



Rapport d'évaluation pour une demande de catégorie B, sous-catégorie 4.1

N° de la demande : 2007-6020
Catégorie : Conversion à l'homologation complète sans consultation
Produit : Insecticide technique Clothianidine
Numéro d'homologation : 27445
Matière active (m.a.) : Clothianidine
N° de document de l'ARLA : 1867855

Contexte

La matière active de cet insecticide, la clothianidine, et le produit connexe d'utilisation finale, l'insecticide Titan ST (anciennement désigné sous l'appellation d'Insecticide Poncho 600 pour le traitement des semences) ont bénéficié en 2004 d'une homologation temporaire en vertu de l'article 17 du *Règlement sur les produits antiparasitaires*. La note réglementaire REG2004-06, *Clothianidine, Poncho 600, Insecticide pour le traitement des semences*, présente un sommaire des données examinées, expose les raisons qui justifient la décision réglementaire et précise les études complémentaires requises aux fins d'homologation.

But de la demande

La présente demande vise à convertir l'homologation temporaire de l'insecticide technique Clothianidine en homologation complète. La conversion du produit connexe pour utilisation, l'insecticide Titan ST, a été étudiée dans le cadre d'une demande distincte (numéro de demande 2007-6051).

Évaluation des propriétés chimiques

Appellation courante : Insecticide technique Clothianidine
Appellation chimique : (E)-1-(2-chloro-1,3-thiazol-5-thiazolyl)-3-méthyl-2-nitroguanidine

L'insecticide technique Clothianidine présente les propriétés suivantes :

Propriété	Résultat
Couleur et état physique	Poudre incolore
Concentration nominale	97,5 %
Odeur	Inodore
Densité	1,61 g/ml à 20 °C
Pression de vapeur	$1,3 \times 10^{-10}$ Pa à 25 °C $3,8 \times 10^{-11}$ Pa à 20 °C (extrapolation)
Solubilité dans l'eau	0,327 g/L à 20 °C
Coefficient de partage n-octanol-eau (K_{oe})	$K_{oe} = 5$

Les exigences en matière de données sur la chimie de l'insecticide technique Clothianidine ont été remplies.

Évaluation sanitaire

La clothianidine est un insecticide néonicotinoïde relié à la nicotine sur les plans structurel et fonctionnel. On pense que les néonicotinoïdes agissent en se fixant, à tous le moins partiellement, aux récepteurs nicotiques de l'acétylcholine du système nerveux de l'insecte.

Une analyse détaillée des données toxicologiques relatives à la clothianidine a été menée en 2003. La note réglementaire REG2004-06, *Clothianidine, Poncho 600, Insecticide pour le traitement des semences*, propose une synthèse de cette analyse. Les études ont été menées conformément aux protocoles internationaux établis et aux bonnes pratiques de laboratoire. Les données sont de grande qualité scientifique et la base de données est jugée suffisante pour définir la majeure partie des effets toxiques résultant de l'exposition à la clothianidine. L'analyse des données toxicologiques menée en 2003 a mis en évidence les effets toxiques de la clothianidine sur le foie, les reins, les organes reproducteurs, le tractus intestinal et le système immunitaire. Il n'y avait cependant guère de cohérence entre les études et les espèces quant aux organes ciblés. Les études à long terme chez le rat indiquent une incidence accrue d'adénomes

thyroïdiens à cellules cancéreuses chez les femelles. Des essais *in vitro* ont confirmé une certaine génotoxicité. Une évaluation des risques de cancer a donc été menée en fonction des tumeurs thyroïdiennes observées. Il est cependant plausible, d'après l'analyse de la composition chimique, que la réponse oncogène de la clothianidine soit imputable à un lot de produits chimique contenant plusieurs contaminants susceptibles de causer des tumeurs. Par conséquent, l'Agence de réglementation de la lutte antiparasitaire a demandé une nouvelle série de tests sur la génotoxicité pour le lot utilisé pour les études à long terme chez le rat, afin de confirmer ou d'infirmer l'incidence de contaminants sur la réponse oncogène.

Le potentiel neurotoxique de la clothianidine a été étudié dans le cadre d'études sur la neurotoxicité aiguë, subchronique et sur le plan du développement. Aucune de ces études n'a fait apparaître d'observations neuropathologiques. Par contre, des symptômes de neurotoxicité ont été observés dans le cadre d'études sur la neurotoxicité aiguë (signes cliniques) et sur le plan du développement (réduction de l'activité motrice et de la réaction de tressaillement à un stimulus acoustique). Plusieurs études sur la neurotoxicité ont montré des effets sur le système immunitaire (p. ex., changement du poids absolu du thymus et de la rate, baisse du nombre de leucocytes, hypocellularité de la moelle osseuse, involution du thymus et appauvrissement en cellules lymphoïdes au niveau du thymus, de la rate et des ganglions mésentériques). L'étude sur la reproduction portant sur deux générations et l'étude sur le développement ont montré une plus grande susceptibilité des rats juvéniles (soit maturation sexuelle retardée et nombre accru de mort-nés pour la première et réduction de la réaction de tressaillement à un stimulus acoustique et de l'activité motrice pour la seconde). Des études sur la toxicité lors du développement de fœtus de lapines traitées ont montré une augmentation du nombre de sujets privés d'un lobe pulmonaire.

