



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

**N° de la demande :** 2015-0283  
**Demande :** Nouvelle matière active – Limites maximales de résidus (LMR) seulement  
**Produit :** Fluensulfone de qualité technique  
**N° d'homologation :** s.o.  
**Matières actives (m.a.) :** Fluensulfone  
**N° de document de l'ARLA :** 2502995

### Contexte

La fluensulfone est un nématicide dont on propose l'utilisation sur les groupes de culture des cucurbitacées et des légumes-fruits. L'homologation proposée de cette matière active pour usage domestique est en cours d'évaluation au Canada, mais cette homologation a déjà été octroyée aux États-Unis et ailleurs.

### But de la demande

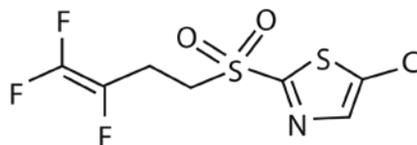
La présente demande vise l'établissement de limites maximales de résidus (LMR) pour les groupes de culture des cucurbitacées et des légumes-fruits qui ont été traités à la fluensulfone et qui sont importés au Canada.

### Évaluation des propriétés chimiques

#### 1.0 La matière active, ses propriétés et ses utilisations

#### 1.1 Description de la matière active

<b>Matière active</b>	Fluensulfone
<b>Fonction</b>	Nématicide
<b>Nom chimique</b>	
1. <b>Union internationale de chimie pure et appliquée (IUPAC)</b>	5-chloro-2-(3,4,4-trifluorobut-3-èn-1-ylsulfonyl)-1,3-thiazole
2. <b>Chemical Abstracts Service (CAS)</b>	5-chloro-2-[(3,4,4-trifluorobut-3-èn-1-yl)sulfonyl]thiazole
<b>Numéro CAS</b>	318290-98-1
<b>Formule moléculaire</b>	C <sub>7</sub> H <sub>5</sub> ClF <sub>3</sub> NO <sub>2</sub> S <sub>2</sub>
<b>Poids moléculaire</b>	291,7

**Formule développée****Pureté de la matière active**

96,1 %

**1.2 Propriétés physiques et chimiques de la matière active et de la préparation commerciale****Produit technique — fluensulfone de qualité technique (*Fluensulfone Technical*)**

Propriété	Résultat		
Couleur et état physique	Solide résineux jaune		
Odeur	Odeur caractéristique		
Plage de fusion	34,8 °C		
Point ou plage d'ébullition	Se décompose avant l'ébullition		
Masse volumique	1,88 g/cm <sup>3</sup>		
Pression de vapeur à 25 °C	3,0 × 10 <sup>-2</sup> Pa (valeur estimée)		
Spectre d'absorption ultraviolet (UV)-visible	Solution	Longueur d'onde (nm)	Coefficient d'extinction molaire (L/mol × cm)
	Neutre	224	3 256
		271	9 467
	Acide	223	2 470
		271	8 770
	Basique	256	5 118
Solubilité dans l'eau à 20 °C	5,45 mg/L		
Solubilité dans des solvants organiques à 20 °C	Solvant	Solubilité (g/L)	
	Méthanol	359	
	Xylène	356	
	Acétate d'éthyle	351	
	Acétone	350	
	Dichlorométhane	306	
	<i>n</i> -octane	90	
<i>n</i> -heptane	19		
Coefficient de partage <i>n</i> -octanol/eau ( $K_{oe}$ )	1,96		
Constante de dissociation ( $pK_a$ )	La matière active ne se dissocie pas dans la plage des pH trouvée dans l'environnement		
Stabilité (température, métaux)	Stable dans l'air jusqu'à 150 °C		

## **2.0 Méthodes d'analyse**

### **2.1 Méthodes d'analyse de la matière active**

Les méthodes présentées pour l'analyse de la matière active et des impuretés dans le produit technique ont été validées et jugées acceptables aux fins de détermination des doses.

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

Des méthodes de chromatographie liquide à haute performance avec spectromètre de masse en tandem (CLHP-SM/SM; méthodes 1977W (équivalente à la méthode 2061W) et 11M03036-01-VMPL dans les matrices végétales) ont été élaborées et proposées aux fins de collecte de données et d'application de la loi. Ces méthodes satisfont aux exigences en matière de sélectivité, d'exactitude et de précision à la limite de quantification de chacune des méthodes. Les taux de récupération obtenus dans les matrices végétales sont acceptables (70 % à 120 %). La méthode d'analyse réglementaire a été validée avec succès dans les matrices végétales par un laboratoire indépendant. Les solvants d'extraction utilisés dans la méthode étaient similaires à ceux qui ont été utilisés dans les études sur le métabolisme. Par conséquent, la démonstration supplémentaire de l'efficacité d'extraction avec des cultures radiomarquées n'était pas nécessaire pour la méthode d'analyse réglementaire.

## **3.0 Effets sur la santé humaine et animale**

### **3.1 Sommaire toxicologique**

L'ARLA a examiné en détail la base de données toxicologiques sur la fluensulfone. Cette base de données est complète et comprend toutes les études toxicologiques actuellement exigées aux fins de l'évaluation des risques. Des études mécanistes ont également été présentées afin d'étayer un mode d'action proposé pour les tumeurs du poumon chez la souris et pour étudier un mode d'action possible menant à la diminution de l'activité de l'alanine aminotransférase (ALAT) dans le sérum et les homogénats de foie chez le chien. Des études de toxicité aiguë et répétées par voie orale ainsi que des études de génotoxicité ont également été réalisées avec certains métabolites de la fluensulfone. Les études ont été effectuées conformément aux protocoles d'essai et aux bonnes pratiques de laboratoire actuellement reconnus à l'échelle internationale. La qualité scientifique des données est élevée, et la base de données est jugée adéquate pour caractériser la majorité des effets toxiques découlant de l'exposition à la fluensulfone.

La fluensulfone, radiomarquée soit sur le noyau thiazole soit sur le groupement butène, était rapidement et abondamment absorbée après l'administration par voie orale d'une dose unique faible ou élevée à des rats. Environ 60 % à 80 % de la dose administrée a été absorbée, les concentrations maximales de radioactivité dans le plasma étant détectées entre 1 et 8 heures après l'administration de la dose. La fluensulfone était surtout éliminée par l'urine. On n'a constaté aucune différence importante entre les sexes, entre les schémas posologiques à dose unique faible ou élevée, ou entre les schémas posologiques à dose unique et répétée pour ce qui est des profils d'absorption ou d'élimination. Cependant, le taux d'élimination était beaucoup plus faible après l'administration de la dose élevée de fluensulfone radiomarquée sur le noyau thiazole, par rapport

à la dose faible de fluensulfone radiomarquée sur le noyau thiazole et également par rapport aux deux doses de fluensulfone radiomarquées à la position butène. La fluensulfone était lentement éliminée du sang total. Les résultats des études de toxicocinétique laissent entendre que la fluensulfone réagit avec le groupement thiol libre de la protéine globine de l'hémoglobine, pour former une liaison covalente avec le groupe thiazole, produisant de l'hémoglobine dérivée et de l'acide butène-sulfinique. L'élimination lente des radiomarqueurs du sang semble dépendre de l'élimination métabolique des globules rouges.

La répartition de la radioactivité dans les tissus était similaire chez les rats ayant reçu une dose unique de thiazole radiomarqué par voie orale, par rapport à des rats qui avaient reçu une dose unique de substance avec thiazole radiomarqué après avoir reçu pendant 14 jours une dose de substance non radiomarquée. Les concentrations de résidus radioactifs dans les tissus étaient très faibles, mais distribuées de façon générale chez le rat, les plus fortes concentrations ayant été détectées dans le tractus gastro-intestinal, le foie, les reins, le pancréas, les poumons et la glande thyroïde. La radioactivité était éliminée lentement de certains tissus (p. ex., poils, peau, cœur, poumons), ce qui peut indiquer que la fluensulfone est métabolisée en fragments à 1- et 2-carbones, avec réincorporation dans des produits naturels, par exemple les protéines et les acides gras, avec de longs taux de renouvellement.

Le métabolisme de la fluensulfone chez le rat était important, car le composé parent n'a pas été détecté dans l'urine ou les matières fécales après l'administration d'une dose unique, et seules de faibles concentrations du composé parent ont été détectées dans les matières fécales après l'administration répétée par voie orale d'une dose faible de fluensulfone radiomarquée sur le noyau thiazole. Les métabolites identifiés dans l'urine et les matières fécales étaient différents, d'après la position du radiomarqueur. Après l'administration d'une dose unique de fluensulfone radiomarquée sur le noyau thiazole, les métabolites trouvés dans l'urine étaient le mercapturate de thiazole, le thiazole-glucuronide et l'acide thiazole-sulfonique (aussi connu sous le nom M-3625), qui était le seul métabolite relevé dans les matières fécales. Les métabolites décelés dans l'urine après l'administration de fluensulfone radiomarquée à la position butène comprenaient l'acide butène-sulfinique et l'acide butène-sulfonique (aussi appelé M-3627); aucun métabolite n'a été décelé dans les matières fécales.

Après l'administration par voie orale à des rats, la voie de métabolisation proposée pour la fluensulfone comporte une réaction avec le glutathion et la libération d'acide butène-sulfinique, lequel est converti en acide butène-sulfonique. L'adduit glutathion du noyau thiazole est scindé en conjugué de cystéine et, en définitive, est acétylé en mercapturate. L'adduit glutathion est également scindé en thiol de thiazole, lequel est oxydé en acide thiazole-sulfonique ou conjugué avec l'acide glucuronique pour produire deux glucuronides de thiazole qui sont probablement des  $\alpha$ - et  $\beta$ -isomères de forme anomérique C-1 du groupement acide glucuronique.

Dans des essais de toxicité aiguë, on a démontré que la fluensulfone présente une toxicité faible à modérée par la voie orale chez le rat. Dans des études par le régime alimentaire à doses répétées, des effets hépatiques adaptatifs ont été constatés chez le rat, la souris et le chien, y compris l'hypertrophie hépatocellulaire accompagnée d'une augmentation du poids du foie, ainsi que l'induction des enzymes du cytochrome P450 de phase II. Une hépatotoxicité franche était manifeste seulement chez la souris à la dose d'essai maximale dans des études de toxicité

subchronique par le régime alimentaire, et se manifestait par une altération cytoplasmique, une nécrose, la dégénérescence, une augmentation du nombre de figures mitotiques et l'hyperplasie des voies biliaires. On a observé des altérations de la chimie clinique permettant de croire à des perturbations du métabolisme des glucides, des lipides et des protéines, et elles consistaient en une augmentation du cholestérol, une augmentation ou une diminution des triglycérides, une augmentation des phospholipides, une augmentation ou une diminution de la bilirubine, une diminution des protéines, une diminution de l'albumine et du rapport albumine/globuline, et une diminution du glucose.

Les paramètres hématologiques étaient altérés chez les rats, les chiens et les souris à qui on avait administré de la fluensulfone par le régime alimentaire. Bien qu'ils n'étaient pas toujours uniformes en ce qui a trait à l'espèce ou à la durée de l'administration, les effets sur les paramètres hématologiques dans les études de toxicité subchronique par le régime alimentaire comprenaient généralement une augmentation du nombre de globules blancs et rouges, des hématocrites, du volume moyen des cellules, et du nombre de réticulocytes; une diminution de la concentration corpusculaire moyenne en hémoglobine, et soit une augmentation soit une diminution de l'hémoglobine. Après avoir reçu des doses chroniques, les souris présentaient une diminution du nombre de globules rouges et blancs, tandis que les rats présentaient une diminution du nombre de globules blancs et de la teneur corpusculaire moyenne en hémoglobine, et une augmentation du nombre de globules rouges. Ces modifications peuvent être associées à la liaison du groupe thiazole de la fluensulfone avec le groupement de thiol libre de la protéine globine au sein de l'hémoglobine.

