



Projet de décision d'homologation

PRD2015-08

Sulfoxaflore

(also available in English)

Le 24 mars 2015

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

Publications
Agence de réglementation de
la lutte antiparasitaire
Santé Canada
2720, promenade Riverside
I.A. 6607 D
Ottawa (Ontario) K1A 0K9

Internet : pmra.publications@hc-sc.gc.ca
santecanada.gc.ca/arla
Télécopieur : 613-736-3758
Service de renseignements :
1-800-267-6315 ou 613-736-3799
pmra.infoserv@hc-sc.gc.ca

ISSN : 1925-0894 (imprimée)
1925-0908 (en ligne)

Numéro de catalogue : H113-9/2015-08F (publication imprimée)
H113-9/2015-08F-PDF (version PDF)

© Sa Majesté la Reine du chef du Canada, représentée par le ministre de Santé Canada, 2015

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

Table des matières

Aperçu.....	1
Projet de décision d'homologation concernant le sulfoxaflore	1
Fondements de la décision d'homologation de Santé Canada	2
Qu'est-ce que le sulfoxaflore.....	3
Considérations relatives à la santé.....	3
Considérations environnementales	6
Considérations relatives à la valeur	7
Mesures de réduction des risques	7
Prochaines étapes.....	8
Autres renseignements.....	8
Évaluation scientifique.....	9
1.0 Propriétés et utilisations de la matière active.....	9
1.1 Description de la matière active	9
1.2 Propriétés physico-chimiques de la matière active et des préparations commerciales	9
1.3 Mode d'emploi	11
1.4 Mode d'action	12
2.0 Méthodes d'analyse	12
2.1 Méthodes d'analyse de la matière active.....	12
2.2 Méthode d'analyse des préparations	12
2.3 Méthodes d'analyse des résidus	12
3.0 Effets sur la santé humaine et animale.....	13
3.1 Sommaire toxicologique	13
3.1.1 Caractérisation des risques selon la <i>Loi sur les produits antiparasitaires</i>	25
3.2 Dose aiguë de référence	26
3.3 Dose journalière admissible	28
3.4 Évaluation des risques en milieux professionnel et résidentiel.....	29
3.4.1 Critères d'effet toxicologiques utilisés dans les évaluations du risque d'exposition en milieux professionnels et résidentiels	29
3.4.2 Exposition professionnelle et risques connexes.....	31
3.4.3 Évaluation du risque d'exposition en milieu résidentiel.....	35
3.5 Évaluation de l'exposition aux résidus dans les aliments	37
3.5.1 Résidus dans les denrées d'origine végétale ou animale	37
3.5.2 Évaluation des risques d'exposition par le régime alimentaire	38
3.5.3 Exposition globale et risques connexes	39
3.5.4 Limites maximales de résidus.....	39
4.0 Effets sur l'environnement.....	40
4.1 Devenir et comportement dans l'environnement	40
4.2 Caractérisation des risques environnementaux	42
4.2.1 Risques pour les organismes terrestres	43
4.2.2 Risques pour les organismes aquatiques.....	50

5.0	Valeur.....	52
5.1	Efficacité contre les organismes nuisibles	52
5.1.2	Efficacité de l'insecticide Closer	53
5.1.3	Pulvérisation par voie aérienne.....	55
5.1.4	Allégations d'efficacité acceptables.....	56
5.2	Autres dommages (à l'exclusion des effets sur la santé)	56
5.3	Considération des avantages	56
5.3.1	Conséquences sur l'économie et la société	56
5.3.2	Recensement des solutions de remplacement	56
5.3.3	Compatibilité avec les pratiques actuelles de lutte antiparasitaire, y compris la lutte intégrée.....	57
5.3.4	Renseignements sur l'acquisition réelle ou possible d'une résistance.....	57
5.3.5	Contribution à la réduction des risques.....	58
5.4	Utilisations appuyées.....	58
6.0	Considérations relatives à la politique sur les produits antiparasitaires	58
6.1	Politique de gestion des substances toxiques	58
6.2	Produits de formulation et contaminants préoccupants pour la santé ou l'environnement	59
7.0	Résumé.....	60
7.1	Santé et sécurité humaines	60
7.2	Risques pour l'environnement	61
7.3	Valeur	61
8.0	Décision d'homologation proposée	61
	Liste des abréviations.....	63
Annexe I	Tableaux et figures.....	67
Tableau 1	Méthodes d'analyse des résidus	67
Tableau 2	Profil toxicologique de l'Isoclast Active.....	68
Tableau 3	Profil de toxicité des métabolites du sulfoxaflure.....	79
Tableau 4	Profil de toxicité des insecticides Transform WG et Closer	83
Tableau 5	Critères d'effet toxicologique de l'évaluation des risques pour la santé découlant de l'utilisation de sulfoxaflure	85
Tableau 6	Estimations de l'exposition et marges d'exposition calculées pour les préposés qui mélangent, chargent et appliquent l'insecticide Transform WG	86
Tableau 7	Estimations de l'exposition et marges d'exposition calculées pour les préposés qui mélangent, chargent et appliquent l'insecticide Closer	86
Tableau 8	Estimations de l'exposition cutanée après le traitement chez les travailleurs qui entrent dans un site cultivé traité avec l'insecticide Transform WG	87
Tableau 9	Estimations de l'exposition cutanée après l'application chez les travailleurs qui entrent dans des sites traités avec l'insecticide Closer.....	87
Tableau 10	Évaluation de l'exposition aiguë globale (cutanée et alimentaire) associée à l'autocueillette de pêches (denrée représentative des fruits à pépins, des fruits à noyau et des fraises) chez les femmes de 13 à 49 ans	88
Tableau 11	Évaluation du risque global d'exposition à moyen terme lié à des arbres fruitiers traités situés en milieux résidentiels	88
Tableau 12	Sommaire intégré de la chimie des résidus dans les aliments.....	89

Tableau 13	Aperçu des caractéristiques chimiques des résidus déterminées dans les études sur le métabolisme et l'évaluation des risques	107
Tableau 14	Devenir et comportement dans l'environnement	108
Tableau 15	Produits de transformation formés dans l'environnement	113
Tableau 16	Toxicité pour les espèces terrestres non ciblées.....	114
Tableau 17	Évaluation des risques pour les espèces terrestres non ciblées autres que les abeilles, les oiseaux et les mammifères	121
Tableau 18	Quantité maximale de résidus de sulfoxaflure (mg m.a./kg) dans le pollen, le nectar et d'autres tissus végétaux.....	124
Tableau 19	Évaluation des risques pour les abeilles découlant d'une exposition aiguë par voie orale.....	125
Tableau 20	Évaluation préliminaire des risques pour les mammifères et les oiseaux	125
Tableau 21	Caractérisation approfondie du risque pour la reproduction des mammifères..	126
Tableau 22	Toxicité pour les espèces aquatiques non ciblées	127
Tableau 23	Évaluation des risques pour les espèces aquatiques non ciblées.....	129
Tableau 24	Utilisations soutenues pour l'insecticide Transform WG	130
Tableau 25	Utilisations soutenues pour l'insecticide Closer	130
Tableau 26	Considérations liées à la Politique de gestion des substances toxiques : comparaison avec les critères de la voie 1 de la PGST.....	131
Annexe II	Renseignements supplémentaires sur la conjoncture internationale relativement aux limites maximales de résidus et à leurs incidences commerciales.....	133
Tableau 1	Différences entre les limites maximales de résidus du Canada, les tolérances des États-Unis et les limites maximales de résidus de la Commission du Codex Alimentarius.....	133
Références	135

Aperçu

Projet de décision d'homologation concernant le sulfoxaflure

En vertu de la *Loi sur les produits antiparasitaires* et conformément à ses règlements d'application, l'Agence de réglementation de la lutte antiparasitaire (ARLA) de Santé Canada propose l'homologation complète, à des fins de vente et d'utilisation, du produit Isoclast Active, de l'insecticide sous forme de granulés mouillables Transform WG et de l'insecticide Closer, qui contiennent comme matière active de qualité technique du sulfoxaflure, pour supprimer ou réprimer les pucerons, les cicadelles, les cochenilles de San José et les punaises du genre *Lygus* sur des légumes, des céréales, des cultures d'oléagineux, des fruits et des noix cultivés à grande échelle.

Le produit Isoclast Active (numéro d'homologation 30824), anciennement connu sous le nom d'insecticide Sulfoxaflor de qualité technique, et l'insecticide Transform WG (numéro d'homologation 30825) ainsi que l'insecticide Closer (numéro d'homologation 30826) anciennement connus sous le nom d'insecticide Closer SC, sont homologués au Canada sous réserve de certaines conditions. Les présentes demandes visent la conversion des homologations conditionnelles des insecticides Isoclast Active, Transform WG et Closer en homologations complètes.

D'après l'évaluation des renseignements scientifiques à sa disposition, l'ARLA juge que, dans les conditions d'utilisation approuvées, les produits ont de la valeur et ne présentent aucun risque inacceptable pour la santé humaine ou l'environnement.

Le présent aperçu décrit les principaux points de l'évaluation, tandis que l'évaluation scientifique présente des renseignements techniques détaillés sur les évaluations des risques pour la santé humaine et pour l'environnement ainsi que sur la valeur du sulfoxaflure et des insecticides Transform WG et Closer.

Fondements de la décision d'homologation de Santé Canada

L'objectif premier de la *Loi sur les produits antiparasitaires* est de prévenir les risques inacceptables pour les personnes et l'environnement découlant de l'utilisation des produits antiparasitaires. L'ARLA considère que les risques sanitaires ou environnementaux sont acceptables¹ s'il existe une certitude raisonnable que l'utilisation des produits en question ou de l'exposition à ceux-ci ne nuira pas à la santé humaine, aux générations futures ou à l'environnement, compte tenu des conditions d'homologation proposées. La Loi exige aussi que les produits aient de la valeur² lorsqu'ils sont utilisés conformément au mode d'emploi de leur étiquette respective. Ces conditions d'homologation peuvent inclure l'ajout de mises en garde particulières sur l'étiquette d'un produit en vue de réduire davantage les risques.

Pour en arriver à une décision, l'ARLA applique des méthodes et des politiques d'évaluation des risques qui sont modernes et rigoureuses. Ces méthodes tiennent compte des caractéristiques uniques des sous-populations qui sont les plus sensibles chez l'humain (par exemple, les enfants) et les organismes présents dans l'environnement. Ces méthodes et ces politiques consistent également à examiner la nature des effets observés et à évaluer les incertitudes liées aux prévisions sur les répercussions de l'utilisation des pesticides. Pour obtenir de plus amples renseignements sur la façon dont l'ARLA réglemente les pesticides, sur le processus d'évaluation et sur les programmes de réduction des risques, veuillez consulter la section Pesticides et lutte antiparasitaire du site Web de Santé Canada à santecanada.gc.ca/arla.

Avant de rendre une décision définitive quant à l'homologation du sulfoxaflure, l'ARLA examinera tous les commentaires reçus du public en réponse au présent document de consultation³. Elle publiera ensuite un document de décision d'homologation⁴ concernant le sulfoxaflure, dans lequel elle présentera sa décision, les raisons qui la justifient, un résumé des commentaires formulés au sujet du projet de décision d'homologation et sa réponse à ces commentaires

Afin d'obtenir des précisions sur les renseignements exposés dans cet aperçu, veuillez consulter le volet de l'évaluation scientifique du présent document de consultation.

¹ « Risques acceptables » selon la définition du paragraphe 2(2) de la *Loi sur les produits antiparasitaires*.

² « Valeur » selon la définition du paragraphe 2(1) de la *Loi sur les produits antiparasitaires*: « L'apport réel ou potentiel d'un produit dans la lutte antiparasitaire, compte tenu des conditions d'homologation proposées ou fixées, notamment en fonction : a) de son efficacité; b) des conséquences de son utilisation sur l'hôte du parasite sur lequel le produit est destiné à être utilisé; c) des conséquences de son utilisation sur l'économie et la société de même que de ses avantages pour la santé, la sécurité et l'environnement. »

³ « Énoncé de consultation », conformément au paragraphe 28(2) de la *Loi sur les produits antiparasitaires*.

⁴ « Énoncé de décision », conformément au paragraphe 28(5) de la *Loi sur les produits antiparasitaires*.

Qu'est-ce que le sulfoxaflure?

Le sulfoxaflure, un composé chimique de la classe des sulfoximines, est un insecticide systémique transporté par le xylème à l'intérieur de la plante traitée. Il supprime les insectes suceurs par contact et par ingestion. Le sulfoxaflure agit sur le même type de récepteurs neuronaux que les insecticides de la classe des néonicotinoïdes, mais son mode d'action est différent, et il est classé dans un sous-groupe distinct. Les préparations commerciales qui en contiennent et qui sont appliquées en traitement foliaire suppriment ou répriment les pucerons, les cicadelles, les cochenilles de San José et les punaises du genre *Lygus* sur des légumes, des céréales, des cultures d'oléagineux, des fruits et des noix cultivés à grande échelle.

Considérations relatives à la santé

Les utilisations approuvées du sulfoxaflure peuvent-elles nuire à la santé humaine?

Il est peu probable que du sulfoxaflure nuise à la santé humaine s'il est utilisé conformément au mode d'emploi de l'étiquette.

Une exposition au sulfoxaflure est possible par la consommation d'aliments et d'eau contaminés (régime alimentaire), pendant la manipulation des préparations commerciales contenant du sulfoxaflure ou lorsque des personnes retournent dans des sites traités. Au cours de l'évaluation des risques pour la santé, l'ARLA tient compte de deux facteurs importants déterminants : la dose n'ayant aucun effet sur la santé et la dose à laquelle les gens ont susceptibles d'être exposés. Les doses utilisées pour évaluer les risques sont déterminées de façon à protéger les sous-populations humaines les plus sensibles (par exemple, les mères qui allaitent et les enfants). Seules les utilisations entraînant une exposition à des doses bien inférieures à celles n'ayant eu aucun effet nocif chez les animaux soumis aux essais sont jugées acceptables pour l'homologation.

Les études toxicologiques effectuées sur des animaux de laboratoire décrivent les effets sur la santé qui pourraient découler de divers degrés d'exposition à un produit chimique et permettent de déterminer la dose à laquelle aucun effet n'est observé. Les effets sur la santé constatés chez les animaux se produisent à des doses plus de 100 fois supérieures (et souvent beaucoup plus) aux doses auxquelles une personne est normalement exposée lorsque les pesticides sont utilisés conformément au mode d'emploi de l'étiquette.

Selon les études en laboratoire sur des animaux, le sulfoxaflure exerce une toxicité légère à modérée par voie orale; par conséquent, le mot indicateur de danger « AVERTISSEMENT — POISON » est requis sur l'étiquette. Il est d'une faible toxicité par voie cutanée et par inhalation. Il ne cause qu'une irritation oculaire et cutanée minime, et aucune réaction allergique cutanée.

La préparation commerciale, l'insecticide Transform WG, est d'une faible toxicité par voie orale, par contact cutané et par inhalation chez les animaux de laboratoire. Elle est modérément irritante pour les yeux; par conséquent, le mot indicateur « AVERTISSEMENT » et l'énoncé de danger « IRRITANT POUR LES YEUX » doivent figurer sur l'étiquette. L'insecticide

Transform WG ne provoque qu'une irritation cutanée minimale et aucune réaction allergique cutanée. L'insecticide Closer présente une faible toxicité aiguë par voies orale et cutanée chez les animaux de laboratoire, et ne devrait pas poser de risque de toxicité aiguë par inhalation. La matière active ne cause qu'une irritation oculaire minimale, aucune irritation cutanée ni aucune réaction cutanée allergique.

Des effets sur la santé ont été observés chez les animaux exposés à des doses répétées de sulfoxaflore, notamment sur le foie, le système nerveux, la musculature et l'appareil génital mâle. Le sulfoxaflore n'a pas endommagé le matériel génétique. Des tumeurs de l'appareil génital (glandes préputiales et testicules) ont été mises en évidence chez le rat mâle, mais l'augmentation des lésions tumorales était soit négligeable, soit provoquée par des doses très élevées. Quant aux tumeurs du foie observées chez les rongeurs, elles ont été attribuées à un mode d'action spécifique non applicable aux humains.

L'administration de doses de sulfoxaflore à des femelles gravides ou en lactation a eu des effets sur le développement du fœtus (anomalies au niveau des membres) et des jeunes (mortalité néonatale), en l'absence de toxicité maternelle, ce qui indique une sensibilité accrue des jeunes par rapport aux animaux adultes. Au cours de l'évaluation des risques, l'ARLA tient compte de cette sensibilité pour déterminer le degré d'exposition acceptable des humains au sulfoxaflore.

L'évaluation des risques vise à protéger la santé humaine contre les effets du sulfoxaflore en faisant en sorte que les doses auxquelles les humains sont susceptibles d'être exposés soient bien inférieures à la dose la plus faible à laquelle ces effets ont été constatés chez les animaux soumis aux essais.

Résidus dans l'eau et les aliments

Les risques liés à la consommation d'eau et d'aliments ne sont pas préoccupants.

Les estimations de l'apport alimentaire global (consommation d'aliments et d'eau) révèlent que les nourrissons, soit la sous-population la plus susceptible d'ingérer la plus grande quantité de sulfoxaflore par rapport au poids corporel, pourraient être exposés à une dose représentant moins de 86 % de la dose journalière admissible (DJA). D'après ces estimations, le risque lié à une exposition alimentaire chronique au sulfoxaflore n'est préoccupant pour aucune sous-population, à l'exception des femmes de 13 à 49 ans. Dans ce sous-groupe, comme la DJA pour le sulfoxaflore diffère de celle pour l'eau, il n'a pas été possible d'estimer l'apport alimentaire global (consommation d'aliments et d'eau). Les risques chroniques liés à l'ingestion d'aliments et d'eau représentent respectivement moins de 9 et de 20 % de la DJA. Comme le sulfoxaflore n'est pas cancérigène, il n'est pas nécessaire d'évaluer le risque de cancer lié à l'exposition par le régime alimentaire.

Chez les femmes de 13 à 49 ans, la dose aiguë de référence (DARf) établie pour l'exposition à de l'eau contaminée par des résidus de sulfoxaflore diffère de celle déterminée pour l'exposition à des aliments, de sorte qu'il n'a pas été possible d'estimer l'apport alimentaire global (consommation d'aliments et d'eau). Pour ce sous-groupe, le risque d'exposition aiguë au

sulfoxaflore par ingestion d'aliments et d'eau équivaut respectivement à 117 et à 6,61 % de la DARf, au 99,9^e centile de l'exposition. Pour toutes les autres sous-populations, l'exposition aiguë par le régime alimentaire (consommation d'aliments et d'eau), calculée par analyse déterministe, devrait représenter moins de 21 % de la DARf. Il est donc peu probable qu'une dose unique de sulfoxaflore entraîne des effets sur la santé d'un quelconque sous-groupe de population, y compris les nourrissons et les enfants, compte tenu du caractère intrinsèquement prudent de l'évaluation des risques (c'est-à-dire une exposition à toutes les cultures traitées le même jour).

La *Loi sur les aliments et drogues* interdit la vente d'aliments falsifiés, c'est-à-dire d'aliments qui contiennent des résidus de pesticide en des concentrations supérieures à la limite maximale de résidus (LMR). Les LMR pour les pesticides sont fixées, aux fins de la *Loi sur les aliments et drogues*, en évaluant les données scientifiques requises en vertu de la *Loi sur les produits antiparasitaires*. Les aliments contenant des concentrations de résidus de pesticide inférieures à la LMR fixée ne posent pas de risque inacceptable pour la santé.

Les résultats d'essais sur les résidus réalisés avec du sulfoxaflore appliqué sur des fruits, des légumes, des oléagineux, des céréales, des noix et des légumineuses cultivés au Canada, aux États-Unis, en Union européenne, en Australie, au Brésil et en Nouvelle-Zélande sont acceptables. Les LMR pour cette matière active sont présentées dans la section de l'évaluation scientifique du présent document de consultation.

Risques liés aux utilisations en milieu résidentiel et autres que professionnels

Les risques d'exposition pour les membres du public qui participent à des activités d'autocueillette dans des vergers (de fruits à pépins ou à noyau) traités avec l'insecticide Closer sont acceptables.

Il est possible que les membres du public soient exposés à des résidus de sulfoxaflore lorsqu'ils participent à des activités d'autocueillette dans des vergers de fruits à pépins (pommes et poires) ou de fruits à noyau (pêches, nectarines, prunes et cerises). Le risque lié à ces activités est toutefois acceptable pour les adultes, les adolescents et les enfants.

Risques professionnels liés à la manipulation des insecticides Transform WG et Closer

Les risques professionnels ne sont pas préoccupants lorsque les insecticides Transform WG et Closer sont utilisés conformément au mode d'emploi proposé sur l'étiquette, qui comprend des mesures de protection.

Les agriculteurs et les spécialistes de la lutte antiparasitaire qui mélangent, chargent ou appliquent les insecticides Transform WG et Closer, de même que les travailleurs agricoles qui retournent dans des champs et des vergers fraîchement traités peuvent être exposés à des résidus de sulfoxaflore par contact cutané direct. C'est pourquoi l'étiquette de ces produits précise que toute personne qui mélange et charge les insecticides Transform WG ou Closer, ou qui nettoie et répare le matériel, doit porter un vêtement à manches longues, un pantalon long, des gants

résistant aux produits chimiques, des chaussures et des chaussettes ainsi que des lunettes protectrices. Les travailleurs qui mélangent et chargent ces insecticides en vue de leur application par voie aérienne doivent également revêtir une combinaison. Les préposés à l'application doivent porter un vêtement à manches longues, un pantalon long, des gants résistant aux produits chimiques, des chaussures et des chaussettes ainsi que des lunettes de protection. Dans le cas de la pulvérisation aérienne, les personnes qui mélangent et qui chargent les produits doivent porter des lunettes de protection, en plus d'une combinaison par-dessus leurs vêtements. De plus, les travailleurs ne doivent pas retourner dans les champs traités pendant les 12 heures suivant l'application. Compte tenu de ces énoncés d'étiquette, du nombre prévu d'applications et de la durée de l'exposition, les risques pour les travailleurs ne sont pas préoccupants.

Quant à l'exposition des non-utilisateurs, elle devrait être largement inférieure à celle des travailleurs, et elle est considérée comme étant négligeable. Les risques pour la santé liés pour les non-utilisateurs ne sont donc pas préoccupants.

Considérations environnementales

Qu'arrive-t-il lorsque le sulfoxaflure pénètre dans l'environnement?

Il est peu probable que du sulfoxaflure pose un risque inacceptable à l'environnement s'il est utilisé conformément au mode d'emploi de l'étiquette.

Lorsqu'il est pulvérisé sur le feuillage des plantes, le sulfoxaflure se déplace de la surface des feuilles jusque dans les tissus internes. S'il est appliqué en période de floraison, il se dépose directement sur le pollen et le nectar. En raison de son activité systémique, il peut aussi atteindre le pollen et le nectar en circulant à l'intérieur de la plante. Lorsque des gouttelettes de sulfoxaflure se déposent sur le sol, le composé est rapidement dégradé par la flore microbienne présente. Les produits de transformation du sulfoxaflure formés dans le sol sont persistants et peuvent être entraînés dans le profil pédologique jusque dans l'eau souterraine. Lorsque le sulfoxaflure atteint l'eau de surface, il se libère aussi en présence de microbes, mais plus lentement que dans le sol.

Le sulfoxaflure pose un risque négligeable pour les oiseaux et les mammifères, les poissons, les plantes aquatiques et les invertébrés aquatiques. Puisqu'il est un insecticide, il peut causer des effets nocifs chez certains insectes non ciblés lorsque ceux-ci entrent en contact avec des concentrations de résidus suffisamment élevées sur des plantes. Par conséquent, de manière à réduire l'exposition et à minimiser les risques possibles pour les arthropodes utiles, des mises en garde doivent être inscrites sur les étiquettes des produits. Bien que le sulfoxaflure ne posera probablement pas de risque pour les colonies d'abeilles, il peut poser des risques pour les abeilles adultes butinantes exposées directement aux gouttelettes pulvérisées ou à des résidus fraîchement déposés sur les plantes. Toutefois, ces effets sont relativement à court terme, durant environ trois jours ou moins. Lorsque les mesures de réduction des risques inscrites sur l'étiquette sont suivies, les risques pour les abeilles sont jugés acceptables.

Considérations relatives à la valeur

Quelle est la valeur des insecticides Transform WG et Closer?

Les insecticides Transform WG et Closer suppriment ou répriment certains insectes nuisibles suceurs qui s'attaquent aux légumes, aux céréales, aux cultures d'oléagineux, aux fruits et aux noix énumérés et cultivés à grande échelle.

L'insecticide Transform WG peut être appliqué par pulvérisation au sol ou par pulvérisation aérienne pour supprimer les pucerons et les punaises du genre *Lygus* sur des céréales et des cultures d'oléagineux. L'insecticide Closer supprime ou réprime les pucerons, les cicadelles et les cochenilles de San José par pulvérisation au sol sur les légumes et les fruits (y compris les noix) cultivés à grande échelle ainsi que par pulvérisation aérienne sur les pommes de terre.

Le sulfoxaflore agit sur le même type de récepteurs neuronaux que les insecticides de la classe des néonicotinoïdes, mais son mode d'action est différent, et il est classé dans un sous-groupe distinct. Les insectes résistants aux néonicotinoïdes ne développent pas de résistance croisée au sulfoxaflore, ce qui confère à cette nouvelle matière active une valeur en matière de gestion de la résistance aux insecticides.

Mesures de réduction des risques

Les étiquettes des produits antiparasitaires homologués possèdent un mode d'emploi qui comprend des mesures de réduction des risques visant à protéger la santé humaine et l'environnement. Les utilisateurs sont tenus par la Loi de s'y conformer.

Voici les principales mesures proposées sur l'étiquette des insecticides Transform WG et Closer pour réduire les risques possibles relevés dans la présente évaluation.

Principales mesures de réduction des risques

Santé humaine

Les utilisateurs peuvent être exposés au sulfoxaflore par contact direct avec la peau ou par inhalation des brouillards de pulvérisation. Par conséquent, toute personne qui mélange et charge les insecticides Transform WG et Closer, ou qui nettoie et répare le matériel doit porter un vêtement à manches longues, un pantalon long, des chaussettes et des chaussures ainsi que des lunettes protectrices. Dans le cas du mélange et du chargement de ces insecticides en vue de l'application par voie aérienne, les travailleurs doivent également revêtir une combinaison. Les préposés à l'application doivent porter un vêtement à manches longues, un pantalon long, des chaussures et des chaussettes. Les énoncés habituels visant à protéger les travailleurs contre la dérive de pulvérisation pendant un traitement ont été ajoutés à l'étiquette. De plus, les travailleurs ne doivent pas entrer dans les champs traités pendant les 12 heures suivant l'application. Compte tenu de ces énoncés d'étiquette, du nombre prévu d'applications et de la durée de l'exposition, les risques pour les travailleurs ne sont pas préoccupants.

Environnement

Les étiquettes des produits contenant du sulfoxaflore informent les utilisateurs au sujet du potentiel de lessivage des produits de transformation du sulfoxaflore, de même que des dangers que comporte le sulfoxaflore pour les abeilles et les arthropodes utiles. Afin de réduire au minimum l'exposition des abeilles et du couvain d'abeilles, l'étiquette précise que cette substance doit être appliquée tôt le matin ou tard en soirée lorsque les abeilles ne sont pas actives et qu'elle ne doit pas être appliquée en période de floraison sur la plupart des cultures. Le respect de ces restrictions d'utilisation fera en sorte que les risques pour les abeilles ne seront pas préoccupants.

Prochaines étapes

Avant de prendre une décision définitive au sujet de l'homologation du sulfoxaflore, l'ARLA tiendra compte de tous les commentaires du public reçus en réponse au présent document de consultation. Elle acceptera les commentaires écrits au sujet de ce projet pendant une période de 45 jours à compter de sa date de publication. Veuillez noter que, afin de se conformer aux obligations du Canada en matière de commerce international, une consultation sur les limites maximales de résidus proposées est aussi menée par l'envoi d'une notification à l'Organisation mondiale du commerce. Veuillez faire parvenir tout commentaire aux Publications, dont les coordonnées se trouvent en page couverture. L'ARLA publiera ensuite un document sur la décision d'homologation concernant le sulfoxaflore, dans lequel seront exposés la décision, les motifs qui la justifient, un résumé des commentaires reçus au sujet du Projet de décision d'homologation ainsi que les réponses de l'ARLA à ceux-ci.

Autres renseignements

Une fois qu'elle aura pris sa décision d'homologation, l'ARLA publiera un document de décision d'homologation sur le sulfoxaflore (reposant sur le volet de l'évaluation scientifique du document de consultation). En outre, les données d'essai faisant l'objet de renvois dans le présent document de consultation seront mises à la disposition du public, sur demande, dans la salle de lecture de l'ARLA située à Ottawa.

Évaluation scientifique

Sulfoxaflore

1.0 Propriétés et utilisations de la matière active

1.1 Description de la matière active

Matière active Sulfoxaflore

Utilité Insecticide

Noms chimiques

1. Union internationale de chimie pure et appliquée (IUPAC) Méthyl(oxo){1-[6-(trifluorométhyl)-3-pyridyl]éthyl}-λ⁶-sulfanylidène]cyanamide

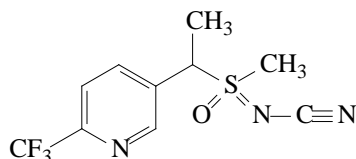
2. Chemical Abstracts Service (CAS) N-[méthyloxido[1-[6-(trifluorométhyl)-3-pyridinyl]éthyl]-λ⁴-sulfanylidène]cyanamide

Numéro CAS 946578-00-3

Formule moléculaire C₁₀H₁₀F₃N₃OS

Masse moléculaire 277,3

Formule développée



Pureté de la matière active 97,9 %

1.2 Propriétés physico-chimiques de la matière active et des préparations commerciales

Produit technique : Isoclast Active

Propriété	Résultat
Couleur et état physique	Poudre, blanc cassé
Odeur	Odeur piquante
Point de fusion	112,94 °C
Point ou plage d'ébullition	Sans objet
Masse volumique	1,54 g/cm ³

Propriété	Résultat																
Pression de vapeur à 20 °C	$\leq 1,4 \times 10^{-6}$ Pa																
Constante de la loi d'Henry à 20 °C	$6,7 \times 10^{-12}$ atm m ³ /mole																
Spectre d'absorption ultraviolet-visible	<p style="text-align: center;"><u>λ_{max} (nm)</u></p> neutre : 192, 211 et 260 acide : 210, 260 base : 218, 260																
Solubilité dans l'eau à 20 °C	<table border="1"> <thead> <tr> <th>pH</th> <th>Solubilité (mg/L)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>non tamponnée</td> <td>670</td> </tr> <tr> <td>5</td> <td>1 380</td> </tr> <tr> <td>7</td> <td>570</td> </tr> <tr> <td>9</td> <td>550</td> </tr> </tbody> </table>	pH	Solubilité (mg/L)	non tamponnée	670	5	1 380	7	570	9	550						
pH	Solubilité (mg/L)																
non tamponnée	670																
5	1 380																
7	570																
9	550																
Solubilité dans les solvants organiques à 20 °C	<table border="1"> <thead> <tr> <th>Solvant</th> <th>Solubilité (g/L)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>méthanol</td> <td>93,1</td> </tr> <tr> <td>acétone</td> <td>217</td> </tr> <tr> <td>xylène</td> <td>0,743</td> </tr> <tr> <td>1,2-dichloroéthane</td> <td>39,6</td> </tr> <tr> <td>acétate d'éthyle</td> <td>95,2</td> </tr> <tr> <td><i>n</i>-heptane</td> <td>$2,42 \times 10^{-4}$</td> </tr> <tr> <td><i>n</i>-octanol</td> <td>1,66</td> </tr> </tbody> </table>	Solvant	Solubilité (g/L)	méthanol	93,1	acétone	217	xylène	0,743	1,2-dichloroéthane	39,6	acétate d'éthyle	95,2	<i>n</i> -heptane	$2,42 \times 10^{-4}$	<i>n</i> -octanol	1,66
Solvant	Solubilité (g/L)																
méthanol	93,1																
acétone	217																
xylène	0,743																
1,2-dichloroéthane	39,6																
acétate d'éthyle	95,2																
<i>n</i> -heptane	$2,42 \times 10^{-4}$																
<i>n</i> -octanol	1,66																
Coefficient de partage <i>n</i> -octanol:eau (K_{oe})	<table border="1"> <thead> <tr> <th>pH</th> <th>$\log K_{oe}$</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>5</td> <td>0,806</td> </tr> <tr> <td>7</td> <td>0,802</td> </tr> <tr> <td>9</td> <td>0,799</td> </tr> </tbody> </table>	pH	$\log K_{oe}$	5	0,806	7	0,802	9	0,799								
pH	$\log K_{oe}$																
5	0,806																
7	0,802																
9	0,799																
Constante de dissociation (pK_a)	Aucune constante de dissociation mesurable dans la plage de pH applicable à l'environnement (pH : 2 à 10)																
Stabilité (température, métal)	<p>Pendant la période d'entreposage de 14 jours, aucune dégradation chimique de la substance à l'essai n'a été observée à 54 ± 2 °C et en présence de métaux (cuivre, laiton, acier inoxydable 304 et 316) ou d'ions métalliques (chlorure de cuivre (I) et chlorure de nickel (II)).</p> <p>Une dégradation substantielle de la substance à l'essai (~ 50 % par rapport à l'essai initial) a été constatée en présence de chlorure ferrique hexahydraté (FeCl₃ H₂O).</p>																

Préparations commerciales : Insecticides Transform WG et Closer

Propriété	Insecticide Transform WG	Insecticide Closer
Couleur	Blanc	Brun clair
Odeur	Légère odeur	Légère odeur
État physique	Solide	Liquide
Type de formulation	Granulés mouillables (WG)	Suspension concentrée (SC)
Garantie	50 %	240 g/L
Description du contenant	Bouteilles en polyéthylène haute densité de 500 g, 1 kg et 5 kg Sacs hydrosolubles de 500 g, 1 kg et 3 kg dans une boîte en carton	Jerricans en polyéthylène haute densité de 1 L, 5 L, 10 L et 20 L
Masse volumique	0,4 à 0,55 g/ml	1 à 1,2 g/ml
pH (dispersion aqueuse à 1 %)	6 à 8	3 à 5
Potentiel oxydant ou réducteur	Aucun	Aucun
Stabilité à l'entreposage	Le produit est stable lorsqu'il est entreposé durant trois ans à des températures comprises entre -9,06 °C et 48,84 °C dans des bouteilles en polyéthylène à haute densité (HDPE) et en poly(éthylène téréphtalate) (PET) et en sachets laminés constitués d'une feuille métallique.	Le produit est stable lorsqu'il est entreposé durant trois ans à des températures comprises entre -9,06 °C et 48,84 °C dans des bouteilles en polyéthylène à haute densité (HDPE) et en poly(éthylène téréphtalate) (PET).
Corrosion	Cette formulation est chimiquement et physiquement compatible avec les bouteilles en HDPE et en PET et les sachets laminés constitués d'une feuille métallique.	Cette formulation est chimiquement et physiquement compatible avec les bouteilles en HDPE et en PET.
Explosibilité	Non explosif	Non explosif

1.3 Mode d'emploi

La matière active sulfoxaflure est formulée pour utilisation au Canada sous forme de deux préparations à usage commercial, l'insecticide Transform WG et l'insecticide Closer. Ces produits s'utilisent en traitement foliaire par pulvérisation au sol ou, pour certaines utilisations (pommes de terre, orge, blé et oléagineux), par pulvérisation aérienne. L'insecticide Transform WG est utilisé pour la suppression du puceron des céréales et du puceron russe du blé sur l'orge

et le blé, la suppression des pucerons et des punaises du genre *Lygus* sur le canola (colza), les graines de lin et des oléagineux apparentés (sous-groupe de cultures 20A). L'insecticide Closer est utilisé pour la suppression des pucerons sur les légumes du genre *Brassica* (groupe de cultures 5), les légumes-feuilles (groupe de cultures 4) et les légumes-racines et les légumes-tubercules (groupe de cultures 1). Il permet aussi la répression des cicadelles sur les raisins, la suppression du puceron vert du pommier, du puceron rose du pommier et de la cochenille de San José, la répression du puceron lanigère du pommier sur les fruits à pépins (sous-groupe de cultures 11-09), la suppression du puceron vert du pêcher, du puceron farineux du prunier et de la cochenille de San José sur les fruits à noyau (sous-groupe de cultures 12-09), de même que la suppression des pucerons et des cochenilles de San José sur les noix au sens large, arachides exclues (sous-groupe de cultures 14-11). Veuillez consulter l'étiquette des produits pour obtenir des précisions sur leur mode d'emploi.

1.4 Mode d'action

Le sulfoxaflore est un insecticide systémique. Il se déplace dans les végétaux en circulant dans le xylème, principalement selon un mouvement apoplastique, et supprime les insectes suceurs par contact et par ingestion. Le sulfoxaflore agit comme un agoniste en se fixant au récepteur nicotinique de l'acétylcholine, permettant ainsi l'ouverture du canal ionique associé et l'entrée d'un flux ionique qui provoque une stimulation nerveuse. Des données physiologiques indiquent que le mode d'action du sulfoxaflore se distingue de celui des insecticides néonicotinoïdes, et les insectes résistants aux néonicotinoïdes ne développent pas de résistance croisée au sulfoxaflore (Zhu *et al.* 2010). C'est pourquoi l'Insecticide Resistance Action Committee a classé le sulfoxaflore dans un sous-groupe distinct (4C) du groupe de mode d'action des insecticides néonicotinoïdes (groupe 4 : agonistes des récepteurs nicotiniques de l'acétylcholine).

2.0 Méthodes d'analyse

2.1 Méthodes d'analyse de la matière active

Les méthodes fournies pour l'analyse de la matière active et des impuretés présentes dans Isoclast Active ont été validées et jugées acceptables comme méthodes de dosage.

2.2 Méthode d'analyse des préparations

La méthode présentée pour l'analyse de la matière active dans les deux préparations a été validée et jugée acceptable comme méthode d'analyse réglementaire.

2.3 Méthodes d'analyse des résidus

Pour le dosage des résidus dans des matrices végétales et animales, des méthodes de chromatographie en phase liquide haute performance couplée à la spectrométrie de masse en tandem (CPLHP-SM/SM) ont été mises au point et proposées aux fins de la production de données et de l'application de la loi. Ces méthodes satisfont aux exigences en ce qui a trait à la spécificité, à l'exactitude et à la précision aux limites de quantification respectives. Les taux de

récupération obtenus (70 à 120 %) dans le cas des matrices végétales et animales sont acceptables. Pour de plus amples renseignements sur les méthodes de dosage des résidus, voir le tableau 1 de l'annexe I. Les méthodes proposées aux fins de l'application de la loi ont été validées avec succès avec plusieurs matrices végétales et animales par un laboratoire indépendant. L'efficacité de l'extraction a été démontrée en analysant des échantillons radiomarqués de matrices végétales (laitue, pois, riz et tomate) à l'aide de la méthode proposée aux fins de l'application de la loi. Une efficacité similaire a été démontrée dans des matrices de tissus de ruminants contenant des résidus (ayant subi une maturation biologique) de la substance à l'essai analysés en utilisant la méthode proposée aux fins de l'application de la loi.

3.0 Effets sur la santé humaine et animale

3.1 Sommaire toxicologique

Isoclast Active (aussi appelé XDE-208, XR-208 ou X11422208, et dont la désignation commune est « sulfoxaflore ») fait partie des sulfoximines, une nouvelle classe de produits chimiques. Le sulfoxaflore exerce son activité insecticide sous la forme d'un agoniste du récepteur nicotinique de l'acétylcholine (nAChR), qui joue un rôle central dans la médiation de la transmission synaptique excitatrice dans le système nerveux central de l'insecte.

L'ARLA a examiné en détail la base de données toxicologiques sur le sulfoxaflore. Elle estime que la base de données, formant l'ensemble des études de toxicité requises pour l'évaluation du danger, est complète. Des analyses toxicocinétiques intégrées ont été réalisées dans le cadre de plusieurs études toxicologiques fondamentales. Des études mécanistes ont aussi été présentées à l'appui des modes d'action proposés pour les tumeurs du foie, les tumeurs à cellules de Leydig, les tumeurs de la glande préputiale et les anomalies fœtales ou la mortalité néonatale. Plusieurs études (toxicité aiguë par voie orale, sensibilisation cutanée, toxicocinétique, toxicité par le régime alimentaire de 28 et de 90 jours chez le rat, le lapin et le chien, batterie de tests de mutagénicité et essais in vitro de liaison aux récepteurs du rat et de l'humain) ont également été réalisées avec le métabolite X11919474, l'un des principaux produits de transformation du sulfoxaflore associé à un risque d'exposition humaine par ingestion d'eau potable. Un nombre limité d'études était également accessible pour d'autres substances identifiées comme étant soit des impuretés résultant du procédé de formulation, soit des produits de dégradation environnementaux préoccupants. Les études toxicologiques ont été effectuées conformément aux protocoles d'essai actuellement reconnus à l'échelle internationale et aux bonnes pratiques de laboratoire. Dans l'ensemble, la qualité scientifique élevée des données et de la base de données permet de déterminer la majorité des effets toxiques attribuables à une exposition au sulfoxaflore.

Les résultats d'études de toxicité aiguë montrent que la toxicité orale du sulfoxaflore est faible chez le rat et modérée chez la souris. Le sulfoxaflore présente également une faible toxicité par contact cutané et par inhalation chez le rat. Il cause une irritation oculaire et cutanée minime chez le lapin et n'est pas un sensibilisant cutané d'après les résultats d'un essai sur des ganglions lymphatiques locaux de souris.

La préparation commerciale, l'insecticide Transform WG, présente une faible toxicité par voie orale, par contact cutané et par inhalation chez le rat. Elle a causé une irritation oculaire modérée et une irritation cutanée minimale chez le lapin. En outre, les résultats d'un essai sur des ganglions lymphatiques locaux de souris montrent qu'elle n'est pas un sensibilisant cutané.

L'autre préparation commerciale, l'insecticide Closer, est d'une faible toxicité aiguë par voie orale et par contact cutané chez le rat. Elle ne provoque qu'une irritation oculaire minimale et aucune irritation cutanée chez le lapin. Les résultats d'un essai sur des ganglions lymphatiques locaux de souris montrent également qu'elle n'est pas un sensibilisant cutané. Pour ce qui est de la toxicité aiguë par inhalation, il n'a pas été possible de générer un aérosol inhalable stable pour l'insecticide Closer. Comme l'insecticide Transform WG, qui renferme une concentration plus élevée de sulfoxaflure, présente un faible potentiel d'inhalation et une faible toxicité aiguë par inhalation, l'insecticide Closer est aussi considéré comme étant d'une faible toxicité aiguë par inhalation.

La toxicité aiguë par voie orale de quatre métabolites (X11596066, X11721061, X11719474 et X11579457) a également été évaluée, et les résultats indiquent qu'elle est faible chez le rat. Un cinquième métabolite (X11519540) a été examiné et considéré comme étant modérément toxique par voie orale chez le rat, la dose létale à 50 % (DL₅₀) étant deux fois moins élevée que celle déterminée pour le composé d'origine sulfoxaflure. Les résultats d'un essai sur des ganglions lymphatiques locaux indiquent que le métabolite X11719474 n'est pas un sensibilisant cutané.

Au cours d'une évaluation toxicocinétique, du ¹⁴C-sulfoxaflure a été rapidement absorbé (approximativement 92 à 96 %) après son administration orale à des rats. Des concentrations plasmatiques maximales ont été atteintes environ deux heures après l'administration. Les concentrations, dose-dépendantes, indiquaient une non-saturation de l'absorption après l'administration par gavage de 100 mg/kg p.c. Aucun écart significatif sur le plan de la quantité absorbée n'a été observé entre les sexes ni parmi les groupes traités à une dose unique faible, à une dose unique élevée ou à des doses faibles répétées.

Le sulfoxaflure a été largement distribué entre les tissus et les organes; les taux les plus élevés de radioactivité ont été détectés au point de pénétration et dans les principaux tissus excréteurs (en d'autres termes, tube digestif, foie, rein et vessie). À 168 heures après le traitement, moins de 1,5 % de la dose administrée subsistait dans l'organisme. Dans l'ensemble, les données toxicocinétiques pour le sulfoxaflure n'indiquent aucun potentiel de bioaccumulation.

Le sulfoxaflure a été principalement excrété dans l'urine (> 99 %) et en quantités minimales dans les matières fécales. Après l'administration d'une dose unique par gavage, l'élimination du sulfoxaflure présent dans le plasma s'est déroulée en deux phases distinctes, soit une phase rapide d'une demi-vie d'élimination de 4 à 6 heures, suivie d'une seconde phase beaucoup plus lente caractérisée par une demi-vie d'élimination de 39 à 45 heures.

Les données toxicocinétiques sur le sulfoxaflure indiquent que ce composé résiste au métabolisme in vivo, le composé d'origine représentant plus de 93 % de la dose éliminée dans l'urine de rats. Dans les reins, le foie et le plasma, seul le composé d'origine a été détecté, ce qui

corrobore un métabolisme très limité. Un conjugué glucose-X11721061, métabolite de l'urée issu de la dégradation du sulfoxaflore, a été détecté dans l'urine en des concentrations atteignant jusqu'à 4 % de la dose administrée. D'autres métabolites secondaires non identifiés décelés dans l'urine et les matières fécales représentaient moins de 1 % de la dose administrée.

Dans une étude partielle chez la souris, le sulfoxaflore a été rapidement absorbé après l'administration d'une dose orale unique, puis presque entièrement éliminé sous la forme du composé d'origine, en majeure partie dans l'urine et en quantités minimales dans les matières fécales.

Dans les analyses toxicocinétiques intégrées à des études toxicologiques par administration de doses répétées, les demi-vies plasmatiques chez des rats mâles et femelles, 28 jours après l'administration par le régime alimentaire, variaient respectivement de 4 à 5 heures et de 7 à 8 heures; 90 jours après l'administration, elles étaient respectivement de 8 et 9 heures.

Chez le rat, il a été démontré que la toxicocinétique de X11719474, le principal métabolite décelé dans des matrices végétales et des compartiments environnementaux, est similaire à celle du composé d'origine sulfoxaflore. Après l'administration d'une dose orale unique, le métabolite X11719474 a été largement (95 à 98 %) et rapidement absorbé, et les concentrations plasmatiques maximales ont été atteintes environ une heure après l'administration de la dose. Le métabolite X11719474 a été rapidement excrété dans l'urine, alors que plus de 90 % de la dose était éliminée 12 heures après son administration. Une élimination minimale a été observée dans les matières fécales (2 à 3 %). De façon similaire au sulfoxaflore, l'élimination plasmatique du métabolite X11719474 s'est déroulée en deux phases, soit une première phase rapide d'une demi-vie de moins de 2 heures, suivie d'une seconde phase beaucoup plus lente associée à une demi-vie de 36 à 41 heures. Pour l'essentiel, le métabolite X11719474 n'a subi aucune transformation dans l'organisme du rat. Mis à part deux autres métabolites secondaires représentant moins de 1 % de la dose administrée, le métabolite X11719474 était le principal composant détecté dans l'urine.

Les effets toxiques du sulfoxaflore se sont manifestés chez les animaux de laboratoire adultes sous la forme d'une toxicité générale (par exemple, diminution du poids corporel, du gain en poids corporel ou de la consommation alimentaire), d'une hépatotoxicité et d'effets sur les surrénales ainsi que sur l'appareil génital mâle. Chez les jeunes en développement, des anomalies neuromusculaires et une mortalité néonatale ont été observées.

Dans plusieurs études par voie orale, une diminution du poids corporel, du gain en poids corporel et de la consommation alimentaire a été observée au cours des premiers jours d'exposition chez toutes les espèces à l'étude. Dans l'ensemble, les animaux se sont remis de ces effets après plusieurs semaines. L'odeur désagréable du sulfoxaflore a pu nuire à l'appétibilité des aliments et, par le fait même, limiter quantitativement les doses mises à l'essai par le régime alimentaire ou par gavage.

Dans les études de toxicité à court et à long terme chez la souris et le rat, le foie a été le principal organe cible. Des effets indiquant une hépatotoxicité ont été observés, notamment des modifications des paramètres chimiques cliniques (taux élevés d'enzymes hépatiques, de cholestérol et de triglycérides), une augmentation du poids du foie, une hypertrophie hépatocellulaire s'accompagnant d'une altération des propriétés tinctoriales, des foyers hépatiques, des figures mitotiques, une vacuolisation, une stéatose hépatique, une agrégation de macrophages et une nécrose de cellules isolées. Les effets observés à des doses plus faibles (augmentation du poids du foie et hypertrophie hépatocellulaire) concordaient avec l'induction du cytochrome hépatique P450. Les études de cancérogénicité à long terme ont mis en évidence des seuils d'effets hépatotoxiques inférieurs à ceux des études à court terme. Les mâles se sont montrés plus sensibles aux effets hépatiques induits par le sulfoxaflure que les femelles.

Aucun effet significatif lié au traitement n'a été signalé dans les études de toxicité réalisées chez le chien. On en a déduit que des doses supérieures auraient pu être tolérées par les chiens de l'étude de 12 mois. Cela dit, d'après les résultats d'études exploratoires sur l'appétibilité et le seuil de tolérance (traitement par gélules ou par le régime alimentaire), les doses choisies pour l'étude de 12 mois étaient raisonnables. De plus, les critères d'effet sélectionnés pour l'évaluation des risques offrent des marges adéquates (≥ 6 fois) par rapport à la dose maximale d'essai (6 mg/kg p.c./j) de l'étude de 12 mois.

D'autres effets dignes d'intérêt ont aussi été relevés dans la base de données toxicologiques sur le sulfoxaflure, notamment une augmentation du poids des surrénales et une hypertrophie ou vacuolisation de la zone fasciculée corticosurrénale constatées dans l'étude de toxicité à court terme chez la souris et, dans l'étude de toxicité à long terme chez le rat, des effets sur l'appareil génital mâle, dont une diminution du poids des épидидymes concomitante à une réduction du nombre d'éléments spermatiques, une accentuation de l'atrophie bilatérale des tubules séminifères, de même qu'une baisse de l'activité sécrétoire de la glande coagulante, de la prostate et de la vésicule séminale.

Les études de toxicité sur le plan de la reproduction ont révélé une hépatotoxicité évidente, mais uniquement chez les animaux parents mâles. Les effets sur la reproduction, tous survenus en l'absence d'une toxicité maternelle, se sont manifestés par une augmentation des pertes après l'implantation et de la mortalité et, dans l'étude de toxicité sur le plan de la reproduction portant sur deux générations, par un retard de la séparation préputiale chez les descendants mâles de la première génération. Une hausse de l'incidence de la mortalité néonatale a été observée entre les jours postnataux (JPN) 1 et 4, chez les descendants de la première (F_1) et de la seconde génération (F_2), à une dose n'ayant provoqué aucune toxicité maternelle. Dans l'étude de détermination des doses réalisée sur une génération, l'administration de doses élevées a entraîné la perte de portées entières. Dans l'étude de neurotoxicité sur le plan du développement (END) réalisée chez le rat, une baisse de la survie néonatale a aussi été constatée en l'absence d'une toxicité maternelle, à un seuil d'effets plus bas que celui des études de toxicité sur le plan de la reproduction.

À la suite de l'exposition in utero de femelles gravides recevant du sulfoxaflore par le régime alimentaire, des effets sur le développement ont été observés chez le rat à la dose maximale d'essai, dont une diminution du poids du fœtus, un nombre accru de résorptions et de pertes après l'implantation ainsi que plusieurs anomalies du développement (courbure des pattes avant, clavicules courbes, rotation anormale des pattes arrière, méga/hydro-uretère et sternèbres soudées). À cette dose, des signes évidents d'une toxicité maternelle se sont manifestés, notamment sous la forme d'une diminution du poids corporel, du gain en poids corporel, de la consommation alimentaire et du poids de l'utérus gravide. Dans l'étude de toxicité sur le plan du développement réalisée chez le lapin, une diminution du poids corporel, du gain en poids corporel et de la consommation alimentaire a été observée chez les mères en l'absence d'effets liés au traitement chez les fœtus en développement. Des études préliminaires ont révélé une biodisponibilité générale semblable chez des lapines gravides exposées par le régime alimentaire et par gavage.

Une étude de toxicité sur le plan de la reproduction intégrant une expérience d'allaitement croisé a été effectuée afin de déterminer si les effets du sulfoxaflore observés sur la survie des jeunes du rat étaient attribuables à une exposition in utero ou à l'ingestion de lait maternel. Dans cette étude, aucun des jeunes exposés au sulfoxaflore en période prénatale n'a survécu au-delà du JPN 4, qu'ils aient été exposés au lait maternel de femelles traitées ou témoins. En revanche, aucun effet sur la survie néonatale n'a été observé chez les jeunes exposés au sulfoxaflore après la naissance (par ingestion de lait maternel). L'étude démontre donc que l'effet exercé par le sulfoxaflore sur la survie des jeunes est attribuable à une exposition in utero.

Une série d'études spéciales ont été réalisées afin de déterminer la période critique d'exposition associée à des anomalies du développement chez le fœtus du rat. Ces études ont démontré qu'il s'agissait de la fin de la période de gestation, en particulier, des jours de gestation (JG) 20 et 21 ou 22. L'exposition des femelles gravides au cours de cette courte période a entraîné chez les jeunes une baisse de la survie et des anomalies au niveau des membres, tandis qu'aucun de ces effets n'a été observé chez les jeunes des mères exposées jusqu'au JG 19.

Un examen histopathologique d'échantillons du tissu pulmonaire prélevés sur des fœtus de l'étude de toxicité sur le plan du développement chez le rat n'a révélé aucune anomalie morphologique susceptible d'avoir contribué à la mortalité néonatale induite par le sulfoxaflore chez les jeunes du rat.

Dans l'étude sur le plan de la reproduction chez le rat intégrant une expérience d'allaitement croisé, les concentrations sanguines de sulfoxaflore mesurées au JG 21 étaient comparables chez les mères et les fœtus, ce qui indique que le sulfoxaflore traverse rapidement le placenta. Dans l'étude de toxicité sur le plan du développement chez le lapin, des constatations similaires ont révélé que les différences interspécifiques entre le rat et le lapin sur le plan de la toxicité pour le développement et la reproduction étaient d'origine toxicodynamique plutôt que toxicocinétique. Le transfert par le lait maternel a aussi été confirmé dans l'étude de l'allaitement croisé, laquelle a permis d'établir que les concentrations de sulfoxaflore présentes dans le lait au jour de lactation zéro correspondaient à environ la moitié des concentrations plasmatiques mesurées chez les femelles gravides exposées au sulfoxaflore. Dans l'étude de toxicité sur le plan de la

reproduction sur deux générations, les concentrations plasmatiques de sulfoxaflore chez les jeunes au JPN 4 correspondaient à 30 % de la valeur des concentrations chez les mères. Les résultats de ces études indiquaient des concentrations plasmatiques fœtales de sulfoxaflore similaires à celles observées chez les mères en gestation; toutefois, après la mise bas, alors que l'exposition des jeunes au sulfoxaflore se limitait à celle occasionnée par le transfert de la substance dans le lait maternel, les concentrations de sulfoxaflore chez les rats nouveau-nés étaient deux à trois fois inférieures à celle des mères.

Le demandeur a fait valoir que les anomalies du développement et la mortalité néonatale observées chez le rat découlaient de l'action pharmacologique agoniste du sulfoxaflore à la jonction neuromusculaire du récepteur nicotinique de l'acétylcholine (nAChR) du fœtus. Les mammifères sont dotés de deux types de nAChR : l'un neuronal, l'autre musculaire. Les nAChR neuronaux sont localisés principalement dans le système nerveux central et périphérique, et leur dérèglement se manifeste de différentes façons, notamment par des effets sur la fonction cardiovasculaire, le rendement cognitif, l'activité locomotrice et la respiration. Quant aux nAChR musculaires, ils se situent aux jonctions intramusculaires des muscles squelettiques et participent à la contraction musculaire. Un dérèglement des ces récepteurs peut donner lieu à des contractions musculaires involontaires ainsi qu'à des difficultés respiratoires provoquées par une contracture du diaphragme.

Deux isoformes des nAChR musculaires ont été identifiées chez les mammifères, soit une isoforme fœtale et une isoforme adulte. Cinq sous-unités sont exprimées dans les nAChR musculaires mammaliens (α_1 , β_1 , γ , δ et ϵ). La transcription génétique des sous-unités gamma (γ) et epsilon (ϵ) est régulée à différents stades du développement : l'expression de la sous-unité gamma a lieu dans le muscle fœtal, et celle de la sous-unité epsilon dans le muscle adulte. Chez les rongeurs, le remplacement de la sous-unité gamma par la sous-unité epsilon débute vers la fin de la première semaine après la naissance et est en grande partie achevé vers la fin de la deuxième semaine après la naissance, tandis que chez le fœtus humain, cette transition, de l'expression de la sous-unité gamma à celle de la sous-unité epsilon, s'observe surtout au cours du troisième trimestre de la grossesse. Chez le rat, le nAChR musculaire fœtal développe son expression fonctionnelle entre les JG 16 et 17; il en résulte une synchronisation des mouvements des membres et une réponse diaphragmatique du fœtus essentielles pour le passage de la respiration fœtale à la respiration extra-utérine.

Le mode d'action proposé par le demandeur pour les anomalies du développement et la mortalité néonatale observées après l'exposition au sulfoxaflore implique un agonisme soutenu au niveau du nAChR musculaire fœtal et une contraction musculaire subséquente du membre, de la ceinture thoracique et du diaphragme. La transition des nAChR musculaires, des isoformes fœtales aux isoformes adultes, ainsi que le moment précis de cette transition, donne un aperçu du rôle potentiel du nAChR dans la survenue des effets sur le développement observés chez les rats exposés au sulfoxaflore. Les anomalies du squelette et la mortalité néonatale constatées chez le rat sont survenues au tout début de la période postnatale, lorsque la présence de l'isoforme fœtale prédomine. Cela dit, au-delà du JPN 4, il n'y a pas eu augmentation de la mortalité néonatale, et les effets sur le squelette observés peu de temps après la naissance (courbure des pattes avant, clavicules courbes et rotation anormale des pattes arrière) n'étaient plus apparents.