Des essais complémentaires ont été demandés pour estimer le fonctionnement du système immunitaire pendant le développement, compte tenu des effets potentiels du produit sur le système immunitaire et de la susceptibilité observée chez les rats juvéniles. Un facteur de sécurité additionnel de 3 a été adopté pour l'évaluation de 2003 des risques présentés par la clothianidine, au regard de la susceptibilité accrue des rats juvéniles et de l'étude requise sur l'immunotoxicité sur le plan du développement.

Des suites de l'homologation temporaire accordée, le demandeur a présenté une nouvelle série d'études sur la génotoxicité menées sur le même lot de clothianidine que celui utilisé pour l'étude à long terme chez le rat. Tous les essais menés dans le cadre de ces études indiquent une réaction génotoxique négative. D'autre part, le demandeur a présenté une nouvelle évaluation des données relatives aux adénomes thyroïdiens comprenant une analyse indépendante faites par un nouveau pathologiste et un diagnostic consensuel établi par le nouveau et l'ancien pathologistes. Les résultats de cette réévaluation indépendante ne montrent aucune augmentation du nombre de tumeurs thyroïdiennes liées à l'utilisation de la clothianidine. L'Agence de réglementation de la lutte antiparasitaire souscrit aux conclusions de la réévaluation des données relatives aux tumeurs thyroïdiennes.

Pour l'étude de la toxicité sur le plan du développement, les mères ont été exposées à des doses du jour 6 de la gestation au jour 13 de lactation. On a procédé à un test de réaction cellulaire menant à la formation d'anticorps pour l'hématie du mouton pour évaluer l'immunité humorale

et à un test d'hypersensibilité retardée pour évaluer l'immunité à médiation cellulaire chez des rats sevrés de la F₁ (jour 22 à jour 41 après la naissance). Aucun effet n'a été observé chez les mères au niveau de la mortalité, du rendement reproductif ou de pathologies cliniques. Les résultats chez les mères appartenant au groupe exposé à de fortes doses montrent une augmentation du nombre de ptoses, une diminution du poids corporel et/ou un ralentissement du gain de poids lors de la gestation et de la lactation, ainsi qu'une diminution de la consommation d'aliments au cours de la gestation et de la lactation. Aucun effet lié au traitement n'a été observé quant à la viabilité des petits et la taille de la portée ou aux signes cliniques de toxicité chez les petits. Une diminution du poids corporel, du gain de poids corporel et de la consommation d'aliments a été observée chez les petits à des doses moyennes et élevées.

Le test de réaction cellulaire menant à la formation d'anticorps ne semble pas préoccupant en ce qui concerne le système immunitaire en développement. Pour ce qui est du test d'hypersensibilité retardée, aucun effet sur l'immunité à médiation cellulaire n'a été observé chez les sujets mâles ou femelles appartenant au groupe traité, 24 et 48 heures après provocation de contrôle.

Selon les paramètres de l'étude sur l'immunotoxicité sur le plan du développement, aucun effet nocif n'a été observé sur l'immunité humorale ou à médiation cellulaire chez les rats mâles et femelles exposés à la clothianidine en période prénatale, postnatale et après sevrage.

À la suite de la présentation et à l'analyse des données supplémentaires sur l'évaluation du potentiel cancérigène, des études sur la génotoxicité et de l'étude requise sur l'immunotoxicité sur le plan du développement, on a réévalué les paramètres ultimes de l'évaluation des risques liés à l'exposition professionnelle et par le régime alimentaire.

Cette nouvelle analyse des données toxicologiques a entraîné la réévaluation des études sur la neurotoxicité et la toxicité à court et long terme sur le plan du développement chez le chien et le lapin. La diminution de l'alanine-aminotransférase (ALT) en fonction de la dose, observée dans toutes les études menées chez le chien, a été associée au traitement et considérée comme nocive. L'étude sur la plage de doses menée sur 28 jours a permis d'observer une diminution de l'alanine-aminotransférase à toutes les doses étudiées chez les femelles et aux doses moyennes et élevées chez les mâles. Les résultats antérieurs sur lesquels était basée la dose minimale entraînant un effet nocif observé (DMENO) de 40,9 mg/kg p.c./j pour les mâles dans le cadre de l'étude de 13 semaines sur l'exposition alimentaire chez le chien incluent dorénavant l'alanine-aminotransférase réduite chez les femelles (DMENO de 42,1 mg/kg p.c./j). La dose sans effet nocif observé (DSENO) demeure inchangée pour les mâles et les femelles (soit respectivement 19,3/21,2 mg/kg p.c./j). La DMENO établie dans le cadre de l'étude d'un an chez le chien a été ajustée en fonction de la diminution de l'alanine-aminotransférase, soit respectivement 36,3 et 40,1 mg/kg p.c./j chez le mâle et la femelle. La DSENO a été établie à 16,6/15,0 mg/kg p.c./j (mâle/femelle).