Les signes de toxicité rénale étaient limités aux rats à qui on avait administré des doses élevées de fluensulfone par le régime alimentaire. Les effets sur les reins étaient plus manifestes chez le rat mâle que chez la rate, et étaient essentiellement dus à l'accumulation d' $\alpha$ -2 $\mu$ -globuline, une protéine propre au rat mâle. Les effets rénaux chez les mâles comprenaient la basophilie tubulaire, la dégénérescence, l'inclusion d'hyaline, la nécrose, la tubulosclérose et l'infiltration de cellules mononucléaires. On a constaté chez le rat mâle une augmentation associée au traitement du nombre de cas de matière Schmorl-positive dans les tubules rénaux. En outre, la coloration immunohistochimique de l' $\alpha$ -2 $\mu$ -globuline a démontré une réaction qui était plus intense et plus largement répartie dans tout le cortex rénal chez les mâles faisant partie du groupe à dose élevée, par rapport aux mâles du groupe témoin. Ces résultats tendent à corroborer l'assertion selon laquelle les effets rénaux étaient associés à l'accumulation de l' $\alpha$ -2 $\mu$ -globuline, une protéine propre au rat mâle, et ne seraient donc pas pertinents pour les humains. Cependant, certains effets ont été observés chez la rate, notamment la gravité accrue de matière Schmorl-positive dans les tubules rénaux et des dépôts pigmentaires dans les reins dans l'étude de toxicité de 90 jours par le régime alimentaire, ainsi que la néphropathie chronique, la basophilie tubulaire et des foyers de cellules mononucléaires dans une étude de toxicité de deux ans par le régime alimentaire.

Dans des études à doses répétées par le régime alimentaire chez le rat et le chien, on a constaté la diminution de l'activité de l'ALAT, tant dans le plasma que dans les tissus du foie. Des études du mode d'action spécifiques réalisées sur le chien semblent indiquer que cette diminution n'était pas causée par la liaison directe de la fluensulfone ou d'un de ses métabolites, ni par une interaction importante avec le cofacteur pyridoxal 5'-phosphate. Dans l'ensemble, ce résultat n'était pas considéré comme un signe de nocivité, en raison de la réaction non uniforme et/ou faible à la dose constatée dans de nombreuses études, ainsi que des signes de réversibilité de l'effet après la cessation de l'administration de doses de fluensulfone.

Certaines études ont démontré des effets sur la glande thyroïde, avec réduction des concentrations de la thyroxine dans le sérum observées à la dose d'essai maximale dans une étude de toxicité de 28 jours par le régime alimentaire chez le rat, et une augmentation de la thyrostimuline dans le sang de chiens auxquels on avait administré une dose élevée de fluensulfone dans le régime alimentaire pendant 28 ou 90 jours. Le seul effet pathologique sur la glande thyroïde relevé dans la base de données était sous forme d'hypertrophie des cellules folliculaires chez quelques rats mâles adultes des deux générations à la dose élevée, dans une étude sur la toxicité pour la reproduction sur deux générations par le régime alimentaire.

L'administration de fluensulfone par le régime alimentaire a provoqué des effets sur le poumon seulement après l'administration d'une dose à long terme. On a constaté une inflammation interstitielle chronique des poumons chez les rates ayant reçu la substance pendant deux ans. La bronchiolisation (un type d'hyperplasie) a été observée chez la souris mâle et la souris femelle dans le cadre d'une étude d'oncogénicité de 18 mois. Du point de vue morphologique, la bronchiolisation s'est manifestée sous forme d'un changement de l'épithélium aplati à un épithélium cuboïdal, ou d'une hypertrophie de l'épithélium (cellules de Clara) qui revêt les bronchioles terminales. À la dose plus élevée, cette modification a touché également les parois alvéolaires adjacentes. Le diagnostic a été confirmé par analyse, au moyen de la microscopie électronique à transmission, de tranches provenant d'une souris témoin par sexe, et d'une souris/sexe dans le groupe ayant reçu la dose élevée, analyse qui a révélé l'hypertrophie de l'épithélium des bronchioles terminales qui touche surtout les cellules de Clara non ciliées, ainsi que les cellules ciliées avoisinantes. Ces cellules sont disposées en quelques couches qui donnent lieu à un épithélium pseudo stratifié s'étendant à l'occasion jusqu'aux bronchioles respiratoires et aux conduits alvéolaires.

Dans une étude d'immunotoxicité de 28 jours par le régime alimentaire réalisée sur la souris, on n'a trouvé aucun signe de dérèglement du système immunitaire.

Dans une étude de neurotoxicité aiguë chez le rat, on a observé une diminution de l'activité locomotrice chez les femelles, ainsi qu'une diminution de l'activité spontanée, une diminution du redressement sur les pattes arrière et une réaction entravée du réflexe de redressement chez les deux sexes le jour de l'administration de la dose la plus faible. Aucun signe de neurotoxicité n'a été constaté dans aucune autre étude, y compris une étude de neurotoxicité par le régime alimentaire de 90 jours chez le rat. Outre une réduction du poids corporel et de la consommation alimentaire, les mâles ayant reçu une dose élevée dans l'étude de neurotoxicité par le régime alimentaire de 90 jours ont démontré des signes d'activité motrice moindre, une force de préhension réduite et une légère diminution du poids du cerveau. Les signes d'activité motrice

moindre, de force de préhension réduite et de légère diminution du poids du cerveau observés dans l'étude de neurotoxicité de 90 jours ont été attribués à une toxicité systémique, et ne sont pas considérés comme des symptômes de neurotoxicité. On n'a constaté aucun effet associé au traitement sur la neuropathologie dans l'une ou l'autre étude.

Chez des mères ayant reçu du fluensulfone par gavage, on a constaté que l'exposition *in utero* avait occasionné des effets sur le développement, y compris une réduction du poids des fœtus chez le rat et le lapin, et une accélération apparente de l'ossification du fœtus chez le rat, d'après un nombre moindre de cas d'ossification incomplète de divers os, y compris les os pariétal, interpariétal et squamosal. En outre, on a observé un nombre accru de cas d'ossification incomplète du cinquième doigt à la phalange moyenne aux deux pattes antérieures, chez les fœtus du lapin. Chez le rat, une diminution du nombre de fœtus viables a été attribuée à la mort de quatre fœtus dans une portée, et cet effet a été jugé secondaire par rapport aux effets sur le poids corporel des mères. La toxicité pour le développement chez les deux espèces s'est manifestée seulement à la dose d'essai maximale, et lorsqu'il y avait diminution du poids corporel des mères. Aucun cas de tératogénicité n'a été constaté chez le rat ou le lapin.

Dans une étude de toxicité pour la reproduction sur deux générations, par le régime alimentaire, chez le rat, on n'a constaté aucun effet associé au traitement et touchant la performance de reproduction. Les effets observés chez les animaux parents correspondaient à ceux qui avaient été signalés dans d'autres études par le régime alimentaire à doses répétées chez le rat, et comprenaient la réduction du poids corporel, ainsi que l'hépatotoxicité et des effets rénaux. On a constaté des effets pathologiques sur la glande thyroïde, qui n'ont pas été constatés dans d'autres études, chez des rats mâles parents des deux générations, et qui se manifestaient sous forme d'hypertrophie des cellules folliculaires. À la même dose, les descendants des deux générations présentaient un poids corporel moindre pendant la période postnatale, ainsi qu'une réduction du poids de la rate et du thymus. On a également observé à cette dose une augmentation de la perte de rats entre les jours postnataux (JPN) 1 et 4. Cette étude a démontré qu'il y avait un critère d'effet grave (viabilité réduite) en présence d'effets sur les mères.

Dans plusieurs études, des concentrations accrues de fluorure dans les os et les dents ont été observées jusqu'à la plus faible dose d'essai. L'effet était apparent chez le rat après une exposition chronique et à court terme par le régime alimentaire, et chez le chien après une exposition d'un an par le régime alimentaire. La teneur accrue en fluorure dans les os et les dents a été observée chez le rat quatre semaines après la fin du traitement dans l'étude de toxicité de 90 jours par le régime alimentaire. Ce résultat a également été observé chez les parents et les descendants de 21 jours dans une étude de toxicité pour la reproduction sur deux générations chez le rat, les descendants démontrant un effet moins marqué que les parents. Dans l'étude de toxicité de 90 jours par le régime alimentaire réalisée sur le rat, on a constaté la coloration anormale des dents, les dents paraissant plus pâles par rapport à l'apparence brun-jaunâtre normale des dents du rat. La coloration anormale des dents n'a été observée dans aucune autre étude, y compris dans l'étude de toxicité chronique par le régime alimentaire, ni dans l'étude de toxicité pour la reproduction par le régime alimentaire sur deux générations chez le rat, dans lesquelles la teneur en fluorure des os et des dents était élevée chez les animaux traités. De plus, aucune étude n'a décelé d'effet histopathologique dans les dents ou les os. La teneur accrue en fluorure dans les os et les dents observée après l'exposition à la fluensulfone n'indique pas

nécessairement qu'il y a eu exposition au fluorure libre, parce que la méthode d'analyse utilisée pour mesurer les concentrations de fluorure dans ces études inclut le fluor dans la fluensulfone et ses métabolites. Les études du métabolisme dans les plantes et les animaux n'ont pas indiqué que le métabolisme de la fluensulfone donnait lieu au dégagement de fluorure libre comme métabolite. Cependant, ces études ne sont pas définitives, car toutes les substances radiomarquées dans ces études n'ont pas été identifiées. Quoiqu'il en soit, en l'absence de signes structuraux de fluorose dentaire ou squelettique, les observations de teneur accrue en fluorure dans les os et les dents et la coloration anormale des dents ne sont pas considérées comme des effets nocifs.

Plusieurs essais ont donné des résultats négatifs pour ce qui est de la génotoxicité de la fluensulfone, notamment deux essais de mutation inverse sur bactéries, un essai de mutation directe sur des cellules de mammifères, un essai d'aberration chromosomique et un essai de micronoyaux *in vivo*. Dans un essai de mutation inverse, la fluensulfone a provoqué une faible réponse positive chez une souche de *Salmonella typhimurium* (TA100) avec l'absence d'activation métabolique. Dans l'ensemble, on a conclu que la fluensulfone n'est pas génotoxique.

Dans une étude d'oncogénicité de 18 mois par le régime alimentaire chez la souris, on a déterminé que le nombre accru de cas de tumeurs alvéolaires/bronchiolaires aux deux doses les plus élevées chez les femelles était lié au traitement. Un mode d'action pour la formation de ces tumeurs a été proposé. Les événements clés dans ce mode d'action proposé comprenaient : 1) le métabolisme important de la fluensulfone par le poumon de la souris, essentiellement par l'isoforme Cyp2f2 du cytochrome P450, propre à la souris, qui produit des métabolites que l'on pense être réactifs, 2) la prolifération accrue de cellules de Clara, provoquant une hyperplasie alvéolaire/bronchiolaire (bronchiolisation) et 3) la progression de l'hyperplasie alvéolaire/bronchiolaire en adénomes et carcinomes. L'occurrence de l'activation métabolique propre à la souris, nommément chez les cellules de Clara par l'isoforme Cyp2f2 propre à la souris, a été établie comme l'événement clé requis pour la réponse tumorigène. Chez les humains, c'est un autre orthologue de cette enzyme, CYP2F1, qui est exprimé. La capacité métabolique abondante rend les cellules de Clara susceptibles aux lésions par un large éventail de produits chimiques, souvent en raison de la fixation par liaison covalente des métabolites réactifs. Deux études spéciales réalisées afin d'élucider ce mode d'action proposé ont été fournies.

Dans une étude *in vivo* utilisant comme marqueur la bromodéoxyuridine (BrdU), une augmentation de l'indice de BrdU (indicateur de prolifération cellulaire) était manifeste dans l'épithélium bronchiolaire de la souris femelle, après administration d'une dose de fluensulfone dans le régime alimentaire pendant trois jours. Aucune augmentation de la prolifération cellulaire n'a été observée après sept jours d'administration. Une seule dose de fluensulfone a été utilisée dans cette étude, qui était comparable à la dose d'essai maximale utilisée dans l'étude d'oncogénicité de 18 mois sur la souris.

Dans une étude *in vitro*, la cinétique de conversion métabolique de la fluensulfone a été comparée dans les microsomes pulmonaires de la souris et de l'humain. L'étude a été réalisée afin de déterminer la contribution de l'enzyme Cyp2f2 propre à la souris, et des isoformes CYP2E1 et Cyp2e1, qui sont exprimées chez l'humain et la souris, respectivement, pour le métabolisme de la fluensulfone, par co-incubation avec et sans inhibiteurs sélectifs. Deux concentrations de

fluensulfone ont été testées. Cependant, la concentration maximale a été jugée trop élevée (seul un faible pourcentage a été métabolisé), et les résultats obtenus ont été considérés uniquement à titre de confirmation. Aucune activité métabolique visant la fluensulfone n'était détectable après l'incubation avec les microsomes pulmonaires humains. Par contre, la fluensulfone était abondamment métabolisée par les microsomes pulmonaires des souris mâles et femelles. Les chercheurs ont conclu que l'isoenzyme Cyp2f2 propre à la souris semble jouer un rôle majeur dans le processus de dégradation.

