO: 4.5.4
2493460	1987, Induction of gene mutations In mutant strains of Salmonella typhimurium (Ames test) without and with metabolic activation, DACO: 4.5.4
2493461	1993, Report Amendment Number 1 - Evaluation of the mutagenic activity of Dithianon in an in vitro mammalian cell gene mutation test with v79 chinese hamster cells (with independent repeat), DACO: 4.5.5
2493462	1993, Evaluation of the mutagenic activity of Dithianon in an in vitro mammalian cell gene mutation test with v79 chinese hamster cells (with independent repeat), DACO: 4.5.5
2493465	1993, 1st Amendment to report - Mutations affecting the hypoxanthine-guanine phosphoribosyl transferase locus in V79 cells: HGPRT-test, DACO: 4.5.5

<b>PMRA Document Number</b>	<b>Reference</b>
2493466	1984, Mutations affecting the hypoxanthine-guanine phosphoribosyl transferase locus in V79 cells: HGPRT-test, DACO: 4.5.5
2493467	1984, Amendment to report - Mutations affecting the hypoxanthine-guanine phosphoribosyl transferase locus in V79 cells: HGPRT-test, DACO: 4.5.5
2493468	1993, 1st Amendment to Report - Chromosome aberration assay in chinese hamster V79 cells in vitro with Dithianon technical, DACO: 4.5.6
2493469	1988, Chromosome aberration assay in chinese hamster V79 cells in vitro with Dithianon technical, DACO: 4.5.6
2493470	1991, 1st Amendment to Report - Unscheduled DNA synthesis in hepatocytes of male rats in vitro (UDS test), DACO: 4.5.6
2493471	1993, 1st Amendment to Report - Unscheduled DNA synthesis in hepatocytes of male rats in vitro (UDS test), DACO: 4.5.6
2493472	1986, Unscheduled DNA synthesis in hepatocytes of male rats in vitro (UDS test), DACO: 4.5.6
2493473	2009, BAS 216 F (Dithianon) - Micronucleus Test in Bone Marrow Cells of the Rat, DACO: 4.5.7
2493474	1993, 1st Amendment to Report - Chromosome aberration assay in bone marrow cells of the rat with Dithianon, DACO: 4.5.7
2493475	1990, Chromosome aberration assay in bone marrow cells of the rat with Dithianon, DACO: 4.5.7
2493476	1984, Micronucleus test in mice after oral administration, DACO: 4.5.7
2493478	2009, Amendment No. 1 to the report: BAS 216 F (Dithianon) - In vivo comet assay in rat kidney cells, DACO: 4.5.8
2493479	2009, BAS 216 F (Dithianon): In vivo comet assay in rat kidney cells, DACO: 4.5.8
2493480	2009, BAS 216 F (Dithianon): In vivo unscheduled DNA synthesis (UDS) assay in rat hepatocytes, DACO: 4.5.8
2493481	2011, Dithianon (BAS 216 F): Evaluation of toxicity and cytotoxicity by assessing clinical signs of toxicity - Histopathology changes in kidneys tissue after a single administration of Dithianon with 72 hr post-dose observation period, DACO: 4.5.8
2493482	2011, Dithianon (BAS 216 F): Evaluation of DNA damage in rat kidney cells following a single oral administration (Comet assay), DACO: 4.5.8
2493483	2010, Amendment NO. 2 to the Report BAS 216 F (Dithianon) in vivo Comet Assay in Rat Kidney Cells, DACO: 4.5.8
2493484	2009, 14C-BAS 216 F (Dithianon): Investigation of the potential for DNA binding in rats, DACO: 4.5.8
2493485	2007, Interim report: Dithianon (BAS 216 F): Preliminary results of the investigations on the metabolic pathway in rats, DACO: 4.5.9
2493486	2009, The metabolism of 14C-Dithianon (14C-BAS 216 F) in rats, DACO: 4.5.9
2493487	2009, 14C-BAS 216 F (Dithianon): Study on the kinetics in rats, DACO: 4.5.9
2493488	1994, 14C- Dithianon: Investigation on the nature of metabolites occurring in rats, DACO: 4.5.9
2493489	1994, 14C-Dithianon: Investigation on the nature of metabolites occurring in rats - amended report, DACO: 4.5.9
2493490	1993, The biokinetics and metabolism of 14C-Dithianon in the rat (1st Amendment), DACO: 4.5.9
2493491	1989, The biokinetics and metabolism of 14-C Dithianon in the rat, DACO: 4.5.9

