



Pyriméthanil

En vertu du *Règlement sur les produits antiparasitaires*, l'Agence de réglementation de la lutte antiparasitaire de Santé Canada accorde une homologation temporaire à la matière active de qualité technique à risque réduit pyriméthanil et à sa préparation commerciale, le fongicide Scala SC (contenant 400 grammes de pyriméthanil par litre), utilisées pour lutter contre les maladies causées par les champignons penicillium sur les pommes entreposées, la tavelure chez les pommes et les poires, la moisissure grise chez le raisin et la fraise, ainsi que l'alternariose chez la pomme de terre.

La présente note réglementaire contient un résumé des données examinées et un exposé des raisons qui justifient la décision réglementaire concernant ces produits.

(also available in English)

Le 20 octobre 2006

Ce document est publié par la Division des nouvelles stratégies et des affaires réglementaires, Agence de réglementation de la lutte antiparasitaire. Pour de plus amples renseignements, veuillez communiquer avec :

Publications
Agence de réglementation de la lutte antiparasitaire
Santé Canada
2720, promenade Riverside
I.A. 6605C
Ottawa (Ontario) K1A 0K9

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



ISBN : 0-662-72558-1 (0-662-72559-X)

Numéro de catalogue : H113-7/2006-4F (H113-7/2006-4F-PDF)

© Sa Majesté la Reine du chef du Canada, représentée par le ministre des Travaux publics et Services gouvernementaux Canada 2006

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.

Avant-propos

L'Agence de réglementation de la lutte antiparasitaire (ARLA) de Santé Canada a accordé une homologation temporaire à la matière active de qualité technique (MAQT) pyriméthanil et à sa préparation commerciale (PC), le fongicide Scala SC de Bayer CropScience, utilisées pour lutter contre les maladies causées par les champignons *penicillium* sur les pommes entreposées, la tavelure chez le pommier et le poirier, la moisissure grise chez la vigne et le fraisier ainsi que l'alternariose chez la pomme de terre.

L'ARLA a procédé à l'évaluation des renseignements disponibles et les a jugés suffisants, aux termes du *Règlement sur les produits antiparasitaires* (RPA), pour en déterminer l'innocuité, les avantages et la valeur. Elle a conclu que l'utilisation du pyriméthanil et de sa PC, le fongicide Scala SC, pour lutter contre les maladies causées par les champignons *penicillium* sur les pommes entreposées, la tavelure chez le pommier et le poirier, la moisissure grise chez la vigne et le fraisier ainsi que l'alternariose chez la pomme de terre présente des qualités et une valeur conformes au RPA sans entraîner de risque inacceptable. Pour ces raisons, l'ARLA a accordé, en vertu du RPA, une homologation temporaire au pyriméthanil et à sa PC, le fongicide Scala SC.

Les organismes de recherche et de surveillance peuvent obtenir les méthodes qui ont servi à l'analyse du pyriméthanil dans l'environnement, en présentant une demande en ce sens à l'ARLA.

À titre de condition à l'homologation temporaire, Bayer CropScience Inc. effectuera d'autres études de confirmation. Après examen de ces renseignements complémentaires, l'ARLA publiera un projet de décision réglementaire (PRDD) et sollicitera les commentaires des parties intéressées avant de rendre une décision d'homologation finale.

La synthèse des résultats sur lesquels l'ARLA appuie sa décision est exposée dans le présent document.

Table des matières

1.0	La matière active, ses propriétés et ses utilisations	1
1.1	Description de la matière active et des impuretés	1
1.2	Propriétés physicochimiques de la matière active et de sa préparation commerciale	2
1.3	Détails des utilisations	3
2.0	Méthodes d'analyse	4
2.1	Méthodes d'analyse de la matière active telle que fabriquée	4
2.2	Méthodes d'analyse de la formulation	4
2.3	Méthodes d'analyse des résidus	5
2.3.1	Méthodes d'analyse de plusieurs résidus	5
2.3.2	Méthodes d'analyse des résidus dans les végétaux et les produits végétaux	6
2.3.3	Méthodes d'analyse des résidus dans les aliments d'origine animale	7
3.0	Effets sur la santé humaine et animale	10
3.1	Effets d'importance sanitaire sur la santé humaine et animale	10
3.1.1	Absorption, distribution, métabolisme et excrétion	10
3.1.2	Toxicité aiguë : Produit de qualité technique et formulation	14
3.1.3	Génotoxicité	15
3.1.4	Toxicité subchronique et chronique	15
3.1.5	Toxicité sur le plan de la reproduction et du développement	21
3.1.6	Neurotoxicité (aiguë, différée et subchronique)	23
3.1.7	Études spéciales	25
3.2	Détermination de la dose journalière admissible	29
3.3	Dose aiguë de référence	29
3.4	Valeur de référence toxicologique pour l'évaluation des risques associés à l'exposition professionnelle, occasionnelle et résidentielle	30
3.5	Effets sur la santé humaine ou animale découlant de l'exposition à la matière active ou aux impuretés qu'elle contient	30
3.5.1	Exposition professionnelle et risques connexes	30
3.5.2	Exposition résidentielle et risques connexes	35
3.5.3	Exposition occasionnelle et risques connexes	35
4.0	Résidus	36
4.1	Sommaire des données sur les résidus	36
4.1.1	Nature des résidus dans les végétaux	36
4.1.2	Nature des résidus chez le bétail	41
4.1.3	Essais sur les cultures au champ	44
4.1.4	Aliments transformés destinés à la consommation humaine ou animale	47
4.1.5	Viande, lait, volaille et œufs	48
4.2	Résidus ayant une incidence sur la sécurité des consommateurs	49

5.0	Devenir et comportement dans l'environnement	50
5.1	Propriétés physico-chimiques ayant une incidence sur l'environnement	50
5.2	Transformation abiotique	51
5.3	Biotransformation	51
5.4	Mobilité	53
5.5	Dissipation et accumulation en conditions naturelles	53
5.6	Bioaccumulation	53
5.7	Résumé sur le devenir et le comportement en milieu terrestre	54
5.8	Résumé sur le devenir et le comportement en milieu aquatique	55
5.9	Concentrations prévues dans l'environnement	56
5.9.1	Sols	56
5.9.2	Systèmes aquatiques	56
5.9.3	Végétation et autres sources de nourriture	56
6.0	Effets sur les espèces non ciblées	57
6.1	Effets sur les organismes terrestres	57
6.2	Effets sur les organismes aquatiques	58
6.3	Effets sur les méthodes biologiques de traitement des eaux usées	59
6.4	Caractérisation des risques	60
6.4.1	Comportement dans l'environnement	60
6.4.2	Organismes terrestres	60
6.4.3	Organismes aquatiques	64
6.5	Atténuation des risques	65
7.0	Efficacité	68
7.1	Efficacité contre les organismes ciblés ou d'après l'effet obtenu	68
7.1.1	Utilisations prévues	68
7.1.2	Mode d'action	68
7.1.3	Cultures	68
7.1.4	Efficacité contre les organismes nuisibles	68
7.1.5	Volume total de pulvérisation	74
7.2	Phytotoxicité pour les végétaux ciblés ou les produits dérivés des végétaux ciblés	75
7.3	Effets sur les cultures subséquentes, les cultures adjacentes, les végétaux ciblés ou les produits végétaux utilisés à des fins de multiplication	75
7.3.1	Effets sur les cultures subséquentes	75
7.3.2	Effets sur les cultures adjacentes	75
7.3.3	Effets sur la viabilité des semences	75
7.4	Volet économique	75
7.5	Durabilité	75
7.5.1	Recensement des solutions de remplacement	75
7.5.2	Compatibilité avec les pratiques de lutte actuelles, y compris la lutte intégrée	77
7.5.3	Contribution à la réduction des risques	77

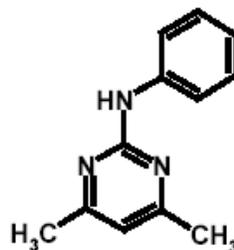
7.5.4	Renseignements sur l'acquisition, réelle ou potentielle, de la résistance	78
7.6	Conclusions	79
7.6.1	Résumé	79
8.0	Considérations relatives à la Politique de gestion des substances toxiques	84
9.0	Décision réglementaire	84
	Liste des abréviations	86
Annexe I	Toxicologie	89
Annexe II	Résidus	101
Tableau 1	Chimie des résidus dans les aliments (résumé)	101
Tableau 2	Aperçu de la chimie des résidus : Études sur le métabolisme et évaluation des risques	117
Annexe III	Évaluation environnementale	119
Tableau 1	Propriétés physicochimiques de la matière active et de sa préparation commerciale ayant une incidence sur l'environnement	119
Tableau 2	Devenir et comportement en milieu terrestre	120
Tableau 3	Produits de transformation dans l'environnement terrestre	121
Tableau 4	Devenir et comportement en milieu aquatique	122
Tableau 5	Produits de transformation en milieu aquatique	123
Tableau 6	Principales données d'entrée des modèles sur les eaux souterraines et les eaux de surface aux fins de l'évaluation de niveau 1 du pyriméthanil et de ses produits de transformation	123
Tableau 7	Concentrations prévues dans l'environnement estimées pour le pyriméthanil et ses produits de transformation dans les sources potentielles d'eau potable	124
Tableau 8	CPE maximale de pyriméthanil dans les végétaux et les insectes après pulvérisation directe de Scala SC	124
Tableau 9	CPE maximale de pyriméthanil dans la nourriture des oiseaux et des mammifères après pulvérisation directe de Tribute 2.25 SC ou de Tribute 35 DF	125
Tableau 10	Effets sur les organismes terrestres	126
Tableau 11	Effets sur les organismes aquatiques	128
Tableau 12	Risque pour les organismes terrestres	130
Tableau 13	Risque pour les organismes aquatiques	133
	Références	135

1.0 La matière active, ses propriétés et ses utilisations

1.1 Description de la matière active et des impuretés

1.1.1 Description de la MAQT

Matière active	Pyriméthanil
Utilité	Fongicide
Nom chimique	
1. Union internationale de chimie pure et appliquée	<i>N</i> -(4,6-diméthylpyrimidine-2-yl)aniline
2. Chemical Abstracts Service (CAS)	4,6-diméthyl- <i>N</i> -phényl-2-pyrimidinamine
Numéro CAS	18704810
Formule moléculaire	C ₁₂ H ₁₃ N ₃
Poids moléculaire	19928
Formule développée	



Pureté nominale de la matière active (m.a.)	98 % (Limites : 96 – 100 %)
Nature des impuretés d'importance toxicologique, environnementale ou autre	Le pyriméthanil de qualité technique ne contient ni impureté ni microcontaminant figurant sur la liste des substances de la voie 1 de la Politique de gestion des substances toxiques (PGST).

1.2 Propriétés physicochimiques de la matière active et de sa préparation commerciale

Produit de qualité technique : Pyriméthanil

Propriété	Résultat	Commentaire														
Couleur et état physique	Poudre cristalline, blanc cassé															
Odeur	Presque inodore															
Point ou plage de fusion	96,3 degrés Celsius (°C)															
Point ou plage d'ébullition	Sans objet (S.O.)															
Masse volumique	1,15 gramme par millilitre (g/ml) à 20 °C															
Pression de vapeur à 20 °C	$1,1 \times 10^{-3}$ pascal (Pa)															
Constante de la loi d'Henry à 20 °C	$K = 3,58 \times 10^{-8}$ atmosphère • mètre cube par mole (atm • m ³ /mol) ou $1/H = 6,84 \times 10^5$	La m.a. ne se volatilise pas à partir de l'eau ou des sols humides. Calcul fait par l'examineur.														
Spectre d'absorption ultraviolet (UV)-visible	Pas d'absorption prévue au-delà de 290 nanomètres (nm)															
Solubilité (g/L) dans l'eau à 20 °C	<table> <thead> <tr> <th>pH</th> <th>Solubilité</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>4,2</td> <td>0,160</td> </tr> <tr> <td>6,1</td> <td>0,121</td> </tr> <tr> <td>9,9</td> <td>0,099</td> </tr> </tbody> </table>	pH	Solubilité	4,2	0,160	6,1	0,121	9,9	0,099							
pH	Solubilité															
4,2	0,160															
6,1	0,121															
9,9	0,099															
Solubilité (g/L) dans les solvants organiques à 25 °C	<table> <thead> <tr> <th>Solvant</th> <th>Solubilité</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>dichlorométhane</td> <td>1 000</td> </tr> <tr> <td>acétate d'éthyle</td> <td>617</td> </tr> <tr> <td>toluène</td> <td>412</td> </tr> <tr> <td>acétone</td> <td>389</td> </tr> <tr> <td>méthanol</td> <td>176</td> </tr> <tr> <td><i>n</i>-hexane</td> <td>24</td> </tr> </tbody> </table>	Solvant	Solubilité	dichlorométhane	1 000	acétate d'éthyle	617	toluène	412	acétone	389	méthanol	176	<i>n</i> -hexane	24	
Solvant	Solubilité															
dichlorométhane	1 000															
acétate d'éthyle	617															
toluène	412															
acétone	389															
méthanol	176															
<i>n</i> -hexane	24															
Coefficient de partage <i>n</i> -octanol-eau (K_{oe})	$\log K_{oe} = 2,84$ à 25 °C															

Propriété	Résultat	Commentaire
Constante de dissociation (pK_a)	3,52 à 20 °C	
Stabilité (température)	Stable à 54 °C pendant 14 jours (j)	

Préparation commerciale : Fongicide Scala Brand SC à base de pyriméthanil

Propriété	Résultat
Couleur	Beige
Odeur	Négligeable
État physique	Liquide
Type de préparation	Suspension aqueuse
Garantie	400 g/L (limites : 388 - 412 g/L)
Produits de formulation	La préparation ne contient aucun produit de formulation figurant sur la Liste 1 ou 2 de la United States Environmental Protection Agency (EPA) ou sur la liste des substances de la voie 1 de la PGST.
Description du contenant	Bouteilles ou fûts en polyéthylène haute densité (PEHD)
Masse volumique	1,065 g/ml à 20 °C
pH d'une dispersion aqueuse à 1 %	7,4 à 20 °C
Pouvoir oxydo-réducteur	Ce produit ne contient aucun agent oxydant ou réducteur.
Stabilité à l'entreposage	Stable dans les conditions ambiantes (39 mois à 25 °C) dans des contenants en PEHD.
Explosibilité	Ce produit ne contient pas de matière explosive.

1.3 Détails des utilisations

Le fongicide Scala SC est une suspension aqueuse concentrée contenant 400 g/L de pyriméthanil. On propose l'utilisation du fongicide Scala SC pour lutter contre la tavelure chez le pommier et le poirier, la moisissure grise chez la vigne et le fraisier ainsi que l'alternariose chez la pomme de terre. La dose d'application proposée varie de 0,75 à 2,0 L de produit par hectare (ha) (300 à 800 g m.a./ha), 1 à 6 fois par saison par maladie,

avec un délai d'attente avant récolte (DAAR) de 1 à 72 j. Le volume d'application minimal proposé est de 300 L/ha pour les cultures maraîchères et de 1 000 L/ha pour les cultures fruitières.

Selon le Fungicide Resistance Management Action Committee (FRAC), cette m.a. fait partie de la famille des fongicides à base d'anilinopyrimidine (groupe 9), que l'on juge présenter un risque moyen d'apparition de souches résistantes si leur utilisation n'est pas assortie de restrictions. La résistance aux fongicides du groupe 9 a été étudiée chez des souches de *Botrytis* (causant la moisissure grise) et de *Venturia* (causant la tavelure).

2.0 Méthodes d'analyse

2.1 Méthodes d'analyse de la matière active telle que fabriquée

On a utilisé une méthode d'analyse par chromatographie en phase liquide haute performance (CLHP) en phase inverse, en régime isocratique pour doser la m.a. dans le produit de qualité technique. Deux méthodes par CLHP, une méthode par chromatographie en phase gazeuse (CG), une méthode par spectroscopie UV-visible (UV-VIS) et une méthode par chromatographie d'échange d'ions ont été utilisées pour doser les principales impuretés apparentées présentes en concentrations > 0,1 % dans le produit de qualité technique. Des données de validation pour la spécificité, la linéarité, l'exactitude et la précision des méthodes ont été présentées. La méthode par CLHP utilisée pour doser la m.a. a été jugée précise, avec un écart-type relatif (ETR) de 0,23 %, et spécifique, en raison de l'absence d'interférences dans la zone d'élution de l'analyte. Les diverses méthodes utilisées pour le dosage des impuretés ont été jugées spécifiques, précises, avec un ETR dans la plage de 1,24 à 7,3 %, et sensibles, avec une limite de détection (LD) comprise entre 0,005 et 0,09 %. Le taux de récupération des impuretés était dans la plage de 71,7 à 99,5 %.

2.2 Méthodes d'analyse de la formulation

Une méthode d'analyse par CLHP en régime isocratique a été utilisée pour doser la m.a. dans la formulation. La m.a. a été quantifiée par étalonnage externe. On a constaté que la méthode d'analyse pour le dosage de la m.a. dans le fongicide Scala SC était linéaire dans la plage de 1,6 à 12 mg/100 ml, précise, avec un ETR de 0,90 %, et exacte, avec un taux de récupération moyen de 99,3 % (n = 5). La spécificité a été établie par l'absence d'interférences analytiques dans la zone d'élution de l'analyte. La méthode est jugée acceptable comme méthode d'analyse aux fins de l'application de la loi.

2.3 Méthodes d'analyse des résidus

2.3.1 Méthodes d'analyse de plusieurs résidus

Résidus de pyriméthanil dans les matrices végétales

Le comportement du pyriméthanil avec les méthodes d'analyse de plusieurs résidus (MAPR) a été évalué selon les protocoles A à G pour les résidus multiples conformément au volume I du *Pesticide Analytical Manual* (PAM) de la Food and Drug Administration (FDA). Le pyriméthanil n'a pas été soumis aux protocoles A et B parce qu'il ne possède ni groupement *N*-méthylcarbamate (protocole A), ni fonction acide carboxylique ou phénol (protocole B). Le chromatogramme obtenu pour le pyriméthanil suivant le protocole C (analyse par CPG) indiquait un temps de rétention relatif (tr_r) raisonnable par rapport au chlorpyrifos, soit 0,67. De plus, le pyriméthanil ne présentait aucune réponse avec le détecteur à capture d'électrons (DCE), mais avec le détecteur azote-phosphore (DAP), le pyriméthanil produisait une déflexion maximale de 50 % quand on injectait 0,6 nanogramme (ng) dans l'appareil de mesure (par rapport à 1,9 ng, chez le chlorpyrifos, pour produire un pic de la même taille). Le pyriméthanil a été complètement élué sur colonne de Florisil (seulement dans une solution d'oxyde de diéthyle et d'éther de pétrole à 50 % ou l'éluant n° 3 au dichlorométhane). Le pyriméthanil a été entièrement récupéré à partir des échantillons de raisin suivant le protocole D, avec des taux de récupération moyens de 133,4 %, au niveau de fortification de 0,05 partie par million (ppm), et de 112,8 %, au niveau de fortification de 5,0 ppm. Le protocole D convenait pour l'analyse des résidus de pyriméthanil dans les aliments non gras. Avec le protocole E, des taux de récupération très faibles (0 % au niveau de fortification de 0,05 ppm et 12,8 % au niveau de fortification de 5,0 ppm) ont été observés dans le cas des échantillons de raisin quand on utilisait un mélange oxyde de diéthyle/éther de pétrole comme éluant, et des taux de récupération faibles (60,0 % pour le niveau de fortification de 0,05 ppm et 49,2 % pour le niveau de fortification de 5,0 ppm) ont été obtenus quand on éluait au dichlorométhane. Le protocole E ne convenait pas à l'analyse des résidus de pyriméthanil dans les aliments non gras. Avec le protocole F, on n'a rien récupéré à partir des échantillons d'huile de graines de coton fortifiés à 0,05 ppm, avec l'un ou l'autre des éluants. Au niveau de fortification de 5,0 ppm, les taux de récupération moyens étaient de 28 % lorsqu'on éluait à l'éther, et de 78 % lorsqu'on utilisait le dichlorométhane. Par conséquent, le protocole F ne convenait pas à l'analyse des résidus de pyriméthanil dans les aliments gras. Le protocole G n'a pas été utilisé pour l'analyse du pyriméthanil, parce que cette substance ne comporte pas de groupement urée substitué. Parmi les MAPR de la FDA, le protocole D a été jugé convenable pour l'analyse du pyriméthanil dans les aliments non gras.

Métabolites AN2 (AE C614276) et AN3 (AE C614277) dans les matrices issues du bétail

Le comportement des deux métabolites AN2 et AN3 avec les MAPR a été évalué selon les protocoles A à G pour les résidus multiples conformément au volume I du PAM de la FDA. Les métabolites AN2 et AN3 n'ont pas été soumis au protocole A, parce qu'ils ne possèdent pas de groupement *N*-méthylcarbamate. Comme ils ont tous deux des groupements acides, ils ont été évalués selon le protocole B. Cependant, il a d'abord fallu

soumettre les métabolites AN2 et AN3 au protocole C pour déterminer leur comportement en chromatographie. Avec le métabolite AN2, on a obtenu une déflexion supérieure à 50 % avec tous les modules testés (DG1, DG5, DG13, DG17 et DG18), et des tr_c raisonnables. Avec AN3, on a obtenu une déflexion supérieure à 50 % avec les modules DG5 et DG17, et avec les autres modules testés, les 1 000 ng d'AN3 injectés n'ont pas été détectés. On a obtenu un tr_c raisonnable pour AN3 avec tous les modules testés. Comme les substances à l'essai ont produit des chromatogrammes avec une réponse et une résolution suffisantes selon le protocole C, les données sur le taux récupération ont été obtenues à l'aide des protocoles B, D, E et F. Conformément au protocole B, les substances à l'essai ont été placées dans une matrice non grasse (lait écrémé) et dans une matrice grasse (muscles de vache; bœuf haché). Aucune substance n'a été récupérée à partir de l'une ou l'autre matrice. Par conséquent, le protocole B n'a pas été jugé approprié pour l'analyse des résidus des métabolites AN2 et AN3 dans les aliments non gras et dans les aliments gras. Suivant le protocole D, les taux de récupération moyens à partir des échantillons de lait écrémé étaient de 70,4 % pour AN2 et de 0 % pour AN3 à un niveau de fortification de 0,05 ppm, et de 60,5 % pour AN2 et de 5,8 % pour AN3 à un niveau de fortification de 0,25 ppm. Le protocole D n'a pas été jugé approprié pour l'analyse des résidus des ces métabolites. Les substances à l'essai n'ont pas été soumises aux protocoles E et F, parce que le taux de récupération après leur passage sur colonne de Florisil atteignait au maximum 30 %. Les métabolites AN2 et AN3 n'ont pas été évalués selon le protocole G parce qu'ils ne possèdent pas de groupement urée substitué. Les MAPR n'ont pas été jugées acceptables pour l'analyse des métabolites AN2 et AN3 dans les matrices provenant du bétail.

2.3.2 Méthodes d'analyse des résidus dans les végétaux et les produits végétaux

D'après les études du métabolisme dans le raisin, la pomme, la tomate, la laitue et la carotte, le résidu préoccupant (RP) aux fins de l'application de la loi et de l'évaluation des risques a été défini comme étant le composé d'origine, c'est-à-dire le pyriméthanil. La méthode DGM C05/98-0, utilisée aux fins de la cueillette des données et de l'application de la loi, a permis de doser les résidus de pyriméthanil dans diverses cultures fruitières et maraîchères.

En bref, on a ajouté de l'acétone à l'échantillon, qui a ensuite été homogénéisé. L'échantillon a été filtré sous vide sur Büchner, à travers un papier filtre. Une aliquote du filtrat a été centrifugée pendant deux minutes afin de séparer les couches. Des aliquotes de l'extrait ont été acidifiées, puis lavées à l'hexane, avant qu'on ne rende le milieu basique pour permettre la séparation entre phases. La phase supérieure d'hexane a été éliminée, et l'extrait lavé avec une nouvelle portion d'hexane. Une solution saturée de bicarbonate de sodium a été ajoutée sous agitation lente, puis on a procédé à une extraction à l'aide d'un mélange de solvants (hexane/acétate d'éthyle, 3/1, v/v) par agitation vigoureuse ou centrifugation. La séparation entre phases a été répétée à l'aide d'une nouvelle portion du mélange de solvants, puis les phases organiques ont été combinées. L'extrait organique a été séché à 50 °C sous azote sec, puis dissous dans l'hexane. La purification finale s'est faite par élution sur colonne d'extraction en phase solide (silice); elle a été suivie du dosage par CG avec détection par spectrométrie de

masse (SM). On a employé du pentachlorobenzène (PCB) comme étalon interne et composé marqueur pour la CG. La limite de quantification (LQ) pour toutes les matrices végétales a été établie à 0,05 ppm.

La méthode d'analyse DGM C05/98-0 a été adéquatement validée, les taux de récupération moyens allant de 74 - 100 % (à un niveau de fortification de 0,05 ppm) à 79 - 94 % (à un niveau de fortification de 0,5 ppm), pour diverses matrices de fruits et de légumes (pomme de terre, carotte, tomate, haricot vert, laitue, poivron, fraise, framboise, pomme, raisin et banane). La validation par un laboratoire indépendant (VLI) a donné des résultats satisfaisants pour la pomme de terre, le raisin, la laitue, ainsi que le grain et la paille de blé.

La méthode DGM C05/98-0 d'analyse des résidus a été radiovalidée avec succès avec des feuilles de laitue prélevées pour l'étude du métabolisme, car cette méthode a permis d'extraire 95,8 % des résidus radioactifs totaux (RRT). De plus, la méthode a permis d'extraire le RP (pyriméthanol), qui représentait 81,3 % des RRT (5,82 ppm). Ce résultat est comparable à celui obtenu dans l'étude sur la nature des résidus (77,2 %; 5,53 ppm), ce qui indique que la méthode DGM C05/98-0 permet d'extraire adéquatement les résidus de pyriméthanol ayant subi une maturation biologique dans les matrices végétales.

La méthode DGM C05/98-0 est jugée acceptable pour le dosage des résidus de pyriméthanol dans les matrices végétales et est utilisable aux fins de l'application de la loi.

2.3.3 Méthodes d'analyse des résidus dans les aliments d'origine animale

Aux fins de l'évaluation du risque et de l'application de la loi, il a été déterminé que les RP dans les tissus provenant du bétail sont le composé d'origine, à savoir le pyriméthanol, et le métabolite AN2. Dans le lait, les RP sont le pyriméthanol et le métabolite AN3.

Contexte

Les résultats de l'étude du métabolisme chez la vache laitière ont montré que le principal métabolite dans le lait et le foie était AN2 (2-(4-hydroxyanilino)-4,6-diméthylpyrimidine; aussi appelé AE C614276); il était présent sous forme de glucuro- et de sulfo-conjugués). Dans les muscles, le gras rénal et le foie, aucun résidu contenant du ¹⁴C n'a été caractérisé ou identifié. Par conséquent, la méthode d'analyse originale (RAM AN/01/01) visait le pyriméthanol et le métabolite principal AN2. Toutefois, pendant la phase analytique de l'étude sur l'alimentation de la vache laitière, un composé non identifié a été détecté dans des échantillons de lait à des concentrations plus élevées que celles du métabolite AN2. Ce composé a été identifié comme étant le métabolite AN3 (2-anilino-4,6-diméthylpyrimidine-5-ol; aussi appelé AE C614277). Par conséquent, la méthode d'analyse originale a été modifiée pour permettre l'analyse du métabolite AN3 dans les échantillons de lait.

La version 2 de la méthode d'analyse RAM AN/01/01 a été élaborée aux fins de la cueillette des données et de l'application de la loi, pour doser les résidus de pyriméthanil, d'AN2 dans les tissus et d'AN3 dans le lait.

En bref, des tissus prélevés sur du bétail ont été homogénéisés (exception faite des tissus adipeux), puis ils ont été soumis à une extraction avec un mélange acétonitrile/HCl 0,6 M (92/8, v/v). Les échantillons de tissus adipeux ont subi une extraction à l'acétonitrile sous reflux. Les échantillons de lait ont été extraits avec un mélange de HCl concentré et d'acétonitrile (1/50, v/v), puis centrifugés et filtrés. Les solides de lait restants ont été de nouveau extraits, cette fois avec un mélange acétonitrile/tampon de phosphate à pH 7 (1/1, v/v), puis centrifugés, filtrés et extraits une fois de plus à l'acétonitrile. Après filtration, l'extrait (qui a été acidifié, tissus adipeux seulement) a été ajusté à un volume connu par ajout d'acétonitrile. Une aliquote de l'extrait a été soumise à trois extractions à l'hexane afin d'éliminer les gras ou les huiles qui pouvaient encore être présents dans l'extrait. Les fractions hexane ont été éliminées. L'extrait obtenu a été évaporé à sec puis reconstitué dans le méthanol.

Hydrolyse enzymatique des matrices de lait et de foie

Pour les matrices de lait et de foie seulement, comme il a été déterminé que les principaux métabolites étaient des glucuro- et des sulfo-conjugués d'AN2 et d'AN3, les extraits en solution dans le méthanol ont été soumis à une digestion enzymatique à la β -glucuronidase et à la sulfatase à 37 °C pendant une nuit. Le pH de l'hydrolysate du lait a été ajusté à 7. Les hydrolysats du lait et du foie ont été extraits à l'acétate d'éthyle, évaporés à sec, puis reconstitués dans l'acétone.

Étape de dérivation de tous les extraits

Tous les extraits des échantillons ont été dérivatisés par méthylation à l'aide de (triméthylsilyl) diazométhane (TMSD) pendant 1 h à 50 - 55 °C. Les échantillons ont été dilués dans un volume connu d'acétate d'éthyle, puis quantifiés par CG sur colonne capillaire avec spectromètre de masse à piège ionique (CG-SM-SM à piège ionique). La méthylation convertit le métabolite AN2 en AE C599789 (AN2 méthylé), et le métabolite AN3 en AE 0815072 (AN3 méthylé). Les deux produits méthylés ont ensuite été dosés par CG-SM-SM. Pour l'analyse des résidus de pyriméthanil, on a utilisé un ion précurseur de rapport masse sur charge (m/z) 198 et un ion de quantification de rapport m/z 182. Pour les métabolites méthylés AE C599789 et AE 0815072, l'ion précurseur avait un rapport m/z de 229,1 et l'ion de quantification, de 214 ou de 213. La LQ indiquée était de 0,01 ppm pour le lait et de 0,05 ppm pour les tissus provenant du bétail, et ce, pour chaque analyte.

La méthode RAM AN/01/02 est identique à la version 2 de la méthode RAM AN/01/01, sauf qu'elle inclut les modifications et/ou les éclaircissements recommandés par le laboratoire indépendant.

Des données limitées de validation des méthodes applicables au pyriméthanil et au métabolite AN2 ont été obtenues pendant l'élaboration de la méthode RAM AN/01/01. À un niveau de fortification correspondant à la LQ (0,01 ppm = lait et 0,05 ppm = tissus

provenant du bétail), les taux de récupération individuels se situaient dans l'intervalle exigé par les lignes directrices, soit 70 à 120 %. La validation de la méthode, réalisée en même temps que l'étude sur l'alimentation de la vache, a indiqué qu'au niveau de fortification correspondant à la LQ, les taux de récupération du pyriméthanol, des métabolites AN2 et AN3 (dans le lait seulement) étaient en général dans l'intervalle exigé par les lignes directrices, soit 70 à 120 %. Toutefois, les écarts-types atteignaient 25 % pour les résidus de pyriméthanol dans le lait entier et 22 % pour les résidus d'AN2 dans le foie. Pour l'analyse des résidus d'AN2 dans les échantillons de muscles fortifiés à 0,05 ppm (LQ), on a enregistré des taux de récupération variables (68 à 137 %). Il a été déterminé que la version 2 de la méthode RAM AN/01/01 n'était pas très fiable. D'après les données de validation, la version 2 de la méthode RAM AN/01/01 (ou RAM AN/01/02) a été jugée conditionnellement acceptable pour les matrices prélevées sur le bétail. Pour que la version 2 de la méthode RAM AN/01/01 puisse être utilisée aux fins de l'application de la loi pour l'analyse des résidus de pyriméthanol et du métabolite AN2 dans les tissus de bétail et du métabolite AN3 dans le lait, le demandeur doit fournir des renseignements décrivant les diverses conditions qui permettraient d'optimiser les taux de récupération obtenus grâce à la méthode et il doit présenter de nouvelles données sur les taux de récupération, qui valident les modifications apportées à la méthode appliquée aux matrices provenant du bétail.

Une VLI a été réalisée afin de vérifier la fiabilité et la reproductibilité des résultats obtenus avec la version 2 de la méthode RAM AN/01/01, pour ce qui est du dosage des résidus de pyriméthanol et des métabolites AN2 et AN3 dans les matrices provenant du bétail. La version 2 de la méthode RAM AN/01/01 a été validée avec succès à la troisième tentative sur des échantillons de lait, et de manière peu satisfaisante à la troisième tentative sur des échantillons de muscles.

L'efficacité de l'extraction par la version 2 de la méthode d'analyse RAM AN/01/01 avec CG-SM a été évaluée à l'aide d'échantillons de rein et de lait de bovins fortifiés au ¹⁴C. Environ 67 à 103 % des résidus ayant subi une maturation biologique dans les reins et le lait de bovins, respectivement, ont pu être extraits. Il a été déterminé que les reins et le lait de bovins étaient les deux matrices les plus difficiles à analyser. En comparaison, dans l'étude du métabolisme chez la vache laitière, ~ 90 % des RRT ont été extraits. La différence peut être attribuable à la faible radioactivité dans les échantillons fortifiés (0,130 ppm dans les reins et 0,029 ppm dans le lait) utilisés pour la radiovalidation, échantillons qui ont été obtenus séparément et non tirés de l'étude originale du métabolisme. La vérification globale est jugée acceptable.

3.0 Effets sur la santé humaine et animale

3.1 Effets d'importance sanitaire sur la santé humaine et animale

3.1.1 Absorption, distribution, métabolisme et excrétion

3.1.1.1 Rat

Des rats (souche non spécifiée; 3 mâles/groupe) ont reçu du (¹⁴C)-pyriméthanol (pureté radiochimique : 98 %) par voie orale une 1 fois/j, pendant 28 j (10 milligrammes par kilogrammes [mg/kg]); des sujets ont été sacrifiés aux j 1, 3, 5, 8, 11, 17, 23, 28 et 32 pour l'analyse des résidus dans leurs organes et leurs tissus. Des concentrations détectables du marqueur radioactif ont été trouvées dans les surrénales, le sang, le foie, la rate et la thyroïde après une exposition répétée pendant 28 j. Seuls le sang et le foie présentaient des concentrations détectables de marqueur radioactif après administration d'une dose unique (échantillon prélevé à 24 heures [h]). Après administration en doses répétées, des résidus détectables ont été trouvés dans les reins, la thyroïde et les surrénales aux j 3, 17 et 23 de l'administration des doses, respectivement, tous les autres tissus présentant des concentrations inférieures à la LQ tout au long de l'étude. Quatre jours après l'administration de la dernière dose, on n'a mesuré des concentrations détectables de marqueur radioactif que dans le foie, les reins et la thyroïde. Les concentrations dans le sang, les reins et la thyroïde ont toujours augmenté avec l'allongement de la durée d'exposition, tandis que les concentrations dans les surrénales ont semblé atteindre un plateau, et les résidus dans le foie, diminuer.

La majeure partie (~ 97 %, en faible dose; ~ 65 %, en dose élevée) de la quantité de SN 100309 radiomarké a été éliminée dans les 24 h ayant suivi l'administration par voie orale, à des rats, (Sprague-Dawley Crl:CD(SD)BR; 5/sexe) de doses uniques de 11,8 mg/kg ou 800 mg/kg; l'élimination s'est faite principalement par l'urine (74 à 76 %, en faible dose; 65 à 67 %, en dose élevée). Environ 21 à 23 % de la faible dose a été excrétée par les matières fécales, et ~ 15 à 18 % de la dose élevée a été éliminée par cette voie. La substance radiomarkée a été détectée seulement dans le foie et la carcasse après une exposition à faible dose mais, à dose élevée, on l'a trouvée dans presque tous les tissus analysés (exception faite de l'hypophyse [tous les sujets], des yeux [4 sujets/5] et du gras rénal [2 sujets/5]). La concentration de marqueur radioactif subsistant dans le foie (le seul organe de comparaison) après 96 h dépendait de la dose. Les résidus les plus importants ont été trouvés dans le foie, les reins, la thyroïde et le sang à la dose élevée. Le taux de récupération global du marqueur radioactif après exposition en dose unique élevée était > 94 %, et > 101 % en faible dose unique. Aucune différence selon le sexe n'a été observée. Comme les concentrations tissulaires ont été mesurées à un seul moment donné, aucune conclusion ne peut être tirée au sujet de la bioaccumulation.

On a constaté que le pyriméthanol de qualité technique était fortement métabolisé chez le rat Crl:CD(SD)BR (les 2 sexes) après administration par voie orale d'une dose unique de ¹⁴C-pyriméthanol radiomarké de 11,8 mg/kg ou de 800 mg/kg, ou d'une dose

quotidienne, pendant 14 j, de pyriméthanyl non radiomarqué de 10 mg/kg/j suivie d'une dose unique (10 mg/kg) de ¹⁴C-pyriméthanyl. Aucune trace du composé d'origine, le pyriméthanyl, n'a été enregistrée dans l'urine au terme de ces deux régimes d'exposition. Dans les matières fécales, de faibles quantités de pyriméthanyl (~ 6, ~ 4 et ~ 11 % de la quantité totale de marqueur radioactif chez les rats ayant reçu une faible dose, une faible dose répétée et une dose élevée, respectivement) ont été trouvées après toutes les expositions. Les principales voies métaboliques comportaient l'oxydation en phénols de l'un ou l'autre des noyaux aromatiques ou des deux, et les voies secondaires faisaient intervenir l'oxydation du groupement méthyle en son alcool correspondant. Des différences mineures dans le métabolisme ont été observées entre l'exposition en dose élevée et l'exposition en faible dose, entre l'exposition à une faible dose unique et l'exposition à de faibles doses répétées, et entre les sexes, mais aucune de ces différences ne semble avoir d'importance sur le plan toxicologique.

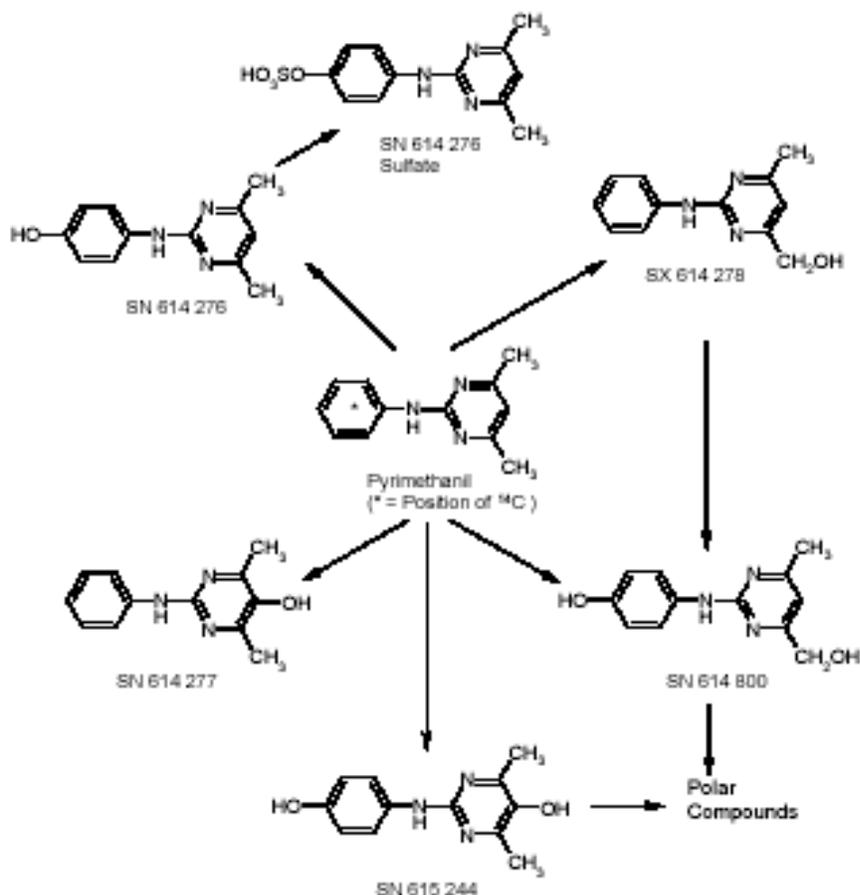
Après 14 j d'exposition par voie orale à des doses répétées de pyriméthanyl non radiomarqué (pureté : 99,4 %) de 10 mg/kg, la majorité (~ 90 %) de la dose unique de ¹⁴C-pyriméthanyl administrée a été éliminée dans les 24 h chez les sujets (5/sexe), des rats Sprague-Dawley Crl:CD(SD)BR; l'urine était la principale voie d'élimination (~ 72 %). Environ 17 à 18 % de la dose administrée a été éliminée par les matières fécales. Le marqueur radioactif a été détecté seulement dans le foie, les reins et le sang à la fin de l'étude (24 h après administration de la dose). La concentration de résidus la plus élevée a été trouvée dans le foie chez les deux sexes. Le taux de récupération global du marqueur radioactif était de ~ 91 %.

Des rats Sprague-Dawley Crl:CD(SD)BR (mâles et femelles, 14/sexe) ont reçu par gavage oral une dose unique de 10 ou 800 mg de ¹⁴C-pyriméthanyl/kg de poids corporel (p.c.). Un animal de chaque sexe a été sacrifié 45 et 90 minutes, et 3, 6, 12, 24 et 48 h après administration de la dose; les carcasses ont été congelées et préparées pour une autoradiographie quantitative de tout le corps. En règle générale, la radioactivité a été rapidement absorbée et distribuée; l'absorption était plus prolongée dans le groupe ayant reçu une dose élevée. Les concentrations de résidus dans le sang et les tissus fortement irrigués augmentaient avec la dose, le groupe ayant reçu une dose élevée présentant une cinétique d'absorption en 2 phases probablement attribuable à l'excipient utilisé pour l'administration des doses (gomme adragante à 1 %). Après l'administration d'une faible dose (10 mg/kg p.c.), les concentrations ont culminé au bout de 45 minutes. Des concentrations tissulaires > 10 microgrammes (µg) d'équivalents/g tissus ont été mesurées dans les glandes lacrymales, la glande de Harder (femelles seulement), les reins, le foie et les tissus adipeux blancs, tandis que des concentrations tissulaires > 1 µg d'équivalents/g de tissus ont été observées dans tous les autres tissus, sauf les os et les yeux chez les mâles. Les concentrations tissulaires ont rapidement diminué par la suite et, 6 h après l'administration de la dose, des concentrations > 1 µg d'équivalents/g tissus étaient détectées seulement dans les reins, le foie et les tissus adipeux blancs (femelles). Après l'administration d'une dose élevée (800 mg/kg p.c.), la radioactivité dans les tissus a atteint son maximum au bout de 3 à 6 h chez les mâles, et au bout de 6 à 12 h chez les femelles. Des concentrations maximales > 100 µg d'équivalents/g tissus ont été détectées dans les surrénales, les tissus adipeux bruns et blancs, la glande de Harder, les glandes

lacrymales, les reins, le foie et la rate chez les deux sexes, et dans le sang, les ganglions lymphatiques, le myocarde, les ovaires, le pancréas et les glandes salivaires chez les femelles. Les concentrations tissulaires ont rapidement diminué par la suite, de sorte que 24 h après l'administration de la dose des concentrations $> 10 \mu\text{g}$ d'équivalents/g tissus étaient détectées seulement dans les reins, le foie et la thyroïde des mâles. Les concentrations 24 h après l'administration de la dose étaient plus grandes chez les femelles; en effet, à ce moment, les concentrations dans les surrénales, les reins, le foie, les ovaires et le pancréas étaient $> 50 \mu\text{g}$ d'équivalents/g tissus. Quarante-huit heures après l'administration de la dose, une radioactivité était détectée seulement dans le foie ($38 \mu\text{g}$ d'équivalents/g tissus) et la thyroïde ($19 \mu\text{g}$ d'équivalents/g tissus) chez les femelles ayant reçu une dose élevée. Peu importe la dose, le SN 100309 radiomarké a été rapidement éliminé chez le rat, pour ainsi dire aucun résidu quantifiable n'étant présent dans tous les tissus analysés 48 h après l'administration de la dose.

Des doses uniques (10 ou 800 mg/kg p.c.) de pyriméthanol radiomarké au ^{14}C (pureté $\geq 98\%$) ont été administrées par voie orale à des rats Crl:CD(SD)BR afin d'étudier la distribution tissulaire et la clairance de la substance à l'essai radiomarkée sur une période de 24 à 48 h. Les concentrations tissulaires maximales ont été atteintes en 1 h (faible dose) et en 2 à 10 h (dose élevée). La clairance du marqueur radioactif était rapide à faible dose, mais elle était plus lente chez les animaux ayant reçu une forte dose, en raison de l'absorption prolongée de la substance à l'essai à partir des intestins. Les concentrations les plus élevées ont été trouvées dans les reins, le foie, la thyroïde, le gras rénal, les ovaires, les surrénales et le tractus gastrointestinal. On a enregistré une radioactivité dans ces tissus jusqu'à la fin de l'étude.

Figure 3.1.1.1.1 Voie métabolique proposée pour le pyriméthanol chez le rat



3.1.1.2 Souris

Dans une étude sur le métabolisme, des groupes de 5 souris mâles et de 5 souris femelles ont reçu par gavage une dose orale unique de 10 mg de pyriméthanol au noyau phényle marqué au ^{14}C /kg p.c. sous forme de suspension dans de la gomme adragante à 1 %. Les animaux ont été maintenus sous observation pendant 96 h après l'administration de la dose, et la radioactivité dans le sang, l'urine, les matières fécales, les tissus et les organes a été mesurée à l'aide d'un compteur à scintillation liquide. Après l'administration d'une dose orale unique de 10 mg/kg p.c., la substance radiomarquée a rapidement été absorbée et excrétée, > 95 % de la substance ayant été éliminée dans les 24 h. L'excrétion urinaire était la principale voie d'élimination (~ 84 - 90 % de la dose administrée). Le taux de récupération global était de 108 - 109 %. Le profil d'excrétion était similaire pour les souris mâles et femelles. La radioactivité toujours présente dans les tissus 96 h après l'administration de la dose était confinée dans la carcasse, le foie, les reins et le sang, tous les autres principaux organes et tissus présentant des concentrations de résidus inférieures à la LD.