Les données disponibles démontrent, pense-t-on, des signes que l'hyperplasie/bronchiolisation pulmonaire et les tumeurs constatées dans l'étude d'oncogénicité de 18 mois sur la souris étaient attribuables aux cellules de Clara, qu'il y avait accroissement de la prolifération de cellules bronchiolaires après trois jours de traitement (qui revenaient aux niveaux témoins après sept jours), et que l'activation métabolique touchait les microsomes de souris, mais non les microsomes humains. De plus, on a soutenu que l'activation métabolique par la fluensulfone est peu probable chez les humains, et par conséquent que la prolifération accrue de cellules de Clara, l'hyperplasie alvéolaire/bronchiolaire et les adénomes sont peu probables chez les humains.

Le mode d'action proposé a été jugé plausible chez la souris. Cependant, des limitations s'imposent au sujet de la concordance des doses, de la spécificité et de la réversibilité des événements clés. En particulier, il n'y avait pas d'évaluation dose-réponse pour la prolifération des cellules. Par conséquent, on n'a pu déterminer de seuil pour cet événement clé précoce. L'utilisation d'une approche par extrapolation linéaire de la dose faible (excès de risque unitaire) pour l'évaluation du risque de cancer a donc été jugée appropriée.

On a démontré que les métabolites acide thiazole-sulfonique et acide butène-sulfonique décelés chez le rat, qui sont également des métabolites environnementaux, présentent une faible toxicité aiguë par la voie orale. On a également démontré qu'un troisième métabolite environnemental qui n'a pas été détecté chez le rat, en l'occurrence le méthylsulfone, présente une toxicité aiguë modérée par la voie orale chez le rat. Hormis une exception, les essais de génotoxicité réalisés avec ces trois métabolites ont donné des résultats négatifs pour ce qui est de la mutation génique inverse sur bactéries (acide thiazole-sulfonique et acide butène-sulfonique), l'aberration chromosomique (acide thiazole-sulfonique et l'acide butène-sulfonique) et la mutation directe sur des cellules de mammifères (méthylsulfone) dans des essais *in vitro*, ainsi que des essais de synthèse non programmée d'ADN (méthylsulfone) et d'induction sur micronoyaux (pour les trois métabolites) *in vivo*. Seul le méthylsulfone a induit une faible réponse positive chez une souche de *Salmonella typhimurium* (TA100) en l'absence d'activation métabolique dans un essai de mutation inverse sur bactéries. Dans l'ensemble, on a conclu que ces trois métabolites n'étaient pas génotoxiques.

L'administration de doses répétées par le régime alimentaire chez le rat avec l'acide thiazole-sulfonique métabolisé (M-3625) pendant jusqu'à 90 jours et l'acide butène-sulfonique (M-3627) pendant 28 jours n'a provoqué aucun effet toxicologique nocif jusqu'aux doses limites.

Les résultats des études toxicologiques réalisées sur les animaux en laboratoire avec la fluensulfone et ses métabolites sont résumés aux tableaux 1 et 2 de l'annexe I. Les critères d'effet toxicologiques utilisables dans l'évaluation des risques pour la santé humaine sont résumés au tableau 3 de l'annexe I.

## **Rapports d'incident**

Depuis le 26 avril 2007, les titulaires sont tenus par la loi de déclarer à l'ARLA, dans les délais prévus, tout incident lié à des produits antiparasitaires, notamment les effets nocifs pour la santé et l'environnement. La fluensulfone n'est pas encore homologuée pour utilisation au Canada; par conséquent, aucun rapport d'incident n'a été présenté à l'ARLA au sujet de la fluensulfone. Lorsque les produits contenant de la fluensulfone seront homologués, l'ARLA fera le suivi des rapports d'incident.

### **3.1.1 Caractérisation des risques selon la *Loi sur les produits antiparasitaires***

Aux fins de l'évaluation des risques associés à la présence possible de résidus dans les aliments ou aux produits utilisés à l'intérieur ou à proximité des habitations ou des écoles, la *Loi sur les produits antiparasitaires* prescrit l'application d'un facteur additionnel de 10 aux effets de seuil afin de tenir compte du caractère exhaustif des données relatives à l'exposition et à la toxicité chez les nourrissons et les enfants, ainsi qu'à la toxicité possible en période prénatale et postnatale. Un facteur différent peut convenir s'il s'appuie sur des données scientifiques fiables.

Pour ce qui est des données toxicologiques pour les nourrissons et les enfants, la base de données contenait l'ensemble standard d'études requises de la toxicité pour le développement chez le rat et le lapin, ainsi qu'une étude de toxicité pour la reproduction sur deux générations chez le rat.

Pour ce qui est de la toxicité prénatale ou postnatale potentielle, rien n'indiquait une susceptibilité accrue des fœtus par rapport aux parents dans les études de toxicité pour le développement en phase prénatale. Des effets mineurs sur le développement (poids moindre des fœtus, ossification accélérée ou retardée) ont été observés dans les études de toxicité pour le développement chez le rat et le lapin. Cependant, ces effets s'étaient produits en présence d'une toxicité maternelle. Comme il a été mentionné précédemment, la mort de quatre fœtus d'une même portée, dans l'étude de toxicité pour le développement chez le rat, a été considérée comme un effet secondaire du poids corporel réduit de la mère. Dans l'étude de toxicité pour la reproduction sur deux générations chez le rat, la viabilité réduite des ratons a été observée en présence d'une toxicité maternelle, comme l'a indiqué le poids corporel moindre des mères, une augmentation du poids du foie et des reins et une hypertrophie hépatocellulaire.

Bien que la viabilité moindre des ratons dans l'étude de toxicité pour la reproduction sur deux générations ait été considérée comme un critère d'effet grave, les préoccupations à l'égard de ces résultats ont été atténuées parce que la toxicité maternelle était manifeste à la même dose. Par conséquent, le facteur prévu par la *Loi sur les produits antiparasitaires* a été ramené à 3 pour les scénarios où l'on utilisait ce critère d'effet comme point de départ aux fins de l'évaluation des risques. Pour tous les autres scénarios, le facteur prévu par la *Loi sur les produits antiparasitaires* a été ramené à 1.

### 3.2 Dose aiguë de référence

Aux fins de l'évaluation du risque par le régime alimentaire (dose aiguë de référence [DARf]), on a choisi l'étude de toxicité pour la reproduction sur deux générations chez le rat, avec une DSENO chez les descendants de 18 mg/kg p.c./j. À la DMENO de 149 mg/kg p.c./j, on a observé une réduction de la viabilité des ratons (JPN 1 à 4) en parallèle avec une réduction du poids corporel, une augmentation du poids du foie et des reins et l'hypertrophie hépatocellulaire chez les parents. La possibilité que les pertes postnatales aient pu être le résultat d'une exposition unique n'a pas été écartée; ce critère d'effet est donc considéré comme pertinent dans une évaluation du risque de toxicité aiguë. Les facteurs d'incertitude usuels de 10 pour l'extrapolation interspécifique et de 10 pour la variabilité intraspécifique ont été appliqués. Comme il est mentionné à la section « Caractérisation des risques selon la *Loi sur les produits antiparasitaires* », le facteur prescrit par cette même loi a été réduit à 3. Le facteur d'évaluation global (FEG) d'évaluation est donc égal à 300.

La DARf est calculée à l'aide de l'équation suivante :

$$\text{DARf} = \frac{\text{DSENO}}{\text{FG}} = \frac{18 \text{ mg/kg p.c.}}{300} = 0,06 \text{ mg/kg p.c. de fluensulfone}$$

### 3.3 Dose journalière admissible

Aux fins de l'évaluation des risques attribuables à l'exposition répétée par le régime alimentaire à la fluensulfone [dose journalière admissible (DJA)], on a choisi comme études cocritiques les résultats provenant de l'étude de toxicité d'un an par le régime alimentaire chez le chien et les résultats de l'étude de toxicité/oncogénicité chronique combinée sur deux ans chez le rat. Les doses entraînant un effet et établies dans ces études étaient similaires, et ont permis d'établir les doses minimales entraînant un effet dans la base de données. Dans l'étude d'un an sur le chien, la DSENO de 1,5 mg/kg p.c./j a été établie d'après la réduction du poids corporel des femelles à la DMENO de 3,3 mg/kg p.c./j. Dans l'étude de toxicité/oncogénicité chronique combinée de deux ans sur le rat, la DSENO de 1,4/1,7 mg/kg p.c./j a été établie pour les mâles/femelles, d'après les effets à la DMENO de 9,6/11 mg/kg p.c./j qui comprenaient une réduction du poids corporel (mâles) et une inflammation interstitielle chronique des poumons (femelles).

Les facteurs d'incertitude usuels de 10 pour l'extrapolation interspécifique et de 10 pour la variabilité intraspécifique ont été appliqués. Comme il est mentionné à la section « Caractérisation des risques selon la *Loi sur les produits antiparasitaires* », le facteur prescrit par cette même loi a été réduit à 1. Le facteur d'évaluation global (FEG) d'évaluation est donc égal à 100.

La DJA est calculée à l'aide de l'équation suivante :

$$\text{DJA} = \frac{\text{DSENO}}{\text{FG}} = \frac{1,5 \text{ mg/kg p.c./j}}{100} = 0,02 \text{ mg/kg p.c./j de fluensulfone}$$

On obtient ainsi une marge de 900 pour la DSENO associée aux pertes postnatales accrues observée dans l'étude de toxicité pour la reproduction sur deux générations chez le rat.

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

Des tumeurs du poumon ont été observées chez les souris femelles à qui on avait administré de la fluensulfone dans le régime alimentaire pendant 18 mois. Bien que le mode d'action proposé soit jugé plausible chez la souris, il ne peut être entièrement corroboré sur la base des données mécanistes fournies, et par conséquent on ne peut écarter la pertinence de ces tumeurs pour les humains. Des limitations s'imposent au sujet de la concordance des doses, de la spécificité et de la réversibilité des événements clés. En particulier, il n'y avait pas d'évaluation dose-réponse pour la prolifération des cellules. Par conséquent, on n'a pu déterminer de seuil pour cet événement clé précoce. L'utilisation d'une approche par extrapolation linéaire de la dose faible pour l'évaluation du risque de cancer a donc été jugée appropriée. L'excès de risque unitaire (ERU) pour l'occurrence combinée de carcinomes et d'adénomes alvéolaires/bronchiolaires chez la souris femelle est de  $8,14 \times 10^{-2} \text{ (mg/kg p.c./j)}^{-1}$ .

### **3.4 Évaluation des risques liés à l'exposition en milieu professionnel et résidentiel**

Comme cette demande vise l'établissement de LMR pour un produit importé, aucune évaluation des risques liés à l'exposition en milieu professionnel et résidentiel n'est requise.

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

#### **3.5.1 Résidus dans les denrées végétales**

Les résidus définis dans les denrées végétales aux fins d'application de la loi sont la fluensulfone et son métabolite M-3627, exprimé en équivalent parent. Le résidu défini pour l'évaluation des risques dans les denrées végétales est la fluensulfone. La méthode d'analyse aux fins d'obtention des données et/ou d'application de la loi est valide pour la quantification des résidus de la fluensulfone et du métabolite M-3627 dans les matrices de culture. Les résidus de fluensulfone et de M-3627 sont stables dans la tomate jusqu'à 469 jours, et dans le poivron, le concombre et le cantaloup (melon) jusqu'à 488 jours, lorsque ces produits sont entreposés au congélateur à une température entre -12 °C et -20 °C. La tomate, sous forme de produit alimentaire brut, était transformée en purée, pâte, jus, marc humide et/ou marc sec, selon des pratiques industrielles simulées. Les résidus de fluensulfone étaient tous inférieurs à la limite de quantification pour la tomate sous forme de produit alimentaire brut et les fractions transformées (purée, pâte, jus, marc humide et marc sec), tandis que les résidus quantifiables de M-3627 étaient mesurés dans les mêmes matrices de tomate. Les facteurs de transformation pour le M-3627 dans les fractions de tomate transformées allaient de 0,66 à 6,57. Les essais sur le terrain en culture réalisés au Canada et aux États-Unis, avec la préparation commerciale contenant de la fluensulfone à 1,3 à 1,5 fois les doses maximales homologuées aux États-Unis (bonnes pratiques agricoles homologuées aux États-Unis = 2,80 kg m.a./ha/saison) dans ou sur les tomates, les piments et poivrons, le concombre, la courge d'été et le cantaloup (melon) sont suffisants pour corroborer les LMR proposées pour les produits importés.