<b>PMRA Document Number</b>	<b>Reference</b>
2493495	2009, BAS 216 F (Dithianon): S-Phase response study in male Sprague Dawley rats - Administration in the diet for 28 days, DACO: 4.8
2493496	2009, BAS 216 F (Dithianon): S-Phase response study in male Sprague Dawley rats - Administration in the diet for 7 days, DACO: 4.8
2493497	2009, BAS 216 F (Dithianon): S-Phase response study in female Sprague Dawley rats - Administration in the diet for 28 days, DACO: 4.8
2493498	2009, BAS 216 F (Dithianon): S-Phase response study in female Sprague Dawley rats - Administration in the diet for 7 days, DACO: 4.8
2493499	2010, Amendment No. 1 to the Report - BAS 216 F (Dithianon) S-Phase Response Study in female Sprague Dawley Rats; Administration in the diet for 28 days, DACO: 4.8
2493500	2010, Amendment No. 1 to the Report - BAS 216 F (Dithianon) S-Phase Response Study in female Sprague Dawley Rats; Administration in the diet for 7 days, DACO: 4.8
2493501	2010, Amendment No. 1 to the Report - BAS 216 F (Dithianon) S-Phase Response Study in male Sprague Dawley Rats; Administration in the diet for 28 days, DACO: 4.8
2493502	2010, Amendment No. 1 to the Report - BAS 216 F (Dithianon) S-Phase Response Study in male Sprague Dawley Rats; Administration in the diet for 7 days, DACO: 4.8
2493504	1993, Dithianon: Short-term study on the renal cell turnover in the female Sprague-Dawley rat, DACO: 4.8
2493505	1991, Short term study (7 days) on the nephrotoxicity of Dithianon on male and female Sprague-Dawley rats, DACO: 4.8
2633528	1991, Dithianon two generation oral (dietary administration) reproduction toxicity study in the rat (one litter per generation), DACO: 4.5.1
2633529	1993, Study of the neurotoxicity of 3,3-Iminodipropionitrile in 99S0120/89004 conjunction with the functional observational battery in rats - Administration 1 x i. p. followed by a 4-week observation period without test substance administration, DACO: 4.5.12
2633530	2001, Carbaryl - Positive control study for neurotoxicity - Single intraperitoneal administration to Wistar rats, DACO: 4.5.12
2633531	2001, Carbaryl - Nomifensin - Diazepam - Positive control study for neurotoxicity in Wistar rats, DACO: 4.5.12
2633532	2001, Carbaryl - Positive control study for neurotoxicity - Single intraperitoneal administration, DACO: 4.5.12
2633533	2001, Carbaryl - Positive control study for neurotoxicity - Single intraperitoneal administration to Wistar rats, DACO: 4.5.12
2633534	2001, Acrylamide - Positive control study for neurotoxicity repeated oral administration by gavage, DACO: 4.5.12
2633535	2001, Trimethyltinchloride - Positive control study for neurotoxicity in Wistar rats, DACO: 4.5.12
2633536	2002, Acrylamide - Positive control study for neurotoxicity - Repeated oral administration by gavage, DACO: 4.5.12
2633537	2002, Carbaryl (1-Naphthylmethylcarbamate) - Positive control study for neurotoxicity - Single oral administration, DACO: 4.5.12
2633538	1990, Dithianon - Oral (gavage) teratogenicity study in the rabbit , DACO: 4.5.3
2633539	2010, The metabolism of 14C-Dithianon (14C-BAS 216 F) in female rats, DACO: 4.5.9
2733094	2016, Amendment No. 3 to the Report BAS 216 F (Dithianon) in vivo Comet Assay in Rat Kidney Cells, DACO: 4.8