Les études de la toxicité sur le plan du développement ont permis d'identifier une incidence accrue de lobe pulmonaire manquant chez les fœtus de lapines traitées, dorénavant caractérisé comme une malformation. La DMENO établie de 75 mg/kg p.c./j et la DSENO établies de 25 mg/kg p.c./j demeurent inchangées.

Pour ce qui est de l'étude de la neurotoxicité sur le plan du développement, d'autres changements morphométriques cérébraux chez les chiots de femelles traitées à de fortes doses sont considérés liés au traitement. La DMENO de 42,9 mg/kg p.c./j établie pour les petits tient compte de ces autres changements morphométriques cérébraux tandis que la DSENO de 12,9 mg/kg p.c./j demeure inchangée.

Les tableaux 1 et 2 de l'annexe I font la synthèse des résultats des études révisées et des nouvelles études présentées, menées sur des animaux de laboratoire, et précisent les paramètres toxicologiques ultimes établies dans le cadre de l'évaluation des risques pour la santé humaine.

Caractérisation des dangers en vertu de la Loi sur les produits antiparasitaires

En ce qui concerne l'évaluation des risques associés aux résidus potentiellement présents dans les aliments ou aux produits utilisés dans les foyers et les écoles ou à proximité de ceux-ci, la *Loi sur les produits antiparasitaires* exige qu'un facteur de sécurité additionnel de 10 soit appliqué aux effets de seuil pour prendre en compte l'intégrité des données afférentes à l'exposition et la toxicité chez les nourrissons et les enfants, ainsi qu'à la toxicité prénatale et postnatale potentielle. Un facteur différent pourra être considéré acceptable selon la viabilité des données scientifiques.

En ce qui concerne l'intégrité des données sur la toxicité chez les nourrissons et les enfants, la clothianidine bénéficie de données exhaustives. La base de données intègre l'ensemble des études requises, y compris les études de la toxicité sur le plan du développement chez le rat et le lapin, une étude de la toxicité pour la reproduction chez le rat, une étude sur la neurotoxicité sur le plan du développement chez le rat et une étude de l'immunotoxicité sur le plan du développement chez le rat.

En ce qui concerne les préoccupations liées à l'évaluation des risques pour les nourrissons et les enfants, l'étude sur la toxicité sur le plan du développement prénatal n'a pas montré de fœtotoxicité aux doses testées. Dans le cadre de l'étude de la toxicité sur le plan du développement chez le lapin, une incidence accrue de lobe pulmonaire intermédiaire manquant (considéré être une malformation) et une ossification moins prononcée des corps sternaux ont été observées chez des fœtus à une dose qui a également entraîné une toxicité prononcée chez les mères. Perte de poids corporel, ralentissement du gain de poids corporel et baisse de la consommation d'aliments ont été observés chez les petits dans le cadre de l'étude de l'immunotoxicité sur le plan du développement, à une dose pourtant non toxique pour les mères. L'étude de la toxicité pour la reproduction a montré une perte de poids corporel, une maturation sexuelle retardée et une baisse du poids absolu du thymus chez les petits, ainsi qu'une hausse du nombre de mort-nés à une dose non toxique pour les mères. Les préoccupations concernant cette hausse du nombre de mort-nés ont été atténuées par la constance du taux de natalité, la taille des portées ou du nombre d'implantations et par le fait qu'une telle hausse du nombre de mort-nés

n'a pas été observée dans le cadre de l'étude de la neurotoxicité sur le plan du développement. Celle-ci a plutôt montré une perte de poids corporel, un ralentissement du gain de poids corporel, des effets sur la réaction de tressaillement à un stimulus acoustique, et une baisse de l'activité motrice chez les petits à une dose n'entraînant aucun effet nocif chez les mères. Les DSENO établies pour les petits dans le cadre des études sur la toxicité pour la reproduction, la neurotoxicité sur le plan du développement et l'immunotoxicité sur le plan du développement étaient comparables (9,8-12,9 mg/kg p.c./j) et inférieures à celle établie pour le lobe pulmonaire manquant dans le cadre de l'étude de la toxicité sur le plan du développement chez le lapin (25 mg/kg p.c./j).