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

Les évaluations de toxicité aiguë et chronique par le régime alimentaire (risque cancérigène et non cancérigène) ont été réalisées à l'aide du logiciel « Dietary Exposure Evaluation Model – Food Commodity Intake Database™ (DEEM-FCID™, Version 4.02, 05-10-c) », qui incorpore des données à jour sur la consommation alimentaire provenant de l'enquête alimentaire « National Health and Nutritional Examination Survey, What We Eat in America (NHANES/WWEIA) » pour les années 2003 à 2008, disponibles auprès du National Center for Health Statistics (NCHS) du CDC.

#### **3.5.2.1 Résultats et caractérisation de l'exposition chronique par l'alimentation**

Les critères suivants ont été appliqués à l'analyse de la toxicité chronique intermédiaire non cancérigène pour la fluensulfone : 100 % des cultures traitées et importées au Canada, les facteurs de transformation par défaut et expérimentaux (lorsqu'ils étaient disponibles), et les résidus de fluensulfone dans/sur les tomates, les piments et poivrons, les cantaloups/melons, la courge d'été et les concombres, basés sur les valeurs médianes des résidus en essais contrôlés. L'exposition chronique intermédiaire par le régime alimentaire, attribuable à toutes les utilisations (seules) autorisées d'aliments traités à la fluensulfone pour la population générale, y compris les nourrissons et les enfants, et tous les sous-groupes représentatifs de la population est de 0,1- 0,2 % (0,000013-0,000037 mg/kg p.c./j) de la DJA.

L'évaluation du risque de cancer chronique intermédiaire a été réalisée à l'aide des mêmes critères employés pour l'évaluation du risque chronique non cancérigène. Le risque de cancer à vie associé à l'exposition à la fluensulfone dans les aliments (seulement) a été estimé à  $1,32 \times 10^{-6}$  pour la population générale, ce qui n'est pas préoccupant du point de vue de la santé.

#### **3.5.2.2 Résultats et caractérisation de l'exposition aiguë par l'alimentation**

Les critères suivants ont été appliqués à l'analyse de la toxicité chronique intermédiaire non cancérigène pour la fluensulfone : 100 % des cultures traitées et importées au Canada, les facteurs de transformation par défaut et expérimentaux (lorsqu'ils étaient disponibles), et les résidus de fluensulfone dans/sur les tomates, les piments et poivrons, les cantaloups/melons, la courge d'été et les concombres, basés sur les valeurs maximales. L'exposition aiguë intermédiaire par voie alimentaire (aliments seulement) pour toutes les denrées traitées à la fluensulfone et acceptées est estimée à 0,11 % (0,000067 mg/kg p.c./j) de la DARf pour la population générale (95<sup>e</sup> centile, analyse déterministe) et est jugée acceptable.

### 3.5.3 Limites maximales de résidus

Les LMR recommandées pour la fluensulfone sont basées sur les données obtenues sur le terrain au Canada et aux États-Unis et présentées, et sur les conseils fournis dans le Calculateur de la LMR de l'Organisation de coopération et de développement économiques. Les LMR proposées pour les résidus de fluensulfone et le métabolite M-3627, exprimé en équivalent parent, dans ou sur les cultures et les denrées transformées sont présentées au tableau 3.5.1. Les résidus présents dans les denrées transformées qui ne figurent pas au tableau 3.5.1 sont visés par les LMR proposées pour les produits alimentaires bruts.

**Tableau 3.5.1 Résumé des données sur le terrain et des données sur la transformation utilisées pour fixer les LMR**

Denrée	Méthode d'application / dose d'application totale (kg m.a./ha)	DAAR (jours)	Résidus totaux de fluensulfone et de M-3627 (exprimé en équivalent parent) (ppm)		Facteur de transformation expérimental
			Min	Max	
Tomate	Pulvérisation généralisée, 7 jours pré-plantation/2,80	78-150	< 0,02	0,301	3,4 (pâte)
	Irrigation au goutte-à-goutte, 7 jours pré-plantation/2,80	85-146	0,033	0,100	
Poivron	Pulvérisation généralisée, 7 jours pré-plantation/2,80	50-108	0,038	0,266	Sans objet
	Irrigation au goutte-à-goutte, 7 jours pré-plantation/2,80	76-104	0,073	0,090	
Piment	Pulvérisation généralisée, 7 jours pré-plantation/2,80	50-102	0,041	0,229	Sans objet
Concombre	Pulvérisation généralisée, 7 jours pré-plantation/2,80	41-73	< 0,02	0,232	Sans objet
	Irrigation au goutte-à-goutte, 7 jours pré-plantation/2,80	41-70	< 0,02	0,386	

Denrée	Méthode d'application / dose d'application totale (kg m.a./ha)	DAAR (jours)	Résidus totaux de fluensulfone et de M-3627 (exprimé en équivalent parent) (ppm)		Facteur de transformation expérimental
Courge d'été	Pulvérisation généralisée, 7 jours pré-plantation/2,80	36-71	< 0,02	0,273	Sans objet
	Irrigation au goutte-à-goutte, 7 jours pré-plantation/2,80	45-49	0,038	0,076	
Cantaloup (melon)	Pulvérisation généralisée, 7 jours pré-plantation/2,80	66-133	< 0,02	0,077	Sans objet

#### 4.0 Évaluation de la valeur et des effets sur l'environnement

L'évaluation de la valeur et des effets sur l'environnement n'est pas requise pour la présente demande.

#### 5.0 Conclusion

La base de données toxicologiques soumise pour la fluensulfone est jugée adéquate pour définir la majorité des effets toxiques pouvant découler de l'exposition à cette substance. Dans des études à court et à long terme réalisées sur des animaux adultes, les cibles toxicologiques étaient le foie, les reins, la glande thyroïde et les poumons. De légères modifications des paramètres hématologiques ont également été observées. On n'a relevé aucun signe de dérèglement du système immunitaire. La neurotoxicité était manifeste après l'administration de dose aiguë par gavage, mais non après des expositions répétées par le régime alimentaire. Les teneurs accrues en fluorure dans les os et les dents, ainsi que la coloration anormale des dents, observées dans plusieurs études, n'ont pas été considérées comme des effets nocifs, car il n'y avait pas de signes structuraux de fluorose dentaire ou squelettique. Dans des essais de toxicité pour le développement, on n'a constaté aucun signe de susceptibilité accrue chez les jeunes rats ou les jeunes lapins. Dans une étude de toxicité pour la reproduction chez le rat, on a constaté une viabilité postnatale réduite, considérée comme un critère d'effet grave, avec la présence d'une toxicité maternelle. L'administration de dose chronique de fluensulfone a provoqué des tumeurs du poumon chez la souris femelle. D'après les données mécanistes qui ont été fournies, un mode d'action proposé pour les tumeurs du poumon chez la souris a été jugé plausible, mais n'a pu être entièrement corroboré en raison des limitations dans les données. Par conséquent, la pertinence de ces tumeurs pour les humains n'a pu être rejetée. L'évaluation des risques offre une protection contre les effets toxiques mentionnés ci-dessus, en s'assurant que les niveaux d'exposition pour les humains sont bien en deçà de la dose la plus faible à laquelle ces effets ont été constatés dans les essais sur des animaux.

La nature des résidus dans les plantes est bien comprise. Les résidus définis aux fins d'application de la loi sont la fluensulfone et le métabolite M-3627, exprimé en équivalent de fluensulfone. L'importation de diverses denrées traitées à la fluensulfone (tomates, piments et poivrons, concombres, courge d'été et cantaloups [melons]) n'est pas préoccupante pour la santé, d'après les données sur l'exposition aiguë, chronique et par le régime alimentaire aux fins d'évaluation du cancer (aliments seulement), pour tous les segments de la population, y compris les nourrissons, les enfants, les adultes et les aînés. Les données sur les résidus dans les cultures examinées étaient suffisantes pour recommander des LMR. L'ARLA recommande que les limites maximales de résidus suivantes soient fixées à l'égard des résidus totaux de fluensulfone.

<b>Denrée</b>	<b>LMR recommandée (ppm)</b>
Pâte de tomate	1
Cucurbitacées (GC 9)	0,6
Légumes-fruits (GC 8-09; sauf les petites tomates)	0,5

Une LMR est proposée pour chaque denrée faisant partie des groupes de culture présentés à la page Groupes de culture et propriétés chimiques de leurs résidus, dans la section Pesticides et lutte antiparasitaire du site Web de Santé Canada.

## Liste des abréviations

♀	femelle
♂	mâle
°C	degré Celsius
6 β-OHT	testostérone 6 β-hydroxylase
a/g	albumine/globuline
ALAT	alanine aminotransferase
ALD	aldrine époxydase
ARLA	Agence de réglementation de la lutte antiparasitaire
ARNm	acide ribonucléique messenger
BrdU	bromodéoxyuridine
Ca	calcium
CA	consommation alimentaire
CAS	Chemical Abstracts Service
CCMH	concentration corpusculaire moyenne en hémoglobine
CDC	Center for Disease Control
Cl	chlore
cm	centimètre
C <sub>max</sub>	concentration maximale
DA	dose administrée
DARf	dose aiguë de référence
DJA	dose journalière admissible
DL <sub>50</sub>	dose létale à 50%
DMENO	dose minimale entraînant un effet nocif observé
DSENO	dose sans effet nocif observé
ECOD	7-éthoxycoumarin-O-déséthylase
EH	époxyde hydrolase
EROD	7-éthoxyrésorufine-O-déséthylase
ERU	excès de risque unitaire
F1	première génération
F2	deuxième génération
FEG	facteur d'évaluation global
g	gramme
GB	globule blanc
GC	Groupe de culture Group
GLDH	glutamate déshydrogénase
GR	globule rouge
GST	glutathion-S-transférase
Ht	hématocrite
Hb	hémoglobine
IgM	immunoglobuline M
IUPAC	Union internationale de chimie pure et appliquée
JG	jour de gestation
JPN	jour postnatal

kg	kilogramme
$K_{oe}$	coefficient de partage <i>n</i> -octanol-eau
L	litre
LA12OH	activité de la 12-hydroxylase de l'acide laurique
LMR	limite maximale de résidu
LPA	<i>Loi sur les produits antiparasitaires</i>
mg	milligramme
Na	sodium
N-Dem	N-déméthylase
nm	nanomètre
NZB	néo-zélandais blanc
O-Dem	O-déméthylase
P	génération parentale
p.c.	poids corporel
Pa	Pascal
$pK_a$	constante de dissociation
prise de p.c.	prise de poids corporel
rel	relatif, relative
SDH	sorbitol déshydrogénase
$T_{1/2}$	temps requis pour que la concentration passe à 50 % de $C_{max}$
TCA	temps de céphaline activée
TCMH	teneur corpusculaire moyenne en hémoglobine
$TD_{90}$	temps de dissipation à 90 % (temps requis pour passer à 1/10 de $T_{max}$ )
$T_{max}$	temps de concentration maximale
TSH	thyroestimuline
UDPGT	uridine diphosphoglucuronosyl-transférase
UV	ultraviolet
$\mu\text{g}$	microgramme
$\mu\text{M}$	micromole

## Annexe I

**Tableau 1 Profil de toxicité de la fluensulfone de qualité technique**

(Sauf indication contraire, les effets indiqués ci-dessous se produisent ou sont présumés se produire chez les deux sexes; si les effets ne sont pas les mêmes chez les deux sexes, les effets propres à chaque sexe sont séparés par des points-virgules. Sauf indication contraire, les effets sur le poids des organes touchent tant le poids absolu que le poids relatif des organes par rapport au poids corporel.)