Plusieurs études mécanistes ont été effectuées en appui au mode d'action proposé pour expliquer la toxicité sur le plan du développement et de la reproduction induite par le sulfoxaflore. Des études sur la liaison des radioligands ont été menées à partir du tissu musculaire de membres antérieurs de fœtus de rat (JG 21) et de lapin (JG 28), et en utilisant des récepteurs recombinants humains exprimés dans des cultures de cellules rénales embryotiques humaines. Le sulfoxaflore a donné lieu à de nombreuses liaisons non spécifiques découlant de l'interaction avec des sites autres que ceux du récepteur, comme les membranes lipidiques. Par conséquent, la méthode de déplacement (ou de compétition) a été utilisée pour examiner la capacité du sulfoxaflore à déplacer la liaison à forte affinité du radioligand [³H]-épiatidine pour le nAChR. Une série d'études ont démontré que le sulfoxaflore se liait aux isoformes fœtales des récepteurs nicotiniens musculaires du rat, du lapin et de l'humain.

L'aptitude du sulfoxaflore à agir comme un agoniste des nAChR musculaires a été examinée grâce à un dispositif d'enregistrement utilisant une technique de courant imposé à deux électrodes, qui permet de mesurer les variations du courant traversant la surface des cellules exprimant le nAChR en réponse à une activation agoniste. Les variations de courant, causées par l'ouverture des canaux ioniques activés par des agonistes, peuvent être mesurées. Pour ce faire, l'étude utilisait les isoformes fœtales des nAChR musculaires du rat et de l'humain exprimés dans des ovocytes de xénope. Outre le sulfoxaflore, l'agoniste endogène acétylcholine a également fait l'objet de tests pour assurer l'intégrité des récepteurs exprimés et pour permettre une comparaison quantitative de l'activité induite par le sulfoxaflore. Une concentration atteignant jusqu'à 3×10^{-3} M de sulfoxaflore (au seuil de saturation) a été mise à l'essai en présence des récepteurs du fœtus et de l'adulte humains ainsi que du récepteur du rat et n'a produit aucune activité agoniste. En revanche, une concentration de 3×10^{-4} M de sulfoxaflore a induit une réponse de 10 % (pourcentage de la réponse maximale à l'acétylcholine) dans les récepteurs de fœtus de rat. Ces résultats représentent une différence de dix ordres de grandeur si l'on compare la concentration n'entraînant aucune réponse au récepteur humain à celle provoquant une réponse de 10 % dans le récepteur du fœtus de rat. Le récepteur du lapin n'a pas fait l'objet de tests, puisque la technologie permettant le clonage du nAChR musculaire du lapin n'est pas encore disponible. Par ailleurs, aucune activité agoniste n'a été observée avec le métabolite X11719474.

Pour déterminer si l'interaction agoniste-nAChR pouvait entraîner une contraction musculaire, des préparations de fibres musculaires de diaphragme fœtal ont fait l'objet de tests visant à étudier leur réponse au sulfoxaflore. Les résultats de cette étude ont mis en évidence des contractions musculaires dose-dépendantes. Ces contractions ont été bloquées par un antagoniste puissant du récepteur nicotinique (tubocurarine), ce qui démontre que le sulfoxaflore agit directement sur le récepteur nicotinique responsable des contractions musculaires. En outre, les contractions musculaires ont été observées uniquement en présence de sulfoxaflore, et elles ont cessé dès que le sulfoxaflore a été éliminé des préparations de fibres musculaires.

Ces études ont révélé que, d'un point de vue qualitatif, le sulfoxaflore peut se lier aux isoformes fœtales du nAChR musculaire du rat, du lapin et de l'humain. Malgré cette capacité, le sulfoxaflore n'a activé ni le nAChR musculaire humain (fœtal ou adulte) ni le nAChR

musculaire adulte du rat, probablement en raison de la présence de différents sous-types du nAChR dans les tissus adultes et fœtaux. Le sulfoxaflure a interagi avec le nAChR musculaire fœtal, lequel demeure présent chez le nouveau-né du rat, mais il ne s'est toutefois pas lié au sous-type adulte, ce qui confère aux nouveau-nés une sensibilité accrue par rapport aux adultes.

Le demandeur a fait valoir que ce mode d'action ne s'appliquait pas aux humains en s'appuyant sur des données accessibles indiquant des différences qualitatives fondamentales entre l'activité agoniste du sulfoxaflure au nAChR musculaire du rat et celle au nAChR musculaire de l'humain, à savoir que l'agonisme intervient au niveau du sous-type fœtal du nAChR du rat, mais pas au niveau du sous-type fœtal ou adulte de l'humain.

Le mode d'action proposé, jugé plausible, fournit une explication raisonnable au sujet de l'augmentation de la mortalité néonatale et des anomalies du développement associées au sulfoxaflure. Il subsiste néanmoins des incertitudes quant à la dose et à la concordance temporelle, de même qu'à l'égard d'autres modes d'action, dont la capacité du sulfoxaflure d'interagir avec les nAChR neuronaux. Compte tenu de la gravité des critères d'effet et des incertitudes subsistantes, la baisse de la survie néonatale et les anomalies du développement sont demeurées des critères pertinents dans l'évaluation des risques pour la santé humaine.

Les répercussions potentielles des renseignements glanés dans les études mécanistes ont aussi été examinées sous l'angle du facteur de sécurité utilisé pour l'extrapolation interspécifique, qui peut être subdivisé en facteurs distincts pour les effets toxicocinétiques et toxicodynamiques. Il n'a pas été possible d'exclure la possibilité que le mode d'action à l'origine des anomalies du développement et de la mortalité néonatale observées chez le rat puisse être applicable à l'humain. Il reste que les renseignements accessibles comparant la réponse au sulfoxaflure du nAChR musculaire du rat par rapport à celle de l'humain ont une incidence sur le facteur de sécurité appliqué pour tenir compte de l'extrapolation interspécifique, lorsqu'il s'agit d'évaluer les risques que pose l'action du nAChR sous l'effet de l'exposition au sulfoxaflure. Des données indiquent que, chez l'humain, le nAChR musculaire est moins sensible aux perturbations causées par le sulfoxaflure que celui du rat. Plus précisément, les études de la liaison du radioligand et les examens électrophysiologiques ont révélé que le sulfoxaflure n'avait aucune activité agoniste sur le nAChR fœtal de l'humain ni sur le nAChR musculaire adulte du rat ou de l'humain, bien qu'il ait été démontré qu'il est un agoniste partiel du nAChR musculaire fœtal chez le rat. En outre, une comparaison entre la séquence d'acides aminés de la sous-unité gamma (spécifique du fœtus) du rat et celle de l'humain a révélé que, même si ces deux sous-unités sont similaires (identiques à environ 90 %), elles ne contiennent pas moins de 53 acides aminés distincts. On sait qu'il suffit qu'un ou deux acides aminés diffèrent pour conférer aux ligands nicotiques une activité agoniste propre à une espèce. Les sous-unités gamma (isoforme fœtale) et epsilon (isoforme adulte), même issues d'une même espèce, affichent des différences encore plus importantes que la sous-unité gamma de l'humain et du rat, alors que, chez le rat, la similitude des sous-unités gamma et epsilon n'est d'environ que de 50 %. En outre, des distinctions connues entre l'humain et le rat sur le plan de l'ontogénie et du moment de la transition du nAChR musculaire de la forme fœtale à la forme adulte contribuent à réduire les incertitudes à l'égard de l'extrapolation interspécifique. Ces renseignements ont été utilisés pour expliquer les considérations d'ordre toxicodynamique relatives au facteur de sécurité de 10 appliqué à

l'extrapolation interspécifique. Abstraction faite des limites associées au mode d'action proposé, le facteur de sécurité standard de 10 prescrit pour l'extrapolation interspécifique a été réduit à 3 pour les évaluations des risques utilisant les anomalies du développement ou la mortalité néonatale comme critère d'effet.

L'étude de la neurotoxicité aiguë chez le rat a fait ressortir une baisse de l'activité motrice chez les deux sexes, alors que les signes cliniques de neurotoxicité ont été observés à la dose maximale d'essai et seulement le jour de l'administration de la dose. Aucun signe de neurotoxicité n'a été constaté dans l'étude à court terme par le régime alimentaire réalisée chez le rat, qui comportait des évaluations supplémentaires de la neurotoxicité. Mise à part la réduction de la survie néonatale, l'END a mis en évidence une diminution du poids corporel, un retard du réflexe de redressement sur une surface, une modification de la longueur et du poids du cerveau (à la fin de l'étude) et une rotation anormale des pattes avant. Tous ces effets ont été observés chez les jeunes en l'absence d'une toxicité maternelle.

Le sulfoxaflore a subi une batterie d'essais de génotoxicité in vitro et in vivo. De nombreux métabolites du sulfoxaflore (X11596066, X11721061, X11719474, X11579457 et X1159540) ont aussi fait l'objet de tests dans le cadre d'une série d'études in vivo de génotoxicité. Aucun signe de génotoxicité n'a été observé, avec le sulfoxaflore ou avec ses métabolites.

Dans l'étude de cancérogénicité de 18 mois chez des souris exposées par le régime alimentaire, une hausse des cas d'adénome et de carcinome hépatiques a été observée chez les souris des deux sexes. Une augmentation des cas d'adénome hépatique, d'adénome à cellules de Leydig et de carcinome de la glande préputiale a aussi été constatée chez le rat mâle dans l'étude combinée de toxicité chronique et de cancérogénicité d'une durée de deux ans chez des rats exposés par le régime alimentaire. Le demandeur a proposé un mode d'action ayant pour intermédiaire les récepteurs constitutifs des androstanes (CAR) pour les tumeurs du foie chez le rat et la souris et un mode d'action faisant intervenir une libération accrue de dopamine ou une augmentation de l'activité agoniste dopaminergique pour les adénomes à cellules de Leydig et les carcinomes de la glande préputiale chez le rat.

Pour les tumeurs du foie induites par le sulfoxaflore, le mode d'action postulé repose sur l'activation du CAR par l'intermédiaire d'un récepteur nucléaire, ce qui aurait pour effet de stimuler la prolifération hépatocellulaire et, ultimement, la formation de tumeurs hépatocellulaires. Chez le rongeur, l'activation du CAR, et dans une moindre mesure du récepteur prégnane X (PXR), provoque une cascade d'altérations au niveau de la transcription génétique, ce qui donne lieu à une augmentation de la prolifération hépatocellulaire, événement critique du développement de tumeurs du foie. Dans le cadre d'une série d'études mécanistes chez la souris, y compris sur des souris « knock-out » et « humanisées » de lignée C57BL/6 (pour les PXR et les CAR), il a été démontré que le sulfoxaflore était un inducteur relativement puissant des enzymes du cytochrome P450, agissant par activation du CAR et, peut-être aussi, jusqu'à un certain point, par activation du PXR. Ce phénomène a pu être observé au niveau de l'acide ribonucléique messager (ARNm) ainsi que de certaines protéines (Cyp2b10 et Cyp3a11) et enzymes. L'activation du CAR de la souris (et possiblement du PXR) a entraîné une hypertrophie et une prolifération hépatocytaires accrues. Le CAR humain (et possiblement le PXR) a toléré une induction modeste du cytochrome P450 et une hypertrophie hépatocytaire induite par le sulfoxaflore, mais pas un effet sur la prolifération hépatocytaire.

Dans une étude mécaniste de la tumorigenèse du foie réalisée chez le rat, une exposition de 3 ou de 7 jours au sulfoxaflore, à des concentrations alimentaires atteignant jusqu'à 1 500 ppm, a provoqué une augmentation du poids du foie, une prolifération accrue des hépatocytes centrolobulaires et médiolobulaires, une induction marquée de l'expression des gènes Cyp2b1 et de l'activité hépatique des enzymes 7-pentoxyrésorufin *O*-désalkylase (PROD) et benzyloxyrésorufine *O*-désalkylase (BROD), de même qu'une induction modérée de l'expression des gènes Cyp2b2 et Cyp3a3.

Considérées dans leur ensemble, les études mécanistes et les études de toxicité à doses répétées réalisées chez la souris et le rat ont clairement démontré une augmentation liée à la dose de la transcription du gène Cyp2b associée au CAR ainsi qu'une augmentation correspondante de la protéine spécifique du gène Cyp2b (Cyp2b10 chez la souris et Cyp2b1 chez le rat) et de l'activité enzymatique (PROD et BROD). Ces résultats sont compatibles avec une activation directe du récepteur nucléaire CAR. En outre, les données des essais sur le mode d'action relatives à l'expression du gène Cyp2b (associée au CAR) et aux protéines, chez la souris comme chez le rat, définissent un mode d'action très spécifique pour le sulfoxaflore, tout en excluant simultanément d'autres modes d'action faisant intervenir des récepteurs nucléaires dans la formation de cancer du foie chez les rongeurs, comme une activation des récepteurs activés par les proliférateurs de peroxyosomes (PPAR) ou une activité agoniste sur le récepteur d'aryl d'hydrocarbure (AhR). Dans l'ensemble, les preuves à l'appui du mode d'action proposé étaient suffisantes. En outre, le sulfoxaflore a entraîné chez les rongeurs une expression du CAR supérieure à celle chez les humains. Les différences qualitatives et quantitatives marquées entre les espèces, en ce qui concerne les événements clés du mode d'action vers la néoplasie, en réponse à l'activation du CAR, ont permis de conclure que les tumeurs hépatiques induites par le sulfoxaflore chez le rat et la souris ne concernent pas les humains.

Pour expliquer l'induction des tumeurs à cellules de Leydig chez le rat Fischer 344, le demandeur a avancé l'hypothèse que le sulfoxaflore agit comme un agoniste dopaminergique dans le système nerveux central en inhibant la libération de prolactine dans les surrénales, ce qui, de façon transitoire, entraîne une baisse du taux de testostérone sérique et une augmentation du taux d'hormone lutéinisante (LH) qui, à leur tour, engendrent une hyperplasie et une prolifération des cellules de Leydig. Le mode d'action à l'origine de l'induction de tumeurs à cellules de Leydig est généralement considéré comme n'étant pas pertinent chez l'humain. Une série d'études mécanistes ont été réalisées à l'appui de ce mode d'action. Entre autres, une étude par le régime alimentaire d'une durée de 8 semaines chez des rats mâles de lignée Fischer 344 a montré que l'exposition au sulfoxaflore entraînait une baisse du taux de prolactine sérique et une hausse des taux de LH et de testostérone sériques, de même qu'une réduction de l'expression génique des récepteurs de la LH et de la prolactine dans le testicule à la semaine 4, mais pas à la semaine 2 ni à la semaine 8. L'exposition au sulfoxaflore n'a eu aucun effet sur le pourcentage de cellules de Leydig (avec coloration intracellulaire du récepteur de la LH), l'excrétion biliaire de testostérone marquée au carbone 14, les taux sériques de 17 β -estradiol ou tout autre gène mesuré dans les voies de la stéroïdogenèse. Comme les rats Fischer 344 sont particulièrement sensibles aux effets exercés sur les cellules de Leydig, des rats mâles Sprague-Dawley ont été soumis à un traitement analogue qui a provoqué une hausse des taux de LH et de testostérone sériques à la semaine 2 ainsi qu'une baisse du taux de prolactine sérique à la semaine 4.

Dans une étude mécaniste par microdialyse intracérébrale chez le rat, la perfusion de sulfoxaflore a causé une augmentation liée à la dose du taux de dopamine extracellulaire dans l'hypothalamus médiobasal, soit une hausse maximale de 39 %, 40 minutes après le début de la perfusion. Dans une autre étude mécaniste, le sulfoxaflore ne s'est pas lié au récepteur des œstrogènes (ER) alpha et n'a présenté qu'une faible affinité pour le récepteur des androgènes (AnR), alors qu'il n'a affiché aucune activité agoniste ou antagoniste au cours des essais de transactivation faisant appel au ER et au AnR. Par ailleurs, aucun signe d'une action inhibitrice du sulfoxaflore sur l'aromatase n'a été relevé.

Dans l'ensemble, ces études sont insuffisantes pour corroborer le mode d'action proposé pour les tumeurs à cellules de Leydig. En particulier, un manque de cohérence a été observé sur le plan des mesures hormonales et des résultats relatifs à l'expression génique dans les intervalles d'échantillonnage de l'étude de huit semaines par le régime alimentaire. Le demandeur n'a pas su démontrer que la libération accrue de dopamine par l'hypothalamus inhibait la sécrétion de prolactine dans l'hypophyse antérieure. En outre, on a pu constater l'absence d'une dose-réponse ou un manque de concordance temporelle avec les événements précurseurs déterminants (par exemple, baisse du taux de prolactine sérique, régulation à la baisse du récepteur de la LH sur les cellules de Leydig, diminution du taux de testostérone sérique et augmentation compensatoire du taux de LH sérique).

Malgré les limites associées au mode d'action proposé, l'augmentation des cas d'adénome bilatéral à cellules de Leydig est, somme toute, peu préoccupante. Il existe des écarts qualitatifs et quantitatifs substantiels entre le rat et l'humain en ce qui concerne les réponses des cellules de Leydig aux stimuli hormonaux. Les cellules de Leydig du rat contiennent dix fois plus de récepteurs de la LH que celles de l'humain, ce qui confère au rat une sensibilité accrue aux

moindres variations du taux de LH. En outre, les cellules de Leydig du rat, contrairement à celles de l'humain, comportent à leur surface un récepteur de la prolactine, mais aussi un récepteur de l'hormone de libération des gonadotrophines (GnRH); la stimulation des cellules de Leydig par les récepteurs de la prolactine et de l'hormone de libération des gonadotrophines constitue un mécanisme du rat propice à la formation de tumeurs à cellules de Leydig. En outre, une incidence élevée des tumeurs à cellules de Leydig a été observée dans tous les groupes de doses, y compris chez les témoins (88 à 92 %); chez le rat Fisher 344, les tumeurs à cellules de Leydig sont des lésions courantes liées à l'âge (taux d'incidence de fond de 75 à 100 %). De plus, cette hausse de l'incidence des tumeurs bilatérales à cellules de Leydig (88 % par rapport à 64 % chez les témoins) n'a été observée qu'à la dose maximale d'essai et, chez la souris, aucune hausse de ces tumeurs n'a été constatée. Finalement, l'induction des tumeurs à cellules de Leydig s'accompagne généralement d'un seuil. Dans l'ensemble, les critères d'effet sélectionnés pour l'évaluation des risques devraient offrir une protection adéquate contre les tumeurs à cellules de Leydig.

Dans l'étude combinée de toxicité chronique et de cancérogénicité d'une durée de deux ans chez des rats exposés par le régime alimentaire, une augmentation évidente de l'incidence des carcinomes de la glande préputiale a été observée chez le rat mâle, à toutes les doses d'essai. Le demandeur a avancé l'hypothèse que le sulfoxaflore favorisait la formation de carcinomes de la glande préputiale selon un mode d'action identique à celui proposé pour l'induction des tumeurs à cellules de Leydig. Plus précisément, un mode d'action selon lequel l'exposition au sulfoxaflore entraînerait une sécrétion neuronale accrue de dopamine par l'intermédiaire d'agonistes des nAChR. Il en résulterait une baisse du taux de prolactine sérique ainsi que des perturbations en aval de l'expression génique du récepteur de la LH et des taux sériques de testostérone et de LH, suivies d'une activité accrue de l'axe hypothalamo-hypophysaire donnant lieu à la libération continue de dopamine et à des hausses subséquentes de production de testostérone. Les préoccupations décrites précédemment en ce qui concerne le mode d'action à l'origine des tumeurs à cellules de Leydig (en d'autres termes, absence d'une dose-réponse ou manque de concordance temporelle) s'appliquent au mode d'action postulé pour l'induction des carcinomes de la glande préputiale. En outre, il n'y avait pas de preuves directes à l'appui des altérations de l'axe hypothalamo-hypophysaire. Cela dit, comme les animaux à l'étude n'ont pas tous fait l'objet d'un examen de la glande préputiale, on ignore l'incidence réelle de cette lésion. Par conséquent, il n'a pas été possible de déterminer si les tumeurs de la glande préputiale découlaient du traitement. Le risque lié aux carcinomes de la glande préputiale observés à la faible dose a été grandement atténué par l'absence d'autres effets toxicologiques à cette dose. À la dose intermédiaire, d'autres effets liés au traitement ont été relevés, dont plusieurs sur les testicules; c'est pourquoi la réponse tumorale à cette dose a été jugée équivoque. Les critères d'effet utilisés pour l'évaluation des risques autres que de cancer devraient fournir une protection adéquate contre la réponse équivoque observée à la dose intermédiaire.

Dans des études de toxicité utilisant le métabolite X11719474 (présent dans les végétaux et le sol), notamment d'une durée de 28 et de 90 jours chez des rats exposés par le régime alimentaire, des effets sur le foie ont été observés. Dans une autre étude d'une durée de 90 jours chez des chiens exposés par gavage, aucun effet n'a été observé, tout comme aucun effet sur la reproduction ou chez les jeunes n'a été noté au cours d'une étude de toxicité sur le plan de la

reproduction réalisée sur une génération de rats. Des effets sur le fœtus en développement ont été observés dans une étude de toxicité sur le plan du développement chez le rat, mais ils se limitaient à une légère augmentation de l'incidence de côtes ondulées observée à une dose ayant entraîné une diminution du poids corporel chez les mères. Tous les effets liés au traitement observés dans les études de toxicité utilisant le métabolite X11719474 sont survenus à des doses supérieures aux doses administrées dans des études comparables utilisant le sulfoxaflore d'origine.

Outre les études de toxicité aiguë et de génotoxicité, les essais réalisés avec X11519540 (métabolite secondaire présent dans le sol et le bétail, non détecté chez le rat; également un faible pourcentage d'impuretés associé au procédé de fabrication) se limitaient à une étude de 28 jours chez des rats exposés par le régime alimentaire. Dans cette étude, des effets sont survenus même à la dose minimale d'essai, notamment une hépatotoxicité et des effets sur les surrénales (augmentation du poids et vacuolisation corticosurrénale). Aux doses élevées, une néphrotoxicité (dégénérescence tubulaire), des effets sur la thyroïde (hypertrophie des cellules folliculaires) et d'autres effets sur les surrénales (vacuolisation de la zone fasciculée) ont été observés. Le métabolite X11519540 est d'une toxicité à court terme supérieure à celle du sulfoxaflore d'origine. Il ressort également de l'étude de 28 jours chez le rat que ce métabolite a une demi-vie d'élimination (24 à 35 heures) plus longue que le sulfoxaflore d'origine (4 à 8 heures), ce qui pourrait en partie expliquer qu'il soit plus toxique.

Les résultats des études toxicologiques réalisées avec le sulfoxaflore, ses métabolites ou ses préparations commerciales sur des animaux de laboratoire sont résumés aux tableaux 2, 3 et 4 de l'annexe I. Les critères d'effet toxicologique utilisés dans l'évaluation des risques pour la santé humaine sont présentés au tableau 5 de l'annexe I.

Déclarations d'incident

Depuis le 26 avril 2007, les titulaires sont tenus par la loi de déclarer à l'ARLA, dans un délai établi, tout incident, y compris les effets nocifs sur la santé et l'environnement. On trouvera des renseignements sur la déclaration des incidents dans la section Pesticides et lutte antiparasitaire du site Web de Santé Canada. En date du 21 septembre 2012, l'ARLA n'avait reçu aucune déclaration d'incident impliquant le sulfoxaflore.

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

Pour l'évaluation des risques liés aux résidus pouvant être présents dans les aliments ou associés 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 supplémentaire de dix 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.

La base de données toxicologiques réunit tous les renseignements requis pour évaluer la toxicité du sulfoxaflore pour les nourrissons et les enfants. Elle contient également l'ensemble complet

d'études requises, y compris des études de toxicité sur le plan du développement chez le rat et le lapin, une étude de toxicité sur le plan de la reproduction chez le rat ainsi qu'une END chez le rat. D'autres études ont été effectuées afin d'élucider le mode d'action à l'origine des effets sur le développement et la reproduction chez le rat et le lapin, notamment des études sur l'allaitement croisé et la période critique d'exposition chez le rat, une étude de la survie néonatale chez le lapin et des études mécanistes de l'interaction agoniste-récepteur.

En ce qui concerne la toxicité prénatale et postnatale potentielle, aucun signe de sensibilité n'a été observé chez le lapin. Aucun effet n'a en outre été observé chez des fœtus de lapin nés par césarienne à la fin de la gestation ni chez des nouveau-nés du lapin nourris jusqu'au JPN 4 à des doses ayant causé un ralentissement du développement chez les mères. Chez le rat, des signes indiquant une sensibilité des jeunes ont été observés dans plusieurs études. Dans l'étude de toxicité sur le plan du développement chez le rat, outre une augmentation du nombre de résorptions et de pertes après l'implantation à l'origine d'une réduction du nombre de fœtus viables, des anomalies du développement (courbure des pattes avant, rotation anormale des pattes arrière, méga/hydro-uretère, clavicules courbes et sternèbres soudées) ont été observées chez les fœtus du rat à une dose ayant causé une toxicité maternelle modérée (diminution du poids corporel et du gain en poids corporel, augmentation du poids du foie). L'étude de toxicité sur le plan de la reproduction, tout comme l'END, a mis en évidence une baisse de la survie des nouveau-nés en l'absence d'une toxicité maternelle, alors que l'END avait produit la plus faible dose sans effet nocif observé (DSENO). Différentes études spéciales ont permis de déterminer que les anomalies du développement et la mortalité néonatale survenues étaient liées à une exposition in utero et non à une exposition au lait maternel.

D'autres effets ont été observés à la dose maximale d'essai dans l'END, mais toujours en l'absence d'une toxicité maternelle, entre autres, une rotation anormale des pattes avant, un retard du réflexe de redressement sur une surface ainsi qu'une modification légère du poids et de la longueur du cerveau à la fin de l'étude (progéniture adulte).

Dans l'ensemble, la base de données est suffisante pour déterminer la sensibilité des jeunes. La toxicité prénatale et la sensibilité des jeunes sont très préoccupantes d'après la gravité du critère d'effet (mortalité) observé en l'absence d'une toxicité maternelle. Par conséquent, le facteur de dix prescrit par la *Loi sur les produits antiparasitaires* a été retenu pour les scénarios dans lesquels la mortalité néonatale a été choisie comme critère d'effet pour établir le point de départ de l'évaluation des risques chez les femmes en âge de procréer. Pour les scénarios d'exposition associés à d'autres sous-populations, y compris les enfants, le risque est bien caractérisé; le facteur de la *Loi sur les produits antiparasitaires* a donc été réduit à un.

3.2 Dose aiguë de référence

Pour les femmes de 13 à 49 ans, le critère d'effet tiré de l'END réalisée chez le rat a été retenu comme étant le plus approprié pour l'évaluation du risque lié à une exposition alimentaire au sulfoxaflure. Une DSENO de 1,9 mg/kg p.c./j a été calculée d'après la mortalité néonatale survenue à la dose minimale entraînant un effet nocif observé (DMENO) de 7,1 mg/kg p.c./j. Les effets toxicologiques constatés chez les jeunes de cette étude peuvent survenir après une seule

exposition in utero; il est donc pertinent de tenir compte de ces effets pour le choix de la DARf dans cette sous-population.

Le facteur de sécurité normalisé de 10 pour l'extrapolation interspécifique a été réduit à 3. Comme il est indiqué précédemment, ce facteur a été déterminé en tenant compte des données accessibles indiquant que les humains sont peut-être moins sensibles que les rats à la toxicité induite par le sulfoxaflore, qui découle de l'interaction avec le nAChR musculaire, lequel est probablement impliqué dans la mortalité néonatale observée chez le rat. Ainsi, au moment d'établir la DARf, les facteurs de sécurité de 3 pour l'extrapolation interspécifique et de 10 pour la variabilité intraspécifique ont été appliqués. Le facteur de 10 prescrit par la *Loi sur les produits antiparasitaires* a été retenu pour les raisons mentionnées dans la section « Caractérisation des risques selon la *Loi sur les produits antiparasitaires* ». Un facteur global (FG) de 300 a ainsi été obtenu. On estime que la DARf protège toutes les sous-populations sensibles, y compris les enfants à naître.

La DARf pour les femmes âgées de 13 à 49 ans est calculée selon l'équation suivante :

$$\text{DARf} = \frac{\text{DSENO}}{\text{FG}} = \frac{1,9 \text{ mg/kg p.c.}}{300} = 0,006 \text{ mg/kg p.c.}$$

Pour la population générale, le critère d'effet tiré de l'étude de neurotoxicité aiguë a été retenu comme étant le plus approprié pour l'évaluation des risques liés à une exposition alimentaire aiguë au sulfoxaflore. Une DSENO de 25 mg/kg p.c. a été calculée chez les rats des deux sexes d'après une baisse de l'activité motrice observée à la DMENO de 75 mg/kg p.c. Comme cet effet toxicologique a été observé chez les animaux après une seule exposition, il est donc pertinent pour le choix de la DARf.

Les FS de 10 pour l'extrapolation interspécifique et pour les variations intraspécifiques ont été appliqués pour le calcul de la DARf. Pour les raisons présentées dans la section intitulée « Caractérisation des risques selon la *Loi sur les produits antiparasitaires* », le facteur de la *Loi sur les produits antiparasitaires* a été réduit à 1. Un FG de 100 a ainsi été obtenu.

La DARf pour la population en général est calculée selon l'équation suivante :

$$\text{DARf} = \frac{\text{DSENO}}{\text{FG}} = \frac{25 \text{ mg/kg p.c.}}{100} = 0,25 \text{ mg/kg p.c.}$$

La DARf qui précède est également appropriée pour évaluer le risque pour toutes les sous-populations, y compris les femmes de 13 à 49 ans, lié à l'exposition à des résidus de sulfoxaflore présents dans l'eau potable, principalement, du métabolite X1179474 (98 %) et, dans une proportion minimale (2 %), du métabolite X11519540. Il est peu probable que le sulfoxaflore d'origine soit présent dans l'eau potable. Quant au métabolite X1179474, un certain nombre d'études de toxicité indiquent qu'il est moins toxique que le sulfoxaflore. Aucune mortalité néonatale ni anomalie du développement n'a été observée dans les études réalisées avec le métabolite X1179474; il n'est donc pas approprié d'utiliser ces critères d'effet pour

évaluer le risque lié à l'ingestion d'eau potable. Même si les études toxicologiques révèlent que le métabolite X1159540 est plus toxique que le sulfoxaflore, les inquiétudes à l'égard de ce métabolite sont atténuées, car il ne représente qu'une proportion minimale des résidus présents dans l'eau potable. En outre, le critère d'effet utilisé est tiré d'études réalisées avec du sulfoxaflore, lequel est plus toxique que son principal métabolite, X1179474.

3.3 Dose journalière admissible

Le critère d'effet et le FG retenus pour calculer la DARf dans la sous-population des femmes de 13 à 49 ans ont été jugés des plus appropriés pour l'établissement de la DJA (voir ci-dessus).

La DJA pour les femmes âgées de 13 à 49 ans est calculée selon l'équation suivante :

$$DJA = \frac{DSENO}{FG} = \frac{1,9 \text{ mg/kg p.c./j}}{300} = 0,006 \text{ mg/kg p.c./j}$$

Pour la population générale, le critère d'effet tiré d'une étude combinée de toxicité chronique et de cancérogénicité d'une durée de deux ans effectuée chez le rat représentait le critère le plus approprié pour évaluer le risque découlant d'une exposition alimentaire chronique au sulfoxaflore. Une DSENO de 1,04 mg/kg p.c./j a été établie pour les mâles, d'après une réduction de la consommation alimentaire, une diminution du poids des épидидymes et de leur nombre d'éléments spermatiques, une augmentation du poids du foie et une atrophie bilatérale des tubules séminifères observées à la DMENO de 4,24 mg/kg p.c./j. Il s'agit de la plus faible DSENO de la base de données toxicologiques.

Les FS de 10 pour l'extrapolation interspécifique et pour les variations intraspécifiques ont été appliqués pour le calcul de la DJA. Pour les raisons présentées dans la section intitulée « Caractérisation des risques selon la *Loi sur les produits antiparasitaires* », le facteur de la *Loi sur les produits antiparasitaires* a été réduit à 1. Un FG de 100 a ainsi été obtenu.

La DJA pour la population en général est calculée selon l'équation suivante :

$$DJA = \frac{DSENO}{FG} = \frac{1,04 \text{ mg/kg p.c./j}}{100} = 0,01 \text{ mg/kg p.c./j}$$

Cette DJA fournit une marge d'environ 400 par rapport à la dose à laquelle une augmentation équivoque des tumeurs de la glande préputiale a été observée chez le rat mâle, ainsi qu'une marge d'environ 2 100 par rapport à la dose ayant induit une augmentation des tumeurs bilatérales à cellules de Leydig chez le rat mâle.

Pour les raisons exposées précédemment sous l'équation de la DARf, la DJA calculée ci-dessus est également appropriée pour évaluer le risque découlant d'une exposition à des résidus de sulfoxaflore présents dans l'eau potable, pour toutes les sous-populations, y compris les femmes âgées de 13 à 49 ans.

3.4 Évaluation des risques en milieu professionnel et résidentiel

3.4.1 Critères d'effet toxicologiques utilisés dans les évaluations du risque d'exposition en milieu professionnels et résidentiels

Les expositions professionnelles aux insecticides Transform WG et Closer sont caractérisées par une exposition de court à moyen terme, surtout par voie cutanée et par inhalation, chez les agriculteurs et les spécialistes de la lutte antiparasitaire qui mélangent, chargent et appliquent ces insecticides. L'exposition chez les travailleurs qui retournent dans des sites traités devrait être de court à moyen terme, et survenir principalement par voie cutanée.

La DSENO de 1,9 mg/kg p.c./j tirée de l'END a été choisie pour les expositions par voie cutanée et par inhalation de courte, moyenne ou longue durée chez le rat. Dans cette étude, des effets toxiques ont été observés chez les jeunes sous la forme de mortalité. Comme les populations de travailleurs peuvent comprendre des femmes en âge de procréer, ce critère d'effet a donc été jugé approprié pour évaluer les risques professionnels. L'étude sur la toxicité cutanée d'une durée de 28 jours n'évaluait pas les critères d'effet préoccupants (en d'autres termes, effets chez les jeunes exposés en périodes prénatale et postnatale). Aucune étude de toxicité par inhalation de doses répétées n'était accessible.

Pour les scénarios d'autocueillette, qui comportent à la fois une exposition par contact cutané et par le régime alimentaire, la DSENO de 1,9 mg/kg p.c./j tirée de l'END réalisée chez le rat a été retenue. Dans cette étude, des effets toxiques ont été observés chez les jeunes, sous la forme de mortalité. Comme les scénarios d'autocueillette n'excluent pas la participation de femmes en âge de procréer, ce critère d'effet a été jugé approprié pour l'évaluation des risques.

Pour les scénarios d'exposition professionnelle, la marge d'exposition (ME) cible est de 300; elle intègre un facteur de sécurité de 3 pour l'extrapolation interspécifique (pour les raisons exposées précédemment) et de 10 pour la variabilité intraspécifique. Les préoccupations exprimées dans la section « Caractérisation des risques selon la *Loi sur les produits antiparasitaires* » au sujet de ce critère d'effet s'appliquent aussi à la population des travailleurs. Pour ces raisons, un facteur de sécurité supplémentaire de 10 a été appliqué aux évaluations des risques afin de protéger les sous-populations sensibles, y compris les enfants à naître.

Pour les scénarios d'exposition en milieu résidentiels, la ME cible est établie à 300; elle intègre un facteur de sécurité de 3 pour l'extrapolation interspécifique (pour les raisons mentionnées précédemment) et de 10 pour la variabilité intraspécifique, de même qu'un facteur supplémentaire de 10 prescrit par la *Loi sur les produits antiparasitaires* (pour les raisons indiquées à la section « Caractérisation des risques selon la *Loi sur les produits antiparasitaires* »).

On estime que le critère d'effet et la ME retenus protègent les sous-populations sensibles, notamment les enfants à naître.

Évaluation du risque de cancer

Il a été déterminé que les tumeurs du foie observées chez le rat et la souris exposés au sulfoxaflore n'étaient pas pertinentes sur le plan de la santé humaine. L'augmentation de l'incidence des tumeurs bilatérales à cellules de Leydig chez le rat a été jugée peu préoccupante, mais des incertitudes subsistent quant à la capacité du sulfoxaflore d'induire la formation de carcinomes de la glande préputiale. Dans l'ensemble, les critères d'effet choisis pour l'évaluation des risques autres que de cancer offrent une protection contre les incertitudes subsistantes à l'égard du potentiel cancérigène du sulfoxaflore.

3.4.1.1 Absorption cutanée

Dans l'étude in vivo sur l'absorption cutanée, des rats mâles ont été traités à des doses nominales de sulfoxaflore de 2 400 $\mu\text{g}/\text{cm}^2$ (dose élevée), 4 $\mu\text{g}/\text{cm}^2$ (dose intermédiaire) et 0,24 $\mu\text{g}/\text{cm}^2$ (dose faible). Les animaux ont été exposés durant 10 heures, après quoi la peau a été lavée pour en éliminer la dose résiduelle non absorbée. Les animaux ont été sacrifiés à 24, 48, 96, 144 et 192 heures après le traitement. La dose potentiellement absorbée a été calculée en totalisant les résidus de sulfoxaflore trouvés dans l'urine, les matières fécales et l'eau de rinçage des cages, sur la peau traitée, y compris sur près d'une vingtaine de rubans adhésifs (résidus liés à la peau) et sur la peau en périphérie, ainsi que dans le sang et la carcasse. Chez les animaux traités à la dose élevée, la dose maximale potentiellement absorbée atteignait 2,1 % (à 48 heures), alors qu'à la dose intermédiaire, le taux d'absorption est passé de 14,3 % (à 24 heures) à 22 % (à 192 heures) et à la dose faible, de 11 % (à 24 heures) à 21 % (à 192 heures).

Une étude de l'absorption in vitro sur des échantillons de peau de rat et de peau humaine a été réalisée en même temps que l'étude in vivo et aux mêmes doses. Des fragments de peau humaine et de peau provenant de dos de rats ont été déposés sur des cellules de diffusion (cellules de Franz). Après une période d'exposition de 10 heures, les échantillons de peau ont été nettoyés. À la fin de l'étude (à 24 heures), la peau a de nouveau été nettoyée puis recouverte d'une bande adhésive. Le taux potentiel d'absorption a été calculé en additionnant les résidus présents dans le liquide receveur, dans l'eau de rinçage du compartiment receveur et sur la peau (y compris sur toutes les bandes adhésives et sur la peau non exposée). Le taux d'absorption moyen le plus élevé a été obtenu à la dose faible, tant chez le rat (8,3 %) que chez l'humain (2,5 %). Selon les résultats de cette étude, la peau humaine serait, de façon générale, moins perméable que la peau de rat.

Dans l'ensemble, les études d'absorption cutanée réalisées avec du sulfoxaflore répondaient aux exigences et aux « normes minimales » de la méthode des trois études (« triple pack approach ») décrite dans l'énoncé de principe préliminaire de l'Accord de libre-échange nord-américain. Il a donc été jugé approprié d'appliquer cette méthode au sulfoxaflore. Bien qu'il subsiste des incertitudes en ce qui concerne la reproductibilité in vitro, la variabilité des données d'études in vitro sur l'absorption cutanée et la variabilité de la peau humaine selon la région, il a été déterminé que l'utilisation de la valeur moyenne des résultats (2,5 %) obtenus à la faible dose dans l'étude in vitro chez l'humain en tant que valeur d'absorption cutanée était acceptable. Les données in vivo indiquent toutefois que l'absorption des résidus liés à la peau se poursuit au-delà

de la période d'exposition. Par conséquent, les résidus (1,6 %) détectés après le lavage de la peau humaine (étude in vivo, à 24 heures) ont été considérés comme étant disponibles pour absorption. Une valeur d'absorption cutanée de 4,1 % (arrondie à 4 %) a été retenue pour le sulfoxaflore pour l'évaluation des risques.

La valeur de 4 % retenue pour l'absorption cutanée pourrait devoir être revue pour des préparations et des utilisations différentes de celles actuellement proposées pour homologation.

3.4.2 Exposition professionnelle et risques connexes

3.4.2.1 Évaluation du risque d'exposition pour les préposés au mélange, au chargement et à l'application des produits

Un risque d'exposition est présent chez les travailleurs qui mélangent, chargent et appliquent les insecticides Transform WG et Closer. Aucune donnée propre au produit chimique n'a été soumise pour l'évaluation de l'exposition humaine associée à la manipulation des produits. Cependant, des estimations des risques d'exposition par voie cutanée et par inhalation pour les travailleurs qui mélangent et chargent des produits formulés en pâte granulée (insecticide Transform WG) et en suspension aqueuse (insecticide Closer) ont été générées à l'aide des données de la version 1.1 de la Pesticide Handlers' Exposure Database (PHED), de concert avec des renseignements sur la superficie traitée par jour et sur les doses d'application.

Selon ces estimations, l'exposition des travailleurs qui mélangent, chargent et appliquent les insecticides Transform WG (tableau 6 de l'annexe I) et Closer (tableau 7 de l'annexe I) devrait être de court à moyen terme, et se produire essentiellement par voie cutanée et par inhalation. Des estimations ont été réalisées pour les préposés au mélange, au chargement et à l'application de l'insecticide Transform WG lorsqu'il est pulvérisé au sol ou par voie aérienne sur du blé, de l'orge et du canola (cultures représentatives des oléagineux). Des estimations ont aussi été produites pour les préposés au mélange, au chargement et à l'application de l'insecticide Closer lorsqu'il est appliqué sur des légumes du genre *Brassica*, des légumes-feuilles, des fruits à pépins ou à noyau, des légumes-racines et des légumes-tubercules, des noix (y compris les pistaches) et des raisins. Les valeurs estimatives de l'exposition sont fonction de préposés au mélange, au chargement et à l'application qui portent un vêtement à manches longues et un pantalon long, des gants résistant aux produits chimiques ainsi que de chaussures et de chaussettes. Les estimations prévoient aussi que tous les préposés au mélange et au chargement portent des lunettes de protection et, pour les activités de mélange et de chargement en vue d'une pulvérisation aérienne, une combinaison par-dessus leurs vêtements. Il a été présumé que les préposés à l'application ne portaient habituellement pas de gants résistant aux produits chimiques pendant les pulvérisations par voie aérienne.

L'estimation de l'exposition par voie cutanée a été calculée en jumelant les valeurs de l'exposition unitaire avec la quantité du produit manipulée par jour et le taux d'absorption cutanée. L'exposition par inhalation a été estimée par couplage des valeurs de l'exposition unitaire à la quantité du produit manipulée par jour et en fonction d'un taux d'absorption par inhalation de 100 %. La valeur de l'exposition a été normalisée en mg/kg p.c./j pour un adulte pesant 70 kg.

Les estimations de l'exposition ont été comparées au critère d'effet toxicologique (DSENO) pour obtenir la ME; la ME cible est de 300.

3.4.2.2 Évaluation du risque d'exposition professionnelle après traitement

Un risque d'exposition est présent chez les travailleurs qui retournent dans les sites traités avec les insecticides Transform WG et Closer. Diverses activités après le traitement liées à l'entretien et à la récolte sont réalisées pour chaque culture. Les activités associées aux cultures de céréales, d'oléagineux et de soja traitées avec l'insecticide Transform WG (tableau 8 de l'annexe I) englobent le dépistage des organismes nuisibles et l'irrigation. Les activités après le traitement associées aux cultures de légumes, de fruits cultivés en verger, de raisins et de fraises traitées avec l'insecticide Closer (tableau 9 de l'annexe I) comprennent le dépistage des organismes nuisibles et l'irrigation, la récolte de toutes les cultures, le palissage, le pincement, l'émondage, la conduite et l'éclaircissage des cultures de légumes, de même que l'écimage-rognage et l'incision annulaire des plants de vigne. Compte tenu de la nature de ces activités, l'exposition par inhalation après le traitement n'est pas une voie d'exposition importante comparativement à la voie cutanée, car le sulfoxaflure n'est pas volatil (pression de vapeur $\leq 2,5 \times 10^{-9}$ kPa à 25 °C; $\leq 1,4 \times 10^{-9}$ kPa à 20 °C). Pour tous les travailleurs, l'exposition est considérée comme étant de court à moyen terme et, présumément, de 8 heures par jour.

3.4.2.2.1 Entrée dans des sites agricoles traités avec l'insecticide Transform WG

Le demandeur a présenté une étude sur les résidus foliaires à faible adhérence (RFFA) propres au produit chimique dans laquelle une préparation de granulés hydrodispersibles à 49,9 % de sulfoxaflure (500 WDG) a été appliquée par rampe d'aspersion sur du blé cultivé dans deux sites d'essai, chacun comportant une parcelle témoin et deux parcelles traitées. Deux traitements foliaires en pleine surface de 50 g de sulfoxaflure/ha (substance à l'essai) ont été appliqués à 14 jours d'intervalle sur chacune des parcelles traitées. Ils ont été effectués à un volume de pulvérisation d'environ 180 à 190 L/ha, en ajoutant un adjuvant à la bouillie de pulvérisation.

Des échantillons ont été recueillis : 1) avant chaque traitement, 2) après chaque traitement, dès que le produit pulvérisé avait séché (0 à 8 heures) et 3) à intervalles de 1, 2, 4, 7, 10, 14 et 21 jours sur le site situé en Californie, ainsi que 28 et 35 jours après le dernier traitement sur le site situé en Géorgie. À chacun de ces intervalles d'échantillonnage, un échantillon était prélevé dans la parcelle témoin et trois autres dans les parcelles traitées. Des échantillons enrichis sur le terrain (en utilisant des échantillons provenant de la parcelle témoin) ont été préparés aux jours 1 et 14 après le dernier traitement sur le site situé en Californie, ainsi qu'aux jours 1, 14 et 28 après le dernier traitement sur le site situé en Géorgie. Comme certains des taux de récupération de

l'analyte dans les échantillons enrichis étaient inférieurs à 95 %, les résultats pour les échantillons de terrain ont été ajustés en conséquence. Les résultats obtenus sur le site situé en Californie n'ont nécessité aucun ajustement.

L'ARLA a présumé d'une pseudo-cinétique de premier ordre pour générer des courbes de dissipation du sulfoxaflore, puis a effectué une analyse de régression linéaire en utilisant le logarithme naturel des valeurs moyennes des résidus foliaires.

Au site d'essai situé en Californie, une baisse rapide des valeurs moyennes des RFFA a d'abord été observée, suivie d'une dissipation plus lente jusqu'à la fin de la période de surveillance. Les concentrations moyennes des RFFA les plus élevées ont été observées immédiatement après la première application ($0,044 \mu\text{g}/\text{cm}^2$), puis après la seconde application ($0,119 \mu\text{g}/\text{cm}^2$). Les résultats des analyses de régression indiquaient une demi-vie des résidus de sulfoxaflore sur les feuilles de blé traité de 3,92 j ($R^2 = 0,56$) pour le produit (500 WDG) utilisé sur le site californien.

En Géorgie, les taux de résidus ont diminué de façon constante après la seconde application (taux de dissipation quotidien de 20 %); à la fin de la période d'échantillonnage, ils étaient égaux ou inférieurs à la limite de quantification (LQ). Des valeurs maximales de résidus ont été enregistrées le jour même de la première ($0,049 \mu\text{g}/\text{cm}^2$) et de la seconde application ($0,028 \mu\text{g}/\text{cm}^2$). Les résultats des analyses de régression indiquaient une demi-vie de 3,1 j ($R^2 = 0,99$) pour les résidus de sulfoxaflore sur les feuilles de blé traité. Des précipitations ont eu lieu (5,8 cm de pluie) le jour précédant la collecte d'échantillons, soit dix jours après le second traitement. Les résidus s'étant déjà largement dissipés avant ces précipitations, la pluie n'a probablement pas eu une grande incidence sur les résultats.

La concentration totale de résidus mesurée sur le site californien au jour 0 ($0,119 \mu\text{g}/\text{cm}^2$), après la seconde application de la substance à l'essai, a été jugée la plus appropriée pour l'évaluation. Cette valeur représentait la plus prudente de toutes les concentrations de résidus pour le jour du calcul de l'exposition.

La morphologie des céréales et des oléagineux, de même que les doses d'application maximales et les intervalles entre les applications présentent des différences. C'est pourquoi, en ce qui concerne les cultures de céréales et d'oléagineux, le taux maximal de résidus observé immédiatement après la seconde application ($0,119 \mu\text{g}/\text{cm}^2$) est la valeur des RFFA la plus appropriée pour évaluer l'exposition après traitement.

L'exposition cutanée des travailleurs qui retournent dans des sites traités est estimée en combinant les valeurs appropriées des RFFA propres au produit chimique, ou les valeurs par défaut de ces résidus (20 % de la dose d'application et un taux de dissipation quotidien de 10 %), et les coefficients de transfert propres aux activités tirés des données d'études revues par l'Agricultural Re-entry Task Force.

Les estimations de l'exposition cutanée ont été comparées au critère d'effet toxicologique afin d'obtenir la ME. La ME cible est de 300.

3.4.2.2 Entrée dans des sites agricoles traités avec l'insecticide Closer

Le demandeur a présenté une étude sur les RFFA propres au produit chimique, qui consistait en l'application sur du brocoli d'un concentré en suspension à 22,5 % de sulfoxaflure dans deux sites d'essai comportant chacun une parcelle témoin et une parcelle traitée. Trois traitements foliaires en pleine surface de la substance à l'essai ont été appliqués par rampe d'aspersion sur les parcelles traitées, à une dose d'application nominale de 100 g de sulfoxaflure/ha, à intervalles de sept jours et à un volume de pulvérisation d'environ 187 L/ha, en ajoutant un adjuvant (surfactant) à la bouillie de pulvérisation.

Un échantillon provenant de la parcelle témoin et trois de la parcelle traitée ont été prélevés : 1) avant chaque traitement, 2) après chaque traitement, aussitôt le produit pulvérisé séché (0 à 8 heures) et 3) à intervalles de 1, 2, 3 (et/ou 4), 7, 10, 14, 20 (et/ou 21), 27 et 35 jours après le dernier traitement (la collecte des échantillons aux jours 27 et 35 n'a été effectuée que sur le site situé en Géorgie). Des échantillons enrichis sur le terrain provenant de la parcelle non traitée du site californien ont été préparés aux jours 1 et 14 après la dernière application et, pour le site situé en Géorgie, aux jours 1, 14 et 27 après la dernière application. Les taux de récupération de l'analyte inférieurs à 95 % dans les échantillons enrichis ont été ajustés.

Les courbes de dissipation du sulfoxaflure ont été générées en présumant de pseudo-cinétiques de premier ordre. L'analyse de régression linéaire faisait appel au logarithme naturel des valeurs de RFFA calculées immédiatement après la troisième application au cours du dernier jour d'échantillonnage (jour 21 pour l'essai effectué en Californie et jour 35 pour celui en Géorgie). Les résultats de l'analyse de régression linéaire des données transformées indiquaient des demi-vies pour les résidus de sulfoxaflure sur les feuilles de brocoli traité de 2,9 j ($R^2 = 0,94$) pour le site situé en Californie et de 1,2 j ($R^2 = 0,94$) pour celui situé en Géorgie.

Pour le site d'essai en Californie, les concentrations moyennes de RFFA les plus élevées ont été observées le jour même de l'application, soit $0,147 \mu\text{g}/\text{cm}^2$ après le premier traitement, $0,120 \mu\text{g}/\text{cm}^2$ après le deuxième traitement et $0,163 \mu\text{g}/\text{cm}^2$ après le troisième traitement. Les résidus dépassaient encore la LQ avant la troisième application ($0,0067 \mu\text{g}/\text{cm}^2$). Vingt et un jours après la troisième application, la moyenne des RFFA avait baissé à $0,0017 \mu\text{g}/\text{cm}^2$.

Pour le site d'essai en Géorgie, les concentrations moyennes de RFFA les plus élevées ont été observées le jour même de l'application, soit $0,319 \mu\text{g}/\text{cm}^2$ après le premier traitement, $0,191 \mu\text{g}/\text{cm}^2$ après le deuxième traitement et $0,139 \mu\text{g}/\text{cm}^2$ après le troisième traitement. Les résidus dépassaient encore la LQ avant la troisième application ($0,00057 \mu\text{g}/\text{cm}^2$). Après le troisième traitement, la concentration moyenne des RFFA a rapidement baissé à $0,013 \mu\text{g}/\text{cm}^2$ après un jour et, au jour 10, elle se situait sous la LQ.

Le produit utilisé dans l'étude est essentiellement le même que la suspension concentrée (insecticide Closer) visée par le projet d'homologation. Dans l'étude, trois traitements de 100 g m.a./ha ($1 \mu\text{g}/\text{cm}^2$) ont été appliqués sur du brocoli, alors que, sur l'étiquette, seulement 2 applications de 36 g m.a./ha ($0,36 \mu\text{g}/\text{cm}^2$) sont indiquées. Les intervalles entre les traitements

étaient les mêmes. L'étude prévoyait l'ajout d'un adjuvant à chaque traitement, alors que l'utilisation d'un adjuvant n'est pas indiquée sur l'étiquette canadienne. Comme les feuilles du brocoli ont une texture cireuse, il est probable que le produit pulvérisé perle et ruisselle. En l'absence d'adjuvant, la rétention du produit sur le brocoli pourrait être moindre, et il est donc possible que les résultats de l'étude sur les RFFA surestiment la quantité de résidus à faible adhérence disponibles. Cette étude peut donc servir d'étude de substitution pour les estimations des résidus associés au traitement des cultures de légumes du genre *Brassica* au Canada, lorsque la dose d'application est ajustée. Pour cette évaluation, la valeur maximale de RFFA relevée le jour de la première application sur le site situé en Géorgie ($0,319 \mu\text{g}/\text{cm}^2$) a été retenue comme étant la plus appropriée. Les estimations des résidus pour les cultures du genre *Brassica* sont fondées sur la dose d'application de $0,36 \mu\text{g}/\text{cm}^2$ ($0,319 \times 36/100$), et la valeur des RFFA ainsi obtenue est de $0,115 \mu\text{g}/\text{cm}^2$.

La texture du feuillage des légumes-feuilles, des légumes-racines, des légumes-tubercules, des fruits à pépins, des fruits à noyau et des plants de vigne est lisse. Les résidus à faible adhérence de toute culture autre que celles du genre *Brassica* qui figurent sur l'étiquette proposée sont évalués en utilisant les valeurs par défaut de 20 % pour les RFFA observés le jour de l'application et de 10 % pour le taux de dissipation quotidien.

3.4.3 Évaluation du risque d'exposition en milieu résidentiel

3.4.3.1 Exposition des utilisateurs et risques connexes

Comme ces insecticides ne sont pas destinés à un usage domestique, il n'est pas nécessaire d'évaluer les risques pour les utilisateurs de ces produits en milieu résidentiel.

3.4.3.2 Exposition des non-utilisateurs et risques connexes

L'exposition des non-utilisateurs devrait être négligeable, car la dérive des gouttelettes de pulvérisation est peu probable. L'application de ces insecticides vise uniquement les cultures agricoles et n'est effectuée que lorsque les risques de dérive vers des habitations humaines, par exemple, maisons, chalets, écoles et zones de loisirs, sont faibles compte tenu de la vitesse et de la direction du vent, des inversions de température, du matériel d'application et des réglages du pulvérisateur.

3.4.3.3 Exposition après traitement et risques connexes

Les membres du public pourraient être exposés par contact cutané lorsqu'ils circulent dans des vergers ou des zones résidentielles où se trouvent des arbres fruitiers traités avec l'insecticide Closer.

3.4.3.3.1 Évaluation de l'exposition aiguë globale associée à l'autocueillette de fruits

Les membres du public pourraient être exposés à des résidus de sulfoxaflure après le traitement foliaire de vergers. Les fruits à pépins (pommes et poires) et les fruits à noyau (pêches, nectarines, prunes et cerises douces ou acides) sont considérés comme des cultures destinées à l'autocueillette. À elle seule, l'exposition cutanée aiguë associée à l'autocueillette chez les adultes, les adolescents et les enfants n'est pas préoccupante. Une évaluation de l'exposition aiguë globale est habituellement requise lorsqu'il existe un risque combiné d'exposition aiguë par le régime alimentaire à des résidus de sulfoxaflure (fruits frais consommés sur place) et par contact cutané (cueillette des fruits). Il n'y a pas de critère d'effet pour l'exposition globale, sauf pour les femmes de 13 à 49 ans, qui forment la sous-population la plus exposée. Une évaluation de l'exposition aiguë globale (tableau 10 de l'annexe I) a donc été effectuée, mais uniquement pour cette sous-population.

L'exposition alimentaire aiguë à des pêches traitées, qui représente le scénario le plus prudent de toutes les cultures destinées à l'autocueillette (pommes, poires, pêches, nectarines, cerises et prunes), a été combinée à l'exposition cutanée aiguë associée à la récolte manuelle afin d'obtenir une estimation de l'exposition globale d'un seul jour chez une personne qui cueille un fruit et le mange le même jour. Dans cette estimation, l'autocueillette est de deux heures et a lieu après le dernier traitement, au terme du délai d'attente avant la récolte (DAAR).

Les valeurs de l'exposition aiguë associées à la consommation de fruits sont présentées sous la forme d'une exposition d'un seul jour (mg/kg p.c.).

La DSENO orale de 1,9 mg/kg p.c./j tirée de l'END chez le rat est jugée appropriée pour évaluer l'exposition aiguë ou de courte durée par voies orale et cutanée; la ME cible est de 300. L'exposition aiguë par le régime alimentaire est fondée sur la valeur au 95^e centile de la quantité maximale de résidus, propre à une culture, qu'une personne peut ingérer uniquement en consommant un fruit frais. L'exposition cutanée aiguë est évaluée en fonction de la dose d'application maximale, d'un coefficient de transfert pour la récolte manuelle (à la fin du DAAR de sept jours) et de la quantité de RFFA.

3.4.3.3.2 Arbres fruitiers en milieux résidentiels

La préparation commerciale pourrait être utilisée sur des arbres fruitiers appartenant à des particuliers ou situés en zones résidentielles. On ne prévoit pas que les enfants s'adonnent à des activités associées aux arbres traités. Chez les adultes et les adolescents, les expositions cutanées par contact avec des résidus transférables sont représentées par les activités de récolte manuelle et devraient être de courte ou moyenne durée. À elles seules, les expositions cutanées ne sont pas jugées préoccupantes pour les adultes et les adolescents. Les expositions chroniques par le régime alimentaire (consommation d'aliments et d'eau potable) sont considérées comme étant traitées adéquatement par l'évaluation des risques alimentaires. Il n'existe pas de critère d'effet approprié pour le risque global combinant une exposition par voie cutanée et une exposition chronique par le régime alimentaire, sauf chez les femmes de 13 à 49 ans, qui forment la sous-population la plus exposée. C'est pourquoi l'évaluation portait uniquement sur cette sous-population (tableau 11 de l'annexe I).