3.1.1.3 Chien

Une dose orale unique (10 mg/kg p.c. dans une capsule de gélatine) de pyriméthanil au noyau phényle radiomarké (pureté $\geq 98\%$) a été administrée à 6 chiens Beagle, soit 3 mâles et 3 femelles. Les animaux ont été maintenus sous observation pendant 3 j après l'administration de la dose, et le plasma, le sang, l'urine, les matières fécales et les eaux de lavage des cages ont été recueillies à divers intervalles; les tissus et les organes ont été prélevés au moment du sacrifice pour y mesurer la radioactivité avec un compteur à scintillation. Après l'administration d'une dose orale unique de 10 mg/kg p.c., la substance radiomarkée a été rapidement excrétée. Plus de 70 % de la dose administrée avait été excrétée après 24 h : $\sim 56\%$ de la substance radiomarkée récupérée au total avait été éliminée par les matières fécales, tandis que environ 33 % avait été éliminée par l'urine. Le taux de récupération total du marqueur radioactif était de $(95 \pm 1,6)\%$. Le profil d'excrétion était très similaire chez les mâles et chez les femelles. Les concentrations dans le plasma, mesurées pendant les 72 h ayant suivi l'administration de la dose, ont atteint un maximum au cours des 2 h ayant suivi l'administration de la dose, puis elles ont décliné lentement par la suite, la demi-vie terminale étant d'environ 12 à 13 h chez les 2 sexes. La distribution de la radioactivité dans les tissus a été déterminée après 72 h; à ce moment la plupart des tissus présentaient une concentration à peine supérieure à la LD. Des résidus détectables ont été observés dans les surrénales, le tractus gastro-intestinal, la bile, le foie, la rate et la thyroïde. Les concentrations de résidus dans la bile au moment de l'autopsie étaient significativement plus élevées que celles mesurées dans le foie ou les reins, indication manifeste que l'excrétion biliaire du pyriméthanil est une voie d'élimination importante chez le chien.

3.1.2 Toxicité aiguë : Produit de qualité technique et formulation

Produit de qualité technique : Pyriméthanil

La toxicité aiguë du pyriméthanil de qualité technique (98 %) a été jugée faible par les voies orale et cutanée et par inhalation (dose létale à 50 % [DL₅₀] orale et cutanée $> 4,1$ g/kg p.c., concentration létale à 50 % [CL₅₀] par inhalation $> 1,98$ mg/L) chez les rats Sprague Dawley. On a également constaté que le pyriméthanil présentait une faible toxicité aiguë par voie orale chez la souris (DL₅₀ $> 4,0$ g/kg p.c.). Le produit ne s'est pas montré irritant lorsque appliqué sur la peau et les yeux de lapins Néo-Zélandais blancs (NZB). Les essais de sensibilisation cutanée menés sur des cobayes, soit le test de Buehler et le test de maximalisation, ont donné des résultats négatifs.

D'après les résultats des essais de toxicité aiguë, aucune mise en garde relative à un danger n'est requise.

Produit de formulation : Fongicide Scala SC

Le fongicide Scala SC (38,33 % de m.a. pyriméthanil) présentait une faible toxicité aiguë par voie orale (DL₅₀ $> 5\,000$ mg/kg p.c.) et par voie cutanée (DL₅₀ $> 4\,000$ mg/kg p.c.), et une légère toxicité par inhalation (CL₅₀ $> 1,26$ mg/L) chez le rat. Ce produit de

formulation a causé une irritation oculaire minimale et une légère irritation cutanée chez le lapin. Le fongicide Scala SC n'a pas provoqué de réponse lors des essais de sensibilisation cutanée (test de maximalisation de Magnusson-Kligman) menés sur des cobayes.

D'après les résultats des essais de toxicité aiguë, les mots indicateurs « Avertissement - Poison » et « Avertissement - Irritant pour la peau » doivent figurer dans l'aire d'affichage principale de l'étiquette du produit de formulation.

3.1.3 Génotoxicité

Aucun signe de mutagénicité du pyriméthanil n'a été observé lors des essais *in vitro* sur le pyriméthanil, soit le test d'Ames (mutation génique sur bactéries) et le test de synthèse non programmée de l'ADN sur hépatocytes de rats. Dans les conditions d'essai de mutation génique sur cellules de mammifères *in vitro* (cultures de cellules ovariennes normales de hamster chinois [HGPR⁺]), le pyriméthanil n'a pas été jugé mutagène, qu'il s'agisse de mutations ponctuelles, de décalage du cadre de lecture ou de délétions. Le pyriméthanil n'était pas clastogène, avec ou sans activation métabolique, quelle que soit la dose d'essai. Lors d'un test d'aberration chromosomique *in vitro* sur lymphocytes humains, le pyriméthanil n'a pas causé d'augmentation des aberrations chromosomiques, avec ou sans activation métabolique. Dans une étude *in vivo* sur la souris (test du micronoyau), le pyriméthanil n'a pas induit de micronoyau. D'après les données présentées, le pyriméthanil n'est pas considéré génotoxique dans les conditions des essais réalisés.

3.1.4 Toxicité subchronique et chronique

La toxicité subchronique et chronique du pyriméthanil a été étudiée chez la souris, le rat et le chien. Une série d'études de détermination des doses, d'une durée de 28 ou 90 j, a d'abord été réalisée. Ces études ont servi à établir les doses qu'il convenait d'utiliser dans les études à long terme.

3.1.4.1 Toxicité subchronique et chronique chez la souris

Dans une étude de toxicité subchronique, du SN 100309 de qualité technique (97,7 - 97,9 %, p/p) a été administré à 20 souris Crl:CD-1(ICR)BR/sexe/dose dans la nourriture (offerte à volonté aux animaux) à des doses de 0, 80, 900 ou 10 000 ppm (soit 0, 12, 139 et 1 864 mg/kg p.c./j chez les mâles, et 0, 18, 203 et 2 545 mg/kg p.c./j chez les femelles) pendant 13 semaines. Le groupe témoin a reçu un régime sans traitement (nourriture offerte à volonté) pendant toute l'étude.

Il n'y a eu aucun cas de mortalité ou signe clinique attribuable au traitement; on n'a pas non plus noté de changement dans la consommation d'eau ou d'effets hématologiques. À 10 000 ppm, on a enregistré une baisse du p.c. et du gain en p.c. chez les 2 sexes, accompagnés d'un accroissement de la consommation alimentaire (CA), indiquant une diminution de l'efficacité alimentaire chez ces animaux. Les effets chimiques cliniques

attribuables au traitement comprenaient une réduction de la concentration de glucose sérique chez les mâles à 10 000 ppm et une augmentation du cholestérol sérique et de la bilirubine totale chez les femelles à 10 000 ppm. On a constaté une augmentation du poids du foie chez les 2 sexes à 10 000 ppm. En pathologie clinique, on a notamment observé une coloration foncée et une hypertrophie de la thyroïde chez les mâles à 10 000 ppm, et des calculs rénaux chez 1 femelle à 10 000 ppm. Des effets histopathologiques ont été constatés au niveau de la vessie, des reins, du foie et de la thyroïde à 10 000 ppm. Dans la vessie, des urolithes ont été détectés chez les 2 sexes, les femelles présentant également une hyperplasie de l'épithélium de la vessie. On a constaté une légère dilatation des tubules rénaux chez les mâles. Un appauvrissement en glycogène hépatique a été constaté chez les 2 sexes, manifesté par la margination moindre du cytoplasme et par l'intensité moindre de la coloration à l'acide périodique Schiff (PAS) chez les mâles (la coloration au PAS n'a pas été effectuée chez les femelles). On a constaté chez les mâles une nécrose exfoliative légère à grave des cellules folliculaires de la thyroïde. Une nécrose exfoliative minime des cellules folliculaires a également été constatée chez 1 femelle. On a noté une pigmentation légère à prononcée des cellules folliculaires chez les 2 sexes. L'intensité de la pigmentation allait de légère à prononcée chez les mâles, et de minime à modérée chez les femelles. La coloration indiquait que le pigment était composé principalement de lipofuscine mature, avec une faible quantité de lipofuscine à un stade précoce. Le poids de la thyroïde n'a pas été déterminé.

La dose minimale entraînant un effet nocif observé (DMENO) était de 10 000 ppm (soit 1 864 et 2 545 mg/kg p.c./j pour les mâles et les femelles, respectivement); elle a été établie d'après la diminution du p.c., du gain en p.c. et de l'efficacité alimentaire, les effets chimiques cliniques, l'augmentation du poids du foie, ainsi que les pathologies cliniques et les effets histopathologiques constatés au niveau de la vessie, des reins, du foie et de la thyroïde chez 1 ou les 2 sexes à cette dose. La dose sans effet nocif observé (DSENO) était de 900 ppm (soit 139 et 203 mg/kg p.c./j, mâles et femelles, respectivement).

Dans une étude de cancérogénicité (MRID 433016-15), du SN 100309 de qualité technique (96,0 à 97,3 %, p/p) a été administré à des souris Crl:CD-1(ICR)BR (51/sexe/dose) dans la nourriture à des doses de 0, 16, 160 et 1 600 ppm (soit 0, 2,0, 20,0 ou 210,9 mg/kg p.c./j, mâles; 0, 2,5, 24,9 ou 253,8 mg/kg p.c./j, femelles) pendant 80 semaines.

Il n'y a eu aucun cas de mortalité ou signe clinique attribuable au traitement. On a constaté chez les mâles une augmentation du pourcentage de décès en fonction de la dose avant la 56^e semaine, mais on n'a noté aucun effet nocif en fonction de la dose sur la survie chez l'un ou l'autre sexe, et il restait un nombre adéquat des souris des 2 sexes à la fin de l'étude. Aucun résultat significatif d'un point de vue toxicologique n'a été observé en ce qui concerne le p.c. ou le gain en p.c., la consommation d'eau, la pathologie clinique ou le poids des organes au terme de l'étude. L'autopsie des animaux morts a révélé une augmentation des lésions de l'appareil urogénital chez les mâles au bout de 52 semaines de traitement, et cette augmentation était significative chez les mâles ayant

reçu une dose élevée. Les lésions consistaient en une inflammation du gland du pénis, en une adénite ou des abcès des glandes préputiales, en une vésiculite ou une distension des vésicules séminales, en une distension de la vessie, ou en une cystite, l'incidence atteignant son maximum à 1 600 ppm. La tendance ne s'est pas maintenue jusqu'au sacrifice. Aucun effet nocif attribuable au traitement n'a été observé en matière de pathologie clinique ou quant au poids des organes à la fin de l'étude.

La DMENO relative aux effets non néoplasiques chez les rats mâles a été établie à 1 600 ppm (210,9 mg/kg p.c./j) d'après l'augmentation des lésions de l'appareil urogénital. La DSENO relative aux effets non néoplasiques a été établie à 160 ppm (20 mg/kg p.c./j). On n'a pas déterminé de DMENO pour les femelles. La DSENO relative aux effets non néoplasiques a été établie à 1 600 ppm (253,8 mg/kg p.c./j).

La dose élevée choisie dans le cadre de cette étude était équivalente à la dose élevée administrée aux rats lors de l'étude de cancérogénicité et de toxicité chronique de 2 ans, dose qui s'est révélée oncogène. Cette dose élevée a produit des effets de toxicité chez les souris mâles et elle est donc jugée acceptable selon les exigences établies dans des lignes directrices de l'Office of Prevention, Pesticides and Toxic Substances (OPPTS) et de l'Organisation de coopération et de développement économiques (OCDE). On n'a pas constaté d'accroissement de l'incidence des tumeurs attribuable au traitement dans les groupes exposés, par rapport aux groupes témoins, jusqu'à 1 600 ppm (dose maximale d'essai) inclusivement (soit 210,9 mg/kg p.c./j chez les mâles, et 253,8 mg/kg p.c./j chez les femelles), chez les 2 sexes. Par conséquent, dans les conditions de cette étude, le SN 100309 (96,0 - 97,3 % m.a.) n'a pas été jugé cancérogène chez la souris.

3.1.4.2 Toxicité subchronique et chronique chez le rat

Dans une étude de toxicité subchronique, du SN 100309 de qualité technique (95,3 - 98,1 %, p/p) a été administré à 10 rats Crl:CD(SD)BR/sexe/dose dans la nourriture (offerte à volonté aux animaux) en doses de 0, 80, 800 ou 8 000 ppm (soit 0, 5,4, 55 et 529 mg/kg p.c./j pour les mâles, et 0, 6,8, 67 et 626 mg/kg p.c./j pour les femelles) pendant 13 semaines. D'autres groupes témoins et groupes traités à des doses élevées, chacun comptant 10 animaux/sexe, ont été soumis au même traitement pendant 13 semaines, puis ils ont reçu une alimentation sans SN 100309 pendant 4 semaines; on voulait ainsi déterminer si les effets enregistrés étaient réversibles. Les animaux des groupes témoins ont été nourris à volonté avec des aliments ne contenant pas de SN 100309 pendant toute l'étude.

On n'a constaté aucun cas de mortalité ou signe clinique attribuable au traitement; on n'a pas non plus relevé d'effet au chapitre de la consommation d'eau, de l'hématologie, de la chimie clinique, de l'ophtalmoscopie ou de la pathologie clinique. Une diminution du p.c. et du gain en p.c. a été constatée chez les 2 sexes à 8 000 ppm, accompagnée d'une réduction de la CA. Pendant la période de rétablissement, il y a eu reprise partielle du gain en p.c. chez les 2 sexes à 8 000 ppm. L'efficacité alimentaire était moindre chez les 2 sexes à 8 000 ppm pendant la première semaine; toutefois, pour le reste de l'étude, l'efficacité alimentaire était comparable à celle des animaux témoins. On a observé une

concentration accrue de protéines dans l'urine des mâles à 8 000 ppm, allant de quantités traces à des quantités modérées. En outre, des changements dans la couleur des échantillons d'urine ont été constatés chez les 2 sexes à 8 000 ppm, celle-ci allant de brun pâle à foncé chez les mâles et de brun à brun foncé chez les femelles. Après les 4 semaines de rétablissement, on trouvait encore des quantités traces à des quantités légères de protéines dans l'urine des mâles; toutefois, la couleur semblait être revenue à la normale chez les 2 sexes. Une augmentation du poids du foie a été constatée chez les 2 sexes à 8 000 ppm. Bien que cette augmentation puisse être secondaire par rapport à la diminution du gain en p.c. constaté chez ces animaux, on a aussi enregistré des effets histopathologiques corrélés, particulièrement une hypertrophie hépatocellulaire centrolobulaire minime chez les sujets en question. Après la période de rétablissement de 4 semaines, le poids absolu du foie était significativement plus faible chez les mâles à 8 000 ppm. Des effets histopathologiques ont été constatés dans le foie, notamment une hypertrophie minime des hépatocytes centrolobulaires chez les mâles à 800 ppm et chez les 2 sexes à 8 000 ppm, et une margination moindre du cytoplasme des hépatocytes chez les mâles à 800 et 8 000 ppm, ce dernier effet étant considéré secondaire par rapport à l'hypertrophie hépatocytaire. Ces effets étaient probablement de nature adaptative et sans importance sur le plan toxicologique. Les effets histopathologiques au niveau de la thyroïde comprenaient un accroissement de l'incidence et de la gravité de l'hypertrophie des cellules épithéliales folliculaires, une accumulation de lipofuscine dans l'épithélium folliculaire et une légère augmentation de l'incidence de la dégénérescence colloïde des cellules folliculaires chez les 2 sexes à 8 000 ppm. L'hypertrophie des cellules épithéliales folliculaires et la dégénérescence des cellules folliculaires semblent indiquer une stimulation accrue des cellules folliculaires par la thyroïdostimuline (TSH) chez ces animaux. Après la période de rétablissement de 4 semaines, les effets histopathologiques constatés dans le foie et la thyroïde avaient disparu.

La DMENO a été fixée à 8 000 ppm (soit 529 et 626 mg/kg p.c./j pour les mâles et pour les femelles, respectivement), d'après la réduction du p.c., du gain en p.c. et de la CA, les résultats de l'analyse des urines et les effets histopathologiques au niveau de la thyroïde enregistrés chez 1 ou les 2 sexes à cette dose. La DSENO a été établie à 800 ppm (soit 55 et 67 mg/kg p.c./j pour les mâles et pour les femelles, respectivement).

Dans une étude combinée de toxicité chronique et de cancérogénicité (MRID 433016-12 et 433016-13) portant sur le pyriméthanol (95,5 - 97,6 % m.a.), des rats Sprague-Dawley Crl:CD(SD)BR (70/sexe/groupe) ont été traités à raison de 0, 32, 400 ou 5 000 ppm (soit 0, 1,3, 17 ou 221 mg/kg p.c./j pour les mâles, et 0, 1,8, 22 ou 291 mg/kg p.c./j pour les femelles, respectivement) dans leur nourriture pendant 52 semaines (sacrifice avant le terme de l'étude) ou 104 semaines (étude principale). Des effets non néoplasiques attribuables au traitement ont été constatés à la fin chez les animaux ayant reçu une dose élevée : il s'agissait d'une diminution importante du gain p.c. et de la CA. En outre, on a constaté des effets sur le foie chez les 2 sexes, soit une hausse du taux du cholestérol sérique (femelles seulement) et des concentrations de γ -glutamyl transpeptidase (GGT) (mâles seulement), une augmentation significative du poids absolu du foie chez les mâles et une augmentation du poids relatif du foie chez les 2 sexes, et une incidence accrue de l'hypertrophie hépatocellulaire centrolobulaire et de foyers éosinophiles dans le groupe

ayant reçu une dose de 5 000 ppm. Chez les 2 sexes, la thyroïde était affectée à 5 000 ppm; à cette dose, on notait une augmentation de l'incidence des dépôts intra-épithéliaux de pigments bruns (lipofuscine), de l'hypertrophie des cellules épithéliales folliculaires, de la dégénérescence colloïde des cellules folliculaires, ainsi que de l'hyperplasie focale de ces cellules. De la même manière, on a constaté des effets non néoplasiques au niveau du foie et de la thyroïde, mais dans une moindre mesure, au moment du sacrifice à 52 semaines. La DMENO pour la toxicité chronique a été établie à 5 000 ppm (soit 221 mg/kg p.c./j pour les mâles, et 291 mg/kg p.c./j pour les femelles), d'après la diminution du gain en p.c., l'augmentation du taux de cholestérol sérique et des concentrations de GGT, l'augmentation du rapport du poids du foie au poids du corps, les constatations à l'autopsie et les effets histopathologiques. La DSENO a été établie à 400 ppm (soit 17 mg/kg p.c./j, mâles, et 22 mg/kg p.c./j, femelles).

On a constaté des lésions néoplasiques, qu'on a déterminé être des adénomes des cellules folliculaires, chez les mâles et les femelles ayant reçu 5 000 ppm; l'incidence de ces tumeurs était supérieure à la plage de valeurs historiques de référence. On a estimé que cet effet sur la thyroïde était attribuable au traitement. Aucun effet attribuable au traitement n'a été constaté chez les animaux ayant reçu 32 ou 400 ppm. Les doses utilisées convenaient à une étude combinée de toxicité et de cancérogénicité, compte tenu de la réduction globale du gain en p.c. chez les rats ayant reçu des doses de 5 000 ppm pendant 2 ans. Comme le mode d'action du pyriméthanil sur la thyroïde semble passer par un mécanisme de stimulation indirect, extrathyroïdien, l'effet cancérogène pourrait être d'une importance limitée pour les humains. Le type de tumeur qui se manifeste en réponse à la stimulation thyroïdienne est commun chez le rat et on pense qu'il n'est pas préoccupant pour les humains. Aux doses d'essai, on a constaté une augmentation attribuable au traitement pour ce qui est de l'incidence des tumeurs de la thyroïde chez les animaux exposés, par rapport aux animaux témoins, aux doses élevées de 5 000 ppm (soit 221 mg/kg p.c./j, mâles, et 291 mg/kg p.c./j, femelles). Une hausse de l'incidence des adénomes des cellules folliculaires de la thyroïde a été observée chez les mâles et les femelles dans le groupe traité à la dose élevée. Dans les conditions de l'étude, le SN 100 309 est jugé cancérogène pour le rat.

3.1.4.3 Toxicité subchronique chez le chien

Dans une étude de toxicité subchronique, du SN 100309 de qualité technique (97,7 - 98,0 %, p/p) dans de la méthylcellulose à 0,5 % p/v en solution dans l'eau distillée a été administré par gavage oral à 4 chiens (Beagle)/sexe/dose, à raison de 0, 6, 80 ou 1 000/800 mg/kg p.c./j pendant 13 semaines. Les animaux traités à la dose élevée ont reçu 1 000 mg/kg p.c./j pendant les 6 premiers j, puis une dose réduite de 800 mg/kg p.c./j pour le reste de l'étude. Les mâles ont été sacrifiés et autopsiés aux j 96 et 97, les femelles aux j 98 et 99.

On n'a enregistré aucun cas de mortalité attribuable au traitement. À 1 000 mg/kg p.c./j, on a constaté davantage de vomissements chez tous les animaux pendant les 6 premiers j du traitement, ayant causé une légère perte de p.c. (~ 4 %). La CA était réduite pendant la première semaine chez les 2 sexes dans le groupe traité à raison de 1 000 mg/kg p.c./j

(~ 23 et 16 %, mâles et femelles, respectivement). La dose a donc été diminuée à 800 mg/kg p.c./j. Parmi les observations cliniques faites chez les sujets ayant reçu 800 mg/kg p.c./j, on note des vomissements occasionnels à fréquents, une salivation, une diarrhée et une décoloration des matières fécales. On a également constaté une diminution de l'activité chez les 2 sexes à la dose élevée. Les effets cliniques constatés à 80 mg/kg p.c./j comprenaient des vomissements peu fréquents, une salivation, une diarrhée et une décoloration des matières fécales. On a noté une diminution de l'activité chez 1 mâle recevant 80 mg/kg p.c./j. On n'a constaté aucun effet attribuable au traitement sur le p.c., le gain en p.c., la CA ou l'efficacité alimentaire. La consommation d'eau était notablement plus faible chez les 2 sexes dans le groupe traité à 800 mg/kg p.c./j, soit environ 30 et 19 % plus faible pour les mâles et les femelles, respectivement. Une légère réduction de la consommation d'eau a également été constatée chez les 2 sexes à la dose de 80 mg/kg p.c./j, soit une baisse d'environ 9 et 17 % chez les mâles et les femelles, respectivement. On n'a constaté aucun effet attribuable au traitement pour ce qui est de l'ophtalmoscopie, l'électrocardiographie, l'hématologie, la chimie clinique, le poids des organes, la pathologie clinique ou l'histopathologie.

La DMENO a été établie à 80 mg/kg p.c./j, d'après l'incidence accrue des vomissements, de la salivation, de la diarrhée, de la décoloration des matières fécales, de la diminution de l'activité et la réduction de la consommation d'eau chez 1 ou les 2 sexes à cette dose. La DSENO a été fixée à 6 mg/kg p.c./j.

Dans une étude de toxicité d'un an, du SN 100309 de qualité technique (96,3 - 96,9 %, p/p) dans de la méthylcellulose à 0,5 % p/v en solution dans l'eau distillée a été administré par gavage oral à 4 chiens (Beagle)/sexe/dose, à raison de 0, 2, 30 ou 400/250 mg/kg p.c./j pendant 52 semaines. Les animaux traités à la dose élevée ont reçu 400 mg/kg p.c./j les 8 premiers j, puis une dose réduite de 250 mg/kg p.c./j pour le reste de l'étude. Les mâles ont été sacrifiés aux j 369 et 370, et les femelles, aux j 371 et 372.

On n'a constaté ni cas de mortalité, ni effet attribuable au traitement pour ce qui est de l'ophtalmoscopie, de l'électrocardiographie, de l'hématologie, de la chimie clinique, de l'analyse des urines, du poids des organes, de la pathologie clinique ou de l'histopathologie. À la dose de 400 mg/kg p.c./j, l'incidence des vomissements s'accroissait de façon manifeste dans les 30 minutes à 6 h suivant l'administration de la dose chez 4 mâles/4 et chez 3 femelles/4 pendant la première semaine de traitement. Après réduction de la dose à 250 mg/kg p.c./j, les vomissements se produisaient encore chez les 2 sexes, mais moins souvent. Parmi les autres effets cliniques constatés à la dose élevée figurent diarrhées et coloration des matières fécales chez la majorité des animaux pendant toute l'étude. Les mâles et les femelles traités à la dose élevée ont connu une baisse du p.c. et du gain en p.c. pendant toute l'étude. À la 52^e semaine, le p.c. avait diminué d'environ 7 % chez les mâles traités à cette dose, et d'environ 13 % chez les femelles traitées à cette dose. Le gain global en p.c. (semaines 0 à 52) était environ 50 et 73 % plus faible chez les mâles et les femelles, respectivement. La diminution du gain en p.c. constatée chez les femelles traitées à la dose élevée était accompagnée d'une réduction de la CA (environ 16 %). La consommation globale d'eau a diminué d'environ 35 et 26 % chez les mâles et les femelles traités à la dose élevée, respectivement.

L'efficacité alimentaire globale était moindre chez les 2 sexes dans le groupe traité à la dose élevée, c'est-à-dire environ 50 et 98 % plus faible chez les mâles et les femelles, respectivement.

La DMENO a été fixée à 250 mg/kg p.c./j, d'après l'incidence accrue des vomissements, de la salivation, de la diarrhée, de la décoloration des matières fécales, ainsi que d'après la réduction du p.c., du gain en p.c., de la CA, de l'efficacité alimentaire et de la consommation d'eau chez 1 sexe ou les 2 sexes à cette dose. La DSENO a été établie à 30 mg/kg p.c./j.

3.1.5 Toxicité sur le plan de la reproduction et du développement

Dans une étude de la toxicité sur le plan de la reproduction portant sur 2 générations (1 portée par génération) (MRID 433016-23, 433450-08), du SN 100309 de qualité technique (pureté : 96,2 - 97,2 %) a été administré dans la nourriture de rats Sprague-Dawley Crl:CD(SD)BR (génération parentale 1 [P₁], 30/dose/sexe; génération parentale 2 [P₂], 25/dose/sexe) à des doses de 0, 32, 400 ou 5 000 ppm (soit 0, 1,9, 23,1 ou 29 4 mg/kg p.c./j pour les mâles P₁/P₂ [avant accouplement]; 0, 2,2, 27,4 ou 343 mg/kg p.c./j pour les femelles P₁/P₂ [avant accouplement] avant accouplement, pendant la gestation et pendant l'allaitement). Les sujets pouvaient manger à volonté. Au j 4 après la naissance, toutes les portées ont été réduites à 8 ratons/portée (4/sexe/portée autant que possible). Ces animaux sélectionnés de la première génération de descendants [F₁] ont été utilisés pour former la génération P₂.

On n'a enregistré aucun cas de mortalité attribuable au traitement chez les mâles ou les femelles P₁/P₂. Dans le groupe traité à la dose élevée, on a constaté une réduction du gain moyen en p.c. chez les 2 sexes; cette réduction était plus forte chez les femelles pendant la gestation et l'allaitement, même si les sujets traités à la dose élevée consommaient plus d'aliments que les témoins. On a également constaté une coloration de la fourrure chez les femelles traitées à la dose élevée pendant la gestation et l'allaitement. À l'autopsie, on n'a noté aucun signe clinique remarquable chez les animaux P₁. On n'a enregistré ni cas de mortalité attribuable au traitement, ni effet clinique chez les ratons P₂. Les ratons P₂ traités à la dose élevée pesaient moins que les témoins entre les jours d'allaitement (JA) 1 (naissance) et 21 (sevrage). Pendant la période avant l'accouplement de la génération P₂, la CA moyenne chez les 2 sexes a diminué dans le groupe traité à la dose élevée. Tout comme au sein de la génération P₁, la CA et la coloration de la fourrure chez les femelles P₂ du groupe traité à la dose élevée se sont intensifiées pendant la gestation et l'allaitement. Le gain en p.c. a également augmenté pendant l'allaitement chez ces femelles. Par rapport aux autres groupes, les indices de fertilité et de fécondité n'étaient pas très différents chez les femelles traitées à la dose élevée. À l'autopsie, on n'a pas noté d'effet clinique ou histopathologique remarquable chez les animaux P₁. On n'a pas constaté de signes cliniques ou de mortalité attribuables au traitement chez les ratons F₂ (deuxième génération de descendants). Les ratons F₂ traités à la dose élevée pesaient moins que les témoins entre le JA 4 et le JA 21, et le gain moyen en p.c. a diminué du JA 1 au JA 21. L'autopsie n'a révélé aucun signe clinique remarquable.

La DMENO relative à la toxicité pour les parents a été établie à 5 000 ppm (294 mg/kg p.c./j, mâles; 343 mg/kg p.c./j, femelles) d'après la réduction du p.c. moyen et du gain moyen en p.c.; la DSENO a été établie à 400 ppm (23,1 mg/kg p.c./j, mâles; 27,4 mg/kg p.c./j, femelles). La DMENO relative à la toxicité pour la progéniture a été établie à 5 000 ppm (294 mg/kg p.c./j, mâles; 343 mg/kg p.c./j, femelles), d'après le p.c. réduit des rats au JA 21. La DSENO a été établie à 400 ppm (23,1 mg/kg p.c./j, mâles; 27,4 mg/kg p.c./j, femelles). La DSENO relative à la toxicité sur le plan de la reproduction chez les mâles et les femelles a été fixée à 5 000 ppm (294 mg/kg p.c./j, mâles; 343 mg/kg p.c./j, femelles).

Dans une étude de la toxicité sur le plan du développement chez le rat, du SN 100309 (96,3 - 97,0 %, p/p) sous forme de suspension dans une solution aqueuse à 1 % de méthylcellulose a été administré par gavage oral à 30 femelles Sprague-Dawley adultes accouplées par dose, soit 0, 7, 85 ou 1 000 mg/kg p.c./j; le traitement a duré du j 6 au j 15 de la gestation. La dose a été ajustée quotidiennement en fonction du poids des femelles pendant la période d'administration des doses.

On n'a constaté aucun cas de mortalité associé au traitement. Les effets cliniques étaient limités chez les femelles traitées à 1 000 mg/kg p.c./j; ils comprenaient une perte de poils, une émaciation légère à modérée ou une posture voûtée. Le p.c. était significativement réduit dans le groupe traité à 1 000 mg/kg p.c./j, et ce, à partir du j 9 de la gestation (diminution d'environ 4 à 10 %). Cet effet a été attribué à la diminution appréciable du gain en p.c. aux j 6 à 15 de la gestation (baisse d'environ 39 à 44 %). Le gain global en p.c. était environ 42 % plus faible dans le groupe traité à 1 000 mg/kg p.c./j. La diminution du gain en p.c. était associée à une CA moindre aux j 6 à 15 de la gestation (baisse d'environ 17 à 21 %). Le gain en p.c. et la CA ont semblé se rétablir un peu pendant la période post-traitement; toutefois, ces deux paramètres sont demeurés inférieurs par rapport aux témoins. On n'a noté aucune pathologie clinique attribuable au traitement. Les paramètres relatifs à la césarienne n'ont pas été affectés par le traitement aux doses jusqu'à 1 000 mg/kg p.c./j, inclusivement. Le poids de l'utérus des femelles gravides n'a pas été indiqué. La DMENO relative à la toxicité pour les mères a été fixée à 1 000 mg/kg p.c./j, d'après la réduction du p.c., du gain en p.c. et de la CA à cette dose. La DSENO relative à la toxicité pour les mères a été établie à 85 mg/kg p.c./j. Le poids moyen des rejetons et des fœtus était significativement plus faible dans le groupe traité à 1 000 mg/kg p.c./j (baisse d'environ 7 et 14 %, respectivement). On n'a constaté aucun effet squelettique, viscéral ou externe associé au traitement, à quelque dose que ce soit. Le traitement n'a pas eu non plus d'effet sur le nombre total de fœtus ou de portées présentant des effets externes, viscéraux ou squelettiques. On n'a constaté aucune modification structurale irréversible attribuable au traitement à quelque dose que ce soit jusqu'à 1 000 mg/kg p.c./j, inclusivement, soit la dose maximale d'essai. Par conséquent, dans les conditions de cette étude, le SN 100 309 n'est pas jugé tératogène. La DMENO relative à la toxicité sur le plan du développement a été fixée à 1 000 mg/kg p.c./j, d'après la diminution du poids moyen des rejetons et des fœtus à cette dose. La DSENO relative à la toxicité sur le plan du développement a été fixée à 85 mg/kg p.c./j. D'après les DSENO relatives à la toxicité pour les mères et sur le plan du développement, il ne semble pas que l'exposition *in utero* au SN 100 309 accroisse la sensibilité des fœtus.

Dans une étude de toxicité sur le plan du développement chez le lapin, du SN 100309 de qualité technique (97,1 %, p/p) sous forme de suspension aqueuse à 0,1 % de méthylcellulose a été administré par gavage oral à 18 - 19 femelles NZB en doses de 0, 7, 45 ou 300 mg/kg p.c./j, aux j 7 à 19 de la gestation. Les doses ont été ajustées quotidiennement en fonction du p.c. des femelles pendant la période d'administration des doses. On n'a enregistré aucun cas de mortalité attribuable au traitement. Dans le groupe traité à 300 mg/kg p.c./j, 3 sujets sont devenus émaciés et ont subséquemment été sacrifiés. Des effets cliniques associés au traitement ont été constatés à 300 mg/kg p.c./j; ils comprenaient une augmentation de la gravité de la réduction du volume et/ou de l'absence de matières fécales et de matières fécales en petites boulettes, ainsi qu'une augmentation de la durée de ces phénomènes. Ces effets se manifestaient habituellement au début du traitement (j 7 de la gestation) et persistaient pendant tout le reste de l'étude. Pendant la période de traitement (j 7 à 19 de la gestation), le gain global en p.c. était d'environ 29 % inférieur chez les femelles traitées à 300 mg/kg p.c./j. Cela était attribuable à la perte de p.c. associée au traitement et constatée aux j 7 à 9 de la gestation chez ces animaux. On a également noté une diminution de la CA pendant toute la période de traitement. On n'a constaté aucune pathologie clinique attribuable au traitement. Les paramètres relatifs à la césarienne n'ont pas été affectés par le traitement aux doses jusqu'à 300 mg/kg p.c./j, inclusivement. Le poids de l'utérus des femelles gravides n'a pas varié avec le traitement. Il n'y a pas eu d'avortement à quelque dose que ce soit.

La DMENO relative à la toxicité pour les mères a été établie à 300 mg/kg p.c./j, d'après la réduction et/ou l'absence de matières fécales et les matières fécales en petites boulettes, la perte de p.c. aux j 7 à 9 de la gestation ainsi que la réduction du gain en p.c. et de la CA à cette même dose. La DSENO relative à la toxicité pour les mères a été fixée à 45 mg/kg p.c./j. Le poids foetal moyen était réduit dans le groupe traité à 300 mg/kg p.c./j (baisse d'environ 9 à 12 %). En outre, on a constaté une augmentation du nombre d'avortons (incidence de 3,7 % par rapport à 0,6 % chez les témoins; condition définie comme étant un p.c. < 20 g) à la dose de 300 mg/kg p.c./j. L'incidence était supérieure à la plage supérieure des valeurs historiques de référence (0 à 1,4 %). On a déterminé que ces effets étaient principalement attribuables à un retard de la croissance embryonnaire, qui pourrait être associé à la diminution de la CA chez les femelles constatée pendant toute la période de traitement et à la perte de p.c. notée chez les femelles aux j 7 à 9 de la gestation. On n'a relevé aucun signe de changements structuraux irréversibles associés au traitement; par conséquent, dans les conditions de cette étude, le SN 100 309 n'est pas considéré tératogène. La DMENO relative à la toxicité sur le plan du développement a été établie à 300 mg/kg p.c./j, d'après la réduction du poids foetal moyen et l'accroissement de l'incidence des avortons à cette dose. La DSENO relative à la toxicité sur le plan du développement a été fixée à 45 mg/kg p.c./j. D'après les DSENO relatives à la toxicité pour les mères et sur le plan du développement, il ne semble pas que l'exposition *in utero* au SN 100 309 accroisse la sensibilité des fœtus.

3.1.6 Neurotoxicité (aiguë, différée et subchronique)

Dans une étude de neurotoxicité aiguë, des groupes de 12 rats Sprague-Dawley (CD)/sexe ont reçu une dose orale unique (par gavage) de pyriméthanol de qualité

technique (99,8 %, p/p) dans une solution à 0,5 % de méthylcellulose, soit 0, 30, 100 ou 1 000 mg/kg p.c. Une batterie d'observations fonctionnelle (BOF) et une évaluation de l'activité motrice ont été effectuées avant le traitement et aux j 1 (début : ~ 1½ à 2½ h après l'administration de la dose), 8 et 15. À la fin de l'étude (j 16), 5 animaux/sexe/groupe ont été soumis à une perfusion du corps entier (et à des mesures subséquentes de l'encéphale), et les rats du groupe témoin et des groupes traités à dose élevée ont fait l'objet d'une évaluation neuropathologique. Tous les autres animaux ont été euthanasiés à la fin de l'étude et ont fait l'objet d'un examen de pathologie clinique.

On n'a enregistré aucun cas de mortalité ni aucun signe clinique patent de toxicité attribuable au traitement; on n'a pas non plus observé d'effet associé au traitement sur le p.c., le gain en p.c. ou la CA. Les résultats de la BOF ont révélé, chez les mâles et les femelles traités à 1 000 mg/kg p.c. un nombre accru de sujets présentant des troubles de la démarche dans l'ensemble, caractérisés par une démarche légèrement à modérément ataxique chez la majorité des animaux, et par une démarche hypotonique chez 1 mâle. Plusieurs femelles traitées à 1 000 mg/kg p.c. avaient également les pupilles dilatées, et 1 mâle traité à la même dose présentait une anomalie du réflexe de redressement (affalement sur un côté). Parmi les autres effets constatés à cette dose, on peut noter une réduction appréciable de la force de préhension des membres postérieurs chez les mâles, et une température corporelle significativement réduite chez les 2 sexes. L'activité motrice était également considérablement réduite chez les 2 sexes. Le traitement n'a eu aucune incidence sur l'accoutumance. Les effets sont apparus dès le début du traitement (j 1) et s'étaient résorbés au moment du test suivant, le j 8. On n'a constaté ni effet pathologique clinique associé au traitement, ni effet sur le poids, la longueur ou la largeur de l'encéphale associé au traitement, ni effet neuropathologique attribuable au traitement. Il a été estimé que les effets enregistrés lors de la BOF et de l'évaluation de l'activité motrice le j 1 chez les 2 sexes, dans le groupe traité à 1 000 mg/kg p.c., étaient attribuables au traitement; toutefois, compte tenu de leur nature transitoire et de l'absence d'effet pathologique clinique connexe, associé au traitement, ou d'effet neuropathologique sur le système nerveux central ou périphérique, ces effets n'ont pas été jugés neurotoxiques en soi.

La DMENO relative à la toxicité systémique a été établie à 1 000 mg/kg p.c., d'après les troubles passagers de la démarche, caractérisés par une démarche ataxique, la dilatation des pupilles, la diminution de la force de préhension des membres postérieurs, la baisse de la température corporelle et la réduction de l'activité motrice chez 1 sexe ou les 2 sexes à cette dose. La DSENO relative à la toxicité systémique a été fixée à 100 mg/kg p.c. La DMENO relative à la neurotoxicité n'a pas été déterminée. La DSENO relative à la neurotoxicité a été fixée à 1 000 mg/kg p.c., soit la dose maximale d'essai.

Dans une étude d'évaluation de la neurotoxicité subchronique, du pyriméthanil de qualité technique (99,8 % m.a.) a été administré à 12 jeunes rats adultes Sprague-Dawley/sexe/dose par leur nourriture, en doses de 0, 60, 600 ou 6 000 ppm (soit 0, 4,0, 38,7 ou 392 mg/kg p.c./j, respectivement, chez les mâles, et 0, 4,6, 44,3 et 430 mg/kg p.c./j, respectivement, chez les femelles), pendant 13 semaines. Ces rats pouvaient s'alimenter à volonté. Une évaluation neurocomportementale (BOF et évaluation de

l'activité motrice) a été effectuée sur 12 animaux/sexe/groupe aux semaines 4, 8 et 13. À la fin de l'étude, 5 animaux/sexe/groupe ont été euthanasiés et perfusés aux fins de l'examen neuropathologique. Un examen neuropathologique des tissus du système nerveux central et périphérique fixés par perfusion a été réalisé sur les animaux témoins et les animaux traités à dose élevée. Tous les animaux ont fait l'objet d'un examen de pathologie clinique après les 13 semaines de traitement.

On n'a enregistré aucun cas de mortalité ou signe clinique manifeste de toxicité associé au traitement. Chez les mâles traités à 6 000 ppm, le p.c. était réduit d'environ 3 à 4 % pendant toute l'étude. Pendant la première semaine, le gain en p.c. était environ 21 % plus faible; ce phénomène s'est accompagné d'une diminution de la CA (~ 12 %). Le gain en p.c. est demeuré légèrement plus faible (~ 3 à 13 %) pendant le reste de l'étude; toutefois, la CA était en général comparable à celle enregistrée chez les témoins. Chez les femelles traitées à 6 000 ppm, le p.c. était d'environ 2 à 8 % plus faible pendant toute l'étude. Le gain en p.c. était réduit pendant toute l'étude, (baisse de 15 à 22 %) et s'est accompagné d'une diminution de la CA (~ 9 à 15 %). Aucun effet attribuable au traitement n'a été noté lors de la BOF ou de l'évaluation de l'activité motrice chez les 2 sexes. Le traitement n'a eu aucune incidence sur l'accoutumance. On n'a constaté ni effet pathologique clinique, ni effet sur le poids, la longueur ou la largeur de l'encéphale, ni effet neuropathologique attribuable au traitement.

La DMENO relative à la toxicité systémique a été fixée à 6 000 ppm (soit 392 et 430 mg/kg p.c./j, mâles et femelles, respectivement), d'après la diminution du p.c., du gain en p.c. et de la CA. La DSENO a été fixée à 600 ppm (soit 38,7 et 44,3 mg/kg p.c./j, mâles et femelles, respectivement). La DMENO relative à la neurotoxicité n'a pas été déterminée. La DSENO relative à la neurotoxicité a été établie à 6 000 ppm (soit 392 et 430 mg/kg p.c./j pour les mâles et les femelles, respectivement).

3.1.7 Études spéciales

L'induction des enzymes hépatiques a été étudiée chez des rats Sprague-Dawley mâles. Du SN 100 309 de qualité technique (99,4 % p/p) a été administré par voie orale à des groupes de 6 animaux/sexe/dose sous forme de suspension dans de la gomme adragante à 0,5 %, en doses de 0, 100 ou 200 mg/kg p.c., 2 fois pendant 4 j.

On n'a enregistré aucun cas de mortalité. Une augmentation du poids du foie a été constatée à 100 et 200 mg/kg p.c.; toutefois, cette hausse n'était pas fonction de la dose. Le contenu total du foie en CYP450 a augmenté légèrement chez les animaux traités à 100 et 200 mg/kg p.c.; cependant, cette hausse n'était pas significative. La teneur hépatique en CYP b5 a augmenté de façon significative à la dose de 200 mg/kg p.c. Cette hémoprotéine associée à la membrane accroît l'activité catalytique de certains isoformes du cytochrome P450, particulièrement les membres de la famille P450 3A. On n'a constaté aucun accroissement attribuable au traitement de l'activité de l'hydroxylase des acides lauryl à 100 ou 200 mg/kg p.c., ce qui indique qu'il n'y a eu ni prolifération des péroxisomes, ni induction des enzymes de la sous-famille CYP450 4A responsables de la β -oxydation et de la ω -hydroxylation des acides gras. On a constaté une hausse

significative de l'activité de l'éthoxyrésorufine-O-déséthylase (EROD), ce qui laisse supposer une induction des enzymes de la sous-famille CYP450 1A. La pentoxyrésorufine-O-désalkylase (PROD) a connu une hausse notable aux doses de 100 et 200 mg/kg p.c., ce qui semble indiquer une induction des enzymes de la sous-famille CYP2B6; toutefois, cette augmentation n'était pas fonction de la dose. Les substances utilisées comme témoins positifs, soit la phénobarbitone, le clofibrate et la β -naphtaflavone, ont produit les réponses appropriées. Ces données suggèrent que le SN 100 309 de qualité technique peut être un faible inducteur, principalement du type phénobarbitone; toutefois, le degré d'induction est extrêmement faible.

3.1.7.1 Tendence générale des données disponibles sur le potentiel cancérigène du pyriméthanol

L'homéostasie thyroïdienne et l'activité de l'uridine diphosphoglucuronyl transférase (UDPGT) dans les microsomes hépatiques ont été étudiées chez des rats Sprague-Dawley mâles. Du SN 100 309 de qualité technique (96,2 %, p/p) a été administré par la nourriture à 10 animaux/dose, soit 0 ou 5 000 ppm (ce qui correspond à 0 ou 379 mg/kg p.c./j, respectivement) pendant 14 j. Les sujets pouvaient s'alimenter à volonté. Cinq animaux du groupe traité et du groupe témoin ont été sacrifiés et autopsiés après le traitement. Les animaux restants ont reçu une alimentation sans SN 100309 pendant la période de récupération (sans dose) de 14 j, puis ils ont été sacrifiés et autopsiés. Les sujets témoins ont reçu une alimentation sans SN 100309 pendant toute l'étude.

On n'a enregistré aucun cas de mortalité, signe clinique ou effet pathologique clinique attribuable au traitement. Au cours de la première semaine de l'étude, on a constaté une réduction du p.c., du gain en p.c. et de la CA. La diminution de la CA pourrait être attribuable à l'insipidité des aliments. On a noté une baisse du taux de triiodothyronine (T3) et de thyroxine (T4) ainsi qu'une augmentation du taux de TSH chez les animaux traités au bout de 6 h. En outre, le taux de triiodothyronine inverse (rT3) (molécule biologiquement inactive) a augmenté chez les animaux traités. Cette hausse était probablement attribuable à la désiodisation périphérique accrue de la T4, phénomène perçu comme un mécanisme de réponse rapide pour la régulation de l'équilibre des hormones thyroïdiennes. Un stress aigu ou chronique peut faire en sorte que la désiodisation périphérique de la T4 favorise la formation de rT3 plutôt que de T3. Au j 8, les taux de T3, T4 et rT3 étaient généralement comparables aux taux mesurés chez les témoins, et le sont restés jusqu'à la fin de l'étude; cela était probablement dû à une hausse du taux de TSH, visant à compenser adéquatement l'accroissement du métabolisme de la T3 et de la T4. Le taux de TSH est demeuré élevé par rapport à celui enregistré chez les témoins pendant toute la durée de traitement. Au j 15, l'activité de l'UDPGT avait augmenté. Après une période de récupération de 14 j, les taux de T3, T4 et rT3 étaient en général comparables à ceux mesurés chez les témoins; toutefois, le taux de TSH et l'activité de l'UDPGT demeuraient passablement élevés après la période de rétablissement. Une augmentation du poids du foie a été constatée lors de l'autopsie chez les animaux traités sacrifiés en cours d'étude (au j 15). Une augmentation du poids de la thyroïde a été notée lors de l'autopsie chez les animaux traités sacrifiés en cours d'étude (au j 15) ou au terme de l'étude (au j 29). Dans le foie des animaux traités, on a constaté

une incidence accrue d'hypertrophie hépatocellulaire centrolobulaire minime à légère. Cet effet s'accompagnait d'une augmentation du poids du foie, et il concorde avec une induction de l'UDPGT. On a constaté dans la thyroïde des animaux traités une aggravation de la dégénérescence colloïde (modérée à grave, alors qu'elle était minime à légère chez les témoins) et de l'hypertrophie des cellules folliculaires (légère à modérée, alors qu'elle était minime à modérée chez les témoins).