Type d'étude / animal / n° ARLA	Résultats de l'étude
<p>Métabolisme et élimination après l'administration d'une dose unique par voie orale (doses faible et élevée)</p> <p>Rat (Wistar)</p> <p>No ARLA 2181184</p>	<p><u>Élimination</u> : 63-78 % de la DA éliminée dans l'urine, 5-13 % de la DA éliminée dans les matières fécales, 7-14 % de la DA détectée dans les eaux de rinçage des cages, &lt; 4 % de la DA exhalée sous forme de <sup>14</sup>CO<sub>2</sub>. Aucune différence importante constatée entre les sexes, les doses ou les positions du radiomarqueur.</p> <p><u>Métabolisme – marqueur sur le noyau thiazole</u> : Les métabolites primaires dans l'urine étaient sous forme de mercapturate de thiazole (38-53 % de la DA), de thiazole-glucuronide I (12-19 % de la DA), de thiazole-glucuronide II (7-10 % de la DA) et d'acide thiazole-sulfonique (1-5 % de la DA). Le seul métabolite décelé dans les matières fécales était l'acide thiazole-sulfonique (0,1-0,5 % de la DA; aucune autre crête &gt; 5 %; donc non caractérisé). On n'a constaté aucune différence importante entre les sexes ou les doses.</p> <p><u>Métabolisme – marqueur à la position butène</u> : Les principaux métabolites dans l'urine étaient sous forme acide butène-sulfonique (32-35 % de la DA à la dose faible, 53-56 % de la DA à la dose élevée) et l'acide butène-sulfonique (4-5 % de la DA). Aucun métabolite n'a été décelé dans les matières fécales (aucune crête &gt; 5 %; donc non caractérisé). On n'a constaté aucune différence importante entre les sexes.</p>
<p>Pharmacocinétique après l'administration d'une dose unique par voie orale (doses faible et élevée)</p> <p>Rat (Wistar)</p> <p>No ARLA 2181185</p>	<p><u>Absorption</u> : Absorption rapide, avec une valeur T<sub>max</sub> dans le plasma de 1 à 8 heures. La comparaison des aires sous la courbe pour les groupes de dose faible et élevée indiquait une différence de 67-70 fois et 45-47 fois pour les marqueurs aux positions thiazole et butène, respectivement.</p> <p><u>Élimination</u> : La valeur T<sub>1/2</sub> pour le plasma était de 14-15 heures pour le marqueur à la position thiazole à la faible dose, de 20 heures pour le marqueur à la position butène à la faible dose et de 24-26 heures pour le marqueur à la position thiazole à la dose élevée, et beaucoup plus lente pour le marqueur à la position thiazole à la dose élevée, soit 58-67 heures.</p> <p>La quantité de radioactivité associée au sang total augmentait par rapport au plasma avec le temps (environ 20 fois pour le marqueur à la position thiazole, mais seulement 2 fois pour le marqueur à la position butène). Les résultats des études de toxicocinétique laissent entendre que la fluensulfone réagit avec le groupement thiol libre de la protéine globine de l'hémoglobine, pour former une liaison covalente avec le groupe thiazole, produisant de l'hémoglobine dérivée et de l'acide butène-sulfonique. L'élimination lente des radiomarqueurs du sang semble dépendre de l'élimination métabolique des globules rouges.</p>

Type d'étude / animal / n° ARLA	Résultats de l'étude
<p>Distribution dans les tissus après l'administration d'une dose unique par voie orale (doses faible et élevée)</p> <p>Rat (Wistar)</p> <p>No ARLA 2181186</p>	<p><u>Distribution dans les tissus</u> : Pour les marqueurs aux deux positions et aux deux doses, le tractus gastro-intestinal, le foie et les reins contenaient les plus fortes concentrations de radioactivité à la valeur <math>C_{max}</math> pour les deux sexes.</p> <p>Les autres tissus présentant des concentrations élevées de radioactivité à <math>C_{max}</math> comprenaient le pancréas (♂ marqueur à la position thiazole à la dose faible, ♀ marqueur à la position thiazole à la dose élevée, marqueur à la position butène à la dose faible pour les deux sexes), les poumons (♀ marqueur à la position thiazole à la dose élevée, marqueur à la position butène à la dose faible pour les deux sexes), et la glande thyroïde (marqueur à la position thiazole à la dose élevée pour les deux sexes).</p> <p>Au temps <math>TD_{90}</math>, les concentrations de radioactivité restante dans les tissus représentaient <math>\leq 3</math> % de la dose administrée.</p> <p>La radioactivité associée au marqueur à la position thiazole était lentement éliminée des globules rouges et des organes associés à leur formation/stockage (os, moelle osseuse, rate), observation qui est conforme à la dérivation du groupement thiol de la cystéine de l'hémoglobine.</p> <p>La radioactivité associée aux deux marqueurs était lentement éliminée des autres tissus (p. ex., poils et peau, cœur, poumons), ce qui peut refléter le métabolisme en fragments à 1- et 2- carbones avec réincorporation dans les produits naturels (p. ex., protéines, acides gras), avec taux de renouvellement élevés comme il avait été constaté précédemment chez la chèvre et la poule.</p>
<p>Métabolisme, élimination et répartition des tissus après l'administration de doses répétées par voie orale (doses faibles)</p> <p>Rat (Wistar)</p> <p>No ARLA 2181187</p>	<p><u>Élimination</u> : 71-83 % de la DA éliminée dans l'urine, 9-11 % de la DA éliminée dans les matières fécales, 6-16 % de la DA détectée dans les eaux de rinçage des cages. Aucune différence importante n'a été constatée entre les sexes.</p> <p><u>Métabolisme</u> : Les principaux métabolites relevés dans l'urine étaient sous forme de mercapturate de thiazole (39-45 % de la DA), de thiazole-glucuronide I (20-23 % de la DA), de thiazole-glucuronide II (6-8 % de la DA) et d'acide thiazole-sulfonique (2-3 % de la DA). Les parents ont été détectés à de faibles concentrations dans les matières fécales (0,1-0,2 % de la DA). On n'a constaté aucune différence importante entre les sexes.</p> <p><u>Distribution dans les tissus</u> : Une journée après l'administration d'une dose de [<sup>14</sup>C]fluensulfone, les concentrations de résidus les plus élevées étaient dans le tractus gastro-intestinal, le foie, les reins, les poumons, la glande thyroïde, la rate et le cœur. Les résidus de radiomarqueur dans les os, le cerveau, le gras et les muscles étaient de 9 à 20 fois moins élevés que dans le foie. Les concentrations de résidus étaient comparables chez les deux sexes, bien que légèrement plus élevées en général chez les mâles. Sept jours après l'administration d'une dose de [<sup>14</sup>C]fluensulfone, les résidus de radiomarqueur étaient de 2 à 10 fois plus faibles par rapport à ceux qui avaient été mesurés une journée après l'administration de la dose.</p>

Type d'étude / animal / n° ARLA	Résultats de l'étude
Toxicité aiguë par voie orale (classe de toxicité aiguë) Rat (Wistar) No ARLA 2181195	Toxicité faible DL <sub>50</sub> = 300-2 000 mg/kg p.c. (correspondant à une valeur de coupure de la DL <sub>50</sub> > 1 000 mg/kg p.c.)
Toxicité aiguë par voie orale (classe de toxicité aiguë) Rat (Wistar) No ARLA 2181196	Toxicité modérée DL <sub>50</sub> = 671 mg/kg p.c.
Toxicité par voie orale, régime alimentaire, 28 jours Souris (CD-1) No ARLA 2181204	DSENO = 30/41 mg/kg p.c./j (♂/♀) DMENO = 101/155 mg/kg p.c./j Effets à la DMENO : ↓ CA; ↓ plaquettes, ↓ poids absolu du cœur (♂); ↑ poids rel. du foie (♀).
Toxicité par voie orale, régime alimentaire, 90 jours Souris (CD-1) No ARLA 2181205	DSENO = 11/18 mg/kg p.c./j (♂/♀) DMENO = 51/68 mg/kg p.c./j Effets à la DMENO : ↑ bilirubine; ↑ GB, ↑ GR, ↑ Hb, ↑ Ht, ↓ plaquettes (♂); ↓ CA, hypertrophie hépatocellulaire (♀).
Toxicité par voie orale, régime alimentaire, 28 jours Rat (Wistar) No ARLA 2181203	DSENO = 10/12 mg/kg p.c./j (♂/♀) DMENO = 42/37 mg/kg p.c./j Effets à la DMENO : ↓ prise de p.c., ↓ Hb, ↓ ALAT sérique, ↓ EROD, ↓ ALD, ↑ EH, ↑ GST; ↓ p.c., ↓ GLDH, ↑ cholestérol, ↓ triglycérides, ↑ UDPGT, ↓ cellules positives CD8, changements à la surface des reins, ↑ gravité des tubules basophiles des reins, dégénérescence et inclusions d'hyaline dans les tubules proximaux des reins (♂); ↓ CA, ↑ leucocytes, ↑ lymphocytes, ↓ ECOD (♀).
Toxicité par voie orale, régime alimentaire, 90 jours Rat (Wistar) No ARLA 2181206	DSENO = 8,3/11,7 mg/kg p.c./j (♂/♀) DMENO = 35/53 mg/kg p.c./j Effets à la DMENO : ↓ ALAT sérique, ↓ N-Dem, hyperplasie des cellules basales de l'estomac antérieur; ↓ p.c., ↓ prise de p.c., ↑ consommation d'eau, ↑ gravité des dépôts d'hyaline dans les tubules proximaux, infiltrats cellulaires mononucléaires dans le pharynx (♂); ↑ cholestérol, ↑ triglycérides, ↓ O-Dem (♀).

Type d'étude / animal / n° ARLA	Résultats de l'étude
<p>Toxicité par voie orale, régime alimentaire, 90 jours</p> <p>Chien (Beagle)</p> <p>No ARLA 2181207</p>	<p>DSENO = 1,6/1,8 mg/kg p.c./j (♂/♀)  DMENO = 17/18 mg/kg p.c./j  Effets à la DMENO : ↓ prise de p.c., ↓ CCMH, ↑ réticulocytes, ↓ bilirubine, ↓ albumine, ↓ rapport albumine/globuline, ↑ TSH, ↓ ALAT sérique, ↓ ALAT hépatique, ↑ poids du foie, cellules de Kupffer pigmentées, ↑ EH; ↓ Hb, ↓ protéines (♂); ↓ p.c., ↓ CA, ↓ glucose, ↓ poids du thymus, légère hypertrophie hépatocellulaire diffuse (1/4), ↑ activité de la 6 β-OHT (♀).</p>
<p>Toxicité par voie orale, régime alimentaire, un an</p> <p>Chien (Beagle)</p> <p>No ARLA 2181208</p>	<p>DSENO (♀) = 1,5 mg/kg p.c./j  DMENO (♀) = 3,3 mg/kg p.c./j  Effets à la DMENO : ↓ p.c., ↓ prise de p.c., ↓ bilirubine, ↑ poids rel. du foie, ↓ poids absolu du thymus, ↑ poids rel. des reins.</p> <p>DSENO (♂) = 3,1 mg/kg p.c./j  DMENO (♂) = 16 mg/kg p.c./j  Effets à la DMENO : ↓ p.c., ↓ prise de p.c., ↓ Hb, ↓ CCMH, ↑ largeur de la distribution des cellules rouges, ↑ largeur de la distribution des concentrations d'hémoglobine, ↑ réticulocytes, ↓ ALAT sérique, ↑ plaquettes, ↓ protéines, ↓ albumine, ↓ rapport albumine/globuline, ↓ ALAT hépatique, hypertrophie hépatocellulaire, pigment brunâtre dans le foie, ↑ GST, ↑ EH, ↓ TCMH, ↓ TCA, ↑ poids rel. du foie, ↑ poids des reins, ↑ poids rel. des glandes surrénales.</p>
<p>Étude d'oncogénicité, régime alimentaire, 18 mois</p> <p>Souris (CD-1)</p> <p>No ARLA 2181218</p>	<p>DSENO = 4/6 mg/kg p.c./j (♂/♀)  DMENO = 27/39 mg/kg p.c./j  Effets à la DMENO : ↑ EH, ↑ SDH, ↑ nombre de cas et gravité de la bronchiolisation dans les poumons [hypertrophie de l'épithélium (cellules de Clara) qui revêt les bronchioles terminales (changement de cellules aplaties en cellules cuboïdales)]; ↓ p.c., ↓ prise de p.c., ↓ poids de la prostate (♂); ↓ GB, ↓ neutrophiles, ↓ œsinophiles, ↓ monocytes, ↑ ALAT sérique, ↑ ASAT, nodules pulmonaires, ↑ teneur en P450 hépatique, ↑ EROD, ↑ activité de la LA12OH, ↑ GST (♀).</p> <p>Preuves d'oncogénicité, d'après une augmentation associée au traitement des adénomes et des carcinomes alvéolaires/bronchiolaires chez la souris femelle.</p>
<p>Étude d'oncogénicité/toxicité chronique, régime alimentaire, deux ans</p> <p>Rat (Wistar)</p> <p>No ARLA 2181217</p>	<p>DSENO = 1,4/1,7 mg/kg p.c./j (♂/♀)  DMENO = 9,6/11 mg/kg p.c./j  Effets à la DMENO : ↓ CCMH, ↑ Na, ↑ Ca, ↑ Cl, ↑ protéines, ↑ EH, hyperkératose de l'œsophage; ↓ p.c., ↓ prise de p.c., ↓ temps de Quick, ↑ globuline, ↑ phosphore, foyer dans la prostate (examen histopathologique) (♂); ↓ largeur de la distribution des concentrations d'hémoglobine, ↓ lymphocytes, ↓ neutrophiles, ↓ GB, ↓ ALAT sérique, ↑ GST, ↑ UDPGT, inflammation interstitielle chronique des poumons (♀).</p> <p>Aucun signe d'oncogénicité.</p>