Le scénario d'exposition pour l'évaluation des risques est fondé sur une combinaison de paramètres, soit 20 % des RFFA calculés le jour même de l'application, 10 % du taux de dissipation quotidien, la dose d'application maximale, l'intervalle minimal entre les applications, le contact avec des arbres traités (le jour du dernier traitement) et le coefficient de transfert propre à la récolte manuelle de fruits à pépins et de fruits à noyau (1 500 cm²/h). Ce scénario est jugé acceptable pour l'évaluation de l'exposition après traitement en milieux résidentiels. La durée de l'exposition est de 0,67 heure, et le taux d'absorption cutanée de 4 %.

3.5 Évaluation de l'exposition aux résidus dans les aliments

3.5.1 Résidus dans les denrées d'origine végétale ou animale

Aux fins de l'évaluation des risques et de l'application de la loi, le résidu dans les produits d'origine végétale et les denrées d'origine animale est défini comme étant le sulfoxaflore. Les méthodes d'analyse par CPLHP-MS/MS sont considérées comme des méthodes valides pour la quantification des résidus de sulfoxaflore dans divers échantillons de cultures (sèches, humides, acides et oléagineuses) et dans les matrices de bétail. Les résidus de sulfoxaflore sont stables dans des matrices végétales entreposées au congélateur à -20 °C pendant 680 jours, et pendant au moins 56 à 64 jours dans des matrices de produits issus du bétail. Les produits alimentaires bruts ont été transformés, puis les résidus dans ces produits transformés ont été analysés. Les facteurs de transformation ont été déterminés et, dans une majorité de ces produits, la transformation a eu pour effet de réduire la quantité de résidu. En revanche, dans des produits comme le raisin, la pâte de tomates, la purée de tomates et la mélasse de betterave à sucre, les résidus de sulfoxaflore se sont concentrés (2 à 10 fois). Il est donc probable que des résidus quantifiables de sulfoxaflore soient présents dans des produits de ruminants et de volaille nourris avec des denrées traitées. Des essais supervisés sur les résidus utilisant des doses excessives de préparations commerciales contenant du sulfoxaflore sur différentes variétés de fruits, de légumes, d'oléagineux, de céréales, de légumineuses et de noix ont été effectués aux États-Unis, au Canada, dans des pays de l'Union européenne, en Australie, au Brésil et en Nouvelle-Zélande.

3.5.2 Évaluation des risques d'exposition par le régime alimentaire

Des évaluations du risque d'exposition aiguë et chronique par le régime alimentaire ont été réalisées à l'aide du logiciel Dietary Exposure Evaluation Model (DEEM-FCID^{MD}, version 2.14), lequel utilise des données à jour sur la consommation tirées des enquêtes permanentes sur les apports alimentaires individuels (Continuing Survey of Food Intakes by Individuals) du United States Department of Agriculture (1994 à 1996 et 1998).

3.5.2.1 Résultats de l'exposition chronique par le régime alimentaire et caractérisation de cette exposition

Les hypothèses retenues au cours de l'évaluation approfondie de l'exposition chronique par le régime alimentaire intégraient les valeurs médianes des résidus de toutes les cultures, des facteurs de transformation expérimentaux (lorsqu'ils étaient accessibles), des renseignements sur le pourcentage prévu de cultures traitées et les résidus escomptés dans et sur les denrées animales, calculés d'après la charge découlant d'une alimentation plus raisonnablement équilibrée. L'évaluation approfondie de l'exposition chronique par le régime alimentaire, en tenant compte de toutes les utilisations uniquement alimentaires approuvées pour le sulfoxaflure, pour l'ensemble des sous-populations représentatives (y compris les nourrissons et les enfants), correspond à moins de 39 % de la DJA. Les nourrissons (< 1 an) présentent les valeurs les plus élevées pour l'exposition globale (consommation d'aliments et d'eau) et l'estimation des risques, soit 86 % de la DJA; l'exposition globale associée à la consommation d'aliments et d'eau potable est donc jugée acceptable. L'exposition chronique par le régime alimentaire à des résidus de sulfoxaflure présents dans les aliments et l'eau correspond respectivement à 9 et à 19,3 % de la DJA chez les femmes de 13 à 49 ans. L'exposition résultant de la consommation d'aliments et d'eau ne peut pas être combinée pour cette sous-population, étant donné que la DJA pour les aliments (0,0063 mg/kg p.c./j) diffère de celle pour l'eau (0,01 mg/kg p.c./j).

3.5.2.2 Résultats de l'exposition aiguë par le régime alimentaire et caractérisation de cette exposition

La DARf pour l'eau potable est la même pour toutes les sous-populations (0,25 mg/kg p.c./j); par contre, la valeur de la DARf pour les aliments dans le sous-groupe des femmes de 13 à 49 ans (0,0063 mg/kg p.c./j) diffère de celle de toutes les autres sous-populations (0,25 mg/kg p.c./j). Compte tenu de l'écart entre les DARf, il n'a pas été possible de combiner l'exposition associée à la consommation d'aliments et d'eau chez les femmes de 13 à 49 ans.

Pour toutes les sous-populations, à l'exception des femmes de 13 à 40 ans, le risque d'exposition aiguë par le régime alimentaire (analyse déterministe) associé à la consommation d'aliments et d'eau est acceptable (≤ 21 % de la DARf).

Pour les femmes de 13 à 49 ans, l'exposition aiguë par le régime alimentaire correspond à 6,61 % de la DARf. Les hypothèses avancées au cours de l'analyse probabiliste approfondie de l'exposition aiguë (99,9^e centile) aux aliments intègrent la distribution des résidus des essais en conditions naturelles, les ajustements apportés aux résidus pour les doses d'application

approuvées au Canada, le pourcentage prévu de cultures traitées, de même que la production au pays, les facteurs de transformation expérimentaux (lorsqu'ils étaient accessibles) et les résidus escomptés dans et sur les denrées animales, calculés d'après la charge maximale découlant d'une alimentation relativement équilibrée. L'exposition aiguë par le régime alimentaire (consommation d'aliments seulement, évaluation approfondie) à des résidus de sulfoxaflore, dans toutes les denrées pour lesquelles l'utilisation du sulfoxaflore est appuyée, est estimée correspondre à 117 % de la DARf pour les femmes de 13 à 49 ans.

Compte tenu de la nature prudente de l'évaluation des risques (en d'autres termes, exposition le même jour à toutes les cultures traitées; voir le tableau 3.5.1) et du fait qu'il est peu probable qu'une seule dose de sulfoxaflore cause des effets aigus sur la santé de quelque sous-population que ce soit (y compris les nourrissons et les enfants), le risque lié à l'exposition aiguë par le régime alimentaire est jugé acceptable.

3.5.3 Exposition globale et risques connexes

Le risque global lié au sulfoxaflore comprend l'exposition par la consommation d'aliments et d'eau potable seulement, puisque les produits ne sont pas utilisés en milieu résidentiel.

3.5.4 Limites maximales de résidus

Tableau 3.5.1 Limites maximales de résidus (LMR) proposées

Denrées	LMR recommandée (ppm)
Agrumes (groupe de cultures 10)	0,7
Légumes-racines et légumes-tubercules (groupe de cultures 1)	0,05
Légumes-feuilles et du genre <i>Brassica</i> (groupe de cultures 5), sauf le chou-fleur	2,0
Chou-fleur	0,08
Légumes-feuilles (sous-groupe de cultures 4A) et cresson	6,0
Légumes-pétioles (sous-groupe de cultures 4B)	2,0
Cucurbitacées (groupe de cultures 9)	0,4
Fruits à pépins (sous-groupe de cultures 11-09)	0,5
Graines sèches de légumineuses	0,2
Haricots à gousse comestible	4,0
Colza (sous-groupe de cultures 20A)	0,4
Blé	0,08
Orge	0,4
Fruits à noyau (sous-groupe de cultures 12-09)	3,0
Petits fruits de plantes grimpantes, sauf le kiwi (sous-groupe de cultures 13-07F)	2,0
Petits fruits de plantes naines (sous-groupe de cultures 13-07G)	0,7
Graines de coton (sous-groupe de cultures 20C)	0,2
Noix (groupe de cultures 14-11)	0,015
Légumes-fruits (sous-groupe de cultures 8-09)	0,7
Oignons verts (sous-groupe de cultures 3-07B)	0,7

Denrées	LMR recommandée (ppm)
Oignons (sous-groupe de cultures 3-07A)	0,01
Soja	0,2
Mélasses de betterave à sucre	0,25
Raisins secs	6,0
Pâte de tomates	2,6
Purée de tomates	1,2
Feuilles de légumes-racines et de légumes-tubercules (groupe de cultures 2), sauf les fanes de navet	3,0
Viande de bovin, de cheval, de chèvre et de mouton	0,02
Gras de viande de bovin, de cheval, de chèvre et de mouton	0,01
Sous-produits de viande de bovin, de cheval, de chèvre et de mouton	0,05
Lait	0,06
Œufs, gras et viande de porc et de volaille; sous-produits de viande de porc	0,01
Sous-produits de volaille	0,02

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

Pour en savoir plus sur les LMR à l'échelle internationale et sur les incidences commerciales de ces limites, veuillez consulter l'annexe II.

La nature des résidus dans les matrices d'origine animale et végétale, les méthodes d'analyse, les données des essais en conditions réelles et les valeurs estimatives des risques liés à une exposition aiguë ou chronique par le régime alimentaire sont présentées aux tableaux 1, 12 et 13 de l'annexe I.

4.0 Effets sur l'environnement

4.1 Devenir et comportement dans l'environnement

Le devenir et le comportement du sulfoxaflore et de ses principaux produits de transformation sont résumés au tableau 14 de l'annexe I. Le nom chimique et la formule développée des produits de transformation formés dans le milieu et leur occurrence dans les études du devenir dans l'environnement sont décrits au tableau 15 de l'annexe I.

Le sulfoxaflore pénètre dans l'environnement lorsqu'il est pulvérisé sur le feuillage d'une grande variété de cultures et de vergers à grande échelle. Les gouttelettes de sulfoxaflore pulvérisées à la surface de la plante pénètrent rapidement à l'intérieur du tissu végétal. Une fois à l'intérieur de la plante, le sulfoxaflore s'y déplace dans le xylème. Les concentrations de sulfoxaflore dans les tissus des végétaux diminuent avec le temps, au fil de sa dégradation en divers composés, notamment les métabolites X11719474 et X1172106.

Les gouttelettes de sulfoxaflore pulvérisées peuvent se déposer directement sur le pollen et le nectar des végétaux en fleur. Le sulfoxaflore peut aussi atteindre le pollen et le nectar par translocation à partir d'autres parties de la plante. Cela dit, en comparaison de la pulvérisation directe sur des fleurs écloses, la translocation n'entraîne qu'une faible quantité de sulfoxaflore dans le pollen et le nectar.

Le sulfoxaflore pourrait atteindre la surface du sol s'il est pulvérisé sur des végétaux dont le feuillage n'est pas très dense. En outre, comme ce composé est très soluble dans l'eau, il pourrait également atteindre le sol par ruissellement à partir de la surface des feuilles. Les processus de transformation abiotiques ne devraient pas contribuer de manière importante à la dissipation du sulfoxaflore. Ce composé est stable à l'hydrolyse, et sa phototransformation est lente comparativement à sa biotransformation, qui est très rapide dans le sol : elle est considérée comme la principale voie de transformation du composé en milieu terrestre. Dans le sol, en conditions aérobies comme anaérobies, le sulfoxaflore se transforme en X11719474, lequel est persistant. Dans des conditions aérobies, X11719474 subit une lente transformation qui donne lieu aux métabolites X11579457 et X11419540, qui sont également persistants. X11719474 est le seul produit de transformation à avoir été identifié dans des conditions anaérobies.

Le coefficient d'adsorption du sulfoxaflore et de ses produits de transformation étant peu élevé, ces composés devraient être mobiles dans le sol. En outre, la solubilité dans l'eau du sulfoxaflore et de son métabolite X11719474 est élevée, leur phototransformation dans le sol est limitée et leur volatilité est faible. De telles caractéristiques augmentent habituellement le potentiel de lessivage. Cependant, comme le sulfoxaflore se transforme rapidement dans le sol, il ne devrait pas y persister suffisamment longtemps pour être entraîné par lessivage dans le profil pédologique ni atteindre l'eau souterraine dans la plupart des conditions. En revanche, ses produits de transformation sont plus persistants dans le sol; ils pourraient donc atteindre l'eau souterraine. L'indice d'ubiquité dans l'eau souterraine (GUS) pour le sulfoxaflore et ses produits de transformation, calculé d'après leur persistance et leur mobilité, indique que le sulfoxaflore n'est pas sujet au lessivage, mais que ses métabolites X11719474, X11579457 et X11519540 le sont probablement. Ces conclusions s'accordent avec les résultats d'études de terrain dans lesquelles de très petites quantités de sulfoxaflore ont été détectées dans des couches de sol profondes et dans l'eau interstitielle du sol. X11719474, X11579457 et X11519540 ont tous été détectés dans des couches profondes et dans l'eau interstitielle du sol, mais les concentrations de X11719474 y étaient beaucoup plus élevées que celles des métabolites X11579457 et X11519540. Les résultats d'études de terrain montrent aussi que X11719474 peut persister jusqu'à la prochaine saison de végétation et qu'il est absorbé dans le sol par les racines des végétaux de cultures de rotation. Aucun résidu de sulfoxaflore n'a été détecté dans des cultures de rotation, probablement en raison de sa transformation rapide dans le sol.

Le sulfoxaflore pourrait atteindre rapidement l'eau de surface par dérive de pulvérisation. Le sulfoxaflore et son métabolite X11719474 pourraient également atteindre l'eau de surface par ruissellement. Par opposition au X11719474, des quantités limitées de X11579457 et de X11519540 devraient atteindre l'eau de surface par ruissellement, car ces métabolites sont enclins à se former dans des couches profondes du sol plutôt qu'à sa surface, en raison de la mobilité et de la persistance élevées de leur précurseur X11719474. Une fois dans le milieu

aquatique, le sulfoxaflore et son métabolite X11719474 devraient résister à l'hydrolyse et subir une phototransformation limitée. La biotransformation est la principale voie de transformation du sulfoxaflore dans l'eau, bien que sa transformation dans l'eau soit plus lente que dans le sol. X11719474 est le seul principal produit de transformation à avoir été détecté dans des systèmes aquatiques.

Il est peu probable que des résidus de sulfoxaflore et de ses produits de transformation soient détectés dans l'air, car le sulfoxaflore et son métabolite X11719474 sont peu volatils. En outre, une fois dans l'atmosphère, le sulfoxaflore devrait se dégrader par oxydation photochimique en quelques heures seulement.

4.2 Caractérisation des risques environnementaux

Dans l'évaluation des risques pour l'environnement, les données sur l'exposition environnementale et les renseignements écotoxicologiques sont combinés afin d'estimer les risques d'effets nocifs sur les espèces non ciblées. Pour ce faire, les concentrations d'exposition sont comparées aux concentrations qui causent des effets nocifs. Les concentrations prévues dans l'environnement (CPE) correspondent aux concentrations de pesticide dans les divers milieux environnementaux, comme la nourriture, l'eau, le sol et l'air. Elles sont déterminées à l'aide de modèles normalisés qui tiennent compte des doses d'application du pesticide, de ses propriétés chimiques et de son devenir dans l'environnement, y compris sa dissipation entre les applications. Les renseignements écotoxicologiques comprennent les données de toxicité aiguë et chronique pour divers organismes ou groupes d'organismes d'habitats terrestres et aquatiques, dont les invertébrés, les vertébrés et les plantes. Les critères d'effet toxicologique utilisés dans les évaluations des risques peuvent être ajustés de manière à tenir compte des éventuelles différences de sensibilité entre les espèces et de la variation des objectifs de protection (en d'autres termes, la protection à l'échelle de la collectivité, de la population ou de l'individu).

En premier lieu, on effectue une évaluation préliminaire des risques afin de dégager les pesticides ou les profils d'emploi particuliers qui ne présentent aucun risque pour les organismes non ciblés, ainsi que pour identifier les groupes d'organismes pour lesquels il pourrait y avoir des risques. L'évaluation préliminaire des risques fait appel à des méthodes simples, à des scénarios d'exposition prudents (par exemple, une application directe à une dose d'application maximale cumulative) et à des critères d'effet toxicologique traduisant la plus grande sensibilité. Un quotient de risque (QR) est obtenu en divisant l'exposition estimée par une valeur toxicologique appropriée ($QR = \text{exposition/toxicité}$). Le QR est ensuite comparé au niveau préoccupant (NP = 1 dans la plupart des cas, sauf pour les abeilles [NP = 0,4] et certains arthropodes utiles [NP = 2]). Si le QR tiré de l'évaluation préliminaire est inférieur au NP, les risques sont alors jugés négligeables et aucune autre caractérisation des risques n'est requise. S'il est égal ou supérieur au NP, on doit alors effectuer une évaluation plus approfondie des risques afin de mieux les caractériser. À cette étape, on prend en considération des scénarios d'exposition plus réalistes, qui peuvent tenir compte de différents critères d'effet toxicologique. L'évaluation approfondie peut comprendre une caractérisation plus poussée des risques à l'aide d'une modélisation de l'exposition, de données de surveillance, de résultats d'études sur le terrain ou en mésocosmes, ou de méthodes probabilistes d'évaluation des risques. L'évaluation peut être approfondie jusqu'à ce que les risques soient adéquatement caractérisés ou qu'ils ne puissent plus être caractérisés davantage.

4.2.1 Risques pour les organismes terrestres

Les risques que posent le sulfoxaflure et ses produits de transformation pour les organismes terrestres ont été évalués à partir des données toxicologiques accessibles. Un résumé des données sur la toxicité en milieu terrestre est présenté au tableau 16 de l'annexe I. Les résultats de l'évaluation des risques sont présentés aux tableaux 17 à 21 de l'annexe I.

Lombrics : Les lombrics pourraient être exposés au sulfoxaflure qui atteint le sol pendant le traitement. La CPE est donc calculée en fonction d'une application directe de sulfoxaflure sur un sol nu, à la dose cumulative maximale. Cette dose tient compte de la dose d'application maximale indiquée sur l'étiquette, de l'intervalle entre les traitements et de la dissipation du composé entre les traitements. Comme le sulfoxaflure se transforme rapidement dans le sol, la concentration prévue de ce composé dans le sol est relativement faible.

À des concentrations plus élevées que celles prévues dans l'environnement au Canada, l'exposition aiguë au sulfoxaflure a entraîné chez les lombrics une létalité et des effets sublétaux, notamment des lésions, une réaction lente à une stimulation tactile et une perte de poids. L'exposition chronique au sulfoxaflure peut aussi causer des effets létaux ainsi que des effets nocifs sur la reproduction des lombrics. Toutefois, étant donné la faible concentration prévue dans l'environnement, les quotients de risque calculés pour l'exposition aiguë et chronique au sulfoxaflure ne dépassent pas le niveau préoccupant. Le produit de transformation X11719474 n'a eu aucun effet toxique aigu chez le lombric. Par conséquent, l'exposition aiguë au produit de transformation X11719474 n'est pas préoccupante.

Abeilles (insectes pollinisateurs). Les abeilles qui butinent pourraient être directement exposées à des gouttelettes de pulvérisation de sulfoxaflure en cours de traitement ou à des résidus de sulfoxaflure présents à la surface des feuilles (exposition par contact). Elles pourraient aussi être exposées au sulfoxaflure et aux métabolites X11719474 et X11721061 par ingestion de pollen et de nectar contaminés à la suite d'une pulvérisation directe ou de mouvements systémiques dans la plante (exposition orale). Un risque d'exposition au sulfoxaflure et à ses métabolites est également présent pour le couvain, étant donné qu'après avoir butiné, les abeilles rapportent le pollen et le nectar contaminés à la ruche.

Une démarche par niveaux a été utilisée pour évaluer les risques liés à ces voies d'exposition. En ce qui concerne l'évaluation préliminaire (niveau I), les QR ont été calculés pour les expositions par contact cutané et par ingestion en utilisant des données toxicologiques d'études en laboratoire. Pour l'évaluation de niveau II, le risque a été évalué à l'échelle de la colonie, en s'appuyant sur les résultats obtenus au cours des essais réalisés dans des conditions semi-naturelles.

Bien que les données en laboratoire indiquaient que le sulfoxaflure peut être dangereux pour les abeilles adultes et les larves, les études en conditions semi-naturelles démontrent que les effets sur les abeilles adultes sont transitoires et elles suggèrent que le couvain ne devrait pas être touché de manière importante. Davantage de détails sont fournis ci-dessous. L'ARLA a ajouté des restrictions d'utilisation sur l'étiquette pour réduire au minimum l'exposition des abeilles. Lorsqu'elles sont respectées, les risques pour les abeilles ne sont pas préoccupants.

Évaluation de niveau I, exposition par contact : Dans les tests de laboratoire, une létalité a été observée chez les abeilles domestiques adultes lorsque le sulfoxaflure, l'insecticide Closer ou l'insecticide Transform WG était appliqué directement sur les insectes. Il en a été de même quand l'insecticide Closer a été appliqué directement sur les bourdons. Lorsque l'on a comparé la toxicité et le degré prévu d'exposition dans l'évaluation des risques, on a identifié une préoccupation possible pour les abeilles qui sont directement atteintes par la pulvérisation du sulfoxaflure en butinant. On prévoit que le risque pour les abeilles entrant en contact avec des résidus sur le feuillage diminue dans un délai relativement court. Cette conclusion se fonde sur les résultats d'un test en laboratoire démontrant que les résidus de sulfoxaflure sur le feuillage de la luzerne à la suite d'un traitement à une dose égale ou inférieure à 200 g m.a./ha ne seraient plus dangereux pour les abeilles après trois heures.

Évaluation de niveau I, exposition orale : Dans les tests de laboratoire, on a observé des effets létaux et sublétaux comme des décès et de la léthargie quand les abeilles domestiques adultes ont été nourries avec du sulfoxaflure ou l'insecticide Closer. On a aussi observé des effets sur la consommation alimentaire ce qui suggère que le sulfoxaflure peut ne pas avoir un goût plaisant pour les abeilles domestiques. Inversement, les produits de transformation X11719474 et X11721061 n'ont pas causé de décès chez les abeilles domestiques adultes et aucun effet quant au goût et à l'attrait de ces substances pour les abeilles.

Quand les larves de l'abeille domestique ont été incubées et nourries d'un régime traité au sulfoxaflure, on a constaté une augmentation de la mortalité chez les larves ainsi qu'une

diminution de l'émergence. On n'a noté aucune différence morphologique pendant l'un ou l'autre des stades de vie.

Pour évaluer le risque lié à l'ingestion de pollen et de nectar contaminés par du sulfoxaflure, les estimations de l'exposition ont été réalisées en fonction des concentrations de sulfoxaflure mesurées dans le pollen et le nectar ainsi que du taux d'ingestion de pollen et de nectar chez la larve et l'ouvrière. On a mesuré les résidus dans le pollen et le nectar dans plusieurs cultures différentes. On a utilisé les concentrations les plus prudentes lors de l'évaluation des risques. Les QR de l'évaluation préliminaire calculés aux stades larvaire et adulte chez l'abeille exposée au sulfoxaflure par voie orale dépassent le NP; une caractérisation plus approfondie est donc nécessaire. Puisque l'insecticide Closer est plus toxique pour les bourdons qu'il ne l'est pour les abeilles domestiques, on a conclu que les bourdons peuvent aussi subir des risques à la suite de la consommation de nectar et de pollen contenant des résidus de sulfoxaflure.

Les QR ont été calculés pour le sulfoxaflure uniquement. Le risque pour les abeilles exposées aux composés X11719474 et X1172106 devrait être minime, puisque ces substances n'exercent aucun effet toxique aigu chez l'abeille et qu'elles sont présentes dans le tissu végétal en quantité moindre que le sulfoxaflure.

Évaluation de niveau II : Puisqu'une préoccupation possible a été cernée lors de l'évaluation préliminaire (niveau I), on a caractérisé davantage le risque à l'aide des résultats des études menées sous des conditions d'utilisation plus réalistes. Dans le cas de l'évaluation de niveau II, le risque à l'échelle de la colonie a été évalué d'après les résultats d'études réalisées dans des conditions semi-naturelles (essais qui consistaient à placer de petites colonies d'abeilles sous des tunnels de mailles placés sur des cultures traitées, ce qui avait pour effet de limiter le butinage des abeilles sur la culture traitée). Selon l'étude, les doses de sulfoxaflure ont été appliquées pendant la période de floraison, lorsque les abeilles butinaient activement (exposition orale par ingestion de pollen et de nectar contaminés et par contact direct avec des gouttelettes de pulvérisation et des résidus sur la plante), pendant la floraison, après l'envol des abeilles (principalement une exposition par voie orale, puisque les abeilles n'entrent pas en contact direct avec les gouttelettes de pulvérisation et que les résidus sur le feuillage ne sont plus nocifs au moment où elles reprennent leur vol, le matin, étant donné la faible toxicité résiduelle du sulfoxaflure) ou pendant la préfloraison (exposition orale uniquement, alors que les concentrations de résidus dans le pollen et le nectar sont relativement faibles).

Les études en conditions semi-naturelles ont mis en évidence la nature transitoire des effets sur les abeilles butineuses adultes. Pendant l'application de sulfoxaflure sur des cultures en fleur, une augmentation marquée de la mortalité a été observée le même jour chez les abeilles butineuses. Les taux de mortalité sont ensuite revenus à la normale après une période d'environ trois jours ou moins. La mortalité était généralement plus élevée lorsque le sulfoxaflure était appliqué pendant le vol des abeilles, plutôt qu'en soirée, après l'envol des abeilles. Cette hausse de la mortalité découle probablement des effets combinés de l'exposition par voie orale et de l'exposition par contact direct pendant le vol des abeilles. En outre, une comparaison des résultats d'études en conditions semi-naturelles, et dont le calendrier d'application était similaire, a mis en évidence une augmentation généralisée de la mortalité concomitante à l'augmentation

de la dose. Inversement, dans les études où le sulfoxaflure était appliqué en préfloraison, une augmentation minimale de la mortalité a été observée. Toutes les études font état d'une baisse du butinage observée le jour même du traitement et d'un retour à la normale dans un délai de trois jours ou moins. Dans un petit nombre de cas où le sulfoxaflure a été appliqué pendant la floraison, on a signalé certaines anomalies du comportement peu après l'application, dont un manque de coordination, une attitude de cramponnement et une activité de nettoyage intense.

Il n'y avait aucune preuve d'effets sur le couvain dans des études réalisées en conditions semi-naturelles. Toutefois, plusieurs de ces études présentaient des contraintes ou des facteurs de confusion faisant obstacle à l'atteinte d'une conclusion définitive au sujet des effets potentiels du sulfoxaflure sur le couvain. À titre d'exemple de facteurs confondants observés, dans une ou plusieurs études, la période d'observation était trop courte pour évaluer les effets potentiels sur le cycle complet d'un couvain et la période précédant l'application à l'intérieur du tunnel était plus longue que celle recommandée dans les lignes directrices des essais; elle imposait donc un stress inutile à la colonie, et l'infestation d'acariens avait pu influencer le rendement des témoins. Cependant, la période d'observation de deux des études présentées était suffisamment longue pour permettre de déceler des effets potentiels sur le couvain. Par conséquent, ces études ont fourni certains renseignements utiles concernant les effets du sulfoxaflure sur le couvain d'abeilles. Dans ces études, l'indice de compensation, le taux de mortalité du couvain et la force de la colonie dans tous les groupes traités au sulfoxaflure étaient similaires à ceux du groupe témoin. Il importe toutefois de noter que le taux de mortalité du couvain était élevé dans les groupes traités au sulfoxaflure et chez les témoins, et cette situation a pu masquer les effets potentiels sur le couvain dans les groupes traités au sulfoxaflure. En comparaison, des effets graves sur le couvain ont été observés dans les groupes traités avec les substances toxiques de référence fénoxy-carbe et diméthoate. Les substances toxiques de référence sont précisément utilisées pour causer des effets graves sur le développement du couvain, de manière à démontrer la sensibilité du système d'essai. Ainsi, les résultats obtenus pour les groupes exposés aux substances toxiques de référence indiquent que des effets graves pourraient en effet être détectés malgré le faible rendement d'ensemble du couvain. Par conséquent, même si des incertitudes subsistent à l'égard des effets potentiels du sulfoxaflure sur le couvain, compte tenu du faible rendement du couvain, l'utilisation du sulfoxaflure ne devrait pas provoquer d'effets graves sur le couvain.

D'après les résultats de l'évaluation des risques, des restrictions d'utilisation ont été inscrites sur l'étiquette pour réduire au minimum l'exposition au sulfoxaflure. Afin d'atténuer les risques pour les abeilles adultes, tous les traitements devraient être effectués tôt le matin ou tard le soir lorsque les abeilles ne sont pas actives. Cette restriction réduit la probabilité d'avoir des abeilles au champ pendant l'application et permet aux résidus foliaires d'avoir le temps d'atteindre un degré moins dangereux avant le retour des abeilles pour le butinage. De plus, les produits contenant du sulfoxaflure ne doivent pas être appliqués au cours de la période de floraison des cultures dans le cas de la plupart des cultures inscrites sur l'étiquette. On a ajouté cette restriction comme mesure de précaution compte tenu des incertitudes relevées concernant les données relatives au couvain. Sans traitement pendant la période de floraison, le sulfoxaflure ne serait pas directement pulvérisé sur le pollen et le nectar, ce qui limiterait l'exposition des abeilles adultes ainsi que du couvain.

Arthropodes utiles : L'évaluation des risques pour les arthropodes utiles tient compte du fait que la principale voie d'exposition pour ces organismes non ciblés est le contact avec des matières végétales traitées, qui sont présentes dans le site traité (exposition directe avec le produit pulvérisé sur la culture), mais aussi en périphérie du site (exposition par dérive). La concentration prévue de sulfoxaflure sur le feuillage dans le champ traité est exprimée en tant que dose cumulative, de manière à intégrer la dose d'application maximale indiquée sur l'étiquette, l'intervalle entre les applications ainsi que la dissipation du composé à partir de la surface des feuilles. Pour obtenir la concentration des résidus de sulfoxaflure sur le feuillage des végétaux situés à l'extérieur du site traité, la dose cumulative maximale est ajustée en fonction du dépôt résultant de la dérive à un mètre sous le vent par rapport au site d'application. Les valeurs du dépôt résultant de la dérive retenues pour évaluer les risques s'établissent à 74 % (pulvérisation pneumatique de fines gouttelettes, en début de saison) et à 54 % (pulvérisation pneumatique de fines gouttelettes, en fin de saison), étant donné que les doses maximales de sulfoxaflure indiquées sur l'étiquette sont associées à des applications par pulvérisateur pneumatique sur des fruits à pépins, des fruits à noyau et des raisins. En outre, il est probable que des arthropodes utiles se trouvent à proximité de ces cultures, car il est possible qu'ils fassent partie d'un programme de lutte intégrée.

Les essais en laboratoire réalisés à l'étape de l'évaluation préliminaire avec des résidus fraîchement séchés sur plaques de verre ont révélé que l'insecticide Closer était toxique pour la guêpe parasitoïde, mais pas pour l'acararien prédateur. Lors d'essais approfondis en laboratoire avec des guêpes parasitoïdes, on a observé de la mortalité à la suite d'une exposition à des résidus secs et âgés de l'insecticide Closer sur le substrat du feuillage. Les essais utilisant des résidus âgés ont mis en évidence une baisse de la mortalité au fil de la dégradation des résidus; les résidus n'étaient plus nocifs après 3 à 14 jours d'altération (délai variable, selon la dose d'essai). Dans une autre épreuve approfondie effectuée en laboratoire, des cas de mortalité ont été observés chez des coccinelles exposées à des résidus fraîchement séchés sur un substrat de feuilles. La présence de résidus de l'insecticide Closer sur le feuillage n'a pas eu pour effet de repousser les guêpes parasitoïdes et les coccinelles. Aucun des essais n'a révélé la présence d'un effet quelconque sur la reproduction.

L'évaluation préliminaire des risques pour les arthropodes utiles s'appuie sur les données toxicologiques recueillies au cours des essais sur plaques de verre chez l'acararien prédateur et la guêpe parasitoïde. Pour les pulvérisations, le NP est égal à deux : il est fondé sur une comparaison empirique des QR et des effets connus observés dans le cadre d'études réalisées au champ et en conditions semi-naturelles chez ces deux espèces. Le NP est égal à un pour les essais de niveaux supérieurs et pour d'autres espèces à l'étude.

Les QR de l'évaluation préliminaire des risques calculés pour l'acararien prédateur à partir des résultats d'un essai sur plaque de verre sont inférieurs au NP. Cependant, les QR de l'évaluation préliminaire pour la guêpe parasitoïde dépassent largement le NP pour les expositions à l'intérieur et hors du site traité. Lorsque l'on examine les résultats des essais en laboratoire de niveau supérieur (résidus fraîchement séchés sur substrat de feuilles), les QR à l'intérieur et hors du site traité dépassent eux aussi le NP pour la guêpe parasitoïde et la coccinelle.

Afin de caractériser davantage le risque pour la guêpe parasitoïde et la coccinelle, les estimations de l'exposition ont été approfondies en appliquant des facteurs de dépôt de l'ordre de 20 à 80 % (au champ) et un facteur de distribution de la végétation de 0,1 (habitats hors du site traité). Lorsque l'on compare les estimations approfondies de l'exposition aux résultats des essais en laboratoire de niveau supérieur sur substrat de feuilles, les QR à l'intérieur du site traité calculés pour ces deux espèces dépassent encore le NP. Les QR hors du site traité dépassent le NP pour la guêpe parasitoïde, mais pas pour la coccinelle.

Les résultats de l'étude utilisant des résidus âgés corroborent les conclusions de l'évaluation approfondie des risques, qui indiquent un risque éventuel pour la guêpe parasitoïde. Dans cette étude, un taux élevé de mortalité a été observé à des doses comparables à celles des estimations de l'exposition utilisées dans l'évaluation approfondie des risques (mortalité ajustée à 100 % le jour de l'application de doses situées entre 6,2 et 45 g m.a./ha; la dose minimale hors du site traité utilisée dans l'évaluation approfondie des risques est de 9,2 g m.a./ha).

De plus, les résultats de l'étude sur les résidus âgés laissent entendre que le risque pourrait diminuer au fil de la dégradation des résidus à la surface des feuilles. En effet, les résidus n'étaient plus nocifs pour la guêpe parasitoïde 3 à 14 jours après le traitement (délai variable, selon la dose d'application). Les doses utilisées dans cette étude sont toutefois bien en dessous de la dose maximale de sulfoxaflure indiquée sur l'étiquette. Il n'est donc pas possible de tirer des conclusions claires quant à la période pendant laquelle les résidus de sulfoxaflure pourraient continuer de présenter un risque pour les arthropodes utiles après le traitement à des doses d'application utilisées au Canada. Les résidus peuvent continuer de nuire aux arthropodes utiles pendant une période plus longue que celle de 3 à 4 jours observée dans les essais utilisant des résidus âgés.

Oiseaux et mammifères. Pour l'évaluation des risques chez les oiseaux et les mammifères, l'ingestion d'aliments contaminés par des gouttelettes de pulvérisation est considérée comme étant la principale voie d'exposition. L'évaluation repose donc sur une estimation de l'exposition quotidienne qui intègre la concentration prévue de sulfoxaflure sur divers aliments après la dernière application, de même que le taux d'ingestion alimentaire d'oiseaux et de mammifères de différentes catégories de poids. À l'étape de l'évaluation préliminaire, l'estimation de l'exposition la plus prudente est utilisée (valeurs associées aux aliments affichant le taux de contamination le plus élevé après le traitement). En outre, les valeurs de la toxicité aiguë sont divisées par un facteur de sécurité de 10 pour tenir compte des différences sur le plan de la sensibilité interspécifique et intraspécifique.

À des doses élevées, l'exposition orale aiguë au sulfoxaflure a causé de la mortalité et une diminution du poids corporel chez le colin de Virginie. Des effets létaux ont aussi été constatés au cours d'une étude de l'exposition orale aiguë chez le diamant mandarin, bien qu'il n'ait pas été possible de déterminer un critère d'effet fiable pour ces espèces parce que les animaux ont régurgité la dose peu de temps après son ingestion. L'exposition orale aiguë au X11719474 n'a causé aucun effet nocif chez le colin de Virginie. Après l'administration de sulfoxaflure par le régime alimentaire, un taux de mortalité inférieur à 50 % a été observé même à des

concentrations maximales d'essai, tant chez le colin de Virginie que chez le canard colvert. Une réduction du gain en poids corporel traduisant un effet sublétalement notable lié à la concentration a pu être observée chez les deux espèces à l'étude. Au cours d'essais de toxicité pour la reproduction, aucun effet subchronique n'a été constaté aux concentrations les plus élevées mises à l'essai chez le colin de Virginie ou le canard colvert.

La section 3.0 du présent document renferme une description détaillée de la toxicité aiguë du sulfoxaflure et du métabolite X11719474 chez les petits mammifères exposés par voie orale. Il ressort d'études en laboratoire que, chez les petits mammifères, le sulfoxaflure exerce une toxicité aiguë légère à modérée par voie orale, et le métabolite X11719474 une faible toxicité aiguë. Parmi les effets observés dans une étude de toxicité sur le plan de la reproduction par le régime alimentaire réalisée sur deux générations de rats, la baisse de la survie des jeunes a été jugée comme un effet pertinent dans les conditions du milieu.

Chez les oiseaux, les QR de l'évaluation préliminaire calculés pour le sulfoxaflure ne dépassent pas le NP sur le plan de la toxicité aiguë et de la toxicité pour la reproduction. Chez les mammifères, les QR de l'évaluation préliminaire calculés pour le sulfoxaflure n'excèdent pas le NP pour ce qui est de la toxicité aiguë, mais le dépassent sur le plan de la toxicité pour la reproduction. Par conséquent, une évaluation approfondie du risque pour la reproduction des mammifères a été réalisée.

Afin de mieux caractériser le risque pour la reproduction chez les mammifères, la portée de l'évaluation a été élargie de manière à inclure une plage de concentrations de résidus de sulfoxaflure sur tous les aliments pertinents. Les estimations de l'exposition dans le champ et hors champ ont également été prises en compte. L'exposition hors champ tient compte du dépôt résultant de la dérive estimé à un mètre sous le vent par rapport au site d'application, comme il est indiqué précédemment dans le cas des arthropodes utiles.

Si l'on considère la concentration maximale de résidus de sulfoxaflure, les QR dépassent le NP pour les gros mammifères herbivores et ceux de poids moyen qui se nourrissent dans les champs traités. Le NP n'est toutefois pas dépassé si l'on prend en considération la concentration moyenne de résidus de sulfoxaflure. Étant donné que les QR ne dépassent que de peu le NP pour ce qui est de la concentration maximale de résidus, et que les QR sont inférieurs au NP lorsque l'on tient compte de la concentration moyenne de résidus, on estime qu'il est peu probable que des effets nocifs soient exercés sur la reproduction après une exposition à des résidus présents sur des aliments.

Même si X11719474 a pu être détecté dans des végétaux par suite du métabolisme du sulfoxaflure ou en raison de son absorption dans le sol, ce composé n'exerce aucune toxicité aiguë sur les oiseaux et les mammifères, et le risque devrait donc être négligeable.

Végétaux non ciblés : Pour évaluer les risques, la dose d'application cumulative est comparée à certains critères d'effet toxicologique relevés chez les végétaux. La dose cumulative intègre la dose maximale d'application indiquée sur l'étiquette, l'intervalle entre les applications et la dissipation du composé à partir de la surface des feuilles. Pour ce qui est de l'évaluation hors

champ, la dose est ajustée en tenant compte du dépôt de la dérive estimé à un mètre sous le vent par rapport au site de traitement.

La toxicité de l'insecticide Closer pour les végétaux non ciblés a été déterminée d'après des essais évaluant la vigueur végétative et l'émergence des plantules d'espèces culturales standard. Aucun effet nocif important n'a été observé dans une quelconque espèce végétale à la dose maximale d'essai (400 g m.a./ha pour l'émergence des plantules et jusqu'à 200 g m.a./ha pour la vigueur végétative). Les QR ne dépassent pas le NP.

4.2.2 Risques pour les organismes aquatiques

Une évaluation des risques que présentent le sulfoxaflore et son principal produit de transformation (X11719474) pour les organismes aquatiques dulcicoles et marins a été réalisée en utilisant les données accessibles sur la toxicité. Un résumé des données sur la toxicité en milieu aquatique est présenté au tableau 22 de l'annexe I. L'évaluation des risques correspondante est présentée au tableau 23 de l'annexe I.

Les organismes aquatiques pourraient être exposés au sulfoxaflore par la dérive ou par le ruissellement de ce composé. À l'étape de l'évaluation préliminaire, les CPE sont calculées d'après l'application directe du produit sur un plan d'eau à la dose cumulative maximale; elles intègrent donc la dose maximale d'application indiquée sur l'étiquette, l'intervalle entre les applications et la dissipation du composé en milieux aquatiques. Des plans d'eau de deux profondeurs différentes sont examinés pour évaluer les risques. Une profondeur de 15 cm est représentative d'un plan d'eau utilisé par les amphibiens pendant la période de reproduction. Une profondeur de 80 cm représente un plan d'eau permanent utilisé par tous les autres organismes aquatiques. En outre, les valeurs de la toxicité aiguë sont divisées par un facteur de sécurité de 2 pour les végétaux aquatiques et les invertébrés, et par un facteur de sécurité de 10 pour les espèces de poisson. Les différences de valeurs dans les facteurs de sécurité représentent, en partie, la capacité de certains organismes d'un niveau trophique donné à endurer un agent stressant, ou à récupérer d'un stress causé par un tel agent, à l'échelle de la population. Aucun facteur de sécurité n'est appliqué pour les critères d'effet chroniques.

Invertébrés d'eau douce. L'exposition aiguë au sulfoxaflore n'a causé aucun tort aux daphnies, mais à des concentrations suffisamment élevées, elle a eu des effets mortels sur les chironomes. Le produit de transformation X11719474 n'a exercé aucune toxicité aiguë sur les daphnies. En outre, l'exposition chronique au sulfoxaflore a eu pour effet de réduire le taux de reproduction et de retarder l'éclosion du premier naissain chez les daphnies, ce qui a entraîné une baisse du taux d'émergence des chironomes.

Les QR de l'évaluation préliminaire des risques liés à une exposition aiguë ou chronique au sulfoxaflore ne dépassent pas le NP chez les daphnies et les chironomes. Le QR calculé pour l'exposition aiguë des daphnies au produit de transformation X11719474 ne dépasse pas non plus le NP.

Poissons d'eau douce. Le sulfoxaflore n'a eu aucun effet toxique aigu sur la truite arc-en-ciel, le crapet arlequin ou la carpe. Le produit de transformation X11719474 n'a provoqué aucune toxicité aiguë chez la truite arc-en-ciel. Une exposition au sulfoxaflore pendant les premiers stades de vie a entraîné une diminution du poids moyen des têtes-de-boule.

Les QR de l'évaluation préliminaire des risques liés à une exposition aiguë ou durant les premiers stades de vie au sulfoxaflore ne dépassent pas le NP chez les poissons d'eau douce. Le QR de l'évaluation préliminaire des risques liés à une exposition aiguë au produit de transformation X11719474 ne dépasse pas non plus le NP chez les poissons d'eau douce.

Amphibiens. Pour évaluer les risques chez les amphibiens, les critères d'effet toxicologique chez les poissons sont utilisés en tant que données de substitution représentatives des stades de vie aquatique des amphibiens. La différence entre les évaluations des risques chez les poissons et chez les amphibiens réside dans la profondeur du plan d'eau utilisée pour calculer les CPE (plan d'eau de 15 cm de profondeur pour les amphibiens).

Les QR de l'évaluation préliminaire des risques liés à une exposition aiguë ou chronique au sulfoxaflore ne dépassent pas le NP chez les amphibiens. Le QR de l'évaluation préliminaire des risques liés à une exposition aiguë au produit de transformation X11719474 ne dépasse pas non plus le NP chez les amphibiens.

Algues d'eau douce et plantes vasculaires. Des études en laboratoire sur trois espèces d'algues ont révélé que le sulfoxaflore exerçait des effets toxiques sur deux de ces trois espèces, soit l'algue bleu-vert et la diatomée. Aucun effet nocif n'a été observé au cours d'un essai évaluant la toxicité pour les algues vertes. Le sulfoxaflore était non toxique pour la lentille d'eau.

Les QR de l'évaluation préliminaire des risques liés à une exposition au sulfoxaflore ne dépassent pas le NP chez les algues d'eau douce et les plantes vasculaires.

Invertébrés marins ou estuariens. Le sulfoxaflore est d'une toxicité aiguë pour les mysidacés et les huîtres. Une exposition au sulfoxaflore d'une durée de 28 jours a eu pour effet de retarder l'éclosion du premier naissain de mysidacés.

Les QR de l'évaluation préliminaire des risques d'exposition aiguë ou chronique au sulfoxaflore ne dépassent pas le NP chez les invertébrés marins ou estuariens.

Poissons marins ou estuariens. L'exposition aiguë au sulfoxaflore a eu des effets mortels sur les ménés tête-de-mouton exposés à des concentrations d'essai élevées. L'exposition au sulfoxaflore pendant les premiers stades de vie du méné tête-de-mouton a entraîné une réduction de la longueur moyenne de ce poisson.

Les QR de l'évaluation préliminaire associés à une exposition aiguë ou au cours des premiers stades de vie au sulfoxaflore ne dépassent pas le NP chez les poissons marins ou estuariens.

Algues marines ou estuariennes. Dans le cadre d'études en laboratoire, le sulfoxaflore n'a exercé aucun effet toxique aigu sur les diatomées d'eaux salées.

Le QR de l'évaluation préliminaire des risques liés à une exposition au sulfoxaflore ne dépasse pas le NP chez les algues marines ou estuariennes.

5.0 Valeur

5.1 Efficacité contre les organismes nuisibles

5.1.1.1 Pucerons sur les cultures d'orge et de blé

Les données d'efficacité issues de six essais au champ ont été présentées en appui à l'allégation de suppression du puceron sur les cultures céréalières. Quatre de ces essais évaluaient l'efficacité contre le puceron des céréales (*Sitobion avenae*), dont deux en Hongrie (un sur de l'avoine et l'autre sur de l'orge) et deux autres en Allemagne (un sur de l'avoine et l'autre sur du blé), et les deux autres essais évaluaient, au Colorado, le puceron russe du blé (*Diuraphis noxia*) (un sur du blé et l'autre sur de l'orge). Les essais contre le puceron des céréales appuient l'allégation de suppression de cet organisme nuisible (sauf le puceron russe du blé), à la plage de doses de 12,5 à 25 g m.a./ha. Les doses d'application avoisinant la dose minimale (12,5 g m.a./ha) ont fourni un taux d'efficacité acceptable, même si les effets étaient parfois différés. Les doses proches de la dose maximale (25 g m.a./ha) ont agi rapidement et ont été plus efficaces que les doses de la tranche inférieure, sans toutefois entraîner une amélioration notable à des doses supérieures. Cependant, dans le cas du puceron russe du blé, l'efficacité du sulfoxaflore était généralement inférieure à celle des traitements témoins positifs et n'atteignait pas le taux acceptable à la dose maximale d'essai (25 g m.a./ha). Compte tenu des effets des doses généralement observés sur différentes espèces de pucerons de diverses cultures, une dose d'application supérieure de 50 g m.a./ha a été proposée; elle devrait offrir un taux de suppression acceptable dans le cas du puceron russe du blé. Les doses d'application de 25 à 50 g m.a./ha sont donc soutenues.

5.1.1.2 Pucerons sur les cultures d'oléagineux

Les données d'efficacité provenant de quatre essais au champ ont été fournies en appui à l'allégation de suppression des pucerons s'attaquant aux cultures de canola, de lin et d'oléagineux apparentés. Les essais évaluaient l'efficacité du sulfoxaflore contre le puceron vert du pêcher (*Myzus persicae*) sur le canola (ou colza), dont deux au Michigan, un en France et un au Royaume-Uni. Les résultats indiquent que le sulfoxaflore, lorsqu'il est appliqué à des doses avoisinant 12,5 à 25 g m.a./ha, est très efficace contre le puceron vert du pêcher sur le canola (colza). Les résultats sont considérés comme étant représentatifs des ravages causés par les pucerons sur les oléagineux.

5.1.1.3 Punaises du genre *Lygus* sur les cultures d'oléagineux

Les données d'efficacité issues de cinq essais au champ ont été présentées pour appuyer l'allégation de suppression des punaises sur les cultures de canola, de lin et d'oléagineux apparentés. Les essais évaluaient l'efficacité du sulfoxaflure contre *Lygus lineolaris*, dont deux sur des cultures de canola (un au Michigan et l'autre dans le Mississippi) et trois essais portaient sur des cultures de coton (un dans le Mississippi et deux en Arkansas). Les résultats des essais montrent que le sulfoxaflure appliqué à raison de 50 à 75 g m.a./ha supprime les nymphes de punaises. Les doses d'application inférieures à 50 g m.a./ha étaient moins efficaces, mais dans la plupart des cas, peu ou aucune différence n'a été observée à la plage de doses de 50 à 75 g m.a./ha, et ces écarts légers n'ont été notés que dans les essais sur des cultures de coton. Les résultats justifient une allégation de suppression des punaises du genre *Lygus* sur les cultures de canola (colza), de lin et d'oléagineux apparentés, à une dose d'application de 50 g m.a./ha. Cela dit, l'utilisation de toute dose d'application supérieure à 50 g m.a./ha sur des cultures de canola ou d'oléagineux apparentés ne saurait être justifiée sans la présentation de renseignements supplémentaires démontrant la nécessité de recourir à cette dose.

5.1.2 Efficacité de l'insecticide Closer

5.1.2.1 Pucerons sur les cultures du genre *Brassica* et de légumes-feuilles

Les données d'efficacité provenant de quatre essais au champ ont été soumises en appui à l'allégation de suppression des pucerons sur les cultures du genre *Brassica* et de légumes-feuilles. Trois des essais étaient dirigés contre le puceron du chou (*Brevicoryne brassicae*) sur du brocoli (un essai en Californie), du chou (un essai au Royaume-Uni) et du chou-fleur (un essai en Hongrie); de plus, un essai était dirigé contre le puceron de la laitue (*Nasonovia ribisnigri*) sur des feuilles de laitue (un essai en France). Dans l'ensemble, les résultats démontrent l'efficacité contre le puceron sur des cultures du genre *Brassica* et de légumes-feuilles et appuient la plage de doses de 24 à 36 g m.a./ha. Compte tenu de la similitude des résultats entre ces différents essais, la dose d'application de 24 g m.a./ha peut être considérée comme adéquate dans la plupart des cas, bien que la dose de 36 g m.a./ha soit parfois nécessaire en présence d'une infestation importante. Le traitement peut nécessiter jusqu'à 6 jours pour être entièrement efficace. L'effet de suppression peut persister jusqu'à 20 jours ou plus après une seule application, mais il peut aussi commencer à diminuer 7 jours après l'application, ce qui justifie un intervalle de 7 jours entre les traitements.

5.1.2.2 Pucerons sur les cultures de légumes-racines et de légumes-tubercules

Les données d'efficacité de sept essais au champ ont été présentées en appui à l'allégation de suppression des pucerons sur les cultures de légumes-racines et de légumes-tubercules. Les essais ont été réalisés sur des pommes de terre, dont un contre le puceron de la pomme de terre (*Macrosiphum euphorbiae*) et une espèce du genre *Aphis* non identifiée (Royaume-Uni), deux contre une espèce du genre *Aphis* (Allemagne), un contre le puceron vert du pêcher (*Myzus persicae*), deux contre le puceron de la pomme de terre (Manitoba), et un autre contre le puceron vert du pêcher (Washington). Les résultats appuient la plage de doses de 12 à 36 g m.a./ha. Les

doses inférieures à 12 g m.a./ha étaient inefficaces, tandis que la dose de 12 g m.a./ha s'est montrée efficace dans certains essais, et les doses de 24 et de 36 g m.a./ha dans tous les essais. La plage relativement étendue des doses d'application permet de traiter des infestations à divers stades de gravité ou d'assurer une couverture suffisante des différentes cultures de légumes-racines et de légumes-tubercules. Un traitement peut prendre plusieurs jours pour être entièrement efficace, ce qui justifie un intervalle de 7 jours avant d'envisager une autre application.

5.1.2.3 Pucerons sur les fruits à pépins, les fruits à noyau et les noix

Les données d'efficacité tirées de six essais au champ ont été fournies à l'appui de l'allégation de suppression du puceron (à l'exclusion du puceron lanigère du pommier) sur les arbres cultivés pour leurs fruits ou leurs noix, dont un essai contre le puceron rose du pommier (*Dysaphis plantaginea*) sur des pommes (Orégon), deux essais contre le puceron vert du pommier (*Aphis pomi*) sur des pommes (Washington et Colombie-Britannique) et trois essais contre le puceron vert du pêcher (*Myzus persicae*), dont un sur des nectarines (Australie) et deux sur des pêches (Portugal et Italie). Les résultats appuient les doses d'application de 24 à 48 g m.a./ha. Ils démontrent également que le traitement au sulfoxaflure pour supprimer les pucerons sur les arbres fruitiers nécessite dans certains cas un intervalle de 7 jours, parfois plus, entre chaque application, et corroborent par le fait même un intervalle d'au moins 7 jours entre les traitements. Étant donné que les données ont été combinées pour trois espèces de puceron différentes, à la fois sur des fruits à pépins et des fruits à noyau, elles appuient les allégations de l'étiquette relatives à la suppression du puceron sur les arbres cultivés pour leurs fruits ou leurs noix.

5.1.2.4 Cochenille de San José sur les fruits à pépins, les fruits à noyau et les noix

Les données d'efficacité de trois essais au champ ont été présentées afin d'appuyer l'allégation de suppression de la cochenille de San José (*Quadraspidiotus perniciosus*) sur les arbres cultivés pour leurs fruits ou leurs noix, notamment deux essais sur des pommes (Pennsylvanie et New York) et un essai sur des nectarines (Californie). Les résultats indiquent que le sulfoxaflure appliqué à raison de 50 g m.a./ha peut supprimer la cochenille de San José dans certains cas. Dans d'autres cas, une dose d'application de 100 g m.a./ha peut être nécessaire; les essais montrent toutefois que des doses supérieures à 100 g m.a./ha n'entraînent qu'une faible amélioration de l'efficacité, sinon aucune. Ces résultats appuient l'allégation de suppression de la cochenille de San José sur les arbres cultivés pour leurs fruits ou leurs noix, aux doses de 48 à 96 g m.a./ha.

5.1.2.5 Puceron lanigère du pommier sur les fruits à pépins

Les données d'efficacité venant de trois essais au champ ont été soumises en appui à l'allégation de répression du puceron lanigère du pommier (*Eriosoma lanigerum*) sur les fruits à pépins. Deux de ces essais se sont déroulés à New York et un à Washington, tous trois sur des pommes. Dans l'ensemble, le traitement au sulfoxaflure était d'une efficacité modérée contre des colonies établies de pucerons lanigères du pommier (ce qui appuie l'allégation de répression sur l'étiquette) et semble plus efficace pour prévenir l'établissement de nouvelles colonies. En outre,

l'uniformité des résultats obtenus à une dose d'application de 50 g m.a./ha appuie l'utilisation d'une dose de 48 g m.a./ha; en une seule occasion et dans des conditions où l'infestation régressait, l'utilisation d'une dose plus élevée a entraîné une amélioration de l'efficacité, mais cela reste insuffisant pour justifier le recours à une dose supérieure.

5.1.2.6 Cicadelle de la vigne

Les données d'efficacité issues de trois essais au champ ont été fournies afin d'appuyer l'allégation de suppression de la cicadelle de la vigne. Deux de ces essais étaient dirigés contre la cicadelle du raisin de l'Ouest (*Erythroneura elegantula*) et un contre la cicadelle panachée (*E. variabilis*). Tous les essais ont été effectués sur des raisins, en Californie. Les résultats témoignent d'une certaine efficacité du sulfoxaflure contre la cicadelle de la vigne et indiquent que les doses d'application optimales pour cette utilisation se situent entre 48 et 96 g m.a./ha. Deux des trois essais montrent toutefois que l'efficacité du sulfoxaflure est limitée lorsque l'infestation est grave; c'est pourquoi l'allégation sur l'étiquette, en ce qui concerne la cicadelle de la vigne, est limitée à la répression.

5.1.3 Pulvérisation par voie aérienne

Trois essais contre la cicadelle de la pomme de terre ont été menés au Manitoba, de même que deux essais contre le puceron de la pomme de terre au Manitoba, ce qui comprend des traitements simulant une pulvérisation par voie aérienne. Afin de simuler une pulvérisation par voie aérienne dans ces essais à petite échelle, on a procédé à une pulvérisation à faible volume (45 L/ha) qu'on a comparée à des traitements appliqués un volume typique de la pulvérisation au sol (225 L/ha). Bien que lors de la première évaluation, on a observé une efficacité beaucoup moins grande lors d'un essai simulant une pulvérisation par voie aérienne plutôt qu'une pulvérisation au sol, les autres évaluations et tous les autres essais n'ont pas révélé de différence au niveau de l'efficacité entre les traitements simulant une pulvérisation par voie aérienne et la pulvérisation au sol à la même dose; la pulvérisation par voie aérienne peut donc être appuyée. Deux essais contre le puceron du soja au Minnesota et au Wisconsin ont révélé une efficacité équivalente pour les insecticides Transform WG et Closer lorsqu'on appliquait la même dose de matière active. On peut donc appuyer la pulvérisation par voie aérienne dans le cas de ces deux produits.

5.1.4 Allégations d'efficacité acceptables

Les allégations d'efficacité acceptables pour l'insecticide Transform WG sont la suppression du puceron des céréales et du puceron russe du blé sur l'orge et l'avoine, de même que la suppression des punaises du genre *Lygus* sur le canola (colza), le lin et les oléagineux apparentés (tableau 24 de l'annexe I). Les allégations d'efficacité acceptables pour l'insecticide Closer sont la suppression des pucerons sur les légumes du genre *Brassica*, les légumes-feuilles, les légumes-racines et les légumes-tubercules, la répression de la cicadelle de la vigne, la suppression du puceron vert du pommier, du puceron rose du pommier et de la cochenille de San José, la répression du puceron lanigère du pommier sur les fruits à pépins, la suppression du puceron vert du pêcher, du puceron farineux du pommier et de la cochenille de San José sur les fruits à noyau, ainsi que la suppression du puceron et de la cochenille de San José sur les noix (tableau 25 de l'annexe I).