En outre, on a relevé chez les animaux traités une incidence accrue d'hyperplasie des cellules épithéliales folliculaires, de même qu'une aggravation du phénomène (minime à modérée dans le groupe traité, minime dans le groupe témoin). On a estimé que les effets histopathologiques constatés au niveau de la thyroïde chez les animaux traités indiquaient une stimulation accrue de la thyroïde par la TSH. Ces effets histopathologiques ont semblé s'être résorbés après la période de récupération de 14 j. Le métabolisme accru de la T4, grâce à la conjugaison par les enzymes hépatiques, semble être responsable de l'augmentation du taux de TSH sérique. Les enzymes microsomales hépatiques jouent un rôle important dans l'homéostasie thyroïdienne, car la glucuronidation est l'étape cinétiquement limitante de l'excrétion biliaire de la T4 et de la sulfatation par le phénol sulfotransférase permettant l'excrétion de la T3. Par conséquent, l'induction des réactions de phase II dans les microsomes hépatiques peut accélérer le métabolisme des hormones thyroïdiennes par glucuronidation ou sulfatation et ainsi entraîner un accroissement de la clairance et une chute des taux sériques d'hormones thyroïdiennes; ceci peut alors provoquer une hausse du taux de TSH, réaction de compensation. Pendant l'exposition ininterrompue à un agent inducteur des enzymes, la stimulation prolongée de la thyroïde par la TSH peut mener à l'hypertrophie, l'hyperplasie, voire la néoplasie des cellules folliculaires thyroïdiennes.

Ces données permettent de croire que l'exposition subchronique et chronique au SN 100 309 par le régime alimentaire peut perturber l'homéostasie thyroïdienne en raison de l'induction des glucuronyltransférases des microsomes hépatiques, ce qui accroît la clairance des hormones thyroïdiennes, réduit les taux sériques de T3 et de T4 et entraîne, en compensation, une augmentation du taux sérique de TSH. Ces données semblent également indiquer que ces effets sont réversibles lorsqu'on cesse le traitement. En outre, ces données pourraient expliquer les effets observés au niveau de la thyroïde, y compris l'incidence accrue d'adénomes des cellules folliculaires thyroïdiennes, constatée chez les 2 sexes après une exposition au SN 100 309 pendant 2 ans à raison de 5 000 ppm absorbés par le régime alimentaire.

Dans une étude de 7 j sur l'exposition par le régime alimentaire, des groupes de rats mâles Sprague-Dawley CrI:CD(SD)BR (6/groupe) ont reçu soit une alimentation sans pyriméthanol (groupe témoin), soit des rations contenant 5 000 ppm de pyriméthanol de qualité technique (509 mg/kg p.c./j), 2 000 ppm de propylthiouracile (177 mg/kg p.c./j) ou 1 000 ppm de phénobarbital (109 mg/kg p.c./j) pendant 7 j. Au j 8, on a injecté de l'iode (¹²⁵I) radiomarqué aux animaux par voie intrapéritonéale. Six heures plus tard, tous les animaux ont été sacrifiés exactement 2,5 minutes après l'injection d'une solution saline ou de perchlorate de potassium par voie intrapéritonéale. Le perchlorate inhibe l'absorption de l'iode, élément utilisé dans la thyroïde pour synthétiser la TSH, et permet

la libération de l'iode accumulé dans la thyroïde, même si les canaux ioniques ont été bloqués par le propylthiouracile. Comme le perchlorate n'interfère pas avec le métabolisme de l'iode, il est utile pour l'étude du transport de l'iode dans la thyroïde. Le propylthiouracile est un goitrogène à action directe qui affecte la thyroïde en bloquant les canaux ioniques, ce qui entrave l'absorption et la libération de l'iode. Le propylthiouracile empêche l'organification de l'iode dans la thyroïde et donc la synthèse subséquente des hormones thyroïdiennes. Le phénobarbital est un goitrogène à action indirecte qui accroît la conjugaison extrathyroïdienne de la T4 et l'excrétion biliaire de cette hormone. En comparant les effets de stimulation de la thyroïde du pyriméthanil avec ceux du propylthiouracile et du phénobarbital, on peut déterminer si le pyriméthanil stimule la thyroïde par un mécanisme direct ou indirect.

On n'a constaté aucun cas de mortalité pendant l'étude. On n'a pas observé d'effets cliniques nocifs chez les animaux traités au pyriméthanil de qualité technique. Chez les rats traités au propylthiouracile, on a noté une diminution de l'activité et une horripilation, tandis que le traitement au phénobarbital a causé une diminution de l'activité, une démarche incertaine, une diminution du tonus musculaire, une horripilation et une émaciation. Le poids moyen pour les groupes d'animaux traités au pyriméthanil de qualité technique ou au propylthiouracile était inférieur au poids moyen dans le groupe témoin aux j 4, 7 et 8, et le gain total en p.c. (19,6 et 12,2 %, respectivement) était inférieur à celui enregistré chez les témoins (35,4 %). La CA avait diminué de 6 % au j 3 chez les animaux traités au pyriméthanil de qualité technique, par rapport à la CA chez les animaux témoins. On a observé une CA moindre chez les rats traités au propylthiouracile aux j 3 et 7 (~ 46 et 26 %, respectivement). Le traitement avec 5 000 ppm de SN 100 309 de qualité technique a provoqué un accroissement de l'absorption de ^{125}I , mais aucune augmentation significative de la libération de ^{125}I induite par le perchlorate. La concentration de ^{125}I dans la thyroïde a considérablement augmenté chez les animaux traités au pyriméthanil de qualité technique ou au phénobarbital (150 et 221 % par rapport aux témoins correspondants traités avec une solution saline, respectivement). On n'a pas constaté de libération importante de ^{125}I après l'administration de perchlorate chez le groupe traité au phénobarbital ou le groupe traité au pyriméthanil de qualité technique. On n'a pas non plus observé de libération notable de ^{125}I (61 %) après l'administration de perchlorate. Dans le groupe traité au propylthiouracile, on a enregistré une réduction significative de l'absorption de ^{125}I (65 % de l'absorption mesurée chez les témoins) et une libération considérable de ^{125}I (61 %) après l'administration du perchlorate. À l'autopsie, on a constaté une augmentation du poids de la thyroïde (+ 76 %) et du poids relatif thyroïde/corps (+ 113 %) chez les animaux traités au propylthiouracile, par rapport au groupe témoin. D'après ces résultats, les effets chez les animaux traités au pyriméthanil de qualité technique étaient similaires à ceux obtenus chez les sujets traités au phénobarbital, mais différents de ceux observés dans le groupe traité au propylthiouracile. Le traitement à raison de 5 000 ppm de SN 100 309 de qualité technique a entraîné un accroissement de l'absorption de ^{125}I , mais aucune diminution importante de la libération de ^{125}I induite par le perchlorate. On a jugé que ces données concordaient avec le mode d'action proposé, soit un mécanisme extrathyroïdien indirect, qui peut être responsable des changements histopathologiques constatés au niveau de la thyroïde, ceux-ci cadrant avec une stimulation.

Le Centre international de recherche sur le cancer (CIRC, 1999) a fourni les 3 critères suivants pour évaluer le caractère significatif des tumeurs thyroïdiennes chez les rongeurs comme indicateurs du potentiel de cancérogénicité chez les humains :

- les essais *in vivo* et *in vitro* de génotoxicité;
- le déséquilibre hormonal dans les conditions des essais de cancérogénicité;
- le mécanisme défini de déséquilibre hormonal.

Le pyriméthanil n'est pas génotoxique d'après les essais *in vitro* ou *in vivo* présentés. Le pyriméthanil accroît l'activité de l'UDPGT, enzyme métabolisant la T4, ce qui donne lieu à une hausse du taux de TSH, laquelle stimule la production des hormones dans la thyroïde. Par conséquent, le pyriméthanil semble répondre aux critères applicables aux composés qui ne sont pas susceptibles de provoquer de tumeurs thyroïdiennes chez les humains aux doses inférieures à celles qui perturbent l'homéostasie thyroïdienne.

L'ensemble des résultats donne à penser que les tumeurs de la thyroïde se développant chez le rat sont peu préoccupantes pour les humains. Les tumeurs de la thyroïde chez le rat se manifestent à des doses auxquelles on constate des pathologies non néoplasiques significatives, et les données sur les mécanismes expliquent les changements pathologiques observés dans la thyroïde. Les composés non génotoxiques causant des adénomes de la thyroïde chez le rat à des doses auxquelles on note des effets pathologiques non néoplasiques significatifs ne sont habituellement pas considérés cancérogènes pour les humains.

3.2 Détermination de la dose journalière admissible

La dose journalière admissible (DJA) recommandée pour le pyriméthanil est de 0,17 mg/kg p.c./j. L'étude la plus appropriée pour la sélection des valeurs de référence toxicologiques concernant l'exposition chronique par le régime alimentaire était une étude sur les effets oncogènes de l'exposition chronique chez le rat; la DSENO établie lors de cette étude est de 17 mg/kg p.c./j. Cette valeur a été confirmée par une étude à long terme chez la souris, une étude d'un an chez le chien et une étude de la toxicité sur le plan de la reproduction portant sur plusieurs générations (toxicité pour les parents et la progéniture). La DJA a été fixée d'après la diminution du p.c. et les altérations histopathologiques observées dans le foie (hypertrophie, légère nécrose et taille accrue des hépatocytes) et attribuables au traitement. Une marge de sécurité (MS) totale de 100 est requise pour refléter l'incertitude associée à l'extrapolation inter-espèces (facteur 10) et la variabilité intra-espèces (facteur 10).

$$DJA = \frac{17 \text{ mg/kg p.c./j}}{100} = 0,17 \text{ mg/kg p.c./j}$$

3.3 Dose aiguë de référence

L'étude de neurotoxicité aiguë chez le rat a été sélectionnée d'après la démarche ataxique, la dilatation des pupilles, ainsi que la diminution de la force des membres

postérieurs, de l'activité motrice et de la température corporelle observées après l'administration d'une dose unique de 1 000 mg pyriméthanil/kg p.c. La DSENO relative à la toxicité aiguë était de 100 mg/kg p.c.

On a assorti la DSENO de 100 mg/kg p.c./j d'une MS de 100.

Dose aiguë de référence (DARf) = 1 mg/kg p.c./j

3.4 Valeur de référence toxicologique pour l'évaluation des risques associés à l'exposition professionnelle, occasionnelle et résidentielle

Le pyriméthanil est faiblement toxique par voie orale, par voie cutanée et par inhalation, et il n'est pas irritant pour les yeux et la peau. Le pyriméthanil n'est pas un sensibilisant cutané potentiel (voir le tableau 3.1.1). La préparation fongicide Scala SC est faiblement toxique par les voies orale et cutanée, et légèrement toxique par inhalation. Cette substance provoque une légère irritation cutanée et une irritation oculaire minime; elle n'est pas considérée comme un sensibilisant cutané.

Les valeurs de référence toxicologiques sélectionnées sont fondées sur les effets nocifs constatés dans des études à court, à moyen et à long termes. En doses aiguës, le pyriméthanil n'a pas d'effets neurotoxiques, mutagènes ou cancérogènes applicables chez les humains, et il est fortement et rapidement métabolisé et presque entièrement excrété en 48 h. On n'a constaté aucune accumulation significative dans les tissus. Le pyriméthanil n'est pas une substance toxique sur le plan du développement ou de la reproduction. Dans les études de la toxicité sur le plan du développement menées chez le rat et le lapin, rien n'indiquait que l'exposition *in utero* au pyriméthanil accroît la sensibilité des fœtus. Pour ce qui est de l'exposition à court terme et à moyen terme, on a retenu une DSENO de 30 mg/kg p.c./j, tirée de l'étude d'un an chez le chien, et on a établi une marge d'exposition (ME) cible de 100.

Pour l'évaluation du risque aigu global, on a retenu une DSENO de 100 mg/kg p.c. provenant de l'étude de neurotoxicité aiguë chez le rat, ceci compte tenu de la DARf.

Aucune étude d'absorption cutanée n'a été présentée; par conséquent, on a utilisé une valeur d'absorption par défaut de 100 %.

3.5 Effets sur la santé humaine ou animale découlant de l'exposition à la matière active ou aux impuretés qu'elle contient

3.5.1 Exposition professionnelle et risques connexes

3.5.1.1 Exposition des personnes manipulant le produit et risques connexes

Les agriculteurs et les spécialistes de la lutte antiparasitaire pourraient être exposés au pyriméthanil pendant l'application de ce produit sur les pommiers, les poiriers, les vignes (raisin de table, à jus et de cuve), les fraisiers et les pommes de terre. Seule l'application

au sol est proposée (rampe d'aspersion, pulvérisateur pneumatique). Habituellement, les agriculteurs comme les spécialistes de la lutte antiparasitaire traitent, avec les pulvérisateurs pneumatiques, des superficies de 16 ha/j, dans les vergers et les vignobles. Dans les champs de fraises, les agriculteurs traitent 5 ha/j, et les spécialistes de la lutte antiparasitaire, 32 ha/j. Dans les champs de pommes de terre, les agriculteurs traitent 80 ha/j, et les spécialistes, 300 ha/j. Les agriculteurs et les spécialistes seraient normalement exposés une fois tous les 7 à 10 j, de 2 à 6 fois pendant la saison de croissance. Il pourrait y avoir exposition intermittente sur une période courte à moyenne (1 à 8 semaines), débutant au printemps et se poursuivant tout au long de l'été.

Les estimations de l'exposition pour les préposés au mélange, au chargement et à l'application sont basées sur les données tirées de la *Pesticide Handlers Exposure Database* (PHED), version 1.1. On a utilisé les sous-ensembles de la base de données PHED concernant le mélange et le chargement d'un pesticide liquide à l'air libre et l'application à l'aide d'une rampe d'aspersion ou d'un pulvérisateur pneumatique pour estimer l'exposition pendant le mélange, le chargement et l'application à l'extérieur. On a jugé ces sous-ensembles acceptables et applicables au scénario d'utilisation. À quelques exceptions près, les estimations basées sur la PHED satisfont aux critères de qualité, de quantité et de spécificité définis par le Groupe de travail technique de l'Accord de libre-échange nord-américain sur les pesticides (GTT-ALENA). L'équipement de protection individuelle pris en compte dans l'évaluation selon la PHED consiste en une seule couche de vêtements et des gants pour les préposés au mélange et au chargement, et en une seule couche de vêtements pour les préposés à l'application. Toutes les valeurs estimées d'exposition sont fondées sur la somme de la mesure de la tendance centrale, pour chaque partie du corps, qui convient le mieux à la distribution des données pour cette partie du corps (ajustement optimal). On a estimé l'exposition systémique en fonction d'une absorption cutanée de 100 %. La principale voie d'exposition est la voie cutanée, l'exposition par inhalation représentant moins de 15 %.

Tableau 3.5.1.1.1 Résumé des estimations de l'exposition quotidienne et des marges d'exposition connexes pour les préposés au mélange, au chargement et à l'application de pyriméthanil

Scénario	Exposition quotidienne (µg m.a./kg p.c./j)		Marge d'exposition ¹
	Utilisation	Exposition ²	
Préposé au mélange, au chargement et à l'application	Rampe d'aspersion, cabine ouverte (agriculteur/spécialiste de la lutte antiparasitaire) Pommes de terre, fraisières	4,95 - 111,45	270 - 6 050

Scénario	Exposition quotidienne (µg m.a./kg p.c./j)		Marge d'exposition ¹
	Utilisation	Exposition ²	
Préposé au mélange, au chargement et à l'application	Rampe d'aspersion, cabine fermée (spécialiste de la lutte antiparasitaire) Pommes de terre, fraisiers	82,09	365
Préposé au mélange, au chargement et à l'application	Pulvérisateur pneumatique, cabine ouverte (agriculteur et spécialiste de la lutte antiparasitaire) Pommiers, poiriers, vignes	81,08 - 162,15	185 - 370

¹ ME = DSENO/exposition, ME ciblée de 100, DSENO de 30 mg/kg p.c./j (étude d'un an chez le chien)
² Exposition = Exposition unitaire selon la PHED (exposition cutanée × taux d'absorption cutanée + exposition par inhalation) × m.a. manipulée au total/j (dose d'application × superficie traitée/j)/p.c. (70 kg)

3.5.1.2 Exposition après traitement et risques connexes

Il subsiste un risque d'exposition après l'application pour les travailleurs qui retournent dans les champs et les vergers traités au fongicide Scala SC pour effectuer diverses tâches, comme l'irrigation, le désherbage, l'éclaircissage, le dépistage des organismes nuisibles et la récolte manuelle. Le nombre d'applications va de 2 à 6, selon le type de culture. Les demi-vies vont de 1 à 5 j. Par conséquent, les travailleurs qui retournent dans les champs et les vergers traités pourraient être exposés à des résidus de Scala SC de manière intermittente, à moyen terme, pendant toute la saison de croissance.

La principale voie d'exposition pour les travailleurs qui retournent sur les lieux traités est la voie cutanée, par contact avec les résidus foliaires. L'exposition par inhalation est présumée négligeable, car la pression de vapeur de Scala SC est de $2,2 \times 10^{-3}$ Pa à 20 °C, et celle du pyriméthanil, de $1,1 \times 10^{-3}$ Pa. L'exposition par voie cutanée des travailleurs qui retournent sur les lieux traités est calculée en combinant les données sur les résidus foliaires à faible adhérence (RFFA) avec les coefficients de transfert (CT) propres à chacune des activités. Les CT propres aux différentes activités sont fondés sur les données générées par l'Agricultural Re-entry Task Force (ARTF), dont Bayer CropScience Inc est membre.

Le demandeur a présenté 3 études visant à établir la courbe de dissipation du pyriméthanil après son application sur les pommiers, les vignes et les fraisiers à 4 sites aux États-Unis : un site en Pennsylvanie, 2 sites en Californie et 1 site dans l'État de New York. À chaque site, le pyriméthanil a été appliqué 2 à 4 fois, à raison de 0,488 à 0,796 kg m.a./ha, à l'aide d'une rampe d'aspersion ou d'un pulvérisateur pneumatique, en respectant un intervalle de 7 j entre chaque application. Les RFFA ont été prélevés sur les feuilles à l'aide d'un poinçon Birkestrand. Chaque échantillon comptait 40 morceaux de feuilles, et a été prélevé en triple exemplaire. Les échantillons ont été prélevés avant et après chaque application, et au moins 9 fois jusqu'à 35 j après la dernière application. Les analyses ont porté sur les échantillons prélevés avant et après la première application. À chaque site, on a prélevé des feuilles non traitées dans une parcelle témoin, pour les échantillons de récupération.

Dans l'étude sur les pommiers, après 4 applications en dose de 0,488 kg m.a./ha, la concentration maximale de résidus, soit 0,976 µg/cm², a été observée après la deuxième application. Les résidus se sont dégradés rapidement et ont atteint la LQ 7 j après l'application. Dans l'étude sur les fraisiers, après 3 applications en dose de 0,796 kg m.a./ha, la concentration maximale de résidus, soit 1,814 µg/cm², a été observée immédiatement après la première application au site de l'État de New York, tandis qu'une concentration maximale de résidus de 2,283 µg/cm² a été enregistrée après la première application en Californie. Les résidus ont atteint la LQ aux j 14 et 21 après l'application aux sites de l'État de New York et de Californie, respectivement. Pour les vignes, après 2 applications à raison de 0,796 kg m.a./ha, la concentration maximale de résidus, soit 1,553 µg/cm², a été mesurée après la première application. Les résidus de pyriméthanil ne se sont pas accumulés avec les applications successives. Des courbes de régression ont été tracées en portant en graphique le logarithme naturel des concentrations de résidus en fonction du nombre de jours après l'application finale. Les valeurs du coefficient de régression (R²) étaient de 0,89, 0,88, 0,89 et 0,97, et les demi-vies, de 3, 3, 5 et 1 j pour les fraisiers de la Californie, ceux de l'État de New York, les vignes et les pommiers, respectivement.

Ces études ont été effectuées dans les formes et sont jugées acceptables.

L'étude sur les pommiers menée en Pennsylvanie a servi à estimer les résidus sur les pommiers et les poiriers au Canada, car la dose d'application et l'équipement utilisés en Pennsylvanie sont les mêmes que ceux que l'on se propose d'employer au Canada. L'étude sur les fraisiers dans l'État de New York a servi à estimer les résidus sur les fraisiers et les pommes de terre au Canada, car la dose d'application et l'équipement qui y ont été utilisés sont les mêmes que ceux que l'on se propose d'employer au Canada, et le climat au site de l'État de New York (par rapport à celui en Californie) s'apparente davantage à celui des régions de culture canadiennes. L'étude sur les vignes menée en Californie a servi à estimer les résidus sur les vignes au Canada, car la dose d'application et l'équipement qu'on y a utilisés sont identiques à ceux que l'on se propose d'employer au Canada.

Les valeurs par défaut courantes ont été utilisées pour toutes les cultures, y compris l'hypothèse selon laquelle les travailleurs passent 8 h/j au travail et pèsent 70 kg. Comme le demandeur est membre de l'ARTF, les CT fondés sur les données de l'ARTF ont été utilisés aux fins de l'évaluation des risques. En outre, une valeur d'absorption cutanée de 100 % a été utilisée pour l'évaluation de l'exposition après le traitement.

Tableau 3.5.1.2.1 Estimations de l'exposition professionnelle au pyriméthanil après traitement et marges d'exposition connexes

Scénario	CT (cm ² /h)	Exposition (j 0) mg/kg p.c./j ¹	Marge d'exposition ²	Délai de sécurité après traitement
Pommes et poires (0,4 kg m.a./ha)				
Éclaircissage	3 000	0,335	90	24 h
Récolte manuelle	1 500	0,167	179	Aucun
Taille et dépistage d'organismes nuisibles	500	0,056	538	Aucun
Désherbage manuel	100	0,011	2 690	Aucun
Pommes (0,8 kg m.a./ha)				
Éclaircissage	3 000	0,669	45	24 h
Récolte manuelle	1 500	0,355	90	24 h*
Taille et dépistage d'organismes nuisibles	500	0,112	269	Aucun
Désherbage manuel	100	0,02	1 345	Aucun
Raisin (tout type de raisin)				
Écimage-rognage et incision annulaire	10000	1,771	17	24 h
Conduite, palissage, récolte manuelle, taille, éclaircissage et effeuillage	5000	0,886	34	24 h

Scénario	CT (cm ² /h)	Exposition (j 0) mg/kg p.c./j ¹	Marge d'exposition ²	Délai de sécurité après traitement
Dépistage d'organismes nuisibles	1000	0,177	169	Aucun
Irrigation et désherbage manuels et épamprage	500	0,089	339	Aucun
Pommes de terre				
Dépistage d'organismes nuisibles et irrigation manuelle	1 500	0,155	193	Aucun
Désherbage manuel	300	0,062	483	
Fraises				
Récolte manuelle, pincement, taille et conduite	1 500	0,311	96	Aucun
Dépistage d'organismes nuisibles, irrigation et désherbage manuels et paillage	400	0,083	363	

¹ Exposition = RFFA × CT × nombre d'heures de travail/j (8) × absorption cutanée (100 %)/p.c. (70 kg)
² ME = DSENO/exposition, DSENO de 30 mg/kg p.c./j (étude d'un an chez le chien), ME ciblée = 100

* Le délai d'attente avant récolte (DAAR) pour les pommiers traités à raison de 0,8 kg m.a./ha est de 14 j; aucun délai de sécurité après traitement n'est donc exigé sur l'étiquette.

3.5.2 Exposition résidentielle et risques connexes

Comme aucune utilisation n'est proposée en milieu résidentiel, aucune évaluation n'est nécessaire pour ce type d'exposition.

3.5.3 Exposition occasionnelle et risques connexes

Pour le scénario d'utilisation proposé en milieu agricole, l'exposition occasionnelle pendant l'application a été jugée minime par rapport aux scénarios d'exposition des préposés au mélange, au chargement et à l'application et des travailleurs qui reviennent sur les lieux traités; par conséquent, elle n'a pas été quantifiée.

L'exposition des adultes et des jeunes qui font l'auto-cueillette des fraises et des pommes aux résidus de Scala SC a été qualifiée d'aiguë, car cette activité ne se produit généralement qu'une fois par année. Les estimations de l'exposition ont été générées selon les directives contenues dans le document de l'EPA intitulé *Draft Standard Operating Procedures (SOPs) for Residential Assessments*. L'exposition occasionnelle par voie cutanée dans le cas des personnes qui pénètrent dans des champs de fraises ou des vergers traités est calculée par combinaison des données sur les RFFA spécifiques aux cultures avec les CT propres à chacune des activités. Pour l'évaluation des risques associés à l'exposition occasionnelle, on a sélectionné une DARf établie d'après une DSENO de 100 mg/kg p.c. tirée de l'étude de neurotoxicité aiguë chez le rat.

Tableau 3.5.3.1 Exposition après traitement d'adultes et de jeunes faisant l'auto-cueillette de fraises et de pommes et marges d'exposition connexes

Population	Exposition par voie cutanée ¹ (mg/kg/j)	Marge d'exposition cutanée ²
Fraises		
Adultes	0,078	1 282
Jeunes (10 à 12 ans)	0,140	714
Pommes		
Adultes	0,084	1195
Jeunes (10 à 12 ans)	0,150	666

¹ Exposition cutanée = RFFA ($\mu\text{g}/\text{cm}^2$) \times CT (1 500 cm^2/h pour les adultes et les jeunes) \times 2 h \times 100 % absorption cutanée \times facteur de conversion ($\text{mg}/\mu\text{g}$)/p.c. (adultes = 70 kg; jeunes = 39 kg). La valeur du RFFA est basée sur les valeurs de crête moyennes provenant de l'étude.

² ME = DSENO/exposition, DSENO de 100 mg/kg/j avec une ME cible de 100.

Une évaluation des risques globaux est requise puisque les adultes et les jeunes peuvent être exposés à des résidus de pyriméthanil par voie alimentaire (dans les aliments et dans l'eau) et en faisant de l'auto-cueillette (par voie cutanée). L'évaluation des risques globaux est présentée à la section 4.2.

4.0 Résidus

4.1 Sommaire des données sur les résidus

4.1.1 Nature des résidus dans les végétaux

Raisin

Du pyriméthanil au noyau phényle radiomarké a été badigeonné 2 fois sur le raisin et les feuilles de vignes en serre, 45 j et 21 j avant la récolte, à raison de 0,8 kg m.a./ha/application. À la récolte, 21 j après la deuxième application, les

concentrations moyennes de RRT dans le raisin étaient de 30 ppm. Le raisin traité a été lavé au dichlorométhane (enlevant 32,9 à 57,7 % des RRT), homogénéisé et soumis à des extractions avec divers solvants organiques (permettant de récupérer ~ 52 % des RRT). Le composé d'origine représentait la majeure partie de la radioactivité extractible (93 % des RRT). Les résidus non extractibles représentaient ≤ 3 % des RRT (~ 0,83 ppm).

Pomme

Du pyriméthanil au noyau phényle ou pyrimidyle radiomarké a été badigeonné sur des pommiers (fruits et feuilles) à l'extérieur, à une dose d'application saisonnière de ~ 1,8 kg m.a./ha. L'application a été faite au stade de croissance 76 (fruits de 20 à 30 millimètres [mm] de diamètre). Les pommes et les feuilles ont été recueillies 42 j après l'application. Les échantillons de pommes et de feuilles traitées ont été lavés au dichlorométhane (ce qui a enlevé 10 à 25 % des RRT sur les fruits, et 38 à 39 % des RRT sur les feuilles), homogénéisés et soumis à une extraction avec divers solvants organiques. Environ 2 à 6 % de la radioactivité est demeurée inextractible. Le principal résidu dans les pommes était le pyriméthanil (75,6 % des RRT, soit 9,08 ppm, dans le cas du marqueur en position phényle, et 67,8 % des RRT, soit 6,23 ppm, dans le cas du marqueur en position pyrimidyle). Le pyriméthanil n'était pas fortement métabolisé dans les pommes. Le profil métabolique des deux marqueurs radioactifs était similaire, ce qui laisse supposer que le clivage de la liaison diarylamine, dans le composé d'origine, n'était pas un mécanisme important dans les pommes.

Tomate

Du pyriméthanil au noyau phényle ou pyrimidyle radiomarké a été appliqué à l'aide d'une micropipette sur le feuillage ou les fruits de plants de tomates en culture hydroponique dans des phytotrons aux conditions contrôlées. On a fait au total 4 applications, 4, 3, 2 et 1 semaine avant la récolte, chacune à raison de 0,8 kg m.a./ha. Les échantillons de fruits et de feuilles ont été lavés au dichlorométhane (enlevant 88 à 91 % des RRT sur les fruits et 84 % des RRT sur les feuilles), puis homogénéisés et soumis à une extraction à l'aide de divers solvants organiques. Dans les tomates proprement dites, la majeure partie des RRT (96,9 - 97,6 %) semblaient être associés à la peau. Environ 0,5 % des RRT dans les fruits et 1 % des RRT dans les feuilles étaient inextractibles. Le principal résidu dans les tomates était le pyriméthanil (96 - 97 % des RRT).

Laitue

Du pyriméthanil au noyau pyrimidyle radiomarké a été appliqué 2 fois, sous forme de pulvérisation foliaire, sur de la laitue maintenue en conditions extérieures; l'application a été faite 32 et 21 j avant la récolte, à raison de 0,8 kg m.a./ha/application. Les échantillons de laitue ont été recueillis aux j 0, 18 et 32 après la première application. Les échantillons ont été lavés au dichlorométhane (enlevant 81,0 à 99,0 % des RRT, avec un DAAR de 1 à 18 j, et 32 % des RRT, avec un DAAR de 32 j), puis soumis à une extraction avec une solution de chloroforme/méthanol/eau. La radioactivité restante a été récupérée dans la phase aqueuse. Les résidus marqués au ^{14}C demeurés inextractibles représentaient environ 0,5 à 8,0 % des RRT (0,3 - 1,5 ppm). Des extractions additionnelles, acides, basiques ou enzymatiques, ont été réalisées. Les résultats montrent

que, quand la quantité de radioactivité dans le solvant de lavage de la surface diminuait, on constatait une augmentation correspondante de la radioactivité dans l'extrait, ce qui laisse supposer une pénétration et une translocation du pyriméthanil dans la laitue. Dans tous les cas, le principal résidu était le composé d'origine.

Carotte

Du pyrimidyl-2-¹⁴C pyriméthanil a été appliqué 2 fois, sur le sol ou le feuillage, dans des cultures de carottes aux stades de croissance BBCH 43 (quand les feuilles sont pleinement développées et que les racines prennent de l'expansion) et BBCH 47 (21 j avant maturité). Les 2 types d'application ont été réalisés selon 2 régimes de traitement différents : soit 0,80 ou 2,40 kg m.a./ha/application, pour une dose saisonnière totale de 1,60 ou 4,80 kg m.a./ha. Des plants de carotte entiers ont été récoltés 1 et 21 j après chaque application, l'échantillon final ayant été récolté à maturité (stade de croissance BBCH 49).

Environ 84 à 92 % des RRT contenus dans les racines de carottes ont été extraits à l'aide de solvants organiques. Le principal résidu dans les racines de carotte parvenues à maturité récoltées 21 j après la dernière application était le pyriméthanil (70 à 89 % des RRT). Les métabolites AN2 [2-(4-hydroxyanilino)-4,6-diméthylpyrimidine], AN4 [6-méthyl-2-(phénylamino)-4-pyrimidinéméthanol] et AN7 (2-amino-4,6-diméthylpyrimidine) ont été détectés (~ 1 % des RRT) dans les racines de carottes à maturité après l'application de pyriméthanil sur le sol. Dans le feuillage des carottes, environ 77 à 85 % des RRT se trouvaient dans le dichlorométhane utilisé pour laver la surface, 1 j après le traitement foliaire, tandis que seulement 18 % des RRT se trouvaient dans cette phase, 21 j après le traitement foliaire. Dans le feuillage à maturité, le pyriméthanil représentait environ 48 à 53 % des RRT. On a également détecté les métabolites secondaires AN2, AN4 et AN7 (0,2 à 1 % des RRT) dans le feuillage à maturité.

Le métabolisme du pyriméthanil s'effectue principalement par hydroxylation et, dans une proportion minime, par clivage de la liaison diarylamine. Les métabolites hydroxylés résultants (AN2, AN3, AN4 et AN5) se conjuguent avec le glucose (ou d'autres sucres en C-6). Une voie de dégradation mineure, observée seulement dans le feuillage des carottes après un traitement foliaire, était le clivage de la liaison amine entre les noyaux phényle et pyrimidyle du composé d'origine pour donner le métabolite AN7 (voir la figure 4.1.1.1).

Le RP peut être défini comme étant le pyriméthanil. Le métabolisme du pyriméthanil dans les végétaux est bien compris.

Accumulation dans les cultures de rotation en milieu clos

Du pyrimidyl-2-¹⁴C-pyriméthanil a été appliqué sur un sol nu (loam sableux) à raison de 2,4 kg m.a./ha. De la laitue, des radis et du blé ont été semés 30, 130 et 300 j après le traitement (JAT). Les RRT, 30 JAT, allaient de 0,231 ppm (racines de radis) à 8,201 ppm (paille de blé), tandis que 130 JAT, les RRT allaient de 0,012 ppm (racines de radis) à 0,082 ppm (paille de blé). Les résidus dans les échantillons de végétaux, 300

JAT, allaient de 0,009 ppm (laitue) à 0,152 ppm (paille de blé). Les principaux métabolites identifiés dans les cultures de rotation étaient AN7 et AN5 (jusqu'à 15 % des RRT dans la laitue, 30 JAT). L'importance des résidus mesurés dans les cultures de rotation en milieu clos a rendues nécessaires des études d'accumulation sur le terrain.

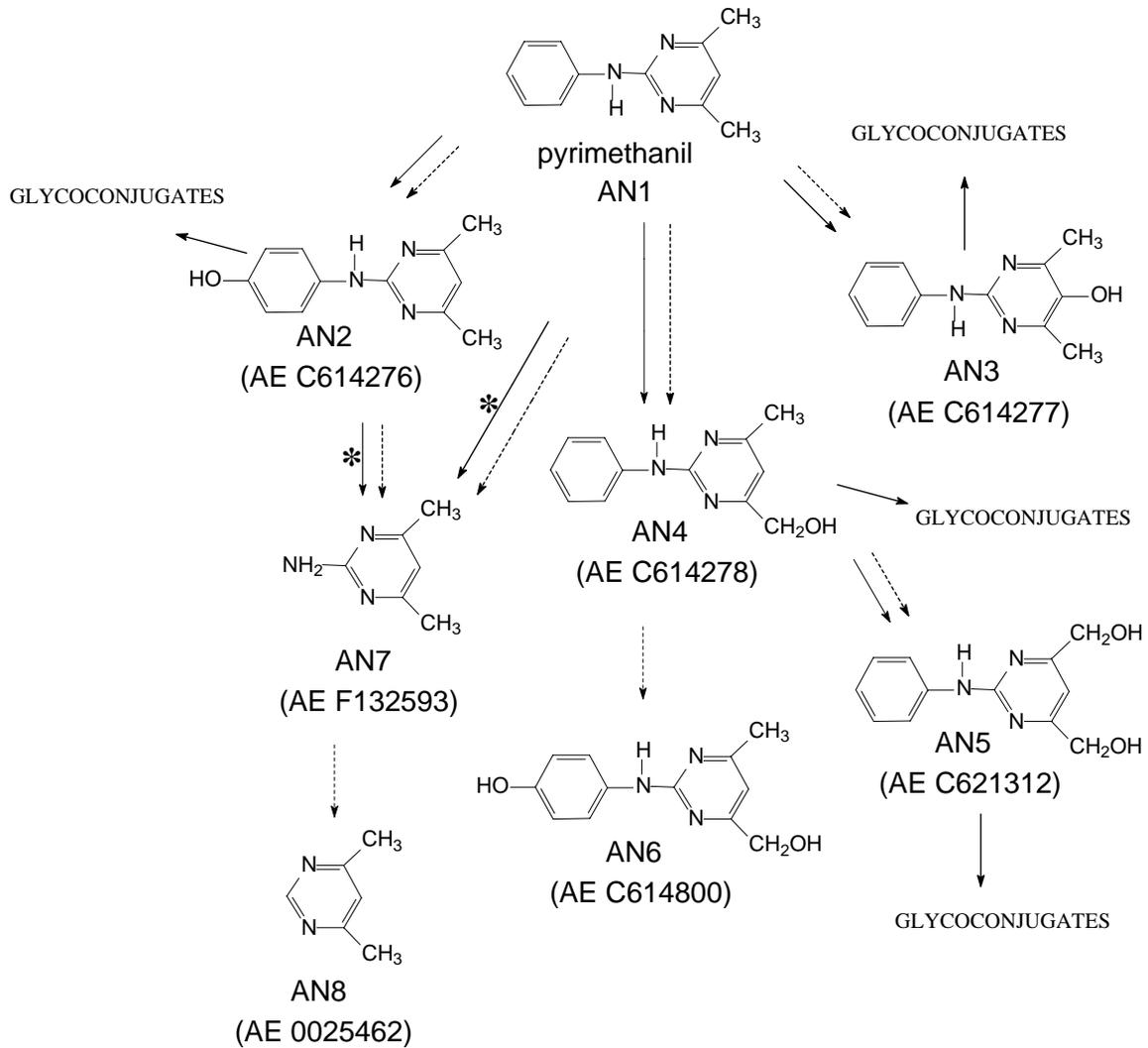
Le métabolisme du pyriméthanil dans le blé (culture secondaire) se fait selon les mêmes mécanismes que dans les cultures primaires. De plus, le métabolisme du pyriméthanil se fait principalement par hydroxylation en métabolites AN2, AN3, AN4 et AN5. Une autre voie de dégradation, faisant intervenir le clivage de la liaison diarylamine du pyriméthanil et du métabolite AN2, produit les métabolites AN7 et AN8. Dans l'ensemble, le pyriméthanil et les métabolites AN7 et AN8 se trouvant dans le sol semblent être absorbés rapidement, se distribuer dans toute la plante, puis être métabolisés (voir la figure 4.1.1.1).

Accumulation dans les cultures de rotation sur le terrain

Du pyriméthanil (Scala 40SC) a été appliqué sur des pommes de terre, plantées comme culture primaire, à raison de 2,4 kg m.a./ha/saison (3 applications foliaires en doses de 800 g m.a./ha). Après la dernière application, la culture primaire (pomme de terre) a été récoltée. Du blé d'hiver a été semé 30 j après le dernier traitement. Tous les produits alimentaires bruts (PAB) du blé ont été recueillis au moment normal de la récolte. Aucun résidu de pyriméthanil n'a été détecté en concentration égale ou supérieure à la LQ de la méthode utilisée aux fins de l'application de la loi (0,05 ppm) dans le fourrage vert, le foin, la paille ou le grain recueillis dans la parcelle 30 JAT. Les résidus du métabolite AN5 (principal métabolite identifié lors de l'étude sur les cultures de rotation en milieu clos) dans toutes les parties du blé étaient inférieurs à la LD de la méthode, soit 0,015 ppm. D'après ces résultats, l'étiquette de Scala 40SC devra comprendre un énoncé exigeant un délai de 30 j avant la plantation pour le blé, et de 130 j pour toutes les autres cultures ne figurant pas sur l'étiquette.

Figure 4.1.1.1

Profil métabolique proposé pour le pyriméthanol dans les végétaux (cultures primaire et secondaire)



—> Cultures primaires
 - - - - -> Cultures secondaires

* On a identifié le métabolite AN7 uniquement dans le feuillage des carottes en culture primaire (traitements foliaires), à de très faibles concentrations (0,2 - 1,0 % des RRT; 0,095 - 0,115 ppm).

4.1.2 Nature des résidus chez le bétail

Vache laitière

Du ¹⁴C-pyriméthanyl (position du marqueur radioactif non indiquée) a été incorporé à l'alimentation d'une vache laitière British Friesian en lactation, à raison de 10 mg/kg aliments/j pendant 7 j consécutifs. L'animal a été sacrifié 24 h après l'administration de la dernière dose. Environ 97 % de la dose administrée (soit 136 ppm) a été excrétée dans l'urine, et 0,003 % de la dose administrée (soit 0,036 ppm) a été récupérée dans les tissus comestibles, ce qui représente une faible charge tissulaire. Les RRT dans les tissus se répartissaient comme suit : 0,017 ppm dans les muscles, 0,036 ppm dans le gras rénal, 0,249 ppm dans les reins et 0,363 ppm dans le foie. Les RRT dans la bile s'établissaient à 1,771 ppm. Les résidus dans le lait ont semblé augmenter en 2 phases; ils ont culminé à 0,0645 ppm le deuxième jour (à 47 h), puis ils ont atteint une nouvelle crête (0,0688 ppm) le cinquième jour (à 119 h). La bioconcentration dans le lait et les tissus était minime.

Le composé d'origine, le pyriméthanyl, n'a pas été détecté dans aucun tissu. Le métabolite AN2 représentait la majeure partie de la radioactivité dans l'urine (69 % des RRT), tandis que le métabolite AN2 et ses glucuro- et sulfo-conjugués constituaient la majeure partie de la radioactivité dans le lait (64 % des RRT) et les reins (46,3 % des RRT). Dans les muscles, 52,9 % (soit 0,009 ppm) des RRT étaient organosolubles (dans l'hexane et le méthanol); toutefois, comme chacun des résidus était présent en concentrations inférieures à 0,01 ppm, ils n'ont pas fait l'objet d'une analyse plus approfondie. De la même manière, les RRT non extractibles se chiffraient à 47,1 % (soit 0,008 ppm) et n'ont pas été caractérisés plus avant. Dans le foie, la majeure partie de la radioactivité semblait être intégrée dans les peptides et les acides aminés.

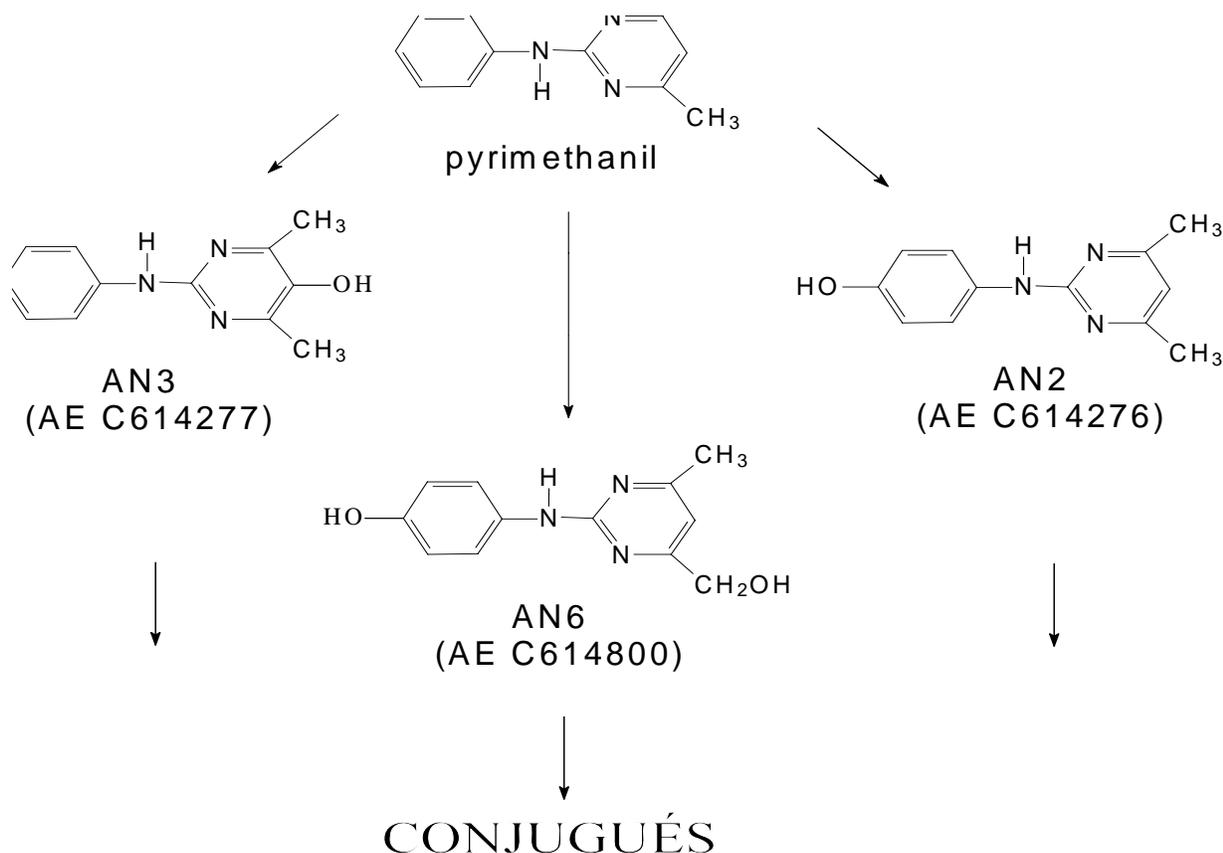
D'après les résultats obtenus dans l'étude du métabolisme chez la vache laitière, le RP dans les tissus des ruminants peut être défini comme étant la somme des résidus de pyriméthanyl et du métabolite AN2 et, dans le lait, comme étant la somme des résidus de pyriméthanyl et du métabolite AN3, aux fins d'application de la loi et de l'évaluation des risques. Le métabolisme du pyriméthanyl chez les ruminants est bien compris.

Poule pondeuse

Une étude du métabolisme chez la volaille n'est pas requise pour les utilisations proposées.

Le profil métabolique du pyriméthanyl chez la vache laitière est très similaire à celui qui a été observé chez le rat. Chez ce dernier, le pyriméthanyl était absorbé et fortement métabolisé. Le métabolisme du composé d'origine se faisait principalement par oxydation du noyau aniline (I), les voies mineures comprenant l'oxydation du noyau pyrimidyle ou l'oxydation des groupements méthyle de ce noyau (II, III, IV ou V). De la même manière, la principale voie métabolique du pyriméthanyl chez le bétail faisait intervenir l'oxydation en phénol (I), accompagnée de la glucuro- et de la sulfo-conjugaison, et l'élimination par l'urine (voir la figure 4.1.2.1). La bioconcentration dans les muscles, le lait et les tissus adipeux était minime.