Tel que mentionné précédemment, la clothianidine est un insecticide néonicotinoïde relié à la nicotine sur le plan structurel. Selon des études publiées dans la littérature scientifique, l'exposition à la fumée de cigarette aurait des effets toxiques sur le plan du développement, y compris des déficits fonctionnels chez les êtres humains exposés avant la naissance (p. ex., Butler et Goldstein, 1973; Indredavik et al., 2007; Lefkowitz, 1981; Naeye et Peters, 1984; Orlebeke et al., 1999; Wakschlag et al., 2002; Weitzman et al., 2002; tous cités dans Slotkin, 2008). Bien que la nicotine ne soit pas l'unique composant de la fumée de cigarette, le lien entre l'exposition à la nicotine et les effets nocifs sur le système nerveux en développement a été clairement établi (Dwyer et al., 2008). La littérature scientifique comporte de nombreuses études confirmant la neurotoxicité de la nicotine sur les animaux en développement après exposition directe *in utero* (p. ex., Ajarem et Ahmad, 1998; Vaglenova et al., 2004; Thomas et al., 2000; Shacka et al., 1997; Levin et al., 1993; Slotkin, 1998). Le mode d'action hypothétique de la nicotine reposerait sur la perturbation des processus de développement cellulaire et de transmission des signaux intracellulaires et extracellulaires menant à la transformation des systèmes de neurotransmetteurs cholinergiques, catécholaminergiques et sérotoninergiques. Il semble que ce mode d'action soit plausible chez l'être humain puisque le cerveau humain en développement possède un récepteur de la nicotine (Slikker et al., 2005).

Ces données devraient donc être prises en compte lors de l'évaluation des effets de la clothianidine sur les jeunes en développement, la clothianidine étant un néonicotinoïde relié à la nicotine sur le plan structurel. L'étude sur la neurotoxicité sur le plan du développement a montré des effets sur la réaction de tressaillement à un stimulus acoustique et sur l'activité motrice chez les petits, à des doses non toxiques pour les mères. Si l'on sait que la réaction de tressaillement à un stimulus acoustique repose sur un réflexe des systèmes sensoriel et musculaire, il existe aussi un élément cognitif. Si l'activité motrice permet d'évaluer la fonction motrice et sensorielle, elle peut aussi servir à évaluer l'ontogénie comportementale (accoutumance). Ces effets sur le comportement neurologique peuvent annoncer des déficits fonctionnels potentiels du système nerveux. Les conséquences neurologiques de ces observations chez l'être humain, en d'autres termes la gravité des effets démontrés, sont inconnues. Pour ces motifs, l'exposition de l'être humain à la clothianidine est préoccupante au regard de sa neurotoxicité potentielle.

Dans l'ensemble, la base de données toxicologiques était exhaustive et toutes les études requises pour évaluer les risques pour les nourrissons et les enfants étaient disponibles. Les études sur la toxicité pour la reproduction, la neurotoxicité sur le plan du développement et l'immunotoxicité sur le plan du développement ont montré une susceptibilité chez les jeunes. Tel que mentionné précédemment, la neurotoxicité potentielle pour l'être humain de l'exposition à la clothianidine

est préoccupante. Sur la foi des données disponibles, le facteur de sécurité additionnel de la *Loi sur les produits antiparasitaires* a été ramené à 3 pour l'évaluation des risques en fonction de l'étude de la neurotoxicité sur le plan du développement. D'autre part, l'effet important (mort-nés) observé en l'absence de toxicité pour les mères dans le cadre de l'étude sur la toxicité pour la reproduction était lui aussi préoccupant, bien que tempéré par la constance du taux de natalité, la taille des portées et le nombre d'implantations et également par le fait qu'une telle hausse du nombre de mort-nés n'a pas été observée dans le cadre de l'étude de la neurotoxicité sur le plan du développement. Le facteur de sécurité additionnel de la *Loi sur les produits antiparasitaires* a pour ces raisons été ramené à 3 pour l'évaluation des risques, en fonction de l'étude de la toxicité pour la reproduction portant sur deux générations.

Détermination de la dose aiguë de référence

La dose aiguë de référence (DARf) recommandée pour la clothianidine a été ajustée à 0,043 mg/kg p.c. (elle était auparavant de 0,25 mg/kg p.c. dans la note réglementaire REG2004-06). L'étude la plus appropriée pour le choix d'une valeur toxicologique de référence pour l'exposition alimentaire aiguë est l'étude de la neurotoxicité sur le plan du développement, qui donne une DSENO de 12,9 mg/kg p.c./j pour les petits femelles, basée sur une baisse du poids corporel et le ralentissement du gain de poids corporel, une baisse de l'activité motrice et une baisse de la réaction de tressaillement à un stimulus acoustique en fonction d'une DMENO de 42,9 mg/kg p.c./j. Les effets neurologiques observés chez les petits dans le cadre de cette étude peuvent survenir suite à une seule exposition. Ils sont par conséquent pertinents pour la détermination de la DARf.

Des facteurs d'incertitude de 10 pour l'extrapolation et pour la variabilité à l'intérieur d'une même espèce et entre les espèces ont été pris en compte pour la détermination de la DARf. Pour les motifs invoqués dans la section sur la caractérisation des dangers de la *Loi sur les produits antiparasitaires*, le facteur de sécurité additionnel a été ramené à 3. Cela mène donc à un facteur de sécurité composite de 300. La DARf est considérée comme assurant la protection de l'ensemble des sous-populations sensibles.