5.2 Autres dommages (à l'exclusion des effets sur la santé)

Des données sur la phytotoxicité accompagnaient 26 des essais d'efficacité présentés, dont 2 sur le chou, 1 sur le chou-fleur, 1 sur la laitue, 6 sur la pomme de terre, 4 sur la pomme, 1 sur la nectarine, 2 sur la pêche, 1 sur le raisin, 2 sur le blé, 1 sur l'avoine, 2 sur le canola, 1 sur le colza et 2 sur le coton. Aucun signe de phytotoxicité n'a été décelé dans l'un ou l'autre de ces essais.

5.3 Considération des avantages

5.3.1 Conséquences sur l'économie et la société

Au moment de l'homologation, aucun objectif prioritaire n'avait été associé au sulfoxaflure dans la Base de données sur les priorités des producteurs canadiens, mais le profil d'emploi appuyé pour le sulfoxaflure comprenait au moins 27 utilisations précises (combinaisons de cultures et d'organismes nuisibles) désignées comme étant prioritaires pour d'autres matières actives. À l'occasion de l'Atelier canadien de priorisation des pesticides à usage limité de 2012, le sulfoxaflure a été ciblé en tant que solution potentielle dans le cadre de deux utilisations précises (lutte contre le puceron sur les nectarines et contre les punaises du genre *Lygus* sur le canola). Cela dit, une ou plusieurs provinces ont considéré comme prioritaires au moins 20 autres utilisations particulières (la plupart pour lutter contre le puceron sur diverses cultures) pour lesquelles le sulfoxaflure n'est pas ciblé comme une solution potentielle. Bien que le sulfoxaflure ne soit pas toujours ciblé en tant que solution potentielle, il peut contribuer à l'atteinte des objectifs prioritaires en matière de lutte antiparasitaire.

5.3.2 Recensement des solutions de remplacement

Les insecticides de remplacement pour les utilisations appuyées du sulfoxaflure comprennent des matières actives classées selon le mode d'action, soit le groupe 1A (trois carbamates), 1B (divers composés organophosphorés), 2A (endosulfan), 3A (quatre pyréthroïdes), 4A (quatre néonicotinoïdes), 9B (pymétrozine), 9C (flonicamide) et 23 (spirotétramate), de même que des matières actives non classifiées comme le polysulfure de calcium, l'huile minérale et les sels de

potassium d'acides gras. Parmi ces matières actives de remplacement, bon nombre font partie de groupes chimiques plus anciens, certaines sont actuellement visées par un processus de réévaluation (carbamates, composés organophosphorés, pyréthroïdes et néonicotinoïdes) et quelques unes sont abandonnées graduellement (certains composés organophosphorés et l'endosulfan). La disponibilité actuelle de ces matières actives de remplacement dépend de l'organisme nuisible et de la culture. Dans le cas des pucerons sur les légumes et les légumes-fruits, il y a 12 matières actives homologuées ou plus, ce qui représente la plupart ou tous les différents groupes de mode d'action susmentionnés. Cependant, dans le cas des autres utilisations, il reste sept matières actives de remplacement homologuées ou moins, ce qui représente quatre groupes de modes d'action ou moins. Voici les utilisations pour lesquelles il existe le moins grand nombre de matières actives de remplacement :

- Pucerons sur les cultures d'orge (composés organophosphorés seulement);
- Pucerons sur les cultures d'oléagineux (dinéthoate et sels de potassium d'acides gras);
- Pucerons sur les cultures de blé (composés organophosphorés et sels de potassium d'acides gras);
- Pucerons lanigères du pommier (carbaryl, composés organophosphorés et lambda-cyhalothrine);
- Cochenilles de San José sur les noix (spirotétramate et sels de potassium d'acides gras);
- Punaises du genre *Lygus* (chlorpyrifos et pyréthroïdes).

5.3.3 Compatibilité avec les pratiques actuelles de lutte antiparasitaire, y compris la lutte intégrée

L'application des insecticides Transform WG ou Closer par pulvérisation au sol (matériel classique) ou, sur les cultures de pommes de terre, d'orge, de blé et d'oléagineux, par pulvérisation aérienne, pour la suppression ou la répression des insectes nuisibles suceurs sur diverses cultures de légumes, de céréales, d'oléagineux, de fruits et de noix est compatible avec les pratiques actuelles de lutte antiparasitaire. Le sulfoxaflure peut cependant exercer des effets nuisibles sur certains arthropodes prédateurs et parasitoïdes (section 4.2.1) qui sont utiles dans la lutte intégrée. Les étiquettes canadiennes des insecticides Transform WG et Closer limitent les applications de sulfoxaflure à un maximum de deux traitements par saison de végétation; cette mesure contribuera à réduire le plus possible les effets nocifs sur les arthropodes utiles.

5.3.4 Renseignements sur l'acquisition réelle ou possible d'une résistance

L'utilisation répétée d'insecticides ayant le même mode d'action augmente la probabilité d'une sélection de biotypes (groupes d'insectes d'une même espèce dont les caractéristiques biologiques varient au sein de cette espèce en tant qu'entité) résistants à des insecticides dont le mode d'action est identique. Le mode d'action du sulfoxaflure est nouveau, et il a été démontré que les insectes résistants aux différents autres groupes d'insecticides, notamment les néonicotinoïdes, ne développent pas de résistance croisée au sulfoxaflure. En outre, certaines différences structurelles rendent le composé stable en présence des monooxygénases à l'origine de la dégradation de divers néonicotinoïdes et associées aux cas les plus connus de résistance aux substances de type néonicotinoïde (Zhu *et al.* 2010). Pour contribuer à réduire le plus possible le risque d'acquisition d'une résistance au sulfoxaflure, les étiquettes canadiennes des produits

précisent que leur utilisation est limitée à deux applications par saison de végétation. Elles comportent également les énoncés recommandés sur la gestion de la résistance, conformément à la directive DIR99-06 intitulée *Étiquetage en vue de la gestion de la résistance aux pesticides, compte tenu du site ou du mode d'action des pesticides*.

5.3.5 Contribution à la réduction des risques

Pour de nombreuses utilisations du sulfoxaflure, la plupart des solutions de remplacement sont des matières actives appartenant à des groupes chimiques plus anciens, dont certaines sont en cours de réévaluation. Le sulfoxaflure vient s'ajouter à la gamme de solutions pouvant être utilisées en remplacement de composés plus anciens visés par un processus d'abandon graduel.

5.4 Utilisations appuyées

Les utilisations appuyées de l'insecticide Transform WG visent à supprimer le puceron des céréales et le puceron russe du blé sur l'orge et le blé, de même que la punaise du genre *Lygus* sur le canola (colza), les graines de lin et les oléagineux apparentés (tableau 24 de l'annexe I). Les allégations d'efficacité appuyées pour l'insecticide Closer sont la suppression du puceron sur les légumes du genre *Brassica*, les légumes-feuilles, les légumes-racines et les légumes-tubercules, la répression de la cicadelle de la vigne, la suppression du puceron vert du pommier, du puceron rose du pommier et de la cochenille de San José, la répression du puceron lanigère du pommier sur les fruits à pépins, la suppression du puceron vert du pêcher, du puceron farineux du pommier et de la cochenille de San José sur les fruits à noyau, ainsi que la suppression du puceron et de la cochenille de San José sur les noix (tableau 25 de l'annexe I).

6.0 Considérations relatives à la politique sur les produits antiparasitaires

6.1 Politique de gestion des substances toxiques

La Politique de gestion des substances toxiques (PGST) du gouvernement fédéral vise à offrir des orientations sur la gestion des substances préoccupantes qui sont rejetées dans l'environnement. Elle prévoit la quasi-élimination des substances de la voie 1, substances qui répondent aux quatre critères précisés dans la politique, en d'autres termes, qu'elles sont persistantes (dans l'air, le sol, l'eau ou les sédiments), bioaccumulables, principalement anthropiques et toxiques, selon la définition de la *Loi canadienne sur la protection de l'environnement*.

Au cours du processus d'examen, le sulfoxaflure et ses produits de transformation ont été évalués conformément à la directive d'homologation DIR99-03⁵ de l'ARLA et d'après les critères qui définissent les substances de la voie 1. L'ARLA a tiré les conclusions suivantes :

⁵ DIR99-03, *Stratégie de l'Agence de réglementation de la lutte antiparasitaire concernant la mise en œuvre de la Politique de gestion des substances toxiques*.

- Le sulfoxaflore ne satisfait pas aux critères de la voie 1; il n'est donc pas considéré comme une substance de la voie 1. Veuillez consulter le tableau 27 de l'annexe I pour une comparaison avec les critères qui définissent les substances de la voie 1.
- Les produits de transformation du sulfoxaflore ne sont pas considérés comme des substances de la voie 1, car ils présentent un $\log K_{oe}$ de moins de 0,3, c'est-à-dire inférieur au critère de la voie 1 relatif à la bioaccumulation.

6.2 Produits de formulation et contaminants préoccupants pour la santé ou l'environnement

Au cours du processus d'examen, les contaminants présents dans le produit technique et les produits de formulation ainsi que les contaminants présents dans les préparations commerciales sont comparés à la Liste des formulants et des contaminants de produits antiparasitaires qui soulèvent des questions particulières en matière de santé ou d'environnement tenue à jour dans la *Gazette du Canada*⁶. Cette liste est utilisée conformément à l'Avis d'intention NOI2005-01⁷ de l'ARLA et est fondée sur les politiques et la réglementation en vigueur, dont les directives DIR99-03 et DIR2006-02⁸. En outre, elle tient compte du *Règlement sur les substances appauvrissant la couche d'ozone (1998)* pris en application de la *Loi canadienne sur la protection de l'environnement* (substances désignées par le Protocole de Montréal). L'ARLA en a tiré la conclusion suivante :

- Le sulfoxaflore de qualité technique et les préparations commerciales Transform WG et Closer ne contiennent aucun des produits de formulation ni aucun des contaminants préoccupants pour la santé ou l'environnement énumérés dans la *Gazette du Canada*.

L'utilisation de produits de formulation dans les produits antiparasitaires homologués est évaluée de manière continue dans le cadre des initiatives de l'ARLA à cet égard, conformément à la directive d'homologation DIR2006-02⁹.

⁶ *Gazette du Canada*, partie II, volume 139, numéro 24, TR/2005-114 (2005-11-30), pages 2 641 à 2 643 : Liste des formulants et des contaminants de produits antiparasitaires qui soulèvent des questions particulières en matière de santé ou d'environnement, et dans l'arrêté modifiant cette liste dans la *Gazette du Canada*, partie II, volume 142, numéro 13, TR/2008-67 (2008-06-25), pages 1 611 à 1 613. Partie 1 – Formulants qui soulèvent des questions particulières en matière de santé ou d'environnement, Partie 2 – Formulants allergènes reconnus pour provoquer des réactions de type anaphylactique et qui soulèvent des questions particulières en matière de santé ou d'environnement et Partie 3 – Contaminants qui soulèvent des questions particulières en matière de santé ou d'environnement.

⁷ NOI2005-01, *Liste des formulants et des contaminants de produits antiparasitaires qui soulèvent des questions particulières en matière de santé ou d'environnement en vertu de la nouvelle Loi sur les produits antiparasitaires*.

⁸ DIR2006-02, *Politique sur les produits de formulation et document d'orientation sur sa mise en œuvre*.

⁹ DIR2006-02, *Politique sur les produits de formulation et document d'orientation sur sa mise en œuvre*.

7.0 Résumé

7.1 Santé et sécurité humaines

La base de données toxicologiques soumise pour l'évaluation du sulfoxaflore est adéquate pour définir la majorité des effets toxiques qui pourraient découler de l'exposition à ce produit. Des études sur l'exposition à court terme et chronique chez des animaux de laboratoire adultes indiquent que le foie et les testicules sont les principaux organes cibles. Des signes de cancérogénicité ont été observés chez le rat et la souris exposés à long terme au sulfoxaflore. Il a toutefois été établi que les tumeurs du foie constatées chez le rat et la souris ne s'appliquaient pas aux humains. Chez le rat mâle, une augmentation équivoque des tumeurs de la glande préputiale et des tumeurs bilatérales à cellules de Leydig a été observée, mais uniquement à la dose maximale d'essai. Des signes d'une sensibilité accrue des jeunes ont été relevés dans les études de toxicité sur le plan de la reproduction et du développement, notamment une baisse de la survie néonatale constatée en l'absence de toute toxicité maternelle. L'évaluation des risques confère une protection contre ces effets en faisant en sorte que les doses auxquelles les humains sont susceptibles d'être exposés soient bien inférieures à la dose la plus faible ayant provoqué ces effets chez les animaux soumis aux essais.

Les personnes qui mélangent, chargent et appliquent les insecticides Transform WG et Closer, de même que les travailleurs qui entrent dans des champs de cultures de céréales, d'oléagineux, de légumes, dans des vergers d'arbres cultivés pour leurs fruits ou leurs noix (y compris les pistaches) et dans des vignobles traités avec ces insecticides ne devraient pas être exposés à des concentrations de sulfoxaflore susceptibles d'entraîner un risque inacceptable lorsque les insecticides Transform WG et Closer sont utilisés conformément au mode d'emploi de l'étiquette. L'équipement de protection individuelle et le délai de sécurité recommandés sur l'étiquette protègent adéquatement les travailleurs.

Le fait d'entrer dans des exploitations d'autocueillette et de récolter les fruits à la main ne devrait soulever aucun risque inacceptable pour les membres du public en général lorsque l'insecticide Closer est utilisé conformément au mode d'emploi de l'étiquette.

L'exposition par contact cutané avec des arbres traités situés en zones résidentielles ne devrait entraîner aucun risque inacceptable pour les particuliers lorsque l'insecticide Closer est utilisé conformément au mode d'emploi de l'étiquette.

La nature des résidus dans les plantes et les animaux est adéquatement caractérisée. Aux fins de l'application de la loi, la définition du résidu est le sulfoxaflore. L'utilisation pour le sulfoxaflore sur une grande variété de fruits, de légumes, d'oléagineux, de céréales, de légumineuses et de noix ne comporte pas de risque d'exposition chronique ou d'exposition aiguë par le régime alimentaire (consommation d'aliments et d'eau potable) pour aucune sous-population, y compris les nourrissons, les enfants, les adultes et les personnes âgées. Les données examinées concernant les résidus dans les cultures étaient suffisantes pour fixer des LMR permettant de protéger la santé humaine.

7.2 Risques pour l'environnement

Le sulfoxaflore peut présenter un risque pour certains arthropodes utiles et pour les abeilles. Toutefois, ces risques sont considérés acceptables quand le produit est utilisé conformément à son mode d'emploi. Les organismes non ciblés ne devraient pas être exposés à un risque lorsque le sulfoxaflore est utilisé conformément au mode d'emploi de l'étiquette.

7.3 Valeur

La valeur de l'insecticide Transform WG réside dans sa capacité de supprimer les pucerons et les punaises du genre *Lygus* sur les cultures de céréales et d'oléagineux, celle de l'insecticide Closer dans sa capacité de supprimer ou de réprimer les pucerons, les cicadelles et les cochenilles sur les légumes et les fruits (y compris les noix) cultivés à grande échelle. Certaines de ces utilisations figurent sur la liste des objectifs prioritaires des producteurs canadiens. Le nouveau mode d'action du sulfoxaflore confère à cette matière active une valeur dans le cadre de la gestion de la résistance aux insecticides.

8.0 Décision d'homologation proposée

En vertu de la *Loi sur les produits antiparasitaires* et de ses règlements d'application, l'ARLA de Santé Canada propose l'homologation complète, à des fins de vente et d'utilisation, du produit Isoclast Active, de l'insecticide sous forme de granulés mouillables Transform WG et de l'insecticide Closer, qui contiennent comme matière active de qualité technique du sulfoxaflore, pour supprimer ou réprimer les pucerons, les cicadelles, les cochenilles de San José et les punaises du genre *Lygus* sur une grande variété de légumes, de céréales, d'oléagineux, de fruits et de noix cultivés à grande échelle.

D'après l'évaluation des renseignements scientifiques mis à sa disposition, l'ARLA juge que, dans les conditions d'utilisation approuvées, ces produits ont de la valeur et ne présentent aucun risque inacceptable pour la santé humaine ou l'environnement.

Liste des abréviations

♂	mâle
♀	femelle
°C	degré Celsius
¹⁴ C	carbone 14
α1	alpha-1
β1	bêta-1
μM	micromole
μg	microgramme
λ _{max}	lambda max
ALENA	Accord de libre-échange nord-américain
ALT	alanine aminotransférase
AR	récepteur des androgènes
ARLA	Agence de réglementation de la lutte antiparasitaire
AST	aspartate aminotransférase
atm	atmosphère
AU	Australie
AUS	azote uréique sanguin
BPA	bonnes pratiques agricoles
BQ	benzyloxyquinoline
BR	Brésil
BrdU	bromodésoxyuridine
BROD	benzyloxyrésorufine <i>O</i> -désalkylase ou benzyloxyrésorufine <i>O</i> -débenzylase
CA	Canada
CAR	récepteurs constitutifs des androstanes
CE ₅₀	concentration requise pour observer une réduction de 50 % de la population à l'étude
CE _{50b}	concentration requise pour observer une réduction de 50 % de la biomasse algale
CE _{50r}	concentration requise pour observer une réduction de 50 % de la croissance
CE _{50y}	concentration requise pour observer une réduction de 50 % du rendement de la population d'algues
CIM	cote d'irritation maximale
CL ₅₀	concentration létale à 50 %
cm	centimètre
cm ²	centimètre carré
cm ³	centimètre cube
CMARE	charge maximale découlant d'une alimentation relativement équilibrée
CMM	cote moyenne maximale
CPA	cellules productrices d'anticorps
CPE	concentration prévue dans l'environnement
CSENO	concentration sans effet nocif observé
CSEO	concentration sans effet observé
CT	coefficient de transfert
DA	dose d'application
DAAR	délai d'attente avant la récolte
DAP	délai avant la plantation

DARf	dose aiguë de référence
DE ₂₅	dose efficace requise pour observer une réduction de 25 % de la population à l'étude
DE ₅₀	dose efficace requise pour observer une réduction de 50 % de la population à l'étude
DJA	dose journalière admissible
DL ₅₀	dose létale à 50 %
DL ₉₀	dose létale à 90 %
DMENO	dose minimale entraînant un effet nocif observé
DOPAC	acide dihydroxyphénylacétique
DSENO	dose sans effet nocif observé
É.-U.	États-Unis
EJE	exposition journalière estimée
ELGL	essai de stimulation locale des ganglions lymphatiques
ELS	extraction liquide-solide
END	étude de neurotoxicité sur le plan du développement
ER	récepteur des œstrogènes
EROD	éthoxyrésorufine <i>O</i> -désalkylase ou éthoxyrésorufine <i>O</i> -déséthylase
É-T.	écart-type
F ₁	première génération
F ₂	seconde génération
FBA	facteur de bioaccumulation
FBC	facteur de bioconcentration
FG	facteur global
g	gramme
GGT	gamma glutamyltransférase
GRV	grand récipient pour vrac
h	heure
ha	hectare
HVA	acide homovanillique
j	jour
JAA	jour après l'application
JPN	jour postnatal
K_{co}	coefficient de partage carbone organique-eau
kg	kilogramme
K_{oe}	coefficient de partage <i>n</i> -octanol:eau
kPa	kilopascal
L	litre
LH	hormone lutéinisante
LMR	limites maximales de résidus
M	concentration molaire
m.a.	matière active
M/C	mélange et chargement
M/C/A	mélange, chargement et application
m ³	mètre cube
MdREC	valeur médiane des résidus en essais contrôlés
mg	milligramme

ml	millilitre
mm ³	millimètre cube
mmole	millimole
MoREC	valeur moyenne des résidus en essais contrôlés
MPEET	moyenne la plus élevée des essais sur le terrain
nAChR	récepteur nicotinique de l'acétylcholine
NADPH	nicotinamide adénine diphosphate
ng	nanogramme
NH ₂ Cl	monochloramine
NH ₃	ammoniac
nm	nanomètre
NZ	Nouvelle-Zélande
p.c.	poids corporel
Pa	pascal
PA	phosphatase alcaline
pK _a	constante de dissociation
po	pouce
PPAR	récepteur activé par les proliférateurs de peroxyosomes
ppm	partie par million
PROD	7-pentoxyrésorufine <i>O</i> -désalkylase ou 7-pentoxyrésorufine <i>O</i> -dépentylase
QR	quotient de risque
RA	radioactivité appliquée
AhR	récepteur d'aryl d'hydrocarbone
RFFA	résidus foliaires à faible adhérence
RRT	résidus radioactifs totaux
s. o.	sans objet
t ½	demi-vie
TD	temps de dissipation
TD ₅₀	temps de dissipation à 50 %
TD ₉₀	temps de dissipation à 90 %
TR ₂₅	temps résiduel nécessaire pour que le taux de mortalité s'abaisse à 25 %
UE	Union européenne
ZN	zone nord
ZS	zone sud

Annexe I Tableaux et figures

Tableau 1 Méthodes d'analyse des résidus

Matrice	ID de la méthode	Analytes	Type de méthode	Limite de quantification		Référence
Sol	091185	Sulfoxaflore	CPLHP-SM/SM	0,001 mg/kg	Loam limoneux, loam sableux, loam argileux et loam	1941250
		X11519540				
		X11579457				
		X11719474				
Eau	091186	Sulfoxaflore	CPLHP-SM/SM	0,05 µg/L (avec ELS) 0,25 µg/L (sans ELS)	Eau potable (robinet), eau souterraine (puits) et eau de surface (étang)	1941253
		X11519540				
		X11579457				
		X11719474				
Végétaux	091116, 101097, 091031 et CEMS-4295	Sulfoxaflore	CPL-SM/SM	0,010 ppm dans des échantillons de cultures sèches, humides, acides et oléagineuses		1941241, 1941242, 1941243 et 1491244
Animaux	091188, 101098, CEMS-4567 et CEMS-4568	Sulfoxaflore	CPL-SM/SM	0,010 ppm dans des échantillons de tissus de volaille et de bovin ainsi que de lait et d'œufs		1941245, 2029414, 1941247, 1941246 et 1941258

Tableau 2 Profil toxicologique de l'Isoclast Active

(Les effets sont réputés ou présumés se produire chez les deux sexes, à moins d'indication contraire, auquel cas, les effets propres à chacun des sexes sont séparés par un point-virgule. À moins d'indication contraire, un effet sur le poids d'un organe représente en réalité un effet sur le poids absolu de l'organe et sur le poids relatif de l'organe par rapport au poids corporel.)

Type d'étude, animal et n° de l'ARLA	Résultats de l'étude
Toxicité aiguë par voie orale Souris CD-1 1941263	DL ₅₀ (♂) = 750 mg/kg p.c. Toxicité modérée
Toxicité aiguë par voie orale Rat Fischer 344 1941262	DL ₅₀ (♂) = 1 405 mg/kg p.c. DL ₅₀ (♀) = 1 000 mg/kg p.c. Toxicité légère
Toxicité aiguë par voie cutanée Rat Fischer 344 1941264	DL ₅₀ > 5 000 mg/kg p.c. Toxicité faible
Toxicité aiguë par inhalation Rat Fischer 344 1941265	CL ₅₀ > 2,09 mg/L Toxicité faible
Irritation cutanée Lapin néo-zélandais blanc (NZB) 1941266	CMM = 0,6 CIM = 2,0 (observée à 1 h) Irritabilité légère
irritation oculaire Lapin NZB 1941267	CMM = 3,4 CIM = 12 (observée à 1 h) Irritabilité légère

Type d'étude, animal et n° de l'ARLA	Résultats de l'étude
Sensibilisation cutanée (ELGL) Souris CBA/J 1941268	N'est pas un sensibilisant cutané
Voie cutanée, 28 j Rat Fischer 344	DSENO = 1 000 mg/kg p.c./j DMENO non déterminée, aucun effet nocif n'ayant été observé. Effets non nocifs observés à la dose de 1 000 mg/kg p.c./j, notamment : ↑ cholestérol, ↑ poids

Type d'étude, animal et n° de l'ARLA	Résultats de l'étude
1941279	du foie et hypertrophie hépatocellulaire s'accompagnant d'une altération des propriétés tinctoriales (♂).
Voie orale (gavage), 90 j Chien Beagle 1941278	DSENO = 6 mg/kg p.c./j DMENO = 10 mg/kg p.c./j, d'après les observations suivantes : ↓ p.c. et ↓ CA.
Voie orale (gavage), 12 mois Chien Beagle 1999110	DSENO = 6 mg/kg p.c./j DMENO non établie, aucun effet lié au traitement n'ayant été observé.
Régime alimentaire, 28 j Souris CD-1 1941272	DSENO = 44/53 mg/kg p.c./j (♂/♀) DMENO = 230/273 mg/kg p.c./j, d'après les observations suivantes : ↓ p.c. et gain en p.c., ↓ CA, ↑ poids du foie, ↑ ALT et AST, hypertrophie hépatocellulaire s'accompagnant d'une modification des propriétés tinctoriales (♂ et ♀); nécrose hépatique, histopathologie du foie (cellules mitotiques, vacuolisation/stéatose hépatique) et ↓ poids des reins (♂). Effets observés à la dose supérieure suivante (524/638 mg/kg p.c./j) : ↑ PA, ↑ triglycérides (♂ et ♀); ↑ poids des surrénales, hypertrophie surrénalienne (♂); nécrose du foie (♀).

Type d'étude, animal et n° de l'ARLA	Résultats de l'étude
Régime alimentaire, 90 j Souris CD-1 1941277	DSENO = 13/16 mg/kg p.c./j (♂/♀) DMENO (♂) = 98 mg/kg p.c./j, d'après les observations suivantes : ↑ poids du foie, hypertrophie hépatocellulaire, hypertrophie surrénalienne, histopathologie du foie (nécrose, vacuolisation/stéatose hépatique), ↓ cholestérol, ↓ bilirubine et ↑ plaquettes. Effets observés chez les ♂ à la dose supérieure suivante (166 mg/kg p.c./j) : ↑ ALT, ↑ AST, ↑ PA, ↑ figures de mitose dans les hépatocytes et ↑ poids des surrénales. DMENO (♀) = 247 mg/kg p.c./j, d'après les observations suivantes : ↑ du poids du foie, hypertrophie hépatocellulaire, hypertrophie surrénalienne, ↑ ALT et AST, ↑ triglycérides, légère ↓ hémoglobine et hématocrites, histopathologie surrénalienne (vacuolisation/stéatose) et nécrose du foie. Effets observés chez les ♀ à la dose supérieure suivante (489 mg/kg p.c./j) : ↓ PA, ↑ cholestérol et hématopoïèse dans la rate. L'analyse toxicocinétique a révélé une saturation de l'élimination à la dose de 98 mg/kg p.c./j (♂) et une saturation de l'absorption à la dose de 247 mg/kg p.c./j (♀).

<p>Régime alimentaire, 28 j</p> <p>Rat Fischer 344</p> <p>1941270</p>	<p>DSENO = 25/26 mg/kg p.c./j (♂/♀) DMENO = 79/88 mg/kg p.c./j, d'après les observations suivantes : ↓ p.c. (jour 2), ↓ CA, ↑ plaquettes, ↑ poids du foie, ↑ protéines totales, hypertrophie hépatocellulaire s'accompagnant d'une altération des propriétés tinctoriales, ↑ légère hyperplasie érythroïde de la moelle osseuse avec prolifération splénique (♂ et ♀); ↑ albumine, ↑ globuline, ↓ poids du cœur, vacuolisation des hépatocytes compatible avec une stéatose hépatique (♂); ↑ cholestérol (♀).</p> <p>Effets observés à la dose supérieure suivante (155/170 mg/kg p.c./j) : ↓ CA, ↓ p.c., ↓ gain en p.c., ↓ érythrocytes, ↓ hémoglobine, ↓ hématocrites (♂ et ♀); ↑ albumine, ↑ globuline, vacuolisation des hépatocytes compatible avec une stéatose hépatique (♀).</p> <p>Demi-vie d'élimination plasmatique : 7 à 8 h chez les ♂ et 4 à 5 h chez les ♀. Les ♀ ont affiché pendant 24 h une aire sous la courbe plus basse que les ♂, ce qui indique une augmentation de l'élimination chez les ♀. Les concentrations plasmatiques ont augmenté proportionnellement à la dose.</p>
<p>Régime alimentaire, 90 j</p> <p>Rat Fischer 344</p> <p>1941276</p>	<p>DSENO = 6,4/7,0 mg/kg p.c./j (♂/♀) DMENO = 48/52 mg/kg p.c./j, d'après les observations suivantes : ↓ CA, ↓ gain en p.c., ↑ poids du foie, hypertrophie hépatocellulaire s'accompagnant d'une modification des propriétés tinctoriales, nécrose ponctuelle des hépatocytes centrolobulaires (♂ et ♀); ↓ p.c., ↓ poids de la rate, agrégats de macrophages dans le foie, vacuolisation des hépatocytes compatible avec une stéatose hépatique (♂).</p> <p>Effets observés à la dose supérieure suivante (95/101 mg/kg p.c./j) : ↑ cholestérol, ↑ protéines totales, ↑ potassium, ↑ atrophie du tissu adipeux mésentérique (mâles et ♀); ↓ réticulocytes, ↓ CPA/10⁶ splénocytes (♂); ↓ p.c., ↑ agrégats de macrophages dans le foie (♀).</p> <p>Demi-vie d'élimination plasmatique : 9 h chez les ♂ et 8 h chez les ♀. Les ♀ ont affiché pendant 24 h une aire sous la courbe plus basse que les ♂, ce qui indique une augmentation de l'élimination chez les ♀. Les concentrations plasmatiques ont augmenté proportionnellement à la dose.</p>
<p>Régime alimentaire, 18 mois</p> <p>Souris CD-1</p> <p>1941285</p>	<p>DSENO (♂) = 10 mg/kg p.c./j DSENO (♀) = 34 mg/kg p.c./j DMENO (♂) = 80 mg/kg p.c./j, d'après les observations suivantes : ↑ poids du foie, nodules hépatiques, hypertrophie du foie, nécrose hépatique, stéatose hépatique, foyers hépatiques (éosinophiles et vacuolés) et réactions cutanées (dermatite, inflammation chronique, ulcération épidermique et acanthose) associées à une plasmacytose réactionnelle des ganglions lymphatiques sous-mandibulaires. DMENO (♀) = 176 mg/kg p.c./j, d'après les observations suivantes : ↑ poids du foie, nodules hépatiques, hypertrophie du foie, nécrose hépatique, stéatose hépatique et foyers hépatiques (éosinophiles et vacuolés).</p> <p>Lésions néoplasiques : ↑ incidence des adénomes et des carcinomes hépatocellulaires chez les ♂; ↑ incidence des carcinomes hépatocellulaires chez les ♀.</p> <p>L'analyse toxicocinétique a mis en évidence une augmentation des concentrations plasmatiques et urinaires de sulfoxaflure proportionnelle à la dose.</p> <p>Signe de cancérogénicité</p>

<p>Régime alimentaire, 2 ans</p> <p>Rat Fischer 344</p> <p>1941284</p>	<p>DSENO (♂) = 1,04 mg/kg p.c./j DSENO (♀) = 5,13 mg/kg p.c./j DMENO (♂) = 4,24 mg/kg p.c./j, d'après les observations suivantes : ↑ poids des testicules ↓ poids de l'épididyme, ↑ adénome unilatéral des cellules interstitielles des testicules, ↑ atrophie bilatérale des tubules séminifères, ↑ incidence d'une réduction du nombre d'éléments spermatiques dans les épididymes (♂).</p> <p>Effets observés chez les ♂ à la dose supérieure suivante (21 mg/kg p.c./j) : ↑ cholestérol, absence de bilirubine dans l'urine, hypertrophie hépatocellulaire, vacuolisation hépatocytaire (compatible avec une stéatose hépatique), nécrose des hépatocytes centrolobulaires, agrégats de macrophages dans le foie, ↑ incidence d'une réduction du matériel sécrétoire (glandes de coagulation, prostate et vésicule séminale).</p> <p>DMENO (♀) = 39 mg/kg p.c./j, d'après les observations suivantes : ↑ cholestérol, absence de bilirubine dans l'urine, hypertrophie hépatocellulaire, vacuolisation hépatocytaire (compatible avec une stéatose hépatique), nécrose des hépatocytes centrolobulaires, agrégats de macrophages dans le foie, ↓ foyers basophiles d'hépatocytes altérés.</p> <p>Lésions néoplasiques : ↑ incidence des carcinomes de la glande préputiale, des adénomes interstitiels à cellules de Leydig et des adénomes hépatocellulaires chez les ♂.</p> <p>L'analyse toxicocinétique a mis en évidence une augmentation des concentrations plasmatiques et urinaires de sulfoxaflure proportionnelle à la dose.</p> <p>Signe de cancérogénicité</p>
<p>Détermination des doses</p> <p>Toxicité pour la reproduction (régime alimentaire)</p> <p>Rat Sprague-Dawley</p> <p>1941291</p>	<p>Aucune DSENO n'a été déterminée, puisqu'il s'agissait d'une étude de détermination des doses.</p> <p>Effets observés chez les animaux parents à la dose de 41/39 mg/kg p.c./j (♂/♀) : ↑ poids du foie, hypertrophie hépatocellulaire s'accompagnant d'une modification des propriétés tinctoriales (♂); ↓ gain en p.c. pendant la première semaine de gestation (♀).</p> <p>Effets observés chez les animaux parents à la dose de 79/78 mg/kg p.c./j (♂/♀) : ↓ CA (♂); ↓ CA pendant la gestation, hypertrophie hépatocellulaire s'accompagnant d'une modification des propriétés tinctoriales (♀).</p> <p>Effets observés chez les jeunes à la dose de 41/39 mg/kg p.c./j : ↑ mortalité au JPN 4, ↓ p.c. (JPN 1 seulement).</p> <p>Effets observés chez les jeunes à la dose de 79/78 mg/kg p.c./j : ↓ p.c., perte de portées entières.</p> <p>Signes de sensibilité chez les jeunes</p>

<p>Toxicité pour la reproduction, 2 générations (régime alimentaire)</p> <p>Rat Sprague-Dawley</p> <p>1941292</p>	<p><u>Toxicité pour les parents</u> DSENO (♂) = 6,1 mg/kg p.c./j DSENO (♀) = 30 mg/kg p.c./j DMENO (♂) = 25 mg/kg p.c./j, d'après les observations suivantes : ↑ poids du foie, vacuolisation des hépatocytes centrolobulaires (génération parentale seulement), hypertrophie des hépatocytes centrolobulaires s'accompagnant d'une altération des propriétés tinctoriales, nécrose des hépatocytes centrolobulaires (♂). DMENO (♀) non déterminée, compte tenu de l'absence d'effets liés au traitement.</p> <p><u>Toxicité pour la reproduction</u> DSENO = 6,1/7,8 mg/kg p.c./j (♂/♀) DMENO = 25/30 mg/kg p.c./j, d'après les observations suivantes : ↑ pertes après l'implantation (parents de la F₁), ↑ mortinatalité (jeunes de la F₂), ↓ taux de jeunes vivants à la naissance (jeunes de la F₂), retard de séparation du prépuce (F₁).</p> <p><u>Toxicité pour les descendants</u> DSENO = 6,1/7,8 mg/kg p.c./j (♂/♀) DMENO = 25/30 mg/kg p.c./j, d'après les observations suivantes : ↑ mortalité chez les petits aux JPN 0 à 4 (F₁).</p> <p>Les analyses toxicocinétiques effectuées au JPN 4 ont révélé une augmentation des concentrations plasmatiques de sulfoxaflore proportionnelle à la dose. Les concentrations plasmatiques de sulfoxaflore chez les jeunes représentaient, en moyenne, 32 % des concentrations mesurées chez les mères.</p> <p>Signes de sensibilité chez les jeunes</p>
<p>Toxicité pour le développement (régime alimentaire), étude de détermination des doses</p> <p>Rat Sprague-Dawley</p> <p>1941293</p>	<p>Aucune DSENO n'a été déterminée, puisqu'il s'agissait d'une étude de détermination des doses.</p> <p>Effet observé chez les mères à la dose de 35 mg/kg p.c./j : ↓ CA.</p> <p>Effets observés chez les mères à la dose de 68 mg/kg p.c./j : ↓ p.c., ↓ gain en p.c. et ↑ poids relatif du foie.</p> <p>Toutes les mères traitées aux doses de 87 et 94 mg/kg p.c./j ont été sacrifiées au JG 13 en raison d'une toxicité excessive.</p>
<p>Toxicité pour le développement (régime alimentaire)</p> <p>Rat Sprague-Dawley</p> <p>1941294</p>	<p><u>Toxicité maternelle</u> DSENO = 11,5 mg/kg p.c./j DMENO = 70 mg/kg p.c./j, d'après les observations suivantes : ↓ p.c., ↓ gain en p.c., ↓ CA et ↓ poids de l'utérus gravide.</p> <p><u>Toxicité pour le développement</u> DSENO = 11,5 mg/kg p.c./j DMENO = 70 mg/kg p.c./j, d'après les observations suivantes : ↓ poids du fœtus, ↑ résorptions, ↑ pertes après l'implantation, ↓ nombre de fœtus viables par portée, ↑ incidence des anomalies (courbure des pattes avant, rotation anormale des pattes arrière, méga-uretère, hydro-uretère, clavicule courbe et sternèbres soudées).</p> <p>Les analyses toxicocinétiques réalisées au JG 21 ont révélé des concentrations plasmatiques fœtales de sulfoxaflore représentant 76 à 85 % des concentrations mesurées chez les mères.</p> <p>Signes de sensibilité chez les jeunes</p>

<p>Toxicité pour le développement (par gavage), détermination des doses</p> <p>Lapin NZB</p> <p>1941295</p>	<p>Aucune DSENO n'a été déterminée, puisqu'il s'agissait d'une étude de détermination des doses.</p> <p>Effets observés chez les mères traitées à la dose de 15 mg/kg p.c./j : ↓ p.c., ↓ gain en p.c. et ↓ CA.</p> <p>Les mères traitées aux doses supérieures suivantes de 20 et 25 mg/kg p.c./j ont été sacrifiées en raison d'un état d'inanition grave aux JG 16 et 13, respectivement.</p> <p>Les analyses toxicocinétiques réalisées au JG 27 ont révélé une demi-vie d'élimination plasmatique de 14 h, de même qu'une augmentation des concentrations plasmatiques de sulfoxaflore proportionnelle à la dose. La concentration plasmatique maximale de sulfoxaflore a été atteinte entre 2 et 4 h après l'administration de la dose.</p>
<p>Toxicité pour le développement (régime alimentaire), détermination des doses</p> <p>Lapin NZB</p> <p>1941296</p>	<p>Aucune DSENO n'a été déterminée, puisqu'il s'agissait d'une étude de détermination des doses.</p> <p>Effet observé chez les mères à la dose de 22 mg/kg p.c./j : ↓ gain en p.c.</p> <p>Effets observés chez les mères à la dose de 37 mg/kg p.c./j : inanition, ↓ matières fécales, froideur au toucher, ↓ p.c., ↓ gain en p.c. et ↓ CA (1 mère sacrifiée à cette dose).</p> <p>Les analyses toxicocinétiques effectuées au JG 27 ont révélé une augmentation des concentrations plasmatiques de sulfoxaflore proportionnelle à la dose.</p>
<p>Toxicité pour le développement (régime alimentaire)</p> <p>Lapin NZB</p> <p>1941297</p>	<p><u>Toxicité maternelle</u> DSENO = 6,6 mg/kg p.c./j DMENO = 32 mg/kg p.c./j, d'après les observations suivantes : ↓ gain en p.c., ↓ CA et ↓ matières fécales.</p> <p><u>Toxicité pour le développement</u> DSENO = 32 mg/kg p.c./j DMENO non déterminée, aucun effet lié au traitement n'ayant été observé.</p> <p>Les analyses toxicocinétiques effectuées au JG 21 ont révélé des concentrations plasmatiques maternelles et fœtales similaires.</p> <p>Aucun signe de sensibilité chez les jeunes</p>
<p>Neurotoxicité aiguë (gavage)</p> <p>Rat Fischer 344</p> <p>1941305</p>	<p>DSENO = 25 mg/kg p.c. DMENO = 75 mg/kg p.c., d'après l'observation d'une baisse de l'activité motrice.</p> <p>Effets observés à la dose supérieure suivante (750 mg/kg p.c.) : ↓ matières fécales, taches périorales rouges, ↓ température rectale, larmolement, salivation, ↓ taille de la pupille, ↓ réponse au toucher, ↓ niveau d'activité en espace ouvert, incapacité de marcher, tremblements musculaires, contractions, convulsions, position étalée des pattes arrière, région périnéale souillée d'urine (♂ et ♀); ↓ p.c., ↓ gain en p.c., légère incoordination de la démarche (♂); 1 mort (jour 1), région périnéale souillée d'urine et ↑ miction (♀).</p>
<p>Neurotoxicité sur le plan du développement (END) (régime alimentaire)</p> <p>Rat Sprague-Dawley</p> <p>1941306</p>	<p><u>Toxicité maternelle</u> DSENO = 29 mg/kg p.c./j DMENO non déterminée, aucun effet lié au traitement n'ayant été observé.</p> <p><u>Toxicité pour le développement</u> DSENO = 1,9 mg/kg p.c./j DMENO = 7,4 mg/kg p.c./j, d'après une augmentation de la mortalité chez les petits.</p> <p>Effets sur le développement observés à la dose supérieure suivante (29 mg/kg p.c./j) : rotation anormale de la patte arrière gauche, ↓ p.c., retard du réflexe de redressement sur une surface (♂ et ♀); ↓ poids et longueur du cerveau au JPN 72 (♂); ↑ longueur du cerveau au JPN 72 (♀).</p> <p>Signes de sensibilité chez les jeunes</p>

<p>Étude spéciale</p> <p>Période critique d'exposition associée à des anomalies du développement et à une baisse de la survie néonatale (phase I) (régime alimentaire)</p> <p>Rat Sprague-Dawley</p> <p>1941301</p>	<p>Aucun effet lié au traitement n'a été observé sur le développement ou la survie par suite de l'administration d'une dose de 79 mg/kg p.c./j de sulfoxaflore du JG 6 à 16.</p> <p>Une baisse de la survie (JPN 1 à 4) et des anomalies (courbure des pattes avant et rotation anormale des pattes arrière) ont été observées chez les jeunes des mères exposées à des doses de sulfoxaflore de 39 mg/kg p.c./j administrées du JG 16 à la mise bas.</p> <p>Les analyses toxicocinétiques ont révélé que les concentrations de sulfoxaflore dans le sang maternel au JG 16 étaient similaires chez les rates gravides exposées à une dose de 79 mg/kg p.c./j du JG 6 à 16 et, au JG 21, chez les rates gravides exposées à une dose de 39 mg/kg p.c./j du JG 16 à la mise bas.</p>
<p>Étude spéciale</p> <p>Période critique d'exposition associée à des anomalies du développement et à une baisse de la survie néonatale (phase II) (régime alimentaire)</p> <p>Rat Sprague-Dawley</p> <p>1941302</p>	<p>Aucun effet lié au traitement n'a été observé sur le développement ou la survie par suite de l'administration d'une dose de 64 mg/kg p.c./j de sulfoxaflore du JG 16 à 18 ou d'une dose de 42 mg/kg p.c./j de sulfoxaflore du JG 18 à 20.</p> <p>Une baisse de la survie (JPN 2 à 4) et des anomalies (rotation anormale des pattes arrière) ont été observées chez les jeunes des mères exposées à une dose de sulfoxaflore de 36 mg/kg p.c./j administrée du JG 20 à 22.</p> <p>Les résultats montrent que les JG 20 à 22 constituent une période critique d'exposition associée à une baisse de la survie néonatale et à des anomalies du développement.</p> <p>Les analyses toxicocinétiques ont mis en évidence des concentrations dans le sang maternel de 16 à 33 µg/g (au JG 18) chez les mères exposées à une dose de 64 mg/kg p.c./j du JG 16 à 18, entre 23 et 30 µg/g (au JG 20) chez les mères exposées à une dose de 42 mg/kg p.c./j du JG 18 à 20 et entre 5 et 7 µg/g (au jour de lactation 0) chez les mères exposées à une dose de 36 mg/kg p.c./j du JG 20 à 22.</p>
<p>Étude spéciale</p> <p>Expérience d'allaitement croisé</p> <p>Rats Sprague-Dawley</p> <p>1941298</p>	<p>Aucun effet sur la survie n'a été observé chez les jeunes des groupes témoins (non exposés in utero au sulfoxaflore) allaités de façon croisée avec des mères exposées au sulfoxaflore pendant la période de lactation.</p> <p>Une baisse de la survie a été constatée chez les jeunes nés de mères exposées au sulfoxaflore pendant la gestation et allaités par croisement avec des mères traitées ou non au sulfoxaflore. Parmi ces jeunes, certains avaient la peau bleutée et froide au toucher, ont subi une autolyse et ont été dévorés par leurs congénères ou n'avaient pas de lait dans l'estomac.</p> <p>Cette étude révèle que les effets observés sur la survie des jeunes résultent d'une exposition in utero et pas d'une exposition au lait maternel.</p> <p>Les analyses toxicocinétiques ont mis en évidence des concentrations plasmatiques de sulfoxaflore similaires entre les mères, les fœtus et les jeunes.</p>
<p>Étude spéciale</p> <p>Survie néonatale</p> <p>Lapins NZB</p> <p>1941299</p>	<p>Effets observés chez les mères exposées à une dose de 29 mg/kg p.c./j : ↓ p.c., ↓ gain en p.c., ↓ CA et ↓ matières fécales.</p> <p>Aucun effet sur le développement ou sur la survie néonatale n'a été observé à la dose de 29 mg/kg p.c./j.</p>

<p>Étude spéciale</p> <p>Effets sur le nerf phrénique-hémidiaphragme du nouveau-né de rat</p> <p>Rats Sprague-Dawley</p> <p>1941303</p>	<p>Le sulfoxaflore a provoqué une contraction concentration-dépendante du nerf phrénique-hémidiaphragme (l'amplitude de la contraction était plutôt faible à 100 µM, d'où la nécessité d'utiliser une concentration de 1 mmole). Une concentration de 1 mmole de sulfoxaflore a provoqué une contraction du diaphragme et une réponse contractile mitigée du diaphragme, similaire à celle observée à la concentration de 100 µM d'acétylcholine.</p> <p>De la tubocurarine (10 µM) appliquée en association avec du sulfoxaflore a eu pour effet de bloquer près de la moitié de la contraction (le taux de diffusion de l'antagoniste dans le tissu étant un facteur limitant). Une application préalable de tubocurarine (10 µM) a efficacement bloqué les contractions musculaires et antagonisé les réponses contractiles aux concentrations de 100 µM et de 1 mmole de sulfoxaflore, ce qui démontre que le sulfoxaflore agit par l'intermédiaire du récepteur nicotinique de l'acétylcholine et non par le biais d'un mécanisme postrécepteur.</p> <p>Une contracture musculaire et une réduction des contractions musculaires ont été observées en présence d'une application prolongée de 1 mmole de sulfoxaflore (ce qui indique une faible désensibilisation), mais un retour à la normale de la fonction a été constaté une fois le sulfoxaflore éliminé des préparations.</p>
<p>Étude spéciale</p> <p>Examen histopathologique d'échantillons de tissu pulmonaire fœtal</p> <p>Rats Sprague-Dawley</p> <p>1941304</p>	<p>Des examens histopathologiques ont été réalisés sur des fœtus afin de déterminer si la mortalité néonatale découlait d'altérations histopathologiques du tissu pulmonaire.</p> <p>Aucune lésion induite par le sulfoxaflore n'a été observée dans la trachée, les bronches, les bronchioles ou les alvéoles, chez aucun des fœtus traités. Le traitement n'a pas induit d'augmentation du dépôt de collagène autour des voies aériennes ou des parois alvéolaires.</p>
<p>Étude spéciale</p> <p>Caractérisation des effets agonistes sur les nAChR musculaires de mammifères</p> <p>Rats Sprague-Dawley Lapins NZB nAChR humain recombinant</p> <p>1941300</p>	<p>Compte tenu de l'occurrence élevée de liaisons non spécifiques, il n'a pas été possible de démontrer de façon catégorique si le sulfoxaflore se lie spécifiquement aux préparations de tissus.</p> <p>Un déplacement dose-dépendant de la [³H]-épibatidine a été observé parallèlement à l'augmentation des concentrations de sulfoxaflore (0,3 µM à 30 mmole) dans toutes les préparations de tissu; les données s'insèrent dans un modèle à site unique de liaison, chez l'humain et le lapin, et dans un modèle à deux sites chez le rat (2 sites de liaison avec des affinités distinctes).</p> <p>Le sulfoxaflore a induit une réponse évoquée (activité agoniste), mais uniquement avec le nAChR du fœtus de rat.</p> <p>Aucun effet agoniste notable n'a été constaté par suite de l'interaction du métabolite du sulfoxaflore X11719474 et du nAChR du fœtus de rat.</p> <p>Les résultats de cette étude ont démontré que le sulfoxaflore est un agoniste du nAChR musculaire du fœtus de rat, mais qu'il ne module pas l'activité du nAChR musculaire du fœtus humain, du rat adulte ou de l'humain adulte.</p>
<p>Étude spéciale</p> <p>Dépistage de liaisons aux récepteurs des androgènes et des œstrogènes</p> <p>2060409</p>	<p>Le sulfoxaflore présente un potentiel de liaison aux récepteurs des androgènes; comparativement à la testostérone, son affinité de liaison relative s'est avérée faible, soit d'une valeur moyenne de 0,0014.</p> <p>Le sulfoxaflore ne s'est pas lié au récepteur androgénique.</p>

<p>Étude spéciale</p> <p>Repérage d'une transactivation des récepteurs des androgènes et des œstrogènes</p> <p>2060409</p>	<p>Le sulfoxaflure est considéré comme n'ayant aucune activité agoniste ou antagoniste.</p>
<p>Étude spéciale</p> <p>Dépistage de l'inhibition de l'activité de l'aromatase exercée par l'intermédiaire des récepteurs des androgènes</p> <p>2060409</p>	<p>Le sulfoxaflure n'a pas inhibé l'activité de l'aromatase (Cyp19).</p>
<p>Étude spéciale</p> <p>Étude du mode d'action dans les cellules de Leydig</p> <p>Rats Sprague-Dawley et Fischer 344</p> <p>1999148</p>	<p>Rat Fischer 344 : ↑ LH (à la dose élevée seulement), ↓ prolactine (à la dose élevée seulement) et ↑ testostérone à 4 semaines (à toutes les doses), ↓ expression génique de la prolactine et de la LH à 4 semaines (à la dose élevée seulement) et aucun effet à 8 semaines; pas de modification de l'expression des gènes StAR, Cyp11a1, Cyp17a1, HSD3b et SDR5a1.</p> <p>Rat Sprague-Dawley : ↑ LH (dose élevée uniquement) et ↑ testostérone à 2 semaines (à toutes les doses), ↓ prolactine à 4 semaines (à la dose élevée seulement), ↑ LH à 8 semaines (à toutes les doses); expression génique non évaluée.</p> <p>Aucune des lignées de rats n'a présenté de différence au niveau de l'excrétion biliaire de testostérone.</p>
<p>Étude spéciale</p> <p>Essai par microdialyse</p> <p>Rat Sprague-Dawley</p> <p>2109857</p>	<p>Amplification du dégagement de dopamine dans le liquide extracellulaire de l'hypothalamus observée après perfusion de 400 µM et 2 mmoles (majorations respectives de 15 et de 25 % par rapport à la valeur de référence). Amplification maximale de 39 % par rapport à la valeur de référence constatée 40 minutes après la perfusion de 2 mmoles.</p> <p>Aucune augmentation des métabolites de la dopamine (DOPAC ou HVA) dans l'hypothalamus.</p> <p>La perfusion d'ions potassium dans l'hypothalamus a entraîné un dégagement accru de dopamine (majoration de 61 % par rapport à la valeur de référence), n'a pas modifié le dégagement de DOPAC, mais a légèrement abaissé celui de l'HVA (79 % de la valeur de référence).</p>
<p>Étude spéciale</p> <p>Profil d'induction et expression des gènes dans le foie de souris</p> <p>Souris C57BL/6J</p> <p>1941289</p>	<p>≥ 160 mg/kg p.c./j : ↑ poids du foie, ↓ CA, ↑ PROD, ↑ BROD, ↑ débenzylation de la BQ, ↑ P450 totaux, ↑ expression de l'ARNm de Cyp2b10 et ↑ protéines Cyp2b10.</p> <p>310 mg/kg p.c./j : ↓ p.c., ↓ gain en p.c., ↑ ALT et ↑ protéines Cyp3a11</p> <p>Analyse de l'expression des gènes : ↑ expression d'ARNm de Cyp2b10 et de Cyp3a11.</p> <p>Transfert de Western : induction démontrée de l'expression de Cyp2b10 et de Cyp3a11.</p> <p>Selon les données de cette étude, le sulfoxaflure exercerait un rôle d'inducteur enzymatique par l'intermédiaire du CAR et, possiblement, du PXR.</p>

<p>Étude spéciale</p> <p>Analyses de l'expression des gènes et de la prolifération cellulaire (régime alimentaire)</p> <p>Rat Fischer 344 Souris CD-1</p> <p>1941286</p>	<p>Expression génique dans le foie : ↑ Cyp2b10, ↑ Cyp3a11, ↑ Alas1, ↑ NADPH-CYP réductase, ↑ Dhcr7, ↑ Sqle1, ↓ Cyp4a10 et ↓ Slco1b2</p> <p>Immunocoloration Ki67 chez la souris : ↑ prolifération des hépatocytes centrolobulaires et médiolobulaires à la dose de 418 mg/kg p.c./j administrée pendant 7 j; aucune hausse significative de la prolifération hépatocellulaire à la dose de 345 mg/kg p.c./j administrée pendant 3 j.</p> <p>Immunocoloration Ki67 chez la souris : ↑ prolifération des hépatocytes centrolobulaires à la dose de 155/170 mg/kg p.c./j.</p> <p>Six des sept gènes examinés codant pour le marqueur phénobarbital ont aussi été exprimés par le sulfoxaflore (Cyp2b10, Cyp3a11, Alas1, NADPH-CYP réductase, Dhcr7, Sqle1 et Slcolb2). L'induction réduite de l'expression des gènes Cyp4a10 et Slco1b2 indique que le sulfoxaflore ne se comporte pas comme un proliférateur des peroxysomes.</p>
<p>Étude spéciale</p> <p>Examen des effets exercés sur le poids du foie chez la souris (régime alimentaire)</p> <p>Souris CD-1</p> <p>1941288</p>	<p>≥ 89 mg/kg p.c./j (♂) : altération de la mitose, nécrose hépatocytaire, induction de l'expression du gène Cyp2b10, ↑ éthoxyrésorufine <i>O</i>-désalkylase (EROD), ↑ PROD, ↑ BROD et prolifération des hépatocytes centrolobulaires.</p> <p>128 mg/kg p.c./j (♂) : ↑ du poids du foie, hypertrophie s'accompagnant d'une modification des propriétés tinctoriales, légère stéatose hépatique et induction de l'expression du gène Cyp3a11.</p> <p>≥ 211 mg/kg p.c./j (♀) : ↓ CA, ↑ triglycérides, ↑ poids du foie, hypertrophie s'accompagnant d'une modification des propriétés tinctoriales, altération de la mitose, nécrose hépatocytaire, induction de l'expression des gènes Cyp2b10 et Cyp3a11, ↑ EROD, ↑ PROD, ↑ BROD, prolifération des hépatocytes centrolobulaires et médiolobulaires,</p>
<p>Étude spéciale</p> <p>Expression de gènes ciblés, prolifération cellulaire et activité du cytochrome P450 (régime alimentaire)</p> <p>Rat Fischer 344</p> <p>1941287</p>	<p><u>Jour 3</u></p> <p>≥ 8,8/7,8 mg/kg p.c./j (♂/♀) : ↑ Cyp2b1, ↑ EROD (♂); ↑ Cyp2b2 (♀)</p> <p>≥ 60/51 mg/kg p.c./j (♂/♀) : ↑ cholestérol, ↑ Cyp1a1 (♂); ↓ CA, ↑ Cyp3a3, ↑ Alas1, ↑ NADPH, ↑ PROD et ↑ BROD (♀)</p> <p>99/83 mg/kg p.c./j (♂/♀) : ↓ p.c., ↓ CA, ↑ Cyp3a3, ↑ Alas1, ↑ NADPH, ↑ PROD, ↑ BROD (♂ et ♀); ↓ gain en p.c., ↑ poids relatif du foie, ↑ Cyp2b2, ↑ EROD, ↑ Dhcr7 (♂); ↓ p.c., ↑ Cyp2b1 et ↑ Cyp1a1 (♀)</p> <p><u>Jour 7</u></p> <p>≥ 8,0/7,7 mg/kg p.c./j (♂/♀) : ↑ Cyp2b1, ↑ Cyp2b2 (♂)</p> <p>≥ 59/53 mg/kg p.c./j (♂/♀) : ↑ Cyp3a3, ↑ Alas1, ↑ NADPH, ↑ PROD, ↑ BROD (♂ et ♀); ↑ cholestérol, ↑ poids du foie, prolifération des hépatocytes centrolobulaires et médiolobulaires, ↑ Cyp1a1 (♂); ↑ Cyp2b1, ↑ Cyp2b2 (♀)</p> <p>102/94 mg/kg p.c./j (♂/♀) : ↓ p.c. et ↓ gain en p.c., ↓ CA (♂ et ♀); hypertrophie et vacuolisation très légères des hépatocytes centrolobulaires, ↑ Dhcr7, ↑ Sqle1 (♂); ↑ poids du foie, ↑ cholestérol, prolifération des hépatocytes centrolobulaires (♀)</p> <p>Les résultats de cette étude indiquent que le sulfoxaflore n'est probablement pas un récepteur d'aryl d'hydrocarbure (AhR) ni un agoniste des récepteurs activés par les proliférateurs des peroxysomes (PPAR).</p>

<p>Étude spéciale</p> <p>Exploration du mode d'action à l'origine d'effets sur le foie par l'utilisation combinée de CAR/PXR de souris knockout (KO) et de souris « humanisée » (régime alimentaire)</p> <p>Souris C57BL/6J de phénotype sauvage</p> <p>Souris C57BL/6J mutante nulle, pour les PXR et les CAR (PXRKO/CARKO)</p> <p>Souris C57BL/6J « humanisée », pour les PXR et les CAR (hPXR/hCAR)</p> <p>1941263</p>	<p><u>Souris de type sauvage C57BL/6J</u> 116 mg/kg p.c./j : ↑ poids du foie, ↑ indice de marquage BrdU des cellules en phase-S, hypertrophie très légère à légère des hépatocytes centrolobulaires s'accompagnant d'une modification des propriétés tinctoriales, altération très légère de la mitose des hépatocytes, ↑ PROD, ↑ BROD, ↑ débenzylation de la BQ, ↑ P450 totaux, ↑ ARNm de Cyp2b10, ↑ ARNm de Cyp3a11, induction des protéines Cyp2b10 et Cyp3a11.</p> <p><u>Souris PXRKO/CARKO</u> 120 mg/kg p.c./j : ↑ BROD, ↓ ARNm de Cyp3a11</p> <p><u>Souris hPXR/hCAR</u> 99 mg/kg p.c./j : ↑ poids du foie, hypertrophie très légère à légère des hépatocytes centrolobulaires s'accompagnant d'une modification des propriétés tinctoriales, ↑ PROD, ↑ BROD ↑ débenzylation de la BQ, ↑ P450 totaux, ↑ légère d'ARNm de Cyp2b10, ↑ ARNm du Cyp3a11, induction des protéines Cyp2b10 et Cyp3a11.</p> <p>Le sulfoxaflure a exhibé une activité beaucoup plus marquée à l'égard du CAR murin que du CAR humain, ainsi qu'une activité relativement faible à l'égard des PXR murin et humain. La différence entre les réponses hépatiques des souris de phénotype sauvage et des souris humanisées observée dans cette étude a donc été attribuée à l'activation du CAR.</p>
<p>Essai in vitro de mutation génique sur cellules bactériennes (<i>E. coli</i>, souches TA98, TA100, TA1535 et TA1537; <i>S. typhimurium</i>, souche WP2uvrA)</p> <p>1941280</p>	<p>Négatifs</p>
<p>Essai in vitro de mutation génique sur cellules de mammifères (lymphocytes primaires de rats)</p> <p>1941281</p>	<p>Négatifs</p>
<p>Essai in vitro de mutation génique sur cellules de mammifères (cellules ovariennes de hamster chinois)</p> <p>1941282</p>	<p>Négatifs</p>
<p>Essai cytogénétique in vivo sur cellules de mammifère : test de micronoyaux sur les érythrocytes de mammifères</p> <p>Souris CD-1</p> <p>1941283</p>	<p>Négatifs</p>

<p>Toxicocinétique</p> <p>Rat Fischer 344</p> <p>Souris CD-1</p> <p>1941259, 1941260 et 1941261</p>	<p>Absorption et élimination rapide et presque complète, sans métabolisme détectable.</p> <p>Élimination essentiellement par l'urine (rat : 87 à 98 %; souris : 80 à 85 %).</p> <p>Demi-vie d'élimination plasmatique chez le rat : 9 h chez les ♂ et 7 h chez les ♀.</p> <p>Le composé a été largement distribué dans les tissus. Les taux les plus élevés de radioactivité ont été détectés principalement au point de pénétration (tube digestif et foie) et dans les tissus d'organes excréteurs (rein et vessie).</p> <p>Aucun métabolite n'a été détecté dans les tissus ou le plasma.</p> <p>Aucune accumulation dans les tissus; ≤ 1,2 % de la dose de radioactivité retrouvée dans les tissus 7 j après l'administration.</p> <p>Les résultats ne donnent aucune indication d'un potentiel de bioaccumulation.</p>
---	---

Tableau 3 Profil de toxicité des métabolites du sulfoxaflore

(Les effets se produisent ou devraient se produire chez les deux sexes, sauf indication contraire, auquel cas, les effets propres à chacun des sexes sont séparés par un point-virgule. À moins d'indication contraire, un effet sur le poids d'un organe représente en réalité un effet sur le poids absolu de l'organe et sur le poids relatif de l'organe par rapport au poids corporel.)