Type d'étude / animal / n° ARLA	Résultats de l'étude
<p>Étude de toxicité pour la reproduction, régime alimentaire, deux générations</p> <p>Rat (Wistar)</p> <p>No ARLA 2181222</p>	<p>DSENO parentale = 18/20 mg/kg p.c./j (♂/♀)  DMENO parentale = 137/149 mg/kg p.c./j  Effets à la DMENO : ↓ p.c. préaccouplement P et F1, ↓ prise de p.c. préaccouplement P, ↓ CA préaccouplement semaine 1 P, ↑ poids des reins P, ↓ glycogénose dans le foie P, hypertrophie hépatocellulaire centrolobulaire F1; ↑ poids du foie P, ↑ poids des reins F1, ↑ poids du foie F1, ↑ poids rel. des testicules F1, ↑ poids rel. des épидидymes F1, hypertrophie hépatocellulaire centrolobulaire P, gouttelettes d'hyaline dans les reins P et F1, basophilie des tubules rénaux P et F1, infiltration de cellules mononucléaires dans les reins P et F1, cylindres tubulaires P et F1, hypertrophie folliculaire de la glande thyroïde P et F1, ↓ glycogénose dans le foie F1 (♂); ↓ p.c. à la gestation et à la lactation P et F1, ↑ prise de p.c. à la lactation P, ↓ prise de p.c. à la gestation F1, ↑ poids rel. du foie P et F1, ↓ poids des glandes surrénales P, ↑ poids rel. des reins F1 (♀).</p> <p>DSENO pour la reproduction = 137/149 mg/kg p.c./j (♂/♀)  Aucun effet sur la performance de reproduction.</p> <p>DSENO pour les descendants = 18/20 mg/kg p.c./j (♂/♀)  DMENO pour les descendants = 137/149 mg/kg p.c./j  Effets à la DMENO : ↑ pertes postnatales JPN 0-4 F1 et F2 (la majeure partie au JPN 2), ↓ p.c. F1 et F2, ↓ poids de la rate F1 et F2, ↓ poids absolu du thymus F1 et F2, ↓ poids rel. du thymus (par rapport au poids du cerveau) F1 et F2, ↓ gravité de glycogénose dans le foie F2; ↓ cas de glycogénose dans le foie F2 (♀).</p> <p>Critères d'effet graves (viabilité réduite) en présence d'une toxicité maternelle.</p>
<p>Étude de toxicité pour le développement (gavage)</p> <p>Rat (Wistar)</p> <p>No ARLA 2181223</p>	<p>DSENO maternelle = 50 mg/kg p.c./j  DMENO maternelle = 300 mg/kg p.c./j  Effets à la DMENO : ↓ p.c. aux JG 10-20, ↓ prise de p.c. corrigée, ↓ CA aux JG 6-12, ↑ poids rel. des reins, ↑ poids rel. du foie.</p> <p>DSENO pour le développement = 50 mg/kg p.c./j  DMENO pour le développement = 300 mg/kg p.c./j  Effets à la DMENO : ↓ fœtus viables (4 fœtus morts dans une portée, effets secondaires par rapport aux effets sur le p.c. maternel), ossification « plus avancée » (c.-à-d. nombre moindre de cas d'ossification incomplète de l'os pariétal, de l'os interpariétal et de l'os squamosal, et élargissement de la suture sagittale, de la fontanelle antérieure, de la fontanelle postérieure et de la suture squamosale, sur une base de fœtus et de portée); ↓ p.c. des fœtus (♀).</p> <p>Aucun signe de sensibilité chez les jeunes.</p>

Type d'étude / animal / n° ARLA	Résultats de l'étude
<p>Étude de toxicité pour le développement (gavage)</p> <p>Lapin</p> <p>No ARLA 2181224</p>	<p>DSENO maternelle = 10 mg/kg p.c./j  DMENO maternelle = 40 mg/kg p.c./j  Effets à la DMENO : ↓ CA aux JG 18-24, perte de p.c. aux JG 6-9, ↓ prise de p.c. aux JG 6-28, ↓ prise de p.c. corrigée.</p> <p>DSENO pour le développement = 10 mg/kg p.c./j  DMENO pour le développement = 40 mg/kg p.c./j  Effets à la DMENO : ↓ p.c. des fœtus, ossification incomplète du 5<sup>e</sup> doigt à la phalange moyenne aux deux pattes antérieures.</p> <p>Aucun signe de sensibilité chez les jeunes.</p>
<p>Étude de neurotoxicité aiguë par voie orale (gavage)</p> <p>Rat (Wistar)</p> <p>No ARLA 2181226</p>	<p>DSENO non établie, car les effets nocifs ont été constatés à la dose d'essai minimale.  DMENO = 100 mg/kg p.c.  Effets à la DMENO : ↓ activité spontanée, ↓ redressement sur les pattes arrière, réflexe de redressement entravé; horripilation (♂); ↓ activité locomotrice (♀).</p> <p>Tous les signes cliniques, la batterie d'observations fonctionnelles et les effets sur l'activité locomotrice ont été constatés le jour de l'administration de la dose.</p>
<p>Étude de neurotoxicité par voie orale, régime alimentaire, 90 jours</p> <p>Rat (Wistar)</p> <p>No ARLA 2181227</p>	<p>DSENO = 31/34 mg/kg p.c./j (♂/♀)  DMENO = 153/162 mg/kg p.c./j  Effets à la DMENO : ↓ prise de p.c., ↓ CA; ↓ p.c., ↓ force de préhension à la semaine 13, ↓ activité locomotrice à la semaine 5, ↓ poids absolu du cerveau (♂).</p>
<p>Étude d'immunotoxicité, régime alimentaire, 28 jours</p> <p>Souris (CD-1)</p> <p>No ARLA 2181189</p>	<p>DSENO = 86 mg/kg p.c./j  DMENO = 204 mg/kg p.c./j  Effets à la DMENO : mort d'un animal au jour 8, signes cliniques chez les animaux survivants au jour 8 (matières fécales de couleur pâle chez tous les animaux, poils ébouriffés chez 2 animaux, posture voûtée chez 1 animal), ↓ p.c. à la semaine 1, ↓ CA à la semaine 1, ↓ consommation d'eau à la semaine 1.</p> <p>Aucun effet associé au traitement sur les concentrations d'IgM d'anti-hématie de mouton.</p>
<p>Mutation inverse sur bactéries</p> <p>No ARLA 2181211</p>	<p>Résultats positifs (faibles) : La fluensulfone a induit une réponse positive faible chez la souche TA100 de <i>S. typhimurium</i> en l'absence d'activation métabolique dans deux expériences (les augmentations étaient inférieures à 2 fois les valeurs témoins obtenues avec l'excipient).</p> <p>Résultats négatifs chez les souches TA98, TA102, TA1535 et TA1537 de <i>S. typhimurium</i> en l'absence et en présence d'activation métabolique, et chez la souche TA100 de <i>S. typhimurium</i> en présence d'activation métabolique.</p>

Type d'étude / animal / n° ARLA	Résultats de l'étude
Mutation inverse sur bactéries No ARLA 2181212	Résultats négatifs chez les souches TA98, TA100, TA1535 et TA1537 de <i>S. typhimurium</i> , et chez la souche WP2 uvrA d' <i>E. coli</i> , en présence et en l'absence d'activation métabolique.
Mutation inverse sur bactéries No ARLA 2181213	Résultats négatifs chez les souches TA98, TA100, TA1535 et TA1537 de <i>S. typhimurium</i> , et chez la souche WP2 uvrA d' <i>E. coli</i> , en présence et en l'absence d'activation métabolique.
Essai de mutation directe <i>in vitro</i> sur des cellules de mammifères No ARLA 2181215	Résultats négatifs sur des cellules V79 du poumon du hamster chinois.
Essai d'aberration chromosomique <i>in vitro</i> No ARLA 2181214	Résultats négatifs sur des lymphocytes périphériques humains.  Augmentation importante des aberrations, mais uniquement à la concentration cytotoxique (1 000 µg/mL)
Essai de micronoyaux <i>in vivo</i> No ARLA 2181216	Résultats négatifs chez la souris (souche Hsd/Win:NMRI).  ≥ 75 mg/kg p.c. : apathie, poils ébouriffés, perte de p.c., spasmes, respiration difficile, yeux bridés, yeux fermés.
Étude spéciale Voie orale, régime alimentaire, 2 semaines – effets sur l'ALAT Chien (Beagle) No ARLA 2181190	Les effets à 21 mg/kg p.c./j comprenaient ↓ ALAT plasmatique, ↓ pyridoxal 5'-phosphate plasmatique, ↑ pyridoxal 5'-phosphate hépatique, ↓ ALAT hépatique, ↑ concentrations d'ARNm dans l'ALAT hépatique.  Aucun effet associé au traitement n'a été observé sur l'expression protéinique de l'ALAT hépatique.  La réduction de l'activité de l'ALAT par la fluensulfone n'est pas médiée par une diminution en pyridoxal 5'-phosphate hépatique, ni par la réduction de l'expression de l'ARNm ou des protéines dans l'ALAT. D'autres mécanismes, comme l'altération de la modification post-translation ou un effet particulier de l'expression d'autres isoformes de l'ALAT, pourraient être la cause de la diminution transitoire de l'activité de l'ALAT.
Étude spéciale Étude <i>in vitro</i> – ALAT dans un homogénat de foie de chien Chien (Beagle) No ARLA 2181191	Aucune inhibition de l'activité de l'ALAT n'a été observée après l'incubation d'homogénats de foie de chien avec jusqu'à 19,1 µM de fluensulfone pendant 1 heure.  Les résultats ont démontré un métabolisme efficace de la fluensulfone.

Type d'étude / animal / n° ARLA	Résultats de l'étude
<p>Étude spéciale</p> <p>Inhibition de l'ALAT – sérum et cytosol hépatique chez le chien</p> <p>Chien (Beagle)</p> <p>No ARLA 2181192</p>	<p>La diminution de l'ALAT ne peut être expliquée par une inhibition par la fluensulfone ou ses métabolites.</p> <p>Une diminution de l'expression protéinique de l'ALAT est jugée peu probable, d'après ces résultats, mais ne peut être entièrement exclue.</p> <p>La spécificité de l'anticorps de buvardage n'a pas été testée pour l'ALAT canin; les concentrations de fluensulfone ou de ses métabolites dans le sérum et le foie ne sont pas connues.</p>
<p>Étude spéciale</p> <p>Biotransformation comparative dans les microsomes des poumons humains et de la souris</p> <p>Souris CD-1, humains</p> <p>No ARLA 2181219</p>	<p>2 µM : Aucun métabolisme de la fluensulfone n'était détectable dans des microsomes de poumons humains.</p> <p>Dans des préparations de poumons de souris, environ seulement 10 % de la fluensulfone d'origine subsistait après 120 minutes.</p> <p>L'inhibition du Cyp2f2 propre à la souris (avec le 5-phényl-1-pentyne) avait un effet plus prononcé sur la dégradation de la fluensulfone que l'inhibition du Cyp2e1 chez la souris et du CYP2E1 chez l'humain (avec du 4-méthylpyrazole), bien que l'activité métabolique à l'égard de la fluensulfone n'était pas entièrement abolie.</p> <p>20 µM : On a constaté que la concentration de 20 µM de fluensulfone était trop élevée et que le taux de renouvellement était limité, et par conséquent il n'a pas été utilisé aux fins d'évaluation.</p>
<p>Étude spéciale</p> <p>Étude de toxicité mécaniste sur les poumons de la souris, régime alimentaire, 3 et 7 jours</p> <p>Souris (CD-1)</p> <p>No ARLA 2181220</p>	<p>1 200 ppm : ↑ Cellules positives pour la BrdU dans l'épithélium des bronchioles après 3 jours d'administration de la dose. La gravité et le nombre de cas étaient similaires à ce que l'on a observé avec les témoins positifs.</p> <p>Aucune différence dans l'incorporation de la BrdU dans les poumons après 7 jours d'administration de la dose.</p>

**Tableau 2 Profil de toxicité des métabolites de la fluensulfone**

(Sauf indication contraire, les effets indiqués ci-dessous se produisent ou sont présumés se produire chez les deux sexes; si les effets ne sont pas les mêmes chez les deux sexes, les effets propres à chaque sexe sont séparés par des points-virgules. Sauf indication contraire, les effets sur le poids des organes touchent tant le poids absolu que le poids relatif des organes par rapport au poids corporel.)