Figure 4.1.2.1 Profil métabolique proposé pour le pyriméthanil chez la vache laitière



Méthode d'analyse des résidus dans les végétaux et les produits végétaux

Une méthode par CG-SM (DGM C05/98-0) a été proposée aux fins de la cueillette des données et de l'application de la loi. En bref, les échantillons ont été homogénéisés, soumis à une extraction à l'acétone, puis filtrés et centrifugés. Des aliquotes de l'extrait ont été acidifiées, puis lavées à l'hexane, avant qu'on ne rende le milieu basique pour permettre la séparation entre phases. La phase supérieure d'hexane a été éliminée, et l'extrait lavé avec une nouvelle portion d'hexane. Une solution saturée de bicarbonate de sodium a été ajoutée, puis on a procédé à une extraction à l'aide d'un mélange de solvants (hexane/acétate d'éthyle, 3/1, v/v). La séparation entre phases a été répétée, puis les phases organiques ont été combinées, séchées à l'azote gazeux, puis dissoutes dans l'hexane. La purification finale s'est faite par élution sur colonne d'extraction en phase solide (silice); elle a été suivie du dosage des résidus par CG-SM

La LQ des résidus du pyriméthanil selon cette méthode a été établie à 0,05 ppm. On a constaté que cette méthode permettait d'obtenir des taux de récupération acceptables (taux de récupération moyens allant de 74 - 100 %, pour un niveau de fortification de 0,05 ppm, à 79 - 94 %, pour un niveau de fortification de 0,5 ppm), pour le dosage du pyriméthanil dans la pomme de terre, la carotte, la tomate, le haricot vert, la laitue, le poivron, la fraise, la framboise, la pomme, le raisin et la banane.

La VLI a prouvé la fiabilité et la reproductibilité de la méthode DGM C05/98-0 pour le dosage du pyriméthanil dans les matrices végétales.

Une étude de radiovalidation réalisée sur des échantillons de laitue prélevés dans le cadre de l'étude sur le métabolisme a montré que la méthode permettait d'extraire et de récupérer les résidus de pyriméthanil contenus dans les matrices végétales dans une proportion satisfaisante (soit 81,3 % des RRT, comparativement à 77,2 % des RRT, dans l'étude sur le métabolisme).

La méthode DGM C05/98-0 est donc jugée acceptable pour le dosage des résidus de pyriméthanil dans les matrices végétales aux fins de la cueillette des données et de l'application de la loi.

Méthode d'analyse des résidus dans les aliments d'origine animale

Une méthode par CG-SM-SM (version 2 de la méthode RAM AN/01/01, remplacée par la méthode RAM AN/01/02) a été proposée aux fins de la cueillette des données et de l'application de la loi. En bref, des tissus prélevés sur du bétail ont été homogénéisés (exception faite des tissus adipeux), puis ils ont été soumis à une extraction avec un mélange acétonitrile/HCl 0,6 M (92/8, v/v). Les échantillons de tissus adipeux ont subi une extraction à l'acétonitrile sous reflux. Les échantillons de lait ont été extraits avec un mélange de HCl concentré et d'acétonitrile (1/50, v/v), puis centrifugés et filtrés. Les solides de lait restants ont été de nouveau extraits, cette fois avec un mélange acétonitrile/tampon de phosphate à pH 7 (1/1, v/v), puis centrifugés, filtrés et extraits une fois de plus à l'acétonitrile. Après filtration, l'extrait (qui a été acidifié, tissus adipeux seulement) a été ajusté à un volume connu par ajout d'acétonitrile. Une aliquote de l'extrait a été soumise à 3 extractions à l'hexane afin d'éliminer les gras ou les huiles qui pouvaient encore être présents dans l'extrait. Les fractions hexane ont été éliminées. L'extrait obtenu a été évaporé à sec avant d'être reconstitué dans le méthanol, puis dérivatisé avec du TMSD à des fins d'analyse par CG-SM-SM.

Pour les matrices de lait et de foie seulement, les extraits en solution dans le méthanol ont été soumis à une digestion enzymatique à la β -glucuronidase et à la sulfatase à 37 °C pendant une nuit afin de libérer les conjugués des métabolites AN2 et AN3. Les hydrolysats du lait et du foie ont été extraits à l'acétate d'éthyle, évaporés à sec, puis reconstitués dans l'acétone. Ils ont ensuite été dérivatisés avec du TMSD à des fins d'analyse par CG-SM-SM.

La LQ de chacun des analytes (pyriméthanil, métabolites AN2 et AN3 [lait]) était de 0,01 ppm dans les échantillons de lait, et de 0,05 ppm dans les échantillons de tissus de bétail. On a constaté que les taux de récupération obtenus au moyen de cette méthode pour les échantillons de muscles de bovins étaient inacceptables (68 à 137 %). L'écart-type atteignait 25 % dans le cas des échantillons de lait entier, et 22 % dans celui des échantillons de reins de bovins.

Lors de la VLI, la fiabilité et la reproductibilité des résultats obtenus avec la version 2 de la méthode RAM AN/01/01 a été confirmée pour ce qui est du dosage du RP dans le lait;

cependant, les résultats de la VLI sont peu probants en ce qui concerne la fiabilité et la reproductibilité de cette méthode pour le dosage du RP dans les muscles de bovins.

Une étude de radiovalidation portant sur des échantillons de reins et de lait fortifiés au ¹⁴C-pyriméthanil a montré que la méthode permettait d'extraire et de récupérer les résidus de pyriméthanil, d'AN2 et d'AN3 contenus dans ces matrices dans une proportion satisfaisante.

D'après les données présentées sur la récupération, la version 2 de la méthode RAM AN/01/01 (ou RAM AN/01/02) est considérée conditionnellement acceptable pour le dosage des résidus de pyriméthanil et du métabolite AN2 dans les tissus de bovins ainsi que des résidus de ces substances et du métabolite AN3 dans le lait. Pour que la version 2 de la méthode RAM AN/01/01 puisse être utilisée aux fins de l'application de la loi, le demandeur doit fournir des renseignements décrivant les diverses conditions qui permettraient d'optimiser les taux de récupération obtenus grâce à la méthode et il doit présenter de nouvelles données sur les taux de récupération, qui valident les modifications apportées à la méthode appliquée aux matrices provenant du bétail.

Données sur la stabilité à l'entreposage : tissus végétaux et animaux

Les données contenues dans l'étude présentée sur la stabilité des échantillons pendant l'entreposage au congélateur indiquent que les résidus de pyriméthanil étaient stables à -20 °C pendant 12 mois dans le raisin, les carottes, les tomates et la laitue, pendant 844 j (~ 28 mois) dans les pommes et pendant 912 j (~ 30 mois) dans les pêches.

On n'a présenté aucune donnée sur la stabilité, pendant l'entreposage au congélateur, des résidus de pyriméthanil et des métabolites AN2 et AN3 dans les matrices provenant du bétail, ou des résidus de pyriméthanil dans les produits transformés de la pomme. De telles données sont requises pour valider l'étude sur l'alimentation du bétail et les études sur la transformation alimentaire des pommes.

4.1.3 Essais sur les cultures au champ

Pomme

Des essais supervisés au champ sur Scala SC ont été menés aux États-Unis et au Canada (zone 1 = 3 essais, zone 1A = 1 essai, zone 2 = 1 essai, zone 5 = 5 essais, zone 5B = 3 essais, zone 9 = 1 essai, zone 10 = 1 essai et zone 11 = 5 essais). Les essais ont été réalisés selon l'un ou l'autre des régimes d'application suivants : début de saison, fin de saison ou combinaison début et fin de saison. Les essais menés aux États-Unis ont été réalisés selon le régime de traitement en début de saison, la dose d'application saisonnière étant de 1 800 g m.a./ha. Des pommes parvenues à maturité ont été cueillies 72 j après la dernière application. Chacun des essais effectués au Canada a porté sur 3 parcelles. La parcelle A recevait une application en début de saison, la parcelle B, une combinaison de traitement en début et en fin de saison, et la parcelle C, une application en fin de saison. Les pommiers de la parcelle A ont été traités à 4 reprises par pulvérisation foliaire en pleine surface, à une dose de 400 g m.a./ha/application, avec un intervalle de 4 à 7 j entre les applications, pour une dose saisonnière maximale de

1 600 g m.a./ha. Des pommes à maturité ont été cueillies 65 à 72 j après la dernière application. Les pommiers de la parcelle B ont été traités à 5 reprises par pulvérisation foliaire en pleine surface. Les 4 premières fois, on a appliqué une dose de 400 g m.a./ha; le délai entre les traitements était de 4 à 7 j. La cinquième application a été faite 14 j avant la récolte, à une dose de 800 g m.a./ha. La dose saisonnière maximale pour cette parcelle était de 2 400 g m.a./ha. Des pommes à maturité ont été cueillies 14 j après la dernière application. Les pommiers de la parcelle C ont été traités une seule fois, par pulvérisation foliaire en pleine surface, à une dose de 800 g m.a./ha. Des pommes parvenues à maturité ont été cueillies 14 j plus tard.

Les essais supervisés sur les résidus portant sur les applications en début de saison satisfaisaient aux exigences relatives aux zones de culture canadiennes (selon la section 9 de la [DIR98-02](#), *Lignes directrices sur les résidus chimiques*). La concentration maximale de résidus dans les pommes cueillies 72 j après la dernière application était de 0,16 ppm. Les résultats de l'étude sur la dissipation des résidus indiquent que les résidus de pyriméthanil demeurent stables à l'intérieur d'un DAAR de 65 à 93 j.

Les essais supervisés sur les résidus portant sur une application unique en fin de saison et ceux portant sur une combinaison d'applications en début et en fin de saison ne satisfaisaient pas aux exigences relatives aux zones de culture canadiennes (selon la DIR98-02) et, par conséquent, la demande d'homologation du pyriméthanil pour utilisation sur les pommiers (traitement en fin de saison et combinaison de traitements en début et en fin de saison) n'a pu être acceptée. Cependant, dans le cas de la combinaison d'applications en début et en fin de saison, une homologation temporaire peut être accordée aux régions du Québec et de l'Ontario en attendant la présentation des résultats issus d'un essai additionnel effectué selon le mode d'emploi de l'étiquette en zone 5. La concentration maximale de résidus mesurée dans ou sur des pommes cueillies 14 j après la combinaison d'applications en début et en fin de saison était de 0,57 ppm (zones 5 et 5B seulement).

Poire

Des essais supervisés au champ ont été menés aux États-Unis (zone 1 = 1 essai, zone 10 = 2 essais et zone 11 = 3 essais). Du Scala SC a été appliqué à une dose saisonnière de 1 800 g m.a./ha. Les résultats de ces essais indiquent que les concentrations de résidus de pyriméthanil étaient toutes inférieures à 0,05 ppm (LQ) dans les poires cueillies 72 j après la dernière application. Les résultats de l'étude sur la dissipation des résidus ont également montré que les résidus de pyriméthanil étaient tous en deçà de 0,05 ppm (LQ) dans les poires cueillies au terme d'un DAAR de 65 à 93 j. Même si les données sur les résidus présentées semblent concorder (toutes indiquent des concentrations < 0,05 ppm; LQ), les essais ne répondent pas aux exigences relatives aux zones de culture canadiennes (selon la DIR98-02). Toutefois, d'après la valeur probante des études, les données sur les résidus dans les pommes (application en début de saison) peuvent être utilisées comme source de données indirectes pour justifier l'homologation de l'utilisation du pyriméthanil sur les poiriers, car la pomme est une culture représentative du groupe des fruits à pépins (groupe de culture 11). De plus, on trouve des résidus quantifiables dans les pommes (jusqu'à 0,16 ppm) traitées à raison de

1,6 kg m.a./ha/saison et cueillies 72 j après la dernière application; ainsi, le pire des scénarios est représenté. Par conséquent, la demande d'homologation visant l'utilisation de pyriméthanil sur les poiriers peut être acceptée.

Raisin

Des essais supervisés au champ ont été réalisés en France, en Allemagne, en Italie, en Espagne, en Australie, en Nouvelle-Zélande, en Afrique du Sud et au Chili; ils ont consisté à traiter les plants de vigne à raison de 0,8 à 1,0 kg m.a./ha. La concentration maximale de résidus dans le raisin cueilli 7 à 42 j après la dernière application était de 3,20 ppm. Par conséquent, une limite maximale de résidus (LMR) de 5,0 ppm a été établie pour couvrir les résidus de pyriméthanil dans le raisin importé.

À l'appui de la demande d'homologation de Scala SC au Canada, les résultats d'essais supervisés au champ réalisés aux États-Unis (zone 1 = 2 essais, zone 10 = 8 essais et zone 11 = 2 essais) et au Canada [zone 5 (3 essais)] ont été présentés. Du Scala SC a été appliqué à une dose saisonnière de 1,60 à 2,40 kg m.a./ha. La concentration maximale de résidus dans le raisin cueilli 7 j après le dernier traitement avec une dose de 1,60 kg m.a./ha était de 2,56 ppm, et de 2,67 ppm après le dernier traitement avec une dose de 2,40 kg m.a./ha. Les études sur la dissipation des résidus dans le raisin ont montré que la LMR de 5,0 ppm ne sera pas dépassée si le raisin est cueilli au terme d'un DAAR de 7 j.

Les essais supervisés au champ présentés ne répondent pas aux exigences relatives aux zones de culture canadiennes (selon la DIR98-02). Toutefois, si l'on tient compte de toutes les données sur les résidus de pyriméthanil dans le raisin, aucun essai additionnel n'est requis.

Par conséquent, la demande d'homologation visant l'utilisation de pyriméthanil sur les vignes peut être acceptée. De plus, la LMR établie pour couvrir les résidus de pyriméthanil dans le raisin importé, à savoir 5,0 ppm, est applicable aux résidus de pyriméthanil dans le raisin cultivé au Canada.

Fraise

Des essais supervisés au champ ont été réalisés aux États-Unis et au Canada (zone 1 = 1 essai, zone 2 = 1 essai, zone 3 = 1 essai, zone 5 = 1 essai, zone 5A = 1 essai, zone 5B = 1 essai, zone 10 = 3 essais et zone 12 = 1 essai). Le nombre d'essais et l'emplacement des sites d'essai n'étaient pas conformes à la DIR98-02. Du Scala a été appliqué à une dose saisonnière de 2,40 kg m.a./ha. La concentration maximale de résidus dans les fraises cueillies 1 j après le dernier traitement était de 2,44 ppm. Les études sur la dissipation des résidus ont montré que les résidus de pyriméthanil diminuaient avec l'allongement du DAAR (de 0 à 21 j). Par conséquent, la demande d'homologation visant l'utilisation de pyriméthanil sur les fraisiers peut être acceptée.

Pomme de terre

Des essais supervisés au champ ont été réalisés aux États-Unis (zone 1 = 2 essais, zone 2 = 1 essai, zone 3 = 1 essai, zone 5 = 2 essais, zone 5A = 2 essais, zone 9 = 1 essai au

Colorado, zone 10 = 1 essai et zone 11 = 6 essais). Le nombre d'essais au champ et l'emplacement des sites d'essai n'étaient pas conformes à la DIR98-02. Toutefois, ces 16 essais représentent un large éventail de conditions agronomiques et géographiques (du nord au sud et de l'ouest à l'est des États-Unis), pour un total de 8 zones différentes. Comme les concentrations de résidus de pyriméthanil dans les pommes de terre traitées avec du Scala 400 SC à une dose saisonnière maximale de 1,50 kg m.a./ha et récoltées 7 j après la dernière des 6 applications étaient invariablement en deçà de la LQ de la méthode, soit 0,05 ppm, aucun essai additionnel n'était requis. Par conséquent, la demande d'homologation visant l'utilisation de pyriméthanil sur les pommes de terre peut être acceptée.

Tomate de champ

Des essais supervisés au champ ont été réalisés aux États-Unis (zone 1 = 1 essai, zone 2 = 1 essai, zone 3 = 2 essais, zone 5 = 1 essai et zone 10 = 11 essais). Le nombre d'essais et l'emplacement des sites d'essai étaient conformes à la directive 860.1500 de l'OPPTS des États-Unis. Du Scala a été appliqué à une dose saisonnière de 1,50 kg m.a./ha. La concentration maximale de résidus dans les tomates cueillies 1 j après le dernier traitement était de 0,38 ppm. L'étude sur la dissipation des résidus a indiqué que les résidus diminuaient avec l'allongement du DAAR (de 0 à 21 j). Par conséquent, il est possible d'établir une LMR pour couvrir les résidus de pyriméthanil dans les tomates importées.

4.1.4 Aliments transformés destinés à la consommation humaine ou animale

Raisin

Du pyriméthanil a été appliqué sur des plants de vigne à raison de 4 kg m.a./ha, dont le raisin a été transformé en jus, en marc humide, en marc sec, en raisins secs et en déchets de raisins secs. La comparaison des résidus dans le PAB et des résidus dans chaque produit transformé révèle une dilution des résidus dans le jus ($0,7 \times$) et une concentration des résidus dans tous les autres produits transformés : $2,3 \times$ pour le marc humide, $6,5 \times$ pour le marc sec, $1,6 \times$ pour les raisins secs et $18,1 \times$ pour les déchets de raisins secs. Une LMR de 8 ppm a été établie pour couvrir les résidus de pyriméthanil dans le raisin importé.

Pomme de terre

Du pyriméthanil a été appliqué sur des plants de pommes de terre à raison de 7,5 kg m.a./ha, ce qui équivaut au facteur de concentration théorique maximal ($5 \times$) pour les pommes de terre. Les tubercules de pommes de terre ont été récoltés au terme d'un DAAR de 7 j et transformés en croustilles, en flocons et en pelures humides. Les concentrations de résidus de pyriméthanil dans les tubercules entiers de pommes de terre (PAB) étaient toutes en deçà de la LQ, soit 0,05 ppm. Par conséquent, les produits transformés de la pomme de terre n'ont pas été analysés. On ne s'attend pas à ce que les résidus de pyriméthanil se concentrent dans les produits transformés de la pomme de terre ($1 \times$).

Pomme

Du pyriméthanil a été appliqué sur des pommiers à raison de 8,8 kg m.a./ha. Les pommes ont été cueillies au terme d'un DAAR de 73 j et transformées en marc humide et en jus. La comparaison des résidus dans le PAB et des résidus dans chaque produit transformé indique une dilution des résidus dans le jus (0,4 ×) et une concentration des résidus dans le marc humide (4,1 ×).

Tomate

Du pyriméthanil a été appliqué sur des plants de tomate à raison de 7,6 kg m.a./ha. Les tomates ont été cueillies au terme d'un DAAR de 1 j et transformées en purée et en pâte. La comparaison des résidus dans le PAB et des résidus dans chaque produit transformé indique une dilution des résidus dans la purée (0,3 ×) et une concentration des résidus dans la pâte (1,2 ×).

En l'absence de données démontrant la stabilité des résidus de pyriméthanil dans les produits transformés pendant l'entreposage au congélateur, la validité des données n'a pas pu être déterminée.

4.1.5 Viande, lait, volaille et œufs

Vache laitière

Des vaches Holstein en lactation ont reçu par voie orale 1, 3, 10 ou 50 mg pyriméthanil/kg nourriture/j dans des capsules de gélatine, pendant 28 j consécutifs. On a traité les vaches 2 fois/j, et des échantillons de tissus (muscles, foie, reins et tissus adipeux) ont été prélevés 5 h après l'administration de la dernière dose. Aucun résidu quantifiable de pyriméthanil n'a été observé dans les échantillons de tissus, quelle que soit la dose administrée. Les résidus du métabolite AN2 étaient inférieurs à la LQ dans le foie, les muscles et les tissus adipeux des bovins traités à la dose la plus élevée (50 ppm). Dans les reins, la concentration moyenne de résidus du métabolite AN2 était de (0,07 ± 0,01), (0,12 ± 0,02) et (0,63 ± 0,35) ppm, respectivement, chez les groupes ayant reçu des doses de 3, 10 et 50 ppm.

Aucun résidu quantifiable de pyriméthanil n'était présent dans le lait entier, quelle que soit la dose. Dans le groupe ayant reçu une dose de 50 ppm, on n'a pas trouvé de résidus quantifiables d'AN2 dans le lait entier, mais la concentration de résidus d'AN2 dans le lait écrémé était de 0,015 ppm. Les concentrations maximales de résidus du métabolite AN3 ont été observées dans les échantillons de lait prélevés le j 22 (0,025 ppm), pour le groupe ayant reçu une dose de 10 ppm, et le j 27 (0,088 ppm), pour le groupe ayant reçu une dose de 50 ppm. Les résidus d'AN3 dans le lait prélevé chez les sujets des groupes ayant reçu des doses de 1 ou de 3 ppm n'étaient pas quantifiables. Dans les matières grasses du lait et le lait écrémé prélevés chez les sujets du groupe ayant reçu des doses de 50 ppm, les concentrations de résidus d'AN3 étaient de 0,031 et de 0,064 ppm, respectivement.

Par conséquent, on prévoit que, si les produits agricoles destinés à la consommation animale sont traités selon le mode d'emploi, les résidus combinés de pyriméthanil et

d'AN2 ne dépasseront pas 0,10 et 0,13 ppm dans la viande et les sous-produits de viande, respectivement. Les résidus combinés de pyriméthanil et d'AN3 dans le lait ne devraient pas dépasser 0,02 ppm.

Poule pondeuse

Une étude sur l'alimentation de la volaille n'est pas requise, car on ne propose pas l'utilisation du pyriméthanil sur des cultures destinées à nourrir la volaille.

Évaluation du risque alimentaire

Ni l'utilisation qui est proposée du pyriméthanil au Canada sur les vignes, les pommes de terre, les fraisiers et les arbres produisant des fruits à pépins, ni l'importation de tomates traitées au pyriméthanil ne présentent de risque alimentaire non cancérigène inacceptable du point de vue de la toxicité aiguë ou chronique (risque lié à la nourriture et à l'eau) pour quelque segment de la population que ce soit, y compris les nourrissons, les enfants, les adultes et les personnes âgées.

Dans l'évaluation du risque alimentaire non cancérigène aigu et chronique, on a pris en compte les concentrations prévues dans l'environnement (CPE) aiguës et chroniques concernant les eaux souterraines, qui englobent les résidus de pyriméthanil et du produit de transformation ZK 512723 (2-amino-4,6-diméthylpyrimidine). L'évaluation du risque alimentaire repose sur l'hypothèse que la toxicité de ZK 512723 est traduite par la toxicité du pyriméthanil. Comme l'exposition au pyriméthanil contenu dans la nourriture et l'eau a été établie, selon des hypothèses prudentes, à seulement 12,90 à 57,10 % de la DJA pour tous les sous-groupes de population, on ne prévoit pas que le risque alimentaire estimé changera de manière significative avec l'intégration de données toxicologiques additionnelles au sujet de ZK 512723. Toutefois, comme condition à l'homologation temporaire du pyriméthanil, on exige du demandeur qu'il fournisse davantage de renseignements sur les propriétés toxicologiques de ZK 512723.

4.2 Résidus ayant une incidence sur la sécurité des consommateurs

Exposition globale et évaluation des risques

L'exposition cutanée associée à l'auto-cueillette des fraises sera additionnée à l'exposition alimentaire aiguë et chronique. Les valeurs de l'exposition cutanée associée à la cueillette des fraises et des pommes sera ajoutée à la valeur de l'exposition alimentaire aiguë sur une journée pour la consommation de fraises ou de pommes, et à l'exposition alimentaire quotidienne chronique pour la consommation de toutes les denrées, ce qui permettra d'obtenir une estimation de l'exposition occasionnelle, pour une journée, subit par des personnes qui font l'auto-cueillette de fraises et qui consomment celles-ci la journée même.

L'estimation détaillée de l'exposition alimentaire chronique au pyriméthanil dans les aliments et l'eau subie par les adultes (20 à 49 ans) et les jeunes (6 à 12 ans) est de 0,021979 et 0,045249, respectivement. Une valeur de 0,000412 mg/kg p.c./j (95^e centile; scénario déterministe) a été utilisée pour l'estimation de l'exposition alimentaire aiguë attribuable à l'auto-cueillette des fraises pour la population totale. Quant au scénario

d'auto-cueillette de pommes, l'estimation détaillée de l'exposition alimentaire chronique au pyriméthanil dans les aliments et l'eau subie par les adultes et les jeunes est de 0,021979 et 0,045249, respectivement. Une valeur de 0,001291 mg/kg p.c./j (95^e centile; scénario déterministe) a été utilisée pour l'estimation de l'exposition alimentaire aiguë pour toute la population.

Tableau 4.2.1 Exposition globale pour les adultes et les jeunes faisant l'auto-cueillette de fraises et de pommes

Population	Auto-cueillette Voie cutanée	Alimentaire aiguë	Alimentaire chronique	Exposition globale ¹	ME (ME cible = 100) ²
	Fraises (mg m.a./kg p.c./j)				
Adultes (20 à 49 ans)	0,078	0,00041	0,021979	0,100	996
Jeunes (6 à 12 ans)	0,140	0,00041	0,045249	0,186	539
	Pommes (mg m.a./kg p.c./j)				
Adultes (20 à 49 ans)	0,084	0,001291	0,021979	0,107	932
Jeunes (6 à 12 ans)	0,150	0,001291	0,045249	0,197	509

¹ L'exposition globale est la somme des expositions cutanée (auto-cueillette), alimentaire aiguë (propre à la denrée alimentaire) et alimentaire chronique (aliments et eau).

² ME = DSENO/exposition, d'après une DSENO de 100 mg/kg p.c. tirée de l'étude de neurotoxicité aiguë chez le rat, avec une ME cible de 100.

5.0 Devenir et comportement dans l'environnement

5.1 Propriétés physico-chimiques ayant une incidence sur l'environnement

Les données présentées sur les propriétés physico-chimiques du pyriméthanil ont été examinées par la Sous-division des services de laboratoire (SDSL) de la Division de la conformité, des services de laboratoire et des opérations régionales de l'ARLA. Le pyriméthanil est très soluble dans l'eau et on prévoit qu'il demeurera neutre aux pH enregistrés dans l'environnement. La pression de vapeur et la constante de la loi d'Henry du pyriméthanil indiquent que le produit n'est pas volatil. De plus, le pyriméthanil possède un faible potentiel de phototransformation dans les conditions environnementales.

Le coefficient de partage *n*-octanol-eau indique que le pyriméthanil possède un faible potentiel de bioaccumulation. On ne dispose d'aucune donnée sur les propriétés physico-chimiques des principaux produits de transformation.

5.2 Transformation abiotique

Des études en laboratoire sur l'hydrolyse, la phototransformation dans les sols et la phototransformation dans l'eau ont été présentées afin de déterminer l'effet des processus abiotiques sur le pyriméthanil. Dans une étude sur l'hydrolyse, la demi-vie hydrolytique du pyriméthanil a été estimée à 722 j à pH 9, et à 962 j à pH 7. La demi-vie du pyriméthanil à pH 5 n'a pu être estimée parce qu'aucune transformation n'a eu lieu dans ces conditions. Aucun produit de transformation majeur n'a été détecté à quelque pH que ce soit. Aux pH enregistrés dans l'environnement (pH 5 et 7), on ne prévoit pas que l'hydrolyse sera une voie de transformation importante, ni que la phototransformation sera une voie de transformation importante du pyriméthanil à la surface des sols. On a exempté le demandeur de l'obligation de présenter une étude de la phototransformation sur les sols, car le pyriméthanil absorbe très peu la lumière aux longueurs d'onde supérieures à 300 nm, car le produit ne se phototransforme pas dans l'eau et les temps de dissipation à 50 % (TD₅₀) sur le terrain étaient suffisamment longs pour indiquer que la phototransformation dans les sols n'est vraisemblablement pas une voie de transformation importante. La phototransformation du pyriméthanil radiomarqué en milieu aquatique a été étudiée et les résultats montrent que le pyriméthanil demeure stable en présence de lumière aux pH enregistrés dans l'environnement (pH 5, 7 et 9).

5.3 Biotransformation

Les études en laboratoire sur la biotransformation du pyriméthanil dans les sols aérobies et anaérobies ainsi que les systèmes eau-sédiments aérobies et anaérobies ont été examinées, ceci afin de déterminer l'effet des processus biotiques (microbiens) sur le pyriméthanil.

On a étudié les processus de biotransformation se déroulant dans le sable loameux, le loam sableux et le loam aérobies. C'est dans le loam sableux que le pyriméthanil se transformait le plus rapidement, avec un TD₅₀ de premier ordre d'environ 25 j. La transformation dans les autres sols était plus lente, avec des TD₅₀ de premier ordre de 70 et 72 j dans le loam et le sable loameux, respectivement. Ces valeurs font du pyriméthanil un pesticide légèrement à modérément persistant dans les sols aérobies, selon la classification de Goring et coll. (1975). Deux produits de transformation ont été détectés à des concentrations approchant 10 % de la radioactivité appliquée (RA) dans les sols aérobies. Un produit de transformation non caractérisé (U2) a augmenté jusqu'à une concentration de 6,6 % de la RA à la fin de l'étude portant sur le sable loameux, sans présenter de signe de déclin. On n'a pas mesuré de concentrations importantes de U2 dans les 2 autres sols faisant l'objet d'essais. L'autre produit de transformation était ZK 512723, et sa concentration a culminé à 8,3 % de la RA au j 62, puis a diminué jusqu'à atteindre 1,1 % de la RA à la fin de l'étude portant sur le loam sableux. On a identifié plusieurs produits de transformation mineurs dans tous les sols soumis aux

essais, mais aucun n'a dépassé 5 % de la RA à quelque moment que ce soit, et la plupart étaient en deçà de 1 % de la RA.

La transformation de ZK 512723 en conditions aérobies a également été étudiée dans un sable loameux. La concentration de ce produit est passée de 98,0 % à 7,4 % de la RA au cours de l'étude. Quatre produits de transformation ont été détectés, aucun ne dépassant 1,0 % de la RA. Le TD₅₀ de premier ordre a été estimé à 127 j, ce qui fait de ce produit de transformation un composé modérément persistant.

Une étude sur la biotransformation du pyriméthanil dans le loam sableux en conditions anaérobies a été examinée. La concentration de pyriméthanil est passée de 99,4 % de la RA au j 0, à 25,8 % de la RA à la fin de l'étude. Le seul produit de transformation majeur était ZK 512723, qui a atteint une concentration maximale de 13,6 % de la RA au 30^e j de l'incubation, puis a diminué jusqu'à atteindre 10,0 % à la fin de l'incubation. Le TD₅₀ du pyriméthanil en conditions anaérobies a été estimé à plus de 300 j, ce qui fait du pyriméthanil un produit persistant dans les sols anaérobies.

Deux études sur la biotransformation du pyriméthanil en milieu aquatique (dans des systèmes eau-sédiments) ont été examinées. La première étude, effectuée en Allemagne, portait sur la biotransformation du pyriméthanil dans deux systèmes eau-sédiments aérobies. Le premier système renfermait des sédiments de loam sableux, et le deuxième, de sable. Dans le système de loam sableux, la concentration du composé d'origine est passée de 97,8 % de la RA au j 0, à 51,4 % de la RA à la fin de l'étude. Dans le système contenant du sable, la concentration du composé d'origine est passée de 98,9 % de la RA au j 0, à 15,9 % de la RA à la fin de l'étude. On a calculé que le TD₅₀ (premier ordre) pour la transformation du composé d'origine était de 8,9 et 24 j dans l'eau, de 101 et 44 j dans les sédiments, et de 121 et 40 j dans le système entier, pour les systèmes de loam sableux et de sable, respectivement. Aucun produit de transformation majeur n'a été détecté dans le système de loam sableux. Toutefois, la concentration de ZK 512723 avait atteint 6,1 % de la RA au dernier jour de l'incubation, et continuait de croître. Le principal produit de transformation détecté dans le système contenant du sable était également ZK 512723, avec une concentration maximale de 10,4 % de la RA, enregistrée le dernier jour de l'incubation.

La deuxième étude portait sur la biotransformation anaérobie du pyriméthanil dans un système eau d'étang-sédiments de loam sableux pendant 364 j. La RA a été transférée de l'eau vers les sédiments, de sorte que 92,8 % du produit se trouvait dans les sédiments à la fin de l'étude, et que 40,8 % de la radioactivité pouvait être attribuée au composé d'origine. Dans le système eau-sédiments entier, la concentration de pyriméthanil est passée de 93,9 % de la RA au j 0, à une concentration minimale de 69,4 % au j 272. Le TD₅₀ de premier ordre pour le pyriméthanil dans le système entier était de 566 j. On a constaté que le pyriméthanil était peu transformé dans les systèmes eau-sédiments anaérobies, et que le produit tendait à s'associer avec les sédiments. Aucun produit de transformation majeur n'a été généré au cours de l'étude.

Dans l'ensemble, la biotransformation est une voie de transformation importante pour le pyriméthanil dans les sols aérobies, mais on s'attend à ce que le pyriméthanil soit persistant dans les sols anaérobies. Dans les milieux aquatiques, le pyriméthanil est rapidement transféré de l'eau vers les sédiments, ceux-ci agissant comme un puits pour ce composé. D'après les études sur la biotransformation, on prévoit que le pyriméthanil sera légèrement à modérément persistant en milieu aquatique aérobie, mais persistant dans les systèmes eau-sédiments anaérobies.

5.4 Mobilité

Des études d'adsorption-désorption ont été réalisées aux États-Unis sur un sol (loam sableux, pH 8,0, 0,58 % de carbone organique) et un type de sédiments (sable loameux, pH 6,3, 1,97 % de carbone organique). Les résultats de ces études indiquent que le coefficient d'adsorption K_{co} du pyriméthanil est respectivement de 438 et de 686 dans le sable loameux et le loam sableux, ce qui en fait un pesticide faiblement à modérément mobile dans les sols. Lors d'études sur le lessivage dans des colonnes de divers sols européens vieillissés et non vieillissés, on a constaté que moins de 5 % de la RA avait été lessivée au delà des colonnes de sol de 30 cm, mais que, dans 4 des 5 sols soumis aux essais, il y avait pénétration importante de la RA dans le sol (> 20 cm). L'étude sur les sols vieillissés a également révélé que le produit de transformation ZK 512723 pénétrait dans la colonne jusqu'à une profondeur supérieure à 20 cm. Le rapport du composé d'origine au produit de transformation passait de 10/1, au-dessus de 20 cm, à environ 3/1 sous 20 cm, ce qui indique que le produit de transformation est peut-être plus mobile que le composé d'origine. Les résultats des études de lessivage sur colonne corroborent les conclusions de l'étude d'adsorption-désorption.

5.5 Dissipation et accumulation en conditions naturelles

Les résultats des études sur la dissipation et l'accumulation au champ réalisées au Canada (à Branchton et à Winchester, en Ontario) sur des parcelles nues indiquent que le pyriméthanil est modérément persistant dans les sols, avec des TD_{50} de 75 et 153 j, respectivement, aux 2 sites. Le produit de transformation ZK 512723 a été détecté aux 2 endroits. Aucun résidu n'a été observé à une profondeur supérieure à 15 cm. D'après les TD_{50} estimés, on a calculé que 17 et 24 % du pyriméthanil subsistait dans le sol aux sites de Branchton et de Winchester, respectivement. Les résultats de ces études sur le terrain concordent avec les résultats obtenus en laboratoire, qui indiquaient que, en milieu terrestre, le pyriméthanil serait légèrement à modérément persistant dans les sols, et faiblement à modérément mobile.

5.6 Bioaccumulation

Le log K_{oe} du pyriméthanil est de 2,8, ce qui ne justifie pas d'exiger une étude sur la bioconcentration chez le poisson.

5.7 Résumé sur le devenir et le comportement en milieu terrestre

Les études en laboratoire sur la transformation du pyriméthanil dans les sols indiquent que la biotransformation du pyriméthanil est une voie de transformation importante en sols aérobies, par rapport à la phototransformation ou à l'hydrolyse. L'hydrolyse n'est pas une voie de transformation importante, la demi-vie pour cette réaction allant de 722 j à pH 9, à 962 j à pH 7. Aucun produit de transformation majeur n'est formé par hydrolyse. On ne prévoit pas non plus que la phototransformation sera une voie importante de transformation du pyriméthanil à la surface des sols. On a exempté le demandeur de l'obligation de présenter une étude de la phototransformation parce que le pyriméthanil absorbe très peu la lumière aux longueurs d'onde supérieures à 300 nm, il ne se phototransforme pas dans l'eau et car les TD₅₀ au champ étaient suffisamment longs pour indiquer que la phototransformation dans les sols n'est vraisemblablement pas une voie de transformation importante.

La transformation du pyriméthanil en conditions aérobies a été étudiée dans 3 sols différents. Les TD₅₀ étaient compris entre 25 et 72 j, selon le type de sol, ce qui fait du pyriméthanil un pesticide légèrement à modérément persistant dans les sols aérobies, selon la classification de Goring et coll. (1975). Un produit de transformation majeur, ZK 512723, a été détecté en sol aérobie, et un second produit de transformation non caractérisé avait atteint une concentration de 6,6 % de la RA au terme de l'étude. La transformation de ZK 512723 en conditions aérobies a également été étudiée dans un sable loameux. Le TD₅₀ a été estimé à 127 j, ce qui fait du produit de transformation une substance modérément persistante. Une étude portant sur la biotransformation du pyriméthanil dans un sol de loam sableux anaérobie a été examinée. Le seul produit de transformation majeur était ZK 512723. Le TD₅₀ pour le pyriméthanil en conditions anaérobies a été estimé à plus de 300 j, ce qui fait de ce produit un pesticide persistant dans les sols anaérobies. Des études d'adsorption-désorption dans le sol et les sédiments ont été réalisées aux États-Unis. Les résultats de ces études indiquent que le coefficient d'adsorption K_{co} du pyriméthanil est de 438 et de 686, ce qui en fait un pesticide faiblement à modérément mobile dans les sols, selon la classification de McCall et coll. (1981). Lors d'études sur le lessivage dans des colonnes de divers sols européens vieillissés et non vieillissés, on a constaté que moins de 5 % de la RA avait été lessivée au delà des colonnes de sol de 30 cm, mais que, dans 4 des 5 sols soumis aux essais, il y avait pénétration importante de la RA dans le sol (> 20 cm). L'étude sur les sols vieillissés a également révélé que le principal produit de transformation ZK 512723 pénétrait dans la colonne jusqu'à une profondeur supérieure à 20 cm. Le rapport du composé d'origine au produit de transformation passait de 10/1, au-dessus de 20 cm, à environ 3/1, sous 20 cm, ce qui indique que le produit de transformation est peut-être plus mobile que le composé d'origine. Les résultats des études de lessivage sur colonne corroborent les conclusions de l'étude d'adsorption-désorption.

Des études sur la dissipation et l'accumulation au champ ont été réalisées à des sites se trouvant à Branchton et à Winchester, en Ontario. On a estimé les TD₅₀ à 75 et 153 j, et les temps de dissipation à 90 % (TD₉₀), à 250 et 508 j, respectivement, aux 2 sites. D'après les TD₅₀ estimés, le pyriméthanil est modérément persistant dans le sol. Le

produit de transformation ZK 512723 a été détecté aux 2 sites. Aucun résidu n'a été mesuré à une profondeur supérieure à 15 cm. D'après les TD₅₀ estimés, on a calculé que 17 et 24 % du pyriméthanil subsistait dans le sol aux sites de Branchton et de Winchester, respectivement.

Dans l'ensemble, les données sur le devenir en milieu terrestre indiquent que la principale voie de transformation du pyriméthanil est la biotransformation aérobie. Les études sur le terrain corroborent les résultats obtenus en laboratoire, qui indiquaient que, en milieu terrestre, le pyriméthanil serait légèrement à modérément persistant dans les sols, et serait faiblement à modérément mobile. Les études sur le terrain ont révélé que la persistance de ce pesticide d'une saison de croissance à l'autre ne devrait pas être préoccupante.

5.8 Résumé sur le devenir et le comportement en milieu aquatique

Les études en laboratoire indiquent que la biotransformation sera une voie de transformation importante du pyriméthanil en milieu aquatique aérobie, par rapport à la biotransformation en milieu anaérobie et aux processus abiotiques. L'hydrolyse n'est pas une voie de transformation importante, la demi-vie pour cette réaction allant de 722 j à pH 9, à 962 j à pH 7. Aucun produit de transformation majeur n'est généré par hydrolyse. La phototransformation du pyriméthanil radiomarqué en milieu aquatique a été étudiée, et les résultats indiquent que le pyriméthanil demeure stable en présence de lumière aux pH enregistrés dans l'environnement (pH 5, 7 et 9). Une étude en laboratoire sur la transformation en milieu aquatique aérobie a révélé que le pyriméthanil se dépose rapidement dans les sédiments et qu'il sera de légèrement à modérément persistant dans les systèmes aquatiques en conditions aérobies, avec des TD₅₀ de premier ordre de 40 et 121 j. Le principal produit de transformation dans l'eau, en conditions aérobies, est ZK 512723; il a atteint des concentrations de 6,1 et 10,4 % de la RA, selon le système à l'essai, qui continuaient de croître au moment où l'étude a pris fin. Une étude en laboratoire sur la biotransformation du pyriméthanil dans les systèmes aquatiques anaérobies a permis d'estimer à 566 j le TD₅₀ de ce produit dans le système entier. Ces résultats montrent que, dans les systèmes aquatiques anaérobies, le pyriméthanil est rapidement transféré de la colonne d'eau vers les sédiments, où il est persistant. Aucun produit de transformation majeur n'a été généré pendant l'étude.

Dans l'ensemble, les données sur le devenir du produit en milieu aquatique montrent que la principale voie de transformation est la biotransformation aérobie. Les données indiquent également que le composé d'origine et son produit de transformation se déposent dans les sédiments, où ils sont modérément persistants à persistants.

5.9 Concentrations prévues dans l'environnement

5.9.1 Sols

Pour les sols, la CPE a été estimée à 1,0 mg pyriméthanil/kg de sol, en supposant 3 traitements à une dose d'application maximale de 800 g m.a./ha, à 7 j d'intervalle, et un TD₅₀ en sol aérobie de 153 j.

5.9.2 Systèmes aquatiques

Eau potable

Le pyriméthanil est faiblement à modérément mobile dans les sols et, dans les milieux aquatiques et les sols, il est converti en une série de produits de transformation mineurs et en un produit principal, à savoir le ZK 512723. Ce dernier est plus persistant et mobile que le composé d'origine. Aux fins de l'évaluation, on a avancé l'hypothèse selon laquelle 50 % du composé d'origine était converti en son produit de transformation principal, ZK 512723.

Les résidus de pyriméthanil et de ZK 512723 dans les sources d'eau potable potentielles (eaux de surface et eaux souterraines) ont été modélisés d'après les paramètres présentés au tableau 6 de l'annexe III. Les concentrations maximales de pyriméthanil et de ZK 512723 dans l'eau potable provenant de sources souterraines, et attribuables au lessivage, ont été estimées à l'aide du modèle Leaching Estimation and Chemistry Model (pointe annuelle maximale sur 20 ans; tableau 7 de l'annexe III). Les concentrations dans l'eau potable provenant de sources superficielles (réservoirs et mares-réservoirs), attribuables au ruissellement, ont été estimées à l'aide des modèles Pesticide Root Zone Model/Exposure Analysis Modelling System connexes (90^e centile de la pointe annuelle et de la moyenne annuelle sur 50-75 ans; tableau 7 de l'annexe III). On juge que ces valeurs se trouvent dans la « plage supérieure » des concentrations enregistrées dans une source d'eau potable.

Pulvérisation directe dans les eaux de surface

On a utilisé la dose d'application saisonnière maximale pour calculer la CPE de pyriméthanil attribuable à la pulvérisation directe du produit dans les eaux de surface à une profondeur de 30 cm. La CPE du pyriméthanil dans l'eau a été estimée à 0,77 mg m.a./L, en supposant 3 traitements à une dose d'application maximale de 800 g m.a./ha à 7 j d'intervalle, et un TD₅₀ en milieu aquatique aérobie de 121 j.

5.9.3 Végétation et autres sources de nourriture

Les CPE de pyriméthanil pour les végétaux et d'autres sources de nourriture ont été calculées d'après la dose d'application annuelle maximale figurant sur l'étiquette de Scala SC, soit 800 g m.a./ha, appliquée 3 fois à 7 j d'intervalle. Ces calculs ne tiennent pas compte de la transformation du pyriméthanil sur le feuillage (car on ne disposait d'aucune donnée à cet égard). Pour l'évaluation des risques écologiques (Urban et Cook, 1986), on a utilisé un scénario de pulvérisation directe fondé sur un nomogramme élaboré

par l'EPA à partir des données de Hoerger et Kenaga (1972), de Kenaga (1973), et modifié selon Fletcher et coll. (1994) (tableaux 8 et 9 de l'annexe III).

6.0 Effets sur les espèces non ciblées

6.1 Effets sur les organismes terrestres

Le pyriméthanil s'est montré faiblement toxique pour le lombric lors d'études de toxicité aiguë. La concentration sans effet observé (CSEO) sur 14 j a été établie à 250 mg m.a./kg de sol en poids sec (p.s.), et la concentration minimale entraînant un effet observé (CMEO), à 500 mg m.a./kg p.s. sol, d'après la décoloration des lombrics. La CL_{50} sur 14 j était de 625 mg m.a./kg.

Le pyriméthanil n'a pas eu d'effet toxique chez l'abeille domestique après contact topique ou absorption par voie orale. La DL_{50} par contact et par voie orale ainsi que la dose sans effet observé (DSEO) ont été établies à $> 100 \mu\text{g m.a./abeille}$ et à $100 \mu\text{g m.a./abeille}$, respectivement. Par conséquent, le pyriméthanil est considéré relativement non toxique pour l'abeille domestique, selon Atkins et coll. (1981).

Différentes espèces d'insectes bénéfiques ont été exposées au pyriméthanil à une dose de 1 kg m.a./ha en laboratoire. Les résultats indiquent que le pyriméthanil est toxique pour les guêpes parasitoïdes (*Trichogramma cacoeciae*), les acariens prédateurs (*Typhlodromus pyri*) et les coccinelles (*Coccinella septempunctata*), mais qu'il est sans danger pour les chrysopes (*Chrysoperla carnea*). Des essais en conditions semi-naturelles ont été ensuite réalisés sur les espèces pour lesquelles on avait observé une toxicité en laboratoire. Aucun effet nocif n'a été constaté dans le cadre de ces essais, avec une application unique de 1 kg m.a./ha (2 études) ou avec 5 applications de 445 à 475 g m.a./ha (1 étude). On en conclut que le pyriméthanil est sans danger pour les espèces bénéfiques à ces doses d'application ou à des doses inférieures.