Type d'étude, animal, n° de l'ARLA	Résultats de l'étude
MÉTABOLITE X11719474	
<p>Toxicité aiguë par voie orale</p> <p>Rat Fischer 344</p> <p>1941309</p>	<p>DL₅₀ (♀) > 5 000 mg/kg p.c.</p> <p>Toxicité faible.</p>
<p>Sensibilisation cutanée (ELGL)</p> <p>Souris CBA/J</p> <p>1941311</p>	<p>N'est pas un sensibilisant cutané.</p>
<p>Exposition par le régime alimentaire, 28 j</p> <p>Rat Fischer 344</p> <p>1941313</p>	<p>DSENO = 244/248 mg/kg p.c./j</p> <p>DMENO = 662/734 mg/kg p.c./j (♂/♀), d'après les observations suivantes : hypertrophie du foie, ↓ p.c., ↓ gain en p.c., ↑ cholestérol et ↑ poids du foie.</p> <p>Selon les analyses toxicocinétiques, la biodisponibilité systémique du métabolite X11719474 était 33 à 43 % plus élevée chez les rats ♂ que chez les ♀.</p>
<p>Gavage, 90 j</p> <p>Chien Beagle</p> <p>941316</p>	<p>DSENO = 50 mg/kg p.c./j</p> <p>DMENO non déterminée, aucun effet lié au traitement n'ayant été observé.</p>

Exposition par le régime alimentaire, 90 j Rat Fischer 344 1941314	DSENO = 65/72 mg/kg p.c./j DMENO = 327/352 mg/kg p.c./j (♂/♀), d'après les observations suivantes : hypertrophie du foie s'accompagnant d'une altération des propriétés tinctoriales, ↑ cholestérol, ↑ poids du foie et de la thyroïde (♂ et ♀); nécrose hépatocytaire, vacuolisation hépatocytaire multifocale (♂). Les analyses toxicocinétiques ont mis en évidence un métabolisme minime avant l'excrétion ainsi qu'une biodisponibilité similaire chez les 2 sexes.
Étude préliminaire de la toxicité pour la reproduction (régime alimentaire) Rat Sprague-Dawley 1941321	<u>Toxicité pour les parents</u> DSENO (♂) = 162 mg/kg p.c./j DSENO (♀) = 82 mg/kg p.c./j DMENO (♂) = 396 mg/kg p.c./j, d'après l'observation d'une hypertrophie hépatocellulaire. DMENO (♀) = 167 mg/kg p.c./j, d'après les observations suivantes : ↓ p.c. et ↓ gain en p.c. <u>Toxicité pour la reproduction</u> DSENO = 396/451 mg/kg p.c./j DMENO non déterminée, aucun effet lié au traitement n'ayant été observé. <u>Toxicité pour les descendants</u> DSENO = 396/451 mg/kg p.c./j DMENO non déterminée, aucun effet lié au traitement n'ayant été observé.
Toxicité sur le plan du développement, par le régime alimentaire Rat Sprague-Dawley 1941322	<u>Toxicité maternelle</u> DSENO = 152 mg/kg p.c./j DMENO = 368 mg/kg p.c./j, d'après les observations suivantes : ↓ p.c. et ↓ gain en p.c. <u>Toxicité pour le développement</u> DSENO = 368 mg/kg p.c./j DMENO = 368 mg/kg p.c./j, d'après les observations suivantes : ↑ légère de l'incidence de côtes ondulées (malformation). Les analyses toxicocinétiques ont révélé une augmentation proportionnelle à la dose des concentrations plasmatiques maternelles et fœtales moyennes du métabolite X11719474 au JG 21, de même que des concentrations sanguines fœtales représentant 113 à 123 % des concentrations sanguines maternelles. Signes de sensibilité chez les jeunes.
Étude spéciale Expression de gènes cibles, prolifération cellulaire et activité du cytochrome P450 Rat Fischer 344 1941320	Effets observés à la dose de 583 mg/kg p.c./j : ↓ gain en p.c., ↑ poids du foie, très légère hypertrophie centrolobulaire et médiolobulaire, ↑ Cyp2b1, ↑ Cyp2b26, ↑ Cyp3a3, ↑ PROD, prolifération hépatocellulaire dans les régions centrolobulaire, médiolobulaire et périportale. Les résultats de l'étude semblent indiquer que le métabolite X11719474, à l'instar du sulfoxaflure d'origine, est peut-être un ligand agoniste des CAR.
Essai in vitro de mutation génique sur cellules bactériennes (<i>S. typhimurium</i> , souches TA98, TA100, TA1535 et TA1537; <i>E. coli</i> , souche WP2uvrA) 1941317	Négatifs

Essai in vitro de mutation génique sur cellules de mammifères (lymphocytes primaires de rats) 1941318	Négatifs
Essai in vitro de mutation génique sur cellules de mammifères (cellules ovariennes de hamster chinois) 1941319	Négatifs
Toxicocinétique Rat Fischer 344 2099400	Absorption et élimination rapide et presque complète, sans métabolisme détectable. Élimination essentiellement par l'urine (> 90 %).
MÉTABOLITE X11519540	
Toxicité aiguë par voie orale Rat Fischer 344 1941333	DL ₅₀ (femelles) = 566 mg/kg p.c. Toxicité modérée.
Exposition par le régime alimentaire, 28 j Rat Fischer 344 1999147	Aucune DSENO n'a été établie, car des effets ont été notés à la plus faible dose testée. DMENO = 7,7/8,5 mg/kg p.c./j (♂/♀), d'après les observations suivantes : ↑ poids des surrénales, hypertrophie du foie (♂ et ♀); vacuolisation corticosurrénale (♂). Effets notés à 23/25 mg/kg p.c./j : ↑ protéines, ↑ albumine, ↑ cholestérol, ↓ glucose, ↑ calcium, ↑ plaquettes, hypertrophie de la zone fasciculée corticosurrénale, nécrose hépatocytaire (♂ et ♀); ↑ ALT, ↓ PA, dégénérescence des tubules rénaux, hypertrophie des cellules folliculaires de la thyroïde (♂); vacuolisation corticosurrénale (♀). Effets observés à 74/77 mg/kg p.c./j : ↓ p.c., ↓ gain en p.c., ↓ CA, ↓ érythrocytes, ↓ hémoglobine, ↓ hématocrites, ↑ AUS, ↑ globuline, ↓ pH urinaire (♂ et ♀); ↑ poids du foie, ↑ poids des surrénales, atrophie du tissu adipeux mésentérique, hypertrophie diffuse des cellules folliculaires thyroïdiennes; ↑ AST, légère hyperplasie érythroïde de la moelle osseuse, sialomégalie (♂); ↑ GGT et ↓ taille de l'utérus (♀). Effets observés à 140/152 mg/kg p.c./j : ↑ GGT, ↑ concentration des protéines urinaires, légère hyperplasie érythroïde de la moelle osseuse avec prolifération splénique (♂); ↓ taille du vagin, sialomégalie diffuse (♀). Les analyses toxicocinétiques ont révélé que la quantité de X11519540 éliminée dans un délai de 24 h après l'administration de la dose diminuait avec l'augmentation de la dose. Les résultats relatifs à l'expression des gènes semblent indiquer que, de façon similaire au composé d'origine, le métabolite X11519540 peut stimuler l'expression des gènes, conformément à une activation du CAR.

Essai in vitro de mutation génique sur cellules bactériennes (<i>S. typhimurium</i> , souches TA98, TA100, TA1535 et TA1537; <i>E. coli</i> , souche WP2uvrA) 1941334	Négatifs
Essai in vitro de mutation génique sur cellules de mammifères (lymphocytes primaires de rats) 1999141	Négatifs
Essai in vitro de mutation génique sur cellules de mammifères (cellules ovariennes de hamster chinois) 1999140	Négatifs
MÉTABOLITE X11596066	
Toxicité aiguë par voie orale Rat Fischer 344 1941329	DL ₅₀ (♀) > 2 000 mg/kg p.c. Toxicité faible.
Essai in vitro de mutation génique sur cellules bactériennes (<i>S. typhimurium</i> , souches TA98, TA100, TA1535 et TA1537; <i>E. coli</i> , souche WP2uvrA) 1941330	Négatifs
MÉTABOLITE X11721061	
Toxicité aiguë par voie orale Rat Fischer 344 1941323	DL ₅₀ (♀) = 2 000 mg/kg p.c. Toxicité faible.
Exposition par le régime alimentaire, 28 j Rat Fischer 344 1941325	DSENO = 236/244 mg/kg p.c./j (♂/♀) DMENO = 622/649 mg/kg p.c./j, d'après les observations suivantes : ↓ CA (♂ et ♀); ↑ poids du foie et ↑ cholestérol (♂)
Essai in vitro de mutation génique sur cellules bactériennes (<i>S. typhimurium</i> , souches TA98, TA100, TA1535 et TA1537; <i>E. coli</i> , souche WP2uvrA) 1941326	Négatifs

Essai in vitro de mutation génique sur cellules de mammifères (cellules ovariennes de hamster chinois) 1941328	Négatifs
Essai in vitro de mutation génique sur cellules de mammifères (lymphocytes primaires de rats) 1941327	Négatifs
MÉTABOLITE X1157947	
Toxicité aiguë par voie orale Rat Fischer 344 1941331	DL ₅₀ (♀) > 2 000 mg/kg p.c. Toxicité faible.
Essai in vitro de mutation génique sur cellules bactériennes (<i>S. typhimurium</i> , souches TA98, TA100, TA1535 et TA1537; <i>E. coli</i> , souche WP2uvrA) 1941332	Négatifs
Essai in vitro de mutation génique sur cellules de mammifères (lymphocytes primaires de rats) 1999138	Négatifs
Essai in vitro de mutation génique sur cellules de mammifères (cellules ovariennes de hamster chinois) 1999139	Négatifs

Tableau 4 Profil de toxicité des insecticides Transform WG et Closer

(Les effets se produisent ou devraient se produire chez les deux sexes, sauf indication contraire.)

Type d'étude, animal et n° de l'ARLA	Résultats de l'étude
Insecticide Transform WG	
Toxicité aiguë, par voie orale Rat Fischer 344 1941093	DL ₅₀ > 2 000 mg/kg p.c. Toxicité faible.
Toxicité aiguë, par voie cutanée Rat Fischer 344	DL ₅₀ > 5 000 mg/kg p.c. Toxicité faible.

1941094	
Toxicité aiguë, par inhalation (par voie intranasale uniquement) Rat Fischer 344 1941095	CL ₅₀ > 5,35 mg/L Toxicité faible.
Irritation cutanée Lapin NZB 1941096	CMM = 0,4 CIM = 1,0 (observée à 1 h) Irritabilité légère.
Irritation oculaire Lapin NZB 1941097	CMM = 7,4, CIM = 27 (observée à 1 h), l'irritation a persisté jusqu'au jour 7 chez un seul animal. Irritation modérée
Sensibilisation cutanée (ELGL) Souris CBA/J 1941098	N'est pas un sensibilisant cutané.
Insecticide Closer	
Toxicité aiguë, par voie orale Rat Fischer 344 1941141	DL ₅₀ > 5 000 mg/kg p.c. Toxicité faible.
Toxicité aiguë, par voie cutanée Rat Fischer 344 1941142	DL ₅₀ > 5 000 mg/kg p.c. Toxicité faible.
Toxicité aiguë, par inhalation 1941143, 2024787	Il n'a pas été possible de produire de particules inhalables. Considéré comme étant d'une faible toxicité.
Irritation cutanée Lapins NZB 1941144	CMM = 0 CIM = 0,3 (observée à 1 h) Non irritant
Irritation oculaire Lapins NZB 1941145	CMM = 1,9 CIM = 10 (observée à 1 h) Irritabilité légère
Sensibilisation cutanée (ELGL) Souris CBA/J 1941146	N'est pas un sensibilisant cutané

Tableau 5 Critères d'effet toxicologique de l'évaluation des risques pour la santé découlant de l'utilisation de sulfoxaflure

Scénario d'exposition	Étude	Point de départ et critère d'effet	FG ou ME ¹ cible
Exposition aiguë, par le régime alimentaire dans la population générale	Étude de neurotoxicité aiguë, par voie orale chez le rat	DSENO = 25 mg/kg p.c. Activité motrice réduite	100
	DARf (population générale) = 0,25 mg/kg p.c.		
Exposition aiguë, par le régime alimentaire, femmes de 13 à 49 ans	END chez le rat	DSENO = 1,9 mg/kg p.c. Baisse de la survie néonatale	300 ²
	DARf (femmes de 13 à 49 ans) = 0,006 mg/kg p.c.		
Exposition chronique, par le régime alimentaire, dans la population générale	Étude de toxicité chronique, par le régime alimentaire, 2 ans	DSENO = 1,04 mg/kg p.c./j Diminution de la CA, augmentation du poids du foie et des testicules, diminution du poids des épидидymes, atrophie bilatérale des tubules séminifères et réduction du nombre d'éléments spermatiques.	100
	DJA (population générale) = 0,01 mg/kg p.c./j		
Exposition chronique, par le régime alimentaire, femmes de 13 à 49 ans	END chez le rat	DSENO = 1,9 mg/kg p.c./j Baisse de la survie néonatale	300 ²
	DJA (femmes de 13 à 49 ans) = 0,006 mg/kg p.c./j		
Exposition de court à long terme, par voie cutanée ³ et par inhalation ⁴	END chez le rat	DSENO = 1,9 mg/kg p.c./j Baisse de la survie néonatale	300 ²
Exposition globale (autocueillette)	END chez le rat	DSENO = 1,9 mg/kg p.c./j Baisse de la survie néonatale	300 ²
Risque de cancer	Signes de tumeurs du foie chez le rat et la souris (effet non pertinent chez l'humain) et de tumeurs à cellules de Leydig chez le rat (risque peu préoccupant pour les humains). Augmentation équivoque des carcinomes de la glande préputiale chez le rat. Les critères d'effet retenus pour l'évaluation des risques autres que de cancer protègent contre toute incertitude subsistante à l'égard du potentiel cancérigène du sulfoxaflure.		

¹ Le facteur global (FG) désigne la somme du facteur d'incertitude et du facteur prescrit par la *Loi sur les produits antiparasitaires* aux fins de l'évaluation des risques liés à l'exposition par le régime alimentaire; la ME désigne la ME cible déterminée pour l'évaluation de l'exposition professionnelle et résidentielle.

² En ce qui concerne les critères d'effet fondés sur l'observation d'une baisse de la survie néonatale chez le rat, le facteur de sécurité normalisé de 10 pour l'extrapolation interspécifique a été réduit à 3. Ce facteur a été ajusté d'après les données accessibles indiquant que les humains sont peut-être moins sensibles que les rats à la toxicité induite par le sulfoxaflure découlant de l'interaction avec le nAChR musculaire, lequel est probablement impliqué dans la mortalité néonatale observée chez le rat.

³ Le choix d'une DSENO orale a imposé l'utilisation d'un facteur d'absorption par voie cutanée de 4 % pour l'extrapolation voie à voie.

⁴ La DSENO par voie orale ayant été retenue, un facteur d'absorption par inhalation de 100 % (valeur par défaut) a été utilisé pour l'extrapolation d'une voie d'exposition à l'autre.

Tableau 6 Estimations de l'exposition et marges d'exposition calculées pour les préposés qui mélangent, chargent et appliquent l'insecticide Transform WG

Mélange, chargement et application (M/C/A)	Culture	Exposition unitaire ^a des préposés du M/C (µg/kg m.a.)		Quantité de m.a. manipulée par jour (kg m.a./j)	Matériel des préposés à l'application	Exposition unitaire ^a des préposés à l'application (µg/kg m.a.)		Exposition combinée ^b des personnes chargées du M/C/A (mg/kg p.c./j)	Marge d'exposition ^c
		Par voie cutanée	Par inhalation			Par voie cutanée	Par inhalation		
2 520	Blé, orge et canola	163,77	1,02	5,35	Rampe de pulvérisation, cabine ouverte	32,98	0,96	0,000753	2 520
Spécialiste de la lutte antiparasitaire		163,77	1,02	18	Rampe de pulvérisation, cabine ouverte	32,98	0,96	0,00253	751
Agriculteur et spécialiste de la lutte antiparasitaire	Blé, orge et canola	91,94	1,02	20	Voie aérienne (aéronef à voilure fixe ou hélicoptère)	Sans objet		0,00134	1 420
		Sans objet		20		9,66	0,07	0,000130	14 600

a. Expositions unitaires tirées des tableaux de la PHED canadienne (2006).

b. Estimation de l'exposition :

Exposition unitaire de la PHED (µg/kg m.a. manipulée) × quantité de m.a. manipulée ((kg m.a./j) × facteur d'absorption × 0,001(mg/µg))
p.c. (70 kg)

où Facteur d'absorption = 4 % pour la voie cutanée et 100 % pour l'inhalation

Exposition combinée des préposés M/C/A = exposition par voie cutanée + exposition par inhalation

c. ME = $\frac{DSENO}{Estimation\ de\ l'exposition}$ (mg/kg p.c./j)

Estimation de l'exposition (mg/kg p.c./j)

où DSENO = 1,9 mg/kg p.c./j; ME cible = 300

Tableau 7 Estimations de l'exposition et marges d'exposition calculées pour les préposés qui mélangent, chargent et appliquent l'insecticide Closer

Mélange, chargement et application (M/C/A)	Culture	Exposition unitaire ^a des préposés M/C (µg/kg m.a.)		Quantité de m.a. manipulée par jour (kg m.a./j)	Matériel des préposés à l'application	Exposition unitaire ^a des préposés à l'application (µg/kg m.a.)		Exposition combinée ^b des préposés M/C/A (mg/kg p.c./j)	Marge d'exposition ^c
		Par voie cutanée	Par inhalation			Par voie cutanée	Par inhalation		
Agriculteur	Légumes racines et légumes-tubercules (groupe de cultures 1, y compris les pommes de terre)	51,14	1,6	3,852	Rampe de pulvérisation, cabine ouverte	32,98	0,96	0,000326	5 830
Spécialiste de la lutte antiparasitaire	Légumes racines et légumes-tubercules (groupe de cultures 1, y compris la pomme de terre)	51,14	1,6	12,96	Rampe de pulvérisation, cabine ouverte	32,98	0,96	0,0011	1 730

Agriculteur et spécialiste de la lutte antiparasitaire	Pommes de terre	51,14	1,6	14,4	M/C en vue de l'application aérienne	Sans objet	Sans objet	0,000750	2 530
	Pommes de terre	Sans objet	Sans objet	14,4	Voie aérienne (aéronef à voilure fixe ou hélicoptère)	9,66	0,07	0,0000939	20 200
	Fruits à pépins, fruits à noyau, noix et raisin	51,14	1,6	1,92	Pulvérisateur pneumatique, cabine ouverte	828,22	5,8	0,00117	1 630
	Légumes du genre <i>Brassica</i> , et légumes-feuilles	51,14	1,6	0,936	Rampe de pulvérisation, cabine ouverte	32,98	0,96	0,0000792	24 000

a. Expositions unitaires tirées des tableaux de la PHED canadienne (2006).

Exposition unitaire de la PHED ($\mu\text{g}/\text{kg}$ m.a. manipulée) \times quantité de m.a. manipulée ((kg m.a./j) \times facteur d'absorption \times 0,001($\text{mg}/\mu\text{g}$)) p.c. (70 kg)

où Facteur d'absorption = 4 % pour la voie cutanée et 100 % pour l'inhalation
Exposition combinée des préposés M/C/A = exposition par voie cutanée + exposition par inhalation

b. Estimation de l'exposition :

ME = DSENO (mg/kg p.c./j)
Estimation de l'exposition (mg/kg p.c./j)

où DSENO = 1,9 mg/kg p.c./j; ME cible = 300

Tableau 8 Estimations de l'exposition cutanée après le traitement chez les travailleurs qui entrent dans un site cultivé traité avec l'insecticide Transform WG

Culture	RFFA ^a ($\mu\text{g}/\text{cm}^2$)	Activités associées à des CT maximums ^b	Exposition cutanée potentielle ^c (mg/kg p.c./j)	Marge d'exposition ^d
Blé, orge et canola	0,119	Dépistage, irrigation	0,000598	3 180

a. Valeur des résidus foliaires à faible adhérence (RFFA) au jour 0 après la dernière application.

b. D'après des données de l'Agricultural Re-entry Task Force (ARTF), 2008. Données soumises par l'ARTF en appui à la révision des coefficients de transfert (CT) agricoles.

c. Exposition cutanée = RFFA \times CT propres aux activités (cm^2/h) \times 8 h de travail/j \times taux d'absorption cutanée de 4 % \times 0,001 $\text{mg}/\mu\text{g}$ / p.c. de 70 kg

d. Marge d'exposition (ME) = DSENO/exposition cutanée; DSENO = 1,9 mg/kg p.c./j; ME = 300.

Tableau 9 Estimations de l'exposition cutanée après l'application chez les travailleurs qui entrent dans des sites traités avec l'insecticide Closer

Culture	RFFA ^a ($\mu\text{g}/\text{cm}^2$)	Activités associées à des CT maximums ^b	Exposition cutanée potentielle ^c (mg/kg p.c./j)	Marge d'exposition ^d
Légumes racines et légumes-tubercules (groupe de cultures 1, y compris la pomme de terre)	0,1064	Irrigation	0,000535	3 550
Fruits à pépins, fruits à noyau et noix (y compris la pistache)	0,2838	Éclaircissage	0,00389	488

Culture	RFFA ^a (µg/cm ²)	Activités associées à des CT maximums ^b	Exposition cutanée potentielle ^c (mg/kg p.c./j)	Marge d'exposition ^d
Légumes-feuilles	0,1064	Récolte manuelle, palissage, pincement, émondage, conduite et irrigation	0,000535	3 550
Légumes du genre <i>Brassica</i>	0,115	Récolte manuelle	0,00271	702
Raisins	0,0710	Écimage-rognage et incision annulaire	0,00626	303

a. Valeur des résidus foliaires à faible adhérence (RFFA) au jour 0 après la dernière application.

b. D'après des données de l'Agricultural Re-entry Task Force (ARTF), 2008. Données soumises par l'ARTF en appui à la révision des coefficients de transfert (CT) agricoles.

c. Exposition cutanée = RFFA × CT propres aux activités (cm²/h) × 8 h de travail/j × taux d'absorption cutanée de 4 % × 0,001 mg/µg / 70 kg p.c.

d. Marge d'exposition (ME) = DSENO/exposition cutanée; DSENO = 1,9 mg/kg p.c./j; ME = 300.

Tableau 10 Évaluation de l'exposition aiguë globale (cutanée et alimentaire) associée à l'autocueillette de pêches (denrée représentative des fruits à pépins, des fruits à noyau et des fraises) chez les femmes de 13 à 49 ans

Sous-population (groupe d'âge)	Marge d'exposition cutanée aiguë ^a	Marge d'exposition alimentaire aiguë ^b	Marge d'exposition globale ^{c, d} (cible = 300)
Femmes de 13 à 49 ans	8 164	1 324	1 139

a. Estimation du risque d'exposition obtenue en utilisant l'équation 6;

b. Tirée de l'évaluation de l'exposition alimentaire, valeur au 95^e centile (utilisateur seulement), valeur maximale des résidus, produits frais uniquement, valeur propre au produit (pêches) traduisant une exposition d'un seul jour (mg/kg p.c./j); femmes de 13 à 49 ans;

c. DSENO orale de 1,9 mg/kg p.c./j tirée de l'END réalisée chez des rats exposés par voie orale et considérée comme assurant la plus grande protection contre les expositions aiguës par voies alimentaire et cutanée. La marge d'exposition cible est de 300.

d. ME globale calculée conformément au document de principes SPN2003-04.

Tableau 11 Évaluation du risque global d'exposition à moyen terme lié à des arbres fruitiers traités situés en milieux résidentiels

Sous-population (groupe d'âge)	Résidus foliaires à faible adhérence ^a (µg/cm ²)	Coefficient de transfert ^b	Marge d'exposition cutanée ^c	Marge d'exposition chronique (aliments et eau) ^d	Marge d'exposition globale ^{e, f}
Femmes de 13 à 49 ans	0,2838	Récolte manuelle	11 700	983	907

a. Valeur des résidus foliaires à faible adhérence (RFFA) fondée sur le contact cutané avec des arbres traités, au jour 0 après la seconde application foliaire;

b. Le coefficient de transfert (CT) pour la récolte manuelle dans des vergers représente les activités impliquant un contact cutané avec des arbres fruitiers traités, d'après un scénario d'exposition en milieu résidentiel; valeur provenant de l'ARTF, 2008. Données soumises par l'ARTF en appui à la révision des coefficients de transfert agricoles.

c. Exposition cutanée = (RFFA × CT × durée de l'exposition × absorption cutanée × 0,001mg/µg)/p.c.;

d. D'après l'évaluation de l'exposition par le régime alimentaire;

e. Marge d'exposition (ME) = DSENO/exposition; DSENO de 1,9 mg/kg p.c./j tirée de l'END, considérée comme étant des plus appropriées pour les expositions de court à moyen terme par voie cutanée; ME cible = 300;

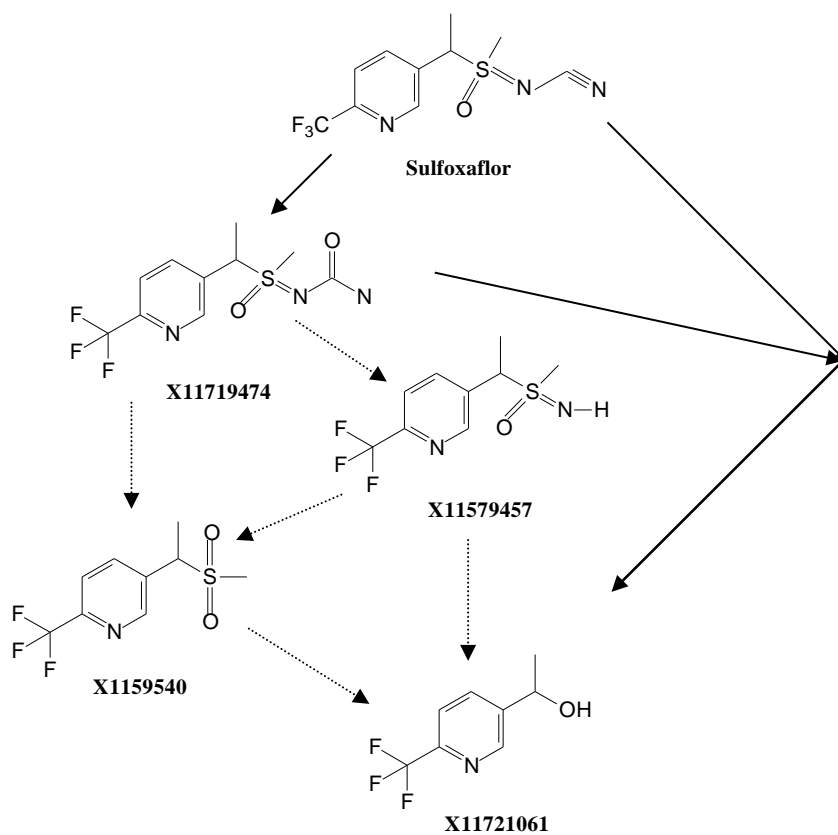
f. ME calculée conformément au document de principes SPN2003-04.

Tableau 12 Sommaire intégré de la chimie des résidus dans les aliments

NATURE DES RÉSIDUS DANS LE RIZ		N° de l'ARLA : 1941343
Position du marqueur radioactif	¹⁴ C-sulfoxaflure	
Site d'essai	À l'extérieur	
Traitement	Foliaire	
Dose	578 g m.a./ha (227, 205 et 145 g m.a./ha)	
Préparation commerciale	GF-2032 SC	
Délai d'attente avant la récolte (DAAR)	14 j après le premier traitement pour les végétaux immatures; 14 j après le dernier traitement pour le riz mature.	
Matrice	DAAR (j)	RRT (ppm)
Végétaux immatures	14 (après le premier traitement)	2,841
Paille de riz mature	14 (après le dernier traitement)	5,627
Cosses de riz mature	14 (après le dernier traitement)	3,669
Riz blanc mature	14 (après le dernier traitement)	0,243
Matrice	Principaux métabolites (> 10 % RRT)	Métabolites secondaires (< 10 % RRT)
Végétaux immatures	Sulfoxaflure	X11719474, conjugué glucose-X11721061, X11721061
Paille mature	Sulfoxaflure	X11719474, conjugué glucose-X11721061, conjugué malonylglucose-X11721061, X11721061
Cosses matures	Sulfoxaflure	X11719474, conjugué glucose-X11721061, X11721061
Riz blanc mature	Sulfoxaflure	X11719474, conjugué glucose-X11721061, X11721061
NATURE DES RÉSIDUS DANS LES POIS		N° de l'ARLA : 1941341
Position du marqueur radioactif	¹⁴ C-sulfoxaflure	
Site d'essai	À l'extérieur	
Traitement	Foliaire	
Dose	601 g m.a./ha (197, 201 et 203 g m.a./ha)	
Préparation commerciale	GF-2032 SC	
DAAR	14 j après la première et le deuxième traitement pour les végétaux immatures; 14 j après le dernier traitement pour les gousses et les tiges matures	
Matrice	DAAR (j)	RRT (ppm)
Végétaux immatures	14 (après le premier traitement)	0,348
	14 (après le deuxième traitement)	0,592
Gousses matures	14 (après le dernier traitement)	1,046
Tiges matures	14 (après le dernier traitement)	5,478
Matrice	Principaux métabolites (> 10 % RRT)	Métabolites secondaires (< 10 % RRT)

Végétaux immatures (14 j après le premier et le deuxième traitement)	Sulfoxaflore, X11719474, conjugué glucose-X11721061	Conjugué malonylglucose-X11721061, X11721061
Gousses matures	Sulfoxaflore, X11719474, conjugué glucose-X11721061	Conjugué malonylglucose-X11721061, X11721061
Tiges matures	Sulfoxaflore, X11719474	Conjugué glucose-X11721061, conjugué malonylglucose-X11721061, X11721061
NATURE DES RÉSIDUS DANS LA LAITUE		N° de l'ARLA : 1941342
Position du marqueur radioactif	¹⁴ C-sulfoxaflore	
Site d'essai	À l'extérieur	
Traitement	Foliaire	
Dose	599 g m.a./ha (195, 199 et 205 g m.a./ha)	
Préparation commerciale	GF-2032 SC	
DAAR	14 j après le premier traitement pour les végétaux immatures; 7 j après le dernier traitement pour la laitue mature	
Matrice	DAAR (j)	RRT (ppm)
Végétaux immatures	14 (après le premier traitement)	0,182
Laitue mature	7 (après le dernier traitement)	4,393
Matrice	Principaux métabolites (> 10 % RRT)	Métabolites secondaires (< 10 % RRT)
Végétaux immatures (14 j après le premier traitement)	Sulfoxaflore, X11719474	Conjugué malonylglucose-X11721061, conjugué glucose-X11721061, X11721061, X11579457
Laitue mature	Sulfoxaflore, X11719474	Conjugué glucose-X11721061, conjugué malonylglucose-X11721061, X11721061, X11579457, X11519540
NATURE DES RÉSIDUS DANS LES PLANTS DE TOMATES		N° de l'ARLA : 1941340
Position du marqueur radioactif	¹⁴ C-sulfoxaflore	
Site d'essai	À l'extérieur	
Traitement	Foliaire	
Dose	618 g m.a./ha (213, 202, 129 et 74 g m.a./ha)	
Préparation commerciale	GF-2032 SC	
DAAR	14 j après le premier et le deuxième traitement pour les végétaux immatures; 1, 7 et 14 j après le dernier traitement pour les tomates mûres; 14 j pour les tiges matures	
Matrice	DAAR (j)	RRT (ppm)
Végétaux immatures	14 (après le premier traitement)	0,578
	14 (après le deuxième traitement)	0,799
Tomates mûres	1	0,038
	7	0,033
	14	0,030
Tiges matures	14	1,344
Matrice	Principaux métabolites (> 10 % RRT)	Métabolites secondaires (< 10 % RRT)
Végétaux immatures (14 j après le premier traitement)	Sulfoxaflore, X11719474, conjugué malonylglucose-X11721061	Conjugué glucose-X11721061, X11721061

	120		Conjugué glucose-X11721061, conjugué malonylglucose-X11721061, X11721061, X11579457, X11519540
	365		Sulfoxaflore, conjugué glucose-X11721061, conjugué malonylglucose-X11721061, X11721061, X11579457, X11519540
Fourrage de blé	30	X11719474	Sulfoxaflore, conjugué glucose-X11721061, conjugué malonylglucose-X11721061, X11721061, X11579457, X11519540
	120		Conjugué glucose-X11721061, conjugué malonylglucose-X11721061, X11721061, X11579457, X11519540
	365		Conjugué glucose-X11721061, conjugué malonylglucose-X11721061, X11721061, X11579457, X11519540
Foin de blé	30	X11719474	Sulfoxaflore, conjugué glucose-X11721061, conjugué malonylglucose-X11721061, X11721061, X11579457, X11519540
	120		Sulfoxaflore, conjugué glucose-X11721061, conjugué malonylglucose-X11721061, X11721061, X11579457, X11519540
	365		Conjugué glucose-X11721061, conjugué malonylglucose-X11721061, X11721061, X11579457, X11519540
Paille de blé	30	X11719474	Sulfoxaflore, conjugué glucose-X11721061, conjugué malonylglucose-X11721061, X11721061, X11579457, X11519540
	120		Sulfoxaflore, conjugué glucose-X11721061, conjugué malonylglucose-X11721061, X11721061, X11579457, X11519540
	365		Sulfoxaflore, conjugué glucose-X11721061, conjugué malonylglucose-X11721061, X11721061, X11579457, X11519540
Grain de blé	30	X11719474	-
	120		-
	365		X11579457

Voies métaboliques proposées dans les cultures principales et les cultures de rotation


conjugué glucose-X11721061

conjugué malonylglucose-X11721061

Incorporation naturelle

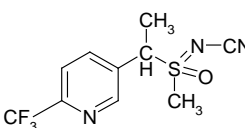
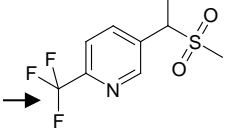
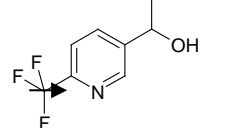
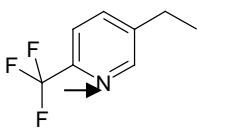
Le métabolisme du sulfoxaflor résulte de l'oxydation du carbone du groupe cyano en X11719474. Il est également possible que le sulfoxaflor ou le X11719474, ou les deux à la fois, puissent être directement métabolisés en X11721061. Selon un postulat, le réarrangement et la perte de l'isocyanate du métabolite X11719474 pourraient donner lieu à la formation du X11579457, qui est oxydé en X1159540 et, finalement, à la formation du X11721061 après perte du groupement sulfone. X11721061 est ensuite conjugué avec du glucose, à son tour susceptible d'être conjugué à un groupement malonyle.

NATURE DES RÉSIDUS CHEZ LA POULE PONDEUSE
N° de l'ARLA : 1941344

Des poules pondeuses ont été nourries à une dose nominale de ¹⁴C-sulfoxaflor de 10 mg/kg nourriture/j pendant 7 j. Les œufs ont été ramassés 2 fois par jour, alors que le foie, les muscles (poitrine et pattes), les graisses et la peau (avec la graisse sous-cutanée) ont été échantillonnés au moment du sacrifice.

Matrice	% de la dose administrée
Excrétats	37,1
Eau de rinçage des cages	5,5
Muscle (poitrine)	0,13
Muscle (patte)	0,14
Graisse	0,011
Peau (avec le gras sous-cutané)	0,047
Foie	0,065
Œufs	0,14

Matrice	Métabolites majeurs (> 10 % RRT)	Métabolites secondaires (< 10 % RRT)
Excrétats	Sulfoxaflore	–
Muscle (poitrine)	Sulfoxaflore	X11519540
Muscle (patte)	Sulfoxaflore	X11519540
Graisse	Sulfoxaflore	X11519540
Peau (avec la graisse sous-cutanée)	Sulfoxaflore	–
Foie	Sulfoxaflore	X11519540, X11596066
Œufs	Sulfoxaflore	X11519540
NATURE DES RÉSIDUS CHEZ LA CHÈVRE EN LACTATION		N° de l'ARLA : 1941346
Une chèvre en lactation a été nourrie à une dose nominale ¹⁴ C-sulfoxaflore de 10 mg/kg nourriture/j pendant 5 j. Le lait a ensuite recueilli 2 fois par jour, alors que les muscles (longe et flanc), le foie, les reins, les graisses (sous-cutanée, épiploïque et rénale) et le contenu du tube digestif ont été échantillonnés au moment du sacrifice.		
Matrice	% de la dose administrée	
Urine	41,00	
Matières fécales	13,28	
Eaux de rinçage de la cage	0,35	
Muscle (longe)	0,24	
Muscle (flanc)	0,11	
Graisse sous-cutanée	0,08	
Graisse épiploïque	0,13	
Graisse rénale	0,14	
Reins (ou rognons)	0,09	
Foie	0,55	
Estomac	0,94	
Contenu du tube digestif	12,16	
Intestin grêle	0,19	
Gros intestin	0,24	
Lait	3,69	
Matrice	Principaux métabolites (> 10 % RRT)	Métabolites secondaires (< 10 % RRT)
Lait	Sulfoxaflore	X11519540
Muscle (longe)	Sulfoxaflore	–
Muscle (flanc)	Sulfoxaflore	–
Foie	Sulfoxaflore, X11596066	X11721061, X11519540
Reins	Sulfoxaflore	X11519540
Graisse sous-cutanée	Sulfoxaflore	X11519540
Graisse épiploïque	Sulfoxaflore	–
Graisse rénale	Sulfoxaflore	X11519540
Urine	Sulfoxaflore	X11721061
Matières fécales	Sulfoxaflore	–
NATURE DES RÉSIDUS CHEZ LA POULE PONDEUSE		N° de l'ARLA : 1941345
Des poules pondeuses ont été nourries à une dose nominale de ¹⁴ C-X11719474 de 10 mg/kg nourriture/j pendant 7 j. Les œufs ont été ramassés 2 fois par jour, alors que le foie, les muscles (poitrine et pattes), la graisse et la peau (avec la graisse sous-cutanée) ont été échantillonnés au moment du sacrifice.		
Matrice	% de la dose administrée	
Excrétats	92	
Muscle (poitrine)	0,565	
Muscle (patte)	0,570	
Graisse	0,016	
Peau (avec la graisse sous-cutanée)	0,129	
Foie	0,116	

Œufs		0,95	
Matrice	Métabolites majeurs (> 10 % RRT)	Métabolites secondaires (< 10 % RRT)	
Muscle (poitrine)e	X11719474	–	
Muscle (patte)	X11719474	–	
Graisses	X11719474	–	
Peau (avec la graisse sous-cutanée)	X11719474	–	
Foie	X11719474	–	
Œufs	X11719474	–	
NATURE DES RÉSIDUS CHEZ LA CHÈVRE EN LACTATION		N° de l'ARLA : 1941347	
Une chèvre en lactation a été nourrie à une dose nominale ¹⁴ C-X11719474 de 10 mg/kg denrée/j pendant 5 j. Le lait a ensuite recueilli 2 fois par jour, alors que les muscles (longe et flanc), le foie, les reins, les graisses (sous-cutanée, épiploïque et rénale) et le contenu du tube digestif ont été échantillonnés au moment du sacrifice.			
Matrice	% de la dose administrée		
Urine	34,76		
Excréments	4,42		
Eaux de rinçage de la cage	2,77		
Muscle (longe)	0,17		
Muscle (flanc)	0,11		
Graisses (sous-cutanées)	0,01		
Gras épiploïque	0,03		
Graisse rénale	0,01		
Reins	0,06		
Foie	0,26		
Tube digestif	1,98		
Contenu gastro-intestinal	12,94		
Lait	1,14		
Matrice	Métabolites majeurs (> 10 % RRT)	Métabolites secondaires (< 10 % RRT)	
Lait	X11719474	–	
Muscle (longe)	X11719474	–	
Muscle (flanc)	X11719474	–	
Foie	X11719474	–	
Reins (ou rognons)	X11719474	–	
Graisse sous-cutanée	X11719474	–	
Graisse épiploïque	X11719474	–	
Graisse rénale	X11719474	–	
Urine	X11719474	–	
Voies métaboliques proposées pour le sulfoxaflore dans le bétail			
			
XDE-208	X11519540	X11721061	X11596066
Le principal métabolite végétal du sulfoxaflore, X11719474, n'est pas métabolisé dans le bétail.			

STABILITÉ À L'ENTREPOSAGE			N^{os} de l'ARLA : 1999149, 1941338, 1941339						
Des échantillons de cultures non traitées (denrées sèches, à teneur élevée en eau et en acide) ont été dopés individuellement à une concentration de 0,10 ppm avec du sulfoxaflore, du X11719474 ou du X11721061, puis entreposés au congélateur à - 20 °C, pendant 680 j. Les échantillons ont été analysés aux intervalles d'entreposage de 0, 30, 60, 182, 288, 375, 548 et 680 j. Les résultats indiquent que le sulfoxaflore, le X11719474 et le X11721061 restent stables à - 20 °C, pendant 680 j dans et sur les oranges et les pêches entières, les grains de blé et les graines de soja.									
Des échantillons témoins de produits de volaille ont été dopés individuellement à une concentration de 0,10 ppm avec du sulfoxaflore, du X11719474 ou du X11721061, puis entreposés au congélateur à - 18 °C pendant 64 j. Les échantillons ont été analysés aux intervalles d'entreposage de 0, 21, 44 et 64 j. Les résultats montrent que le sulfoxaflore, le X11719474 et le X11721061 restent stables à - 18 °C pendant 64 j dans et sur le muscle, le foie, la graisse et les œufs de volaille.									
Des échantillons témoins de produits de ruminants ont été dopés individuellement à une concentration de 0,10 ppm avec du sulfoxaflore, du X11719474 ou du X11721061, puis entreposés au congélateur à - 18 °C pendant 56 j. Les échantillons ont été analysés aux intervalles d'entreposage de 0, 21, 44 et 56 j. Les résultats montrent que le sulfoxaflore, le X11719474 et le X11721061 restent stables à - 18 °C pendant 56 j dans et sur le lait, le lait écrémé, la crème, le muscle, le foie, les rognons et la graisse.									
Les résultats exposés en détail ci-dessus appuient entièrement les essais au champ sur des cultures et les études sur l'alimentation du bétail réalisées pour le sulfoxaflore.									
ÉTUDES SUR LES RÉSIDUS									
Dans le cadre de cet examen conjoint international, des essais ont été soumis sur une diversité de fruits, légumes, oléagineux, céréales, noix et légumineuses cultivés aux États-Unis (É-U.), dans des zones agricoles du nord (ZN) et du sud (ZS) de l'Union européenne (UE), en Australie (AU), en Nouvelle-Zélande (NZ), au Brésil (BR) et au Canada.									
Lorsque les essais de l'ALENA ont été présentés, l'emplacement de ces essais ne satisfaisait pas aux exigences des lignes directrices, mais d'autres essais dans des régions internationales ont depuis été soumis, et leur nombre est à présent plus que suffisant.									
Les essais sur la dissipation des résidus indiquent que la dégradation des résidus augmente avec le DAAR.									
LÉGUMES-RACINES ET LÉGUMES-TUBERCULES, GROUPE DE CULTURES 1 (BPA du Canada : 72 g m.a./ha, DAAR de 7 j)							N^{os} de l'ARLA : 1941424, 1941423, 1999130, 1999131, 1941371, 1941372, 1941434, 1941433		
Essais sur des pommes de terre		6 de l'ALENA (régions 1, 2, 5, 9, 10 et 11), 8 en UE (4 ZN; 4 ZS) et 3 essais sur la dissipation des résidus							
Essais sur des radis		6 de l'ALENA (régions 1, 3, 5 et 10) et 1 essai sur la dissipation des résidus							
Essais sur des carottes		4 de l'ALENA (régions 3, 5, 6 et 10), 8 en UE (4 en ZN; 4 en ZS) et 3 essais sur la dissipation des résidus							
Essais sur des betteraves sucrières		5 de l'ALENA (régions 5, 7, 9, 10 et 11), 8 en UE (4 en ZN; 4 en ZS) et 3 essais sur la dissipation des résidus							
Produit	DA totale (g m.a./ha)	DAAR (j)	Résidus (ppm)						
			N ^{bre}	Min.	Max.	MPEET	Médiane (MdREC)	Moyenne (MoREC)	É.-T.
Pommes de terre	399 à 420	6 à 8	36	< 0,010	< 0,010	< 0,010	< 0,010	< 0,010	-
Radis	404 à 407	7	18	< 0,010	0,016	0,012	0,010	0,011	0,002
Carottes	401 à 423	7	24	< 0,010	0,032	0,031	0,010	0,015	0,008
Betteraves à sucre	394 à 420	7	26	< 0,010	0,025	0,023	0,010	0,011	0,004

FEUILLES DE LÉGUMES-RACINES ET DE LÉGUMES-TUBERCULES, GROUPE DE CULTURES 2 (BPA du Canada : 72 g m.a./ha, DAAR de 7 j)								N ^{os} de l'ARLA : 1999131, 1941371, 1941434, 1941433	
Essais sur des fanes de carottes	4 de l'ALENA (régions 3, 5, 6 et 10), 8 en UE (4 en ZN; 4 en ZS) et 3 essais sur la dissipation des résidus								
Essais sur des fanes de radis	6 de l'ALENA (régions 1, 3, 5 et 10) et 1 essai sur la dissipation des résidus								
Essais sur des fanes de betteraves à sucre	5 de l'ALENA (régions 5, 7, 9, 10 et 11), 8 en UE (4 en ZN; 4 en ZS) et 3 essais sur la dissipation des résidus								
Produit	DA totale. (g m.a./ha)	DAAR (j)	Résidus (ppm)						
			N ^{bre}	Min.	Max.	MPEET	Médiane (MdREC)	Moyenne (MoREC)	É.-T.
Fanes de carottes	401 à 423	7	8	0,311	2,228	2,041	0,515	0,850	0,750
Fanes de radis	404 à 407	7	18	0,183	0,506	0,478	0,266	0,321	0,108
Fanes de betteraves à sucre	394 à 420	7	25	0,141	1,685	1,615	0,716	0,744	0,452
LÉGUMES-BULBES, GROUPE DE CULTURES 3 (BPA des É.-U. : 298 g m.a./ha, DAAR de 7 j)								N ^{os} de l'ARLA : 1941405 et 1941406	
Essais sur des oignons verts	6 de l'ALENA (régions 1, 2, 5, 6, 10 et 12) et 1 essai sur la dissipation des résidus								
Essais sur des oignons secs	6 de l'ALENA (régions 1, 6, 8, 10, 11) et 1 essai sur la dissipation des résidus								
Produit	DA totale (g m.a./ha)	DAAR (j)	Résidus (ppm)						
			N ^{bre}	Min.	Max.	MPEET	Médiane (MdREC)	Moyenne (MoREC)	É.-T.
Oignons verts	404 à 410	7 à 8	12	< 0,010	0,440	0,387	0,105	0,132	0,130
Oignons secs	400 à 409	7	12	< 0,010	< 0,010	< 0,010	< 0,010	< 0,010	-
LÉGUMES-FEUILLES, SAUF CEUX DU GENRE <i>BRASSICA</i> , GROUPE DE CULTURES 4 (BPA du Canada : 72 g m.a./ha, DAAR de 3 j)								N ^{os} de l'ARLA : 1941375, 1941392, 1941394, 1999120, 1941393, 1941396, 1941398, 1999121, 1941397, 1941429, 141428	
Essais sur du céleri	6 de l'ALENA (régions 3, 5 et 10) et 1 essai sur la dissipation des résidus								
Essais sur de la laitue pommée	4 de l'ALENA (régions 2 et 10), 4 en AU, 6 en UE (3 en ZN; 3 en ZS) et 5 essais sur la dissipation des résidus								
Essais sur des feuilles de laitue	8 de l'ALENA (régions 1, 2, 3 et 10), 4 en AU, 6 en UE (3 en ZN; 3 en ZS) et 5 essais sur la dissipation des résidus								
Essais sur des épinards	6 de l'ALENA (régions 1, 2, 6, 9 et 10), 1 en Australie et 2 essais sur la dissipation des résidus								
Essais sur des bettes à cardes	Un en AU et aucun essai sur la dissipation des résidus								
Produit	DA totale. (g m.a./ha)	DAAR (j)	Résidus (ppm)						
			N ^{bre}	Min.	Max.	MPEET	Médiane (MdREC)	Moyenne (MoREC)	É.-T.
Céleri	404 à 405	2 à 3	24	0,058	0,804	0,771	0,143	0,229	0,235
Laitue pommée	369 à 436	2 à 3	27	< 0,010	0,528	0,494	0,040	0,148	0,177
Laitue frisée	384 à 424	2 à 3	42	0,050	3,068	2,744	0,546	0,722	0,615
Épinards	404 à 418	3	14	0,039	3,256	2,863	1,038	1,145	0,975
Bette à carde	385	3	2	0,53	0,66	-	-	0,60	-

LÉGUMES-FEUILLES DU GENRE <i>BRASSICA</i> (CHOU), GROUPE DE CULTURES 5 (BPA du Canada : 72 g m.a./ha, DAAR de 3 j)								N ^{os} de l'ARLA : 1941361, 1941364, 1941360, 1999111, 1941362, 1941363, 1941364, 1999124, 1999113, 1941373, 1941374	
Essais sur du brocoli	6 de l'ALENA (régions 6, 10 et 12), 2 en AU, 7 en UE (3 en ZN; 4 en ZS) et 6 essais sur la dissipation des résidus								
Essais sur du chou	6 de l'ALENA (régions 6, 10 et 12), 2 en AU, 6 en UE (4 en ZN; 2 en ZS) et 4 essais sur la dissipation des résidus								
Essais sur de la moutarde verte	8 de l'ALENA (régions 2, 3, 4, 5, 6 et 10) et 1 essai sur la dissipation des résidus								
Essais sur du chou-fleur	2 en AU, 8 en UE (3 en ZN; 5 en ZS) et 5 essais sur la dissipation des résidus								
Produit	DA totale. (g m.a./ha)	DAAR (j)	Résidus (ppm)						
			N ^{bre}	Min.	Max.	MPEET	Médiane (MdREC)	Moyenne (MoREC)	É.-T.
Brocoli	390 à 426	3	29	< 0,010	1,600	1,584	0,070	0,201	0,395
Chou pommé	383 à 430	3	28	< 0,010	0,400	0,377	0,058	0,092	0,103
Feuilles de moutarde	404	2 à 4	16	0,278	1,167	0,899	0,667	0,680	0,234
Chou-fleur	360 à 419	3 à 4	20	< 0,010	0,070	0,055	0,014	0,020	0,015
LÉGUMES-FRUITES, SOUS-GROUPE DE CULTURES 8-09 (BPA des États-Unis : 298 g m.a./ha, DAAR de 1 j)								N ^{os} de l'ARLA : 1941439, 1941436, 1941438, 1941435, 1999132, 1999133, 1999134, 1941437, 1999135, 1941421, 1999129, 1941420, 1999128, 1999127	
Essais sur des tomates	7 de l'ALENA (régions 1, 2, 3, 5 et 10); 6 en AU, 22 en UE (10 en ZN; 12 en ZS) et 18 essais sur la dissipation des résidus								
Essais sur des piments	8 de l'ALENA (régions 2, 3, 5, 8 et 10), 6 en AU, 6 en l'UE (tous en ZS) et 9 essais sur la dissipation des résidus								
Produit	DA totale (g m.a./ha)	DAAR (j)	Résidus (ppm)						
			N ^{bre}	Min.	Max.	MPEET	Médiane (MdREC)	Moyenne (MoREC)	É.-T.
Tomate	356 à 430	1	88	< 0,010	0,762	0,602	0,051	0,091	0,123
Poivron	361 à 412	1	24	< 0,010	0,284	0,256	0,092	0,106	0,095
Piment	385 à 481	1	15	0,017	0,46	0,44	0,090	0,156	0,145
Poivrons et piments	361 à 481	1	39	< 0,010	0,460	0,440	0,090	0,125	0,118
CUCURBITACÉES, GROUPE DE CULTURES 9 (BPA des États-Unis : 298 g m.a./ha, DAAR de 1 j)								N ^{os} de l'ARLA : 1941430, 1941387, 1941386, 1999116, 1941385, 1941399, 1941401, 1999123, 1941400	
Essais sur des courges	6 de l'ALENA (régions 1, 2, 3, 5 et 10) et 1 essai sur la dissipation des résidus								
Essais sur des concombres	6 de l'ALENA (régions 2, 3, 5 et 6) et 6 essais sur la dissipation des résidus								
Essais sur des melons	6 de l'ALENA (régions 2, 5, 6 et 10), 4 au BR, 6 en UE (tous en ZS) et 6 essais sur la dissipation des résidus								
Produit	DA totale (g m.a./ha)	DAAR (j)	Résidus (ppm)						
			N ^{bre}	Min.	Max.	MPEET	Médiane (MdREC)	Moyenne (MoREC)	É.-T.
Courge d'été (y compris la courgette)	381 à 412	1	10	< 0,010	0,11	0,10	0,01	0,03	0,04
Courge d'hiver	404 à 407	1	6	< 0,010	0,10	0,018	0,011	0,013	0,004
Courge (toutes)	381 à 412	1	16	< 0,010	0,11	0,10	0,01	0,024	0,03
Concombre	399 à 420	1	32	< 0,010	0,172	0,152	0,042	0,056	0,040
Melon	400 à 421	1	27	< 0,010	0,304	0,266	0,028	0,050	0,068