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

$$\text{DARf} = \frac{\text{DSENO}}{\text{FI/FS}} = \frac{12,9 \text{ mg/kg p.c./j}}{300} = 0,043 \text{ mg/kg p.c. de clothianidine}$$

Détermination de la dose journalière admissible

La dose journalière admissible (DJA) recommandée pour la clothianidine demeure de 0,0327 mg/kg p.c./j. L'étude la plus appropriée pour le choix d'une valeur toxicologique de référence pour l'exposition alimentaire chronique est l'étude sur la reproduction portant sur deux générations, qui donne une DSENO de 9,8 mg/kg p.c./j pour les petits, basée sur le ralentissement du gain de poids corporel, une hausse du nombre de mort-nés, la maturation sexuelle retardée des mâles et la baisse du poids absolu du thymus, en fonction d'une DMENO de 10 mg/kg p.c./j. Cette DMENO, la plus faible de la base de données toxicologiques, est considérée comme assurant la protection des sous-populations les plus sensibles.

Des facteurs d'incertitude de 10 pour l'extrapolation et pour la variabilité à l'intérieur d'une même espèce et entre les espèces ont été pris en compte pour la détermination de la DJA. Pour les motifs invoqués dans la section sur la caractérisation des dangers de la *Loi sur les produits antiparasitaires*, le facteur de sécurité additionnel a été ramené à 3. Cela mène donc à un facteur de sécurité composite de 300.

La dose journalière admissible est calculée selon la formule suivante :

$$DJA = \frac{DSENO}{FC} = \frac{9,8 \text{ mg/kg p.c./j}}{300} = 0,0327 \text{ mg/kg p.c./j de clothianidine}$$

Évaluation environnementale

Les données environnementales ci-après ont été présentées à l'appui de la conversion en homologation complète : étude d'hydrolyse à long terme, examen de la toxicité aiguë par voie orale pour la mégachile, examen de la toxicité aiguë par voie orale pour le bourdon, examen de la toxicité aiguë par voie orale pour le canard colvert, examen de la toxicité aiguë par voie orale pour le moineau domestique et examen de la toxicité aiguë par voie orale pour le carouge à épaulettes.

L'analyse des données sur l'hydrolyse à long terme de la clothianidine ont confirmé les conclusions antérieures concernant le devenir et le comportement de la clothianidine, tel que décrit dans la note réglementaire REG2004-06, *Clothianidine, Poncho 600, Insecticide pour le traitement des semences*.

Selon les données complémentaires sur les espèces d'oiseaux, la toxicité aiguë par voie orale pour le canard colvert ($DL_{50} = 503 \text{ mg m.a./kg p.c.}$) et le moineau domestique ($DL_{50} = 530 \text{ mg m.a./kg p.c.}$) est similaire à celle de la caille du Japon ($DL_{50} = 423 \text{ mg m.a./kg p.c.}$). Telle que présentée, l'étude sur la toxicité aiguë de la clothianidine par voie orale a été jugée irrecevable en raison de la haute variabilité de la réponse et de la réplication déficiente. Aucune donnée complémentaire n'est cependant requise.

Si l'évaluation qualitative de la toxicité aiguë par voie orale pour le bourdon indique que le pollen traité avec de la clothianidine a provoqué le décès d'ouvrières, il n'a pas été possible de fixer le seuil de toxicité aiguë (c.-à-d. CL_{50}). Malgré la valeur limitée de cette étude, aucune donnée complémentaire n'est requise concernant la toxicité de la clothianidine pour le bourdon. L'étude sur la toxicité aiguë par voie orale pour la mégachile a également fait l'objet d'une exemption en raison de la non-disponibilité d'un protocole d'essai validé et de l'absence de nouvelles données complémentaires sur d'autres espèces d'abeilles.

Aucune donnée environnementale additionnelle n'est requise pour appuyer l'homologation complète du produit technique clothianidine comme traitement de semences.

Évaluation de la valeur

Aucune évaluation de la valeur n'est requise à l'appui de la présente demande.

Conclusion

L'Agence de réglementation de la lutte antiparasitaire a complété l'évaluation de la présente demande et juge que toutes les conditions d'homologation de l'insecticide technique Clothianidine sont remplies. L'Agence de réglementation de la lutte antiparasitaire a cependant jugé insuffisants les renseignements fournis à l'appui de l'homologation complète de l'insecticide Titan ST (anciennement désigné sous l'appellation d'Insecticide Poncho 600 pour le traitement des semences), sous forme de demande connexe (numéro de demande 2007-6051). L'homologation de l'insecticide technique Clothianidine demeure donc conditionnelle à l'homologation complète d'au moins un de ces produits connexes d'utilisation finale.