En faible dose orale aiguë, le pyriméthanil s'est montré faiblement toxique pour le colin de Virginie, car une dose unique de 2 000 mg m.a./kg p.c. administrée par gavage n'a induit aucun signe clinique de toxicité ou de mortalité chez l'espèce. Chez le canard colvert, le pyriméthanil a causé des vomissements aux doses supérieures à 125 mg m.a./kg, mais aucun autre signe clinique ni cas de mortalité n'a été observé. Par conséquent, le pyriméthanil n'est pas toxique en doses allant jusqu'à 125 mg m.a./kg, mais on ne peut tirer aucune conclusion en ce qui concerne les doses plus élevées, compte tenu de l'effet vomitif observé aux doses supérieures à la valeur précisée. Le pyriméthanil est donc considéré quasi non toxique pour le colin de Virginie ($DL_{50} > 2\ 000 \text{ mg m.a./kg p.c.}$), mais modérément toxique pour le canard colvert ($DL_{50} > 125 \text{ mg m.a./kg p.c.}$), en dose orale aiguë, et ce, conformément à la classification descriptive de l'EPA (EPA, 1985a). Par ailleurs, le pyriméthanil présentait une faible toxicité à court terme par le régime alimentaire, car l'exposition par cette voie à des doses allant jusqu'à 5 200 mg m.a./kg pendant 5 jours consécutifs n'a causé ni mortalité, ni signe clinique attribuable au traitement chez l'une ou l'autre espèce. Pour ces raisons, le

pyriméthanil est considéré quasi non toxique ($DL_{50} > 5\ 000$ mg m.a./kg nourriture) pour les oiseaux exposés à court terme par le régime alimentaire, conformément à la classification descriptive de l'EPA (EPA, 1985b). L'administration par le régime alimentaire de pyriméthanil à des canards colverts adultes pendant 21 semaines et à des colins de Virginie pendant 23 semaines n'a eu aucun effet attribuable au traitement sur les paramètres relatifs à la reproduction, comme le nombre d'œufs pondus par femelle et le taux d'éclosion de ceux-ci, et ce, pour des concentrations allant jusqu'à 640 mg m.a./kg nourriture chez le canard colvert, et jusqu'à 1 000 mg m.a./kg nourriture chez le colin de Virginie. Les CSEO relatives à la toxicité sur le plan de la reproduction sont donc de 640 et de 1 000 mg m.a./kg pour le canard colvert et le colin de Virginie, respectivement.

La toxicité aiguë du pyriméthanil chez les petits mammifères était faible. Les DL_{50} chez le rat et la souris étaient de 5 060 et de 5 000 mg/kg p.c., respectivement. Aucun effet de neurotoxicité aiguë n'a été observé chez le rat à des doses allant jusqu'à 1 000 mg m.a./kg p.c. Les plus faibles CSEO pour l'exposition à court terme par le régime alimentaire étaient de 800 et 900 mg m.a./kg nourriture chez le rat et la souris, respectivement. La DSENO établie dans le cadre d'une étude sur plusieurs générations chez le rat était de 400 mg m.a./kg nourriture pour les parents et la progéniture.

Lors d'essais d'évaluation préalable en prélevée et en postlevée consistant à exposer 13 espèces de plantes vasculaires terrestres à du pyriméthanil, on n'a observé aucun effet phytotoxique pour des doses allant jusqu'à 3 kg m.a./ha (dose d'application maximale en une seule fois = 0,8 kg m.a./ha). Dans une autre étude d'évaluation préalable, on a exposé 7 espèces de plantes vasculaires terrestres au principal produit de transformation du pyriméthanil, ZK 512723, et on a noté un certain degré de phytotoxicité, mais à des doses équivalant 6 à 20 fois la dose d'application saisonnière maximale du composé d'origine. Comme ce produit de transformation n'a jamais été détecté en concentrations dépassant 15 % de la concentration du composé d'origine, il est peu probable que les concentrations du produit de transformation approchent les doses utilisées lors de l'étude d'évaluation préalable.

Les données sur la toxicité du pyriméthanil et de ceux, parmi ses produits de transformation, qui ont une incidence sur les organismes terrestres, sont présentées au tableau 10 de l'annexe III.

6.2 Effets sur les organismes aquatiques

On prévoit que le pyriméthanil sera modérément toxique pour les invertébrés d'eau douce exposés de façon tant aiguë que chronique. Dans les études réalisées sur *Daphnia magna*, les concentrations entraînant un effet à 50 % (CE_{50}) aiguë et chronique étaient respectivement de 2,9 et de 1,87 mg m.a./L, et les CSEO correspondantes étaient de 1,5 et de 0,97 mg m.a./L.

On a constaté que, en doses aiguës, le pyriméthanil était légèrement toxique pour les poissons d'eau douce. Dans des études de toxicité aiguë portant sur 3 espèces de poissons

d'eau douce, les CL₅₀ allaient de 10,6 à 35,4 mg m.a./L, et les CSEO, de 4 à 12,5 mg m.a./L. Pour l'exposition chronique au pyriméthanil, on a établi une CSEO de 1,6 mg m.a./L dans le cadre d'une étude de 21 j sur la truite arc-en-ciel. Dans une étude sur l'exposition pendant les premiers stades de vie chez la truite arc-en-ciel, la CSEO a été fixée à 77 µg m.a./L.

On a constaté que le pyriméthanil ne présentait pas de toxicité aiguë pour les cyanobactéries d'eau douce *Aphanizomenon flos-aqua* ou les diatomées *Navicula pelliculosa* jusqu'à la concentration maximale d'essai (4,0 mg m.a./L). Le pyriméthanil s'est montré toxique en doses aiguës pour les chlorophytes *Selenastrum capricornutum*, des effets significatifs sur le taux de croissance et la biomasse ayant été observés à toutes les concentrations d'essai (CSEO < 0,33 mg m.a./L, CE₅₀ pour le taux de croissance = 5,84 mg m.a./L, et CE₅₀ pour la biomasse = 1,20 mg m.a./L).

On a également observé des effets toxiques chez la plante vasculaire d'eau douce *Lemna gibba*, soit une réduction du nombre et du poids des frondes, du taux de croissance et de la biomasse; la CSEO a été établie à moins de 1,9 mg m.a./L pour le paramètre le plus sensible, c'est-à-dire le poids des frondes.

Il a été déterminé que le pyriméthanil est modérément toxique pour les mysidacés subissant une exposition aiguë ou chronique à ce produit; la CL₅₀ sur 96 h est de 3,4 mg m.a./L (CSEO = 0,37 mg m.a./L), et la CSEO sur 28 j de 0,5 mg m.a./L. Le pyriméthanil s'est également montré modérément toxique pour l'huître, avec une CE₅₀ sur 96 h de 3,9 mg m.a./L et une CSEO de 1,3 mg m.a./L, établies d'après la formation de la coquille.

On prévoit que le pyriméthanil sera modérément toxique pour les poissons marins, d'après les résultats d'une étude de 96 h sur le méné tête-de-mouton. On a estimé que la CL₅₀ sur 96 h était de 2,8 mg m.a./L, et la CSEO, de 1,2 mg m.a./L.

Le pyriméthanil a inhibé de manière significative le taux de croissance et la biomasse chez la diatomée marine *Skeletonema costatum*, la CSEO sur 96 h ayant été fixée à 3,9 mg m.a./L. Aucune CE₅₀ n'a pu être calculée, parce qu'aucune concentration d'essai n'a provoqué une inhibition dans une proportion dépassant 50 %.

La toxicité du pyriméthanil pour les organismes aquatiques est résumée au tableau 11 de l'annexe III.

6.3 Effets sur les méthodes biologiques de traitement des eaux usées

Aucune donnée requise.

6.4 Caractérisation des risques

6.4.1 Comportement dans l'environnement

On ne prévoit pas que le pyriméthanil se volatilise dans les conditions enregistrées sur le terrain (c'est-à-dire à partir de surfaces sèches, mouillées ou humides); il ne devrait pas non plus être photolysé ou hydrolysé dans les sols ou en milieu aquatique. La biotransformation devrait être une voie de transformation importante pour le pyriméthanil en conditions aérobies dans les milieux aquatiques et terrestres, mais en conditions anaérobies, on s'attend à ce que le produit soit persistant. En milieu aquatique, le pyriméthanil semble être rapidement transféré de l'eau vers les sédiments, qui agissent comme un puits pour ce composé. De plus, le pyriméthanil et ses produits de transformation se lient fortement aux particules de sol et de sédiments au fil du temps, ce qui les rend moins facilement absorbables par les organismes biologiques; d'un autre côté, ce phénomène est assimilable au dépôt dans un puits et crée une source potentielle de résidus à long terme. Ces résidus liés peuvent aussi fausser l'estimation de la demi-vie réelle, car on sait qu'ils sont formés au moins en partie du composé d'origine. Dans une certaine mesure, il y a minéralisation pendant la biotransformation, le composé d'origine étant converti en CO₂.

D'après les études d'adsorption et de désorption menées en laboratoire et les études de lessivage sur colonne de sol, on prévoit que le pyriméthanil sera faiblement à modérément mobile. Ces données sont corroborées par des études sur le terrain, en milieu terrestre, qui ont indiqué que le composé d'origine et ses produits de transformation se trouvaient en totalité dans l'horizon formé par les 15 premiers cm de sol à partir de la surface. Dans l'ensemble, les données tirées des études effectuées en laboratoire et sur le terrain montrent que le pyriméthanil et son produit de transformation ZK 512723 sont peu susceptibles d'être lessivés jusque dans les eaux souterraines. Toutefois, comme on l'a déjà mentionné, les résidus liés pourraient constituer une source potentielle de résidus, à long terme.

6.4.2 Organismes terrestres

Lombric

La CPE initiale estimée pour le pyriméthanil, d'après la dose saisonnière maximale permise, est de 1,0 mg m.a./kg de sol. D'après la CSEO de 250 mg m.a./kg de sol, le quotient de risque (QR) pour le lombric est de $4,0 \times 10^{-3}$. Le risque que le pyriméthanil ait des effets létaux et sublétaux chez le lombric est négligeable quand ce produit est appliqué à la dose maximale figurant sur l'étiquette.

Abeille domestique

Les produits appliqués en pulvérisation peuvent être évalués, au départ, d'après l'exposition probable des abeilles domestiques et la toxicité du produit. Selon la classification d'Atkins et coll. (1981), le pyriméthanil est relativement non toxique pour l'abeille, car les DL₅₀ sont > 100 µg m.a./abeille pour l'exposition par voie orale et par contact, respectivement. En utilisant un facteur de conversion de 1,12 multiplié par la

DL₅₀, on obtient une valeur de référence > 112 kg m.a./ha, soit la dose équivalente à la DL₅₀ (Atkins et coll.,1981). Cette valeur est beaucoup plus élevée que la dose d'application proposée; il est donc peu probable que l'utilisation du pyriméthanil présente un risque significatif pour l'abeille.

Autres espèces d'arthropodes

Le risque posé par le pyriméthanil pour 5 espèces d'arthropodes bénéfiques a été évalué lors d'essais en laboratoire. En outre, un essai en conditions semi-naturelles a été réalisé sur les espèces chez lesquelles on a noté des effets toxiques en laboratoire. Les doses utilisées dans les études ne sont pas jugées suffisamment élevées pour permettre d'évaluer le risque potentiel associé au profil d'emploi sur les vignes, c'est-à-dire 3 applications à raison de 0,8 kg m.a./ha. Toutefois, les doses étaient suffisantes pour évaluer le risque associé au profil d'emploi sur les pommiers, soit 4 applications en dose maximale de 0,4 kg m.a./ha. Pour les profils d'emploi en dose maximale de 0,4 kg m.a./ha, les données permettent de croire qu'il est peu probable que le pyriméthanil présente un risque significatif pour les arthropodes bénéfiques.

Oiseaux

Le gibier à plumes terrestre et la sauvagine, représentés respectivement par le colin de Virginie et le canard colvert, pourraient être exposés aux résidus de pyriméthanil s'ils consomment des végétaux traités ou des proies contaminées, ou s'ils sont atteints par la dérive de pulvérisation. Le régime alimentaire du colin de Virginie se compose approximativement de 30 % d'insectes de petite taille, 15 % de fourrage vert et 55 % de grains et de graines. La CPE pour la nourriture du colin de Virginie après l'application de pyriméthanil à la dose saisonnière maximale (2 400 g m.a./ha) est de 420,2 mg m.a./kg p.s. nourriture. Le canard colvert se nourrit à 30 % d'insectes de grande taille et à 70 % de grains et de graines, environ. La CPE pour la nourriture du canard colvert est de 81,2 mg m.a./kg p.s. nourriture.

Dans des études sur la toxicité aiguë par voie orale du pyriméthanil, le poids corporel individuel moyen (PCIM) du colin de Virginie et du canard colvert dans les groupes témoins était de 0,024 et de 0,143 kg p.c./individu, respectivement, tandis que la CA moyenne était de 0,004 et de 0,035 kg p.s./individu/j chez ces 2 espèces, respectivement. La dose journalière potentielle (DJP) de pyriméthanil ($DJP = CA \times CPE$) a été établie à 1,68 mg m.a./individu/j pour le colin de Virginie, et à 2,84 mg m.a./individu/j pour le canard colvert. La DL₅₀ et la DSEO pour le colin étaient > 2 000 mg m.a./kg p.c. et 2 000 mg m.a./kg p.c., respectivement, et pour le canard, > 125 mg m.a./kg p.c. et 125 mg m.a./kg p.c., respectivement. Exprimées sur une base individuelle, la DL_{50(ind.)} ($DL_{50} \times PCIM$) était > 48,6 mg m.a./ind., et la DSEO_(ind.) ($DSEO \times PCIM$) était de 48,6 mg m.a./ind. pour le colin; pour le canard, la DL_{50(ind.)} et la DSEO_(ind.) étaient > 17,87 mg m.a./ind. et 17,87 mg m.a./ind., respectivement. D'après la DJP, la DL_{50(ind.)} et la DSEO_(ind.), il faudrait qu'un colin de Virginie consomme exclusivement des aliments contaminés pendant au moins 28,9 j consécutifs pour absorber une dose équivalente à celle n'ayant eu aucun effet observé sur les sujets exposés par gavage en laboratoire; dans le cas du canard colvert, il faudrait pour cela 6,29 j consécutifs. Par conséquent, le

pyriméthanil présente un risque négligeable pour le colin de Virginie et le canard colvert quand il est appliqué à la dose maximale proposée.

Chez le colin de Virginie et le canard colvert, la CSEO associée à l'exposition par le régime alimentaire était de 5 200 mg m.a./kg nourriture pour les 2 espèces, et les CSEO relatives aux effets sur la reproduction étaient de 1 000 et de 640 mg m.a./kg nourriture, respectivement. Pour les effets sublétaux et les effets sur la reproduction, les CPE étaient inférieures aux CSEO chez les 2 espèces. En conséquence, les QR pour ce qui est de la toxicité sublétales et des effets sur la reproduction du pyriméthanil étaient de 0,08 et 0,42, respectivement, chez le colin de Virginie, et de 0,02 et 0,13, respectivement, chez le canard colvert. Le pyriméthanil pose donc un risque négligeable d'effets létaux et sublétaux, ainsi qu'un faible risque d'effets sur la reproduction chez le colin de Virginie et le canard colvert, quand il est appliqué à la dose maximale proposée.

Petits mammifères sauvages

Les rats, les souris et les lapins pourraient être exposés aux résidus de pyriméthanil s'ils consomment des végétaux traités ou des proies contaminées. Les CPE pour le pyriméthanil dans la nourriture de ces petits mammifères étaient respectivement de 1 210,8, de 1 203,57 et de 1 810,5 mg m.a./kg p.s. nourriture; ce sont là des estimations très prudentes, car elles reposent sur l'hypothèse qu'il n'y a aucune transformation du produit contaminant les sources de nourriture après applications répétées jusqu'à la dose annuelle maximale permise (800 g m.a./ha).

Les données sur le PCIM et la CA figurant ci-dessous, qui sont des estimations établies par l'EPA (1988), ont été utilisées afin de déterminer le risque pour les petits mammifères sauvages.

Espèces	PCIM (kg)	CA (kg p.s./ind./j)
Rat	0,35	0,06
Souris	0,033	0,006
Lapin	2	0,08

On estime que le risque pour les petits mammifères sauvages associé à l'exposition aiguë au pyriméthanil est négligeable. L'exposition aiguë au pyriméthanil a donné des DL₅₀ de 5 000 et 5 060 mg m.a./kg p.c., chez la souris et le rat, respectivement. D'après les DJP respectives (CA × CPE) de 7,22 et 72,6 mg m.a./ind./j pour la souris et le rat, et les DL_{50(ind.)} respectives (DL₅₀ × PCIM) de 165,0 et 1 771,0 mg m.a./ind pour la souris et le rat, il faudrait qu'une souris consomme exclusivement des aliments contaminés pendant 23 j consécutifs pour absorber une dose équivalente à celle ayant causé la mort de 50 % des sujets exposés par gavage en laboratoire; dans le cas du rat, il faudrait pour cela 24 j consécutifs. Par conséquent, le pyriméthanil pose un risque négligeable pour les petits mammifères sauvages exposés à des doses aiguës de ce produit.

Pour les petits mammifères sauvages, on prévoit que le risque associé à l'exposition chronique au pyriméthanil par le régime alimentaire sera modéré. Pour les souris et les rats, la CSEO associée à l'exposition chronique au pyriméthanil par le régime alimentaire a été établie à 900 mg m.a./kg nourriture et à moins de 800 mg m.a./kg nourriture, respectivement. Les CPE pour le pyriméthanil dans la nourriture des souris et des rats sont plus élevées que ces valeurs, ce qui donne des QR de 1,3 et 1,5, respectivement. Par conséquent, le pyriméthanil pose un risque modéré pour les petits mammifères sauvages exposés à ce produit par leur alimentation.

Le risque d'effets neurotoxiques chez les petits mammifères a été évalué en utilisant une DSENO de 1 000 mg m.a./kg p.c., établie pour le rat. D'après la DJP de 72,6 mg m.a./ind./j et la DSENO_(ind.) (DSENO × PCIM) de 350,0 mg m.a./ind., il faudrait qu'un rat consomme exclusivement des aliments contaminés pendant 4,8 j consécutifs pour atteindre la DSEO. Par conséquent, le risque d'effets neurotoxiques chez les petits mammifères sauvages associé à l'exposition au pyriméthanil est considéré négligeable.

Une étude de la toxicité sur le plan de la reproduction portant sur plusieurs générations chez le rat a donné une CSEO de 400 mg m.a./kg nourriture. La CPE pour la nourriture des rats est de 1 210,8 mg m.a./kg nourriture. Cela donne un QR de 3,03, ce qui correspond à un risque modéré d'effets sur la reproduction attribuables à l'exposition au pyriméthanil.

En résumé, on prévoit que, pour les petits mammifères sauvages, le risque associé à l'exposition au pyriméthanil sera modéré à négligeable. Les effets les plus importants ont été observés dans le cadre d'études sur l'exposition par le régime alimentaire chez le rat et la souris, avec des QR de 1,5 et 1,3, respectivement, ce qui indique un risque modéré pour les petits mammifères.

Végétaux terrestres

Lors d'études d'évaluation préalable sur plusieurs espèces de macrophytes terrestres, on n'a noté aucun signe de phytotoxicité attribuable à l'exposition au pyriméthanil; cependant, on a observé certains signes de phytotoxicité attribuables à l'exposition à un produit de transformation, mais à des doses extrêmement élevées. Il est peu probable que l'on trouve de telles concentrations sur le terrain et, par conséquent, le risque pour les plantes vasculaires terrestres n'est donc pas considéré significatif.

Résumé des risques pour les organismes terrestres

Dans l'ensemble, les risques pour les organismes terrestres exposés au pyriméthanil dans les conditions enregistrées sur le terrain sont négligeables à modérés. On ne prévoit pas que le pyriméthanil posera un risque pour les arthropodes ou les plantes terrestres. Le pyriméthanil pourrait représenter un faible risque pour les oiseaux et un risque modéré pour les petits mammifères.

Les risques, pour les organismes terrestres, associés à l'utilisation du pyriméthanil sont résumés au tableau 12 de l'annexe III.

6.4.3 Organismes aquatiques

Bien que le profil d'emploi proposé ne prévoit pas l'application directe aux plans d'eau, on ne peut négliger la possibilité que des organismes aquatiques soient exposés au pyriméthanil. Comme dans le cas des organismes terrestres, on a évalué le degré de risque pour les organismes aquatiques en établissant les QR, lesquels consistent à comparer la CPE pour les eaux de surface à 30 cm de profondeur à la suite d'une pulvérisation directe avec les valeurs-seuils toxicologiques (en d'autres mots, $CPE \div CSEO$). La CPE utilisée dans le calcul de tous les QR pour les organismes aquatiques est de 0,77 mg m.a./L.

Invertébrés d'eau douce non ciblés

Les CSEO associées à l'exposition aiguë et chronique, pour *D. magna*, sont de 1,5 et de 0,97 mg m.a./L, respectivement; par conséquent, les QR sont de 0,51 et 0,79, ce qui indique un faible risque pour les invertébrés d'eau douce exposés de manière chronique ou aiguë au pyriméthanil.

Invertébrés marins non ciblés

Les CSEO associées à l'exposition aiguë sur 96 h pour les mysidacés et les huîtres sont de 0,37 et de 1,3 mg m.a./L, respectivement, ce qui donne des QR de 2,1 et 0,59; l'utilisation de doses aiguës de pyriméthanil pose donc un risque modéré et faible pour les crustacés et les mollusques marins, respectivement. La CSEO associée à l'exposition chronique est de 0,50 mg m.a./L pour les mysidacés, ce qui donne un QR de 1,5; par conséquent, l'exposition chronique au pyriméthanil pose un risque modéré pour ces organismes.

Poissons d'eau douce

Le pyriméthanil est légèrement toxique, en doses aiguës, pour les poissons d'eau froide et d'eau chaude. Les CSEO pour la truite arc-en-ciel, la carpe miroir et le crapet arlequin sont de 4,0, 6,25 et 12,5 mg m.a./L, respectivement. Cela signifie que, en doses aiguës, le pyriméthanil pose un risque faible pour la truite arc-en-ciel (QR = 0,19) et la carpe miroir (QR = 0,12), et un risque négligeable pour le crapet arlequin (QR = 0,06). L'effet le plus important, d'après l'étude de toxicité chronique, est la CSEO associée aux effets sur le poids des poissons (1,6 mg m.a./L), ce qui donne un QR de 0,48; ainsi, l'exposition chronique au pyriméthanil présente un faible risque pour les poissons d'eau douce. Dans une étude sur les premiers stades de vie, on a obtenu une CSEO de 0,077 mg m.a./L pour ce qui est des effets sur le p.c., ce qui donne un QR de 10,0; donc, le pyriméthanil pose un risque élevé pour les poissons d'eau douce aux premiers stades de leur vie.

Poissons marins

Chez le méné tête-de-mouton, la CSEO associée à l'exposition aiguë a été établie à 1,2 mg m.a./L (mortalité), ce qui donne un QR de 0,64 indiquant que l'exposition aiguë au pyriméthanil pose un faible risque pour les poissons marins.

Algues d'eau douce

Les CSEO associées à l'exposition aiguë sont de 3,9 et 3,8 mg m.a./L, respectivement, pour les diatomées et les cyanobactéries, ce qui donne un QR de 0,20 pour les 2 espèces. Aucune CSEO associée à l'exposition aiguë n'a pu être déterminée pour les chlorophytes, car on a constaté des effets à toutes les doses d'essai; on a donc utilisé 1/10^e de la CE₅₀ associée aux effets sur la biomasse (0,1 × 1,2 mg m.a./L), ce qui donne un QR de 6,4. Par conséquent, le pyriméthanil pose un faible risque pour les diatomées et les cyanobactéries d'eau douce, mais un risque modéré pour les chlorophytes d'eau douce.

Algues marines

La CSEO associée à l'exposition aiguë est de 3,9 mg m.a./L pour les algues marines, ce qui donne un QR de 0,20 indiquant que l'utilisation du pyriméthanil pose un faible risque pour ces organismes.

Plantes vasculaires aquatiques

Aucune CSEO n'a pu être déterminée pour les plantes vasculaires aquatiques, car des effets ont été constatés à toutes les concentrations d'essai; on a donc utilisé 1/10^e de la CE₅₀ associée aux effets sur le p.s. (0,1 × 8,7 mg m.a./L), ce qui donne un QR de 0,87; le pyriméthanil devrait donc représenter un faible risque pour les plantes vasculaires d'eau douce.

Résumé des risques pour les organismes aquatiques

Dans l'ensemble, on prévoit que le pyriméthanil posera un faible risque pour les invertébrés et les plantes vasculaires d'eau douce, un risque modéré pour les algues d'eau douce, et un risque élevé pour les poissons d'eau douce. On s'attend à ce que le pyriméthanil présente un faible risque pour les mollusques, les algues et les poissons marins, mais un risque modéré pour les crustacés marins.

Les risques, pour les organismes aquatiques, associés à l'utilisation du pyriméthanil sont résumés au tableau 13 de l'annexe III.

6.5 Atténuation des risques

D'après les données soumises et les exigences actuelles en matière de données applicables aux catégories d'utilisation 13 et 14, on a procédé à une évaluation de l'innocuité de l'utilisation du pyriméthanil pour l'environnement. L'application de la MAQT pyriméthanil et de la PC Scala SC selon un scénario prévoyant 3 applications en dose maximale de 800 g m.a./ha est préoccupant à certains égards, notamment en ce qui concerne les organismes aquatiques (c.-à-d. les poissons aux premiers stades de leur vie). À des fins d'atténuation des risques, on exige que les mises en garde additionnelles décrites ci-dessous figurent sur l'étiquette du produit de qualité technique destiné à la fabrication et sur l'étiquette de la PC, le fongicide Scala SC.

Pour l'étiquette du fongicide pyriméthanil de qualité technique :

Ajouter : « **DANGERS ENVIRONNEMENTAUX :**

Ce produit est toxique pour les organismes aquatiques. **NE PAS** contaminer les sources d'eau potable ou d'irrigation, ni les habitats aquatiques lors du nettoyage du matériel ou de l'élimination des déchets. »

Pour l'étiquette de la PC fongicide Scala SC :

Supprimer : La rubrique intitulée **PROTECTION ENVIRONNEMENTALE**

Ajouter : « **DANGERS ENVIRONNEMENTAUX :**

Ce produit est toxique pour les organismes aquatiques. Respecter les zones tampons spécifiées à la rubrique **MODE D'EMPLOI**.

Afin de réduire le ruissellement à partir des zones traitées vers les habitats aquatiques, évaluer les caractéristiques du site et les conditions ambiantes avant le traitement. Les caractéristiques et conditions propices au ruissellement comprennent, sans en exclure d'autres, les fortes précipitations, une pente de modérée à abrupte, un sol nu et un sol mal drainé (par exemple un sol compacté ou à texture fine, comme l'argile).

Éviter d'appliquer ce produit lorsque de fortes précipitations sont prévues.

La contamination des milieux aquatiques par le ruissellement peut être réduite par l'aménagement d'une bande de végétation entre la zone traitée et la rive du plan d'eau.

NE PAS appliquer ce produit au moyen d'un système d'irrigation quel qu'il soit. »

Ajouter à la rubrique **MODE D'EMPLOI :**

« Pulvérisateur à rampe : **NE PAS** appliquer par calme plat ou lorsque le vent souffle en rafales. **NE PAS** pulvériser des gouttelettes de diamètre inférieur à la taille moyenne correspondant à la classification de l'American Society of Agricultural Engineers (ASAE).

Pulvérisateur pneumatique : **NE PAS** diriger le jet de pulvérisation au-delà des végétaux à traiter. Fermer les buses qui pointent vers l'extérieur lors de l'application à l'extrémité des rangées et dans les rangées extérieures. **NE PAS** appliquer lorsque la vitesse du vent est

supérieure à 16 km/h au site d'application, d'après des lectures prises à l'extérieur de la zone de traitement, côté au vent.

NE PAS appliquer par voie aérienne.

Zones tampons : Selon la dose d'application proposée, on recommande que les zones tampons suivantes soient imposées pour protéger les habitats aquatiques vulnérables et, ainsi, atténuer les risques associés à l'utilisation du produit.

Il faut aménager les zones tampons précisées au tableau ci-dessous entre le point d'application directe et la rive la plus rapprochée en aval des habitats d'eau douce vulnérables (tels que lacs, rivières, bourbiers, étangs, fondrières des Prairies, ruisseaux, marais, réservoirs et milieux humides) ou des habitats estuariens ou marins vulnérables.

Méthode d'application	Zone tampon (m) requise pour la protection des :	
	Habitats d'eau douce	Habitats estuariens ou marins
Pulvérisateur à rampe d'aspersion	1	0
Pulvérisateur à rampe d'aspersion munie d'un écran de réduction de la dérive	0	0
Pulvérisateur à rampe d'aspersion munie de cônes de réduction de la dérive	0	0
Pulvérisateur pneumatique (en début de croissance)	10	4
Pulvérisateur pneumatique (en fin de croissance)	5	2

Au moment d'employer un mélange en cuve, prendre connaissance de l'étiquette des autres produits entrant dans le mélange, et respecter celle des zones tampons des produits qui est la plus étendue (restriction la plus sévère). »

7.0 Efficacité

7.1 Efficacité contre les organismes ciblés ou d'après l'effet obtenu

7.1.1 Utilisations prévues

On propose l'emploi de Scala SC pour réprimer les maladies spécifiques des feuilles et des fruits :

- la tavelure (*Venturia inaequalis*, *V. pirina*) chez le pommier et le poirier;
- la moisissure grise (*Botrytis cinerea*) chez la vigne;
- la moisissure grise (*B. cinerea*) chez le fraisier;
- l'alternariose (*Alternaria solani*) chez la pomme de terre.

La dose d'application proposée va de 0,75 à 2,0 L produit/ha (300 à 800 g m.a./ha), 1 à 6 fois par saison par maladie, avec un DAAR de 1 à 72 j. Le volume d'application minimal proposé est de 300 L/ha pour les cultures maraîchères et de 1 000 L/ha pour les cultures fruitières.

7.1.2 Mode d'action

Le pyriméthanil fait partie de la famille des fongicides de type anilinopyrimidine, et son mode d'action consiste à inhiber la sécrétion des enzymes fongiques. Le pyriméthanil empêche les champignons de dégrader et de digérer les tissus des végétaux hôtes, étapes nécessaires au processus d'infection menant au développement de la maladie.

La m.a. a été classée par le FRAC parmi les fongicides du groupe 9, qui comprend également les m.a. cyprodinil et mépanipyrimine. On estime qu'il y a un risque moyen d'apparition de souches résistantes aux fongicides du groupe 9 si leur utilisation n'est pas assortie de restrictions. La résistance aux fongicides du groupe 9 a été étudiée chez des souches de *Botrytis* et de *Venturia*.

7.1.3 Cultures

On propose l'utilisation de Scala SC sur les pommiers, les poiriers, les vignes, les fraisiers et les pommes de terre.

7.1.4 Efficacité contre les organismes nuisibles

7.1.4.1 Pomme et poire : tavelure (*Venturia inaequalis*, *V. pirina*)

Le profil d'emploi proposé sur ces cultures consiste en un maximum de 4 applications par saison contre la tavelure seulement, en doses de 300 à 400 g m.a./ha. L'application se fait en début de saison, du débourrement à la chute des pétales. Des essais ont été réalisés dans 15 vergers en Ontario, au Québec, en Nouvelle-Écosse, au Michigan, dans l'État de

New York, en Pennsylvanie, en Caroline du Nord et en Californie, dont 13 ont porté sur des pommiers et 2 sur des poiriers.

La plupart des essais sur les pommiers ont été rejetés pour une ou plusieurs des raisons suivantes :

- les traitements n'ont pas été faits à la dose proposée sur l'étiquette, ou le produit a été mélangé en cuve avec un autre produit déjà homologué pour utilisation contre la tavelure;
- l'évaluation des maladies a été faite des semaines après l'application de Scala SC, ou après l'emploi d'un produit homologué pour utilisation à des fins de protection contre la tavelure (captane ou mancozèbe), et il n'était pas alors possible de distinguer les effets du Scala SC et ceux de l'autre produit (ce qui a été le cas dans la plupart des essais);
- la pression de la maladie était faible (incidence de la maladie : 2 %);
- le protocole expérimental et le protocole d'application des fongicides n'étaient pas clairs, et le demandeur a été incapable de fournir des éclaircissements à ce sujet quand on a communiqué avec lui.

Trois essais effectués sur les pommiers ont été examinés pour évaluer les allégations du demandeur à l'égard de la tavelure. Dans ces 3 essais, on a appliqué le Scala SC en 3 à 5 traitements consécutifs avant la floraison, puis on a appliqué d'autres fongicides anti-tavelure. L'observation des arbres pour déterminer la présence de tavelure sur les feuilles (aux j 18, 25 et 1 suivant la dernière application de Scala SC) a montré que, en dose de 200 g m.a./ha, le Scala SC était faiblement efficace contre la maladie (efficacité de 33 %), par rapport à la dose de 400 g m.a./ha (efficacité de 77 %). En outre, dans l'essai qui visait à comparer directement les doses de 300 et de 400 g m.a./ha, on n'a constaté aucune différence lorsque la pression de la maladie était élevée (efficacité de 75 % pour la dose de 300 g et de 69 % pour la dose de 400 g). À la dose de 286 g m.a./ha, les résultats ont montré que le degré d'efficacité du produit contre la maladie était acceptable (efficacité de 79 %), mais de beaucoup inférieur à ce que permettent les produits commerciaux de comparaison (92 à 96 %).

Plus tard pendant la saison de croissance, on a évalué la tavelure chez les pommiers, mais après la fin des applications de Scala SC et l'utilisation d'autres produits anti-tavelure. Comme la durée de l'efficacité du Scala SC était dépassée quand on a fait l'évaluation des fruits, il est difficile de déterminer l'efficacité du produit contre la tavelure des fruits. Dans 2 des essais, on a comparé des doses différentes de Scala SC pour les applications initiales (en début de saison), et on a appliqué par la suite les mêmes fongicides de remplacement, ce qui a permis la comparaison des doses de Scala SC entre elles. Les résultats indiquent que la dose de 200 g m.a./ha était inefficace contre la tavelure chez le pommier plus tard dans la saison (efficacité de 14 %), tandis que la dose de 400 g m.a./ha était aussi efficace (efficacité de 79 %) que les produits commerciaux de comparaison Dithane, Nova et Maestro (efficacité de ~ 81 %). Les résultats du troisième essai concordaient avec les précédents : la dose de 300 g m.a./ha était modérément efficace contre la tavelure des fruits (52 %), tandis que la dose de 400 g m.a./ha offrait un degré de protection acceptable (78 %).

Pour les essais sur les poires, on a rejeté l'étude menée en Californie parce que cet essai ne respectait pas les doses d'application ou le mode d'emploi proposés, et que la pression de la tavelure était faible. De plus, Scala SC avait été appliqué seul à une ou 2 reprises, puis sous forme de mélange en cuve avec Nova (3 applications), produit homologué pour utilisation contre la tavelure.

Dans le deuxième essai sur les poires, on a constaté une faible incidence de la maladie (3 %) sur les feuilles et les fruits au moment de la première évaluation, après 3 applications de Scala SC. Au moment de la deuxième évaluation, l'incidence de la maladie avait atteint 25 % pour les feuilles non traitées, et 15 % pour les fruits non traités. Scala SC, appliqué 4 fois à raison de 400 g m.a./ha, montrait un bon degré de protection contre la maladie (96 % sur les feuilles et 87 % sur les fruits). Le rendement de Scala SC a été comparé à celui de Syllit (dodine), produit non homologué au Canada. On n'a constaté aucune différence entre ces 2 produits en termes de réduction de l'incidence de la tavelure.

Les données corroborent les allégations du demandeur selon lesquelles, dans des conditions où la pression de la tavelure sur les pommiers et les poiriers est faible, la dose de 300 g m.a./ha offrira une répression acceptable de la tavelure, et dans des conditions où la pression de la maladie est plus forte, une dose de 400 g m.a./ha est requise. Pour lutter contre la tavelure, l'application doit se faire en début de saison lors du débourrement, puis aux 7 à 12 j, à 4 reprises au maximum par année. On ne doit pas appliquer le produit après la floraison.

7.1.4.2 Pomme : moisissure grise (*Botrytis cinerera*) et maladies d'entreposage causées par les champignons *penicillium*

Le profil d'emploi proposé pour les pommes entreposées consiste en une application de Scala SC 2 semaines avant la récolte, à raison de 800 g m.a./ha.

On a procédé à 3 essais dans des vergers de la Colombie-Britannique où les pressions de la maladie exercées par les 2 pathogènes étaient acceptables aux fins de l'évaluation des 2 allégations concernant ces maladies. Les 3 essais ont été effectués conformément au mode d'emploi du projet d'étiquette. Les fruits étaient traités, puis récoltés et entreposés pour une période de 3 ou 6 mois. Après l'entreposage, les fruits étaient inoculés avec la moisissure grise ou des champignons *penicillium*, puis incubés pendant 5 à 7 j de plus. On a évalué l'incidence de la maladie pour chacune des maladies et chaque traitement.

Après un traitement pré-récolte et une inoculation avec la moisissure grise, les pommes ont été entreposées et on a observé les dommages à 3, 4 ou 6 mois. L'application de Scala SC aux doses de 600 et de 800 g m.a./ha a permis de réduire de façon significative tant le diamètre moyen de la moisissure grise que son incidence de 94-98 % par rapport aux témoins non traités. Il n'y avait aucune différence significative entre le degré de protection associé aux doses de 600 ou de 800 g m.a./ha. De plus, le Scala SC offrait un rendement égal voire supérieur au produit commercial de comparaison Vanguard. On a obtenu des résultats similaires pour les champignons *penicillium* lorsqu'on a évalué

l'efficacité du Scala SC après 3 et 6 mois. Lors d'essais réalisés en parallèle et visant à comparer des doses d'application de 600 et de 800 g m.a./ha, aucune différence d'ordre statistique n'a été observée quant au degré d'efficacité. Cependant, on a noté que la dose la plus élevée (800 g m.a./ha) offrait une protection quantitativement plus grande (86 à 98 %) que la dose de 600 g m.a./ha (66 à 84 %). Par conséquent, il est recommandé d'appliquer le Scala SC une seule fois à la dose de 600 g m.a./ha 2 semaines avant la récolte pour lutter contre les maladies d'entreposage causées par *B. cinerera* et *Penicillium* spp. Il faudrait par ailleurs effectuer le traitement à la dose la plus élevée si de fortes pressions de la maladie ont déjà été exercées sur les lieux d'entreposage.

7.1.4.3 Raisin : moisissure grise (*B. cinerea*)

Le profil d'emploi proposé sur cette culture consiste à appliquer une dose de 800 g m.a./ha en début de floraison, au besoin, puis à répéter le traitement à partir du moment où les grains de raisins se touchent jusqu'à la formation complète de la grappe. On peut également procéder à une application entre la véraison et la récolte, si les conditions sont humides (donc propices à l'infection), ou s'il y a des symptômes d'infection manifestes. La couverture complète des grappes est essentielle. On peut faire au maximum 3 applications, avec un DAAR de 7 jours.

Seize essais ont été réalisés sur le terrain en Colombie-Britannique, en Ontario, dans l'État de New York, au Michigan, en Californie, en France et en Espagne. Dans 3 de ces essais, la pression de la maladie était faible; on n'en a donc pas examiné les résultats. Les essais ont porté sur différentes doses d'application de Scala SC, notamment une dose de 280 g, suivie de 3 applications à 421 g m.a./ha, 400 et 800 g m.a./ha, et sous forme de mélange en cuve de Scala SC (400 g m.a./ha) et de Rovral.

Les résultats montrent que, dans des conditions où la pression de la maladie est faible à élevée, l'application de Scala SC à raison de 800 g m.a./ha a invariablement une efficacité acceptable à bonne (efficacité de 29 à 82 %) contre la moisissure grise. De plus, Scala SC a donné des résultats similaires ou meilleurs que les produits commerciaux de comparaison, Rovral et Vanguard. Scala SC, appliqué en dose de 400 g m.a./ha, a été aussi efficace contre la maladie que lorsqu'il était appliqué en dose de 800 g m.a./ha; toutefois, la pression de la maladie, lors de cet essai, était très faible. De plus, dans l'essai visant à évaluer Scala SC aux doses de 280 et de 421 g m.a./ha, la pression de la maladie était faible. Néanmoins, les résultats indiquent une efficacité acceptable à ces doses plus faibles, Scala SC offrant un meilleur rendement que la PC de comparaison, Vanguard. On croit donc que des doses de Scala SC inférieures à 800 g m.a./ha offriraient un degré acceptable de protection contre la maladie dans des conditions où la pression de la maladie est faible à modérée; toutefois, des données additionnelles seraient nécessaires pour confirmer cette hypothèse.

Pour évaluer le moment propice à l'application de Scala SC, on a testé un traitement initial en pré-floraison ou en post-floraison, suivie d'applications additionnelles au moment où les grains de raisins se touchaient, à la formation complète de la grappe, à la véraison ou avant la récolte. Bien qu'il y ait eu une certaine variation entre les essais, la

tendance laisse néanmoins supposer qu'une application en pré-floraison permet de réduire l'incidence de la moisissure grise plus tard pendant la saison de croissance. Les applications plus près du moment de la récolte ont également montré un bon degré d'efficacité contre la moisissure grise en fin de saison. Ces résultats corroborent le mode d'emploi figurant sur l'étiquette proposée de Scala SC, c'est-à-dire l'application du produit en pré-floraison (au besoin) et, si les conditions le justifient, en fin de saison (pré--récolte).

L'allégation selon laquelle l'application du fongicide Scala SC à raison de 800 g m.a./ha au début de la floraison, s'il y a lieu, suivie d'une deuxième application entre le moment où les grains de raisins se touchent et la formation complète de la grappe, sera efficace contre la moisissure grise est corroborée. Les applications devraient être faites à intervalles d'au moins 7 j. Les données valident également l'allégation selon laquelle des applications à la véraison et/ou avant la récolte peuvent aussi être faites si les conditions sont humides (donc propices à l'infection) ou s'il y a des symptômes d'infection manifestes. Trois applications peuvent être faites au maximum par année.

Compte tenu de la résistance de certaines souches de moisissure grise aux fongicides du groupe 9, il faut effectuer 2 autres applications de fongicides ayant un mode d'action différent après chaque application de Scala SC.

7.1.4.4 Fraise : moisissure grise (*B. cinerea*)

Selon le mode d'emploi proposé pour les fraisiers, on doit appliquer 800 g m.a./ha en pré-floraison, puis tous les 7 à 10 j, pour un maximum de 3 applications. En 2001 et 2002, 9 essais sur le terrain ont été réalisés en Ontario, en Nouvelle-Écosse, en Colombie-Britannique et en Espagne. Dans 3 de ces essais, la pression de la maladie était beaucoup trop faible; on n'en a donc pas examiné les résultats. Dans les autres essais, on a appliqué le Scala SC 2 à 5 fois de suite, à raison de 400 ou 800 g m.a./ha, puis on a évalué les résultats obtenus.

Les résultats montrent que, dans des conditions où la pression de la maladie est modérée à faible, le Scala SC offre une bonne protection contre la moisissure grise, tant sur les plants que sur les fruits. On n'a constaté aucune différence significative quant au degré d'efficacité contre la maladie entre les doses de 400 et de 800 g m.a./ha (efficacité de 83 à 100 % pour la dose de 400 g m.a./ha, et de 90 à 100 % pour la dose de 800 g m.a./ha). Toutefois, il faut indiquer que, dans aucun de ces essais, la pression de la maladie n'était élevée. Par conséquent, on ne sait pas si l'une ou l'autre de ces doses serait efficace dans des conditions où la pression de la maladie serait élevée. Quand on compare le Scala SC aux produits commerciaux Rovral et Elevate, on constate qu'il donne des résultats au moins aussi bons que ces 2 produits aux doses de 400 et de 800 g m.a./ha. Il faut noter que les fruits ont été évalués pour déterminer si la moisissure se développait pendant l'entreposage post-récolte; dans des conditions où la pression de la maladie était élevée, le Scala SC a été modérément efficace après 3 à 6 j d'entreposage.

Conformément aux lignes directrices du FRAC concernant le nombre maximal d'applications annuelles d'anilinopyrimidine (y compris le Scala SC) contre *Botrytis*, il est recommandé d'effectuer 2 autres applications de fongicides homologués qui affichent un mode d'action différent après chaque application de Scala SC.

L'allégation selon laquelle l'application du fongicide Scala SC en dose de 800 g m.a./ha, à partir de la pré-floraison, suivie d'une deuxième application 7 à 10 j plus tard, permettra d'enrayer la moisissure grise est corroborée. On peut faire au plus 3 applications de ce produit par année. Il faut effectuer 2 autres applications de fongicides homologués affichant un mode d'action différent après chaque application de Scala SC.

Des essais additionnels sont requis pour mieux définir la plus petite dose efficace. Il faut soumettre Scala SC à des essais pour comparer les doses de 400, 600 et 800 g m.a./ha, dans des conditions où la pression de la maladie est élevée.

7.1.4.5 Pomme de terre : alternariose (*Alternaria solani*)

Le profil d'emploi propose l'application du fongicide Scala SC sous forme de mélange en cuve avec le fongicide Bravo 500. Il faut appliquer 300 g m.a./ha de Scala SC avec 1,5 L/ha de Bravo 500. L'application doit se faire quand les plants ont atteint une hauteur de 15 à 20 cm, ou quand il y a menace de maladie. On répète l'application à intervalles de 7 à 10 j, ou au besoin pour réprimer la maladie. Si la gravité de la situation l'exige, on peut raccourcir l'intervalle entre les pulvérisations. On doit s'assurer que la zone à traiter est couverte uniformément.

Des données sur l'efficacité du produit tirées de 12 essais réalisés au Canada, aux États-Unis et en Australie ont été présentées à l'appui de l'utilisation de Scala SC sur les pommes de terre contre l'alternariose. Les 7 essais réalisés en Australie n'ont pas été retenus, parce qu'on comparait Walabi (chlorothalonil + pyriméthanol) à Bravo Plus, produit qui n'est pas homologué au Canada et qui renferment 2 m.a. fongicides, le chlorothalonil et le cyproconazole (fongicide inhibiteur de la déméthylation appartenant au groupe 3 de fongicides). Un essai mené aux États-Unis a été écarté lui aussi compte tenu de la faible pression de la maladie. Quatre essais ont donc été examinés pour vérifier l'allégation du demandeur. Ces essais ont porté sur un mélange en cuve de Scala SC et de Bravo, ou sur Walabi, une co-formulation de chlorothalonil et de pyriméthanol.