AGRUMES, GROUPE DE CULTURES 10 (BPA des É.-U. : 298 g m.a./ha, DAAR de 1 j; BPA de l'Australie : 200 g m.a./ha, DAAR de 1 j)								N^{os} de l'ARLA : 1941408, 1941409, 1941407, 1941410, 1999125, 1999118	
Essais sur des oranges		12 de l'ALENA (régions 3, 6 et 10), 10 en AU, 4 au BR et 4 essais sur la dissipation des résidus							
Essais sur des pamplemousses		8 de l'ALENA (régions 3, 6 et 10) et 3 essais sur la dissipation des résidus							
Essais sur des citrons		6 de l'ALENA (régions 3 et 10) et 3 essais sur la dissipation des résidus							
Produit	DA totale (g m.a./ha)	DAAR (j)	Résidus (ppm)						
			N ^{bre}	Min.	Max.	MPEET	Médiane (MdREC)	Moyenne (MoREC)	É.-T.
Orange	296 à 413	1	61	0,037	0,460	0,435	0,114	0,168	0,120
Pamplemousse	404	1	16	< 0,010	0,186	0,112	0,014	0,041	0,056
Citron	404	1	12	0,025	0,317	0,293	0,050	0,098	0,100
FRUITS À PÉPINS, GROUPE DE CULTURES 11 (BPA du Canada : 192 g m.a./ha, DAAR de 7 j)								N^{os} de l'ARLA : 1941349, 1941351, 1941350, 1999105, 1941418, 1941417, 1999126, 1941416	
Essais sur des pommes		12 de l'ALENA (régions 1, 2, 5, 9, 10 et 11), 2 en Australie, 4 en NZ, 4 en UE (2 en ZN; 2 en ZS) et 5 essais sur la dissipation des résidus							
Essais sur des poires		8 de l'ALENA (régions 1, 10 et 11), 2 en AU, 6 en UE (3 en ZN; 3 en ZS) et 5 essais sur la dissipation des résidus							
Produit	DA totale (g m.a./ha)	DAAR (j)	Résidus (ppm)						
			N ^{bre}	Min.	Max.	MPEET	Médiane (MdREC)	Moyenne (MoREC)	É.-T.
Pomme	325 à 420	6 à 8	56	< 0,010	0,297	0,266	0,070	0,086	0,057
Poire	314 à 426	7 à 8	32	0,044	0,267	0,261	0,142	0,146	0,063
FRUITS À NOYAU, GROUPE DE CULTURES 12 (BPA du Canada : 192 g m.a./ha, DAAR de 7 j)								N^{os} de l'ARLA : 1941412, 1941413, 1941411, 1941414, 1941422, 1941403, 1941376, 1941378, 1999114	
Essais sur des pêches		6 de l'ALENA (régions 1, 2, 5, 6 et 10), 7 en AU, 1 en Australie, 1 en NZ, 6 en UE (2 en ZN; 4 en ZS) et 5 essais sur la dissipation des résidus							
Essais sur des prunes		6 de l'ALENA (régions 5, 10 et 12), 1 en AU et 1 essai sur la dissipation des résidus							
Essais sur des cerises		6 de l'ALENA (régions 1, 5 et 10), 1 en AU, 2 en NZ, 6 en UE (3 en ZN; 3 en ZS) et 4 essais sur la dissipation des résidus							
Essais sur des abricots		1 en AU, 1 en NZ et 1 essai sur la dissipation des résidus							
Essais sur des nectarines		4 en AU, 1 en NZ et 1 essai sur la dissipation des résidus							
Produit	DA totale (g m.a./ha)	DAAR (j)	Résidus (ppm)						
			N ^{bre}	Min.	Max.	MPEET	Médiane (MdREC)	Moyenne (MoREC)	É.-T.
Pêche	380 à 419	6 à 8	48	< 0,01	0,636	0,541	0,121	0,164	0,118
Prune	385 à 415	7	26	0,014	0,362	0,285	0,060	0,093	0,093
Cerise	379 à 410	7	32	0,26	1,6	1,49	0,820	0,824	0,379
Abricot	379 à 388	7	8	0,13	0,45	0,39	0,16	0,21	0,12
Nectarine	388 à 394	7	18	0,074	0,247	0,232	0,150	0,154	0,045

NOIX, GROUPE DE CULTURES 14 (BPA du Canada : 192 g m.a./ha, DAAR de 7 j)								N^{os} de l'ARLA : 1941348, 1941419	
Essais sur des amandes		6 de l'ALENA (région 10) et 1 essai sur la dissipation des résidus							
Essais sur des pacanes		6 de l'ALENA (régions 2, 4, 6 et 8) et 1 essai sur la dissipation des résidus							
Produit	DA totale (g m.a./ha)	DAAR (j)	Résidus (ppm)						
			N ^{bre}	Min.	Max.	MPEET	Médiane (MdREC)	Moyenne (MoREC)	É.-T.
Amande	398 à 411	7	12	< 0,010	0,013	0,013	0,010	0,010	0,001
Pacane	404 à 407	7	12	< 0,010	< 0,010	< 0,010	< 0,010	< 0,010	-
PETITS FRUITS DE PLANTES GRIMPANTES, SAUF LE KIWI, SOUS-GROUPE DE CULTURES 13-07F (BPA du Canada : 192 g m.a./ha, DAAR de 7 j)								N^{os} de l'ARLA : 1941390, 1941391, 1941389, 1999117, 1941388	
Essais sur des raisins		9 de l'ALENA (régions 1, 10, 11 et 12), 9 en AU, 12 en UE (6 en ZN; 6 en ZS) et 7 essais sur la dissipation des résidus							
Produit	DA totale (g m.a./ha)	DAAR (j)	Résidus (ppm)						
			N ^{bre}	Min.	Max.	MPEET	Médiane (MdREC)	Moyenne (MoREC)	É.-T.
Raisins	310 à 438	7 à 8	64	< 0,010	1,900	1,019	0,126	0,262	0,340
PETITS FRUITS DE PLANTES NAINES, SOUS-GROUPE DE CULTURES 13-07G (BPA des États-Unis : 298 g m.a./ha, DAAR de 1 j)								N^{os} de l'ARLA : 1941432, 1941431	
Essais sur des fraises		9 de l'ALENA (régions 1, 2, 3, 5, 10 et 12), 4 en Australie et 3 essais sur la dissipation des résidus							
Produit	DA totale (g m.a./ha)	DAAR (j)	Résidus (ppm)						
			N ^{bre}	Min.	Max.	MPEET	Médiane (MdREC)	Moyenne (MoREC)	É.-T.
Sulfoxaflore									
Fraises	381 à 414	1	26	0,020	0,500	0,490	0,184	0,182	0,109
COLZA, SOUS-GROUPE DE CULTURES 20A (BPA du Canada : 100 g m.a./ha, DAAR de 14 j)								N^{os} de l'ARLA : 1941370, 1941365, 1941368, 1999112, 1941367	
Essais sur des graines de canola		9 de l'ALENA (régions 2, 5, 11 et 14), 4 en AU, 8 en UE (5 en ZN; 3 en ZS) et 6 essais sur la dissipation des résidus							
Produit	DA totale (g m.a./ha)	DAAR (j)	Résidus (ppm)						
			N ^{bre}	Min.	Max.	MPEET	Médiane (MdREC)	Moyenne (MoREC)	É.-T.
Canola	88 à 111	13 à 15	36	< 0,010	0,224	0,215	0,042	0,054	0,050
GRAINES DE COTON, SOUS-GROUPE DE CULTURES 20C (BPA des É.-U. : 298 g m.a./ha, DAAR de 14 j)								N^{os} de l'ARLA : 1941384, 1941379, 1941381, 1941383, 1999115, 1941380	
Essais sur des graines de coton		6 de l'ALENA (régions 2, 4, 6, 8 et 10), 4 en AU, 6 au BR, 8 en UE (tous en ZS) et 7 essais sur la dissipation des résidus							
Produit	DA totale (g m.a./ha)	DAAR (j)	Résidus (ppm)						
			N ^{bre}	Min.	Max.	MPEET	Médiane (MdREC)	Moyenne (MoREC)	É.-T.
Graines de coton	389 à 422	14 à 15	51	< 0,010	0,182	0,176	0,017	0,034	0,037

ORGE (BPA du Canada : 100 g m.a./ha, DAAR de 14 j)								N^{os} de l'ARLA : 1941355, 1941354, 1941353, 1941357, 1941356, 1999107, 1999108	
Essais sur de l'orge		6 de l'ALENA (régions 2, 5, 7 et 11), 4 en AU, 2 en NZ, 15 en UE (7 en ZN; 8 en ZS) et 12 essais sur la dissipation des résidus							
Produit	DA totale (g m.a./ha)	DAAR (j)	Résidus (ppm)						
			N ^{bre}	Min.	Max.	MPEET	Médiane (MdREC)	Moyenne (MoREC)	É.-T.
Orge	94 à 108	12 à 17	50	< 0,010	0,370	0,320	0,048	0,060	0,060
HARICOTS (BPA des É.-U. : 298 g m.a./ha, DAAR de 7 j)								N^{os} de l'ARLA : 1941358, 1941359, 1999109	
Essais sur des haricots secs		4 au BR, 2 en UE (1 en ZN; 1 en ZS) et 2 essais sur la dissipation des résidus							
Essais sur des haricots à gousse comestible		6 en UE (3 en ZN; 3 en ZS) et 4 essais sur la dissipation des résidus							
Produit	DA totale (g m.a./ha)	DAAR (j)	Résidus (ppm)						
			N ^{bre}	Min.	Max.	MPEET	Médiane (MdREC)	Moyenne (MoREC)	É.-T.
Haricot sec	393 à 411	7	12	0,020	0,112	0,104	0,078	0,068	0,029
Haricot à gousse comestible	395 à 419	7	12	0,024	2,019	1,938	0,104	0,422	0,716
SOJA (BPA des États-Unis : 298 g m.a./ha, DAAR de 7 j)								N^{os} de l'ARLA : 1941425, 1941426, 1941427	
Essais sur du soja		15 de l'ALENA (régions 2, 4 et 5), 4 au BR et 4 essais sur la dissipation des résidus							
Produit	DA totale (g m.a./ha)	DAAR (j)	Résidus (ppm)						
			N ^{bre}	Min.	Max.	MPEET	Médiane (MdREC)	Moyenne (MoREC)	É.-T.
Graine de soja	400 à 416	6 à 8	44	< 0,010	0,214	0,199	0,011	0,031	0,043
BLÉ (BPA du Canada : 100 g m.a./ha, DAAR de 14 j)								N^{os} de l'ARLA : 1941355, 1941354, 1941353, 1941440, 1941443, 1941444, 1941441, 1941442	
Essais sur du blé		10 de l'ALENA (régions 2, 4, 5, 6, 7, 8 et 14), 5 en AU, 2 en NZ, 4 au BR, 16 en UE (7 en ZN; 9 en ZS) et 16 essais sur la dissipation des résidus							
Produit	DA totale (g m.a./ha)	DAAR (j)	Résidus (ppm)						
			N ^{bre}	Min.	Max.	MPEET	Médiane (MdREC)	Moyenne (MoREC)	É.-T.
Blé	94 à 109	12 à 17	65	< 0,010	0,067	0,056	0,012	0,018	0,012

ACCUMULATION DANS LES CULTURES DE ROTATION AU CHAMP		N^{os} de l'ARLA : 1999104
<p>Un nombre limité de données pour le sulfoxaflore sur des cultures de rotation au champ, dans et sur des légumes-racines (racines et fanes de radis), des légumes-feuilles (feuilles de moutarde verte), des céréales (fourrage vert, fourrage sec et grains de sorgho) et des graminées (fourrage vert et foin), ont été générées à partir de 2 essais au champ. Des cultures ensemencées en rotation avec des cultures principales d'épinards, de carottes ou de laitue frisée traitées à raison de 400 g m.a./ha ont été récoltées au DAAR de 3 j. Les cultures de rotation ont été ensemencées aux DAP cibles de \approx 30, 90, 180 et 270 à 365 j.</p> <p>Dans les denrées issues de ces cultures de rotation, la concentration des résidus de sulfoxaflore était généralement $< 0,01$ ppm, à tous les DAP. Il a été établi que le métabolite X11719474 prédominait dans la plupart des denrées agricoles des cultures de rotation. La dissipation des résidus augmentait généralement avec le DAP, à l'exception des résidus dans le foin de graminées, qui affichaient une légère augmentation. Le métabolite X11719474 est le seul à avoir été détecté dans les racines de radis, où la concentration maximale de résidus se situait entre 0,031 et 0,011 ppm aux DAP de 30, 90 et 180 j, tandis qu'elle atteignait $< 0,01$ à 0,031 ppm au DAP de 295 à 361 j.</p> <p>Un DAP d'un an est par conséquent requis pour les utilisations canadiennes du sulfoxaflore sur des cultures non mentionnées sur l'étiquette.</p>		
ALIMENTS TRANSFORMÉS DESTINÉS À LA CONSOMMATION HUMAINE OU ANIMALE		N^{os} de l'ARLA : 1941407, 1941459, 1941446, 1941447, 1941448, 1941449, 1941450, 1941452, 1941453, 1941454, 1941455, 1941456, 1941457, 1941462, 1941463, 1941464, 1941465, 1941460, 1999137
Produit transformé	Facteur de transformation — Sulfoxaflore	
Pomme	–	
Pommes lavées	0,7 ×	
Purée de pommes	0,6 ×	
Jus	0,4 ×	
Marc humide	1,1 ×	
Marc séché	4,2 ×	
Pommes en conserve	$< 0,03$ ×	
Pommes séchées	0,3 ×	
Grain d'orge	–	
Orge perlé	0,7 ×	
Orge mondée	0,9 ×	
Son	1,0 ×	
Farine	0,8 ×	
Orge nettoyé	0,9 ×	
Malt brassé	0,9 ×	
Germes de malt	1,3 ×	
Bière	0,2 ×	
Drêche de brasserie	0,2 ×	
Levure de bière	0,1 ×	
Chou pommé	–	
Feuilles intérieures	0,1 ×	
Feuilles extérieures	1,8 ×	
Chou cuit	$< 0,1$ ×	
Liquide de cuisson	$< 0,1$ ×	
Choucroute	0,1 ×	
Jus de choucroute	0,1 ×	

Graine de canola	–
Graines nettoyées	1,1 ×
Farine grossière	1,9 ×
Huile brute	< 0,3 ×
Huile raffinée	< 0,3 ×
Tourteau extrait par solvant	2,2 ×
Carotte	–
Racines pelées et lavées	< 1,0 ×
Carottes cuites	< 1,0 ×
Liquide de cuisson	1,1 ×
Jus de carotte	2,4 ×
Carottes en conserve	< 1,0 ×
Cerise	–
Cerises lavées	0,8 ×
Cerises en conserve	1,0 ×
Jus	0,9 ×
Gelée	1,1 ×
Cerises séchées	5,2 ×
Graine de coton	–
Fractions de grains aspirées	23 ×
Graines délintées	1,0 ×
Balles	1,8 ×
Farine grossière	0,8 ×
Pâte de graines de coton	0,8 ×
Huile brute	< 0,1 ×
Huile raffinée	< 0,1 ×
Raisin	–
Raisins secs	3,5 ×
Jus	0,7 ×
Vin (en bouteille)	0,7 ×
Marc de raisin	1,0 ×
Laitue pommée	–
Feuilles extérieures	1,0 ×
Pommes de laitue non lavées, avec ou sans les feuilles extérieures	0,6 ×
Pommes de laitue lavées	0,2 ×
Liquides de lavage	0,1 ×
Laitue frisée	–
Laitue lavée	0,7 ×
Liquides de lavage	0,2 ×
Bulbe d'oignon	–
Oignon épluché	– (concentrations de résidus < LQ)
Oignon sec	– (concentrations de résidus < LQ)
Orange	–
Jus	< 0,2 ×
Pulpe humide	2,5 ×
Pulpe sèche	8,3 ×
Pelure	9,1 ×
Huile	< 0,2 ×
Marmelade	< 0,2 ×
Quartiers en conserve	< 0,2 ×

Pomme de terre	–
Pommes de terre lavées	1,2 ×
Pommes de terre pelées	1,6 ×
Pelure	1,8 ×
Flocons	2,5 ×
Pommes de terre au four à micro-ondes	1,1 ×
Pommes de terre bouillies	1,0 ×
Eau de cuisson	< 0,8 ×
Croustilles	2,1 ×
Pommes de terre séchées	3,6 ×
Frites	1,6 ×
Soja	–
Fractions de grains aspirées	95 ×
Farine grossière	1,3 ×
Balles	1,5 ×
Pâte de soja	1,1 ×
Huile brute de pression	0,3 ×
Huile brute extraite par solvant	0,3 ×
Huile raffinée	< 0,1 ×
Fraise	–
Fraises lavées	0,9 ×
Jus	0,3 ×
Fraises en conserve	0,6 ×
Gelée	0,4 ×
Betterave à sucre	–
Pulpe	< 0,8 ×
Eau de presses	< 0,8 ×
Jus brut	1,4 ×
Jus clair	1,1 ×
Sirop vierge	< 0,8 ×
Jus épais	4,7 ×
Sucre brut	1,8 ×
Sucre blanc	< 0,8 ×
Mélasses	10 ×
Pulpe sèche	3,0 ×
Tomate	–
Tomates lavées et pelées	1,2 ×
Jus	1,0 ×
Tomates en conserve	0,8 ×
Ketchup	2,1 ×
Purée	2,0 ×
Pâte	4,4 ×
Grain de blé	–
Fractions de grains aspirés	21 ×
Grain complet	0,4 ×
Germe	0,5 ×
Son	0,4 ×
Finots	0,2 ×
Remoulages bis	0,2 ×
Farine de blé entier	0,2 ×
Farine blanche	< 0,2 ×
Pain de blé entier	< 0,2 ×
Pain blanc	< 0,2 ×
Tourteau de son, protéines solubles et amidon (<i>wheat gluten feed</i>)	< 0,2 ×
Amidon	< 0,2 ×

ALIMENTATION DU BÉTAIL : Bovins laitiers					N° de l'ARLA : 1941339		
Des vaches en lactation ont reçu une ration alimentaire quotidienne d'un mélange à base de sulfoxaflore, de X11719474 et de X11721061, selon un rapport (poids:poids:poids) de 1,0:0,1:0,4, à raison de 0,45, 2,37, 6,75 et 35,19 ppm de sulfoxaflore, pendant environ 30 j. Le lait a été recueilli 2 fois par jour tout au long de l'étude, et les vaches ont été sacrifiées 1 à 7 h après l'administration de la dernière dose. La dépuración dans quelques autres vaches en lactation traitées à la dose maximale a fait l'objet d'analyses. Après le sacrifice, des échantillons de muscle, de foie, de rein et de graisse ont été prélevés et analysés. Les résidus des métabolites X11719474 et X11721061 étaient ≤ LQ (0,01 ppm) dans tous les produits du bétail traité aux 2 plus faibles doses (0,45 et 2,37 ppm). Les charges alimentaires (0,36 ppm pour les bovins à viande et 0,73 ppm pour les bovins laitiers) étant inférieures ou très près des doses minimales incorporées dans la ration alimentaire, il est peu probable qu'il y ait transfert des résidus des métabolites X11719474 et X11721061 dans des produits de ruminants.							
			Sulfoxaflore (ppm)				
Matrice	Dose dans la ration alimentaire (ppm)	N ^{bre}	Min.	Max.	Médiane	Moyenne	Écart-type
Lait*	0,45	28	0,013	0,038	0,024	0,024	0,006
	2,37	25	0,056	0,123	0,090	0,088	0,017
	6,75	28	0,181	0,288	0,243	0,242	0,026
	35,19	64	0,895	1,679	1,253	1,274	0,210
Graisses	0,45	4	< 0,010	0,014	0,013	0,012	0,002
	2,37	3	0,032	0,057	0,039	0,043	0,013
	6,75	4	0,091	0,139	0,099	0,107	0,022
	35,19	4	0,449	0,915	0,592	0,637	0,212
Reins	0,45	4	0,026	0,040	0,034	0,034	0,006
	2,37	3	0,140	0,210	0,184	0,178	0,035
	6,75	4	0,433	0,566	0,461	0,480	0,059
	35,19	4	1,931	2,442	2,282	2,234	0,218
Foie	0,45	4	0,043	0,061	0,057	0,054	0,009
	2,37	3	0,238	0,375	0,283	0,299	0,070
	6,75	4	0,604	0,758	0,744	0,713	0,073
	35,19	4	3,196	4,030	3,766	3,689	0,364
Muscles	0,45	4	0,017	0,026	0,020	0,021	0,004
	2,37	3	0,086	0,155	0,105	0,115	0,036
	6,75	4	0,242	0,311	0,271	0,274	0,035
	35,19	4	1,262	1,691	1,453	1,465	0,221
*Pour les jours 8 à 28, au moment où les concentrations de résidus avaient atteint un plateau.							
Produit	Dose dans la ration alimentaire (ppm)	Teneur maximale en résidus (ppm)	CMARE ^a (ppm)		Résidus anticipés (ppm)		
			Bovins ou vaches laitières	Porcs	Bovins ou vaches laitières	Porcs	
Lait	0,45	0,038	0,73 (produits laitiers)	-	0,062	-	
	2,37	0,123					
	6,75	0,288					
	35,19	1,679					
Graisses	0,45	0,014	0,36 (bœuf)	0,05 (porc)	0,011	0,002	
	2,37	0,057					
	6,75	0,139					
	35,19	0,915					

Reins	0,45 2,37 6,75 35,19	0,040 0,210 0,566 2,2442	0,36 (bœuf)	0,05 (porc)	0,032	0,004
Foie	0,45 2,37 6,75 35,19	0,061 0,375 0,758 4,030	0,36 (bœuf)	0,05 (porc)	0,049	0,007
Muscles	0,45 2,37 6,75 35,19	0,026 0,155 0,311 1,691	0,36 (bœuf)	0,05 (porc)	0,021	0,003

ALIMENTATION DU BÉTAIL : Poules pondeuses**N° de l'ARLA : 1941338**

Des poules pondeuses ont reçu une ration alimentaire quotidienne d'un mélange à base de sulfoxaflore, de X11719474 et de X11721061, selon un rapport (poids:poids:poids) de 1,0:0,06:0,13, à raison de 0,145, 0,757, 2,096 et 10,70 ppm de sulfoxaflore, pendant environ 30 j. Les œufs ont été recueillis quotidiennement tout au long de l'étude, et les poules ont été sacrifiées 1 à 6 h après l'administration de la dernière dose. La dépuración dans quelques poules additionnelles a fait l'objet d'analyses. Après le sacrifice, des échantillons de muscle, de foie et de graisse ont été prélevés et analysés. Les concentrations de résidus des métabolites X11719474 et X11721061 étaient \leq LQ (0,01 ppm) dans tous les produits des poules traitées aux 2 plus faibles doses (0,145 et 0,757 ppm). La charge alimentaire (0,1 ppm) étant inférieure à la dose minimale incorporée à la ration alimentaire, il est peu probable qu'il y ait transfert de résidus des métabolites X11719474 et X11721061 dans des produits de volaille.

Matrice	Dose dans la ration alimentaire	Sulfoxaflore (ppm)					
		N ^{bre}	Min.	Max.	Médiane	Moyenne	Écart-type
Muscles	0,145	3	< 0,010	< 0,010	< 0,010	< 0,010	–
	0,757	3	0,025	0,042	0,035	0,034	0,009
	2,096	3	0,073	0,109	0,086	0,089	0,018
	10,7	3	0,442	0,659	0,448	0,516	0,124
Graisses	0,145	3	< 0,010	< 0,010	< 0,010	< 0,010	–
	0,757	3	0,011	0,013	0,012	0,012	0,001
	2,096	3	0,028	0,048	0,033	0,036	0,010
	10,7	3	0,153	0,184	0,164	0,167	0,016
Foie	0,145	3	0,012	0,028	0,015	0,018	0,009
	0,757	3	0,052	0,150	0,110	0,104	0,049
	2,096	3	0,153	0,232	0,171	0,185	0,041
	10,7	3	1,111	1,193	1,118	1,141	0,045
Œufs*	0,145	24	< 0,010	< 0,010	< 0,010	< 0,010	–
	0,757	24	0,020	0,059	0,031	0,031	0,007
	2,096	24	0,055	0,099	0,081	0,080	0,011
	10,7	48	0,220	0,594	0,423	0,424	0,075

*Œufs échantillonnés entre les jours 10 à 27, ou au jour 28, au moment où les concentrations de résidus avaient atteint un plateau.

Produit	Teneur dans la nourriture (ppm)	Teneur maximale en résidus (ppm)	CMARE ^a (ppm)	Résidus attendus dans la volaille (ppm)
Muscles	0,145	< 0,010	0,10 (volaille)	0,007
	0,757	0,042		
	2,096	0,109		
	10,7	0,659		
Graisses	0,145	< 0,010	0,10 (volaille)	0,007
	0,757	0,013		
	2,096	0,048		
	10,7	0,184		

Foie	0,145 0,757 2,096 10,7	0,028 0,150 0,232 1,193	0,10 (volaille)	0,019
Œufs	0,145 0,757 2,096 10,7	< 0,010 0,059 0,099 0,594	0,10 (volaille)	0,007

^aCharge maximale découlant d'une alimentation relativement équilibrée.

Tableau 13 Aperçu des caractéristiques chimiques des résidus déterminées dans les études sur le métabolisme et l'évaluation des risques

ÉTUDES SUR LES VÉGÉTAUX			
DÉFINITION DU RÉSIDU EN VUE DE L'APPLICATION DE LA LOI Cultures principales Cultures de rotation		Sulfoxaflore Sulfoxaflore	
DÉFINITION DU RÉSIDU POUR L'ÉVALUATION DES RISQUES Cultures principales Cultures de rotation		Sulfoxaflore Sulfoxaflore	
PROFIL MÉTABOLIQUE DANS DIVERSES CULTURES		Métabolisme bien compris dans quatre cultures différentes	
ÉTUDES SUR LES ANIMAUX			
ANIMAUX		Ruminants	
DÉFINITION DU RÉSIDU EN VUE DE L'APPLICATION DE LA LOI		Sulfoxaflore	
DÉFINITION DU RÉSIDU POUR L'ÉVALUATION DES RISQUES		Sulfoxaflore	
PROFIL MÉTABOLIQUE CHEZ LES ANIMAUX (chèvre, poule, rat)		Profil métabolique similaire et bien compris	
RÉSIDUS LIPOSOLUBLES		Oui, sans être préférentiel	
RISQUES ALIMENTAIRES LIÉS AUX ALIMENTS ET À L'EAU			
Risque alimentaire chronique autre que de nature cancérogène, déterminé par une évaluation approfondie DJA = 0,010 mg/kg p.c. pour les aliments, pour toutes les sous-populations, sauf les femmes de 13 à 49 ans; DJA = 0,0063 mg/kg p.c. pour les aliments, pour les femmes de 13 à 49 ans; DJA = 0,010 mg/kg p.c. pour l'eau potable) pour toutes les sous-populations	POPULATION	RISQUE ESTIMATIF % de la DJA	
		Aliments seulement	Aliments et eau
	Tous les nourrissons (< 1 an)	17,4	85,5
	Enfants de 1 à 2 ans	38,0	68,9
	Enfants de 3 à 5 ans	25,7	54,6
	Enfants de 6 à 12 ans	14,6	34,5
	Hommes de 13 à 19 ans	7,6	22,9
	Hommes de 20 ans et plus	5,6	24,2
	Adultes de 50 ans et plus	6,0	26,4
	POPULATION	Aliments seulement	Eau seulement

Estimation de la concentration dans l'eau potable pour l'évaluation des risques chroniques = 98,6 µg/L	Femmes de 13 à 49 ans	9,0	19,3
Analyse approfondie de l'exposition aiguë par le régime alimentaire, au 95 ^e centile Estimation de la concentration dans l'eau potable pour l'évaluation des risques chroniques = 143 µg/L DARf = 0,25 mg/kg p.c. pour les aliments, pour tous les sous-groupes de population, sauf les femmes de 13 à 49 ans DARf = 0,0063 mg/kg p.c. (aliments) pour les femmes de 13 à 49 ans; DARf = 0,25 mg/kg p.c. pour l'eau potable, pour tous les sous-groupes	POPULATION	RISQUE ESTIMATIF % de la DARf	
		Aliments seulement	Aliments et eau
	Tous les nourrissons (< 1 an)	9,70	20,97
	Enfants de 1 à 2 ans	15,65	20,34
	Enfants de 3 à 5 ans	11,12	15,40
	Enfants de 6 à 12 ans	5,78	8,76
	Hommes de 13 à 19 ans	3,37	5,82
	Hommes de 20 ans et plus	3,35	5,93
	Adultes de 50 ans et plus	3,63	6,13
	POPULATION	Aliments seulement	Eau seulement
Femmes de 13 à 49 ans	135,47	2,78	
Analyse probabiliste approfondie de l'exposition par le régime alimentaire, au 99,9 ^e centile. Distribution des résidus disponible pour l'eau potable. DARf = 0,0063 mg/kg p.c. pour les aliments DARf = 0,25 mg/kg p.c. pour l'eau potable	POPULATION	RISQUE ESTIMATIF % de la DARf	
		Aliments seulement	Eau seulement
	Femmes de 13 à 49 ans	117,10	6,61

Tableau 14 Devenir et comportement dans l'environnement

Propriété	Substance d'essai	Valeur	Commentaires	N° de l'ARLA
Transformation abiotique				
Hydrolyse	Sulfoxaflore	Stable aux pH 5, 7 et 9	N'est pas une voie de dissipation importante.	1941224
	X11719474	Stable à un pH de 7	D'après les résultats d'analyse des échantillons témoins laissés dans l'obscurité de l'étude de phototransformation sur une substance tampon stérile. N'est pas une voie de dissipation importante.	1941225

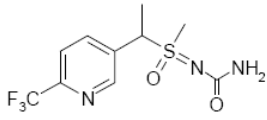
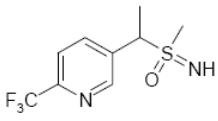
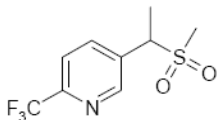
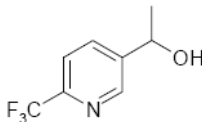
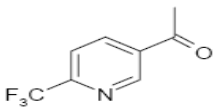
Phototransformation sur le sol	Sulfoxaflore	Sulfoxaflore La demi-vie de phototransformation n'a pas pu être calculée (transformation des échantillons laissés à l'obscurité plus rapide que celle des échantillons irradiés). X11719474 : Dissipation trop peu importante pour calculer la demi-vie.	Sulfoxaflore N'est pas une voie de dissipation importante en comparaison de la biotransformation. X11719474 : N'est pas une voie de dissipation importante.	1941469
Phototransformation dans l'eau	Sulfoxaflore	Demi-vie dans une substance tampon stérile : 484 j (irradiation continue); Demi-vie prévue dans l'environnement à 40' Nord, sous un soleil d'été : > 1 000 j. Demi-vie dans l'eau naturelle : 162 j (irradiation continue). Demi-vie prévue dans l'environnement à 40' Nord, sous un soleil d'été : 637 j	N'est pas une voie de dissipation importante.	Substance tampon stérile : 1941225 Eau naturelle : 1941478
	X11719474	Demi-vie dans une substance tampon stérile : 136 j (irradiation continue); Demi-vie prévue dans l'environnement à 40' Nord, sous un soleil d'été : 261 j. Demi-vie dans l'eau naturelle : 387 j (irradiation continue); Demi-vie prévue dans l'environnement à 40' Nord, sous un soleil d'été : > 1 000 j.	N'est pas une voie de dissipation importante.	
Phototransformation dans l'air	Sulfoxaflore	Le sulfoxaflore n'est pas volatile dans les conditions de terrain, d'après la pression de vapeur et la constante de la loi d'Henry. Demi-vie estimative sous l'effet de l'oxydation photochimique : 7,8 h	N'est pas une voie de dissipation importante.	1941227
Biotransformation				
Biotransformation dans le sol en conditions aérobies	Sulfoxaflore	Sulfoxaflore Demi-vie : 0,32 à 0,60 j TD ₉₀ : 1,05 à 1,86 j X11719474 : Demi-vie : > 1 000 j TD ₉₀ : > 1 000 j	Sulfoxaflore Non persistant. X11719474 : Demi-vie fondée sur la simultanéité de la formation et de la dissipation du produit. Persistant.	1941466

	Sulfoxaflore	Sulfoxaflore Demi-vie : 0,05 à 0,26 j TD ₉₀ : 0,16 à 0,87 j X11719474 : Demi-vie : 85 à 381 j TD ₉₀ : 283 à > 1 000 j	Sulfoxaflore Non persistant. X11719474 : Demi-vie fondée sur la simultanéité de la formation et de la dissipation du produit. Persistant.	1941467
	X11579457	TD ₅₀ : 96 à 670 j TD ₉₀ : 270 à > 1 000 j	Modérément persistant à persistant.	1941470
	X11419540	TD ₅₀ : 71 à > 1 000 j TD ₉₀ : 715 à > 1 000 j	Modérément persistant à persistant.	1941471
Biotransformation dans le sol, en conditions anaérobies	Sulfoxaflore	Sulfoxaflore Demi-vie : 0,17 à 2,5 j TD ₉₀ : 0,6 à 8,3 j X11719474 : Demi-vie: 320 à 532 j TD ₉₀ : > 1 000 j	Sulfoxaflore Non persistant. X11719474 : Demi-vie fondée sur la simultanéité de la formation et de la dissipation du produit. Modérément persistant à persistant.	1941467 1941468
Biotransformation dans les systèmes eau/sédiments en conditions anaérobies	Sulfoxaflore	Dans l'ensemble du système : Demi-vie : 37 à 88 j TD ₉₀ : 122 à 294 j	Légèrement persistant à modérément persistant.	1941479
Biotransformation dans les systèmes eau/sédiments en conditions anaérobies	Sulfoxaflore	Dans l'ensemble du système : TD ₅₀ : 103 à 382 j TD ₉₀ : 200 à > 1 000 j	Modérément persistant à persistant.	1941480
	X11719474	Dans l'ensemble du système : TD ₅₀ : > 1 000 j TD ₉₀ : > 1 000 j	Persistant.	
Mobilité				
Adsorption ou désorption dans le sol	Sulfoxaflore	K _{oe} : 12 à 72 ml/g	Grande à très grande mobilité.	1941477
	X11719474	K _{oe} : 7 à 80 ml/g	Grande à très grande mobilité.	
	X11579457	K _{oe} : 1 à 29 ml/g	Très grande mobilité.	
	X11519540	K _{oe} : 3 à 28 ml/g	Très grande mobilité.	
Études sur le terrain				
Dissipation au champ Sites représentatifs du Canada (Dakota du Nord et Ontario)	Closer	Sulfoxaflore TD ₅₀ : < 1 j TD ₉₀ : 2,05 à 8,98 j Généralement détecté dans le sol à seulement 0 à 15 cm (0 à 6 po) de profondeur; petites quantités détectées jusqu'à 30 cm (12 po) sous la surface du sol.	Sulfoxaflore Non persistant. Peu de preuves d'un lessivage.	1941472

		<p>X11719474 :</p> <p>TD₅₀ : 40 à 248 j TD₉₀ : 359 à 824 j (taux pour l'ensemble du profil pédologique) Concentrations maximales atteintes représentant plus 100 % des concentrations initiales mesurées. Concentrations encore détectées à la fin de l'étude. Taux supérieur à 30 % au début de la saison suivante de végétation. Résidus détectés jusqu'à une profondeur de 91 cm (36 po) sous la surface du sol.</p> <p>X11579457 :</p> <p>Le taux de dissipation n'a pas pu être calculé. Concentrations maximales atteintes de l'ordre de 2 à 7 % de la concentration initiale mesurée. Aucune concentration détectée à la fin de l'étude. Métabolite généralement détecté à une profondeur de sol de 0 à 15 cm (0 à 6 po); petites quantités détectées jusqu'à 61 cm (24 po) sous la surface du sol.</p> <p>X11519540 :</p> <p>Le taux de dissipation n'a pas pu être calculé. Concentrations maximales atteintes de l'ordre de 4 à 9,9 % de la concentration initiale mesurée. Concentrations encore détectées à la fin de l'étude. Résidus détectés jusqu'à une profondeur de 91 cm (36 po) sous la surface du sol.</p>	<p>X11719474 :</p> <p>Légèrement persistant à persistant. Demi-vie fondée sur la simultanéité de la formation et de la dissipation du produit. Rémanence prévue. Lessivage avéré.</p> <p>X11579457 :</p> <p>Moins persistant que les métabolites X11719474 et X11519540. Ne devrait pas être rémanent. Peu de preuves d'un lessivage.</p> <p>X11519540 :</p> <p>Plus persistant que X11579457. Ne devrait pas être rémanent. Lessivage avéré.</p>	
Dissipation au champ Sites situés en Amérique du Nord (Californie, Floride et Texas)	Closer	<p>Sulfoxaflore</p> <p>TD₅₀ : < 1 à 8,1 j TD₉₀ : 4,6 à 27 j Détecté jusqu'à une profondeur de 91 cm (36 po) sous la surface du sol en Californie, et jusqu'à 46 cm (18 po) dans d'autres sites. Faibles concentrations ou détection sporadique dans l'eau interstitielle.</p>	<p>Sulfoxaflore</p> <p>Certaines preuves de lessivage. En Californie, sa présence dans des couches plus profondes du sol est probablement liée à une irrigation abondante.</p>	1941472

		<p>X11719474 :</p> <p>TD₅₀ : 27 à 62 j TD₉₀ : 75 à > 1 000 j (taux pour l'ensemble du profil pédologique) Concentrations maximales atteintes de l'ordre 59 à 150 % de la concentration initiale mesurée. Concentrations encore détectées à la fin de l'étude, sauf en Californie, où une irrigation abondante a eu pour effet d'accroître le lessivage. Taux supérieur à 30 % au début de la saison suivante de croissance au Texas. Détecté jusqu'à une profondeur de 91 cm (36 po) sous la surface du sol. Détecté dans l'eau interstitielle.</p> <p>X11579457 :</p> <p>Le taux de dissipation n'a pas pu être calculé. Concentrations maximales atteintes de l'ordre de 2 à 4 % de la concentration initiale mesurée. Globalement, non détecté au terme de l'étude. Détecté jusqu'à une profondeur de 76 cm (30 po) sous la surface du sol. Détecté dans l'eau interstitielle.</p> <p>X11519540 :</p> <p>Le taux de dissipation n'a pas pu être calculé. Concentrations maximales atteintes de l'ordre de 3 à 5 % de la concentration initiale mesurée. Concentrations encore détectées à la fin de l'étude, sauf en Californie. Détecté jusqu'à une profondeur de 91 cm (36 po) sous la surface du sol. Détecté dans l'eau interstitielle.</p>	<p>X11719474 :</p> <p>Légèrement à modérément persistant. Demi-vie fondée sur la simultanéité de la formation et de la dissipation du produit. Devrait être rémanent dans certaines conditions. Lessivage avéré.</p> <p>X11579457 :</p> <p>Moins persistant que X11719474. Ne devrait pas être rémanent. Lessivage avéré.</p> <p>X11519540 :</p> <p>Plus persistant que X11579457. Ne devrait pas être rémanent. Lessivage avéré.</p>	
--	--	--	--	--

Tableau 15 Produits de transformation formés dans l'environnement

Code	Nom chimique	Masse moléculaire (g/mole)	Structure	Observations (% max. de la RA) ^a
Principaux produits de transformation (> 10 % de la RA ou toujours en hausse à la fin de l'étude)				
X11719474	<i>N</i> -((méthyl)oxydo){1-[6-(trifluorométhyl)pyridin-3-yl]éthyl}-λ ⁴ -sulfanylidène)urée	297,00		Sol : aérobie (99,5) anaérobie (98) photolyse (35) au champ (> 100) Eau : eau-sédiments aérobies (66) eau-sédiments anaérobies (5,6) Culture : au champ (absorption à partir des racines, métabolisme)
X11579457	[5-[1-(<i>S</i> -méthylsulfonimidoyl)éthyl]-2-(trifluorométhyl)pyridine	252,25		Sol : aérobie (8,5) ^b au champ (7) Eau : sans objet
X11519540	5-(1-méthylsulfonyl)éthyl)-2-(trifluorométhyl)pyridine	253,24		Sol : aérobie (10,9) ^b au champ (9,9) Eau : sans objet
Produits de transformation secondaires (< 10 % de la RA)				
X11721061	1-[6-(trifluorométhyl)pyridin-3-yl]éthanol	191,15		Sol : sans objet Eau : photolyse (2,3) Culture : au champ (métabolisme)
X11718922	1-[6-(trifluorométhyl)pyridin-3-yl]éthanone	189,14		Sol : sans objet Eau : photolyse (5,6) ^c

^a RA = radioactivité appliquée. Valeur signalée = moyenne de 2 répétitions.

^b Taux maximal de RA observé pour chacune des répétitions (valeur atteinte en fin de l'étude) : 12,2 % pour X11519540 et 9,2 % pour X11579457.

^c X11718922 détecté dans le cadre d'une étude de la photolyse réalisée avec le métabolite X11719474, mais pas observé dans l'étude de la photolyse réalisée avec du sulfoxaflure.

Tableau 16 Toxicité pour les espèces terrestres non ciblées

Organisme	Exposition	Substance d'essai	Critère d'effet	Référence
Invertébrés				
Lombric (<i>Eisenia fetida</i>)	Aiguë (14 j)	Sulfoxaflore	CL ₅₀ : 0,885 mg m.a./kg sol artificiel sec; CSEO (mortalité et diminution du poids) : 0,313 mg m.a./kg sol artificiel sec	1941505
	Aiguë (14 j)	X11719474	CL ₅₀ : > 1 000 mg/kg sol artificiel sec; CSEO (diminution du poids) : 200 mg/kg sol artificiel sec	1941506
	Chronique (56 j)	Closer	Survie des adultes : CL ₅₀ à 28 j : > 1,28 mg m.a./kg sol naturel sec; CSEO à 56 j : 0,64 mg m.a./kg sol sec Biomasse adulte : CSEO à 28 j de 1,28 mg m.a./kg sol naturel sec (concentration maximale d'essai) Nombre de jeunes : CSEO à 56 j : 0,64 mg m.a./kg sol sec	1959836
Abeille domestique (<i>Apis mellifera</i>)	Par voie orale, 48 h	Sulfoxaflore	DL ₅₀ : 0,146 µg m.a./abeille	1941502
	Par voie orale, 48 h et 96 h	X11719474	DL ₅₀ : > 100 µg/abeille	1941503
	Par voie orale, 48 h	X11721061	DL ₅₀ : > 100 µg/abeille	2044394
	Par voie orale, 48 h	Closer	DL ₅₀ : 0,0515 µg m.a./abeille	1941151
	Par contact, 72 h	Sulfoxaflore	DL ₅₀ : 0,379 µg m.a./abeille	1941504
	Par contact, 48 h	Transform WG	DL ₅₀ : 0,224 µg m.a./abeille	1941101
	Par contact, 48 h	Closer	DL ₅₀ : 0,130 µg m.a./abeille	1941153
	Par contact, 24 h, résidus foliaires altérés sur des cultures	Transform WG	Le taux de mortalité ajusté a atteint un maximum de 15 % au cours de l'exposition à des résidus âgés de 3, 6 et 24 h, après une seule application à une dose de 100 ou de 200 g m.a./ha. TR ₂₅ < 3 h	1941102
	Par contact, 24 h, résidus foliaires altérés sur des cultures	Closer	Le taux de mortalité ajusté a atteint un maximum de 4 % lors de l'exposition à des résidus âgés de 3, 6 et 24 h, après une seule application à une dose de 200 g m.a./ha. TR ₂₅ < 3 h	2048774
	Essai sur l'alimentation des larves (dose unique)	Sulfoxaflore	Mortalité des larves : DL ₅₀ à 7 j : > 2 µg m.a./larve d'abeille	2219817
Essai sur l'alimentation des larves (dose unique)	Sulfoxaflore	Mortalité des larves : DL ₅₀ à 7 j : > 0,2 µg m.a./larve d'abeille	2173237	

Organisme	Exposition	Substance d'essai	Critère d'effet	Référence
	En conditions semi-naturelles (sous tunnel)	Closer	<p>Application de jour (en d'autres termes, pendant le vol des abeilles) sur des cultures en fleur, à raison de 6,25, 12,5, 24, 48 et 96 g m.a./ha :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Augmentations transitoires de la mortalité chez les ouvrières : hausse de 7 ordres de grandeur au JAA 0 dans le groupe exposé à la dose maximale; profil d'effets dose-dépendant. Retour à la normale au JAA 3. - Baisse transitoire de l'intensité du vol : diminution de 5 ordres de grandeur au JAA 0 dans le groupe exposé à la dose maximale; profil d'effets dose-dépendant non clairement établi. Retour à la normale au JAA 3. - Légers signes d'intoxication (attitude de cramponnement des abeilles) au JAA 0. - Effets sur le couvain non concluants en raison de plusieurs facteurs, notamment une longue période d'exposition préalable dans les tunnels, la présence d'acariens <i>Varroa</i> chez les témoins et une période d'observation trop courte (7 j) pour pouvoir déceler des effets sur le couvain. <p>Une substance toxique de référence a été utilisée (le diméthoate).</p>	2044397
	En conditions semi-naturelles (sous tunnel)	Closer	<p>Application en soirée sur une culture en fleur, à une dose de 78 g m.a./ha :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Augmentation transitoire de la mortalité chez les ouvrières : hausse de 6 ordres de grandeur au JAA 0. Retour à la normale au JAA 3. - Légère baisse passagère de l'intensité du vol : baisse de moins de 1,5 ordre de grandeur au JAA 0. Retour à la normale au JAA 1. - Manque de coordination et activité de nettoyage intense au JAA 0. - Aucun effet évident sur le développement du couvain : quantité de nectar, de pollen, d'œufs, de larves et d'alvéoles operculées et vides similaire à celle des témoins; période d'observation toutefois trop courte (9 j). Force de la colonie non évaluée. <p>Application de jour sur une culture en floraison, à une dose de 24 g m.a./ha :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Augmentation transitoire de la mortalité chez les ouvrières : hausse de 9 ordres de grandeur au JAA 0. Retour à la normale au JAA 3. - Légère baisse passagère de l'intensité du vol : baisse de moins de 1,5 ordre de grandeur au JAA 0. Retour à la normale au JAA 1. - Manque de coordination et activité de 	2044396

Organisme	Exposition	Substance d'essai	Critère d'effet	Référence
			<p>nettoyage intense au JAA 0.</p> <ul style="list-style-type: none"> - Aucun effet évident sur le développement du couvain : quantité de nectar, de pollen, d'œufs, de larves et d'alvéoles operculées et vides similaire à celle des témoins; période d'observation toutefois trop courte (9 j). Force de la colonie non évaluée. <p>Application de jour sur une culture en floraison, à une dose de 48 g m.a./ha :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Augmentation transitoire de la mortalité chez les ouvrières : hausse de 20 ordres de grandeur au JAA 0. Retour à la normale au JAA 3. - Légère baisse passagère de l'intensité du vol : baisse de moins de 2 ordres de grandeur au JAA 0. Retour à la normale au JAA 1. - Attitude de cramponnement, manque de coordination et activité de nettoyage intense aux JAA 0 à 1. - Aucun effet évident sur le développement du couvain : quantité de nectar, de pollen, d'œufs, de larves et d'alvéoles operculées et vides similaire à celle des témoins; période d'observation toutefois trop courte (9 j). Force de la colonie non évaluée. <p>Une substance toxique de référence a été utilisée (le diméthoate).</p>	
	En conditions semi-naturelles (sous tunnel)	GF-2626 ^a	<p>Application en préfloraison, à une dose de 48 g m.a./ha :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Augmentation transitoire de la mortalité chez les ouvrières : hausse de 2 ordres de grandeur au JAA 0. Retour à la normale au JAA 2. - Légère baisse passagère de l'intensité du vol : baisse de moins de 1,5 ordre de grandeur au JAA 0. Retour à la normale au JAA 2. - Aucune anomalie de comportement. - Indice de compensation à la fin de l'étude de 3,5 chez les abeilles exposées, comparativement à 3,4 chez les témoins. Taux de mortalité du couvain de 58,1 % (abeilles exposées), par rapport à 56,4 % (témoins). Effets sur le couvain considérés comme non concluants en raison d'un taux élevé de mortalité du couvain. - Force de la colonie similaire chez les abeilles exposées et témoins. <p>Application en soirée sur une culture en floraison, à des doses de 24 et de 48 g m.a./ha :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Augmentation transitoire de la mortalité chez les ouvrières : hausse de 3 et 8 ordres de grandeur au JAA 0 dans les groupes exposés 	2173238

Organisme	Exposition	Substance d'essai	Critère d'effet	Référence
			<p>à la dose de 24 et de 48 g m.a./ha, respectivement. Retour à la normale au JAA 2.</p> <ul style="list-style-type: none"> - Légère baisse passagère de l'intensité du vol : baisse de moins de 1,5 et 3 ordres de grandeur dans les groupes exposés à la dose de 24 et de 48 g m.a./ha, respectivement. Retour à la normale au JAA 2. - Manque de coordination et activité de nettoyage intense observés dans le groupe exposé à la dose de 48 g m.a./ha. Aucune anomalie de comportement notée dans le groupe exposé à la dose de 24 g m.a./ha. - Indice de compensation à la fin de l'étude de 3,4 et 3,6 dans les groupes exposés à 24 ou à 48 g m.a./ha, respectivement, comparativement à 3,4 chez les témoins. Taux de mortalité du couvain de 70,6 et de 42,7 % dans les groupes exposés à la dose de 24 et de 48 g m.a./ha, respectivement, comparativement à 56,4 % chez les témoins. Effets sur le couvain jugés non concluants, compte tenu du taux de mortalité élevé du couvain. - Force de la colonie similaire chez les abeilles exposées et témoins. <p>Application de jour sur une culture en floraison, à une dose de 24 g m.a./ha :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Augmentation transitoire de la mortalité chez les ouvrières : hausse de 5 ordres de grandeur au JAA 0. Retour à la normale au JAA 2. - Légère baisse passagère de l'intensité du vol : baisse de moins de 2 ordres de grandeur au JAA 0. Retour à la normale au JAA 2. - Aucune anomalie de comportement. - Indice de compensation à la fin de l'essai de 4,2 dans le groupe exposé, comparativement à 3,4 dans le groupe témoin. Taux de mortalité du couvain de 37,5 % dans le groupe exposé, par rapport à 56,4 % dans le groupe témoin. Effets sur le couvain jugés non concluants en raison du taux élevé de mortalité du couvain. - Force de la colonie similaire chez les abeilles exposées et témoins. <p>Substance toxique de référence (fénoxycarbe, appliqué le jour sur des cultures en floraison) :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Indice de compensation de 1,7 à la fin de l'essai, taux de mortalité du couvain de 98,1 %. 	
	En conditions	GF-2626 ^a	Application en préfloraison, à une dose de	2173239

Organisme	Exposition	Substance d'essai	Critère d'effet	Référence
	semi-naturelles (tunnel)		<p>48 g m.a./ha :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Aucune augmentation évidente de la mortalité chez les ouvrières. - Légère baisse passagère de l'intensité du vol : baisse de moins de 1,5 ordre de grandeur au JAA 0. Retour à la normale au JAA 1. - Aucune anomalie de comportement. - Indice de compensation à la fin du traitement de 3,0 dans le groupe exposé, comparativement à 3,2 dans le groupe témoin. Taux de mortalité du couvain de 65,6 % chez les abeilles exposées par rapport à 65,3 % chez les abeilles témoins. Effets sur le couvain jugés non concluants en raison du taux de mortalité élevé du couvain. - Force de la colonie similaire chez les abeilles exposées et témoins. <p>Application en soirée sur une culture en floraison, à une dose de 24 g m.a./ha :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Augmentation transitoire de la mortalité chez les ouvrières : hausse de 3 ordres de grandeur au JAA 0. Retour à la normale au JAA 1. - Légère baisse passagère de l'intensité du vol : baisse de moins de 1,5 ordre de grandeur au JAA 0. Retour à la normale au JAA 1. - Aucune anomalie de comportement. - Indice de compensation à la fin du traitement de 3,8 dans le groupe exposé, comparativement à 3,2 dans le groupe témoin. Taux de mortalité du couvain de 44,2 % chez les abeilles exposées par rapport à 65,3 % chez les abeilles témoins. Effets sur le couvain jugés non concluants en raison du taux de mortalité élevé du couvain. - Force de la colonie similaire chez les abeilles exposées et témoins. <p>Application de jour sur une culture en floraison, à une dose de 24 g m.a./ha :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Augmentation transitoire de la mortalité chez les ouvrières : hausse de 3 ordres de grandeur au JAA 0. Retour à la normale au JAA 1. - Légère baisse passagère de l'intensité du vol : baisse de moins de 1,5 ordre de grandeur au JAA 0. Retour à la normale au JAA 1. - Aucune anomalie de comportement. <p>Indice de compensation à la fin du traitement de 3,6 dans le groupe exposé, comparativement à 3,2 dans le groupe témoin. Taux de mortalité du couvain de 47,8 % chez les abeilles exposées par rapport à 65,3 % chez les abeilles témoins. Effets sur</p>	

Organisme	Exposition	Substance d'essai	Critère d'effet	Référence
			<p>le couvain jugés non concluants en raison du taux de mortalité élevé du couvain.</p> <p>- Force de la colonie similaire chez les abeilles exposées et témoins.</p> <p>Substances toxiques de référence (fénoxycarbe et diméthoate, tout deux appliqués le jour sur des cultures en floraison) :</p> <p>Avec du fénoxycarbe : indice de compensation de 1,9 à la fin de l'essai, taux de mortalité du couvain de 98,6 %. Avec du diméthoate : indice de compensation de 0,3 à la fin de l'essai, taux de mortalité du couvain de 100 %.</p>	
Bourdon (<i>Bombus terrestris</i>)	Par voie orale, 72 h	Closer	DL ₅₀ : 0,027 µg m.a./abeille	1941152
	Par voie orale, 72 h	Closer	DL ₅₀ : 7,554 µg m.a./abeille	1941152
Acarien prédateur (<i>Typhlodromus pyri</i>)	Par contact, 14 j, plaques de verre (test préliminaire)	Closer	DL ₅₀ à 7 j : > 400 g m.a./ha DE ₅₀ à 14 j : > 400 g m.a./ha	1959829
Guêpe parasitoïde (<i>Aphidius rhopalosiphii</i>)	Par contact, 48 h, sur plaques de verre (test préliminaire)	Closer	DL ₅₀ : 0,019 g m.a./ha DE ₅₀ : > 0,015 g m.a./ha (dose maximale associée à un taux de survie suffisant pour évaluer la fécondité)	1959832
	Par contact, 48 h, sur substrat de feuilles (étude approfondie en laboratoire)	Closer	DL ₅₀ : 1,28 g m.a./ha DE ₅₀ : > 1,21 g m.a./ha (dose maximale associée à un taux de survie suffisant pour évaluer la fécondité)	1959834
	Par contact, 48 h, sur substrat de feuilles (résidus âgés de 0 (frais), 3, 7 ou 14 j)	Closer	Taux de mortalité ajusté au jour 0 : 100 %, aux doses de 6,2, 26 et 45 g m.a./ha Effet de moins de 30 % sur la mortalité et la fécondité au jour 3, aux doses de 6,2 et 26 g m.a./ha et au jour 14, à la dose de 45 g m.a./ha.	1959835
Coccinelle (<i>Coccinella septempunctata</i>)	Par contact, 17 j, sur substrat de feuilles (étude approfondie en laboratoire)	Closer	DL ₅₀ : 14 g m.a./ha DE ₅₀ : > 12 g m.a./ha (dose maximale associée à un taux de survie suffisant pour évaluer la fécondité)	1959833
Oiseaux				
Colin de Virginie (<i>Colinus virginianus</i>)	Toxicité aiguë	Sulfoxaflore	DL ₅₀ : 676 mg m.a./kg p.c.; DSENO : 360 mg m.a./kg p.c. (mortalité, diminution du p.c.)	1941481
	Toxicité aiguë	X11719474	DL ₅₀ : > 2 250 mg/kg p.c.; DSEO : 2 250 mg/kg p.c. (aucun effet observé à la dose maximale d'essai)	1941483

Organisme	Exposition	Substance d'essai	Critère d'effet	Référence
	Par le régime alimentaire (5 j)	Sulfoxaflore	CL ₅₀ : > 5 620 mg m.a./kg nourriture (DL ₅₀ > 1 152 mg m.a./kg p.c./j); CSENO : < 562 mg m.a./kg nourriture (DSENO < 165 mg m.a./kg) (réduction du gain en p.c.)	1941484
	Toxicité pour la reproduction (20 semaines)	Sulfoxaflore	CSENO : 1 000 mg m.a./kg nourriture (DSENO : 81 mg m.a./kg p.c./j) (concentration maximale d'essai)	1941486
Canard colvert (<i>Anas platyrhynchos</i>)	Par le régime alimentaire (5 j)	Sulfoxaflore	CL ₅₀ : > 5 620 mg m.a./kg nourriture (DL ₅₀ : > 1 049 mg m.a./kg p.c./j) CSENO : 562 mg m.a./kg nourriture (DSENO : 215 mg m.a./kg p.c./j) (diminution du gain en p.c.)	1941485
	Toxicité pour la reproduction (20 semaines)	Sulfoxaflore	CSENO: 200 mg m.a./kg nourriture (DSENO : 26 mg m.a./kg p.c./j) (concentration maximale d'essai)	1941487
Diamant mandarin (<i>Poephila guttata</i>)	Toxicité aiguë	Sulfoxaflore	DL ₅₀ : > 80 mg m.a./kg p.c. (À interpréter avec prudence, compte tenu de la propension de l'espèce à régurgiter la dose.) DSEO : 29 mg m.a./kg p.c. (mortalité, régurgitation)	1941482
Mammifères				
Rats	Toxicité aiguë	Sulfoxaflore	DL ₅₀ : 1 000 mg m.a./kg p.c.	1941262
	Toxicité aiguë	X11719474	DL ₅₀ : 2 000 mg m.a./kg p.c.	1941323
	Toxicité pour la reproduction, 2 générations (par le régime alimentaire)	Sulfoxaflore	Toxicité pour les parents : DSENO : 24,6 mg m.a./kg p.c./j (dose maximale d'essai) Toxicité pour les jeunes et pour la reproduction : DSENO : 6,07 mg m.a./kg p.c./j; DMENO : 24,6 mg m.a./kg p.c./j (baisse de la survie des jeunes de la F ₁ et de la F ₂)	1941292
Souris	Toxicité aiguë	Sulfoxaflore	DL ₅₀ : 750 mg m.a./kg p.c.	1941263
Plantes vasculaires				
Espèces culturales	Émergence des plantules, 21 j, essai de niveau II	Closer	DE ₂₅ > 400 g m.a./ha (toutes les espèces à l'étude) DE ₅₀ > 400 g m.a./ha (toutes les espèces à l'étude)	1941158
	Vigueur végétative, 21 j, essai (limite) de niveau I	Closer	DE ₂₅ > 200 g m.a./ha (toutes les espèces à l'étude) DE ₅₀ > 200 g m.a./ha (toutes les espèces à l'étude)	1941155

Organisme	Exposition	Substance d'essai	Critère d'effet	Référence
	Vigueur végétative, 21 j, essai (limite) de niveau I et essai (oignons seulement) de niveau II	Closer	DE ₂₅ > 200 g m.a./ha (toutes les espèces à l'étude) DE ₅₀ > 200 g m.a./ha (toutes les espèces à l'étude)	1941156

^a Il n'y a aucune information à savoir comment le produit GF-2626 se compare aux insecticides Closer et Transform WG.