<b>PMRA Document Number</b>	<b>Reference</b>
2733095	2017, Amendment to the Report Dithianon (BAS 216 F): Evaluation of DNA Damage in Rat Kidney Cells Following a Single Oral Administration (Comet Assay), DACO: 4.8
2493512	1994, 14C-Dithianon: Investigation on the nature of metabolites occurring in wheat, DACO: 6.3
2493513	1996, 14C-Dithianon: Investigation on the nature of metabolites occurring in oranges, DACO: 6.3
2493514	1998, 14C-Dithianon (CL 37114): Further investigation on the nature of metabolites occurring in oranges, DACO: 6.3
2493515	1998, 14C-Dithianon (CL 37114): Further investigation on the nature of metabolites occurring in wheat, DACO: 6.3
2493516	1994, 14C-Dithianon: Investigation on the nature of metabolites occurring in oranges, DACO: 6.3
2493517	1996, 14C-Dithianon: Investigation on the nature of metabolites occurring in wheat, DACO: 6.3
2493518	1991, 14C-Dithianon: Nature of the residue in citrus, DACO: 6.3
2493519	1991, Amendment No. 1 to the Final Report 14C-Dithianon: Nature of the residue in citrus, DACO: 6.3
2493520	1993, The metabolism of 14C-Dithianon after application to apples (Amendment no. 1), DACO: 6.3
2493521	1991, The metabolism of 14C-Dithianon after application to apples, DACO: 6.3
2493522	1991, The metabolism of 14C-Dithianon in wheat, DACO: 6.3
2493523	1994, 14C-Dithianon: The metabolism in oranges, DACO: 6.3
2493524	1994, The metabolism of 14C-Dithianon in wheat, DACO: 6.3
2493525	2000, Dithianon (CL 37114): Metabolism of 14C-Dithianon in spinach, DACO: 6.3
2493531	2001, Amendment 1 to Validation of a method to determine dithianon residues In apples and their processed commodities., DACO: 7.2.1
2493532	2001, Amendment 2 to Technical Report RLG 4615 (Validation of a method to determine dithianon residues in apples and their processed commodities.), DACO: 7.2.1
2493533	2001, Validation of a method to determine Dithianon residues in apples and their processed commodities, DACO: 7.2.1
2493535	2011, Validation of BASF method L0152/01: Method for the determination of Dithianon (BAS 216 F) and its metabolite (Reg.No. 4110904) in plant matrices, DACO: 7.2.1
2493536	2014, Validation of BASF Method L0152/01: Method for the Determination of Dithianon (BAS 216 F) and its Metabolite (Reg. No. 4110904) in Plant Matrices, DACO: 7.2.1
2493537	1996, Dithianon (CL37114): Validation of analytical method FAMS 028-02 for the determination of active ingredient in apples (Germany, 1995), DACO: 7.2.1
2493538	1989, Certificate of analysis - The determination of Dithianon residues in samples of apples and pears, DACO: 7.2.1
2493539	2006, Validation of a residue enforcement method for the determination of Dithianon (BAS 216 F), Pyraclostrobin (BAS 500 F), and its metabolite BF500-3 in plant materials, DACO: 7.2.1,7.2.2
2493540	2007, Independent laboratory validation (ILV) of the SOP-PA.0281 for the determination of Dithianon (BAS 216 F) - Residues in wheat, sunflower, lettuce, green-apple and hop, DACO: 171 - 4a,171 - 4c,171 - 4m,171-4a-4b,171-4c-4d,7.2.3A,860.1300,860.1340,860.1360,IIA 4.2.6,IIIA 5.3.1,b,d