Les résultats des essais sur Walabi ont montré que, dans des conditions où la pression de la maladie augmente pendant la saison de croissance, l'utilisation de ce produit à la dose proposée (300 g m.a./ha pyriméthanol + 750 g m.a./ha chlorothalonil) permettait de réduire de 76 à 81 % la gravité de l'alternariose, par rapport aux plants non traités. Le degré de protection contre la maladie était égal ou supérieur à ce que l'on obtenait avec l'application de Bravo seulement. L'examen du moment propice à l'application de Walabi (7-10 j par rapport à 10-14 j) n'a révélé aucune différence significative quant au degré d'efficacité selon le jour d'évaluation. Lors de l'essai réalisé dans le Maine, on comparait directement 8 applications de Walabi en doses de 300 g m.a./ha pyriméthanol + 750 g m.a./ha chlorothalonil, à 3 applications de Bravo seulement (625 g chlorothalonil),

suivies de 5 applications d'un mélange en cuve de Scala SC (300 g pyriméthanil) et de Bravo (625 g pyriméthanil). Quatre jours après la dernière application, on a évalué la gravité de la maladie et la différence entre les 2 traitements ne s'est pas avérée significative (88 % pour le mélange en cuve et 98 % pour Walabi). Ces résultats permettent de croire que même s'il peut y avoir des différences entre le mélange en cuve et le mélange préformulé des 2 m.a., ces différences sont mineures en termes d'efficacité contre l'alternariose chez la pomme de terre.

Dans les 2 derniers essais, on a comparé le Bravo appliqué seul par rapport à un mélange en cuve de Scala SC et de Bravo (300 g pyriméthanil + 630 g chlorothalonil). Il faut noter ici que le dosage pour le mélange en cuve du chlorothalonil était plus faible (de 120 g chlorothalonil) que ce qui est proposé sur l'étiquette de Scala SC. Les résultats de ces essais concordent avec ceux de précédents essais sur l'alternariose chez la pomme de terre. Dans des conditions où la pression de la maladie était faible à modérée pendant la saison de croissance, le mélange de Scala SC et de Bravo a montré une protection acceptable contre la maladie (88 à 100 %). Au cours d'une évaluation unique faite dans des conditions où la pression de la maladie était élevée, le mélange de Scala SC et de Bravo a permis de réduire la gravité de la maladie dans une proportion de 77 %, résultat similaire à celui obtenu avec l'application de Bravo seulement à raison de 1 260 g m.a./ha.

On a communiqué avec le demandeur pour s'informer du nombre maximal d'applications pour l'allégation concernée, et la réponse a été de 6. L'étiquette de Bravo n'indique aucune limite quant au nombre maximal d'applications contre l'alternariose chez la pomme de terre. De plus, il est recommandé d'appliquer Bravo 500 non pas seulement à la dose de 1,5 L/ha, mais aux doses homologuées prescrites sur l'étiquette, ce qui peut s'avérer nécessaire quand l'alternariose exerce une pression élevée, en fin de saison. Les données corroborent les allégations sur l'étiquette selon lesquelles l'application d'une dose de 300 g m.a./ha de Scala SC et de Bravo 500 aux doses figurant sur l'étiquette, sous forme de mélange en cuve, permet de réprimer l'alternariose chez la pomme de terre, quand le traitement est effectué selon un calendrier de 7 à 14 j, à raison de 6 applications au plus par année.

7.1.5 Volume total de pulvérisation

Les directives quant aux volumes d'application minimaux, soit un minimum de 1 000 L/ha pour les cultures fruitières et de 300 L/ha pour les cultures maraîchères, sont corroborées par les essais sur l'efficacité qui ont été présentés à des fins d'examen. Les volumes d'application exacts n'étaient pas indiqués sur l'étiquette proposée, en raison de la variabilité de la taille des végétaux à traiter, par exemple les arbres de verger. Des recommandations concernant la couverture figuraient sur l'étiquette; on précisait notamment qu'il convenait d'appliquer le produit dilué dans une quantité d'eau suffisante pour assurer une bonne couverture.

7.2 Phytotoxicité pour les végétaux ciblés ou les produits dérivés des végétaux ciblés

Aucun effet phytotoxique (c'est-à-dire qu'on n'a observé d'effet nocif dans aucun des essais) n'a été signalé chez la vigne, le pommier, le poirier, le fraisier et la pomme de terre. On note que, pour certaines cultures, des données limitées sur l'application de Scala SC seul ont été fournies, et que l'évaluation de la phytotoxicité était basée sur des applications de Walabi SC, qui contient du pyriméthanil, mais qui constitue un produit et une préparation distincts.

7.3 Effets sur les cultures subséquentes, les cultures adjacentes, les végétaux ciblés ou les produits végétaux utilisés à des fins de multiplication

Sans objet.

7.3.1 Effets sur les cultures subséquentes

Sans objet.

7.3.2 Effets sur les cultures adjacentes

Sans objet.

7.3.3 Effets sur la viabilité des semences

Sans objet.

7.4 Volet économique

Sans objet.

7.5 Durabilité

7.5.1 Recensement des solutions de remplacement

7.5.1.1 Méthodes de lutte non chimique

On propose l'utilisation du fongicide Scala SC pour réprimer les maladies qui affectent le feuillage et les fruits. Les pratiques de lutte non chimique contre ces maladies comprennent :

- utilisation de variétés résistantes ou tolérantes;
- utilisation de semences propres certifiées;
- changement de la date de plantation pour éviter les maladies;
- alternance des cultures avec des cultures non hôtes;
- élimination des débris infestés;
- nettoyage de l'équipement et des structures fermées (entreposage).

La gestion du couvert végétal (par plantation, éclaircissage, tonte, irrigation ou taille) peut également contribuer à réduire l'humidité sur les feuilles et l'humidité du milieu, qui favorisent le développement de la maladie.

7.5.1.2 Méthodes de lutte chimique

Tableau 7.5.1.2.1 Autres m.a. fongicides convenant à la répression ou la suppression des maladies figurant sur l'étiquette de Scala SC et groupes de fongicides du FRAC auxquels elles appartiennent

Utilisation proposée	Groupe du FRAC	Matière active de qualité technique
Répression de la tavelure sur le pommier ou le poirier	M ²	Soufre
	M ³	Ferbame
		Mancozèbe
		Zirame
		Zinèbe
		Métirame
	M ⁴	Captane
	M ⁷	Dodine
	1	Thiophanate-méthyle
	9	Cyprodinil
Répression des maladies d'entreposage causées par la moisissure grise ou les champignons penicillium sur les pommes	1	Thiabendazole
	Sans objet	Hypochlorite de sodium (chlore)
Répression de la moisissure grise sur le raisin	2	Iprodione
	9	Cyprodinil
	17	Fenhexamide
Répression de la moisissure grise sur les fraises	M ²	Chlorothalonil
	M ⁴	Captane
	1	Thiophanate-méthyle

Utilisation proposée	Groupe du FRAC	Matière active de qualité technique
	2	Iprodione
	2	Vinclozoline
	7	Boscalid
Répression de l'alternariose sur la pomme de terre	M ²	Mancozèbe
		Métirame
	M ³	Zinèbe
	M ⁵	Chlorothalonil
	M ⁸	Anilazine
	4	Métalaxyle-M
	7	Boscalid
	11	Fénamidone
		Azoxystrobine
		Pyraclostrobin

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

Le fongicide Scala SC est compatible avec les pratiques actuelles de lutte intégrée (LI) non chimiques, et également avec les autres fongicides chimiques homologués pour utilisation contre les mêmes maladies. À l'heure actuelle, il n'y a pas d'autres fongicides du groupe 9 homologués pour la répression de la moisissure grise chez le fraisier ou l'alternariose chez la pomme de terre; Scala SC procure donc aux utilisateurs une plus grande latitude pour lutter contre ces maladies.

7.5.3 Contribution à la réduction des risques

Le pyriméthanil fait partie d'une classe de fongicides possédant des propriétés reposant sur les principes de la chimie moderne, de sorte que des quantités moindres de produit sont habituellement requises pour une efficacité similaire, par rapport à des fongicides dont les caractéristiques relèvent d'une chimie plus ancienne. De plus, l'homologation d'un produit possédant de nouvelles caractéristiques chimiques permet d'alterner l'application des produits chimiques existants, réduisant ainsi les risques d'acquisition d'une résistance à ces produits chez les pathogènes visés.

7.5.4 Renseignements sur l'acquisition, réelle ou potentielle, de la résistance

Les anilinopyrimidines (AP, ou fongicides du groupe 9) sont des m.a. efficaces contre un large éventail de champignons pathogènes. On ne connaît aucun cas de résistance croisée chez des fongicides d'un autre groupe. Les résultats des essais effectués en laboratoire et sur le terrain montrent qu'il y a un risque moyen d'acquisition de résistance aux fongicides AP chez les souches de *Botrytis* et de *Venturia* et, par conséquent, il est nécessaire d'assortir l'utilisation de tout fongicide de cette classe de restrictions.

Les lignes directrices du FRAC concernant les fongicides AP précisent ce qui suit au sujet de l'utilisation de ces produits contre *Botrytis* :

- Un seul fongicide du groupe 9 peut être utilisé quand 2 traitements sont faits par saison sur une culture en particulier.
- Au plus 2 applications des fongicides de ce groupe peuvent être effectuées quand 3 à 6 traitements contre *Botrytis* sont faits par culture et par saison.
- Au plus 3 applications des fongicides de ce groupe peuvent être effectuées quand 7 traitements ou plus sont faits contre *Botrytis* par culture et par saison.
- Le nombre cumulatif d'applications ne peut pas dépasser les valeurs maximales indiquées ci-dessus quand différents fongicides de ce groupe sont utilisés au cours d'une même saison.

Les lignes directrices du FRAC concernant les fongicides AP précisent ce qui suit au sujet de l'utilisation de ces produits contre *Venturia* :

- Les fongicides du groupe 9, lorsqu'ils sont appliqués seuls (et non sous forme de mélange en cuve), ne peuvent être utilisés plus de 4 fois par saison.
- Au plus 5 applications de ces fongicides peuvent être faites quand ils sont employés sous forme de mélange en cuve avec un autre produit également homologué pour réprimer la tavelure.
- Le nombre cumulatif d'applications ne peut pas dépasser les valeurs maximales indiquées ci-dessus quand différents fongicides de ce groupe sont utilisés au cours d'une même saison.

7.6 Conclusions

7.6.1 Résumé

Tableau 7.6.1.1 Résumé des utilisations proposées et approuvées selon les données sur l'efficacité

	Allégation proposée	Allégation approuvée (basée sur l'évaluation de la valeur)	Commentaires
Utilisation 1			
Culture	Pomme et poire	Pomme et poire	
Maladie	Tavelure (<i>Venturia</i> spp.)	Tavelure (<i>Venturia</i> spp.)	
Dose	0,75 à 1,0 L/ha	0,75 à 1,0 L/ha	
Moment de l'application	Appliquer en début de saison, à partir du débourrement jusqu'à la chute des pétales. Pour la répression de la tavelure, ne pas appliquer après la floraison.	Appliquer en début de saison, à partir du débourrement jusqu'à la chute des pétales. Pour la répression de la tavelure, ne pas appliquer après la floraison.	
Nombre max. d'applications	4	4	
Volume minimal	Minimum de 1 000 L/ha	Minimum de 1 000 L/ha	
DAAR	14 j pour les pommes; 72 j pour les poires	*72 j pour les pommes et les poires	*Il faut noter que, pour la répression de la tavelure, les applications de Scala SC ne devraient pas être faites après la floraison et, par conséquent un DAAR de 14 j n'est pas applicable dans le cas de cette maladie.

	Allégation proposée	Allégation approuvée (basée sur l'évaluation de la valeur)	Commentaires
Utilisation 2			
Culture	Pomme	Pomme	
Maladie	Maladies d'entreposage causées par la moisissure grise et les champignons penicillium	Maladies d'entreposage causées par la moisissure grise et les champignons penicillium	
Dose	2,0 L/ha	1,5-2,0 L/ha. Appliquer le dose la plus élevée lorsque la pression de la maladie est très forte au champ et si de fortes pressions de la maladie ont déjà été exercées sur les lieux d'entreposage.	Ajout d'une gamme de dose.
Moment de l'application	Appliquer 2 semaines avant la récolte.	Effectuer une application 2 semaines avant la récolte.	
Nombre max. d'applications	1	1	
Volume minimal	Minimum de 1 000 L/ha	Minimum de 1 000 L/ha	
DAAR	14 j	14 j	
Utilisation 3			
Culture	Raisin	Raisin	
Maladie	Moisissure grise	Moisissure grise	
Dose	2,0 L/ha	2,0 L/ha	Des données sur la plus petite dose efficace doivent être soumises.

	Allégation proposée	Allégation approuvée (basée sur l'évaluation de la valeur)	Commentaires
Moment de l'application	Commencer les applications en début de floraison, au besoin, puis appliquer à partir du moment où les grains de raisins se touchent, jusqu'à la formation complète de la grappe. On peut également faire une application entre la véraison et la récolte, si les conditions sont humides (et, donc, propices à l'infection) ou s'il y a des symptômes d'infection manifestes. La couverture complète des grappes est essentielle.	Commencer les applications en début de floraison, au besoin, puis appliquer à partir du moment où les grains de raisins se touchent, jusqu'à la formation complète de la grappe. On peut également faire une application entre la véraison et la récolte, si les conditions sont humides (donc propices à l'infection) ou s'il y a des symptômes d'infection manifestes. La couverture complète des grappes est essentielle. On doit respecter un délai minimal de 7 j entre les applications. Il faut effectuer 2 applications de fongicides ayant un mode d'action différent après chaque application de Scala SC.	Prenez note de l'ajout de directives quant au délai minimal entre les applications (7 j). Il est nécessaire d'alterner les traitements avec des fongicides n'appartenant pas au groupe 9 en raison de fongicides connus pour avoir une résistance aux souches de <i>Botrytis</i> .
Nombre max. d'applications	3	3	
Volume minimal	Minimum de 1 000 L/ha	Minimum de 1 000 L/ha	
DAAR	7 j	7 j	
Utilisation 4			
Culture	Fraises	Fraises	
Maladie	Moisissure grise	Moisissure grise	

	Allégation proposée	Allégation approuvée (basée sur l'évaluation de la valeur)	Commentaires
Dose	2,0 L/ha	2,0 L/ha	Des données sur la plus petite dose efficace doivent être soumises.
Moment de l'application	Effectuer la première application au stade du bourgeon blanc (pré-floraison) et répéter les applications au besoin, à intervalles de 7 à 10 j.	Effectuer la première application au stade du bourgeon blanc (pré-floraison) et répéter les applications au besoin, à intervalles de 7 à 10 j. Il faut effectuer 2 autres applications de fongicides ayant un mode d'action différent après chaque application de Scala SC.	Il est nécessaire d'alterner les traitements avec des fongicides n'appartenant pas au groupe 9 en raison de fongicides connus pour avoir une résistance aux souches de <i>Botrytis</i> .
Nombre max. d'applications	3	3	
Volume minimal	Minimum de 1 000 L/ha	Minimum de 1 000 L/ha	
DAAR	1 j	1 j	
Utilisation 5			
Culture	Légumes-tubercules ou légumes à cormus (pomme de terre)	Pomme de terre	On doit supprimer sur l'étiquette toutes les références aux « légumes-tubercules ou légumes à cormus », et les remplacer par la mention « pomme de terre ».
Maladie	Alternariose	Alternariose	

	Allégation proposée	Allégation approuvée (basée sur l'évaluation de la valeur)	Commentaires
Dose	Mélange en cuve de Scala SC à 0,75 L/ha et de Bravo 500 à 1,5 L/ha.	Mélange en cuve de Scala SC à 0,75 L/ha et de Bravo 500 aux doses homologuées indiquées sur l'étiquette du produit.	Remplacer la dose proposée pour le mélange en cuve, soit « 1,5 L de Bravo 500 », par « aux doses homologuées indiquées sur l'étiquette du produit ».
Moment de l'application	Appliquer quand les plants ont atteint une hauteur de 15 à 20 cm, ou quand il y a menace de maladie. Répéter l'application à intervalles de 7 à 10 j, ou au besoin pour lutter contre la maladie. Si la gravité de la situation l'exige, on peut raccourcir l'intervalle entre les pulvérisations. On doit s'assurer que la zone à traiter est couverte uniformément.	Appliquer quand les plants ont atteint une hauteur de 15 à 20 cm, ou quand il y a menace de maladie. Répéter l'application à intervalles de 7 à 14 j, ou au besoin pour lutter contre la maladie. Si la gravité de la situation l'exige, on peut raccourcir l'intervalle entre les pulvérisations. On doit s'assurer que la zone à traiter est couverte uniformément.	Des intervalles plus longs entre les applications sont approuvés (7 à 14 j).
Nombre max. d'applications	6	6	
Volume minimal	Minimum de 1 000 L/ha	Minimum de 1 000 L/ha	
DAAR	7 j	7 j	

8.0 Considérations relatives à la Politique de gestion des substances toxiques

Pour l'examen du fongicide de qualité technique pyriméthanil et de sa PC fongicide, Scala SC, l'ARLA a tenu compte de la PGST¹ et a appliqué sa directive d'homologation [DIR99-03](#)². Il a été établi que ce produit ne répond pas aux critères de la voie 1 de la PGST compte tenu des éléments énumérés ci-dessous :

- Le pyriméthanil ne répond pas aux critères relatifs à la persistance dans les sols et les sédiments anaérobies, soit ≥ 182 j pour les sols et ≥ 365 j pour les sédiments.
- Le pyriméthanil a un coefficient de partage *n*-octanol-eau ($\log K_{oc}$) de 2,84, ce qui est inférieur à la valeur-seuil de la voie 1 de la PGST pour ce paramètre ($\geq 5,0$).
- Le pyriméthanil (de qualité technique) ne contient aucun sous-produit ou microcontaminant répondant aux critères de la voie 1 de la PGST. On ne croit pas que les matières premières contiennent des impuretés d'importance toxicologique ni qu'il s'en produise durant le procédé de fabrication.
- Pour autant qu'on sache, la PC ne renferme aucun produit de formulation inerte figurant sur la liste 1 ou 2 de l'EPA, ni aucune substance de la voie 1 de la PGST.
- Les données sont insuffisantes pour déterminer si le principal produit de transformation, la 2-amino-4,6-diméthylpyrimidine, répond aux critères de la PGST relatifs à la toxicité, à la persistance et à la bioaccumulation.
- Les renseignements sur la toxicité du pyriméthanil sont résumés aux sections 3 et 6.

9.0 Décision réglementaire

L'ARLA a procédé à l'évaluation des renseignements disponibles et les a jugés suffisants, aux termes du RPA, pour en déterminer l'innocuité, les avantages et la valeur. Elle a conclu que l'utilisation, conformément au mode d'emploi de l'étiquette, du pyriméthanil et de sa PC, le fongicide Scala SC, pour lutter contre les maladies causées par les champignons penicillium sur les pommes entreposées, la tavelure chez le

¹ Les intéressés peuvent consulter la PGST dans le site Web d'Environnement Canada, à l'adresse www.ec.gc.ca/toxics.

² La directive d'homologation DIR99-03, intitulée *Stratégie de l'ARLA concernant la mise en œuvre de la politique de gestion des substances toxiques*, peut être obtenue en s'adressant au Service de renseignements sur la lutte antiparasitaire aux coordonnées suivantes : téléphone au Canada, 1-800-267-6315; téléphone à l'extérieur du Canada, 613-736-3799 (frais d'interurbain); télécopieur, 613-736-3798; courriel, pmra_infoserv@hc-sc.gc.ca; site Web, www.pmr-arla.gc.ca.

pommier et le poirier, la moisissure grise chez la vigne et le fraisier ainsi que l'alternariose chez la pomme de terre présente des qualités et une valeur conformes au RPA sans entraîner de risque inacceptable. Pour ces raisons, l'ARLA a accordé, en vertu du RPA, une homologation temporaire aux produits à risque réduit, le pyriméthanil et sa PC, le fongicide Scala SC.

À titre de condition à l'homologation temporaire, Bayer CropScience Inc. est tenue de présenter les données de confirmation suivantes :

- données additionnelles sur les propriétés toxicologiques du métabolite 2-amino-4,6-diméthylpyrimidine dans l'environnement;
- renseignements supplémentaires sur les méthodes analytiques utilisées pour les matrices provenant du bétail;
- données sur la capacité d'entreposage des solutions de travail;
- données sur la stabilité à l'entreposage au congélateur des produits transformés, du lait et des tissus provenant du bétail;
- résultats d'un essai supervisé sur les résidus chez la pomme;
- étude permettant de déterminer le coefficient de partage *n*-octanol-eau ($\log K_{oe}$) du produit de transformation majeur 2-amino-4,6-diméthylpyrimidine;
- étude sur la toxicité associée à l'exposition chronique aux sédiments d'eau douce;
- études à petite échelle de l'efficacité du pyriméthanil chez la fraise et le raisin;
- études complémentaires de confirmation pour la pomme de terre.

Liste des abréviations

°C	degré Celsius
λ_{\max}	longueur d'onde à laquelle l'absorption est maximale
µg	microgramme
µL	microlitre
ALENA	Accord de libre-échange nord-américain
AN2	2-(4-hydroxyanilino)-4,6-diméthylpyrimidine (AE C614276)
AN3	2-anilino-4,6-diméthylpyrimidine-5-ol (AE C614277)
AN4	6-méthyl-2-(phénylamino)-4-pyrimidinéméthanol
AN5	2-(phénylamino)-4,6-pyrimidinediméthanol
AN7	2-amino-4,6-diméthylpyrimidine
AP	anilinopyrimidine
ARLA	Agence de réglementation de la lutte antiparasitaire
ARTF	Agricultural Re-entry Task Force
atm	atmosphère
BOF	batterie d'observations fonctionnelles
CA	consommation alimentaire
CAS	Chemical Abstracts Service
CATM	charge alimentaire théorique maximale
CE ₅₀	concentration entraînant un effet à 50 %
CI ₅₀	concentration inhibitrice à 50 %
CIRC	Centre international de recherche sur le cancer
CL ₅₀	concentration létale à 50 %
cm	centimètre
cm ²	centimètre carré
CMEO	concentration minimale entraînant un effet observé
CMM	cote moyenne maximale (à 24, 48 et 72 h)
CODO	code de données
CPE	concentration prévue dans l'environnement
CG	chromatographie en phase gazeuse
CG-SM	CG avec spectromètre de masse
CG-SM-SM	CG sur colonne capillaire avec spectromètre de masse à piège ionique
CLHP	chromatographie en phase liquide haute performance
CSEO	concentration sans effet observé
CT	coefficient de transfert
DAAR	délai d'attente avant récolte
DAP	détecteur azote-phosphore
DARf	dose aiguë de référence
DCE	détecteur à capture d'électrons
DJA	dose journalière admissible
DJP	dose journalière potentielle
DL ₅₀	dose létale à 50 %
DMENO	dose minimale entraînant un effet nocif observé
DNCB	dinitrochlorobenzène
DSENO	dose sans effet nocif observé

DSEO	dose sans effet observé
E	effet global
EPA	United States Environmental Protection Agency
EROD	éthoxyrésorufine-O-déséthylase
ETR	écart-type relatif
F ₁	première génération de descendants
F ₂	deuxième génération de descendants
FDA	Food and Drug Administration
FRAC	Fungicide Resistance Management Action Committee
g	gramme
GGT	gamma-glutamyl transpeptidase
GTT-ALENA	Groupe de travail technique de l'ALENA sur les pesticides
h	heure
ha	hectare
HGPRT ⁺	hyoxanthine-guanine phosphoribosyltransférase
IMI	indice maximum d'irritation
ind.	individu
IUPAC	Union internationale de chimie pure et appliquée
j	jour
JA	jour d'allaitement
JAT	jour après le traitement
K	constante de la loi d'Henry
kg	kilogramme
K _{co}	coefficient d'adsorption
K _{oe}	coefficient de partage <i>n</i> -octanol-eau
L	litre
LD	limite de détection
LMR	limite maximale de résidus
ln	logarithme naturel
LQ	limite de quantification
m	mètre
m ³	mètre cube
m.a.	matière active
MAPR	méthode d'analyse de plusieurs résidus
MAQT	matière active de qualité technique
ME	marge d'exposition
mg	milligramme
ml	millilitre
mm/Hg	millimètre de mercure
MPEET	moyenne la plus élevée des essais sur le terrain
MRID	<i>master record identifier</i>
MS	marge de sécurité
m/z	rapport masse sur charge
ng	nanogramme
nm	nanomètre
NZB	Néo-Zélandais blanc

OCDE	Organisation de coopération et de développement économiques
OPPTS	Office of Prevention, Pesticides and Toxic Substances
P ₁	animaux parents de 1 ^{re} génération
P ₂	animaux parents de 2 ^e génération
Pa	pascal
PAB	produit alimentaire brut
PAM	Pesticide Analytical Manual
PAS	acide périodique Schiff
p.c.	poids corporel
PC	préparation commerciale
PCB	pentachlorobenzène
PCIM	poids corporel individuel moyen
PEHD	polyéthylène haute densité
p.f.	poids frais
PGST	Politique de gestion des substances toxiques
PHED	Pesticide Handlers Exposure Database
pK _a	constante de dissociation acide
ppm	partie par million
PRDD	projet de décision réglementaire
PROD	pentoxyrésorufine-O-désalkylase
p.s.	poids sec
p/p	rapport poids-poids
p/v	rapport poids-volume
QR	quotient de risque
R ²	coefficient de régression
RA	radioactivité appliquée
RFFA	résidus foliaires à faible adhérence
RP	résidu préoccupant
RPA	<i>Règlement sur les produits antiparasitaires</i>
RRT	résidus radioactifs totaux
rT3	triiodothyronine inverse
SDSL	Sous-division des services de la laboratoire
SM	spectrométrie de masse
S.O.	sans objet
T3	triiodothyronine
T4	thyroxine
TD ₅₀	temps de dissipation à 50 %
TD ₉₀	temps de dissipation à 90 %
TMSD	(triméthylsilyl)diazométhane
tr _c	temps de rétention relatif
TSH	thyroestimuline
UDPGT	uridine diphosphoglucuronyl transférase
UV	ultraviolet
UV-VIS	spectroscopie UV-visible
VLI	validation par un laboratoire indépendant
v/v	rapport volume/volume
ZK 512723	2-amino-4,6-diméthylpyrimidine

Annexe I Toxicologie

MÉTABOLISME			
<p>Le pyriméthanol est rapidement absorbé, distribué et excrété; les principales voies d'excrétion sont l'urine et les matières fécales. Presque tout le pyriméthanol administré en dose unique a été excrété en 24 h. En général, il n'y a pas de différence notable selon les sexes pour ce qui est du métabolisme ou de l'excrétion du pyriméthanol. La distribution est généralisée, mais le pyriméthanol se trouve en plus fortes concentrations dans le sang et les organes fortement irrigués par le sang, comme le foie et les reins. Le métabolisme se fait essentiellement par hydroxylation du groupement méthyle ou des cycles, aux sites où l'encombrement stérique est le moins grand, suivie de la glucuro- ou de la sulfo-conjugaison. La structure bicyclique est préservée. Rien n'indique que les métabolites produits chez le rat ou la vache laitière soient plus ou moins toxiques que le composé d'origine.</p>			
<p>Rat : Chez le rat, l'absorption et l'excrétion de doses orales de pyriméthanol uniques (10, 11,8 ou 800 mg/kg p.c.) ou répétées (10, 11,8 ou 800 mg/kg p.c./j pendant 2 semaines, 10 mg/kg p.c./j pendant 28 j) a été très rapide. La majeure partie de la dose administrée a été absorbée et l'excrétion était presque complète, l'urine constituant la principale voie d'excrétion (72 à 76 %), et les matières fécales, la voie d'excrétion secondaire (15 à 23 %). Au bout de 24 h, > 90 % de la faible dose administrée et > 63 à 67 % de la dose élevée a été détectée dans l'urine et les matières fécales, ce qui semble indiquer une saturation de l'excrétion. Le foie, la carcasse et le tractus gastro-intestinal d'un rat mâle (σ) contenaient encore des concentrations détectables de pyriméthanol 96 h après l'administration d'une dose faible unique. La dose unique de 10 mg/kg s'est distribuée principalement dans les glandes lacrymales, la glande de Harder (femelles ♀ seulement), les reins, le foie et les tissus adipeux blancs, mais elle était présente dans tous les autres tissus 45 minutes après l'administration de la dose. Les résidus ont été rapidement éliminés par la suite, leurs concentrations ayant diminué d'un facteur 10 en 6 h. À la dose élevée, les concentrations ont culminé 3 à 6 h et 6 à 12 h après administration chez les σ et les ♀, respectivement. Après administration d'une dose élevée unique, on a trouvé des concentrations détectables de résidus dans le foie, les reins, le sang et le plasma. Lors de l'étude d'une durée de 14 j, les concentrations maximales de résidus détectables 24 h après la dernière dose, soit 0,371 mg/kg et 0,152 mg/kg, ont été enregistrées dans le foie et les reins, respectivement. L'administration en doses répétées n'influe pas sur la voie principale d'excrétion du pyriméthanol ni sur l'importance des concentrations de résidus dans les tissus. Souris : L'excrétion du pyriméthanol était presque complète (> 95 %) 24 h après l'application d'une dose unique. La principale voie d'excrétion était l'urine (86-92 %), le reste de la substance étant éliminée par les matières fécales (17-24 %). Seuls la carcasse, le foie, les reins et le sang entier contenaient des concentrations détectables de pyriméthanol 96 h après l'application d'une dose unique de 10 mg/kg, soit 0,035, 0,01, 0,003 et 0,016 mg/kg, respectivement. Chien : Chez les chiens qui ont reçu une dose unique de 10 mg/kg p.c. de pyriméthanol, > 70 % de la dose a été excrétée en 24 h. La principale voie d'excrétion était par les matières fécales (53 à 59 %), l'urine représentant 29-38 % de l'excrétion totale. Les concentrations maximales de résidus ont été enregistrées dans le plasma 2 h après l'administration de la dose. Les demi-vies terminales étaient de 11,57 et de 13,48 h chez les σ et les ♀, respectivement. Des concentrations détectables de résidus ont été trouvées dans les surrénales, le foie et la thyroïde, ainsi que dans le tractus gastro-intestinal chez les ♀ et la rate chez les σ.</p>			
ÉTUDE	ESPÈCES ou SOUCHES et DOSES	DSENO et DMENO (mg/kg p.c./j)	ORGANES CIBLES, EFFETS SIGNIFICATIFS et COMMENTAIRES
ÉTUDES DE TOXICITÉ AIGÜE : PRODUIT DE QUALITÉ TECHNIQUE			
Voie orale (pyriméthanol, 98,4 %)	Rat, Sprague-Dawley, 5/sexe/dose à 0, 800, 1 600, 3 200 ou 6 400 mg/kg p.c.	DL ₅₀ (σ) = 4 149 mg/kg p.c. DL ₅₀ (♀) = 5 971 mg/kg p.c. DL ₅₀ = 5 060 mg/kg p.c. (combinée)	FAIBLE toxicité ≥ 1 600 mg/kg p.c. : ↓ de l'activité et du tonus musculaire, ataxie et prostration.

ÉTUDE	ESPÈCES ou SOUCHES et DOSES	DSENO et DMENO (mg/kg p.c./j)	ORGANES CIBLES, EFFETS SIGNIFICATIFS et COMMENTAIRES
Voie orale (pyriméthanol, 98,4 %)	Souris, Ctrl:CD-1(ICR)BR 5/sexe/dose à 0, 1 250, 2 500 ou 5 000 mg/kg p.c.	DL ₅₀ (♂) = 4 665 mg/kg p.c. DL ₅₀ (♀) = 5 359 mg/kg p.c. DL ₅₀ = 5 000 mg/kg p.c. (combinée)	FAIBLE toxicité = 5 000 mg/kg p.c. : prostration et corps froid au toucher. ≥ 2 500 mg/kg p.c. : ↓ de l'activité et du tonus musculaire. ≥ 1 250 mg/kg p.c. : ↓ de l'activité et du tonus musculaire (♀ seulement).
Voie cutanée (pyriméthanol, 98,4 %)	Rat, Sprague-Dawley 5/sexe à 5 000 mg/kg p.c.; essai limite	DL ₅₀ (♂) > 5 000 mg/kg p.c. DL ₅₀ (♀) > 5 000 mg/kg p.c. DL ₅₀ > 5 000 mg/kg p.c. (combinée)	FAIBLE toxicité = 5 000 mg/kg p.c. : très léger érythème localisé chez 2 ♂/5, très légères escarres superficielles chez 3 ♀/5.
Inhalation (pyriméthanol, 96,4 %)	Rat, Sprague-Dawley 5/sexe à 1,98 mg/L pendant 4 h (nez seulement); essai limite	CL ₅₀ (♂) > 1,98 mg/L CL ₅₀ (♀) > 1,98 mg/L CL ₅₀ > 1,98 mg/L (combinée)	FAIBLE toxicité = 1,98 mg/L : pas de mortalité, pas de signe clinique attribuable au traitement.
Irritation cutanée (pyriméthanol, 98,4 %)	Lapin, NZB, 1 ♂ et 2 ♀ 0,5 g humidifié avec de l'eau distillée	Cote moyenne maximale (CMM) = 0,0 Indice maximum d'irritation (IMI) = 0,0	Non irritant Aucun érythème ou œdème n'a été observé pendant l'étude.
Irritation oculaire (pyriméthanol, 98,4 %)	Lapin, NZB, 3 ♀ 0,1 ml, sans rinçage de l'œil	CMM (œil non rincé) = 0,0 IMI (œil non rincé) = 0,3 (1 h)	Non irritant Très légère rougeur conjonctivale après 1 chez 1 animal, résorbée dans les 24 h. Pas d'opacité cornéenne ou d'iritis observée pendant l'étude.
Sensibilisation cutanée (pyriméthanol, 99,7 %) (test de Buehler)	Cobayes, Dunkin-Hartley, 10 ♀/groupe, 60 % p/v dans de l'huile de noix de coco fractionnée « D » Alembicol pour l'induction et la provocation; témoin positif : solution à 1 % p/v de dinitrochlorobenzène (DNCB) dans de l'éthanol à 70 % pour la phase d'induction, et solution à 0,05 % p/v de DNCB dans de l'éthanol à 70 % pour la phase de provocation.	Résultats négatifs	Pas un sensibilisant cutané Léger érythème (degré 1) chez 3 sujets/10 après le premier et le 2 ^e traitement d'induction. Aucune réaction cutanée n'a été constatée chez les sujets expérimentaux après le 3 ^e traitement d'induction. On n'a constaté aucune réaction cutanée chez aucun des animaux soumis aux essais 24, 48 ou 72 h après le traitement de provocation. Le témoin positif, la solution à 0,05 % p/v de DNCB, a produit une réponse appropriée.

ÉTUDE	ESPÈCES ou SOUCHES et DOSES	DSENO et DMENO (mg/kg p.c./j)	ORGANES CIBLES, EFFETS SIGNIFICATIFS et COMMENTAIRES
Sensibilisation cutanée (pyriméthanol, 96,5 %) (test de maximalisation chez le cobaye)	Cobaye albinos issu de Hartley, 10/groupe, injection intradermique de la substance à l'essai en solution à 20 % p/p dans de l'huile de paraffine pour l'induction, suivie d'une application topique de la substance à l'essai en solution à 50 % p/p dans de l'huile de paraffine pour la provocation; témoin positif : solution à 0,05 % p/p de DNCB dans de l'huile de paraffine pour la phase d'induction, et solution à 0,5 ou 1 % p/p de DNCB dans de l'huile de paraffine pour la phase de provocation.	Résultats négatifs	Pas un sensibilisant cutané On n'a constaté aucun signe clinique ou cas de mortalité. Le gain en p.c. était normal par rapport à celui des animaux témoins. Le témoin positif, une solution à 0,05 % p/p de DNCB, a produit une réponse appropriée.
ÉTUDES DE TOXICITÉ AIGÜE : PRÉPARATION COMMERCIALE (fongicide Scala SC)			
Voie orale (pyriméthanol, 380,9 g m.a./L)	Rat, Sprague-Dawley 5/sexe à 5 000 mg/kg p.c.; essai limite	DL ₅₀ (♂) > 5 000 mg/kg p.c. DL ₅₀ (♀) > 5 000 mg/kg p.c. DL ₅₀ > 5 000 mg/kg p.c. (combinée)	FAIBLE toxicité > 5 000 mg/kg p.c. : les signes cliniques de toxicité comprenaient l'hypokinésie, la sédation et une position couchée latérale chez la plupart des animaux, et une dyspnée chez 1 ♂ et 2 ♀. Un ♂ était moribond 2 et 4 h après l'administration de la dose. Des signes cliniques de toxicité ont été constatés dans les 15 minutes ayant suivi l'administration de la dose, et étaient complètement résorbés au j 4.
Voie cutanée (pyriméthanol, 380,9 g m.a./L)	Rat, Sprague-Dawley 5/sexe, 4 000 mg/kg; essai limite	CL ₅₀ (♂) > 4 000 mg/kg p.c. CL ₅₀ (♀) > 4 000 mg/kg p.c. CL ₅₀ > 4 000 mg/kg p.c. (combinée)	FAIBLE toxicité > 4 000 mg/kg p.c. : ni cas de mortalité ni signe clinique attribuable au traitement. Une ♀ a perdu 12 g de p.c. entre les j 1 et 5, mais le gain en p.c. a semblé normal par la suite.
Inhalation (pyriméthanol, 401,9 g m.a./L)	Rat, Sprague-Dawley (CrI:CD BR), 5/sexe à 1,26 mg/L pendant 4 h (nez seulement); essai limite	CL ₅₀ (♂) > 1,26 mg/L CL ₅₀ (♀) > 1,26 mg/L CL ₅₀ > 1,26 mg/L (combinée)	Légèrement toxique > 1,26 mg/L : aucun cas de mortalité ou signe clinique attribuable au traitement.

ÉTUDE	ESPÈCES ou SOUCHES et DOSES	DSENO et DMENO (mg/kg p.c./j)	ORGANES CIBLES, EFFETS SIGNIFICATIFS et COMMENTAIRES
Irritation cutanée (pyriméthanol, 410 g m.a./L)	Lapin, NZB, 6 ♀ 0,5 ml	CMM = 0,0 IMI = 0,33 (1 h)	Irritation minimale Un érythème à peine perceptible (degré 1) a été constaté chez 2 animaux/6 environ 1 h après le traitement. Celui-ci était complètement résorbé 24 h après le traitement. On n'a observé d'œdème chez aucun animal, à aucun moment. L'étude s'est terminée au bout de 72 h.
Irritation cutanée (pyriméthanol, 380,9 g m.a./L)	Lapin, NZB, 3 ♂ 0,5 ml	CMM = 1,11 IMI = 2,0 (1 h)	Légèrement irritant Un érythème bien défini (degré 2) a été constaté chez tous les animaux au bout de 1 h. Chez 1 animal, cet érythème est devenu très léger (degré 1) 24 h après, puis s'est résorbé au bout de 48 h. Chez le 2 ^e animal, cet érythème est devenu très léger (degré 1) 24 h après, puis s'est résorbé au bout de 96 h. Cet animal a également présenté des signes de desquamation à 96 h. Chez le 3 ^e animal, l'érythème est demeuré bien défini pendant 72 h, puis il est devenu très léger au bout de 96 h et il s'est résorbé après 120 h. Cet animal présentait également des signes de desquamation à 72 et 96 h. Toutes les réactions cutanées s'étaient résorbées au bout de 120 h. On n'a observé d'œdème chez aucun animal, à aucun moment. L'étude s'est terminée au bout de 120 h.
Irritation oculaire (pyriméthanol, 410 g m.a./L)	Lapin, NZB, 6 ♀ 0,1 ml, sans rinçage de l'œil	CMM (œil non rincé) = 0,33 IMI (œil non rincé) = 3,0 (30 minutes, 1 h)	Irritation minimale Chez le premier animal, on a constaté une rougeur conjonctivale (degré 1-2) immédiatement après l'instillation et jusqu'à 24 h après. On a également constaté un chémosis (degré 1) de 30 minutes jusqu'à 4 h après l'instillation. Chez 3 des autres animaux, on a constaté une rougeur conjonctivale seulement (degré 1) immédiatement après l'instillation, et jusqu'à 4 h plus tard, tandis que chez les 2 autres animaux, on a constaté une rougeur conjonctivale et un chémosis (degré 1) immédiatement après l'instillation et jusqu'à 24 h plus tard. Tous les signes étaient complètement résorbés au bout de 48 h. On n'a observé aucun effet sur cornée ou l'iris chez les sujets.

ÉTUDE	ESPÈCES ou SOUCHES et DOSES	DSENO et DMENO (mg/kg p.c./j)	ORGANES CIBLES, EFFETS SIGNIFICATIFS et COMMENTAIRES
Irritation oculaire (pyriméthanol, 380,9 g m.a./L)	Lapin, NZB, 3 ♂ 0,1 ml, sans rinçage de l'œil	CMM (œil non rincé) = 0,0 IMI (œil non rincé) = 0,0 (30 min, 1 h)	Non irritant Aucune irritation n'a été observée chez les sujets à quelque moment que ce soit de la phase d'observation. L'étude s'est terminée au bout de 72 h.
Sensibilisation cutanée (pyriméthanol, 380,9 g m.a./L) (test de Buehler)	Cobaye albinos issu de Hartley, 5/sexe/groupe, 0,5 ml pendant l'initiation et la provocation; aucun témoin négatif ou positif	Résultats négatifs	Pas un sensibilisant cutané On n'a constaté aucun signe d'irritation cutanée chez les sujets traités pendant la phase d'induction, non plus que 24 ou 48 h après le traitement de provocation. Aucune donnée sur un témoin positif n'a été fournie. Cette étude est inacceptable.
Sensibilisation cutanée (pyriméthanol, 389,7 g m.a./L) (test de maximalisation de Magnusson-Kligman)	Cobaye albinos Dunkin-Hartley, 10/sexe dans le groupe traité, 5/sexe dans le groupe témoin, injection intradermique d'une solution à 25 % p/p dans l'adjuvant complet de Freund. Induction topique soit avec une solution à 0,9 % p/v dans le NaCl, soit avec la substance à l'essai non diluée (traitée), après un traitement avec une solution à 10 % p/p de sulfate sodique de lauryle dans de la vaseline. Tous les animaux des groupes traités et des groupes témoins ont subi une application cutanée d'une solution à 75 % p/p de la substance à l'essai dans l'excipient pour la phase de provocation.	Résultats négatifs	Pas un sensibilisant cutané On n'a constaté aucun signe d'irritation cutanée chez les sujets traités pendant la phase d'induction, non plus que 24 ou 48 h après le traitement de provocation. Le témoin positif, une solution à 0,5 % p/p de DNCB, a produit une réponse appropriée.

ÉTUDE	ESPÈCES ou SOUCHES et DOSES	DSENO et DMENO (mg/kg p.c./j)	ORGANES CIBLES, EFFETS SIGNIFICATIFS et COMMENTAIRES
TOXICITÉ À COURT TERME			
Régime alimentaire 28 j (pyriméthanol, 95,3-98,1 %)	5 souris CD-1/sexe/dose, par la nourriture, à des doses de 0, 1 000, 3 000, 10 000 ou 30 000 ppm (0, 167, 567 ou 1 960 mg/kg p.c./j chez les ♂, et 0, 236, 667 ou 2 357 mg/kg p.c./j chez les ♀)	DSENO = 3 000 ppm (♂ : 567 mg/kg p.c./j; ♀ : 667 mg/kg p.c./j) DMENO = 10 000 ppm (♂ : 1 960 mg/kg p.c./j; ♀ : 2 357 mg/kg p.c./j)	≥ 3 000 ppm (♂ : 529 mg/kg p.c./j ; ♀ : 626 mg/kg p.c./j) : ↓ de la CA.
Régime alimentaire 90 j (pyriméthanol, 95,3-98,1 %)	Rat, Crl:CD(SD)BR, 10/sexe/dose, 0, 80, 800 ou 8 000 ppm (0, 5,4, 55 ou 529 mg/kg p.c./j chez les ♂, et 0, 6,8, 67 ou 626 mg/kg p.c./j chez les ♀) par la nourriture pendant 13 semaines	DSENO = 800 ppm (♂ : 55 mg/kg p.c./j; ♀ : 67 mg/kg p.c./j) DMENO = 8 000 ppm (♂ : 529 mg/kg p.c./j; ♀ : 626 mg/kg p.c./j)	≥ 8 000 ppm (♂ : 529 mg/kg p.c./j ; ♀ : 626 mg/kg p.c./j) : ↓ du p.c., du gain en p.c. et de la CA. On a noté des anomalies aux résultats de l'analyse des urines et des signes histopathologiques dans la thyroïde chez 1 ou les 2 sexes. Les effets histopathologiques dans la thyroïde comprenaient une incidence et une gravité accrues de l'hypertrophie des cellules épithéliales folliculaires, une accumulation de lipofuscine dans l'épithélium folliculaire et une légère ↑ de l'incidence de la dégénérescence colloïde des cellules folliculaires chez les 2 sexes. ↑ du poids relatif du foie et hypertrophie hépatocellulaire centrolobulaire minimale (effet considéré non nocif).

ÉTUDE	ESPÈCES ou SOUCHES et DOSES	DSENO et DMENO (mg/kg p.c./j)	ORGANES CIBLES, EFFETS SIGNIFICATIFS et COMMENTAIRES
Régime alimentaire 90 j (pyriméthanol, 97,7-97,9 %)	Souris, Ctrl:CD-1(ICR)BR, 20/sexe/dose, 0, 80, 900 ou 10 000 ppm (0, 12, 139 ou 1 864 mg/kg p.c./j chez les ♂, et 0, 18, 203 ou 2 545 mg/kg p.c./j chez les ♀) par la nourriture pendant 13 semaines	DSENO = 900 ppm (♂ : 139 mg/kg p.c./j; ♀ : 203 mg/kg p.c./j) DMENO = 10 000 ppm (♂ : 1 864 mg/kg p.c./j; ♀ : 2 545 mg/kg p.c./j)	≥ 10 000 ppm (♂ : 1 864 mg/kg p.c./j ; ♀ : 2 545 mg/kg p.c./j) : ↓ du p.c., du gain en p.c. et de l'efficacité alimentaire, anomalies aux résultats de chimie clinique, ↑ du poids du foie, anomalies aux résultats de pathologie clinique et/ou effets histopathologiques constatés au niveau de la vessie, des reins, du foie et de la thyroïde chez 1 ou les 2 sexes. Dans la vessie, des urolithes ont été détectés chez les 2 sexes, les ♀ présentant également une hyperplasie de l'épithélium de la vessie. On a constaté une légère dilatation des tubules rénaux chez les ♂. Un appauvrissement en glycogène hépatique a été constaté chez les 2 sexes. On a observé une nécrose exfoliative des cellules folliculaires de la thyroïde légère à grave chez les ♂, et minime chez 1 ♀.
Régime alimentaire 90 j (pyriméthanol, 97,7-97,9 %)	Chien, Beagle, 4/sexe/dose, 0, 6, 80 ou 1 000 mg/kg p.c./j dans une solution à 0,5 % p/v de méthylcellulose; dose administrée par gavage pendant 13 semaines. Après 6 j, la dose de 1 000 mg/kg p.c./j a été réduite à 800 mg/kg p.c./j.	DSENO = 6 mg/kg p.c./j DMENO = 80 mg/kg p.c./j	≥ 80 mg/kg p.c./j : ↑ de l'incidence des vomissements, salivation, diarrhée, décoloration des matières fécales, activité réduite et consommation d'eau moindre chez 1 ou les 2 sexes. On n'a enregistré aucun effet attribuable au traitement au chapitre de l'ophtalmoscopie, l'électrocardiographie, l'hématologie, la chimie clinique, le poids des organes, la pathologie clinique ou l'histopathologie.
Gavage 12 mois (pyriméthanol, 96,3-96,9 %)	Chien, Beagle, 4/sexe/dose, 0, 2, 30 ou 400 mg/kg p.c./j dans une solution à 0,5 % p/v de méthylcellulose; dose administrée par gavage pendant 52 semaines. Après 8 j, la dose de 400 mg/kg p.c./j a été réduite à 250 mg/kg p.c./j.	DSENO = 30 mg/kg p.c./j DMENO = 250 mg/kg p.c./j	≥ 250 mg/kg p.c./j : ↑ des vomissements, salivation, diarrhée, décoloration des matières fécales, ↓ du p.c., du gain en p.c., de la CA, de l'efficacité alimentaire et de la consommation d'eau chez 1 ou les 2 sexes.