^b Détails observés des effets sur le couvain de la substance toxique de référence fourni pour étayer la discussion; les autres produits de référence ne sont pas déclarés dans ce tableau.

Tableau 17 Évaluation des risques pour les espèces terrestres non ciblées autres que les abeilles, les oiseaux et les mammifères

Organisme	Type d'exposition	Substance d'essai	Critère d'effet	CPE ^a	Quotient de risque
Invertébrés					
Lombric (<i>Eisenia fetida</i>)	Toxicité aiguë	Sulfoxaflore	CL ₅₀ /2 = 0,44 mg m.a./kg sol	0,05 mg m.a./kg sol	0,11
	Exposition chronique	Sulfoxaflore	CSEO = 0,64 mg m.a./kg sol	0,05 mg m.a./kg sol	0,08
	Toxicité aiguë	X11719474	CL ₅₀ /2 > 500 mg/kg sol	0,091 mg/kg sol	< 0,0002
Abeille (<i>Apis mellifera</i>)	Par contact	Closer	DL ₅₀ à 48 h = 0,13 µg m.a./abeille	0,23 µg m.a./abeille	1,8
	Orale	Voir le tableau 19 de l'annexe I			
Acarien prédateur (<i>Typhlodromus pyri</i>)	Par contact (plaque de verre)	Closer	DL ₅₀ > 400 g m.a./ha	Au champ: 155,1 g m.a./ha	0,4
				Hors champ (pulvérisation pneumatique en début de saison, dérive de 74 %) : 114,8 g m.a./ha	0,3
				Hors champ (pulvérisation pneumatique en fin de saison, dérive de 59 %) : 91,5 g m.a./ha	0,2
Guêpe parasitoïde (<i>Aphidius rhopalosiphi</i>)	Par contact (plaque de verre)	Closer	DL ₅₀ = 0,019 g m.a./ha	Au champ : 155,1 g m.a./ha	8 163
				Hors champ (pulvérisation pneumatique en début de saison, dérive de 74 %) :	6 041

Organisme	Type d'exposition	Substance d'essai	Critère d'effet	CPE ^a	Quotient de risque
				114,8 g m.a./ha	
				Hors champ (pulvérisation pneumatique en fin de saison, dérive de 59 %) : 91,5 g m.a./ha	4 816
	Par contact (substrat de feuilles)	Closer	DL ₅₀ = 1,28 g m.a./ha	Au champ : 155,1 g m.a./ha	121
				Au champ, avec un dépôt foliaire de 80 % : 124,1 g m.a./ha	96
				Au champ, avec un dépôt foliaire de 20 % : 31,0 g m.a./ha	24
				Hors champ (pulvérisation pneumatique en début de saison, dérive de 74 %) : 114,8 g m.a./ha	90
				Hors champ (pulvérisation pneumatique en début de saison, dérive de 74 % × 0,1) : 11,5 g m.a./ha	9
				Hors champ (pulvérisation pneumatique en fin de saison, dérive de 59 %) : 91,5 g m.a./ha	71
				Hors champ (pulvérisation pneumatique en fin de saison, dérive de 59 % × 0,1) : 9,2 g m.a./ha	7
				<i>Coccinelle (Coccinella septempunctata)</i>	Par contact (substrat de feuilles)
Au champ, avec un dépôt foliaire de 80 % :	8,9				

Organisme	Type d'exposition	Substance d'essai	Critère d'effet	CPE ^a	Quotient de risque
				124,1 g m.a./ha	
				Au champ, avec un dépôt foliaire de 20 % : 1,0 g m.a./ha	2,2
				Hors champ (pulvérisation pneumatique en début de saison, dérive de 74 %) : 114,8 g m.a./ha	8,2
				Hors champ (pulvérisation pneumatique en début de saison, dérive de 74 % × 0,1) : 11,5 g m.a./ha	0,8
				Hors champ (pulvérisation pneumatique en fin de saison, dérive de 59 %) : 1,5 g m.a./ha	6,5
				Hors champ (pulvérisation pneumatique en fin de saison, dérive de 59 % × 0,1) : 9,2 g m.a./ha	0,6
Plantes vasculaires					
Espèces culturales	Levée des plantules		DE ₂₅ > 400 g m.a./ha	111,9 g m.a./ha	< 0,3
	Vigueur végétative		DE ₂₅ > 200 g m.a./ha	155,1 g m.a./ha	< 0,8

^a CPE = concentration prévue dans l'environnement.

Pour toutes les espèces autres que l'abeille, les CPE de niveau I sont fonction d'une application directe à la dose cumulative maximale et, par conséquent, tiennent compte de la dose d'application maximale indiquée sur l'étiquette, du nombre d'applications ainsi que de l'intervalle et de la dissipation entre les applications. Les calculs ont été effectués comme suit :

Pour le sulfoxaflure : 2×96 g m.a./ha à 7 j d'intervalle. Dissipation dans le sol : TD₅₀ estimé en appliquant une cinétique de premier ordre égale 2,7 j (estimation obtenue en multipliant le TD₉₀ au champ le plus long observé à partir d'un site représentatif des conditions au Canada (8,98 j [en Ontario] × 0,301). Dissipation sur le feuillage : demi-vie par défaut de 10 j.

Pour le métabolite X11719474, la dose d'application a été déterminée en présumant d'un facteur de conversion du sulfoxaflure en X11719474 de 100 %, immédiatement après l'application, et ajustée pour tenir compte de la masse moléculaire. Ainsi, chacune des applications de sulfoxaflure équivalait à 102,8 g X11719474/ha (96 g m.a./ha × 297 g X11719474 g/mole / $277,27$ g sulfoxaflure/mole = $102,8$ g X11719474/ha). Dissipation dans le sol : le TD₅₀ estimé en appliquant une cinétique de premier ordre est égal à 260 j (estimation obtenue en multipliant le TD₉₀ au champ le plus long observé à partir d'un site représentatif des conditions au Canada (864 j [en Ontario] × 0,301). Dissipation sur le feuillage : demi-vie par défaut de 10 j.

CPE hors champ : la CPE (au champ) de l'évaluation préliminaire a été ajustée pour tenir compte de la dérive à 1 mètre sous le vent, à partir du site d'application; cette dérive est fonction du type de matériel utilisé, de la taille des gouttelettes de pulvérisation et, dans le cas d'applications par pulvérisateur pneumatique, du moment de l'application.

Pour les abeilles, la CPE de l'évaluation préliminaire associée à l'exposition par contact ($\mu\text{g m.a./abeille}$) est égale à $2,4 \mu\text{g m.a./abeille}/1 \text{ kg m.a./ha} \times \text{dose d'application (kg m.a./ha)}$, d'après l'étude de Koch et Weißer (1997).

Quotient de risque = exposition/toxicité. Les cellules à fond gris indiquent un dépassement du niveau préoccupant (NP = 0,4 pour les abeilles; NP = 2 pour *T. pyri* et *A. rhopalosiph* (essais sur plaques de verre); NP = 1 pour les autres espèces).

Tableau 18 Quantité maximale de résidus de sulfoxaflure (mg m.a./kg) dans le pollen, le nectar et d'autres tissus végétaux

Dose d'application	Pollen (végétal)	Nectar (végétal)	Tissu (végétal ^a)	Nectar (butineuses)	Pollen (butineuses)	Référence
Coton : application en période de floraison; échantillons prélevés quotidiennement pendant 10 j						
1 × 50,4 g m.a./ha	1,26			0,13	0,22	2173240
2 × 50,4 g m.a./ha	2,54			0,05	0,83	
2 × 99,7 g m.a./ha	6,66			0,07	2,78	
2 × 150 g m.a./ha	2,61			1,01	2,23	
<i>Phacelia</i> : application en période de floraison; échantillons prélevés aux JAA 0, 5 et 6						
1 × 24 g m.a./ha			0,52	0,05	0,29	2055636
1 × 48 g m.a./ha			1,48	0,09	0,81	
<i>Phacelia</i> : application en préfloraison; échantillons prélevés aux JAA 10, 15 et 16.						
1 × 24 g m.a./ha			< 0,01	< 0,01	< 0,01	2055636
1 × 48 g m.a./ha			0,03	< 0,01	< 0,01	
<i>Phacelia</i> : application en période de floraison; échantillons de pollen prélevés à l'intérieur de la ruche au JAA 7 et échantillons de fleurs prélevés aux JAA 0, 3, 5 et 7						
1 × 6,5 g m.a./ha						2044397
1 × 13,6 g m.a./ha						
1 × 24 g m.a./ha			1,76			
1 × 50 g m.a./ha						
1 × 99 g m.a./ha						
Citrouille : application en période de floraison; échantillons prélevés aux JAA 2 et 4 (les échantillons des j 2 et 4 ont été regroupés); les fleurs cueillies pour l'échantillonnage n'étaient pas écloses au moment de l'application (résidus reflétant la translocation).						
2 × 25 g m.a./ha	0,08	0,03	0,20			2173235
2 × 100 g m.a./ha	0,38	0,03	1,27			

^a Échantillons de plantes entières (n° de l'ARLA : 2055636), échantillons de fleurs (n° de l'ARLA : 2044397) et échantillons de tissus foliaires (n° de l'ARLA : 2173235).

Les cellules vides indiquent l'absence d'échantillonnage pour une matrice donnée.

Les quantités maximales de résidus observées dans le pollen (6,66 mg/kg) et le nectar (1,01 mg/kg), inscrites en caractères gras, ont été utilisées dans l'évaluation des risques.

Tableau 19 Évaluation des risques pour les abeilles découlant d'une exposition aiguë par voie orale

Stade de vie	Caste ^a	Taux d'ingestion de pollen (mg m.a./abeille/j)	Exposition à du pollen contaminé ^b (ng m.a./abeille/j)	Taux d'ingestion de nectar (mg m.a./abeille/j)	Exposition à du nectar contaminé ^b (ng m.a./abeille/j)	Dose orale ^b (µg m.a./abeille/j)	Toxicité (µg m.a./abeille/j)	Quotient de risque
Larve	Ouvrières	5,4	35,96	114	115,14	0,151	> 0,2 ^c	< 0,76
	Faux-bourçons	inconnu	inconnu	152	153,52	0,154	> 0,2 ^c	< 0,77
Adulte	Butineuses (nectar)	0,041	0,27	292	294,92	0,295	0,0515	5,73
	Nourrices	8.85	58,94	140	141,4	0,200	0,05	4,01

^a Les castes associées aux taux d'ingestion de pollen et de nectar les plus prudents, aux stades larvaire et adulte, ont été utilisées aux fins d'évaluation des risques.

^b Dose orale (µg/abeille/j) = exposition à du pollen contaminé + exposition à du nectar contaminé = [(concentration des résidus dans le pollen × taux d'ingestion de pollen) + (concentration des résidus dans le nectar × taux d'ingestion de nectar)] / 1 000, où les concentrations en résidus les plus prudentes mesurées lors des études en conditions semi-naturelles étaient de 6,66 mg m.a./kg pour le pollen et de 1,01 mg m.a./kg pour le nectar (mg/kg = ng/mg).

^c La DL₅₀ a été exprimée comme étant supérieure à la dose maximale d'essai, puisque la mortalité n'a pas atteint 50 % au cours de la période d'essai. Après extrapolation de la DL₅₀ au-dessus de la courbe dose-réponse, la DL₅₀ était de 0,265 µg m.a./larve d'abeille. Les QR calculés avec la valeur extrapolée (QR ≈ 0,6) ont dépassé le NP. Quotient de risque = exposition/toxicité. Les cellules à fond gris indiquent un dépassement du NP (NP = 0,4).

Tableau 20 Évaluation préliminaire des risques pour les mammifères et les oiseaux

	Toxicité (mg m.a./kg p.c./j)	Guilde alimentaire (nourriture)	EJE (mg m.a./kg p.c.) ^a	Quotient de risque
Petits oiseaux (0,02 kg)				
Toxicité aiguë	8	Insectivores (petits insectes)	7,82	0,98
Sur la reproduction	26	Insectivores (petits insectes)	7,82	0,3
Oiseaux de poids moyen (0,1 kg)				
Toxicité aiguë	8	Insectivores (petits insectes)	6,1	0,8
Sur la reproduction	26	Insectivores (petits insectes)	6,1	0,2
Gros oiseaux (1 kg)				
Toxicité aiguë	8	Herbivores (graminées basses)	6,36	0,8
Sur la reproduction	26	Herbivores (graminées basses)	6,36	0,2
Petits mammifères (0,015 kg)				
Toxicité aiguë	75	Insectivores (petits insectes)	4,5	0,06
Sur la reproduction	6,07	Insectivores (petits insectes)	4,5	0,7
Mammifères de poids moyen (0,035 kg)				
Toxicité aiguë	75	Herbivores (graminées basses)	14,08	0,2
Sur la reproduction	6,07	Herbivores (graminées basses)	14,08	2,3
Gros mammifères (1 kg)				

	Toxicité (mg m.a./kg p.c./j)	Guilde alimentaire (nourriture)	EJE (mg m.a./kg p.c.) ^a	Quotient de risque
Toxicité aiguë	75	Herbivores (graminées basses)	7,53	0,1
Sur la reproduction	6,07	Herbivores (graminées basses)	7,53	1,2

^aEJE = Exposition journalière estimée; calculée selon l'équation suivante : $(TIA/p.c.) \times CPE$, où :

TIA : taux d'ingestion alimentaire (Nagy, 1987). Pour les catégories (génériques) d'oiseaux d'un p.c. inférieur ou égal à 200 g, on a utilisé l'équation « pour les passereaux »; pour les oiseaux en général dont le p.c. est supérieur à 200 g, on a utilisé l'équation « pour tous les oiseaux ».

Équation pour les passereaux (p.c. ≤ 200 g) : $TIA \text{ (g poids sec/j)} = 0,398 \text{ (p.c. en g)}^{0,850}$

Équation pour tous les oiseaux (p.c. > 200 g) : $TIA \text{ (g poids sec/j)} = 0,648 \text{ (p.c. en g)}^{0,651}$

Pour les mammifères, l'équation « pour tous les mammifères » a été appliquée : $TIA \text{ (g poids sec/j)} = 0,235 \text{ (p.c. en g)}^{0,822}$

p.c. : poids corporel générique

CPE : concentration du pesticide sur l'aliment, d'après les corrélations présentées dans Hoerger et Kenaga (1972) et Kenaga (1973), modifiées selon Fletcher et coll. (1994). À l'étape de l'évaluation préliminaire, les aliments appropriés représentatifs de la CPE la plus prudente pour chaque guilde alimentaire sont utilisés.

Quotient de risque = exposition/toxicité. Les cases ombragées indiquent un dépassement du NP (NP = 1).

Tableau 21 Caractérisation approfondie du risque pour la reproduction des mammifères

	Toxicité (mg m.a. /kg p.c./j)	Guilde alimentaire (aliments)	Maximum de résidus d'après le nomogramme				Moyenne des résidus d'après le nomogramme			
			Dans les zones traitées		Hors des zones traitées		Dans les zones traitées		Hors des zones traitées	
			EJE (mg m.a./kg p.c.) ^a	QR	EJE (mg m.a./kg p.c.) ^a	QR	EJE (mg m.a./kg p.c.) ^a	QR	EJE (mg m.a./kg p.c.) ^a	QR
Mammifères de poids moyen (0,035 kg)										
Pour la reproduction	6,07	Insectivores (petits insectes)	3,94	0,6	2,92	0,5	2,20	0,4	1,63	0,3
		Insectivore (gros insectes)	0,99	0,2	0,73	0,1	0,47	0,08	0,35	0,06
		Granivores (grains et graines)	0,99	0,2	0,73	0,1	0,47	0,08	0,35	0,06
		Frugivores (fruits)	1,97	0,3	1,46	0,2	0,94	0,2	0,7	0,1
		Herbivores (graminées basses)	14,08	2,3	10,42	1,7	5,00	0,8	3,7	0,6
		Herbivores (herbe haute)	8,6	1,4	6,36	1,05	2,81	0,5	2,08	0,3
		Herbivore (plantes fourragères)	13,03	2,1	9,64	1,6	4,31	0,7	3,19	0,5
Gros mammifères (1 kg)										
Pour la reproduction	6,07	Insectivores (petits insectes)	2,11	0,3	1,56	0,3	1,17	0,2	0,87	0,1
		Insectivore	0,53	0,09	0,39	0,06	0,25	0,04	0,19	0,03

	Toxicité (mg m.a./kg p.c./j)	Guilde alimentaire (aliments)	Maximum de résidus d'après le nomogramme				Moyenne des résidus d'après le nomogramme			
			Dans les zones traitées		Hors des zones traitées		Dans les zones traitées		Hors des zones traitées	
			EJE (mg m.a./kg p.c.) ^a	QR	EJE (mg m.a./kg p.c.) ^a	QR	EJE (mg m.a./kg p.c.) ^a	QR	EJE (mg m.a./kg p.c.) ^a	QR
		(gros insectes)								
		Granivores (grains et graines)	0,53	0,09	0,39	0,06	0,25	0,04	0,19	0,03
		Frugivores (fruits)	1,05	0,2	0,78	0,1	0,50	0,08	0,37	0,06
		Herbivores (graminées basses)	7,53	1,2	5,57	0,9	2,67	0,4	1,98	0,3
		Herbivores (herbe haute)	4,59	0,8	3,40	0,6	1,50	0,2	1,11	0,2
		Herbivore (plantes fourragères)	6,96	1,1	5,15	0,8	2,30	0,4	1,70	0,3

^aEJE = exposition journalière estimée, calculée selon l'équation suivante : (TIA/p.c.) × CPE, où :

TIA : taux d'ingestion alimentaire (Nagy, 1987).

Pour les mammifères, l'équation pour « tous les mammifères » a été appliquée : TIA (g p.s./j) = 0,235 (p.c. en g) 0,822

P.G. : poids générique

CPE : concentration du pesticide sur l'aliment, d'après les corrélations présentées dans Hoerger et Kenaga (1972) et Kenaga (1973), modifiées selon Fletcher et coll. (1994).

L'évaluation hors champ s'appuyait sur le dépôt maximal anticipé résultant de la dérive, compte tenu du profil d'emploi du sulfoxaflure (dérive de 74 % pour la pulvérisation pneumatique de gouttelettes fines en début de saison) Quotient de risque = exposition/toxicité. Les cases ombragées indiquent un dépassement du niveau préoccupant (NP = 1).

Tableau 22 Toxicité pour les espèces aquatiques non ciblées

Organisme	Exposition	Substance d'essai	Critère d'effet	N° de l'ARLA
Cladocère (<i>Daphnia magna</i>)	Aiguë, 48 h	Sulfoxaflure	CE ₅₀ : > 399 mg m.a./L; CSEO : 110 mg m.a./L (immobilité)	1941493
	Aiguë, 48 h	X11719474	CE ₅₀ : > 205 mg/L; CSEO : 205 mg/L (concentration maximale d'essai)	1941494
	Chronique, 21 j	Sulfoxaflure	CE ₅₀ : > 101 mg m.a./L; CSEO : 50,5 mg m.a./L (taux de reproduction et nombre de jours avant le premier couvain)	1941495
Moucheron (<i>Chironomus dilutus</i>)	Aiguë, 10 j, eau traitée	Sulfoxaflure	CL ₅₀ : 0,161 mg RRT/kg sédiments secs; CSEO : 0,0488 mg RRT/kg sédiments secs (poids sec moyen) ^a	1941500
Chironomide (<i>Chironomus riparius</i>)	Chronique, 28 j, eau traitée	Sulfoxaflure	CE ₅₀ : > 0,0949 mg RRT/L eau sus-jacente; CSEO : 0,0455 mg RRT/L eau sus-jacente (émergence) ^a	1959983
Truite arc-en-ciel (<i>Oncorhynchus mykiss</i>)	Aiguë, 96 h	Sulfoxaflure	CL ₅₀ : > 387 mg m.a./L; CSEO : 387 mg m.a./L (concentration maximale d'essai)	1941488

Organisme	Exposition	Substance d'essai	Critère d'effet	N° de l'ARLA
	Aiguë, 96 h	X11719474	CL ₅₀ : > 478 mg/L; CSEO : 478 mg/L (concentration maximale d'essai)	1941491
Crapet arlequin (<i>Lepomis macrochirus</i>)	Aiguë, 96 h	Sulfoxaflore	CL ₅₀ : > 363 mg m.a./L; CSEO non fiable	1941489
Carpe (<i>Cyprinus carpio</i>)	Aiguë, 96 h	Sulfoxaflore	CL ₅₀ : > 402 mg m.a./L; CSEO : 402 mg m.a./L (concentration maximale d'essai)	1941490
Tête-de-boule (<i>Pimephales promelas</i>)	Premiers stades de vie, 30 j (après l'éclosion)	Sulfoxaflore	CL ₅₀ : > 10 mg m.a./L; CSEO : 0,63 mg m.a./L (diminution du poids moyen)	1941492
Algue verte (<i>Pseudokirchneriella subcapitata</i>)	Aiguë, 96 h	Sulfoxaflore	CE _{50r} , CE _{50y} et CE _{50b} à 72 h et à 96 h : > 101 mg m.a./L; CSEO à 72 h et à 96 h : 101 mg m.a./L (concentration maximale d'essai)	1941496
Algue bleu-vert (<i>Anabaena flos-aquae</i>)	Aiguë, 96 h	Sulfoxaflore	CE _{50r} à 72 h : > 95,6 mg m.a./L; CE _{50y} à 72 h : 83,8 mg m.a./L; CE _{50b} à 72 h : 90,3 mg m.a./L; CSEO à 72 h : 11,95 mg m.a./L Résultats à 96 h non fiables	1941498
Diatomée (<i>Navicula pelliculosa</i>)	Aiguë, 96 h	Sulfoxaflore	CE _{50r} et CE _{50y} à 72 h et à 96 h : > 95,6 mg m.a./L; CE _{50b} à 72 h : 66,1 mg m.a./L; CE _{50b} à 96 h : 81,2 mg m.a./L; CSEO à 72 h et à 96 h : 3,54 mg m.a./L	1941499
Lenticule bossue (<i>Lemna gibba</i>)	Composé sous forme dissoute, 7 j	Sulfoxaflore	CE _{50r} et CE _{50y} : > 98,8 mg m.a./L; CSEO : 98,8 mg m.a./L (concentration maximale d'essai)	1941501
Mysidacé (<i>Americamysis bahia</i>)	Aiguë, 96 h	Sulfoxaflore	CE ₅₀ : 0,643 mg m.a./L; CSEO : 0,389 mg m.a./L (immobilité)	1941510
	Chronique, 28 j	Sulfoxaflore	CL ₅₀ : 0,633 mg m.a./L (concentrations nominales); CSEO : 0,11 mg m.a./L (nombre de jours avant le premier couvain, concentrations moyennes mesurées)	1941511
Huître (<i>Crassostrea virginica</i>)	Aiguë, 96 h	Sulfoxaflore	CE ₅₀ : 86,5 mg m.a./L; CSEO : 57,3 mg m.a./L (inhibition de la formation de la coquille)	1941508
Méné tête-de-mouton (<i>Cyprinodon variegatus</i>)	Aiguë, 96 h	Sulfoxaflore	CL ₅₀ : 266 mg m.a./L; CSEO : 96,3 mg m.a./L (perte d'équilibre ou en appui au fond de l'eau)	1941507
	Premiers stades de vie, 30 j (après l'éclosion)	Sulfoxaflore	CL ₅₀ : > 9,89 mg m.a./L; CSEO : 1,21 mg m.a./L (réduction de la longueur moyenne)	1941512
Diatomée en eau salée (<i>Skeletonema costatum</i>)	Aiguë, 96 h	Sulfoxaflore	CE _{50r} , CE _{50y} et CE _{50b} à 72 h : > 104 mg m.a./L; CSEO à 72 h : 104 mg m.a./L (concentration maximale d'essai) Résultats à 96 h non fiables	1941497

^a La CSEO est exprimée sous forme de résidus radioactifs totaux (RRT) dans l'eau sus-jacente. Une majorité de résidus a été attribuée au sulfoxaflore, et près d'un tiers au produit de transformation X11719474. Les résultats d'une étude accessible examinant la toxicité aiguë de sédiments traités n'ont pas été utilisés dans l'évaluation des risques pour les invertébrés vivant dans les sédiments, ce scénario d'exposition n'étant pas considéré comme réaliste

pour les résidus de sulfoxaflore, étant donné que le sulfoxaflore et son métabolite X11719474 sont très solubles dans l'eau et qu'ils ne se logent dans les sédiments qu'en petites quantités.

Tableau 23 Évaluation des risques pour les espèces aquatiques non ciblées

Organisme	Type d'exposition	Composé du test	Critère d'effet	Concentration prévue dans l'environnement ^a	Quotient de risque
Espèces dulcicoles					
Invertébrés : puce d'eau (<i>Daphnia magna</i>)	Aiguë	Sulfoxaflore	CL ₅₀ /2 > 199,5 mg m.a./L	0,023 mg m.a./L	< 0,0001
		X11719474	CE ₅₀ /2 > 102,5 mg/L	0,026 mg/L	< 0,0003
	Chronique	Sulfoxaflore	CSEO = 50,5 mg m.a./L	0,023 mg m.a./L	0,0005
Invertébrés vivant dans les sédiments chironomide (<i>Chironomus riparius</i>)	Chronique, eau traitée	Sulfoxaflore	CSEO = 0,0455 mg RRT/L	0,023 mg m.a./L	0,5
Poisson : crapet arlequin (<i>Lepomis macrochirus</i>)	Aiguë	Sulfoxaflore	CL ₅₀ /10 > 36,3 mg m.a./L	0,023 mg m.a./L	< 0,0006
Poissons d'eau douce : truite arc-en-ciel (<i>Oncorhynchus mykiss</i>)	Aiguë	X11719474	CL ₅₀ /10 > 47,8 mg/L	0,026 mg/L	< 0,0005
Poisson : tête-de-boule (<i>Pimephales promelas</i>)	Pendant les premiers stades de vie	Sulfoxaflore	CSEO = 0,63 mg m.a./L	0,023 mg m.a./L	0,04
Amphibien	Aiguë	Sulfoxaflore	CL ₅₀ /10 > 36,3 mg m.a./L	0,125 mg m.a./L	< 0,003
		X11719474	CL ₅₀ /10 > 47,8 mg/L	0,137 mg/L	< 0,003
	Pendant les premiers stades de vie	Sulfoxaflore	CSEO = 0,63 mg m.a./L	0,125 mg m.a./L	0,2
Algues : diatomée (<i>Navicula pelliculosa</i>)	Aiguë	Sulfoxaflore	CE ₅₀ /2 = 33,05 mg m.a./L	0,023 mg m.a./L	0,0007
Plantes vasculaires : lenticule mineure (<i>Lemna gibba</i>)	Composé sous forme dissoute	Sulfoxaflore	CE ₅₀ /2 > 50 mg m.a./L	0,023 mg m.a./L	< 0,0005
Espèces d'estuaire ou d'eau salée					
Invertébrés : mysidacé (<i>Americamysis bahia</i>)	Aiguë	Sulfoxaflore	CL ₅₀ /2 = 0,322 mg m.a./L	0,023 mg m.a./L	0,07
	Chronique	Sulfoxaflore	CSEO = 0,11 mg m.a./L	0,023 mg m.a./L	0,2
Poissons : méné tête-de-mouton (<i>Cyprinodon variegatus</i>)	Aiguë	Sulfoxaflore	CL ₅₀ /10 = 26,6 mg m.a./L	0,023 mg m.a./L	0,0009
	Pendant les premiers stades de vie	Sulfoxaflore	CSEO = 1,21 mg m.a./L	0,023 mg m.a./L	0,02
Algues : diatomée (<i>Skeletonema costatum</i>)	Aiguë	Sulfoxaflore	CE ₅₀ /2 > 52 mg m.a./L	0,023 mg m.a./L	< 0,0004

^a Dans l'évaluation préliminaire, les CPE sont fondées sur une application directe à la dose d'application cumulative maximale. La dose maximale d'application sur l'étiquette, le nombre d'applications, l'intervalle d'application et le taux de dissipation entre les traitements sont donc pris en compte.

Pour le sulfoxaflore : 2×96 g m.a./ha à 7 j d'intervalle. Dissipation dans l'eau : demi-vie de 88 j (la plus longue de toutes les demi-vies calculées dans 2 systèmes eau-sédiments aérobies).

Pour le métabolite X11719474, la dose d'application a été déterminée en présumant d'un facteur de conversion du sulfoxaflore en X11719474 de 100 %, immédiatement après l'application, et ajustée pour tenir compte de la masse moléculaire. Ainsi, chacune des applications de sulfoxaflore équivalait à 102,8 g X11719474/ha (96 g m.a./ha \times 297 g X11719474 g/mole / $277,27$ g sulfoxaflore/mole = $102,8$ g X11719474/ha). Il a été présumé que le métabolite X11719474 ne subirait aucune dégradation dans l'eau.

Quotient de risque = exposition/toxicité. Les cellules à fond gris indiquent que le niveau préoccupant est dépassé (NP = 1) [Le NP n'a pas été dépassé pour les organismes aquatiques exposés au sulfoxaflore ou au X11719474.]

Tableau 24 Utilisations soutenues pour l'insecticide Transform WG

Organisme(s) nuisible(s)	Dose d'application du produit	Équipement d'application
Orge et blé		
Puceron des céréales	25 à 50 g/ha	Pulvérisation au sol ou aérienne
Puceron russe du blé	50 à 100 g/ha	Pulvérisation au sol ou aérienne
Canola (colza), lin et oléagineux apparentés (sous-groupe de cultures 20A)		
Pucerons	25 à 50 g/ha	Pulvérisation au sol ou aérienne
Punaises du genre <i>Lygus</i>	100 g/ha	Pulvérisation au sol ou aérienne

Remarque : Un maximum de deux traitements appliqués et à au moins 7 j d'intervalle pour toutes les utilisations.

Tableau 25 Utilisations soutenues pour l'insecticide Closer

Organisme(s) nuisible(s)	Dose d'application du produit	Équipement d'application
Légumes-feuilles du genre <i>Brassica</i> (chou) (groupe de cultures 5); légumes-feuilles, sauf ceux du genre <i>Brassica</i> (groupe de cultures 4)		
Pucerons	100 à 150 ml/ha	Pulvérisation au sol seulement
Fruits à pépins (sous-groupe de cultures 11-09)		
Pucerons : puceron vert et puceron rose du pommier	100 à 200 ml/ha	Pulvérisation au sol seulement
Cochenille de San José	200 à 400 ml/ha	
Puceron lanigère du pommier (répression seulement)	200 ml/ha	
Légumes-racines et légumes-tubercules (groupe de cultures 1)		
Pucerons	50 à 150 ml/ha	Pulvérisation au sol seulement; pulvérisation au sol ou aérienne sur les pommes de terre seulement
Raisins		
Cicadelle de la vigne (répression seulement)	200 à 400 ml/ha	Pulvérisation au sol seulement
Fruits à noyau (groupe de cultures 12-09)		
Pucerons – puceron vert du pêcher et puceron farineux du pommier	100 à 200 ml/ha	Pulvérisation au sol seulement
Cochenille de San José	200 à 400 ml/ha	

Noix (groupe de cultures 14-11)		
Pucerons	100 à 200 ml/ha	Pulvérisation au sol seulement
Cochenille de San José	200 à 400 ml/ha	

Remarque : Un maximum de deux traitements appliqués à au moins 7 j d'intervalle pour toutes les utilisations.

Tableau 26 Considérations liées à la Politique de gestion des substances toxiques (PGST) : comparaison avec les critères de la voie 1 de la PGST

Critères de la voie 1 de la PGST	Valeur du critère de la voie 1 de la PGST		Sulfoxaflure	Produit de transformation		
				X11719474	X11579457	X11519540
Toxique ou équivalent à toxique selon la définition de la <i>Loi canadienne sur la protection de l'environnement</i> ^a	Oui		Oui	Oui	Oui	Oui
Principalement d'origine anthropique ^b	Oui		Oui	Oui	Oui	Oui
Persistante ^c	Sol	Demi-vie ≥ 182 j	TD ₅₀ : 0,05 à 0,6 j	TD ₅₀ : 85 à > 1 000 j	TD ₅₀ : 96 à 670 j	TD ₅₀ : 71 à > 1 000 j
	Eau	Demi-vie ≥ 182 j	TD ₅₀ : 11 à 65 j	TD ₅₀ : demi-vie en conditions aérobies non disponible. TD ₅₀ > 1 000 j en condition anaérobies.	TD ₅₀ : non disponible	TD ₅₀ : non disponible
	Sédiments	Demi-vie ≥ 365 j	TD ₅₀ : 46 à 102 j	TD ₅₀ : demi-vie en conditions aérobies non disponible. Aucune dégradation en systèmes anaérobies.	TD ₅₀ : non disponible	TD ₅₀ : non disponible
	Dans l'air	Demi-vie ≥ 2 j ou indication de transport à grande distance	Demi-vie estimée sous l'effet de l'oxydation photochimique : 7,8 h. De plus, la volatilisation ne constitue pas une importante voie de dissipation, et il est peu probable que la substance soit transportée dans l'air sur de longues distances d'après les valeurs de pression de vapeur (2,5 × 10 ⁶ Pa) et de la constante de la loi d'Henry (6,7 × 10 ⁻¹² atm m ³ /mol.	La volatilisation ne constitue pas une voie de dissipation importante, et il est peu probable que la substance soit transportée dans l'atmosphère sur de longues distances si l'on en juge par les valeurs de la pression de vapeur (2,7 × 10 ⁻⁷ Pa) et de la constante de la loi d'Henry (4,5 × 10 ⁻¹⁴ atm m ³ /mol.	Non disponible	Non disponible
Bioaccumulable ^d	Log K _{oe} ≥ 5		0,802	< 0,3	< 0,3	< 0,3
	FBC ≥ 5 000		Non disponible	Non disponible	Non disponible	Non disponible
	FBA ≥ 5 000		Non disponible	Non disponible	Non disponible	Non disponible

Le produit est-il une substance de la voie 1 selon la Politique de gestion des substances dangereuses (doit répondre aux quatre critères)?	Non, ne répond pas aux critères de la voie 1 de la PGST.	Non, ne répond pas aux critères de la voie 1 de la PGST.	Non, ne répond pas aux critères de la voie 1 de la PGST.	Non, ne répond pas aux critères de la voie 1 de la PGST.
--	--	--	--	--

^a Pour l'évaluation initiale des pesticides au regard des critères de la PGST, l'ARLA considère que tous les pesticides sont toxiques au sens de la *Loi canadienne sur la protection de l'environnement* ou l'équivalent. S'il y a lieu, l'évaluation du critère de toxicité de la *Loi canadienne sur la protection de l'environnement* peut être approfondie (en d'autres termes, si la substance répond à tous les autres critères).

^b Aux termes de la PGST, une substance est jugée « principalement anthropique » si, de l'avis des experts, sa concentration dans l'environnement est attribuable en grande partie à l'activité humaine plutôt qu'à des sources ou des rejets naturels.

^c Si un pesticide et/ou un ou plusieurs de ses produits de transformation répondent à un critère de la persistance dans un milieu donné (sol, eau, sédiments ou air), alors l'ARLA estime que ces substances répondent au critère de la persistance.

^d L'ARLA préfère les données obtenues sur le terrain (par exemple, FBA) à celles obtenues en laboratoire (par exemple, FBC), qui sont elles-mêmes préférées aux propriétés chimiques (par exemple, log K_{oc}).

Annexe II Renseignements supplémentaires sur la conjoncture internationale relativement aux limites maximales de résidus et à leurs incidences commerciales

Tableau 1 Différences entre les limites maximales de résidus du Canada, les tolérances des États-Unis et les limites maximales de résidus de la Commission du Codex Alimentarius

Denrées	Canada (ppm)	États-Unis (ppm)	Codex* (ppm)
Agrumes (groupe de cultures 10)	0,7	0,7	0,9
Légumes-racines et légumes-tubercules (groupe de cultures 1)	0,05	0,05	0,03
Légumes-feuilles et du genre <i>Brassica</i> (groupe de cultures 5), sauf le chou-fleur	2,0	2,0	3 (brocoli) 0,4 (choux pommés)
Chou-fleur	0,08	0,08	0,04
Légumes-feuilles (sous-groupe de cultures 4A), cresson	6,0	6,0	6 (légumes-feuilles)
Légumes-pétiotes (sous-groupe de cultures 4B)	2,0	2,0	1,5 (céleri)
Cucurbitacées (groupe de cultures 9)	0,4	0,4	0,5
Fruits à pépins (sous-groupe de cultures 11-09)	0,5	0,5	0,4
Graines sèches de légumineuses	0,2	0,2	-
Haricots à gousse comestible	4,0	4,0	-
Colza (sous-groupe de cultures 20A)	0,4	0,4	0,15
Blé	0,08	0,08	0,2
Orge	0,4	0,4	0,6
Fruits à noyau (groupe de cultures 12-09)	3,0	3,0	2 (sauf les cerises)
Petits fruits de plantes grimpantes (sous-groupe de cultures 13-07F)	2,0	2,0	2 (raisins)
Petits fruits de plantes naines, sauf le kiwi (sous-groupe de cultures 13-07G)	0,7	0,7	0,5 (fraises)
Graines de coton (sous-groupe de cultures 20C)	0,2	0,2	0,4
Noix (groupe de cultures 14-11)	0,015	0,015	0,015
Légumes-fruits (groupe de cultures 8-09)	0,7	0,7	1,5
Oignons verts (sous-groupe de cultures 3-07B)	0,7	0,7	0,7 (oignon nouveau)
Oignons, bulbes (sous-groupe de cultures 3-07A)	0,01	0,01	0,01 (oignon et ail)
Soja	0,2	0,2	0,3 (graines de soja immature)
Mélasses de betterave à sucre	0,25	0,25	-
Raisins secs	6,0	6,0	6
Pâte de tomates	2,6	2,6	-
Purée de tomates	1,2	1,2	-
Feuilles de légumes-racines et de légumes-tubercules (groupe de cultures 2), sauf les fanes de navet	3	3,0	-
Viande de bovin, de cheval, de chèvre et de mouton	0,02	0,15	0,3 (viande de

Denrées	Canada (ppm)	États-Unis (ppm)	Codex* (ppm)
			mammifères)
Gras de viande de bovin, de cheval, de chèvre et de mouton	0,01	0,10	–
Gras et viande de porc et de volaille	0,01	0,01	0,1 (viande de volaille)
Sous-produits de viande de bovin, de chèvre, de cheval et de mouton	0,05	0,40	–
Lait	0,06	0,15	–
Sous-produits de viande de volaille	0,02	0,01	0,3 (abats comestibles de volaille)
Œufs	0,01	0,01	0,1
Sous-produits de viande de porc	0,01	0,01	–

* La Commission du Codex Alimentarius est un organisme international sous les auspices des Nations Unies qui fixe des normes internationales pour les aliments, y compris les limites maximales de résidus.

Il est possible que les LMR varient d'un pays à l'autre pour plusieurs raisons, notamment les différences entre les profils d'emploi des pesticides et entre les sites d'essai sur le terrain utilisés pour générer des données sur les propriétés chimiques des résidus. Dans le cas des denrées d'origine animale, les écarts entre les LMR peuvent être attribuables à des différences dans le régime alimentaire et les pratiques utilisées à cet égard chez les animaux d'élevage.

En vertu de l'Accord de libre-échange nord-américain, le Canada, les États-Unis et le Mexique se sont engagés à éliminer le plus possible les écarts entre les LMR d'un pays à l'autre. La concertation en ce domaine permettra d'assurer la protection de la santé humaine de la même façon dans toute l'Amérique du Nord ainsi que de promouvoir le libre-échange de produits alimentaires sans danger. D'ici à ce que le processus d'uniformisation soit achevé, les LMR canadiennes précisées dans le présent document doivent être respectées. Les écarts de LMR décrits ci-dessus ne devraient pas compromettre les affaires ou la compétitivité internationale des entreprises canadiennes ni nuire à quelque région du Canada que ce soit.

Les tolérances des États-Unis et les LMR du Canada diffèrent des LMR du Codex en raison de différences sur le plan de l'examen des données.

Références

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

1.0 Propriétés chimiques

N° de l'ARLA	Référence
1941211	2009, XR-208 14C-Pyridine Label Impurity Identification, DACO: 2.12.2,2.13.4,IIA 1.10.2 CBI
1941212	2009, Determination of Color, Physical State, Odor, Melting Point and Decomposition Temperature of XDE-208 Pure Active Ingredient, DACO: 2.14.1, 2.14.13, 2.14.2, 2.14.3, 2.14.4, 2.14.5, IIA 2.1.1, IIA 2.1.2,IIA 2.1.3,IIA 2.4.1,IIA 2.4.2 CBI
1941213	2008, XDE-208 TGAI: Determination of Density for Solids, DACO: 2.14.6,IIA 2.2 CBI
1941214	2008, XDE-208 PAI: Determination of Density for Solids, DACO: 2.14.6,IIA 2.2 CBI
1941215	2009, Determination of Vapour Pressure for XDE-208 PAI, DACO: 2.14.9,IIA 2.3.1 CBI
1941217	2009, Determination of Color, Odor, Physical State, Oxidizing and Reducing Action, Explodability, pH and Bulk Density of XDE-208 Technical Grade Active Ingredient, DACO: 2.14.1,2.14.2,2.14.3,2.16,IIA 2.13,IIA 2.4.1,IIA 2.4.2 CBI
1941218	2009, Determination of the Mass, Infrared, Nuclear Magnetic Resonance and Ultraviolet-Visible Spectra of XDE-208, DACO: 2.14.12,IIA 2.5.1.1 CBI
1941219	2009, Determination of the Mass, Infrared, Nuclear Magnetic Resonance and Ultraviolet/Visible Spectra of X11719474, DACO: 2.14.12,IIA 2.5.1.1 CBI
1941220	2009, Determination of Water Solubility for XDE-208 PAI, DACO: 2.14.7,IIA 2.6 CBI
1941221	2009, Determination of Organic Solvent Solubility for XDE-208 TGAI, DACO: 2.14.8,IIA 2.7 CBI
1941222	2009, Determination of Organic Solvent Solubility for XDE-208 PAI, DACO: 2.14.8,IIA 2.7 CBI
1941223	2009, Determination of Octanol-Water Partition Coefficient for XDE-208 PAI by Shake Flask Method, DACO: 2.14.11,IIA 2.8.1 CBI
1941226	2010, Determination of Dissociation Constant of XDE-208 Using UV-Visible Spectrophotometry and Potentiometric Titration Techniques, DACO: 2.14.10,8.2.3.2,IIA 2.9.5 CBI
1941228	2009, Determination of Surface Tension, Flammability, Self-Ignition Temperature and Oxidising Properties for XDE-208 TGAI, DACO: 2.16,IIA 2.11.1,IIA 2.14 CBI
1941229	2009, Determination of Explosive Properties (Thermal and Friction Tests) for XDE-208 TGAI, DACO: 2.16,IIA 2.13 CBI
1941230	2010, Determination of the Stability of XDE-208 Technical to Selected Metals and Metal Ions, DACO: 2.14.13,IIA 2.17.2 CBI
1941239	2010, Analytical Method and Validation for the Determination of Impurities in XDE-208 Technical Grade Material and Alternate Method for Determination of Active Ingredient in XDE-208 Technical Grade Material, DACO: 2.13.1,2.13.4,IIA 4.2.1,IIA 4.2.3 CBI
1941240	2010, Analytical Method and Validation for the Determination of Residual Solvents in XDE-208, DACO: 2.13.1,IIA 4.2.1 CBI

1941250	2010, Method Validation Study for the Determination of Residues of XDE-208 and its Major Metabolites in Soil using Offline Solid-Phase Extraction and Liquid Chromatography with Tandem Mass Spectrometry Detection, DACO: 8.2.2.1,IIA 4.4
1941251	2010, Independent Laboratory Validation of the Analytical Methodology Used for the Determination of XDE-208 (X11422208) and its Metabolites (X11519540, X11579457, and X11719474) in Sandy Loam and Clay Loam Soils, DACO: 8.2.2.1,IIA 4.4
1941252	2010, Method Validation for the Determination of Residues of XDE-208 and its Major Metabolites in Soil by On-Line Solid Phase Extraction and High Performance Liquid Chromatography with Tandem Mass Spectrometry, DACO: 8.2.2.1,IIA 4.4
1941253	2010, Method Validation Study for the Determination of Residues of XDE-208 and its Major Metabolites in Water using Offline Solid-Phase Extraction and Liquid Chromatography with Tandem Mass Spectrometry Detection, DACO: 8.2.2.3,IIA 4.5
1941254	2010, Independent Laboratory Validation of Dow AgroSciences LLC Method - Determination of Residues of XDE-208 and its Major Metabolites in Water using Offline Solid-Phase Extraction and Liquid Chromatography with Tandem Mass Spectrometry Detection, DACO: 8.2.2.3, IIA 4.5
1941255	2010, Method Validation for the Determination of Residues of XDE-208 and its Major Metabolites in Water by On-Line Solid Phase Extraction and High Performance Liquid Chromatography with Tandem Mass Spectrometry, DACO: 8.2.2.3,IIA 4.5
1941088	2010, Group A-Product Identity and Composition, Description of Materials Used to Produce the Product, Production and Formulation Process, Certified Limits, and Enforcement Analytical Method for GF-2372, an end use product containing Sulfoxaflor (XDE-208), DACO: 0.8.11, 0.8.12, 3.2.1, 3.2.2, 3.3.1, 3.4.1, Document J
1941089	2009, Determination of Color, Odor, Physical State, Oxidizing and Reducing Action, Bulk Density, Explodability, and pH of GF-2372, an End Use Product containing XDE-208, DACO: 3.5.1,3.5.2,3.5.3,3.5.6,3.5.7,3.5.8,IIIA 2.1,IIIA 2.2.2,IIIA 2.4.2,IIIA 2.6.2 C
1941090	2009, Determination of Flammability (solids) and Relative Self-Ignition Temperature for GF-2372, DACO: 3.5.11,IIIA 2.3.2,IIIA 2.3.3 CBI
1941091	2010, Two-Week Accelerated Storage Stability and Flowability of GF-2372, DACO: 3.5.10,8.2.2.1,8.2.3.6,IIIA 2.7.1,IIIA 2.8.1,IIIA 2.8.2,IIIA 2.8.3.1,IIIA 2.8.3.2,IIIA 2.8.5.2,IIIA 2.8.6.2,IIIA 2.8.6.3,IIIA 2.8.6.5,IIIA 2.8.8.1 CBI
1941092	2010, Storage Stability and Package Corrosion Characteristics of GF-2372; Eight-Week Accelerated Study, DACO: 3.5.14,IIIA 2.13 CBI
1941134	2010, Group A-Product Identity and Composition, Description of Materials Used to Produce the Product, Production and Formulation Process, Certified Limits, and Enforcement Analytical Method for GF-2032, an end use product containing Sulfoxaflor (XDE-208), DACO: 0.8.11, 0.8.12, Document J
1941135	2009, Determination of Color, Odor, Physical State, Oxidizing and Reducing Action, Flashpoint, Explodability, pH, Viscosity and Density of GF-2032, an End Use Product containing XDE-208, DACO: 3.5.1,3.5.12,3.5.2,3.5.3,3.5.6,3.5.7,3.5.9,IIIA 2.1,IIIA 2.2.1
1941136	2009, Group B - Physical, Chemical Properties for GF-2032, A Liquid End Use Product containing XDE-208, DACO: 3.5.1,3.5.12,3.5.2,3.5.3,3.5.6,3.5.7,3.5.8,3.5.9,IIIA 2.1,IIIA 2.2.1,IIIA 2.2.2,IIIA 2.4.1,IIIA 2.5.2,IIIA 2.6.1 CBI
1941137	2009, Determination of surface Tension and Auto-Ignition Temperature for GF-2032, DACO: 3.5.11,3.7,IIIA 2.3.3,IIIA 2.5.3 CBI
1941138	2010, GF-2032 One Week Low Temperature and Two Week Accelerated Storage Stability in Glass, DACO: 3.5.10,IIIA 2.7.2,IIIA 2.7.4 CBI

1941139	2010, Eight-Week Accelerated Storage Stability and Package Corrosion Characteristics of GF-2032 in 1L HDPE and 1L PET Bottles, DACO: 3.5.10,3.5.14,8.2.3.6,IIIA 2.13,IIIA 2.7.2,IIIA 2.8.2,IIIA 2.8.3.1,IIIA 2.8.3.2,IIIA 2.8.5.2,IIIA 2.8.8.2 CBI
1941140	2010, Analytical Method and Validation for the Determination of XDE-208 in GF-2372 and GF-2032 End Use Products and in XDE-208 Technical Grade Active Ingredient, DACO: 3.5.1,3.5.2,3.5.3,IIIA 2.1 CBI
1959806	2010, Document J - Tier II, DACO: 2.11.2,2.11.4 CBI
1959807	2010, Document J - Tier II, DACO: 2.11.2,2.11.4 CBI
2043888	2011, Replicate Values Excel Spreadsheet (Raw data), DACO: 8.2.2.1, 8.2.2.2, 8.2.2.3, 8.2.2.4, 8.2.3.3.3
2366077	2013, Sulfoxaflor Technical Manufacturing Process, DACO: 2.11.3 CBI
2366078	2013, Sulfoxaflor Tech Specification - Updated 2013, DACO: 2.12.1 CBI
2366079	2012, Analysis of Product Samples for Active Ingredient and Impurities in Sulfoxaflor Technical Grade Active Ingredient, DACO: 2.13.3 CBI
2441291	2012, Analytical Method and Validation for the Determination of X12243073 in Sulfoxaflor Technical, an Extension of DAS-AM-G-10-16, DACO: 2.13.1 CBI
2444401	2014, Compilation of Spectral Data for Two Significant Impurities in Sulfoxaflor Technical, DACO: 2.13.1 CBI
2366088	2013, Storage Stability and Package Corrosion Characteristics of GF-2032 in HDPE and PET; Three Year Ambient Study, DACO: 3.5.10,3.5.14 CBI
2366100	2013, Storage Stability and Package Corrosion Characteristics of GF-2372; Three-Year Ambient Study, DACO: 3.5.10,3.5.14 CBI

2.0 Santé humaine et animale

N° de l'ARLA	Référence
1941147	2010, XDE-208: The In Vivo Percutaneous Absorption of Radiolabelled XDE-208 in Formulation (GF-2032) and Two In-Use Spray Dilutions in the Rat (OECD 427), DACO: 5.8,IIIA 7.6.1
1941148	2010, XDE 208: The In Vitro Percutaneous Absorption of Radiolabelled XDE 208 in Formulation (GF 2032) and Two In Use Spray Dilutions Through Rat and Human Skin (OECD 428), DACO: 5.8,IIIA 7.6.2
1941149	2010, Dissipation of Dislodgeable Foliar Sulfoxaflor Residues from Treated Wheat, DACO: 5.9,IIIA 7.7.1
1941150	2010, Dissipation of Dislodgeable Foliar Sulfoxaflor Residues from Treated Broccoli, DACO: 5.9,IIIA 7.7.1
1941259	2007, X11422208: Probe Study to Determine Absorption, Distribution, Metabolism, and Elimination in F344/DuCrI Rats ABD CRL:CD1(ICR) Mice, DACO: 4.5.9,IIA 5.1.1
1941260	2010, XDE-208: Tissue Distribution in F344/DuCrI Rats, DACO: 4.5.9,IIA 5.1.2
1941261	2009, XDE-208: Pharmacokinetics and Metabolism in F344-DuCrI Rats, DACO: 4.5.9,IIA 5.1.3
1941262	2008, XDE-208: Acute Oral Toxicity Study in F344/DuCrI Rats (Up and Down Procedure), DACO: 4.2.1,IIA 5.2.1

1941263	2008, XDE-208: Acute Oral Toxicity Study in CRL:CD1(ICR) Mice (Up and Down Procedure), DACO: 4.2.1,IIA 5.2.1
1941264	2008, XDE-208: Acute Dermal Toxicity Study in Rats - Limit Test, DACO: 4.2.2,IIA 5.2.2
1941265	2009, XDE-208: Acute Dust Aerosol Inhalation Toxicity Study in Fisher 344, DuCrI Rats, DACO: 4.2.3,IIA 5.2.3
1941266	2008, XDE-208: Primary Skin Irritation Study in Rabbits, DACO: 4.2.5,IIA 5.2.4
1941267	2008, XDE-208: Primary Eye Irritation Study in Rabbits, DACO: 4.2.4,IIA 5.2.5
1941268	2008, XDE-208 Technical Grade Active Ingredient: Local Lymph Node Assay in CBA/J Mice, DACO: 4.2.6,IIA 5.2.6
1941269	2009, X11422208: Palatability Probe Study in Female F344/DuCrI Rats (Revision), DACO: 4.3.3,IIA 5.3.1
1941270	2009, X11422208: 28-Day Dietary Toxicity Study in F344 DuCrI Rats, DACO: 4.3.3,IIA 5.3.1
1941271	2007, X11422208: Palatability and Toxicokinetic Probe Study in CRL:CD1(ICR) Mice (Revision), DACO: 4.3.3,IIA 5.3.1
1941272	2008, X11422208: 28-Day Dietary Toxicity Study in CRL:CD1(ICR) Mice, DACO: 4.3.3,IIA 5.3.1
1941273	2010, XDE-208: Palatability and Tolerability Probe in Beagle Dogs, DACO: 4.3.3,IIA 5.3.1
1941274	2009, Revised XDE-208: 28-Day Palatability/Tolerability Probe Study in Beagle Dogs, DACO: 4.3.3,IIA 5.3.1
1941276	2010, XR-208: 90-Day Dietary Toxicity Study in F344/DuCrI Rats with a 28-Day Recovery in F344/DuCrI Rats, DACO: 4.3.1,4.5.13,IIA 5.3.2,IIA 5.7.4
1941277	2010, Revised Report: XR-208: 90-Day Dietary Toxicity Study in CrI:CD1(ICR) Mice, DACO: 4.3.1,IIA 5.3.2
1941278	2010, XDE-208: A 90-Day Oral Gavage Toxicity Study in Beagle Dogs, DACO: 4.3.2,IIA 5.3.3
1941279	2009, XDE-208: 28-Day Dermal Toxicity Study in F344 DuCrI Rats, DACO: 4.3.5,IIA 5.3.7
1941280	2007, Salmonella-Escherichia Coli/Mammalian-Microsome Reverse Mutation Assay Preincubation Method with a Confirmatory Assay with XR-208, DACO: 4.5.4,IIA 5.4.1
1941281	2007, Evaluation of XR-208 in an In Vitro Chromosomal Aberration Assay Utilizing Rat Lymphocytes, DACO: 4.5.6,IIA 5.4.2
1941282	2007, Evaluation of XR-208 in the Chinese Hamster Ovary Cell/Hypoxanthine-Guanine-Phosphoribosyl Transferase (CHO/HGPRT) Forward Mutation Assay, DACO: 4.5.5,IIA 5.4.3
1941283	2009, Evaluation of XR-208 in the Mouse Bone Marrow Micronucleus Test, DACO: 4.5.7,IIA 5.4.4
1941284	2010, XDE 208: Two-Year Chronic Toxicity/Oncogenicity Study in F344/DuCrI Rats, DACO: 4.4.1,4.4.4,IIA 5.5.1
1941285	2010, XDE-208: Oncogenicity Study in CrI:CD1(ICR) Mice, DACO: 4.4.3,IIA 5.5.3
1941286	2008, Gene Expression and Cell Proliferation Analyses in X11422208 Exposed Rats and Mice, DACO: 4.8,IIA 5.5.4
1941287	2010, XR-208: Targeted Gene Expression, Cell Proliferation, and Cytochrome P450 Enzymatic Activity in Rats (Revision), DACO: 4.8,IIA 5.5.4
1941288	2010, XDE-208: Mode of Action Study Investigating Liver Weight Effects in CrI:CD1(ICR) Mice (Revision), DACO: 4.8,IIA 5.5.4
1941289	2010, XDE-208: A Study to Characterize the Induction Profile of XDE-208 in the Livers of C57BL/6J Mice, DACO: 4.8,IIA 5.5.4
1941290	2010, XDE-208: A Study to Investigate the Mode of Action for Liver Effects Observed in Regulatory Toxicology Studies by Use of Dual CAR-PXR Knockout and Humanised Mice, DACO: 4.8,IIA 5.5.4
1941291	2010, XDE-208: Dietary Reproduction & Developmental Toxicity Screening Test in CRL:CD(SD) Rats, DACO: 4.5.1,IIA 5.6.1
1941292	2010, XDE 208: Two Generation Dietary Reproductive Toxicity Study in CRL:CD(SD) Rats, DACO: 4.5.1,IIA 5.6.1