<b>PMRA Document Number</b>	<b>Reference</b>
2493541	2010, Additional information - Dithianon (BAS 216 F): Residue analytical methods in food of plant origin (Reporting table: Comment A1(53)), DACO: 171 - 4a,171 - 4c,171 - 4m,171-4a-4b,171-4c-4d,7.2.3A,860.1300,860.1340,860.1360,IIA 4.2.6,IIIA 5.3.1,b,d
2493542	2014, DACO 7.2.3B - Extraction Efficiency for Dithianon, DACO: 7.2.3B
2493544	2013, Investigation of the storage stability of incurred BAS 216 F residues (Dithianon) in apples, DACO: 7.3
2493545	2005, Freezer storage stability of BAS 216 F (Dithianon) in wine, grape juice, grape pomace, grape must and apple sauce, DACO: 7.3
2493546	1992, Dithianon stability in pears, DACO: 7.3
2493547	1992, Dithianon stability in apples, DACO: 7.3
2493548	1994, Freezer storage stability of Dithianon in apple and pear, DACO: 7.3
2493549	2002, BAS 216 03 F (Dithianon) 700 g as/kg WG (SF 09321): At harvest residue study on Dithianon in apples - Italy, 2000, DACO: 7.4.1
2493550	2001, BAS 216 03 F (Dithianon) 700 g as/kg WG (SF 09321): At harvest residue study on Dithianon in apples - South France, 2000, DACO: 7.4.1
2493551	1990, Dithianon, Captan - Residue Determination in Apples, DACO: 7.4.1,7.4.2
2493553	1990, Collection of samples of apples treated with Dithianon for residue analysis in normal French agricultural conditions., DACO: 7.4.1,7.4.2
2493555	2010, Study on the residue behaviour of Dithianon in plums after application of BAS 216 03 F under field condition in Northern France, Italy, Spain and Germany, 2009, DACO: 7.4.1,7.4.2
2493556	2012, Study on the residue behaviour of Dithianon in cherry (sour and sweet) after application of BAS 216 03 F under field condition in The Netherlands, UK, Southern France, Greece, Italy and Germany, 2010, DACO: 7.4.1,7.4.2
2493557	2011, Study on the residue behaviour of Dithianon in plum after application of BAS 216 03 F under field condition in Northern France, Belgium, Italy, Spain and Germany, 2010, DACO: 7.4.1,7.4.2
2493558	2004, Study on the residue behaviour of Dimethomorph and Dithianon in grapes after application of BAS 553 00 F under field conditions in Germany, France (N/S), Italy and Spain, 2003, DACO: 7.4.1,7.4.2
2493559	2003, Study on the residue behaviour of BAS 216 F in grape vines after application of BAS 216 03 F under field conditions in Italy, France South and Spain, 2002, DACO: 7.4.1,7.4.2
2493560	2003, Study on the residue behaviour of BAS 216 F in grapes after application of BAS 216 03 F under field conditions in Germany, Spain, France (N), Italy, Greece, 2001, DACO: 7.4.1,7.4.2
2493561	2002, BAS 216 03 F (Dithianon) 700 g as/kg WG (SF 09321): Decline curve residue study on Dithianon in apples - Italy, 2000, DACO: 7.4.1,7.4.2
2493562	2002, Study on the residue behaviour of BAS 216 F in apples after application of BAS 216 03 F under field conditions in Spain, Italy, Greece, 2001, DACO: 7.4.1,7.4.2
2493563	2003, Report amendment No. 1 to final report: Study on the residue behaviour of BAS 216 F in grapes after application of BAS 216 03 F under field conditions in Germany, Spain, France (N), Italy, Greece, 2001, DACO: 7.4.1,7.4.2
2493564	2001, BAS 216 03 F (Dithianon) 700g as/kg WG (SF 09321): Decline curve residue study on Dithianon in apples - South France, 2000, DACO: 7.4.1,7.4.2
2493570	1986, Report on residue trials with Dithianon in apples, DACO: 7.4.1,7.4.2
2493572	1986, Report form for residue analyses with crop protection products: Dithianon - Apples, DACO: 7.4.1,7.4.2