Type d'étude / animal / n° ARLA	Résultats de l'étude
<b>Acide thiazole-sulfonique (métabolite n° 3625)</b>	
Toxicité aiguë par voie orale (classe de toxicité aiguë) Rat (Wistar) No ARLA 2181232	Toxicité très faible DL <sub>50</sub> > 2 000 mg/kg p.c.
Toxicité par voie orale, régime alimentaire, 28 jours Rat (Wistar) No ARLA 2402076	DSENO non établie (étude de détermination des doses) Aucun effet associé au traitement n'a été observé à 1 194/1 779 mg/kg p.c./j chez ♂/♀.
Toxicité par voie orale, régime alimentaire, 90 jours Rat (Wistar) No ARLA 2424406	DSENO = 975/1 369 mg/kg p.c./j chez ♂/♀ Aucun effet associé au traitement n'a été observé à 975/1 369 mg/kg p.c./j chez ♂/♀.
Mutation inverse sur bactéries No ARLA 2181238	Résultats négatifs chez les souches TA98, TA100, TA1535 et TA1537 de <i>S. typhimurium</i> et chez la souche WP2 uvrA d' <i>E. coli</i> , en présence et en l'absence d'activation métabolique.
Aberration chromosomique <i>in vitro</i> No ARLA 2181229	Résultats négatifs sur des cellules V79 du poumon du hamster chinois.
Essai de micronoyaux <i>in vivo</i> No ARLA 2181236	Résultats négatifs chez le rat (Wistar). ≥ 500 mg/kg p.c. : ↓ activité spontanée, poils ébouriffés.
<b>Méthylsulfone (métabolite n° 3626)</b>	
Toxicité aiguë par voie orale (classe de toxicité aiguë) Rat (Wistar) No ARLA 2181233	Toxicité modérée DL <sub>50</sub> = 300-2 000 mg/kg p.c. (correspondant à une valeur de coupure de la DL <sub>50</sub> > 500 mg/kg p.c.)

Type d'étude / animal / n° ARLA	Résultats de l'étude
Mutation inverse sur bactéries No ARLA 2181239	Résultats positifs (faibles) : Mutations géniques induites pour la souche TA100 de <i>S. typhimurium</i> en l'absence d'activation métabolique (la réponse dépassait 2 fois la réponse chez les témoins dans 2/3 des expériences).  Résultats négatifs chez les souches TA98, TA102, TA1535 et TA1537 de <i>S. typhimurium</i> en l'absence et en présence d'activation métabolique, et chez la souche TA100 de <i>S. typhimurium</i> en présence d'activation métabolique.
Essai de mutation directe <i>in vitro</i> sur des cellules de mammifères No ARLA 2181228	Résultats négatifs sur des cellules V79 du poumon du hamster chinois.
Essai de synthèse non programmée d'ADN <i>in vivo</i> No ARLA 2181231	Résultats négatifs chez le rat (Wistar).  ≥ 250 mg/kg p.c. : ↓ activité spontanée, poils ébouriffés.  500 mg/kg p.c. : Mort de 1 animal, apathie.
Essai de micronoyaux <i>in vivo</i> No ARLA 2181237	Résultats négatifs chez le rat (Wistar).  500 mg/kg p.c. : ↓ activité spontanée, poils ébouriffés.
<b>Acide butène-sulfonique (métabolite n° 3627)</b>	
Toxicité aiguë par voie orale (classe de toxicité aiguë) Rat (Wistar) No ARLA 2181234	Toxicité très faible  DL <sub>50</sub> > 2 000 mg/kg p.c.
Toxicité par voie orale, régime alimentaire, 28 jours Rat (Wistar) No ARLA 2407952	DSENO non établie (étude de détermination des doses)  Aucun effet nocif n'a été observé jusqu'à 732/1 024 mg/kg p.c./j chez ♂/♀.
Mutation inverse sur bactéries No ARLA 2181240	Résultats négatifs chez les souches TA98, TA100, TA1535 et TA1537 de <i>S. typhimurium</i> , et chez la souche WP2 uvrA d' <i>E. coli</i> , en présence et en l'absence d'activation métabolique.
Essai d'aberration chromosomique <i>in vitro</i> No ARLA 2181230	Résultats négatifs sur des cellules V79 du poumon du hamster chinois.

Type d'étude / animal / n° ARLA	Résultats de l'étude
Essai de micronoyaux <i>in vivo</i>  No ARLA 2181235	Résultats négatifs chez le rat (souche Wistar).  Augmentation importante des érythrocytes polychromatiques micronucléés seulement à la dose cytotoxique (chez un animal).  ≥ 1 000 mg/kg p.c. : poils ébouriffés.

**Tableau 3 Critères d'effet toxicologiques utilisés dans l'évaluation des risques pour la santé associés à la fluensulfone**

Scénario d'exposition	Étude	Point de départ et critère d'effet	FG <sup>1</sup>
Exposition aiguë par le régime alimentaire	Étude de toxicité pour la reproduction sur deux générations par le régime alimentaire, rat	DSENO = 18 mg/kg p.c./j, d'après les pertes postnatales accrues, observées en présence d'une toxicité réduite chez les parents	300 (3 fois le facteur de la LPA)
	DARf = 0,06 mg/kg p.c.		
Exposition répétée par le régime alimentaire	Étude de toxicité/oncogénicité chronique par le régime alimentaire, deux ans, rat  Étude par le régime alimentaire, un an, chien	DSENO = 1,4 mg/kg p.c./j, d'après la réduction du poids corporel et de la prise de poids corporel chez les mâles, et l'inflammation interstitielle chronique des poumons chez les femelles  DSENO = 1,5 mg/kg p.c./j, d'après la réduction du poids corporel et de la prise de poids corporel chez les femelles	100
	DJA = 0,02 mg/kg p.c./j		
Cancer	Étude d'oncogénicité par le régime alimentaire, 18 mois, souris	ERU = $8,14 \times 10^{-2}$ (mg/kg p.c./j) <sup>-1</sup> , d'après les cas combinés d'adénomes et de carcinomes alvéolaires/bronchiolaires chez la souris femelle	s.o.

<sup>1</sup> Le facteur d'évaluation global (FEG) renvoie à la somme de la marge de sécurité et du facteur prescrit par la *Loi sur les produits antiparasitaires*.

## Référence

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

#### 1.0 Chimie

N° de document de l'ARLA	Référence
2181113	2012, Document JII (Technical Active Ingredient -- Confidential Information), DACO: 0.8.11,0.8.12,Document J
2181132	2012, Identity, Physical and Chemical Properties, and Further Information, DACO: 12.7,Document M
2181149	2008, MCW2 - Quantification of Active Ingredient and Impurities Present at or above 0.1% in Technical MCW2, DACO: 2.12.2,2.13.1,2.13.3,2.13.4,IIA 1.10.1,IIA 1.11.1,IIA 4.2.1,IIA 4.2.3,IIA 4.2.4 CBI
2181150	2010, Overview of Test Batches Used in the MCW-2 Toxicology Program, DACO: 2.13.3,IIA 1.11.2 CBI
2181178	2011, Analytical method to determine [CBI removed] in technical fluensulfone, DACO: 2.13.4,IIA 4.2.4 CBI
2257054	2011, Validation of analytical method for determination of [CBI info removed], DACO: 2.13.1,7.2.2 CBI
2181120	2012, Analytical Methods, DACO: 12.7,Document M
2257057	2008, Analytical Method for the Active Ingredient in Technical MCW2, DACO: 2.13.1
2181149	2008, MCW2 - Quantification of Active Ingredient and Impurities Present at or above 0.1% in Technical MCW2, DACO: 2.12.2,2.13.1,2.13.3,2.13.4,IIA 1.10.1,IIA 1.11.1,IIA 4.2.1,IIA 4.2.3,IIA 4.2.4 CBI
2181151	2008, MCW 2 Determination of the Melting Point / Melting Range, DACO: 2.14.4,IIA 2.1.1
2181152	2009, MCW 2 Technical Determination of the Melting Point - Melting Range and the Boiling Point - Boiling Range, DACO: 2.14.13,2.14.4,2.14.5,IIA 2.1.1,IIA 2.1.2,IIA 2.1.3
2181153	2008, MCW 2 Determination of the Boiling Point/Boiling Range, DACO: 2.14.5,IIA 2.1.2
2181166	2008, MCW 2 Determination of the Relative Density, DACO: 2.14.6,IIA 2.2
2181167	2008, MCW 2 Determination of the Vapor Pressure, DACO: 2.14.9,IIA 2.3.1
2181168	2009, MCW-2 Henrys Law Constant Expert Statement, DACO: 2.16,IIA 2.3.2
2257056	2009, MCW 2 Determination of Spectra, DACO: 2.12
2181171	2008, MCW 2 Determination of Water Solubility, DACO: 2.14.7,IIA 2.6
2181172	2009, MCW 2 Technical Determination of the Solubility in Organic Solvents (Includes First Amendment to Report), DACO: 2.14.8,IIA 2.7
2181173	2008, MCW 2 Determination of the Partition Coefficient (n-Octanol/Water), DACO: 2.14.11,IIA 2.8.1
2181176	2008, MCW-2 Calculation of the Dissociation Constant, DACO: 2.14.10,8.2.3.2,IIA 2.9.5

<b>N° de document de l'ARLA</b>	<b>Référence</b>
2181155	2008, MCW 2 Technical Determination of the Flammability, DACO: 2.16,IIA 2.11.1
2181158	2008, MCW 2 Technical Determination of the Relative Self-Ignition Temperature, DACO: 2.16,IIA 2.11.2
2181159	2009, MCW-2: Determination of Auto-Ignition Temperature (Liquids and Gases), DACO: 2.16,IIA 2.11.2
2181160	2008, MCW 2 Technical Determination of the Flash Point, DACO: 2.16,IIA 2.12
2181161	2011, MCW-2 Determination of Explosive Properties - Authentication of Amendment to Final Report, DACO: 2.16,IIA 2.13
2181163	2011, MCW-2 Determination of Oxidising Properties - Authentication of Amendment to Final Report, DACO: 2.16,IIA 2.15
2181164	2008, MCW 2 Technical pH Determination, DACO: 2.16,IIA 2.16
2181169	2011, MCW-2 Technical Determination of the Storage Stability (Shelf-Life), DACO: 2.14.1,2.14.13,2.14.14,2.14.2,2.14.3,IIA 2.17.1,IIA 2.17.2,IIA 2.4.1,IIA 2.4.2

## 2.0 Santé

<b>N° de document de l'ARLA</b>	<b>Référence</b>
2181184	2011, The Metabolism and Excretion of [14C] MCW-2 in the Rat Upon Administration of Single Oral High and Low Doses., DACO: 4.5.9, IIA 5.1.1
2181185	2010, The Pharmacokinetics of [14C]MCW-2 in the Rat Upon Administration of Single Oral High and Low Doses, DACO: 4.5.9, IIA 5.1.1
2181186	2011, The Tissue Distribution of [14C]MCW-2 in the Rat Upon Administration of Single Oral High and Low Doses, DACO: 4.5.9, IIA 5.1.1
2181187	2011, The Metabolism, Excretion, and Tissue Distribution of [Thiazole-14C]Fluensulfone (MCW-2) in the Rat Upon Administration of Repeated Oral Doses (5mg/kg), DACO: 4.5.9, IIA 5.1.3
2181188	2009, Determination of Hepatic Alanine Aminotransferase (ALAT) in Untreated Dogs, DACO: 4.2.9,4.3.8,4.4.5,4.5.8,4.8, IIA 5.10
2181189	2011, Immunotoxicity Evaluation of MCW-2 in 28-Dietary Study in CD-1 Female Mice Evaluation of Anti-Sheep Red Blood Cell Response, DACO: 4.2.9,4.3.8,4.4.5,4.5.8,4.8, IIA 5.10
2181190	2011, MCW-2 Tech 2-Week Oral (Feeding) Mode of Action (Effects on Alanine Amino Transferase Activities - ALAT) Study in the Beagle Dog, DACO: 4.2.9,4.3.8,4.4.5,4.5.8,4.8, IIA 5.10
2181191	2010, MCW-2 Tech Mode of Action Study on Alanine Aminotransferase (ALAT) in Vitro in Dog Liver Homogenate, DACO: 4.2.9,4.3.8,4.4.5,4.5.8,4.8, IIA 5.10
2181192	2009, MCW2-Tech Mode-of-Action Investigations on Inhibition of Alanine-Aminotransferase, DACO: 4.2.9,4.3.8,4.4.5,4.5.8,4.8, IIA 5.10