Références

Liste des études et renseignements présentés par le demandeur

PMRA Document Number: 846340

Reference: 2004, 104-Week dietary combined chronic toxicity and carcinogenicity study with TI-435 in rats, Data Numbering Code: 4.4.4

PMRA Document Number: 846341

Reference: 2003, TI-435 *Salmonella typhimurium* reverse mutation assay, Data Numbering Code: 4.5.4

PMRA Document Number: 846342

Reference: 2003, Gene mutation assay in Chinese hamster V79 cells *in vitro* (V79/HPRT) with TI-435, Data Numbering Code: 4.5.5

PMRA Document Number: 846343

Reference: 2003, TI-435 gene mutation assay in Chinese hamster V79 cells *in vitro* (V79/HPRT), Data Numbering Code: 4.5.5

PMRA Document Number: 846344

Reference: 2003, *In vitro* chromosome aberration test in Chinese hamster V79 cells with TI-435, Data Numbering Code: 4.5.6

PMRA Document Number: 846345

Reference: 2003, TI-435 *in vitro* chromosome aberration test in Chinese hamster V79 cells, Data Numbering Code: 4.5.6

PMRA Document Number: 846346
Reference: 2003, TI-435 micronucleus assay in bone marrow cells of the mouse, Data Numbering Code: 4.5.7

PMRA Document Number: 846347
Reference: 2003, TI-435 micronucleus assay in bone marrow cells of the mouse, Data Numbering Code: 4.5.7

PMRA Document Number: 846348
Reference: 2003, *In vivo/ in vitro* unscheduled DNA synthesis in rat hepatocytes with TI-435, Data Numbering Code: 4.5.8

PMRA Document Number: 846349
Reference: 2003, TI-435 *in vivo/ in vitro* unscheduled DNA synthesis in rat hepatocytes, Data Numbering Code: 4.5.8

PMRA Document Number: 941750
Reference: Franklin MT, Winston ML, Morandin LA, 2004, Effects of clothianidin on *Bombus impatiens* (Hymenoptera: Apidae) colony health and foraging ability, J Econ Entomol 97(2): 369-373, Data Numbering Code: 9.2.4

PMRA Document Number: 941753
Reference: 2004, Clothianidin: An acute oral toxicity study with the mallard, Data Numbering Code: 9.6.2.3

PMRA Document Number: 1140672
Reference: 2004, Chemistry requirements for the registration of clothianidin technical, Data Numbering Code: 2.1, 2.10, 2.11.1, 2.11.2, 2.11.3, 2.11.4, 2.12.1, 2.13.1, 2.13.2, 2.13.3, 2.13.4, 2.2, 2.3, 2.4, 2.5, 2.6, 2.7, 2.9 Confidential Business Information

PMRA Document Number: 1194574
Reference: 1998, Palatability pilot study for dietary concentrations of TI 435 in dogs, Data Numbering Code: 4.3.3

PMRA Document Number: 1194575
Reference: 2000, 4-Week dietary toxicity study with TI 435 in dogs, Data Numbering Code: 4.3.3

PMRA Document Number: 1194584
Reference: 2000, 13-Week dietary toxicity study with TI 435 in dogs, Data Numbering Code: 4.3.8

PMRA Document Number: 1194585
Reference: 2000, 52-Week dietary chronic toxicity study with TI 435 in dogs, Data Numbering Code: 4.3.8

PMRA Document Number: 1194586

Reference: 2001, 52-Week dietary chronic toxicity study with TI 435 in dogs, Data Numbering Code: 4.3.8

PMRA Document Number: 1194615, 1194624

Reference: 2000, Developmental neurotoxicity study of TI 435 administered orally via diet to CRL:CD® presumed pregnant rats, Data Numbering Code: 4.5.12

PMRA Document Number: 1194620

Reference: 1998, Oral (stomach tube) developmental toxicity study of TI-435 in rabbits, Data Numbering Code: 4.5.3

PMRA Document Number: 1256056

Reference: 2001, Product chemistry of clothianidin technical, Data Numbering Code: 2
Confidential Business Information

PMRA Document Number: 1256058

Reference: 2001, Product chemistry of clothianidin technical, Data Numbering Code: 2
Confidential Business Information

PMRA Document Number: 1463984

Reference: 2004, Five lot analysis of TI-435 technical, Data Numbering Code: 2.13.3
Confidential Business Information

PMRA Document Number: 1463985

Reference: 2004, Nitrosamine analysis of five lots of TI-435 technical, Data Numbering Code: 2.13.3
Confidential Business Information

PMRA Document Number: 1463987

Reference: 2007, Waiver request for acute oral toxicity study for leafcutter bee, Data Numbering Code: 9.2.7

PMRA Document Number: 1463988

Reference: 2005, Clothianidin (TI 435) - Acute oral toxicity test (LD₅₀) with the red-winged blackbird (*Agelaius phoeniceus*), Data Numbering Code: 9.6.2.3

PMRA Document Number: 1463989

Reference: 2005, Clothianidin (TI 435) - Acute oral toxicity test (LD₅₀) with the house sparrow (*Passer domesticus*), Data Numbering Code: 9.6.2.3

PMRA Document Number: 1464605

Reference: 2006, Clothianidin: Long-term hydrolytic degradation, Data Numbering Code: 8.5

PMRA Document Number: 1628836

Reference: 2008, Oral (diet) developmental immunotoxicity study of TI 435 (clothianidin) in Crl:CD (SD) rats, Data Numbering Code: 4.8

Renseignements supplémentaires pris en compte

PMRA Document Number: 1938742

Reference: Ajarem JS, Ahmad M, 1998, Prenatal nicotine exposure modifies behavior of mice through early development, *Pharmacology Biochemistry and Behavior* 59:313-318