<b>PMRA Document Number</b>	<b>Reference</b>
2493574	1986, Report form for residue analyses with crop protection products: Dithianon - Apples, DACO: 7.4.1,7.4.2
2493576	1998, Field trials, crop residue summary - Dithianon residues in grapes in Germany, DACO: 7.4.1,7.4.2
2493577	1988, Residue Program and Test Evaluation on Wine Grapes, DACO: 7.4.1,7.4.2
2493578	1988, Residue Program and Test Evaluation on Wine Grapes, DACO: 7.4.1,7.4.2
2493579	1988, Residue Program and Test Evaluation: Dithianon on Wine Grapes, DACO: 7.4.1,7.4.2
2493580	1988, Residue Studies with Plant Protection Agents: Dithianon - Wine Grapes, DACO: 7.4.1,7.4.2
2493581	1997, Dimethomorph / Dithianon (CL 336379 / CL 37114) 150/350 g ai/kg WG (SF09392): Decline curve residue study on CL 336379 and CL37114 in vine (Germany, 1995), DACO: 7.4.1,7.4.2
2493582	1996, Dithianon (CL 37114) 700 g ai/kg WG (SF 09321): Decline curve residue study in apples - (Germany, 1995), DACO: 7.4.1,7.4.2
2493583	1999, Dithianon (CL 37114) 700 g ai/kg WG (SF09321): Decline curve residue study on Dithianon (CL 37114) in plums (France-North, 1998), DACO: 7.4.1,7.4.2
2493584	1996, Dithianon (CL 37114) - 700 g ai/kg WG (SF 09321): Decline curve residue study in vine (Germany, 1995), DACO: 7.4.1,7.4.2
2493586	1991, Report form for residue analyses with crop protection products: Aktuan SC - Grapes, DACO: 7.4.1,7.4.2
2493588	1990, Residues of Dithianon in grapes grown in Germany in 1990 after treatment with Aktuan SC - Field trial data, DACO: 7.4.1,7.4.2
2493590	1994, Report form for residue analyses with crop protection products: Dithianon (Aktuan 35 WP) - Grapes, DACO: 7.4.1,7.4.2
2493591	1992, Dithianon: The Determination of residues in apples from France, DACO: 7.4.1,7.4.2
2493592	2011, Residue study (decline) with BAS 216 03 F applied to sweet and sour cherries in Germany, Northern France, the Netherlands and the UK in 2009 and in Spain, Greece, Southern France and Italy in 2010, DACO: 7.4.1,7.4.2
2493593	2011, Residue study (decline) with BAS 584 00 F applied to apples in Germany, The UK, Belgium, The Netherlands, Northern France, Southern France, Greece, Italy and Spain in 2010, DACO: 7.4.1,7.4.2
2493594	2004, Study on the residue behaviour of BAS 216 F, BAS 500 F, BF 500-3 and BAS 510 F in apples after application of either BAS 584 GB F, BAS 216 03 F or BAS 516 01 F under field conditions in France, Belgium, Italy and the Netherlands, 2003, DACO: 7.4.1,7.4.2
2493595	2005, Study on the residue behaviour of Dithianon in wine grapes after treatment with BAS 216 03 F under field conditions in Spain and Italy, 2003, DACO: 7.4.1,7.4.2
2493596	2005, Study on the residue behaviour of BAS 550 F and BAS 216 F in vine after treatment with BAS 553 00 F under field conditions in Germany, Northern and Southern France, Greece, Italy and Spain, 2004, DACO: 7.4.1,7.4.2
2493597	2005, Study on the residue behaviour of Dithianon in pears after treatment with BAS 216 03 F under field conditions in Denmark, Germany, Northern France and the Netherlands, 2004, DACO: 7.4.1,7.4.2
2493598	1990, Translation of Protocol 1 - Collection of samples of apples treated with Dithianon for residue analysis in normal French agricultural conditions., DACO: 7.4.1,7.4.2
2493600	1990, Translation of Protocol 2: collection of samples of apples treated with Dithianon for residue analysis in normal French agricultural conditions., DACO: 7.4.1,7.4.2