ÉTUDE	ESPÈCES ou SOUCHES et DOSES	DSENO et DMENO (mg/kg p.c./j)	ORGANES CIBLES, EFFETS SIGNIFICATIFS et COMMENTAIRES
TOXICITÉ CHRONIQUE ET ONCOGÉNÉICITÉ			
Régime alimentaire 80 semaines (pyriméthanol, 96,0-97,3 %)	Souris, Crl:CD-1(ICR)BR, 51/sexe/dose, 0, 16, 160 ou 1 600 ppm (0, 2,0, 20,0 ou 210,9 mg/kg p.c./j chez les ♂, et 0, 2,5, 24,9 ou 253,8 mg/kg p.c./j chez les ♀), par la nourriture pendant 80 semaines	DSENO = 160 ppm (♂ : 20 mg/kg p.c./j; ♀ : 24,9 mg/kg p.c./j) DMENO = 1 600 ppm (♂ : 210,9 mg/kg p.c./j; ♀ : 253,8 mg/kg p.c./j)	<p>≥ 1 600 ppm (♂ : 210,9 mg/kg p.c./j; ♀ 253,8 mg/kg p.c./j) :</p> <p>↑ de l'incidence des lésions de l'appareil urogénital chez les ♂, ↑ du pourcentage du nombre total de décès survenus avant 56 semaines, mais non du nombre total de décès.</p> <p>Aucun signe de cancérogénicité.</p>
Régime alimentaire 2 ans (pyriméthanol, 95,5-97,6 %)	Rat, Sprague-Dawley, 70/sexe/dose, 0, 32, 400 ou 5 000 ppm (0, 1,3, 17 ou 221 mg/kg p.c./j chez les ♂, et 0, 1,8, 22, ou 291 mg/kg chez les ♀) par la nourriture pendant 52 semaines (sacrifice en cours d'étude) ou 104 semaines (étude principale)	DSENO = 400 ppm (♂ : 17 mg/kg p.c./j; ♀ : 22 mg/kg p.c./j) DMENO = 5 000 ppm (♂ : 221 mg/kg p.c./j; ♀ 291 mg/kg p.c./j)	<p>Effets non néoplasiques ≥ 5 000 ppm (♂ : 210,9 mg/kg p.c./j; ♀ : 253,8 mg/kg p.c./j) : ↑ du taux de cholestérol sérique (♀) et des concentrations GGT (♂), ↑ du poids absolu du foie (♂), ↑ du rapport poids du foie/poids du corps, incidence accrue d'hypertrophie hépatocellulaire centrolobulaire et de foyers éosinophiles, ↓ du gain en p.c. et de la CA.</p> <p>Effets néoplasiques ≥ 5 000 ppm (♂ : 210,9 mg/kg p.c./j; ♀ : 253,8 mg/kg p.c./j) : incidence accrue d'adénomes des cellules folliculaires de la thyroïde.</p> <p>Le pyriméthanol semble être oncogène chez le rat.</p>

ÉTUDE	ESPÈCES ou SOUCHES et DOSES	DSENO et DMENO (mg/kg p.c./j)	ORGANES CIBLES, EFFETS SIGNIFICATIFS et COMMENTAIRES
TOXICITÉ SUR LE PLAN DE LA REPRODUCTION ET DU DÉVELOPPEMENT			
Plusieurs générations (pyriméthanol, 96,2-97,2 %)	Rat, Sprague-Dawley Crl:CD(SD)BR, (30/dose/sexe, F ₀ ; 25/dose/sexe, F ₁), 0, 32, 400 ou 5 000 ppm (soit 0, 1,9, 23,1 ou 294 mg/kg p.c./j chez les ♂ P ₁ /P ₂ , respectivement, avant l'accouplement; 0, 2,2, 27,4 ou 343 chez les ♀ P ₁ /P ₂ , respectivement, avant l'accouplement, pendant la gestation et l'allaitement).	<p>Toxicité pour les parents DSENO = 400 ppm (♂ : 23,1 mg/kg p.c./j; ♀ : 27,4 mg/kg p.c./j)</p> <p>DMENO = 5 000 ppm (♂ : 294 mg/kg p.c./j; ♀ : 343 mg/kg p.c./j)</p> <p>Toxicité pour la progéniture DSENO = 400 ppm (♂ : 17 mg/kg p.c./j; ♀ : 22 mg/kg p.c./j)</p> <p>DMENO = 5 000 ppm (♂ : 221 mg/kg p.c./j; ♀ : 291 mg/kg p.c./j)</p> <p>Toxicité sur le plan de la reproduction DSENO = 5 000 ppm (♂ : 221 mg/kg p.c./j; ♀ : 291 mg/kg p.c./j)</p>	<p>Toxicité pour les parents ≥ 5 000 ppm : ↓ du p.c. et du gain en p.c.</p> <p>Toxicité pour la progéniture ≥ 5 000 ppm : ↓ du p.c. des ratons au j d'allaitement 21.</p>
Toxicité sur le plan du développement (pyriméthanol, 96,3-97,0 %)	Rat, Sprague-Dawley, 30 ♀/dose, 0, 7, 85 ou 1 000 mg/kg p.c./j; dose administrée par gavage les j 6 à 15 de la gestation	<p>Toxicité pour les mères DSENO = 85 mg/kg p.c./j</p> <p>DMENO = 1 000 mg/kg p.c./j</p> <p>Toxicité sur le plan du développement DSENO = 85 mg/kg p.c./j</p> <p>DMENO = 1 000 mg/kg p.c./j</p>	<p>Toxicité pour les mères ≥ 1 000 mg/kg p.c./j : ↓ du p.c., du gain en p.c. et de la CA.</p> <p>Toxicité sur le plan du développement ≥ 1 000 mg/kg p.c./j : ↓ du poids moyen des portées et des fœtus.</p> <p>Aucun signe de tératogénicité. On n'a constaté aucun signe externe, viscéral ou squelettique attribuable au traitement.</p>

ÉTUDE	ESPÈCES ou SOUCHES et DOSES	DSENO et DMENO (mg/kg p.c./j)	ORGANES CIBLES, EFFETS SIGNIFICATIFS et COMMENTAIRES
Toxicité sur le plan du développement (pyriméthanol, 97,1 %)	Lapins, NZB, 18-19 /dose, 0, 7, 45 ou 300 mg/kg p.c./j; dose administrée par gavage les j 7 à 19 de la gestation	Toxicité pour les mères DSENO = 45 mg/kg p.c./j DMENO = 300 mg/kg p.c./j Toxicité sur le plan du développement DSENO = 45 mg/kg p.c./j DMENO = 300 mg/kg p.c./j	Toxicité pour les mères ≥ 300 mg/kg p.c./j : ↓ et/ou absence de matières fécales, matières fécales en petites boulettes, perte de p.c. aux j 7-9 de la gestation, ↓ du gain en p.c. et de la CA. Toxicité sur le plan du développement ≥ 300 mg/kg p.c./j : ↓ du poids moyen des fœtus, ↑ de l'incidence des avortons. Aucun signe de tératogénicité. On n'a constaté aucun signe externe, viscéral ou squelettique attribuable au traitement.
GÉNOTOXICITÉ			
ÉTUDE	ESPÈCES et SOUCHE ou TYPE DE CELLULE et CONCENTRATIONS ou DOSES	RÉSULTATS	
Mutation génique sur bactéries (pyriméthanol, 98,7 %)	<i>Salmonella typhimurium</i> : Souches TA 98, TA 100, TA 1535, TA 1537 et TA 1538 0-1 500 µg/plaque, avec ou sans activation	Négatifs	
Mutation génique sur bactéries (pyriméthanol, 98,7 %)	<i>E. coli</i> CM881 WP2 trp <i>uvr</i> et CM891 WP2 trp <i>uvrA</i> 0-1 500 µg/plaque, avec ou sans activation	Négatifs	
Mutation génique sur cellules mammifères <i>in vitro</i> (pyriméthanol, 97,2 %)	Cellules ovariennes de hamster chinois (locus HGPRT) 0-240 µg/ml sans activation 0-280 µg/ml avec activation	Négatifs	
Aberrations chromosomiques <i>in vitro</i> (pyriméthanol, 97,4 %)	Lymphocytes humains 0, 1, 2, 3,9, 7,8, 15,6, 31,3, 62,5, 125, 250 ou 500 µg/ml, avec ou sans activation	Négatifs	
Synthèse non programmée de l'ADN <i>in vivo</i>	Hépatocytes primaires de rat (SD ♂) 100, 300 ou 1 000 mg/kg p.c. (dose orale unique; les hépatocytes ont été prélevés 2 et 14 h après l'administration de la dose)	Négatifs	
Test du micronoyau (<i>in vivo</i>)	Souris CD-1(ICR) ♂ et ♀ 0, 225, 450 et 900 mg/kg p.c. (dose orale unique; moelle épinière prélevée 24, 48 et 72 h après l'administration de la dose)	Négatifs	

ÉTUDE	ESPÈCES et SOUCHE ou TYPE DE CELLULE et CONCENTRATIONS ou DOSES	RÉSULTATS	
ÉTUDES SPÉCIALES			
Neurotoxicité aiguë (pyriméthanol, 99,8 %)	Rat, Sprague-Dawley (CD), 12/sexe/dose, dose unique de 0, 30, 100 ou 1 000 mg/kg p.c., période d'observation de 16 j	<p>Toxicité systémique DSENO = 100 mg/kg p.c.</p> <p>DMENO = 1 000 mg/kg p.c.</p> <p>Neurotoxicité DSENO = 1 000 mg/kg p.c.</p>	<p>Toxicité systémique 1 000 mg/kg p.c. : démarche ataxique, pupilles dilatées, ↓ de la force de préhension des membres postérieurs, ↓ de la température corporelle et ↓ de l'activité motrice chez 1 ou les 2 sexes le j 1. Ces effets s'étaient résorbés au test suivant, le j 8.</p> <p>Aucun signe de neurotoxicité. Les résultats de la BOF n'ont pas été corroborés par des signes pathologiques cliniques attribuables au traitement ou des effets neuropathologiques sur le système nerveux central ou le système nerveux périphérique.</p> <p>Par conséquent, on ne considère pas que les effets systémiques sont attribuables à la neurotoxicité.</p>
Étude de neurotoxicité sur 13 semaines (pyriméthanol, 99,8 %)	Rat, Sprague-Dawley, 12/sexe/dose, 0, 60, 600 ou 6 000 ppm (0, 4, 38,7 ou 392 mg/kg p.c. chez les ♂, et 0, 4,6, 44,3 ou 430 mg/kg p.c. chez les ♀) par la nourriture pendant 13 semaines	<p>Toxicité systémique DSENO = 600 ppm (♂ : 38,7 mg/kg p.c./j; ♀ : 44,3 mg/kg p.c./j)</p> <p>DMENO = 6 000 ppm (♂ : 392 mg/kg p.c./j; ♀ : 430 mg/kg p.c./j)</p> <p>Neurotoxicité DSENO = 6 000 ppm (♂ : 392 mg/kg p.c./j; ♀ : 430 mg/kg p.c./j)</p>	<p>≥ 6 000 ppm (♂ : 392 mg/kg p.c./j; ♀ : 430 mg/kg p.c./j) : ↓ du p.c., au gain en p.c. et de la CA.</p> <p>Aucun signe de neurotoxicité.</p>
Induction des enzymes hépatiques (pyriméthanol, 99,4 %)	6 rats Sprague-Dawley mâles, 0, 100 ou 200 mg/kg p.c., 2 fois/j, par gavage, pendant 4 j	Aucune augmentation attribuable au traitement en ce qui concerne l'activité de l'hydroxylase des acides lauryl (pas de prolifération des péroxisomes) (CYP450 4A), hausse de l'activité de l'EROD (CYP450 1A), hausse de l'activité de la PROD (100 mg/kg p.c./j seulement) (CYP450 2B6), hausse de l'activité de CYP b5, pas d'augmentation significative du contenu en CYP450.	
Induction des hormones et des enzymes (pyriméthanol, 96,2 %)	10 rats Sprague-Dawley mâles/dose, 0 ou 379 mg/kg p.c./j par la nourriture pendant 14 j	Hausse de l'activité de la TSH (215 %) et de l'UDPGT (446 %) au j 15, l'activité de la TSH revenant aux valeurs normales 2 semaines après la fin du traitement, chute de la T3 et de la T4 avec hausse de l'activité de la TSH le j 4, hausse des poids absolu et relatif du foie au j 15, diminution des poids absolu et relatif de la thyroïde.	

ÉTUDE	ESPÈCES et SOUCHE ou TYPE DE CELLULE et CONCENTRATIONS ou DOSES	RÉSULTATS
Fonction thyroïde (libération par le perchlorate) (pyriméthanol, 96,2 %)	6 rats Sprague-Dawley Crl:CD(SD)BR ♂/groupe sans dose ou avec du pyriméthanol (509 mg/kg p.c./j), du propylthiouracile (177 mg/kg p.c./j) ou du phénobarbital (109 mg/kg p.c./j) dans la nourriture pendant 7 j	↑ de l'absorption de ¹²⁵ I (150 %), mais aucune ↑ significative de la libération de ¹²⁵ I induite par le perchlorate. Les effets du pyriméthanol sont similaires à ceux du phénobarbital (il affecte indirectement la thyroïde par l'activation des enzymes du foie).
<p>Cas de mortalité attribuable au composé : Étude de 80 semaines chez la souris : ↑ des décès aux doses élevées jusqu'à la semaine 56 (14 décès/21 dans le groupe ayant reçu une dose élevée, ont eu lieu avant la semaine 56; aucune ↑ du nombre total de décès en fonction de la dose).</p> <p>Test du micronoyau sur cellules murines : Un ♂ est mort après avoir reçu une dose unique de 900 mg/kg par gavage (cause indéterminée).</p> <p>Étude de la toxicité sur le plan du développement chez le lapin : 3 lapines moribondes à 300 mg/kg p.c./j ont été sacrifiées.</p>		
<p>DARf recommandée : 1 mg/kg/j (étude de neurotoxicité aiguë chez le rat : DSENO = 100, avec un facteur de sécurité de 100)</p>		
<p>DJA recommandée : 0,17 mg/kg/j (étude de toxicité chronique chez le rat : DSENO = 17 mg/kg p.c./j, avec un facteur de sécurité de 100)</p> <p>ME pour les tumeurs de la thyroïde : 100 ME pour la toxicité chez les mères (lapin) : 265 Marge de sécurité pour la toxicité sur le plan du développement (lapin) : 1 765 Marge de sécurité pour la toxicité à long terme (souris ♂) : 100 Marge de sécurité pour la toxicité à long terme (souris ♀) : 129</p> <p>Valeurs de référence toxicologiques pour l'exposition professionnelle : Court et moyen termes : DSENO = 30 mg/kg p.c./j (étude de 1 an chez le chien) Long terme : DSENO = 17 mg/kg p.c./j (étude de 2 ans chez le rat)</p>		

Annexe II Résidus

Tableau 1 Chimie des résidus dans les aliments (résumé)

Mode d'emploi						
Culture	Type de produit de formulation	Intervalle (j)	Dose (g m.a./ha)	Nombre d'applications/saison	Dose maximale (kg m.a./ha)	DAAR (j)
Pomme	SC	7-12	400	4	1,6	72
		S. O.	800	1	0,8	14
Poire	SC	7-12	400	4	1,6	72
Raisin	SC	7	800	3	2,4	7
Fraise	SC	7-10	800	3	2,4	1
Pomme de terre	SC	7-14	300	6	1,8	7
		Appliquer sous forme de mélange en cuve avec BRAVO 500 (750 g chlorothalonil/ha).				
Restrictions sur l'étiquette :						
Il faut ajouter une restriction à l'étiquette du fongicide Scala SC, soit un délai de 30 JAT pour le blé et de 130 JAT pour toutes les autres cultures.						
Étiquette du produit aux États-Unis						
Tomate de champ	SC	7-10	302	5	1 568	1
Propriétés physico-chimiques						
Solubilité dans l'eau à 20 °C (mg/L)			99 à pH 10 160 à pH 4			
Solubilité dans divers solvants organiques (g/100g)			Acétone	38,88		
			Acétate d'éthyle	61,69		
			Méthanol	17,59		
			Dichlorométhane	100,02		
			<i>n</i> -hexane	2,37		
			Toluène	41,23		
Coefficient de partage <i>n</i> -octanol-eau (log K_{oc}) à 25 °C			284			
Constante de dissociation (pKa) à 20 °C			3,52			
Pression de vapeur (Pa) à 20 °C			$1,13 \times 10^{-3}$			
Masse volumique			1,15			
Point de fusion (°C)			96,3			
Spectre d'absorption UV-visible			λ_{max} (dans le méthanol) : 271 nm			

Méthode d'analyse	
Paramètres	Matrices végétales
Identification de la méthode	DGM C05/98-0
Type	Collecte des données et application de la loi
Analyte	Pyriméthanil
Instrumentation	CG-SM
LQ	0,05 ppm
Étalonnage	Étalonnage interne avec du PCB comme composé marqueur pour la CG.
VLI	Méthode validée avec succès par un laboratoire indépendant.
Extraction et purification	Extraction à l'acétone, suivie d'une filtration, d'une séparation entre phases liquides et d'une purification par élution sur colonne d'extraction en phase solide (silice).
MAPR	Le protocole D, parmi les MAPR du vol. I du PAM, convient à l'analyse du pyriméthanil dans les matrices végétales non grasses.
Paramètres	Matrices issues du bétail
Identification de la méthode	Version 2 de la méthode RAM AN/01/01 (remplacée par RAM AN/01/02)
Type	Collecte des données et application de la loi
Analytes	Pyriméthanil et métabolites AN2 (AE C614276) et AN3 (AE C614277).
Instrumentation	CG-SM-SM
LQ	0,01 ppm dans le lait pour chacun des analytes 0,05 ppm dans les tissus provenant du bétail pour chacun des analytes
Étalonnage	Une méthode d'étalonnage externe a été utilisée pour établir les temps de rétention ainsi que la réponse et pour l'étalonnage.
VLI	La version 2 de la méthode RAM AN/01/01 a été validée avec succès à la 3 ^e tentative sur des échantillons de lait, et de manière peu satisfaisante à la 3 ^e tentative sur des échantillons de muscles.
Extraction et purification	<p>Extraction :</p> <p>Tissus adipeux : acétonitrile, sous reflux (1 h) Muscles, foie et rein : acétonitrile:HCl 0,6 M (92/8, v/v) Lait : HCl concentré/acétonitrile (1/50, v/v), extraction additionnelle avec une solution tampon de phosphate à pH 7:acétonitrile (1/1, v/v) et ultime extraction à l'acétonitrile.</p> <p>Purification :</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Tous les extraits d'échantillons : extraction à l'hexane, évaporation, reconstitution dans le méthanol. 2. Étape additionnelle pour les échantillons de lait et de reins seulement : hydrolyse enzymatique, extraction à l'acétate d'éthyle, évaporation, reconstitution dans l'acétone. 3. Tous les extraits d'échantillons : dérivation (méthylation au TMSD)

MAPR	Les protocoles A à G, parmi les MAPR du Vol. I du PAM, ne conviennent pas à l'analyse des métabolites AN2 et AN3 dans les matrices provenant du bétail.	
Nature des résidus dans le raisin		
Marqueur radioactif	Pyriméthanil marqué au U-phényl- ¹⁴ C	
Site d'essai	Serre	
Traitement	Les fruits et les feuilles des plants de vigne ont été badigeonnés 2 fois (45 et 21 j avant la récolte).	
Dose	1,6 kg m.a./ha	
DAAR	21 j	
<p>Dans le raisin, les RRT allaient de 20,5 à 36,2 ppm (moyenne de [29,5 ± 7,0] ppm; n = 4), soit 76,8 % de la RA. La caractérisation des RRT dans le raisin a montré que le composé d'origine et le métabolite AN4 représentaient jusqu'à 93 % (31,5 ppm) et jusqu'à 0,5 % (0,17 ppm) des RRT, respectivement. Trois autres métabolites (M1, M2 et M4) ont été caractérisés; toutefois, aucun métabolite ne représentait à lui seul plus de 0,5 % (0,08 ppm) des RRT. On a constaté une dégradation minimale du composé d'origine dans le raisin.</p> <p>Dans les feuilles des plants de vigne, les RRT allaient de 9,5 à 45 ppm (moyenne de [23,2 ± 15,5] ppm; n = 4), soit 20 % de la RA. La caractérisation des RRT dans les feuilles a montré que le composé d'origine et le métabolite M1, non caractérisé, étaient les principaux résidus (moyenne de 31,1 % des RRT, soit 3,91 ppm pour le pyriméthanil, et de 16,8 % des RRT, soit 2,07 ppm pour M1). On a observé la présence du métabolite AN4 dans les feuilles (1,7-3,9 % des RRT, soit 0,16-0,54 ppm). Deux autres métabolites non identifiés (M2 et M4) ont été observés en concentrations allant de 1 à 3,5 % des RRT. On a observé que le pyriméthanil était métabolisé de manière significative dans les feuilles. Comme les feuilles ne constituent pas un produit destiné à la consommation humaine ou animale, les RRT non caractérisés ne sont pas une source de préoccupation.</p>		
Métabolites caractérisés	Principaux métabolites (> 10 % RRT)	Métabolites secondaires (< 10 % RRT)
Marqueur radioactif	Pyriméthanil marqué au phényl- ¹⁴ C	
Vigne : raisin	Pyriméthanil	Métabolite AN4 (AE C614278)
Vigne : feuilles	Pyriméthanil M1 (non caractérisé)	Métabolite AN4 (AE C614278)
Nature des résidus dans les pommes		
Marqueur radioactif	Pyriméthanil marqué au U-phényl- ¹⁴ C ou pyriméthanil marqué au 2- ¹⁴ C-pyrimidyle	
Site d'essai	Conditions extérieures	
Traitement	Les pommiers ont été badigeonnés à raison de 1 000 µL PC/feuille et de 100 µL PC/fruit; 4 applications ont été faites au total, avec des DAAR de 77, 67, 56 et 42 j.	
Dose	~ 1,8 kg m.a./ha/saison	
DAAR	42 j	

<p>Dans les feuilles des pommiers, les RRT étaient de 856 ppm (marqueur en position pyrimidyle) et de 864 ppm (marqueur en position phényle) et, dans les pommes, ils étaient de 9,2 ppm (marqueur en position pyrimidyle) et de 12,0 ppm (marqueur en position phényle). Le pyriméthanil n'a pas été fortement métabolisé; en effet, il représentait ~ 72 % des RRT dans les fruits et 53 % des RRT dans les feuilles. Les résultats enregistrés pour les 2 marqueurs radioactifs (phényle et pyrimidyle) étaient similaires en termes qualitatifs et quantitatifs, ce qui indique que le clivage de la liaison diarylamine entre le noyau phényle et le noyau pyrimidyle du composé d'origine n'est pas un mécanisme important dans les pommes. Le métabolisme du pyriméthanil dans les pommes se fait principalement par hydroxylation des groupements méthyle, pour produire les métabolites AN4 (AE C614278) et AN5 (AE C621312), suivie d'une glucoconjugaison (ou d'autres sucres en C-6).</p>		
Métabolites caractérisés	Principaux métabolites (> 10 % RRT)	Métabolites secondaires (< 10 % RRT)
Marqueur radioactif	Pyriméthanil marqué au U-phényl- ¹⁴ C et pyriméthanil marqué au 2- ¹⁴ C-pyrimidyle	
Pommes : chair et peau	Pyriméthanil	AN4 (forme libre et conjugué glycosidique) AN5 (forme libre et conjugué glycosidique)
Pommier : feuilles	Pyriméthanil AN5 (forme libre et conjugué glycosidique)	AN4 (forme libre et conjugué glycosidique)
Nature des résidus dans les tomates		
Marqueur radioactif	Pyriméthanil marqué au U-phényl- ¹⁴ C ou pyriméthanil marqué au 2- ¹⁴ C-pyrimidyle	
Site d'essai	Les plants de tomates ont été obtenus en culture hydroponique dans des phytotrons aux conditions contrôlées.	
Traitement	La substance à l'essai a été appliquée à l'aide d'une micropipette sur le feuillage ou les fruits des plants de tomates; 4 applications ont été faites au total, avec des DAAR de 4, 3, 2 et 1 semaine(s).	
Dose	3,2 kg m.a./ha/saison	
DAAR	7 j	

En ce qui concerne les feuilles de plants de tomates, les RRT avec les marqueurs en positions phényle et pyrimidyle, étaient de 586,3 et de 2 486,8 ppm, respectivement, dans le solvant utilisé pour le lavage de la surface; les RRT étaient de 113,3 et de 343,9 ppm dans les feuilles rincées (homogénat), respectivement, pour chacun des marqueurs. Dans les fruits (peau et chair), les RRT étaient de 63,05 ppm (marqueur en position phényle) et de 59,1 ppm (marqueur en position pyrimidyle).

Dans les fruits, la majeure partie des RRT (96,9 à 97,6 %), avec les 2 marqueurs radioactifs, se trouvaient dans la peau. Au total, 88,2 à 90,9 % des RRT ont été récupérés sur la peau par lavage de la surface au dichlorométhane. Dans les fruits entiers, de 7,3 à 8,7 % des RRT n'ont pas été récupérés lors du lavage de la surface. Seulement 0,47- 0,49 % des RRT étaient inextractibles. Dans toutes les fractions (solvant de lavage, fractions organosolubles et hydrosolubles pour la peau, la chair ou le fruit entier), on a déterminé, d'après la comparaison des temps de rétention (avec confirmation par SM), que le composé d'origine était le principal résidu (96 à 97 % des RRT).

Dans les fruits et les feuilles des tomates, le principal résidu observé était le pyriméthanil. Des métabolites secondaires (< 2 % des RRT) ont été identifiés : il s'agissait de dérivés hydroxylés du pyriméthanil conjugués à des sucres.

D'après les renseignements présentés (AN2 et AN4 produits par hydrolyse enzymatique), le composé d'origine a subi une hydroxylation pour former les métabolites AN2 et AN4, suivie d'une conjugaison avec des sucres en C-6.

Métabolites caractérisés	Principaux métabolites (> 10 % RRT)	Métabolites secondaires (< 10 % RRT)
Marqueur radioactif	Pyriméthanil marqué au U-phényl- ¹⁴ C et pyriméthanil marqué au 2- ¹⁴ C-pyrimidyle	
Plant de tomates : fruits	Pyriméthanil	Glycoconjugués d'AN2 et AN4
Plant de tomates : feuilles	Pyriméthanil	Glycoconjugués d'AN2 et AN4
Nature des résidus dans la laitue		
Marqueur radioactif	Pyriméthanil marqué au 2- ¹⁴ C-pyrimidyle	
Site d'essai	Conditions extérieures	
Traitement	Pulvérisation manuelle (2 applications avec des DAAR de 32 et 21 j)	
Dose	1,6 kg m.a./ha/saison	
DAAR	0, 18 et 32 j après la première application.	
<p>Dans la laitue, les RRT étaient de 98,9 ppm au j 0, de 18,0 ppm au j 18, et de 4,2 ppm au j 32 (dernière récolte; DAAR de 21 j). Les résultats montrent que la quantité de substance radiomarquée à la surface a diminué avec le temps. On a constaté une augmentation correspondante de la substance dans les extraits des tissus homogénéisés. Dans tous les cas, le principal résidu était le composé d'origine (44 à 92 % des RRT; 1,8-91 ppm). En plus du composé d'origine, on a observé la présence de petites quantités de métabolites hydroxylés (AN2 et AN3 + leurs glycoconjugués; ≤ 7,9 % des RRT, ≤ 0,3 ppm pour chaque métabolite).</p>		
Métabolites caractérisés	Principaux métabolites (> 10 % RRT)	Métabolites secondaires (< 10 % RRT)
Marqueur radioactif	Pyriméthanil marqué au 2- ¹⁴ C-pyrimidyle	
J 0 : laitue	Pyriméthanil	Aucun
J 18 : laitue	Pyriméthanil	AN2 et AN3 (forme libre et conjugués glycosidiques)

J 32 : laitue	Pyriméthanyl	AN2 et AN3 (forme libre et conjugués glycosidiques)
Nature des résidus dans les carottes		
Marqueur radioactif	Pyriméthanyl marqué au 2- ¹⁴ C-pyrimidyle	
Site d'essai	Conditions extérieures	
Traitement	La préparation a été appliquée à 2 reprises, soit sur le sol, soit en traitement foliaire, dans des cultures de carottes aux étapes de croissance BBCH 43 (feuilles pleinement développées et racines en expansion) et BBCH 47 (21 j avant maturité).	
Dose	Soit 1,6 kg m.a./ha/saison, soit 4,8 kg m.a./ha/saison	
DAAR	Des plants de carotte entiers ont été recueillis 1 j et 21 j après chaque application.	
<p>Les RRT ont été calculés comme étant la somme de la radioactivité présente dans les solvants d'extraction (résidus de ¹⁴C extraits) et de la radioactivité présente dans les solides soumis à l'extraction (résidus de ¹⁴C non extraits). Dans les racines de carotte, les RRT obtenus avec le traitement foliaire (en dose de 1,60 kg m.a./ha) étaient de 0,444 ppm à la première récolte, de 0,436 ppm à la 2^e, de 0,359 ppm à la 3^e et de 0,829 ppm (réplicat A) et de 0,662 ppm (réplicat B) à maturité (4^e récolte); dans les racines de carotte, les RRT obtenus avec traitement au sol étaient de 0,233 ppm à la 2^e récolte et de 0,181 ppm (réplicat A) et de 0,169 ppm (réplicat B) à maturité. Dans le feuillage des plants de carotte, les RRT obtenus avec le traitement foliaire (en dose de 1,60 kg m.a./ha) étaient de 26,536 ppm à la première récolte, de 5,138 ppm à la 2^e, de 52,820 ppm à la 3^e et de 9,134 ppm (réplicat A) et de 12,220 ppm (réplicat B) à maturité (4^e récolte); dans le feuillage des plants de carotte, les RRT obtenus avec traitement au sol étaient de 0,300 ppm à la 2^e récolte et de 0,582 ppm (réplicat A) et de 0,888 ppm (réplicat B) à maturité.</p> <p>Le principal résidu était le composé d'origine (45-98 % des RRT, soit 0,31-26 ppm) dans les racines et les feuilles de carotte recueillies aux différents moments pendant l'étude. On a observé la présence de métabolites secondaires dans les racines et le feuillage, notamment AN2 (< 0,1-1 % des RRT, soit 0,001-0,02 ppm) et AN4 (< 0,001-1,3 % des RRT, soit 0,004-0,07 ppm). Le métabolite AN7 a été détecté dans les feuilles de carotte seulement (0,2-1 % des RRT, 0,095-0,115 ppm).</p>		
Métabolites caractérisés	Principaux métabolites (> 10 % RRT)	Métabolites secondaires (< 10 % RRT)
Marqueur radioactif	Pyriméthanyl marqué au 2- ¹⁴ C-pyrimidyle	
Racines de carotte Traitement foliaire 4 ^e récolte Maturité (DAAR de 21 j)	Pyriméthanyl	Conjugué β-O-glycosidique d'AN4
Racines de carotte Traitement au sol 4 ^e récolte Maturité (DAAR de 21 j)	Pyriméthanyl	Conjugué malonyl-β-O-glycosidique d'AN4 Conjugué β-O-glycosidique d'AN2 Conjugué malonyl-β-O-glycosidique d'AN2 Conjugué β-O-glycosidique d'AN4

Feuilles de carotte Traitement foliaire 4 ^e récolte Maturité (DAAR de 21 j)	Pyriméthanil Conjugué malonyl-β-O-glycosidique d'AN4	AN2 AN4 AN7 Conjugué β-O-glycosidique d'AN2 Conjugué malonyl-β-O-glycosidique d'AN2 Conjugué β-O-glycosidique d'AN4
Feuilles de carotte Traitement au sol 4 ^e récolte Maturité (DAAR de 21 j)	Pyriméthanil	Conjugué malonyl-β-O-glycosidique d'AN4 Conjugué β-O-glycosidique d'AN2 Conjugué malonyl-β-O-glycosidique d'AN2 Conjugué β-O-glycosidique d'AN4
Étude sur les cultures de rotation en milieu clos : laitue, radis et blé		
Marqueur radioactif	Pyriméthanil marqué au 2- ¹⁴ C-pyrimidyle	
Site d'essai	Cages, en conditions extérieures	
Traitement	Préparation appliquée une seule fois sur un sol nu (loam sableux)	
Dose	2,4 kg m.a./ha	
Délai avant la plantation	On a laissé le sol vieillir 30, 130 et 300 j après le traitement. Les cultures ont été récoltées à maturité.	
<p>Les RRT se sont accumulés à des concentrations supérieures à 0,01 ppm dans toutes les matrices de cultures de rotation semées 30, 130 et 300 JAT. Les RRT dans les cultures semées à 30 JAT étaient de 0,628 ppm (laitue), de 0,872 ppm (feuilles de radis), de 0,231 ppm (racines de radis), de 2,428 ppm (fourrage vert de blé), de 0,411 ppm (grain de blé) et de 8,201 ppm (paille de blé). Les RRT ont chuté de façon significative entre les intervalles de 30 et de 130 JAT. Dans les cultures semées 130 JAT, les RRT allaient de 0,012 ppm à 0,082 ppm et, dans les cultures semées 300 JAT, de 0,009 à 0,152 ppm.</p> <p>En plus du pyriméthanil, plusieurs produits de dégradation étaient présents en faibles concentrations (< 10 % RRT), les plus importants étant AN2, AN3, AN4, AN6, AN7 et AN8. Le seul métabolite dont la concentration dépassait 10 % des RRT était AN5, et ce, dans le fourrage vert de blé et la laitue semés 30 JAT.</p> <p>Le pyriméthanil (et probablement les produits de dégradation AN7 et AN8) ont été absorbés par les racines dans les cultures de rotation, pour ensuite être distribués dans toute la plante. Le métabolisme du pyriméthanil dans les cultures de rotation se faisait principalement par hydroxylation. Une autre voie métabolique faisait intervenir le clivage de la liaison diarylamine entre le noyau phényle et le noyau pyrimidyle du composé d'origine ou de AN2, pour donner le métabolite AN7.</p> <p>L'importance des résidus mesurés dans les cultures de rotation en milieu clos a rendues nécessaires des études de l'accumulation sur le terrain.</p> <p>Le métabolite AN5 n'a pas été observé lors de l'étude du métabolisme chez le rat et, par conséquent, on ne peut pas supposer qu'il soit moins toxique que le composé d'origine. Pour cette raison, on considérera que le RP dans les cultures de rotation (cultures secondaires) est la somme des résidus de pyriméthanil et du métabolite AN5 (AE C621312).</p>		

Étude de l'accumulation sur le terrain dans les cultures de rotation : blé

Du pyriméthanil (Scala 40SC, contenant 400 g m.a./L) a été appliqué sur une culture de pommes de terre semées comme culture primaire, à raison de 2,40 kg m.a./ha/saison (3 traitements foliaires en pleine surface à raison de 800 g m.a./ha, avec intervalle de 7 j entre les traitements). Après la dernière application, la culture primaire (pomme de terre) a été détruite. Du blé d'hiver a été planté 30 j après le dernier traitement. Le fourrage vert de blé a été récolté à 2 moments : quand les plants ont eu atteint environ 20 cm (8 pouces) de hauteur et, plus tard, lors de l'apparition de la feuille étandard, ce qui correspond à des DAAR de 128 à 197 j, et de 135 à 232 j, respectivement. Le foin de blé a été échantillonné à des DAAR de 149 à 239 j, et la paille et le grain de blé ont été recueillis à maturité (DAAR de 190 à 239 j).

On n'a trouvé aucune concentration mesurable de pyriméthanil égale à la LQ de la méthode utilisée aux fins de l'application de la loi (0,05 ppm), ou supérieure à cette valeur, dans le fourrage vert, le foin, la paille ou le grain. Les concentrations de résidus d'AN5 (principal métabolite détecté dans l'étude sur les cultures de rotation en milieu clos) étaient inférieures à la LD de la méthode, soit 0,015 ppm, dans toutes les matrices de blé.

Ces données justifient un délai de 30 j avant la plantation pour le blé, et de 130 j pour toutes les autres cultures ne figurant pas sur l'étiquette.

Nature des résidus chez la vache laitière

Espèce	Marqueur radioactif	Dose	Période de traitement	Sacrifice
Vache British Friesian	Position du marqueur radioactif non précisée	10 ppm	7 j consécutifs	~ 16,5 h

Le pyriméthanil a été absorbé et excrété principalement par l'urine (total de ~ 136 ppm pendant la période de 7 j). La quantité de radioactivité excrétée dans les matières fécales n'a pas été précisée. Les résidus de ¹⁴C dans le lait et les tissus étaient faibles. Les RRT dans les tissus étaient de 0,017 ppm dans les muscles, de 0,036 ppm dans le gras rénal, de 0,249 ppm dans les reins et de 0,363 ppm dans le foie. Les RRT dans la bile étaient de 1,771 ppm. Les résidus dans le lait ont augmenté en 2 phases; ils ont culminé à 0,0645 ppm le 2^e j (à 47 h), puis ils ont atteint une nouvelle crête (0,0688 ppm) le 5^e j (à 119 h).

Il faut noter qu'on n'a trouvé aucun résidu du composé d'origine dans quelque matrice que ce soit. Dans les muscles, 52,9 % (0,009 ppm) des RRT étaient organosolubles (dans l'hexane et le méthanol), et 47,1 % des RRT (0,008 ppm) étaient inextractibles. Comme chacun des résidus était présent en concentrations inférieures à 0,01 ppm, ceux-ci n'ont pas fait l'objet d'une analyse plus approfondie. Dans les reins, le principal résidu était le métabolite AN2 (46 % des RRT, soit 0,115 ppm), et les métabolites mineurs détectés étaient AN3 (6,8 % des RRT, soit 0,017 ppm) et AN6 (5,4 % des RRT, soit 0,013 ppm). Dans le foie, la majeure partie de la radioactivité a été intégrée dans les peptides et les acides aminés.

Métabolisme chez le bétail

En bref, le pyriméthanil a été fortement métabolisé chez la vache puisqu'on n'a détecté aucune trace du composé d'origine dans quelque matrice que ce soit. La principale voie métabolique du pyriméthanil chez le bétail fait intervenir une hydroxylation en position 4 du noyau phényle, pour donner le métabolite AN2. Dans les reins, on a observé d'autres produits d'hydroxylation mais en faibles quantités : AN3 et AN6. Afin de faciliter l'élimination par l'urine, les composés phénoliques subissent une glucuro- ou une sulfo-conjugaison. Dans le foie, on a observé la conjugaison avec des peptides et des acides aminés. On a observé peu d'accumulation dans les muscles, le lait ou les tissus adipeux. La principale voie métabolique (oxydation en phénol) chez le rat était similaire à celle que l'on a observée chez le bétail. Les voies métaboliques secondaires chez les bovins ont aussi été observées chez le rat.