PMRA Document Number: 1938743

Reference: Butler NR, Goldstein H, 1973, Smoking in pregnancy and subsequent child development, *Br. Med. J.* 4:573-574

PMRA Document Number: 1938746

Reference: Dwyer JB, Broide RS, Leslie FM, 2008, Nicotine and brain development, *Birth Defects Res. C. Embryo Today* 84:30-44

PMRA Document Number: 1938747

Reference: Indredavik MS, Brubakk AM, Romundstad P, Vik T, 2007, Prenatal smoking exposure and psychiatric symptoms in adolescence, *Acta Paediatr.* 96:377-382

PMRA Document Number: 1938748

Reference: Lefkowitz MM, 1981, Smoking during pregnancy: long-term effects on the offspring, *Dev. Psychol.* 17:192-194

PMRA Document Number: 1938749

Reference: Levin ED, Briggs SJ, Christopher NC, Rose JE, 1993, Prenatal nicotine exposure and cognitive performance in rats, *Neurotoxicology and Teratology* 15:251-260

PMRA Document Number: 1938750

Reference: Naeye RL, Peters EC, 1984, Mental development of children whose mothers smoked during pregnancy, *Obstet. Gynecol.* 64:601-607.

PMRA Document Number: 1938751

Reference: Orlebeke JF, Knol DL, Verhulst FC, 1999, Child behavior problems increased by maternal smoking during pregnancy, *Arch. Environ. Health* 54:15-19

PMRA Document Number: 1938752

Reference: Shacka JJ, Fennell OB, Robinson SE, 1997, Prenatal nicotine sex-dependently alters agonist-induced locomotion and stereotypy, *Neurotoxicology and Teratology* 19:167-176

PMRA Document Number: 1938753

Reference: Slikker W Jr, Xu ZA, Levin ED, Slotkin TA, 2005, Mode of action: Disruption of brain cell replication, second messenger, and neurotransmitter systems during development leading to cognitive dysfunction – developmental neurotoxicity of nicotine, *Critical Reviews in Toxicology* 35:703-711

PMRA Document Number: 1938754

Reference: Slotkin TA, 1998, Fetal nicotine or cocaine exposure: which one is worse? J. Pharmacol. Exp. Ter. 285:931-945

PMRA Document Number: 1938759

Reference: Thomas JD, Garrison ME, Slawecki CJ, Ehlers CL, Riley EP, 2000, Nicotine exposure during the neonatal brain growth spurt produces hyperactivity in preweanling rats, Neurotoxicology and Teratology 22:695-701

PMRA Document Number: 1938761

Reference: Vaglenova J, Birru S, Pandiella NM, Breese CR, 2004, An assessment of the long-term developmental and behavioral teratogenicity of prenatal nicotine exposure, Behavioural Brain Research 150: 159-170

PMRA Document Number: 1938763

Reference: Wakschlag LS, Pickett KE, Cook E, Benowitz NL, Leventhal BL. 2002, Maternal smoking during pregnancy and severe antisocial behavior in offspring: a review, Am. J. Public Health 92:966-974

PMRA Document Number: 1938764

Reference: Weitzman M, Byrd RS, Aligne CA, Moss M, 2002, The effects of tobacco exposure on children's behavioral and cognitive functioning: implications for clinical and public health policy and future research, Neurotoxicol. Teratol. 24:397-40

Annexe I

Tableau 1 **Études révisées et nouvelles études sur la toxicité du produit technique Clothianidine**

Type d'étude	Espèce	Résultats (M/F)	Référence
Alimentaire de 28 jours	Chien	Seuils des effets non établis, l'étude étant complémentaire. Mortalités, signes cliniques, ↓ consomm. d'aliments, ↓ GPC, effets hématologiques, ↓ ALT, congestion de la moelle osseuse, hypocellularité, hémorragie, déplétion des lymphes au niveau de la rate, de l'ilium, du thymus et des ganglions lymphatiques mésentériques.	1194574 1194575
Alimentaire de 90 jours	Chien	DSENO : 19,3/21,2 mg/kg p.c./j DMENO : 40,9/42,1 mg/kg p.c./j, basée sur la minceur, ↓ p.c., ↓ GPC, ↓ hématies, ↓ Hgb et ↓ hématocrites chez les mâles ↓ ALT chez les femelles À des doses plus élevées, ↓ lymphocytes et ↓ leucocytes observés	1194584
Alimentaire d'un an	Chien	DSENO : 16,6/15,0 mg/kg p.c./j DMENO : 36,3/40,1 mg/kg p.c./j, basée sur ↓ ALT chez les mâles/femelles À des doses plus élevées, ↓ hématies, ↓ Hgb et ↓ hématocrites observées chez les femelles	1194585 1194586
Toxicité sur le plan du développement	Lapin	Mères : DSENO : 25 mg/kg p.c./j DMENO : 75 mg/kg p.c./j, basée sur fèces rares, urine orangée, mortalité, ↓ GPC, ↓ consomm. d'aliments, accouchements prématurés, ↓ poids utérus gravides et avortements Descendance : DSENO : 25 mg/kg p.c./j DMENO : 75 mg/kg p.c./j, basée sur l'absence de lobe pulmonaire intermédiaire et ↓ ossification des corps sternaux	1194620
Études sur la génotoxicité avec lots de MAQT comparables			