<b>PMRA Document Number</b>	<b>Reference</b>
2493603	1992, Report form for residue analyses with crop protection products: Dithianon - Grapes, DACO: 7.4.1,7.4.2
2493605	1992, Report form for residue analyses with crop protection products: Dithianon (Aktuan WP) - Grapes, DACO: 7.4.1,7.4.2
2493606	1987, Residue Studies with Plant Protection Agent: Residues on Dithianon Treated Grapes, DACO: 7.4.1,7.4.2
2493607	1987, Residue Studies with Plant Protection Agents: Residues on Wine Grapes, DACO: 7.4.1,7.4.2
2493609	1995, Report form for residue analyses with crop protection products: Aktuan 35 WP - Grapes, DACO: 7.4.2
2493611	1994, Report form for residue analyses with crop protection products: Dithianon - Apples, DACO: 7.4.2
2493613	1994, Report form for residue analyses with crop protection products: Dithianon - Apples, DACO: 7.4.2
2493615	1997, Aerial Parts Treatment Delan 70 WG on shot hole disease in plum trees, DACO: 7.4.2
2493616	2010, Determination of residues of BAS 216 F (Dithianon) in cherries and their processed products after three applications of BAS 216 03 F in Germany, DACO: 7.4.5
2493617	2011, Determination of residues of BAS 216 F (Dithianon) in plums and their processed products after three applications of BAS 216 03 F in Germany, DACO: 7.4.5
2493618	2011, Determination of residues of BAS 216 F (Dithianon) in apples and their processed products after four applications of BAS 216 03 F in Germany, DACO: 7.4.5
2493619	2012, Determination of residues of BAS 216 F (Dithianon) in grapes and their processed products after four applications of BAS 216 03 F in Germany, DACO: 7.4.5
2565044	2001, Validation of method RLA 12616 to include Dithianon residues in grapes, juice, wine and beer, DACO: 7.2.1
2565045	1992, Dithianon: Stability in grape samples, DACO: 7.3
2565046	1994, Storage stability of Dithianon in hops and processed matrices, DACO: 7.3
2565047	1999, Dithianon (CL 37114) / Cymoxanil (CL 309806): Storage stability of residues of Dithianon and Cymoxanil in wine grapes at less than -18? C (Germany, 1997), DACO: 7.3
2565049	1991, Dithianon: The determination of residues in pears from Australia, DACO: 7.4.1
2565051	1992, Dithianon: The determination of residues in pears from Australia, DACO: 7.4.1
2594865	1992, Dithianon: The validation of method FAMS 009-01 for the determination of residues in must, red and white wine, DACO: 171 - 4a,171 - 4c,171 - 4m,171-4a-4b,171-4c-4d,7.2.3A,860.1300,860.1340,860.1360,IIA 4.2.6,IIIA 5.3.1,b,d
2633547	1991, Rueckstandsuntersuchungen mit Pflanzenschutzmitteln - Rueckstaende Hopfen, DACO: 7.4.1,7.4.2
2633552	1991, Rueckstandsuntersuchungen mit Pflanzenschutzmitteln - Rueckstaende Hopfen, DACO: 7.4.1,7.4.2
2633553	1991, Rueckstandsuntersuchungen mit Pflanzenschutzmitteln - Rueckstaende Hopfen, DACO: 7.4.1,7.4.2
2633554	1991, Rueckstandsuntersuchungen mit Pflanzenschutzmitteln - Rueckstaende Hopfen, DACO: 7.4.1,7.4.2
2635511	1988, Dithianon (Praeparat Aktuan) - Rueckstaende Hopfen, DACO: 7.4.1,7.4.2
2635512	1988, Dithianon (Aktuan) - Rueckstaende Hopfen, DACO: 7.4.1,7.4.2
2635513	1990, Rueckstandsuntersuchungen auf Dithianon an Hopfen, DACO: 7.4.1,7.4.2
2635514	1990, Rueckstandsuntersuchungen auf Dithianon an Hopfen, DACO: 7.4.1,7.4.2

<b>PMRA Document Number</b>	<b>Reference</b>
2635515	1990, Rueckstandsuntersuchungen auf Dithianon an Hopfen, DACO: 7.4.1,7.4.2
2635516	1990, Rueckstandsuntersuchungen auf Dithianon an Hopfen, DACO: 7.4.1,7.4.2

## **B. Additional Information Considered**

### **i) Published Information**

#### **1.0 Human and Animal Health**

<b>PMRA Document Number</b>	<b>Reference</b>
2742219	L Pozzetti, M Paolini, J Barillari, and G Cantelli-Forti, 1999, Induction and suppression of murine CYP-mediated biotransformation by dithianon: organ- and sex-related differences, DACO: 4.8
2742220	L Drobica, E Sturdik, K Horakova, and M Miko, 1978, Cytotoxic and Cancerostatic Effect of 1,4-Dithiaanthraquinone-2,3-Dicarbonitrile, DACO: 4.8
2742221	E Sturdik and L Drobica, 1980, Effect of 2,3-dinitrilo-1,4-dithia-9,10-antraquinone on Ehrlich Ascites Carcinoma and Yeast Cells, DACO: 4.8
2742222	B Thorens, Z-Q Cheng, D Brown, and HF Lodish, 1990, Liver glucose transporter: a basolateral protein in hepatocytes and intestine and kidney cells, DACO: 4.8
2742223	B Thorens, HF Lodish, and D Brown, 1990, Differential localization of two glucose transporter isoforms in rat kidney, DACO: 4.8
2742228	E Chin, J Zhou, and C Bondy, 1993, Anatomical and Developmental Patterns of Facilitative Glucose Transporter Gene Expression in the Rat Kidney, DACO: 4.8
2742229	CO Eleazu, KC Eleazu, S Chukwuma, and UN Essien, 2013, Review of the mechanism of cell death resulting from streptozotocin challenge in experimental animals, its practical use and potential risk to humans, DACO: 4.8

ISSN : 1911-8015

**8 Sa Majesté la Reine du chef du Canada, représentée par le ministre des Travaux publics et Services gouvernementaux Canada 2016**

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