N° de document de l'ARLA	Référence
2181193	2011, The Toxicological Significance of Lower Alanine-Aminotransferase (ALAT) Activity Following Dietary Exposure in Animal Studies, DACO: 4.2.9,4.3.8,4.4.5,4.5.8,4.8, IIA 5.10
2181194	2012, Weight of Evidence Evaluation of Fluensulfone Immunotoxicity, DACO: 4.2.9,4.3.8,4.4.5,4.5.8,4.8, IIA 5.10
2181195	2009, MCW-2 Tech Acute Oral Toxicity Study in Rats, DACO: 4.2.1, IIA 5.2.1
2181196	2010, Acute Oral Toxicity Study of MCW-2 Technical in Rats, DACO: 4.2.1, IIA 5.2.1
2181202	2009, 28-Day Range-Finding Oral (Feeding) Toxicity Study in the Beagle Dog, DACO: 4.3.3, IIA 5.3.1
2181203	2002, BYI 01921 Study for Subacute Oral Toxicity in Rats (Feeding Study over 4 Weeks), DACO: 4.3.3, IIA 5.3.1
2181204	2003, BYI 01921 Subacute Oral Toxicity Study in Mice (4 Weeks Administration by Diet), DACO: 4.3.3, IIA 5.3.1
2181205	2003, BYI 01921 Study for Subchronic Oral Toxicity in Mice (Feeding Study for 13 Weeks), DACO: 4.3.1, IIA 5.3.2
2181206	2003, BYI 01921 Study on Subchronic Toxicity in Wistar Rats (Dietary Administration for 3 Months with a Subsequent Recovery Period over 1 Month), DACO: 4.3.1, IIA 5.3.2
2181207	2009, MCW-2 Tech 90-Day Oral (Feeding) Toxicity Study in the Beagle Dog, DACO: 4.3.2, IIA 5.3.3
2181208	2011, MCW-2 Tech 52-Week Oral (Feeding) Toxicity Study in the Beagle Dog with an 8-Week Recovery Period, DACO: 4.3.2, IIA 5.3.4
2181211	2002, BYI 01921 Salmonella/Microsome Test Plate Incorporation Method, DACO: 4.5.4, IIA 5.4.1
2181212	2011, Reverse Mutation Assay using Bacteria ( <i>Salmonella typhimurium</i> and <i>Escherichia coli</i> ) with MCW-2 Tech, DACO: 4.5.4, IIA 5.4.1
2181213	2008, <i>Salmonella typhimurium</i> and <i>Escherichia coli</i> Reverse Mutation Assay with MCW-2 Tech, DACO: 4.5.4, IIA 5.4.1
2181214	2010, In Vitro Assessment of the Clastogenic Activity of MCW-2 Technical in Cultured Human Peripheral Lymphocytes, DACO: 4.5.6, IIA 5.4.2
2181215	2003, BYI 01921 V79/HPRT-Test in Vitro for the Detection of Induced Forward Mutations, DACO: 4.5.5, IIA 5.4.3
2181216	2003, BYI 01921 Micronucleus Test on the Male Mouse, DACO: 4.5.7, IIA 5.4.4
2181217	2011, MCW-2 Tech 104-Weeks Combined Chronic Toxicity and Oncogenicity (Feeding) Study in the Rat, DACO: 4.4.1,4.4.2,4.4.4, IIA 5.5.1, IIA 5.5.2
2181218	2011, MCW-2 Tech: 78-Weeks Oncogenicity (Feeding) Study in CD-1 Mice, DACO: 4.4.3, IIA 5.5.3
2181219	2011, Comparative biotransformation of fluensulfone in Human and Mice Lung Microsomes, DACO: 4.8, IIA 5.5.4
2181220	2011, MCW-2 Tech 3- and 7-Day Oral (Feeding) Mechanistic Lung Toxicity Study in Mice, DACO: 4.8, IIA 5.5.4

N° de document de l'ARLA	Référence
2181221	Strupp, C., Banas, D., Cohen, S.M., Gordon, E., Jaeger, M., Weber, K., 2012, Relationship of Metabolism and Cell Proliferation to the Mode of Action of Fluensulfone-Induced Mouse Lung Tumors: Analysis of Their Human Relevance Using the IPCS Framework, DACO: 4.8, IIA 5.5.4
2181222	2011, MCW-2 Tech: Two-Generation Reproduction Toxicity Study in the Han Wistar Rat, DACO: 4.5.1, IIA 5.6.1
2181223	2003, Technical Grady BYI 01921: A Prenatal Developmental Toxicity Study in the Wistar Rat, DACO: 4.5.2, IIA 5.6.10
2181224	2009, MCW-2 Tech Prenatal Developmental Toxicity Study in the Himalayan Rabbit, DACO: 4.5.3, IIA 5.6.11
2181225	2009, Acute Oral Neurotoxicity Peak-Effect Study in Rats, DACO: 4.5.12, IIA 5.7.1
2181226	2010, MCW-2 Tech Acute Oral Neurotoxicity (Gavage) Study in Rats, DACO: 4.5.12, IIA 5.7.1
2181227	2011, MCW-2 Tech: 13-Week Neurotoxicity (Feeding) Study in Rats, DACO: 4.5.13, IIA 5.7.4
2181228	2011, Gene Mutation Assay in Chinese Hamster V79 Cell In Vitro (V79 HPRT) with MCW-2 Metabolites 3626, DACO: 4.8, IIA 5.8
2181229	2010, In Vitro Chromosome Aberration Test in Chinese Hamster V79 Cells with MCW-2 Metabolite 3625, DACO: 4.8, IIA 5.8
2181230	2010, In Vitro Chromosome Aberration Test in Chinese Hamster V79 Cells with MCW-2 Metabolite 3627, DACO: 4.8, IIA 5.8
2181231	2011, In Vivo Unscheduled DNA Synthesis in Rat Hepatocytes with MCW-2 Metabolite # 3626, DACO: 4.8, IIA 5.8
2181232	2010, MCW-2 Metabolite #3625 - Acute Oral Toxicity Study in Rats, DACO: 4.8, IIA 5.8
2181233	2010, MCW-2 Metabolite 3626 Acute Oral Toxicity Study in Rats, DACO: 4.8, IIA 5.8
2181234	2010, MCW-2 Metabolite 3627 - Acute Oral Toxicity Study in Rats, DACO: 4.8, IIA 5.8
2181235	2010, Micronucleus Assay in bone Marrow Cells of the Rat with MCW-2 Metabolite # 3627, DACO: 4.8, IIA 5.8
2181236	2011, Micronucleus Assay in Bone Marrow Cells of the Rat with MCW-2 Metabolite #3625, DACO: 4.8, IIA 5.8
2181237	2011, Micronucleus Assay in Bone Marrow Cells of the Rat with MCW-2 Metabolite #3626, DACO: 4.8, IIA 5.8
2181238	2010, <i>Salmonella typhimurium</i> and <i>Escherichia coli</i> Reverse Mutation Assay with MCW-2 Metabolite 3625, DACO: 4.8, IIA 5.8
2181239	2010, <i>Salmonella typhimurium</i> and <i>Escherichia coli</i> Reverse Mutation Assay with MCW-2 Metabolite 3626, DACO: 4.8, IIA 5.8
2181240	2010, <i>Salmonella typhimurium</i> and <i>Escherichia coli</i> Reverse Mutation Assay with MCW-2 Metabolite 3627, DACO: 4.8, IIA 5.8

<b>N° de document de l'ARLA</b>	<b>Référence</b>
2257060	2005, Acrylamide: 28-Day Oral Neurotoxicity (Gavage) Validation Study in Rats, DACO: 4.5.12,4.5.13
2257062	2012, Study Summary for Sub-chronic (90-day) inhalation toxicity study in rats with MCW-2, DACO: 4.3.6
2402076	2014, 28-day dose range finding dietary toxicity study in Wistar Rats with 5-Chlorothiazole-2-Sulfonic Acid, DACO: 4.4.3,4.8
2402077	2014, Fluensulfone Metabolism Overview and Metabolite Toxicity Comparison, DACO: 4.8
2402080	2014, Fluensulfone - Clarification on Points Raised During the Evaluation on Mode of Action of Lung Tumourigenicity in Mice, DACO: 4.8
2407952	2014, 28-Day Dose Range Finding Dietary Toxicity Study in Wistar Rats with 3,4,4-Trifluoro-but-3-ene-1-Sulfonic Acid, DACO: 4.3.3
2420049	2014, Fluensulfone: Clarifications on Involvement of Cytotoxicity in the Mode of Action of Lung Tumourigenicity in Mice - Expert Statement, DACO: 4.8
2424406	2014, 90-Day Dietary Toxicity Study in Wistar Rats with 5-Chlorothiazole-2-Sulfonic Acid, DACO: 4.3.1
181241	2011, A Metabolism Study with [14C]Fluensulfone (MCW-2) (2 Radiolabels) using Tomatoes, DACO: 6.3,IIA 6.2.1
2181242	2011, A Metabolism Study with [14C]MCW-2 (2 Radiolabels) using Lettuce, DACO: 6.3,IIA 6.2.1
2181243	2011, A Metabolism Study with [14C]MCW-2 (2 Radiolabels) using Potatoes, DACO: 6.3,IIA 6.2.1
2181244	2010, A Metabolism Study with [14C] MCW-2 (2 Radiolabels) in Laying Hens, DACO: 6.2,IIA 6.2.2
2181245	2010, The Metabolism of [14C] MCW-2 (2 Radiolabels) in the Lactating Goat, DACO: 6.2,IIA 6.2.3
2181174	2010, Hydrolysis of [14C]MCW-2 (Fluensulfone) at pH 4, 7 and 9, DACO: 8.2.3.2,IIA 2.9.1,IIA 7.5
2181331	2010, Method Validation of an Analytical Method for the Determination of MCW-2 and its Metabolites in Plant Matrices, DACO: 7.2.1,IIA 4.3
2181365	2011, Magnitude of the residue of MCW-2 on fruiting vegetables (2009 trials)., DACO: 7.3,7.4.1,7.4.2,IIA 6.1.1,IIA 6.3.1
2181366	2011, Magnitude of the residue of MCW-2 on cucurbit vegetables (2009 trials)., DACO: 7.3,7.4.1,7.4.2,IIA 6.1.1,IIA 6.3.3,IIA 6.3.4
2181367	2011, Magnitude of Residue of MCW-2 and Its Major Metabolites in Melon Raw Agricultural Commodity After One Application of MCW-2 480EC - 8 Trials - Spain, Italy and Greece - 2010, DACO: 7.4.1,7.4.2,IIA 6.5.2
2181368	2011, Magnitude of the Residue of Fluensulfone in Fruiting Vegetables and Processed Commodities, DACO: 7.3,7.4.1,7.4.2,7.4.5,7.4.6,IIA 6.1.1,IIA 6.3.1,IIA 6.3.2,IIA 6.5.4
2181369	2011, Magnitude of the Residue of Fluensulfone in Cucurbit Vegetables, DACO: 7.4.1,7.4.2,IIA 6.3.3,IIA 6.3.4

N° de document de l'ARLA	Référence
2181370	2011, Validation of an Analytical Method for the Determination of Residues of MCW-2 and three Metabolites in Plant Commodities (acidic, dry and fatty), DACO: 7.2.1,IIA 4.3
2181372	2011, A Confined Rotational Crop Study with [14C]MCW-2 (2 Radiolabels) using Radish, Lettuce, and Wheat, DACO: 7.4.3,IIA 6.6.2
2181384	2011, Independent Laboratory Validation (ILV) of an Analytical Method for the Determination of MCW-2 and Three Metabolites in Plant Commodities., DACO: 7.2.3,IIA 4.3
2181390	2012, Independent Laboratory Validation (ILV) of the PTRL Method 2061 W entitled Determination of MCW-2 and Metabolites in Plant Matrices, DACO: 7.2.3,IIA 4.3
2181391	2012, FDA PAM Multiresidue Method (MRM) Testing for Fluensulfone as Two Sulfonic Acid Metabolites, DACO: 7.2.4,IIA 4.3
2420050	2014, Interim Report: Magnitude of the Residues of Fluensulfone and its metabolites in rotational crops under field conditions, DACO: 7.4.4
2402078	2013, Magnitude of the Residue of Fluensulfone in Tomato Processed Commodities, DACO: 7.4.5

ISSN : 1911-8015

**8 Sa Majesté la Reine du chef du Canada, représentée par le ministre des Travaux publics et Services gouvernementaux Canada 2015**

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.