Type d'étude	Espèce	Résultats (M/F)	Référence
Aberrations chromosomiques chez des mammifères, <i>in vitro</i> (96,4 %)	Cellules pulmonaires de hamster chinois (V79)	Négatif avec activation. Positif sans activation (à des concentrations précipitantes)	846344
Mutation génique chez des cellules de mammifères, <i>in vitro</i> (96,4 %)	Cellules pulmonaires de hamster chinois (V79)	Négatif	846342
Synthèse non programmée d'ADN <i>in vitro</i> (96,4 %)	Hépatocytes primaires de rat	Négatif	846348
Cytogénétique <i>in vivo</i> chez des mammifères (96,4 %)	NMRI Mouse	Négatif	846346
Mutation génique inverse (99,8 %)	Souches TA 98, TA 100, TA 102, TA 1535 et TA 1537 de <i>Salmonella typhimurium</i>	Négatif	846341
Aberrations chromosomiques chez des mammifères, <i>in vitro</i> (99,8 %)	Cellules pulmonaires de hamster chinois (V79)	Négatif	846345
Mutation génique chez des cellules de mammifères, <i>in vitro</i> (99,8 %)	Cellules pulmonaires de hamster chinois (V79)	Négatif	846343

Type d'étude	Espèce	Résultats (M/F)	Référence
Synthèse non programmée d'ADN <i>in vitro</i> (99,8 %)	Hépatocytes primaires de rat	Négatif	846349
Cytogénétique <i>in vivo</i> chez des mammifères (99,8 %)	Souris NMRI	Négatif	846347
Études spéciales			
Neurotoxicité par voie alimentaire sur le plan du développement	Rat	<p>Mères : DSENO : 42,9 mg/kg p.c./j DMENO : 142 mg/kg p.c./j, basée sur ↓ p.c., ↓ GPC ↓consomm. d'aliments</p> <p>Développement : DSENO : 12.9 mg/kg p.c./j DMENO : 42.9 mg/kg p.c./j, basée sur ↓ p.c., ↓ GPC, ↓ activité motrice (F), ↓ réaction de tressaillement à un stimulus acoustique (F)</p>	1194615 1194624
Immunotoxicité sur le plan du développement	Rat	<p>Mères : DSENO: 35 mg/kg p.c./j DMENO : 121 mg/kg p.c./j, basée sur ↑ ptoses, ↓ p.c., ↓ GPC perte de p.c. et ↓ consomm. d'aliments</p> <p>Développement : DSENO : 10 mg/kg p.c./j DMENO : 35 mg/kg p.c./j, basée sur ↓ p.c., ↓ GPC et ↓ consomm. d'aliments</p> <p>Aucun effet immunologique nocif sur l'immunité humorale (test de réaction cellulaire menant à la formation d'anticorps) ou sur l'immunité à médiation cellulaire (test d'hypersensibilité retardée) chez la descendance mâle et femelle en période prénatale, postnatale et après sevrage.</p>	1628836

^a Effets observés chez les mâles et les femelles à moins d'indication contraire.

Tableau 2 Résultats toxicologiques utilisés pour l'évaluation des risques sanitaires liés à la clothianidine

Exposition	Dose (mg/kg p.c./j)	Étude	Résultats	FC¹ ou ME cible
Aiguë par voie alimentaire	DSENO = 12,9	Neurotoxicité sur le plan du développement	Baisse du poids corporel, ralentissement du gain de poids corporel, baisse de l'activité motrice et de la réaction de tressaillement à un stimulus acoustique	300
	DARf = 0,043 mg/kg p.c.			
Chronique par voie alimentaire	DSENO = 9,8	Reproduction portant sur deux générations	Ralentissement du gain de poids corporel, hausse du nombre de mort-nés, maturation sexuelle retardée chez les mâles et baisse du poids absolu du thymus	300
	DJA = 0,0327 mg/kg p.c./j			
À court, moyen et long terme par voie cutanée ou par inhalation	DSENO = 9,8	Reproduction portant sur deux générations	Ralentissement du gain de poids corporel, hausse du nombre de mort-nés, maturation sexuelle retardée chez les mâles et baisse du poids absolu du thymus	300

^a Le FC ou facteur composite d'évaluation représente la totalité des facteurs d'incertitude et des facteurs de sécurité de la *Loi sur les produits antiparasitaires* applicables aux fins d'évaluation des risques alimentaires et domestiques. La ME est la marge d'exposition cible pour les évaluations de l'exposition professionnelle.

ISSN : 1911-8015

© Sa Majesté la Reine du chef du Canada, représentée par le ministre des Travaux publics et Services gouvernementaux Canada 2010

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