Métabolites caractérisés	Principaux métabolites (> 10 % RRT)		Métabolites secondaires (< 10 % RRT)						
Marqueur radioactif	Non précisé								
Lait	AN2 (glucuro- ou sulfo-conjugués) (AN2 identifié à tort; le principal métabolite est en fait AN3)		Aucun						
Urine	AN2 (glucuro- ou sulfo-conjugués)		AN3 et AN6 (glucuro- ou sulfo-conjugués)						
Reins	AN2 (glucuro- ou sulfo-conjugués)		AN3 et AN6 (glucuro- ou sulfo-conjugués)						
Foie	La radioactivité a été conjuguée avec des peptides et de petites protéines hépatiques.								
Nature des résidus chez la poule pondeuse									
Données non requises pour les usages envisagés.									
Essais sur le terrain à appui de l'homologation au Canada									
Essais sur les cultures sur le terrain : pomme de terre									
Seize essais ont été réalisés aux États-Unis dans les zones 1, 2, 3, 5, 5A, 9, 10 et 11, pendant la saison de croissance 1999. Bien que ces essais ne soient pas représentatifs des conditions propres aux régions de croissance au Canada (selon la directive DIR98-02), les concentrations de résidus de pyriméthanil dans les tubercules des pommes de terre traitées étaient uniformes dans chaque région, et d'une région à l'autre.									
Denrée	Dose (kg m.a./ha)	DAAR (j)	Concentrations de résidus de pyriméthanil (ppm)						
			n	min.	max.	MPEET	médiane	moyenne	écart-type
Tubercules de pomme de terre (données tirées d'essais effectués aux États-Unis)	1,5	7	32	< 0,05	< 0,05	< 0,05	< 0,05	< 0,05	0

Essais sur les cultures sur le terrain : fraise									
Dix essais ont été réalisés dans les zones de culture 1, 2, 3, 5, 5A, 5B, 10 et 12 représentatives de l'ALENA, pendant les saisons de croissance 1999 et 2001.									
Denrée	Dose (kg m.a./ha)	DAAR (j)	Concentrations de résidus de pyriméthanil (ppm)						
			n	min.	max.	MPEET	médiane	moyenne	écart- type
Fraise (données tirées d'essais effectués aux États-Unis et au Canada)	2,4	1	20	0,58	2,44	2,33	0,97	1,07	0,48
Essais sur les cultures sur le terrain : raisin									
Douze essais ont été réalisés aux États-Unis dans les zones 1, 10 et 11, pendant la saison de croissance 1999. Deux essais ont été réalisés au Canada dans la zone 5, pendant la saison de croissance 2001. Les données obtenues lors des essais supervisés sur les résidus ne répondaient pas aux exigences relatives aux zones de culture canadiennes (selon la directive DIR98-02); toutefois, si l'on tient compte de toutes les données sur les résidus de pyriméthanil dans le raisin, aucun essai additionnel sur les résidus de pyriméthanil dans le raisin n'est requis.									
Raisin	Dose (kg m.a./ha)	DAAR (j)	Concentrations de résidus de pyriméthanil (ppm)						
			n	min.	max.	MPEET	médiane	moyenne	écart- type
Données provenant des États-Unis	1,6	7	24	0,12	2,56	2,46	0,89	1,07	0,71
Données provenant du Canada	2,4	7	4	1,04	2,67	2,20	1,95	1,9	0,69
Étiquette du produit en France : 1 application en dose maximale de 1,0 kg m.a./ha, avec un DAAR de 35 j.									
France (1990 – 1993)	0,8 – 1,0	28 – 42	14	< 0,05	1,98	–	0,43	0,56	0,46
	0,8 – 1,0	50 – 12 1	46	< 0,05	2,93	–	0,35	0,52	0,61
	2,4	19 – 56	9	0,59	2,50	–	1,50	1,55	0,58
	3,0 – 3,2	19 – 56	18	0,42	3,55	–	1,60	1,68	0,81
	4,0	19 – 30	12	0,26	4,59	–	1,90	2,87	3,09

Étiquette du produit en Allemagne : 1 application en dose maximale de 1,0 kg m.a./ha, avec un DAAR de 28 j.									
Allemagne (1990 – 1992)	0,6	18 – 103	11	< 0,05	1,50	–	0,1	0,36	0,45
	0,8 – 1,0	0 – 14	10	0,85	3,9	–	1,85	1,82	0,94
		28 – 30	6	0,40	1,30	–	0,77	0,78	0,30
		42 – 99	15	0,05	0,80	–	0,32	0,33	0,19
2,4	0 – 67	39	0,30	7,20	–	1,8	2,28	1,57	
Étiquette du produit en Italie : 1 application en dose maximale de 0,8 kg m.a./ha, avec un DAAR de 21 j.									
Italie (1990 – 1992)	0,8	20 – 22	4	1,30	3,20	–	1,9	2,08	0,89
	1,5 – 2,4	17 – 35	7	1,50	3,70	–	2,70	2,47	0,75
Étiquette du produit en Espagne : 1 application en dose maximale de 0,9 kg m.a./ha, avec un DAAR de 21 j.									
Espagne (1991)	0,8	77	1	0,70	–	–	–	–	–
	0,85	106	1	1,20	–	–	–	–	–
	0,97	33	1	2,30	–	–	–	–	–
Étiquette du produit en Australie : 1 application en dose maximale de 0,8 kg m.a./ha, avec un DAAR de 7 j.									
Australie (1993 – 1995)	0,8	0	8	1,04	1,59	–	1,39	1,36	0,22
	1,6		9	2,38	5,70	–	2,49	3,01	1,09
	0,8	7	8	1,33	1,65	–	1,42	1,46	0,13
	1,6		21	0,32	4,00	–	2,14	1,78	1,04
	0,8	11 – 17	8	0,17	2,00	–	1,35	1,22	0,70
	1,6		34	0,08	3,25	–	0,60	0,95	0,88
	3,2		4	0,31	0,44	–	0,36	0,37	0,06
	0,8	20 – 28	13	0,01	2,92	–	1,24	1,01	0,81
	1,6		66	0,04	2,92	–	0,56	0,81	0,78
	3,2		8	0,15	0,33	–	0,24	0,24	0,07
	0,8	34 – 116	10	0,02	0,06	–	0,05	0,04	0,02
	1,6		78	0,02	4,05	–	0,21	0,45	0,59
	3,2 – 3,6		7	0,07	0,20	–	0,15	0,14	0,04
	5,4	49 – 82	3	0,99	4,29	–	1,6	2,29	1,76
Étiquette du produit en Nouvelle-Zélande : 1 application en dose maximale de 0,9 kg m.a./ha, avec un DAAR de 28 j.									
Nouvelle-Zélande (1995)	0,8	49 – 130	6	< 0,05	3,23	–	0,12	0,63	1,28
	1,6	49 – 94	12	0,13	4,80	–	0,23	1,16	1,59
	2,4	30 – 59	10	0,51	5,13	–	0,90	1,88	1,77
	3,2	0 – 22	7	1,18	3,25	–	1,74	1,95	0,78
		63 – 93	7	0,16	0,83	–	0,40	0,43	0,22
5,4	27 – 59	7	0,57	3,86	–	1,27	1,79	1,12	

Étiquette du produit en Afrique du Sud : 1 application en dose maximale de 0,96 kg m.a./ha, avec un DAAR de 56 j.									
Afrique du Sud (1994 – 1995)	0,34 – 0,68	34 – 119	11	< 0,02	0,53	–	0,06	0,12	0,16
	1,02	57	2	0,06	0,07	–	–	0,07	–
	1,36	91	2	0,17	0,21	–	–	0,19	–
Étiquette du produit au Chili : 1 application en dose maximale de 1,02 kg m.a./ha, avec un DAAR de 21 j.									
Chili (1995)	1,57 – 1,64	3	20	1,03	9,02	–	1,99	3,52	2,71
	1,55 – 1,65	21	20	0,99	4,58	–	1,51	2,14	1,25
Essais sur les cultures sur le terrain : pomme									
<p>Douze essais ont été réalisés aux États-Unis dans les zones 1, 2, 5, 9, 10 et 11, pendant la saison de croissance 1999. Les pommiers ont été traités à 4 reprises (traitement foliaire) en pleine surface avec Scala SC à raison de 450 g m.a./ha/application, avec un intervalle de 7 j entre les traitements, pour une dose saisonnière totale de 1 800 g m.a./ha. Les pommes mûres ont été cueillies 72 j après la dernière application de Scala SC.</p> <p>Huit essais ont été réalisés au Canada dans les zones 1A, 5, 5B et 11, pendant la saison de croissance 2001. Chacun des essais a été réalisé sur 3 parcelles. La parcelle A recevait une application en début de saison, la parcelle B, une combinaison de traitement en début et en fin de saison, et la parcelle C, une application en fin de saison. Les pommiers dans la parcelle A ont été traités à 4 reprises par pulvérisation foliaire en pleine surface, à une dose de 400 g m.a./ha/application, avec un intervalle de 4 à 7 j entre les applications, pour une dose saisonnière maximale de 1 600 g m.a./ha. Des pommes à maturité ont été cueillies 65 à 72 j après la dernière application. Les pommiers dans la parcelle B ont été traités à 5 reprises par pulvérisation foliaire en pleine surface. Les 4 premières fois, on a appliqué une dose de 400 g m.a./ha; le délai entre les traitements était de 4 à 7 j. La 5^e application a été faite 14 j avant la récolte, à une dose de 800 g m.a./ha. La dose saisonnière maximale pour cette parcelle était de 2 400 g m.a./ha. Les pommiers dans la parcelle C ont été traités une seule fois, par pulvérisation foliaire en pleine surface à une dose de 800 g m.a./ha. Des pommes à maturité ont été cueillies 14 j plus tard.</p> <p>Le nombre d'essais et l'emplacement des sites d'essai, pour l'application en début de saison, étaient conformes à la directive DIR98-02, tandis que ces paramètres, dans le cas de la combinaison d'applications au début et en fin de saison et de l'application unique en fin de saison, n'étaient pas conformes à cette directive.</p>									
Dénrée	Dose (kg m.a./ha)	DAAR (j)	Concentrations de résidus de pyriméthanil (ppm)						
			n	min.	max.	MPEET	médiane	moyenne	écart- type
Pomme	1,8 (États- Unis)	72	24	< 0,05	0,16	0,155	0,05	0,08	0,04
	1,6 (Canada)	65 – 72	16	< 0,05	0,11	0,105	0,06	0,07	0,02
	2,4	14	16	0,11	0,57	0,54	0,28	0,3	0,13
	0,8	14	16	0,09	0,44	0,43	0,16	0,19	0,11

Essais sur les cultures sur le terrain : poire									
Six essais sur le terrain ont été réalisés aux États-Unis dans les zones 1, 10 et 11, pendant la saison de croissance 1999. Le nombre d'essais et l'emplacement des sites d'essai n'étaient pas conformes à la directive DIR98-02; toutefois, d'après la valeur probante des études, les données sur les résidus dans les pommes (application en début de saison) peuvent être utilisées comme source de données indirectes.									
Denrée	Dose (kg m.a./ha)	DAAR (j)	Concentrations de résidus de pyriméthanil (ppm)						
			n	min.	max.	MPEET	médiane	moyenne	écart-type
Poire (données provenant des États-Unis)	1,8	72	12	< 0,05	< 0,05	< 0,05	< 0,05	< 0,05	0
Essais sur le terrain pour l'établissement de LMR pour les denrées importées									
Essais sur les cultures sur le terrain : tomate de champ									
Seize essais ont été réalisés dans les régions de culture représentatives aux États-Unis (1, 2, 3, 5 et 10), pendant la saison de croissance 1999.									
Denrée	Dose (kg m.a./ha)	DAAR (j)	Concentrations de résidus de pyriméthanil (ppm)						
			n	min.	max.	MPEET	médiane	moyenne	écart-type
Tomate (données provenant des États-Unis)	1,5	1	32	< 0,05	0,38	0,37	0,14	0,16	0,01
Dissipation des résidus									
Zone	Culture et variété	Denrée ou matrice	Dose totale (kg m.a./ha)	DAAR (j)	Pyriméthanil (ppm)				
10	Raisin, Pinot blanc	Fruit	1,6	1	0,60, 0,42				
				7	0,46, 0,52				
				14	0,43, 0,36				
				21	0,29, 0,28				
				28	0,24, 0,16				
10	Fraise, Lido	Fruit	2,4	0	1,23, 1,43				
				1	1,15, 0,98				
				2	0,82, 0,91				
				3	1,48, 1,12				
				7	0,45, 0,18				
				14	0,43, 0,27				
21	0,20, 0,18								

2	Pomme de terre, Red Pontiac	Tubercule	1,5	0 7 14 21 28	< 0,05 < 0,05 < 0,05 < 0,05, < 0,05 < 0,05, < 0,05 < 0,05, < 0,05 < 0,05, < 0,05
10	Pomme de terre, Red Chieftan	Tubercule	1,5	0 7 14 21 28	< 0,05, < 0,05 < 0,05, < 0,05 < 0,05, < 0,05 < 0,05, < 0,05 < 0,05, < 0,05
2	Tomate de champ, Celebrity	Fruit	1,5	0 1 7 14 21	0,14, 0,09 0,09, 0,10 < 0,05, < 0,05 < 0,05, < 0,05 < 0,05, < 0,05
3	Tomate de champ, Heat Wave	Fruit	1,47	0 1 7 14 21	0,16, 0,13 0,12, 0,13 0,07, 0,06 < 0,05, < 0,05 < 0,05, < 0,05

LMR proposées

Pomme	0,6 ppm*
Poire	0,2 ppm*
Fraise	2,5 ppm*
Sous-groupe de culture 1C	0,05 ppm*
Tomate	0,5 ppm*
Lait	0,02 ppm**
Viande :bovin, chèvre, porc et mouton	0,1 ppm ***
Foie :bovin, chèvre, porc et mouton	0,1 ppm***
Tissus adipeux : bovin, chèvre, porc et mouton	0,1 ppm**
Sous-produits de viande (sauf le foie) : bovin, chèvre, porc et mouton	0,15 ppm**

* pyriméthanil

** pyriméthanil et métabolite AN3

*** pyriméthanil et métabolite AN2

Études sur les aliments transformés : raisin

L'étude sur les aliments transformés a porté sur du raisin traité à raison de 4 kg m.a./ha (Californie, États-Unis) et de 2,4 kg m.a./ha (Allemagne).

Produit	Concentration moyenne de résidus (ppm)	Facteur de concentration calculé
Californie (États-Unis)		
Raisin	0,51	–
Jus	0,34	0,66
Marc humide	1,18	2,3
Marc sec	3,31	6,5
Raisins secs	0,8	1,6

Déchets de raisins secs	9,25	18,1
Allemagne		
Raisin	0,84	–
Jus	0,23	0,3
Études sur les aliments transformés : pomme de terre		
L'étude sur les aliments transformés a porté sur des pommes de terre traitées à raison de 7,5 kg m.a./ha.		
Produit	Concentration moyenne de résidus (ppm)	Facteur de concentration calculé
Pomme de terre	< 0,05	–
Produits transformés non analysés		
Études sur les aliments transformés : pomme		
L'étude sur les aliments transformés a porté sur des pommes traitées à raison de 8,8 kg m.a./ha; soit 3,7 fois la dose recommandée sur l'étiquette.		
Produit	Concentration moyenne de résidus (ppm)	Facteur de concentration calculé
Pomme	0,17	–
Marc humide	0,7	4,1
Jus	0,06	0,4
Études sur les aliments transformés : tomate		
L'étude sur les aliments transformés a porté sur des tomates traitées à raison de 7,6 kg m.a./ha; soit 3,7 fois la dose recommandée sur l'étiquette.		
Produit	Concentration moyenne de résidus (ppm)	Facteur de concentration calculé
Tomate	1,35	–
Purée	0,45	0,3
Pâte	1,57	1,2

Aliments pour bétail

Vache laitière

On a administré par voie orale du pyriméthanol en capsules de gélatine à 14 vaches laitières Holstein, 1 fois/j, pendant 28 j consécutifs. Les doses étaient de 20,7, 64,7, 234,0 et 1 120,0 mg m.a./j, ce qui correspond à des concentrations de 1, 3, 10 et 50 ppm dans la nourriture, équivalentes à 0,4 ×, 1,2 ×, 4 × et 20 × la charge alimentaire théorique maximale (CATM), soit 2,49 ppm, pour les bovins dont l'alimentation comprend du marc de pommes humide et des rebuts de pommes de terre transformés. Pour les bovins laitiers nourris de manière similaire, les concentrations dans les aliments étaient équivalentes à 0,7 ×, 2 ×, 7 × et 36 × la CATM, soit 1,40 ppm. Les vaches étaient traitées 2 fois/j, les échantillons de lait étant ensuite mélangés ensemble, et des échantillons ont été prélevés aux j 1, 4, 8, 11, 15, 18, 22, 25 et 27. Les matières grasses et le lait écrémé des sous-échantillons de lait entier prélevés au j 27 (groupe ayant reçu des doses de 50 ppm) ont été séparés par centrifugation.

Les résidus du pyriméthanol dans le lait et les tissus étaient équivalents soit à la LD, soit à la LQ de la méthode (concentrations non détectables ou quantifiables), et ce, dans tous les groupes, quelque soit la dose. Les résidus du métabolite AN2 dans le foie, les muscles et les tissus adipeux étaient tous inférieurs à la LQ (< 0,01 ppm dans le lait, et < 0,05 ppm dans les tissus) pour le groupe ayant reçu des doses de 50 ppm. Pour ce qui est des reins, les résidus d'AN2 étaient mesurables dans les groupes ayant reçu des doses de 3, 10 et 50 ppm, et ils s'établissaient en moyenne à (0,07 ± 0,01), (0,12 ± 0,02) et (0,63 ± 0,35) ppm, respectivement. Dans le lait, les résidus étaient presque essentiellement constitués de métabolite AN3. La concentration maximale de résidus dans le lait a été atteinte le j 22 dans le groupe ayant reçu des doses de 10 ppm (0,025 ppm), et le j 27 dans le groupe ayant reçu des doses de 50 ppm (0,088 ppm). La concentration de résidus d'AN3 dans les matières grasses du lait était de 0,031 ppm, et de 0,064 ppm dans le lait écrémé. Les données sur les matières grasses du lait et le lait écrémé montrent que les résidus ne se concentrent pas dans les matières grasses.

Les résidus attendus de pyriméthanol et du métabolite AN3 dans le lait entier se chiffrent à 0,02 ppm (LQ [0,01 ppm] + LQ [0,01 ppm]). Dans les muscles, le foie et les tissus adipeux des bovins, les résidus combinés de pyriméthanol et du métabolite AN2 étaient de 0,1 ppm (LQ combinées de 0,05 ppm), et dans les reins, ils étaient de 0,13 ppm (LQ de 0,05 ppm [pyriméthanol] + 0,08 ppm [AN2]).

Poule pondeuse

Une étude sur l'alimentation de la volaille n'est pas requise, car on ne propose pas l'utilisation du pyriméthanol sur des cultures destinées à nourrir la volaille.

Stabilité à l'entreposage

Matrices végétales

D'après les résultats présentés, les résidus de pyriméthanol sont stables pendant l'entreposage au congélateur pour des périodes allant jusqu'à 844 j dans les pommes, 912 j dans les pêches et 12 mois dans le raisin, la laitue, les carottes et les tomates.

Produits transformés

La stabilité des résidus de pyriméthanol dans les produits transformés de la pomme pendant un entreposage au congélateur d'une durée de 200 j et dans les produits transformés de la tomate d'une durée de 567 j **n'a pas été démontrée**.

Matrices provenant du bétail

La stabilité des résidus de pyriméthanol et de ses 2 métabolites AN2 (AE C614276) et AN3 (AE C614277) dans le lait et les tissus provenant du bétail pendant un entreposage au congélateur d'une durée supérieure à 30 j, conformément à la directive DIR98-02, **n'a pas été démontrée**.

Tableau 2 Aperçu de la chimie des résidus : Études sur le métabolisme et évaluation des risques

ÉTUDES SUR LES VÉGÉTAUX			
RP AUX FINS DE L'APPLICATION DE LA LOI Cultures principales Cultures de rotation	Pyriméthanol Pyriméthanol et son métabolite AN5 (AE C621312)		
RP AUX FINS DE L'ÉVALUATION DES RISQUES Cultures principales Cultures de rotation	Pyriméthanol Pyriméthanol et son métabolite AN5 (AE C621312)		
PROFIL MÉTABOLIQUE DANS DIVERSES CULTURES	Similaire dans le raisin, les pommes, les tomates, la laitue et les carottes		
ÉTUDES SUR LES ANIMAUX			
ANIMAUX	Ruminants		
RP AUX FINS DE L'APPLICATION DE LA LOI	Pyriméthanol et son métabolite AN2 (AE C614276) dans les tissus provenant du bétail Pyriméthanol et son métabolite AN3 (AE C614277) dans le lait		
RP AUX FINS DE L'ÉVALUATION DES RISQUES	Pyriméthanol et son métabolite AN2 (AE C614276) dans les tissus provenant du bétail Pyriméthanol et son métabolite AN3 (AE C614277) dans le lait		
PROFIL MÉTABOLIQUE CHEZ LES ANIMAUX	Similaire chez les ruminants et les rats		
RÉSIDUS LIPOSOLUBLES	Non		
Risque alimentaire associé à la consommation de nourriture et d'eau			
Risque alimentaire chronique autre que cancérogène DJA = 0,17 mg/kg p.c. CPE (niveau II; eaux souterraines) = 0,1895 ppm	POPULATION	RISQUE ESTIMÉ (% de la DJA)	
		Nourriture (estimation raffinée)	Nourriture + CPE (estimation raffinée)
	Nourrissons < 1 an	12,60	20,30
	Enfants de 1 à 2 ans	53,60	57,10
	Enfants de 3 à 5 ans	40,70	43,90
	Enfants de 6 à 12 ans	24,40	26,60
	Jeunes de 13 à 19 ans	15,60	17,30
	Adultes de 20 à 49 ans	10,70	12,90

	Adultes de 50 ans et +	11,10	13,40
	Femmes de 13 à 49 ans	11,80	14,00
	Population totale	15,50	17,90
Exposition alimentaire aiguë Analyse, 95^e centile	POPULATION	RISQUE ESTIMÉ (% de la DARf)	
		Nourriture (estimation raffinée)	Nourriture + CPE (estimation raffinée)
DARf = 1 mg/kg p.c. CPE (niveau II; eau souterraine) = 0,1953 ppm	Population totale	13,00	13,33

Annexe III Évaluation environnementale

Tableau 1 Propriétés physicochimiques de la matière active et de sa préparation commerciale ayant une incidence sur l'environnement

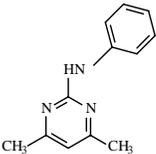
Propriété	Valeur	Commentaires
Structure chimique		
Nom (IUPAC)	<i>N</i> -(4,6-diméthylpyrimidine-2-yl)aniline	
Formule moléculaire	C ₁₂ H ₁₃ N ₃	
Solubilité dans l'eau	121,0 mg/L à 25 °C, pH = 6,1	Cette m.a. est considérée très soluble dans l'eau.
Pression de vapeur	2,2 × 10 ⁻³ Pa (= 1,65 × 10 ⁻⁵ mmHg) à 25 °C	Valeur tirée du rapport de la SDSL, partie 2. Selon la classification de Kennedy et Talbert (1977), la m.a. a une faible volatilité.
Constante de la loi d'Henry (1/H)	K = 3,58 × 10 ⁻⁸ atm • m ³ /mol ou 1/H = 6,84 × 10 ⁵	La m.a. ne se volatilise pas à partir des surfaces d'eau ou des sols humides. Calcul fait par l'examineur.
log K _{oe}	2,84	Valeur tirée du rapport de la SDSL, partie 2. Le potentiel de bioaccumulation de la m.a. est faible.
pK _a	3,52 à 20 °C	Aux pH enregistrés dans l'environnement, la molécule sera neutre.
Spectre d'absorption UV-visible	Aucune absorption observée entre 300 et 800 nm	La m.a. présente un faible potentiel de phototransformation en présence de lumière dans les conditions ambiantes normales.

Tableau 2 Devenir et comportement en milieu terrestre

Propriété	Substance à l'essai	Valeur	Commentaires
Transformation abiotique			
Hydrolyse	Pyriméthanil	Demi-vie à : pH 5 : stable pH 7 : 962 j pH 9 : 722 j	Ne constitue pas une voie de transformation importante dans l'environnement.
Phototransformation sur les sols	Pyriméthanil	Demi-vie : À l'obscurité : stable À la lumière : stable	D'après les justifications scientifiques présentées à l'appui de la demande d'exemption soumise. N'est pas une voie de transformation dans l'environnement.
Phototransformation dans l'air	Pyriméthanil	Données non requises; substance non volatile.	
Biotransformation			
Biotransformation dans les sols en conditions aérobies	Pyriméthanil	Demi-vie : Sable loameux : 72 j Loam sableux : 25 j Loam : 70 j	Légèrement à modérément persistant dans les sols. Plusieurs produits de transformation non caractérisés ont été observés, aucun présent en concentration dépassant 10 % de la RA.
Biotransformation dans les sols en conditions anaérobies	Pyriméthanil	> 300 j	Persistant. La 2-amino-4,6-diméthylpyrimidine est un produit de transformation majeur.
Mobilité			
Adsorption et désorption dans le sol	Pyriméthanil	K_{oc} : 438-686	Mobilité faible à modérée dans les sols.
Lessivage sur colonne	Pyriméthanil	Pénétration importante dans la colonne de sol (> 20 cm)	Corrobore les résultats des études d'adsorption et de désorption.
Volatilisation	Pyriméthanil	Substance non volatile, d'après sa pression de vapeur.	

Propriété	Substance à l'essai	Valeur	Commentaires
Études sur le terrain			
Dissipation sur le terrain (sites au Canada)	Pyriméthanil	TD ₅₀ : 75 – 153 j	<p>Pas de résidus à une profondeur supérieure à 15 cm.</p> <p>Modérément persistant.</p> <p>La 2-amino-4,6-diméthylpyrimidine est un produit de transformation.</p>

Tableau 3 Produits de transformation dans l'environnement terrestre

Processus de transformation	Substance à l'essai	Principaux produits de transformation	Produits de transformation secondaires	
Hydrolyse	Pyriméthanil	Aucun identifié	Aucun identifié	
Phototransformation dans les sols	S. O.	S. O.	S. O.	
Biotransformation dans les sols en conditions aérobies	Pyriméthanil	Composé non caractérisé (U2) représentant 6,6 % de la RA	2-amino-4,6-diméthylpyrimidine 4,6-diméthyl-2(4-nitroanilino)-pyrimidine 2-anilino-4,6-diméthylpyrimidine-1-oxyde 4,6-diméthyl-2(2-nitroanilino)-pyrimidine 2-hydroxy-4,6-diméthylpyrimidine et composés non caractérisés	
	2-amino-4,6-diméthylpyrimidine	Aucun identifié	4 composés non identifiés	
Biotransformation dans les sols en conditions anaérobies (sols inondés)	Pyriméthanil	2-amino-4,6-diméthylpyrimidine représentant 13,6 % de la RA	2-hydroxy-4,6-diméthylpyrimidine	
Dissipation sur le terrain	Scala SC	Ontario	Aucun identifié	2-amino-4,6-diméthylpyrimidine

Tableau 4 Devenir et comportement en milieu aquatique

Propriété	Substance à l'essai	Valeur	Commentaires
Transformation abiotique			
Hydrolyse	Pyriméthanil	Demi-vie à : pH 5 : stable pH 7 : 962 j pH 9 : 722 j	Ne constitue pas une voie de transformation importante dans l'environnement.
Phototransformation dans l'eau	Pyriméthanil	Demi-vie : À l'obscurité : stable À la lumière : stable aux pH enregistrés dans l'environnement	N'est pas une voie de transformation dans l'environnement.
Biotransformation			
Biotransformation dans les systèmes eau-sédiments en conditions aérobies	Pyriméthanil	TD ₅₀ de 40 – 121 j (système entier)	Se dépose rapidement dans les sédiments. Légèrement à modérément persistant dans les systèmes aquatiques. La 2-amino-4,6-diméthylpyrimidine est le principal produit de transformation.
Biotransformation dans les systèmes eau-sédiments en conditions anaérobies	Pyriméthanil	TD ₅₀ de 566 j (système entier)	Se dépose rapidement dans les sédiments. Persistant dans le système entier. Pas de produits de transformation majeurs.

Tableau 5 Produits de transformation en milieu aquatique

Processus de transformation	Substance à l'essai	Principaux produits de transformation	Produits de transformation secondaires
Hydrolyse	Pyriméthanyl	Aucun identifié	Aucun identifié
Phototransformation dans l'eau	Pyriméthanyl	Aucun identifié	Aucun identifié
Biotransformation dans les systèmes aquatiques en conditions aérobies	Pyriméthanyl	2-amino-4,6-diméthylpyrimidine représentant 10,4 % de la RA	2-hydroxy-4,6-diméthylpyrimidine 4,6-diméthyl-2(4-nitroanilino)-pyrimidine 2-anilino-4,6-diméthylpyrimidine-1-oxyde
Biotransformation dans les systèmes aquatiques en conditions anaérobies	Pyriméthanyl	Aucun identifié	4,6-diméthyl-2(4-nitroanilino)-pyrimidine

Tableau 6 Principales données d'entrée des modèles sur les eaux souterraines et les eaux de surface aux fins de l'évaluation de niveau 1 du pyriméthanyl et de ses produits de transformation

Type de données	Paramètre	Valeur
Renseignements sur l'application Pomme	Dose annuelle maximale permise (kg m.a./ha)	2,4
	Dose maximale par application (kg m.a./ha)	4 × 0,4 kg m.a./ha en début de saison, plus 1 × 0,8 kg m.a./ha en fin de saison
	Nombre maximal d'applications par année	Voir ci-dessus
	Intervalle minimal entre les applications (j)	7
	Méthode d'application	Pulvérisateur pneumatique
Renseignements sur l'application Raisin	Dose annuelle maximale permise (kg m.a./ha)	2,4
	Dose maximale par application (kg m.a./ha)	0,8
	Nombre maximal d'applications par année	3
	Intervalle minimal entre les applications (j)	7
	Méthode d'application	Pulvérisateur pneumatique
Caractéristiques relatives au devenir dans l'environnement Pyriméthanyl	Demi-vie pour la réaction d'hydrolyse à pH 7 (j)	962
	Demi-vie pour la réaction de photolyse dans l'eau (j)	Stable
	K _{co} pour l'adsorption (ml/g)	337
	Demi-vie pour la biotransformation dans les sols en conditions aérobies (j)	82
	Demi-vie pour la biotransformation en milieu aquatique aérobie (j)	121

Type de données	Paramètre	Valeur
	Demi-vie pour la biotransformation en milieu aquatique anaérobie (j)	566
Caractéristiques relatives au devenir dans l'environnement 2-amino-4,6-diméthylpyrimidine	Demi-vie pour la réaction d'hydrolyse au pH 7 (j)	Aucune donnée (substance présumée stable)
	Demi-vie de la photolyse dans l'eau (j)	Aucune donnée (substance présumée stable)
	K _{co} pour l'adsorption (ml/g)	39,6
	Demi-vie pour la biotransformation dans les sols en conditions aérobies (j)	146
	Demi-vie pour la biotransformation en milieu aquatique aérobie (j)	Substance présumée stable
	Demi-vie pour la biotransformation en milieu aquatique anaérobie (j)	Substance présumée stable

Tableau 7 Concentrations prévues dans l'environnement estimées pour le pyriméthanol et ses produits de transformation dans les sources potentielles d'eau potable

Composé	CPE : eaux souterraines (µg m.a./L)		CPE : eaux de surface (µg m.a./L)			
	Aiguë ¹	Chronique ²	Réservoir		Mare-réservoir	
			Aiguë ³	Chronique ⁴	Aiguë ³	Chronique ⁴
Pyriméthanol	25,3	24,5	68,45	19,16	115,6	77,3
2-amino-4,6-diméthylpyrimidine ⁵	170	165	16,96	10,18	554,2	550,2

1 90^e centile des concentrations quotidiennes moyennes.

2 90^e centile des concentrations annuelles moyennes.

3 90^e centile des concentrations annuelles maximales.

4 90^e centile des concentrations annuelles moyennes.

5 Le taux de transformation de la 2-amino-4,6-diméthylpyrimidine en milieu aquatique n'a pu être estimé et, aux fins de la modélisation, on a supposé que ce produit est stable. Ce produit est en grande partie responsable de la CPE élevée pour les mares-réservoirs.

Tableau 8 CPE maximale de pyriméthanol dans les végétaux et les insectes après pulvérisation directe de Scala SC

Matrice	CPE (mg m.a./kg poids frais [p.f.] ^a)	Rapports de p.f./p.s.	CPE (mg m.a./kg p.s.)
Graminées courtes de pâturage	513,6	3,3 ^b	1 694,9
Feuillage	268,8	11 ^b	2 956,8
Graminées hautes	235,2	4,4 ^b	1 034,9
Fourrage vert	288,0	5,4 ^b	1 555,2

Matrice	CPE (mg m.a./kg poids frais [p.f.] ^a)	Rapports de p.f./p.s.	CPE (mg m.a./kg p.s.)
Insectes de petite taille	124,8	3,8 ^c	474,2
Capsules et graines	25,7	3,9 ^c	100,2
Insectes de grande taille	21,4	3,8 ^c	81,2
Grains et graines	21,4	3,8 ^c	81,2
Fruits	32,2	7,6 ^c	244,4

^a D'après les corrélations publiées dans Hoerger et Kenaga (1972) et Kenaga (1973), et modifiées selon Fletcher et coll. (1994).

^b Rapports p.f./p.s. tirés de Harris (1975).

^c Rapports p.f./p.s. tirés de Spector (1956).

Tableau 9 CPE maximale de pyriméthanil dans la nourriture des oiseaux et des mammifères après pulvérisation directe de Tribute 2.25 SC ou de Tribute 35 DF

Organisme	Matrice	CPE (mg m.a./kg p.s. alimentation)
Colin de Virginie	30 % d'insectes de petite taille 15 % de fourrage vert 55 % de graines	420,2
Canard colvert	30 % d'insectes de grande taille 70 % de graines	81,2
Rat	70 % de graminées courtes 20 % de grains et de graines 10 % d'insectes de grande taille	1 210,8
Souris	25 % de graminées courtes 50 % de grains et de graines 25 % de feuillage	1 203,5
Lapin	25 % de graminées courtes 25 % de feuillage 25 % de graminées hautes 25 % de fourrage vert	1 810,5

Tableau 10 Effets sur les organismes terrestres

Organisme	Exposition	Substance à l'essai	Valeur de référence toxicologique	Degré de toxicité ^a
Invertébrés				
Lombric	Aiguë	Pyriméthanil (95,1 %)	CSEO = 250 mg m.a./kg p.s. sol	S. O.
Abeille	Orale	Pyriméthanil (95,9 %)	DL ₅₀ > 100 µg m.a./abeille DSEO = 100 µg m.a./abeille	Relativement non toxique
	Par contact	Pyriméthanil (95,9 %)	DL ₅₀ > 100 µg m.a./abeille DSEO = 100 µg m.a./abeille	Relativement non toxique
Guêpe parasitoïde	Par contact	PC; 406,2 g m.a./L	100 % de mortalité à 1 kg m.a./ha	Fortement toxique
Acarien prédateur	Par contact	PC; 393,4 g m.a./L	(47 ± 15,1) % de mortalité à 1 kg m.a./ha Effet global (E) = 68,0 %	Légèrement nocif compte tenu de E
Chrysope	Par contact	PC; 398,7 g m.a./L	23,5 % de mortalité à 1 kg m.a./ha E = 39,0 %	Sans danger compte tenu de E
Coccinelle	Par contact	PC; 398,7 g m.a./L	87,2 % de mortalité à 1 kg m.a./ha E = 22,6 %	Sans danger compte tenu de E mais fortement toxique
Coccinelle	Conditions semi-naturelles	PC; 418 g m.a./L	Pas de réduction significative des populations à 1 kg m.a./ha	S. O.
Guêpe parasitoïde	Conditions semi-naturelles	PC; 418 g m.a./L	Pas d'effet significatif à 1 kg m.a./ha	S. O.
Acarien prédateur	Conditions semi-naturelles	PC; 400 g m.a./L	Pas d'effet significatif à 0,475 kg m.a./ha × 5	S. O.

Organisme	Exposition	Substance à l'essai	Valeur de référence toxicologique	Degré de toxicité ^a
Oiseaux				
Colin de Virginie	Aiguë	Pyriméthanil (97,8 %)	DSEO = 2 000 mg m.a./kg p.c. DL ₅₀ > 2 000 mg m.a./kg p.c.	Quasi non toxique
	Alimentaire	Pyriméthanil (97,8 %)	CSEO = 5 200 mg m.a./kg nourriture CL ₅₀ > 5 200 mg m.a./kg nourriture	Quasi non toxique
	Reproduction	Pyriméthanil (95,9 – 97,1 %)	CSEO = 1 000 mg m.a./kg p.c.	Effets peu probables sur la reproduction
Canard colvert	Aiguë	Pyriméthanil (97,8 %)	DSEO = 125*mg m.a./kg p.c. DL ₅₀ > 125* mg m.a./kg p.c.	Modérément toxique, *dose non émétique la plus élevée
	Alimentaire	Pyriméthanil (97,8 %)	CSEO = 5 200 mg m.a./kg nourriture CL ₅₀ > 5 200 mg m.a./kg nourriture	Quasi non toxique
	Reproduction	Pyriméthanil (95,9 – 97,1 %)	DSEO = 640 mg m.a./kg p.c.	Effets peu probables sur la reproduction
Mammifères				
Rat	Aiguë	Pyriméthanil (98,4 %)	DL ₅₀ = 5 060 mg m.a./kg p.c. (combinée)	Faible toxicité
	Alimentaire	Pyriméthanil (95,3 – 98,1 %)	DSENO > 800 mg m.a./kg nourriture	S. O.
	Neurotoxicité aiguë	Pyriméthanil (99,8 %)	Systémique DSENO = 100 mg m.a./kg p.c. DMENO = 1 000 mg m.a./kg p.c. Neurotoxicité DSENO = 1 000 mg m.a./kg p.c.	S. O.

Organisme	Exposition	Substance à l'essai	Valeur de référence toxicologique	Degré de toxicité ^a
	Reproduction (régime alimentaire, plusieurs générations)	Pyriméthanil (96,2 – 9,2 %)	Parents, progéniture, reproduction DSENO : 400 ppm DMENO : 5 000 ppm	S. O.
Souris	Aiguë	Pyriméthanil (98,4 %)	DL ₅₀ = 5 000 mg m.a./kg p.c. (combinée)	Faible toxicité
	Alimentaire	Pyriméthanil (97,7 – 97,9 %)	DSENO = 900 mg m.a./kg nourriture DMENO = 1 000 mg m.a./kg nourriture	S. O.
Plantes vasculaires				
Plante vasculaire	Évaluation en prélevée et en postlevée	Pyriméthanil	Pas d'effets jusqu'à 3 kg m.a./ha	Non phytotoxique à la dose d'application recommandée
	Évaluation en prélevée et en postlevée	2-amino-4,6-diméthylpyrimidine	Quelques effets nocifs à 6 – 20 × la dose d'application maximale du composé d'origine	Ne devrait pas être phytotoxique à la dose d'application recommandée

^a D'après Atkins et coll. (1981) pour l'abeille, et d'après la classification de l'EPA pour les autres, le cas échéant.

Tableau 11 Effets sur les organismes aquatiques

Organisme	Exposition	Substance à l'essai	Valeur de référence toxicologique	Degré de toxicité ^a
Poissons d'eau douce				
<i>Daphnia magna</i>	Aiguë	Pyriméthanil (98,9 % m.a.)	CE ₅₀ sur 48 h = 2,9 mg m.a./L CSEO = 1,5 mg m.a./L	Modérément toxique
	Chronique	Pyriméthanil (98,9 % m.a.)	CE ₅₀ sur 21 j = 1,87 mg m.a./L CSEO = 0,97 mg m.a./L	Modérément toxique

Organisme	Exposition	Substance à l'essai	Valeur de référence toxicologique	Degré de toxicité ^a
Truite arc-en-ciel	Aiguë	Pyriméthanol (99,4 % m.a.)	CL _{r50} sur 96 h = 10,56 mg m.a./L CSEO = 4,0 mg m.a./L	Légèrement toxique
	Chronique	Pyriméthanol (98,3 % m.a.)	CSEO = 1,6 mg m.a./L	S. O.
	Premiers stades de vie	Pyriméthanol (99,4 % m.a.)	CSEO = 77 µg m.a./L	S. O.
Carpe miroir	Aiguë	Pyriméthanol (99,4 % m.a.)	CL _{r50} sur 96 h = 35,36 mg m.a./L CSEO = 6,25 mg m.a./L	Légèrement toxique
Crapet arlequin	Aiguë	Pyriméthanol (99,4 % m.a.)	CL _{r50} sur 96 h = 29,0 mg m.a./L CSEO = 12,5 mg m.a./L	Légèrement toxique
Chlorophyte d'eau douce	Aiguë	Pyriméthanol (95,5 % m.a.)	CE _{r50} sur 96 h = 5,84 mg m.a./L (croissance) CE _{b50} sur 96 h = 1,20 mg m.a./L (biomasse) CSEO < 0,33 mg m.a./L	S. O.
Diatomée d'eau douce	Aiguë	Pyriméthanol (99,4 % m.a.)	Concentration inhibitrice à 50 % (CI ₅₀) sur 96 h > 3,9 mg m.a./L CSEO = 3,9 mg m.a./L	S. O.
Cyanobactérie d'eau douce	Aiguë	Pyriméthanol (99,4 % m.a.)	CI ₅₀ sur 96 h > 3,8 mg m.a./L CSEO = 3,8 mg m.a./L	S. O.
Plante vasculaire	En solution	Pyriméthanol (99,4 % m.a.)	CE _{r50} sur 7 j > 30,0 mg m.a./L (croissance) CE _{b50} sur 7 j = 15,3 mg m.a./L (biomasse) CE ₅₀ sur 7 j = 8,7 mg m.a./L (p.s.) CSEO < 1,9 mg m.a./L	S. O.

Organisme	Exposition	Substance à l'essai	Valeur de référence toxicologique	Degré de toxicité ^a
Espèces marines				
Crustacé	Aiguë	Pyriméthanol (99,4 % m.a.)	CL _{r50} sur 96 h = 3,4 mg m.a./L CSEO = 0,37 mg m.a./L	Modérément toxique
	Chronique	Pyriméthanol (99,4 % m.a.)	CSEO = 0,5 mg m.a./L	S. O.
Mollusque	Aiguë	Pyriméthanol (99,4 % m.a.)	CE ₅₀ sur 96 h = 3,9 mg m.a./L CSEO = 1,3 mg m.a./L	Modérément toxique
Poisson	Aiguë	Pyriméthanol (99,4 % m.a.)	CL ₅₀ sur 96 h = 2,8 mg m.a./L CSEO = 1,2 mg m.a./L	Modérément toxique
Algue marine	Aiguë	Pyriméthanol (99,4 % m.a.)	CE _{r50} sur 96 h > 6,6 mg m.a./L (croissance) CE _{b50} sur 96 h > 6,6 mg m.a./L (biomasse) CSEO = 3,9 mg m.a./L	S. O.

^a Classification de l'EPA, le cas échéant.

Tableau 12 Risque pour les organismes terrestres

Organisme	Exposition	Valeur de référence toxicologique	CPE	QR	Risque
Invertébrés					
Lombric	Aiguë	250 mg m.a./kg	1,0 mg m.a./kg sol	$4,0 \times 10^{-3}$	Négligeable
Abeille	Orale et par contact	> 112 kg m.a./ha, ce qui équivalut à > 100 µg m.a./abeille	2,4 kg m.a./ ha	S. O.	Risque significatif peu probable
Guêpe parasitoïde	Par contact	S. O.	S. O.	S. O.	Voir la partie sur les essais en conditions semi- naturelles

Organisme	Exposition	Valeur de référence toxicologique	CPE	QR	Risque
Acarien prédateur	Par contact	S. O.	S. O.	S. O.	Voir la partie sur les essais en conditions semi-naturelles
Chrysope	Par contact	S. O.	S. O.	S. O.	Risque significatif peu probable à des doses égales ou inférieures à 0,4 kg/ha
Coccinelle	Par contact	S. O.	S. O.	S. O.	Voir la partie sur les essais en conditions semi-naturelles
Coccinelle	Conditions semi-naturelles	S. O.	S. O.	S. O.	Risque significatif peu probable à des doses égales ou inférieures à 0,4 kg/ha
Acarien prédateur	Conditions semi-naturelles	S. O.	S. O.	S. O.	Risque significatif peu probable à des doses égales ou inférieures à 0,4 kg/ha
Guêpe parasitoïde	Conditions semi-naturelles	S. O.	S. O.	S. O.	Risque significatif peu probable à des doses égales ou inférieures à 0,4 kg/ha

Organisme	Exposition	Valeur de référence toxicologique	CPE	QR	Risque
Oiseaux					
Colin de Virginie	Aiguë	48,6 mg m.a./ind.	420,2 mg m.a./kg nourriture	28,9 j pour consommer une dose équivalente à la CSEO	Négligeable
	Alimentaire	5 200 mg m.a./kg nourriture	420,2 mg m.a./kg nourriture	0,08	Négligeable
	Reproduction	1 000 mg m.a./kg nourriture	420,2 mg m.a./kg nourriture	0,42	Faible
Canard colvert	Aiguë	7,87 mg m.a./ind.	81,2 mg m.a./kg nourriture	6,3 j pour consommer une dose équivalente à la CSEO	Négligeable
	Alimentaire	5 200 mg m.a./kg nourriture	81,2 mg m.a./kg nourriture	0,02	Négligeable
	Reproduction	640 mg m.a./kg nourriture	81,2 mg m.a./kg nourriture	0,13	Faible
Mammifères					
Rat	Aiguë	1 771,0 mg m.a./ind.	1 210,8 mg m.a./kg p.s. nourriture	24 j pour consommer une dose équivalente à la DL ₅₀	Négligeable
	Alimentaire	> 800 mg m.a./kg nourriture	1 210,8 mg m.a./kg nourriture	1,5	Modéré
	Neurotoxicité	350,0 mg m.a./ind.	1 210,8 mg m.a./kg nourriture	4,8 j pour consommer une dose équivalente à la CSEO	Négligeable
	Reproduction	400 mg m.a./kg nourriture	1 210,8 mg m.a./kg nourriture	3,03	Modéré

Organisme	Exposition	Valeur de référence toxicologique	CPE	QR	Risque
Souris	Aiguë	165 mg m.a./ind.	1 203,57 mg m.a./kg p.s. nourriture	23 j pour consommer une dose équivalente à la DL ₅₀	Négligeable
	Alimentaire	900 mg m.a./kg nourriture	1 203,57 mg m.a./kg p.s. nourriture	1,3	Modéré
Plantes vasculaires					
Plante vasculaire	Évaluation en prélevée et en postlevée avec le pyriméthanil	S. O.	3 kg m.a./ha	S. O.	Pas de risque significatif prévu
	Évaluation en prélevée et en postlevée avec la 2-amino-4,6-diméthyl-pyrimidine	S. O.	56 et 11,2 kg m.a./ha	S. O.	Pas de risque significatif prévu

Tableau 13 Risque pour les organismes aquatiques

Organisme	Exposition	Valeur de référence toxicologique	CPE	QR	Risque
Espèces d'eau douce					
<i>Daphnia magna</i>	Aiguë	1,5 mg m.a./L	0,77 mg m.a./L	0,51	Faible
	Chronique	0,97 mg m.a./L	0,77 mg m.a./L	0,79	Faible
Truite arc-en-ciel	Aiguë	4,0 mg m.a./L	0,77 mg m.a./L	0,19	Faible
	Chronique	1,6 mg m.a./L	0,77 mg m.a./L	0,48	Faible
	Premiers stades de vie	0,077 mg m.a./L	0,77 mg m.a./L	10	Élevé
Carpe miroir	Aiguë	6,25 mg m.a./L	0,77 mg m.a./L	0,12	Faible
Crapet arlequin	Aiguë	12,5 mg m.a./L	0,77 mg m.a./L	0,06	Négligeable

Organisme	Exposition	Valeur de référence toxicologique	CPE	QR	Risque
Chlorophytes d'eau douce	Aiguë	0,12 mg m.a./L ^a	0,77 mg m.a./L	6,4	Modéré
Diatomées d'eau douce	Aiguë	3,8 mg m.a./L	0,77 mg m.a./L	0,2	Faible
Cyanobactéries d'eau douce	Aiguë	3,9 mg m.a./L	0,77 mg m.a./L	0,2	Faible
Plantes vasculaires	En solution	0,87 mg m.a./L ^a	0,77 mg m.a./L	0,88	Faible
Espèces marines					
Crustacés	Aiguë	0,37 mg m.a./L	0,77 mg m.a./L	2,1	Modéré
	Chronique	0,50 mg m.a./L	0,77 mg m.a./L	1,5	Modéré
Mollusques	Aiguë	1,3 mg m.a./L	0,77 mg m.a./L	0,59	Faible
Poissons	Aiguë	1,2 mg m.a./L	0,77 mg m.a./L	0,64	Faible
Algues marines	Aiguë	3,9 mg m.a./L	0,77 mg m.a./L	0,2	Faible

^a Indique que 1/10^e de la CE₅₀ ou de la CL₅₀ a été utilisé comme valeur par défaut.

Références

- Agence de réglementation de la lutte antiparasitaire, Division de la conformité, des services de laboratoire et des opérations régionales, Sous-division des services de laboratoire. 1999. *Renseignements exigés sur les caractéristiques chimiques pour l'homologation d'une matière active de qualité technique ou d'un produit du système intégré*. Rapport de la Sous-division des services de laboratoire, partie 2. Ottawa.
- Atkins, E. L., D. Kellum et K.W. Atkins. 1981. *Reducing pesticide hazards to honey bees: mortality prediction techniques and integrated management strategies*. University of California, Division of Agricultural Sciences, Leaflet 2883. p. 22.
- EPA. 1985a. Hazard Evaluation Division, Standard Evaluation Procedure, Avian Single-Dose Oral DL₅₀ Test. EPA 540/9-85-007. Washington, D.C.
- EPA. 1985b. Hazard Evaluation Division, Standard Evaluation Procedure, Avian Dietary CL₅₀ Test. EPA 540/9-85-008. Washington, D.C.
- EPA. 1985c. Hazard Evaluation Division, Standard Evaluation Procedure, Acute Toxicity Test for Freshwater Invertebrates. EPA 540/9-85-005. Washington, D.C.
- EPA. 1985d. Hazard Evaluation Division, Standard Evaluation Procedure, Acute Toxicity Test for Freshwater Fish. EPA 540/9-85-006. Washington, D.C.
- EPA. 1988. Recommendations for and documentations of biological values for use in risk assessment. PB88 179874, EPA 600/6-87/008. Cincinnati, Ohio.
- Fletcher, J. S., J. E. Nellessen et T. G. Pfleeger. 1994. Literature review and evaluation of the EPA food-chain (Kenaga) nomogram, an instrument for estimating pesticide residues on plants. *Environmental Toxicology and Chemistry* 13:1 383-1 391.
- Goring, C.A.I. et coll. 1975. Principles of pesticide degradation in soil. In : R. Haque et V.H. Freed (éd.). *Environmental Dynamics of Pesticides*. Plenum Press, New York. p. 135-172.
- Hassan S.A. et coll. 1994. Results of the Sixth Joint Pesticide Testing Programme of the IOBC/WPRS-Working Group. Pesticides and Beneficial Organisms. *Entomophaga* 39(1): 107-119.
- Harris, L. E. 1975. *Guide for Estimating Toxic Residues in Animal Feeds or Diets*. EPA 540/9-75-019 (N° de référence NTIS : PB 243 748). EPA, Washington, D.C.
- Hoerger, F. et E.E. Kenaga. 1972. Pesticide residues on plants: correlation of representative data as basis for estimation of their magnitude in the environment. In : Coulston F. et F. Korte (éd.). *Global aspects of chemistry, toxicology and technology as applied to the environment*, volume I. Thieme, Stuttgart, and Academic Press, New York. p. 9-28.

Kenaga, E.E. 1973. Factors to be considered in the evaluation of the toxicity of pesticides to birds in their environment. In : Coulston F. et F. Dote (éd.). *Global aspects of chemistry, toxicology and technology as applied to the environment*, volume II. Thieme, Stuttgart, and Academic Press, New York. p. 166-181.

Kennedy, J.M. et R.E. Talbert. 1977. Comparative persistence of dimitroaniline type herbicides on the soil surface. *Weed Science*. 25(5): 373-381.

McCall, J.P., D.A. Laskowski, R.L. Swann et J.J. Dishburger. 1981. *Measurement of Sorption Coefficients of Organic Chemicals and Their Use in Environmental Fate Analysis*, in Test Protocols for Environmental Fate and Movement of Toxicants. Comptes rendus de colloque. Association of Official Analytical Chemists. 94^e réunion annuelle, les 21 et 22 octobre 1980, Washington, D.C. p. 89-109.

McEwen, F.L. et G.R. Stephenson. 1979. *The use and significance of pesticides in the environment*. John Wiley and Sons Inc., Toronto. 282 p.

Spector, W.S. (éd.) 1956. *Handbook of Biological Data*. W.B. Saunders, Philadelphia, p. 78, 187.

Urban, D.G. et N.J. Cook. 1986. *Hazard Evaluation Division, Standard Evaluation Procedure: Ecological Risk Assessment*. EPA 540/9-85-001. Washington, D.C. 96 p.