1941293	2008, XDE-208: Dietary Developmental Toxicity Probe Study in CRL:CD(SD) Rats, DACO: 4.5.2,IIA 5.6.10
1941294	2010, XDE-208: Dietary Developmental Toxicity Study in Crl:CD(SD) Rats, DACO: 4.5.2,IIA 5.6.10
1941295	2008, XDE-208: Oral Gavage Developmental Toxicity Probe Study in New Zealand White Rabbits, DACO: 4.5.3,IIA 5.6.11
1941296	2009, XDE-208: Dietary Developmental Toxicity, Palatability Probe Study in New Zealand White Rabbits, DACO: 4.5.3,IIA 5.6.11
1941297	2009, XDE-208: Dietary Developmental Toxicity Study in New Zealand White Rabbits, DACO: 4.5.3,IIA 5.6.11
1941298	2010, XDE 208: A Dietary Reproductive Toxicity Cross-Fostering Study in CRL:CD(SD) Rats, DACO: 4.5.2,IIA 5.6.10
1941299	2009, A Study of The Effects of XDE-208 on Neonatal Survival in New Zealand White Rabbits (Revision), DACO: 4.2.9,4.3.8,4.4.5,4.5.3,4.5.8,4.8,IIA 5.10,IIA 5.6.11
1941300	2010, XDE-208: Characterization of the Agonist Effects of XDE-208 on Mammalian Muscle Nicotinic Acetylcholine Receptors, DACO: 4.5.2,IIA 5.6.10
1941301	2010, XDE-208: Investigation of the Critical Window of Exposure for Fetal Abnormalities and Neonatal Survival Effects in Crl:CD(SD) Rats, DACO: 4.5.2,IIA 5.6.10
1941302	2010, XDE-208: Investigation of the Critical Window of Exposure for Fetal Abnormalities and Neonatal Survival Effects in Crl:CD(SD) Rats (PHASE 2), DACO: 4.5.2,IIA 5.6.10
1941303	2010, XDE-208: Observations on the Effects of XDE-208 on the Phrenic Nerve Hemidiaphragm Preparation From New-Born Rat (Revision), DACO: 4.5.2,IIA 5.6.10
1941304	2010, XDE 208: Histopathological Evaluation of Fetal Lung Samples from the Developmental Toxicity Study in Crl:CD(SD) Rats, DACO: 4.5.2,IIA 5.6.10
1941305	2010, XDE-208: Acute Neurotoxicity Study in F344-DuCrI Rats, DACO: 4.5.12,IIA 5.7.1
1941306	2010, XDE-208: A Dietary Developmental Neurotoxicity Study of XDE-208 in Rats, DACO: 4.5.14,IIA 5.7.5
1941307	2007, X11719474: Acute Oral Toxicity Screening Study in F344/DuCrI Rats, DACO: 4.8,IIA 5.8
1941309	2010, X11719474: Acute Oral Toxicity Study in Rats: Acute Toxic Class Method, DACO: 4.8,IIA 5.8
1941310	2012, X11719474: Acute Dermal Toxicity, Skin Irritation and Eye Irritation Screening Studies, DACO: 4.8,IIA 5.8
1941311	2010, X11719474: Cut-Down, Reduced Local Lymph Node Assay in CBA/J Mice (Revision), DACO: 4.8,IIA 5.8
1941312	2010, X11719474: Palatability Probe Study in F344-DuCrI Rats, DACO: 4.8,IIA 5.8
1941313	2010, X11719474: 28-Day Dietary Toxicity Study in F344-DuCrI Rats, DACO: 4.8,IIA 5.8
1941314	2010, X11719474: 90-Day Dietary Toxicity Study in F344-DuCrI Rats, DACO: 4.8,IIA 5.8
1941315	2010, X11719474: A Dose-Range Finding and Tolerability Study in Male Beagle Dogs, DACO: 4.2.9,4.3.8,4.4.5,4.5.8,4.8,IIA 5.10,IIA 5.8
1941316	2010, X11719474: A 90-Day Oral Gavage Toxicity Study in Male Beagle Dogs, DACO: 4.8,IIA 5.8
1941317	2008, Salmonella-Escherichia coli/Mammalian-Microsome Reverse Mutation Assay Preincubation Method with a Confirmatory Assay with X11719474, DACO: 4.8,IIA 5.8
1941318	2008, Evaluation of X11719474 an In Vitro Chromosomal Aberration Assay Utilizing Rat Lymphocytes, DACO: 4.8,IIA 5.8
1941319	2008, Evaluation of X11719474 in The Chinese Hamster Ovary Cell/Hypoxanthine-Guanine-Phosphoribosyl Transferase (CHO/HGPRT) Forward Mutation Assay, DACO: 4.8,IIA 5.8
1941320	2010, X11719474: Targeted Gene Expression, Cell Proliferation, and Cytochrome P450 Enzymatic Activity in Male F344/DuCrI Rats to Determine The Mode of Action for Effects on The Liver, DACO: 4.8,IIA 5.8
1941321	2010, X11719474: Dietary Reproduction - Developmental Toxicity Screening Test in CRL:CD(SD) Rats, DACO: 4.8,IIA 5.8

1941322	2010, X11719474: Dietary Developmental Toxicity Study in CRL:CD(SD) Rats, DACO: 4.8,IIA 5.8
1941323	2010, X11721061: Acute Oral Toxicity Up and Down Procedure in Rats, DACO: 4.8,IIA 5.8
1941324	2010, X11721061: A 1-Week Palatability Study in Male Fisher Rats, DACO: 4.8,IIA 5.8
1941325	2010, X11721061: A 28-Day Oral Dietary Toxicity Study in F344/DuCrI Rats, DACO: 4.8,IIA 5.8
1941326	2009, Salmonella & Escherichia coli-Mammalian-Microsome Reverse Mutation Assay Preincubation Method with a Confirmatory Assay with X11721061, DACO: 4.8,IIA 5.8
1941327	2010, Evaluation of X11721061 in an In Vitro Chromosomal Aberration Assay Utilizing Rat Lymphocytes, DACO: 4.8,IIA 5.8
1941328	2010, Evaluation of X11721061 in the Chinese Hamster Ovary Cell/Hypoxanthine-Guanine-Phosphoribosyl Transferase (CHO/HGPRT) Forward Mutation Assay, DACO: 4.8,IIA 5.8
1941329	2010, X11596066: Acute Oral Toxicity Up and Down Procedure in Rats, DACO: 4.8,IIA 5.8
1941330	2010, Salmonella & Escherichia coli-Mammalian-Microsome Reverse Mutation Assay Preincubation Method with a Confirmatory Assay with X11596066, DACO: 4.8,IIA 5.8
1941331	2010, X11579457: Acute Oral Toxicity Up and Down Procedure in Rats, DACO: 4.8,IIA 5.8
1941332	2010, Salmonella & Escherichia coli-Mammalian-Microsome Reverse Mutation Assay Preincubation Method with a Confirmatory Assay with X11579457, DACO: 4.8,IIA 5.8
1941333	2010, X11519540: Acute Oral Toxicity Up and Down Procedure in Rats, DACO: 4.8,IIA 5.8
1941334	2010, Salmonella & Escherichia coli-Mammalian-Microsome Reverse Mutation Assay Preincubation Method with a Confirmatory Assay with X11519540, DACO: 4.8,IIA 5.8
1967120	2010, Oral 90-day toxicity (dog) - Rationale for not Submitting a 1-Year Dog Toxicological Study, DACO: 4.3.2,IIA 5.3.3
1967121	2010, A Retrospective Analysis of Toxicity Studies in Dogs and Impact on the Chronic Reference Dose for Conventional Pesticide Chemicals, DACO: 4.3.2,IIA 5.3.3
1967122	2010, A 1-Year Toxicity Study in Dogs is no Longer a Scientifically Justifiable Core Data Requirement for the Safety Assessment of Pesticides, DACO: 4.3.2,IIA 5.3.3
1998841	2010, XDE-208 Revised Document L- Section 3 - Toxicology, DACO: 4.1
1999110	2010, XDE-208: A One-Year Oral Gavage Toxicity Study in Beagle Dogs, DACO: 4.3.2,IIA 5.3.4
1999138	2010, Evaluation of X11579457 in an In Vitro Chromosomal Aberration Assay Utilizing Rat Lymphocytes, DACO: 4.5.6,IIA 5.4.2
1999139	2010, Evaluation of X11579457 in the Chinese Hamster Ovary Cell/Hypoxanthine-Guaninephosphoribosyl Transferase (CHO/HGPRT) Forward Mutation Assay, DACO: 4.5.5,IIA 5.4.3
1999140	2010, Evaluation of X11519540 in The Chinese Hamster Ovary Cell/Hypoxanthine-Guanine-Phosphoribosyl Transferase (CHO/HGPRT) Forward Mutation Assay, DACO: 4.5.5,IIA 5.4.3
1999141	2010, Evaluation of X11519540 in an In Vitro Chromosomal Aberration Assay Utilizing Rat Lymphocytes, DACO: 4.5.6,IIA 5.4.2
1999142	2010, X11519540: Palatability Probe Study in Male F344/DuCrI Rats, DACO: 4.8,IIA 5.8
1999145	2010, XDE-208: Mode of Action and Human Relevance Framework Analysis for XDE-208-Induced Rodent Liver Tumors, DACO: 4.8,IIA 5.5.4
1999146	2010, XDE-208: Mode of Action Evaluation and Human Relevance Framework Analysis for XDE-208-Induced Fetal Abnormalities and Neonatal Death in Rats, DACO: 4.8,IIA 5.5.4
1999147	2010, X11519540: 28-Day Dietary Toxicity Study in F344/DuCrI Rats, DACO: 4.3.3,IIA 5.3.1
1999148	2010, XDE-208: Leydig Cell Mode-of-Action Study in CRL:CD(SD) and F344/DuCrI Rats, DACO: 4.8,IIA 5.5.4
2000044	2010, XDE-208 Revised Document L- Section 3 - Toxicology, DACO: 4.1
2060408	2011, XDE-208 (Sulfoxaflo): Mode of Action and Human Relevance Framework Analysis for XDE-208 Induced Promotion of Fischer 344 Rat Leydig Cell Tumours, DACO: 4.8
2060409	2011, XDE-208 Technical: Screening for Estrogen Receptor and Androgen Receptor Binding and Transactivation and Aromatase Inhibition, DACO: 4.8

2099400	2010, X11719474: Probe study to determine absorption, metabolism and elimination in F344/DuCrI Rats, DACO: 4.5.9
2109852	2010, DAS-Tox Response - CRL_EFD_FULL_GD20_v3.10 (Developmental Parameters for CrI:CD(SD)Rats(Full) v.3.10), DACO: 4.8
2109853	2010, DAS-Tox Response - CRL_Repor_v2.11 (Historical Control Summary), DACO: 4.8
2109854	2010, DAS-Tox Response - HCR Kit Survival (Rabbit Natural Delivery Historical Control Data), DACO: 4.8
2109855	1992, DAS-Tox Response - Marr_1992_Ethylene_Glycol_Skeletal: Developmental Stages of the CD (Sprague-Dawley) Rat Skeleton After Maternal Exposure to Ethylene Glycol, DACO: 4.8
2109856	2011, DAS-Tox Response - Rabbit_HC_information, DACO: 4.8
2109857	2011, Effects of X11422208 Infusion on Hypothalamic Dopamine, Dopac and HVA Efflux - A Microdialysis Experiment in Freely-Moving Rats, DACO: 4.8
2109858	1986, Potential Reversibility of Skeletal Effects in Rats Exposed in Utero to Caffeine, DACO: 4.8
2109859	2011, XDE-208 (Sulfoxaflo): Mode of Action and Human Relevance Framework Analysis of Preputial Gland Carcinomas in the Two-Year F344/DuCrI Rat Carcinogenicity Assay, DACO: 4.8
1941093	2009, GF-2372: Acute Oral Toxicity Up and Down Procedure in Rats, DACO: 4.6.1,IIIA 7.1.1
1941094	2009, GF-2372: Acute Dermal Toxicity Study in Rats, DACO: 4.6.2,IIIA 7.1.2
1941095	2010, GF-2372: Acute Dust Aerosol Inhalation Toxicity Study in F344/DuCrI Rats, DACO: 4.6.3,IIIA 7.1.3
1941096	2010, GF-2372: Primary Skin Irritation Study in Rabbits, DACO: 4.6.5,IIIA 7.1.4
1941097	2010, GF-2372: Primary Eye Irritation Study in Rabbits, DACO: 4.6.4,IIIA 7.1.5
1941098	2010, GF-2372: Local Lymph Node Assay in CBA/J Mice, DACO: 4.6.6,IIIA 7.1.6
1941141	2009, GF-2032: Acute Oral Toxicity Study in Rats: Acute Toxic Class Method, DACO: 4.6.1,IIIA 7.1.1
1941142	2009, GF-2032: Acute Dermal Toxicity Study in Rats, DACO: 4.6.2,IIIA 7.1.2
1941143	2009, GF-2032: Acute Liquid Aerosol Inhalation Toxicity Study in F344-DuCrI Rats, DACO: 4.6.3,IIIA 7.1.3
1941144	2009, GF-2032: Primary Skin Irritation Study in Rabbits, DACO: 4.6.5,IIIA 7.1.4
1941145	2009, GF-2032: Primary Eye Irritation Study in Rabbits, DACO: 4.6.4,IIIA 7.1.5
1941146	2008, GF-2032: Local Lymph Node Assay in CBA/J Mice, DACO: 4.6.6,IIIA 7.1.6
2024787	2010, GF-2032 - Rationale for Study Waiver for MRID 47832409 (acute inhalation), DACO: 4.6.3
1941340	2010, A Nature of the Residue Study with [14C]-XDE-208 Applied to Tomatoes, DACO: 6.3,IIA 6.2.1
1941341	2010, A Nature of the Residue Study with [14C]-XR-208 Applied to Peas, DACO: 6.3,7.4.5,IIA 6.2.1,IIA 6.5.1
1941342	2010, A Nature of the Residue Study with [14C]-XR-208 Applied to Lettuce, DACO: 6.3,IIA 6.2.1
1941343	2010, A Nature of the Residue Study with [14C]-XR-208 Applied to Rice (Amended Report), DACO: 6.3,7.4.5,IIA 6.2.1,IIA 6.5.1
1941344	2009, A Nature of the Residue Study in the Laying Hen with 14C-XDE-208, DACO: 6.2,IIA 6.2.2
1941345	2010, A Nature of the Residue Study in the Laying Hen with [14C]-X11719474, A Metabolite of XDE-208, DACO: 6.2,7.4.5,IIA 6.2.2,IIA 6.5.1
1941346	2010, A Nature of the Residue Study in the Ruminant with 14C-XDE-208, DACO: 6.2,7.4.5,IIA 6.2.3,IIA 6.5.1
1941347	2010, A Nature of the Residue Study in the Ruminant with [14C]-X11719474, Metabolite of XDE-208, DACO: 6.2,7.4.5,IIA 6.2.3,IIA 6.5.1

1999104	2010, Residues in/on a Root, Leafy Vegetable, Cereal, and Forage Grass as Rotated Crops Following Treatment with XDE-208, DACO: 7.4.4,IIA 6.6.3
1999105	2010, Residues of XDE-208 in/on Apple from the USA, DACO: 7.4.1,7.4.2,7.4.6,IIA 6.3.2
1999107	2010, Residues of XDE-208 in Barley at Intervals and Harvest Following Multiple Applications of GF-2032 - Southern Europe - 2010, DACO: 7.4.1,7.4.2,7.4.6,IIA 6.3.2
1999108	2010, Residues of XDE-208 in/on Barley from the USA, DACO: 7.4.1,7.4.2,7.4.6,IIA 6.3.2
1999109	2010, Residues of XDE-208 in Beans at Intervals and Harest Following Multiple Applications of GF-2032 - Northern and Southern Europe - 2010, DACO: 7.4.1,7.4.2,7.4.6,IIA 6.3.2
1999111	2010, Residues of XDE-208 in Broccoli at Intervals and Harvest Following Multiple Applications of GF-2032 - Northern and Southern Europe - 2010, DACO: 7.4.1,7.4.2,7.4.6,IIA 6.3.2
1999112	2010, Residues of XDE-208 in Oil Seed Rape at Intervals and Harvest Following Multiple Applications of GF-2032 - Northern Europe - 2010, DACO: 7.4.1,7.4.2,7.4.6,IIA 6.3.2
1999113	2010, Residues of XDE-208 in Cauliflower at Intervals and Harvest Following Multiple Applications of GF-2032 - Northern and Southern Europe - 2010, DACO: 7.4.1,7.4.2,7.4.6,IIA 6.3.2
1999114	2010, Residues of XDE-208 in and on Cherry from the USA, DACO: 7.4.1,7.4.2,7.4.6,IIA 6.3.2
1999115	2010, Residues of XDE-208 in Cotton at Intervals and Harvest Following Multiple Applications of GF-2032 - Southern Europe - 2010, DACO: 7.4.1,7.4.2,7.4.6,IIA 6.3.2
1999116	2010, Residues of XDE-208 in Cucumbers at Intervals and Harvest Following Multiple Applications of GF-2032 - Northern and Southern Europe - 2010, DACO: 7.4.1,7.4.2,7.4.6,IIA 6.3.2
1999117	2010, Residues of XDE-208 in Grapes at Intervals and Harvest Following Multiple Applications of GF-2032 -Northern and Southern Europe - 2010, DACO: 7.4.1,7.4.2,7.4.6,IIA 6.3.2
1999118	2010, Residues of XDE-208 in/on Grapefruit from the USA, DACO: 7.4.1,7.4.2,7.4.6,IIA 6.3.2
1999119	2010, Residues of XDE-208 in/on Lemon from the USA, DACO: 7.4.1,7.4.2,7.4.6,IIA 6.3.2
1999120	2010, Residues of XDE-208 in Head Lettuce at Intervals and Harvest Following Multiple Applications of GF-2032 - Northern and Southern Europe - 2010, DACO: 7.4.1,7.4.2,7.4.6,IIA 6.3.2
1999121	2010, Residues of XDE-208 in Leaf Lettuce at Intervals and Harvest Following Multiple Applications of GF-2032 - Northern and Southern Europe - 2010, DACO: 7.4.1,7.4.2,7.4.6,IIA 6.3.2
1999123	2010, Residues of XDE-208 in Ooutdoor Melons at Intervals and Harvest Following Multiple Applications of GF-2032 - Southern Europe - 2010, DACO: 7.4.1,7.4.2,7.4.6,IIA 6.3.2
1999124	2010, Residues of XDE-208 in/on Mustard Greens from the USA, DACO: 7.4.1,7.4.2,7.4.6,IIA 6.3.2
1999125	2010, Residues of XDE-208 in/on Orange from the USA, DACO: 7.4.1,7.4.2,7.4.6,IIA 6.3.2
1999126	2010, Residues of XDE-208 in Pears at Intervals and Harvest Following Multiple Applications of GF-2032 - Northern and Southern Europe - 2010, DACO: 7.4.1,7.4.2,7.4.6,IIA 6.3.2
1999127	2010, Residues of XDE-208 in/on Pepper from the USA, DACO: 7.4.1,7.4.2,7.4.6,IIA 6.3.2
1999128	2010, Residues of XDE-208 in Bell Peppers at Intervals and Harvest Following Multiple Applications of GF-2032 - Southern Europe - 2010, DACO: 7.4.1,7.4.2,7.4.6,IIA 6.3.2
1999129	2010, Residues of XDE-208 in Chilis Following Foliar Application of GF-2032 in Australia, DACO: 7.4.1,7.4.2,7.4.6,IIA 6.3.2
1999130	2010, Residues of XDE-208 in/on Potato from the USA, DACO: 7.4.1,7.4.2,7.4.6,IIA 6.3.2
1999131	2010, Residues of XDE-208 in/on Radish from the USA, DACO: 7.4.1,7.4.2,7.4.6,IIA 6.3.2
1999132	2010, Residues of XDE-208 in Tomatoes at Intervals and Harvest Following Multiple Applications of GF-2032 - Northern and Southern Europe - 2010, DACO: 7.4.1,7.4.2,7.4.6,IIA 6.3.2
1999133	2010, Residues of XDE-208 in Cherry Tomatoes at Intervals and Harvest Following Multiple Applications of GF-2032 - Northern and Southern Europe - 2010, DACO: 7.4.1,7.4.2,7.4.6,IIA 6.3.2

1999134	2010, Residues of XDE-208 in Indoor Tomatoes at Intervals and Harvest Following Multiple Applications of GF-2032 - Europe - 2010, DACO: 7.4.1,7.4.2,7.4.6,IIA 6.3.2
1999135	2010, Residues of XDE-208 in/on Tomato from the USA, DACO: 7.4.1,7.4.2,7.4.6,IIA 6.3.2
1999137	2010, Residues of XDE-208 in Wheat Processed Fractions, DACO: 7.4.1,7.4.2,7.4.6,IIA 6.3.2
1999143	2010, Frozen Storage Stability Study for Sulfoxaflor (XDE-208) and its Major Metabolites in Soil-Interim Report-Six Months Stability Data, DACO: 7.3,IIA 6.1.1
1999144	2010, Frozen Storage Stability Study for Sulfoxaflor (XDE-208) and its Major Metabolites in Water-Interim Report- Six Months Stability Data, DACO: 7.3,IIA 6.1.1
1999149	2010, Frozen Storage Stability of Sulfoxaflor (XDE-208) and its Main Metabolites in Crops Interim Report, DACO: 7.3,IIA 6.1.1
1941354	2010, Residues of XDE-208 in Cereals Following Foliar Application of GF-2032 in New Zealand, DACO: 7.4.1,7.4.2,7.4.6,IIA 6.3.1
1941355	2010, Residues of XDE-208 in Cereals Following Foliar Application of GF-2032 in Australia, DACO: 7.4.1,7.4.2,7.4.6,IIA 6.3.1
1941356	2010, Residues of XDE-208 in Barley at Intervals and Harvest Following Multiple Applications of GF-2032 - Northern and Southern Europe - 2009, DACO: 7.4.1,7.4.2,7.4.6,IIA 6.3.1
1941357	2010, Residues of XDE-208 in Barley at Intervals and Harvest Following Multiple Applications of GF-2032 - Northern and Southern Europe - 2008, DACO: 7.4.1,7.4.2,7.4.6,IIA 6.3.1
1941365	2010, Residues of XDE-208 in Canola Following Foliar Application of GF-2032 in Australia, DACO: 7.4.1,7.4.2,7.4.6,IIA 6.3.1
1941367	2010, Residue of XDE-208 in and on Canola from the USA and Canada, DACO: 7.4.1,7.4.2,7.4.6,IIA 6.3.1
1941368	2010, Residues of XDE-208 in Oil Seed Rape at Intervals and Harvest Following Multiple Applications of GF-2032 - Northern and Southern Europe - 2008 and 2009, DACO: 7.4.1,7.4.2,7.4.6,IIA 6.3.1
1941370	2010, Residues of XDE-208 in Canola Following Foliar Application of GF-2032 in Australia, DACO: 7.4.1,7.4.2,7.4.6,IIA 6.3.1
1941425	2010, Residues of XDE-208 Insecticide in Soybeans Commodities After Multiple Applications of GF-2032 Formulation, Brazil, 2008-2009, DACO: 7.4.1,7.4.2,7.4.6,IIA 6.3.1
1941427	2010, Magnitude of Residues of XDE-208 in and on Soybean from the USA - Formulation Bridging Study, DACO: 7.4.1,7.4.2,7.4.6,IIA 6.3.1
1941442	2010, Magnitude of Residues of XDE-208 in-on Wheat from the USA and Canada - Formulation Bridging Study (Amended Report), DACO: 7.4.1,7.4.2,7.4.6,IIA 6.3.1
1941443	2010, Residues of XDE-208 in Wheat at Intervals and Harvest Following Multiple Applications of GF-2032 - Northern and Southern Europe - 2008, DACO: 7.4.1,7.4.2,7.4.6,IIA 6.3.1
1941444	2010, Residues of XDE-208 in Wheat at Intervals and Harvest Following Multiple Applications of GF-2032 - Northern and Southern Europe - 2009, DACO: 7.4.1,7.4.2,7.4.6,IIA 6.3.1
1941445	2010, Processing Study to Determine the Nature of Residues of 14C-XDE-208, 14C-X11719474 and 14C-X11721061 Following Industrial or Household Preparation, DACO: 7.4.5,IIA 6.5.1
1941447	2010, Residues of XDE-208 in Barley Grain and Process Fractions at Harvest Following Multiple Applications of GF-2032 - 2008, DACO: 7.4.5,IIA 6.5.3
1941449	2010, Residues of XDE-208 in Oil Seed Rape and Process Fractions Following Multiple Applications of GF-2032 - 2008, DACO: 7.4.5,IIA 6.5.3
1941460	2010, Residue of XDE-208 in Soybean Processed Fractions (Amended Report), DACO: 7.4.5,IIA 6.5.3
1941465	2010, Residue of XDE-208 in Wheat Processed Fractions, DACO: 7.4.5,IIA 6.5.3
1941335	2010, Frozen Storage Stability of Sulfoxaflor (XDE-208) and its Main Metabolites in Crops - Interim Report, DACO: 7.3,IIA 6.1.1
1941336	2010, Frozen Storage Stability Study for Sulfoxaflor (XDE-208) and its Major Metabolites in Soil-Interim Report-Six Weeks Stability Data, DACO: 7.3,IIA 6.1.1
1941337	2010, Frozen Storage Stability Study for Sulfoxaflor (XDE-208) and its Major Metabolites in Water-Interim Report-Six Weeks Stability Data, DACO: 7.3,IIA 6.1.1
1941338	2010, XDE-208 Livestock Feedig Study: Magniture of Residue in Eggs, Muscle, Liver and Fat of Laying Hens, DACO: 7.3,7.5,7.6,IIA 6.1.1,IIA 6.4.1

1941339	2010, XDE-208 Livestock Feeding Study: Magnitude of Residue in Milk, Muscle, Fat, Liver and Kidney of Lactating Dairy Cattle, DACO: 7.3,7.5,7.6,IIA 6.1.1,IIA 6.4.2
1941348	2010, Residue of XDE-208 in and on Almonds from the USA, DACO: 7.4.1,7.4.2,7.4.6,IIA 6.3.1
1941349	2010, Residues of XDE-208 in Apples Following Foliar Application of GF-2032 in Australia and New Zealand, DACO: 7.4.1,7.4.2,7.4.6,IIA 6.3.1
1941350	2010, Residue of XDE-208 in-on Apple from the USA (Amended Report), DACO: 7.4.1,7.4.2,7.4.6,IIA 6.3.1
1941351	2010, Residues of XDE-208 in Apples at Intervals and Harvest Following Multiple Applications of GF-2032 - Northern and Southern Europe - 2008, DACO: 7.4.1,7.4.2,7.4.6,IIA 6.3.1
1941352	2010, Residues of XDE-208 in Apricots Following Foliar Application of GF-2032 in Australia and New Zealand, DACO: 7.4.1,7.4.2,7.4.6,IIA 6.3.1
1941353	2010, Residues of XDE-208 in Cereals Following Foliar Application of GF-2032 in Australia, DACO: 7.4.1,7.4.2,7.4.6,IIA 6.3.1
1941354	2010, Residues of XDE-208 in Cereals Following Foliar Application of GF-2032 in New Zealand, DACO: 7.4.1,7.4.2,7.4.6,IIA 6.3.1
1941355	2010, Residues of XDE-208 in Cereals Following Foliar Application of GF-2032 in Australia, DACO: 7.4.1,7.4.2,7.4.6,IIA 6.3.1
1941356	2010, Residues of XDE-208 in Barley at Intervals and Harvest Following Multiple Applications of GF-2032 - Northern and Southern Europe - 2009, DACO: 7.4.1,7.4.2,7.4.6,IIA 6.3.1
1941357	2010, Residues of XDE-208 in Barley at Intervals and Harvest Following Multiple Applications of GF-2032 - Northern and Southern Europe - 2008, DACO: 7.4.1,7.4.2,7.4.6,IIA 6.3.1
1941358	2010, Residues of XDE-208 Insecticide in Dry Beans After Applications of GF-2032 Formulation, Brazil, 2008, DACO: 7.4.1,7.4.2,7.4.6,IIA 6.3.1
1941359	2010, Residues of XDE-208 in Beans at Intervals and Harvest Following Multiple Applications of GF-2032 - Northern and Southern Europe - 2008 and 2009, DACO: 7.4.1,7.4.2,7.4.6,IIA 6.3.1
1941360	2010, Residues of XDE-208 in Broccoli at Intervals and Harvest Following Multiple Applications of GF-2032 - Northern and Southern Europe - 2008 and 2009, DACO: 7.4.1,7.4.2,7.4.6,IIA 6.3.1
1941361	2010, Residue of XDE-208 in and on Broccoli from the USA, DACO: 7.4.1,7.4.2,7.4.6,IIA 6.3.1
1941362	2010, Residues of XDE-208 in and on Cabbage from the USA, DACO: 7.4.1,7.4.2,7.4.6,IIA 6.3.1
1941363	2010, Residues of XDE-208 in Head Cabbage at Intervals and Harvest Following Multiple Applications of GF-2032 - Northern and Southern Europe - 2008, DACO: 7.4.1,7.4.2,7.4.6,IIA 6.3.1
1941364	2010, Residues of XDE-208 in Broccoli, Cabbage, Chinese Cabbage and Brussels Sprouts Following Foliar Application of GF-2032 in Australia, DACO: 7.4.1,7.4.2,7.4.6,IIA 6.3.1
1941365	2010, Residues of XDE-208 in Canola Following Foliar Application of GF-2032 in Australia, DACO: 7.4.1,7.4.2,7.4.6,IIA 6.3.1
1941367	2010, Residue of XDE-208 in and on Canola from the USA and Canada, DACO: 7.4.1,7.4.2,7.4.6,IIA 6.3.1
1941368	2010, Residues of XDE-208 in Oil Seed Rape at Intervals and Harvest Following Multiple Applications of GF-2032 - Northern and Southern Europe - 2008 and 2009, DACO: 7.4.1,7.4.2,7.4.6,IIA 6.3.1
1941370	2010, Residues of XDE-208 in Canola Following Foliar Application of GF-2032 in Australia, DACO: 7.4.1,7.4.2,7.4.6,IIA 6.3.1
1941371	2010, Residue of XDE-208 in, on Carrot from the USA, DACO: 7.4.1,7.4.2,7.4.6,IIA 6.3.1
1941372	2010, Residues of XDE-208 in Carrots at Intervals and Harvest Following Multiple Applications of GF-2032 - Northern and Southern Europe - 2008, DACO: 7.4.1,7.4.2,7.4.6,IIA 6.3.1

1941373	2010, Residues of XDE-208 in Cauliflower at Intervals and Harvest Following Multiple Applications of GF-2032 - Northern and Southern Europe - 2008 and 2009, DACO: 7.4.1,7.4.2,7.4.6,IIA 6.3.1
1941374	2010, Residues of XDE-208 in cauliflowers following foliar application of GF-2032 in Australia, DACO: 7.4.1,7.4.2,7.4.6,IIA 6.3.1
1941375	2010, Residues of XDE-208 in and on Celery from the USA, DACO: 7.4.1,7.4.2,7.4.6,IIA 6.3.1
1941376	2010, Residues of XDE-208 in Cherries Following Foliar Application of GF-2032 in Australia and New Zealand, DACO: 7.4.1,7.4.2,7.4.6,IIA 6.3.1
1941378	2010, Residues of XDE-208 in Cherries at Intervals and Harvest Following Multiple Applications of GF-2032 - Northern and Southern Europe - 2008 and 2009, DACO: 7.4.1,7.4.2,7.4.5,7.4.6,IIA 6.3.1,IIA 6.5.1
1941379	2008, Residues of XDE-208 Insecticide in Cotton After Multiple Applications of GF-2032 Formulation, Brazil, 2008-2009, DACO: 7.4.1,7.4.2,7.4.6,IIA 6.3.1
1941380	2010, Residue of XDE-208 in, on Cotton from the USA, DACO: 7.4.1,7.4.2,7.4.5,7.4.6,IIA 6.3.1,IIA 6.5.1
1941381	2010, Residues of XDE-208 in Cotton at Harvest Following Multiple Applications of GF-2032 - Southern Europe - 2008, DACO: 7.4.1,7.4.2,7.4.6,IIA 6.3.1
1941383	2010, RESIDUES OF XDE-208 IN COTTON AT INTERVALS AND HARVEST FOLLOWING MULTIPLE APPLICATIONS OF GF-2032 - SOUTHERN EUROPE - 2009, DACO: 7.4.1,7.4.2,7.4.6,IIA 6.3.1
1941384	2010, Residues of XDE-208 in cotton following foliar application of GF-2032 in Australia, DACO: 7.4.1,7.4.2,7.4.6,IIA 6.3.1
1941385	2010, Residue of XDE-208 in and on Cucumber from the USA, DACO: 7.4.1,7.4.2,7.4.6,IIA 6.3.1
1941386	2010, Residues of XDE-208 in Cucumbers at Intervals and Harvest Following Multiple Applications of GF-2032 - Northern and Southern Europe - 2008 and 2009, DACO: 7.4.1,7.4.2,7.4.6,IIA 6.3.1
1941387	2010, Residues of XDE-208 in Zucchini Following Foliar Application of GF-2032 in Australia, DACO: 7.4.1,7.4.2,7.4.6,IIA 6.3.1
1941388	2010, Residue of XDE-208 in and on Grape from the USA, DACO: 7.4.1,7.4.2,7.4.6,IIA 6.3.1
1941389	2010, Residues of XDE-208 in Grapes at Intervals and Harvest Following Multiple Applications of GF-2032 - Northern and Southern Europe - 2008, DACO: 7.4.1,7.4.2,7.4.6,IIA 6.3.1
1941390	2010, Residues of XDE-208 in Grapes Following Foliar Application of GF-2032 in Australia and New Zealand, DACO: 7.4.1,7.4.2,7.4.6,IIA 6.3.1
1941391	2010, Residues of XDE-208 in Grapes Following Foliar Application of GF-2032 in Australia and New Zealand, DACO: 7.4.1,7.4.2,7.4.6,IIA 6.3.1
1941392	2010, Residues of XDE-208 in Lettuce Following Foliar Application of GF-2032 in Australia, DACO: 7.4.1,7.4.2,7.4.6,IIA 6.3.1
1941393	2010, Residues of XDE-208 in and on Head Lettuce from the USA, DACO: 7.4.1,7.4.2,7.4.6,IIA 6.3.1
1941394	2010, Residues of XDE-208 in Head Lettuce at Intervals and Harvest Following Multiple Applications of GF-2032 - Northern and Southern, DACO: 7.4.1,7.4.2,7.4.6,IIA 6.3.1
1941396	2010, Residues of XDE-208 in Lettuce Following Foliar Application of GF-2032 in Australia, DACO: 7.4.1,7.4.2,7.4.6,IIA 6.3.1
1941397	2010, Residue of XDE-208 in and on Leaf Lettuce from the USA, DACO: 7.4.1,7.4.2,7.4.6,IIA 6.3.1
1941398	2010, Residues of XDE-208 in Leaf Lettuce at Intervals and Harvest Following Multiple Applications of GF-2032 - Northern and Southern Europe - 2008, DACO: 7.4.1,7.4.2,7.4.6,IIA 6.3.1
1941399	2010, Residues of XDE-208 Insecticide in Melon After Applications of GF-2032 Formulation, Brazil, 2008, DACO: 7.4.1,7.4.2,7.4.6,IIA 6.3.1
1941400	2010, Residues of XDE-208 in and on Muskmelon from the USA, DACO: 7.4.1,7.4.2,7.4.6,IIA 6.3.1

1941401	2010, Residues of XDE-208 in Outdoor Melons at Intervals and Harvest Following Multiple Applications of GF-2032 - Southern Europe - 2008, DACO: 7.4.1,7.4.2,7.4.6,IIA 6.3.1
1941403	2010, Residues of XDE-208 in Nectarines and Plums Following Foliar Application of GF-2032 in Australia, DACO: 7.4.1,7.4.2,7.4.6,IIA 6.3.1
1941404	2010, Residues of XDE-208 in Nectarines Following Foliar Application of GF-2032 in Australia and New Zealand, DACO: 7.4.1,7.4.2,7.4.6,IIA 6.3.1
1941405	2010, Residue of XDE-208 in, on Bulb Onion in the USA, DACO: 7.4.1,7.4.2,7.4.6,IIA 6.3.1
1941406	2010, Residues of XDE-208 in and on Green Onion from the USA, DACO: 7.4.1, 7.4.2, 7.4.6, IIA 6.3.1
1941407	2010, Residues of XDE-208 Insecticide in Citrus after Multiple Applications of GF-2032 Formulation, Brazil, 2008, DACO: 7.4.1,7.4.2,7.4.6,IIA 6.3.1
1941408	2010, Residues of XDE-208 in Citrus Following Foliar Application of GF-2032 in Australia, DACO: 7.4.1,7.4.2,7.4.6,IIA 6.3.1
1941409	2010, Residues of XDE-208 in Citrus Following Foliar Application of GF-2032 in Australia, DACO: 7.4.1,7.4.2,7.4.6,IIA 6.3.1
1941410	2010, Residue of XDE-208 in and on Orange from the USA, DACO: 7.4.1,7.4.2,7.4.6,IIA 6.3.1
1941411	2010, Residues of XDE-208 in Peaches at Intervals and Harvest Following Multiple Applications of GF-2032 - Northern and Southern Europe - 2008 and 2009, DACO: 7.4.1,7.4.2,7.4.6,IIA 6.3.1
1941412	2010, Residues of XDE-208 in Peaches Following Foliar Application of GF-2032 in Australia and New Zealand, DACO: 7.4.1,7.4.2,7.4.6,IIA 6.3.1
1941413	2010, Residues of XDE-208 in Peaches Following Foliar Application of GF-2032 in Australia, DACO: 7.4.1,7.4.2,7.4.6,IIA 6.3.1
1941414	2010, Residue of XDE-208 in-on Peach from the USA (Amended Report), DACO: 7.4.1,7.4.2,7.4.6,IIA 6.3.1
1941416	2010, Residues of XDE-208 in and on Pear from the USA, DACO: 7.4.1,7.4.2,7.4.6,IIA 6.3.1
1941417	2010, Residues of XDE-208 in Pears at Intervals and Harvest Following Multiple Applications of GF-2032 - Northern and Southern Europe - 2008, DACO: 7.4.1,7.4.2,7.4.6,IIA 6.3.1
1941418	2010, Residues of XDE-208 in Pears Following Foliar Application of GF-2032 in Australia, DACO: 7.4.1,7.4.2,7.4.6,IIA 6.3.1
1941419	2010, Residues of XDE-208 in and on Pecan from the USA (Amended Report), DACO: 7.4.1,7.4.2,7.4.6,IIA 6.3.1
1941420	2010, Residues of XDE-208 in Bell Peppers at Intervals and Harvest Following Multiple Applications of GF-2032 - Southern Europe - 2008, DACO: 7.4.1,7.4.2,7.4.6,IIA 6.3.1
1941421	2010, Residues of XDE-208 in Capsicums Following Foliar Application of GF-2032 in Australia, DACO: 7.4.1,7.4.2,7.4.6,IIA 6.3.1
1941422	2010, Residues of XDE-208 in and on Plum from the USA, DACO: 7.4.1,7.4.2,7.4.6,IIA 6.3.1
1941423	2010, Residue of XDE-208 in, on Potato from the USA and Canada, DACO: 7.4.1, 7.4.2, 7.4.5, 7.4.6, IIA 6.3.1, IIA 6.5.1
1941424	2010, Residues of XDE-208 in Potatoes at Intervals and Harvest Following Multiple Applications of GF-2032 - Northern and Southern Europe - 2008, DACO: 7.4.1,7.4.2,7.4.6,IIA 6.3.1
1941426	2010, Residue of XDE-208 in-on Soybeans from the USA (Amended Report), DACO: 7.4.1,7.4.2,7.4.6,IIA 6.3.1
1941428	2010, Residue of XDE-208 in and on Spinach from the USA (Amended Report), DACO: 7.4.1,7.4.2,7.4.6,IIA 6.3.1
1941429	2010, Residues of XDE-208 in Spinach Following Foliar Application of GF-2032 in Australia, DACO: 7.4.1,7.4.2,7.4.6,IIA 6.3.1
1941430	2010, Residue of XDE-208 in and on Squash from the USA, DACO: 7.4.1,7.4.2,7.4.6,IIA 6.3.1
1941431	2010, Residues of XDE-208 in-on Strawberry from the USA (Amended Report), DACO: 7.4.1,7.4.2,7.4.6,IIA 6.3.1
1941432	2010, Residues of XDE-208 in Strawberries Following Foliar Application of GF-2032 in Australia and New Zealand, DACO: 7.4.1,7.4.2,7.4.6,IIA 6.3.1
1941433	2010, Residue of XDE-208 in and on Sugar Beet from the USA, DACO: 7.4.1,7.4.2,7.4.6,IIA 6.3.1

1941434	2010, Residues of XDE-208 in Sugarbeet at Intervals and Harvest Following Multiple Applications of GF-2032 - Northern and Southern Europe - 2008, DACO: 7.4.1,7.4.2,7.4.6,IIA 6.3.1
1941435	2010, Residues of XDE-208 in Cherry Tomatoes at Intervals and Harvest Following Multiple Applications of GF-2032 - Northern and Southern Europe - 2008, DACO: 7.4.1,7.4.2,7.4.6,IIA 6.3.1
1941436	2009, Residues of XDE-208 Insecticide in Tomato After Applications of GF-2032 Formulation, Brazil, 2009, DACO: 7.4.1,7.4.2,7.4.6,IIA 6.3.1
1941437	2010, Residue of XDE-208 in and on Tomato from the USA, DACO: 7.4.1,7.4.2,7.4.6,IIA 6.3.1
1941438	2010, Residues of XDE-208 in Tomatoes at Intervals and Harvest Following Multiple Applications of GF-2032 - Northern and Southern Europe - 2008, DACO: 7.4.1,7.4.2,7.4.6,IIA 6.3.1
1941439	2010, Residues of XDE-208 in Tomatoes Following Foliar Application of GF-2032 in Australia, DACO: 7.4.1,7.4.2,7.4.6,IIA 6.3.1
1941440	2010, Residues of XDE-208 Insecticide in Wheat After Applications of GF-2032 Formulation, Brazil, 2008, DACO: 7.4.1,7.4.2,7.4.6,IIA 6.3.1
1941441	2010, Residue of XDE-208 in and on Wheat from the USA and Canada (Amended Report), DACO: 7.4.1,7.4.2,7.4.6,IIA 6.3.1
1941450	2010, Residue of XDE-208 in Carrot Processed Fractions (Amended Report), DACO: 7.4.5,IIA 6.5.3
1941452	2010, Residues of XDE-208 in Cherries and Process Fractions Following Multiple Applications of GF-2032 - Northern Europe - 2009, DACO: 7.4.5,IIA 6.5.3
1941453	2010, Residues of XDE-208 in Cotton Processed Fractions, DACO: 7.4.5,IIA 6.5.3
1941454	2010, Residues of XDE-208 in Grapes and Process Fractions Following Multiple Applications of GF-2032 - Northern Europe - 2008, DACO: 7.4.5,IIA 6.5.3
1941455	2010, Residues of XDE-208 in Head Lettuce and Process Fractions Following Multiple Applications of GF-2032 - Northern Europe - 2008, DACO: 7.4.5,IIA 6.5.3
1941456	2010, Residues of XDE-208 in Leaf Lettuce and Pprocess Fractions Following Multiple Applications of GF-2032 - Northern Europe - 2008, DACO: 7.4.5,IIA 6.5.3
1941457	2010, Residue of XDE-208 in Onion Processed Fractions, DACO: 7.4.5,IIA 6.5.3
1941458	2010, Residue of XDE-208 in Orange Processed Fractions (Amended Report), DACO: 7.4.5,IIA 6.5.3
1941459	2010, Residues of XDE-208 in Potatoes and Process Fractions Following Multiple Applications of GF-2032 - Northern Europe - 2008, DACO: 7.4.5,IIA 6.5.3
1941460	2010, Residue of XDE-208 in Soybean Processed Fractions (Amended Report), DACO: 7.4.5,IIA 6.5.3
1941462	2010, Residues of XDE-208 in Strawberry Processed Fractions, DACO: 7.4.5,IIA 6.5.3
1941463	2010, Residues of XDE-208 in Sugarbeet and Process Fractions Following Multiple Applications of GF-2032 - Southern Europe - 2008, DACO: 7.4.5,IIA 6.5.3
1941464	2010, Residues of XDE-208 in Tomatoes and Process Fractions Following Multiple Applications of GF-2032 - Southern Europe - 2008, DACO: 7.4.5,IIA 6.5.3
1941465	2010, Residue of XDE-208 in Wheat Processed Fractions, DACO: 7.4.5,IIA 6.5.3
2035644	2010, A Confined Rotational Crop Study with 14C-XDE-208, DACO: 7.4.3
2035645	2011, CL submitting the Confined Rotational Crop Study with 14C-XDE-208, DACO: 0.8

3.0 Environnement

N° de l'ARLA	Référence
1941101	2010, Laboratory bioassay to determine the acute contact toxicity of GF-2372 to the honeybee, <i>Apis mellifera</i> . DACO: 9.2.8
1941102	2009, GF-2372: Toxicity of Residues on Foliage to the Honeybee, <i>Apis mellifera</i> . DACO: 9.2.8
1941151	2009, Laboratory bioassay to determine the acute oral toxicity of GF-2032 to the honeybee, <i>Apis mellifera</i> . DACO: 9.2.8

1941152	2009, GF-2032: Laboratory bioassays to determine the acute oral and contact toxicity of GF-2032 to the bumblebee, <i>Bombus terrestris</i> . DACO: 9.2.8
1941153	2009, Laboratory bioassay to determine the acute contact toxicity of GF-2032 TO THE HONEYBEE, <i>Apis mellifera</i> . DACO: 9.2.8
1941155	2008, Effects of XDE-208 (GF-2032, 240 g as/L, SC) on the vegetative vigour of non-target terrestrial plants (Tier 1) - 2008. DACO: 9.8.6
1941156	2010, GF-2032: Effects on the vegetative vigor of non-target terrestrial plants (Tier I). DACO: 9.8.6
1941158	2009, GF-2032: Effects on the seedling emergence and growth of non-target terrestrial plants (Tier II). DACO: 9.8.6
1941224	2009, Hydrolysis of XDE-208 at pH 5, 7, and 9. DACO: 8.2.3.2
1941225	2010, Aqueous Photolysis of XDE-208 and X11719474 in pH 7 Buffer Under Xenon Light. DACO: 8.2.3.3, 8.2.3.3.2
1941227	2010, Estimation of the Photochemical Oxidation Rate of XDE-208. DACO: 8.2.3.3.3
1941466	2010, Aerobic Degradation of XDE-208 in Four US Soils. DACO: 8.2.3.4.2
1941467	2009, Aerobic and Anaerobic Degradation of XDE-208 in Four European Soils. DACO: 8.2.3.4.2, 8.2.3.4.4
1941468	2010, XDE-208: Degradation in One Soil under Anaerobic Conditions Following Incubation under Aerobic Conditions. DACO: 8.2.3.4.4
1941469	2010, Photodegradation of XDE-208 on Soil. DACO: 8.2.3.3.1
1941470	2010, Aerobic Soil Degradation Rate of X11579457 in 4 European Soils. DACO: 8.2.3.4.2, 8.2.3.4.4
1941471	2010, Aerobic Soil Degradation Rate of X11519540 in 4 European Soils. DACO: 8.2.3.4.2
1941472	2010, Dissipation of XDE-208 in Soil under Cropped and Bare-Soil conditions at Multiple Sites across North America. DACO: 8.3.1, 8.3.2, 8.3.2.1
1941477	2010, Adsorption/Desorption of XDE-208 and Adsorption of Three XDE-208 Soil Metabolites. DACO: 8.2.4.2
1941478	2010, Natural Water Photolysis of XDE-208 and the X11719474 Metabolite under Xenon Light. DACO: 8.2.3.3.2
1941479	2010, Aerobic Transformation of XDE-208 in Two European Aquatic Sediment Systems. DACO: 8.2.3.5.2, 8.2.3.5.4
1941480	2010, Anaerobic Aquatic Degradation of XDE-208 in a US Sediment and Pond Water System. DACO: 8.2.3.5.2, 8.2.3.5.4
1941481	2008, XDE-208: An acute oral toxicity study with the northern bobwhite. DACO: 9.6.2.1, 9.6.2.2, 9.6.2.3
1941482	2009, XDE-208 technical: An acute oral toxicity study with the zebra finch (<i>Poephila guttata</i>). DACO: 9.6.2.1, 9.6.2.2, 9.6.2.3
1941483	2009, X11719474: An acute oral toxicity study with the northern bobwhite. DACO: 9.6.2.1, 9.6.2.2, 9.6.2.3
1941484	2008, XDE-208: A dietary LC ₅₀ study with the northern bobwhite. DACO: 9.6.2.4, 9.6.2.5
1941485	2008, XDE-208: A dietary LC ₅₀ study with the mallard. DACO: 9.6.2.6
1941486	2009, XDE-208 TGAI: A reproduction study with the northern bobwhite. DACO: 9.6.3.1, 9.6.3.2, 9.6.3.3
1941487	2010, XDE-208 TGAI: A reproduction study with the mallard. DACO: 9.6.3.1, 9.6.3.2, 9.6.3.3
1941488	2008, XDE-208: Acute toxicity test to the rainbow trout, <i>Oncorhynchus mykiss</i> , determined under static test conditions. DACO: 9.5.2.1, 9.5.2.3
1941489	2008, XDE-208: Acute Toxicity Test To The Bluegill Sunfish, <i>Lepomis macrochirus</i> , Determined Under Static Test Conditions. DACO: 9.5.2.2, 9.5.2.3
1941490	2008, XDE-208: Acute toxicity test to the common carp, <i>Cyprinus carpio</i> , determined under static test conditions. DACO: 9.5.2.2, 9.5.2.3
1941491	2008, X11719474: Acute toxicity to the rainbow trout, <i>Oncorhynchus mykiss</i> , determined under static test conditions. DACO: 9.5.2.3, 9.5.2.4
1941492	2009, Toxicity of XDE-208 technical to fathead minnow (<i>Pimephales promelas</i>) in an early-life stage test. DACO: 9.5.3.1

1941493	2008, XDE-208: Static Acute Toxicity Test With The Water Flea, <i>Daphnia magna</i> . DACO: 9.3.2
1941494	2008, X11719474: Acute Toxicity to the Water Flea, <i>Daphnia magna</i> , Determined Under Static-Renewal Test Conditions. DACO: 9.3.2
1941495	2009, Influence of XDE-208 technical to <i>Daphnia magna</i> in a reproduction test. DACO: 9.3.3
1941496	2009, Testing of effects of XDE-208 on the single cell green alga <i>Pseudokirchneriella subcapitata</i> in a static 96 h test. DACO: 9.8.2, 9.8.3
1941497	2009, Testing of effects of XDE-208 on the marine diatom <i>Skeletonema costatum</i> in a static 96 h test. DACO: 9.8.2, 9.8.3
1941498	2009, Testing of effects of XDE-208 on the blue-green Alga <i>Anabaena flos-aquae</i> in a 96 h Static Test. DACO: 9.8.2, 9.8.3
1941499	2009, Testing of effects of XDE-208 on the diatom <i>Navicula pelliculosa</i> in a 96 h static test. DACO: 9.8.2, 9.8.3
1941500	2008, XDE-208: Whole Sediment 10 Day Acute Toxicity Test With Midge Larvae (<i>Chironomus dilutus</i>). DACO: 9.9
1941501	2009, Toxicity of XDE-208 technical to the aquatic plant <i>Lemna gibba</i> in a semi-static growth inhibition test. DACO: 9.8.5
1941502	2007, XR-208: Acute oral toxicity test with the honeybee, <i>Apis mellifera</i> . DACO: 9.2.4.2
1941503	2009, Laboratory bioassay to determine the acute oral toxicity of X11719474 to the honeybee, <i>Apis mellifera</i> . DACO: 9.2.4.2
1941504	2007, XR-208: Acute contact toxicity test with the honeybee, <i>Apis mellifera</i> . DACO: 9.2.4.1
1941505	2008, XDE-208: Determination of Acute Toxicity Of XDE-208 To The Earthworm <i>Eisenia fetida</i> In An Artificial Soil Substrate. DACO: 9.2.3.1
1941506	2008, Determination Of Acute Toxicity Of The Metabolite X11719474 To The Earthworm <i>Eisenia fetida</i> In An Artificial Soil Substrate. DACO: 9.2.3.1
1941507	2008, XDE-208: Acute Toxicity Test To The Sheepshead Minnow, <i>Cyprinodon variegatus</i> , Determined Under Static Test Conditions. DACO: 9.4.2, 9.4.3, 9.4.4
1941508	2008, XDE-208: Effect on new shell growth of the eastern oyster (<i>Crassostrea virginica</i>). DACO: 9.4.2, 9.4.3, 9.4.4
1941510	2009, XDE-208: Static Acute Toxicity Test With The Mysid Shrimp, <i>Americamysis bahia</i> . DACO: 9.4.2, 9.4.3, 9.4.4
1941511	2010, XDE-208: Life-cycle toxicity test of the saltwater mysid, <i>Americamysis bahia</i> , conducted under flow-through conditions. DACO: 9.4.2, 9.4.3, 9.4.4
1941512	2010, XDE-208: Early Life-Stage Toxicity Test with the Sheepshead Minnow, <i>Cyprinodon variegatus</i> , Under Flow-Through Conditions. DACO: 9.4.2, 9.4.3, 9.4.4
1951099	2009, Effects of XDE-208 (GF-2032, 240 g as per l, SC) on seedling emergence of non-target terrestrial plants (Tier 1) - 2008. DACO: 9.8.6
1959829	2009, A rate response laboratory test to determine the effects of GF-2032 on the predatory mite, <i>Typhlodromus pyri</i> (Acari: Phytoseiidae), DACO: 9.2.5, 9.2.6
1959832	2009, A rate-response laboratory test to determine the effects of GF-2032 on the parasitic wasp, <i>Aphidius rhopalosiphi</i> (Hymenoptera, Braconidae), DACO: 9.2.6
1959833	2009, An extended laboratory test to determine the effects of fresh residues of GF-2032 on the ladybird beetle, <i>Coccinella septempunctata</i> (Coleoptera: Coccinellidae), DACO: 9.2.5
1959834	2009, A rate-response laboratory test to determine the effects of GF-2032 on the parasitic wasp, <i>Aphidius rhopalosiphi</i> (Hymenoptera, Braconidae), DACO: 9.2.6
1959835	2009, an aged-residue extended laboratory study to determine the effects of GF-2032 on the parasitic wasp, <i>Aphidius rhopalosiphi</i> (Hymenoptera, Braconidae), DACO: 9.2.6
1959836	2009, GF-2032: determination of chronic (sub-lethal) toxicity of GF-2032 to the earthworm <i>Eisenia fetida</i> in natural soil substrates, DACO: 9.9
1959837	2009, Assessment of the Side Effects of GF-2032 on the Activity of the Soil Microflora, DACO: 9.9
1959983	2009, XDE-208: Chronic Toxicity in Whole Sediment to Freshwater Midge, <i>Chironomus riparius</i> , DACO: 9.3.4
2044392	2011, Response to EPA Memorandum "Sulfoxaflor: Preliminary: Preliminary Assessment of Potential Risk Concerns to Pollinators", DACO: 9.2.1

2044394	2010, X11721061 Lab bioassay to determine acute oral toxicity of X11721061 to the honeybee, <i>Apis mellifera</i> , DACO: 9.2.4.2.9.2.8
2044396	2010, Toxicity Testing of GF-2032 on Honey Bees (<i>Apis mellifera</i> L.) under Semi-Field Conditions-Tunnel Test, DACO: 9.2.9
2044397	2009, GF-2032 A Semi-Field Study to Evaluate Effects on the Honeybee <i>Apis mellifera carnica</i> L.; (Hymenoptera, Apidae) in <i>Phacelia tanacetifolia</i> in France in 2008, DACO: 9.2.9
2044398	2011, Novel Nicotinic Action of the Sulfoximine Insecticide Sulfoxaflor, DACO: 9.9
2044399	2010, Biological Characterization of Sulfoxaflor, a Novel Insecticide, DACO: 9.9
2044400	2010, Discovery and Characterization of Sulfoxaflor, a Novel Insecticide Targeting Sap-Feeding Pests, DACO: 9.9
2044401	2007, Mutations in Da1 or DB2 Nicotinic Acetylcholine Receptor Subunits Can Confer Resistance to Neonicotinoids in <i>Drosophila melanogaster</i> , DACO: 9.9
2048774	2008, GF-2032: Toxicity of Residues on Foliage to the Honeybee, <i>Apis mellifera</i> , DACO: 9.2.4.1
2055636	2011, GF-2626: A Semi-field study to Investigate Residues in Honeybee Products (<i>Apis mellifera carnica</i> L.; Hymenoptera, Apidae) in <i>Phacelia tanacetifolia</i> in Germany in 2010, DACO: 9.2.4
2173235	2012, Determination of Sulfoxaflor Residues in Various Plant Tissue Following Foliar Application of Low and High Rates of the Insecticide, DACO: 7.4.1
2219817	2012, XDE-208: Acute toxicity effects to honeybee larvae (<i>Apis mellifera</i> L.) under laboratory conditions (in vitro), DACO: 9.2.4.3
2173237	2012, XDE-208: Chronic toxicity effects to honeybee larvae (<i>Apis mellifera</i> L.) under laboratory conditions (in vitro), DACO: 9.2.4.3
2173238	2012, Study on the Effect of GF -2626 on Honey Bees and their Brood (<i>Apis mellifera</i> L.) under SemiField Conditions - Tunnel Test, DACO: 9.2.9
2173239	2012, Study on the Effect of GF-2626 on Honey Bee Brood (<i>Apis mellifera</i> L.) under Semi-Field Conditions - Tunnel Test, DACO: 9.2.9
2173240	2012, Sulfoxaflor: a semi-field study in cotton with GF-2372 (sulfoxaflor 50% WP) to determine residues in matrices relevant to exposure of Honey bees and honey bee brood, to enable estimation of exposure of a typical honey bee colony. Field phase conducted in San Joaquin Valley (California, USA), DACO: 9.2.9

4.0 Valeur

N° de l'ARLA	Référence
1941103	2010, Part 10 Canadian Efficacy Package to support XDE-208 (Sulfoxaflor) Tri-lateral Registration, DACO: 10.1, 10.2.1, 10.2.2, 10.2.3.1, 10.2.3.4, 10.3.1, 10.3.2
1999094	2010, Efficacy Trial Summary Update, DACO: 10.2.3.1
1999095	2010, Individual Efficacy Trials, DACO: 10.2.3.3
2044400	2010, Zhu, Y., Loso, M.R., Watson, G.B., Sparks, T.C., Roger, R.B., Huang, J.X., Gerwick, B.C., Babcock, J.M., Kelley, D, Hedge, V.B., Nugent, B.M., Renga, J.M., Denholm, I., Gorman, K., DeBoer, G.J., Hasler, J., Meade, T., Thomas, J.D., Discovery and Characterization of Sulfoxaflor, a Novel Insecticide Targeting Sap-Feeding Pests. <i>Journal of Agricultural and Food Chemistry</i> (DOI: 10.1021/jf102765x), DACO: 9.9
2049200	2009, XDE-208 (GF-2032) & DE-175 (GF-1640) <i>Thrips imaginis</i> and <i>Myzus persicae</i> in nectarines, DACO: 10.6
2049201	2008, Efficacy of GF-2032 (XDE-208) on <i>Myzus persicae</i> in peaches in Cova da Biera, Portugal, DACO: 10.6
2049202	2008, Efficacy of GF-2032 (XDE-208) on <i>Myzus persicae</i> in peaches (variety spring bell) in Altedo, Italy, DACO: 10.6
2366091	2013, Sulfoxaflor / Leafhopper / Potato, DACO: 10.2.3.3
2366092	2013, Dow NA13C1C052 Aphid and Leafhopper, DACO: 10.2.3.3

B. Autres renseignements considérés**i) Renseignements non publiés****1.0 Santé humaine et animale**

N° de l'ARLA	Référence
2115788	2008, Agricultural Reentry Task Force (ARTF), Data Submitted by the ARTF to Support Revision of Agricultural Transfer Coefficients, Submission #2006-0257.