



Agriculture  
Canada

Direction générale,  
Production et inspection des aliments

Direction de l'industrie des produits végétaux

Food Production  
and Inspection Branch

Plant Industry Directorate

Canada

E93-01

## Document des décisions

# Myclobutanil

Dans ses efforts constants pour fournir un résumé des données reçues et décrire les mesures de réglementation couvrant la matière active myclobutanil, le ministère de l'Agriculture du Canada a préparé le présent document de décision, qui tient compte des contributions de ses propres spécialistes et des principaux ministères conseils. Après l'examen de l'information disponible et compte tenu des avantages agronomiques du produit, il a été décidé d'accepter temporairement à l'homologation le myclobutanil et le produit commercial NOVA 40W®.

(also available in English)

**Le 15 juin 1993**

Ce bulletin d'information est publié par la Division des renseignements de la Direction de l'industrie des produits végétaux. Pour de plus amples renseignements, veuillez communiquer avec :

Direction de l'industrie des produits végétaux  
Agriculture Canada  
Ottawa (Ontario)  
K1A 0C5  
(613) 993-4544

Télécopieur : (613) 998-1312  
Télex : 053-3282  
Envoy 100 : Pesticide  
Service de renseignements : 1-800-267-6315

## Table des matières

1.0	Résumé .....	1
2.0	Nom et propriétés du pesticide .....	2
2.1	Nom du pesticides .....	2
2.2	Propriétés physiques et chimiques .....	2
2.3	Produit technique .....	2
3.0	Mise au point et antécédents d'emploi .....	3
4.0	Considérations internationales .....	3
5.0	Motifs de l'homologation temporaire .....	3
6.0	Profil d'emploi et avantages .....	4
6.1	Description du marché .....	4
6.2	Problèmes posés par les organismes nuisibles .....	4
6.3	Usages prévus et solutions de rechange .....	5
6.4	Mode d'action .....	6
6.5	Autres caractéristiques du pesticide .....	6
7.0	Toxicologie et exposition professionnelle : Santé et bien-être social Canada .....	6
7.1	Toxicologie (TA) .....	7
7.2	Exposition par voie alimentaire .....	9
7.3	Toxicologie et exposition professionnelle .....	11
7.4	Exposition alimentaire .....	23
7.5	Exposition professionnelle et évaluation de la sécurité (myclobutanil) .....	29
8.0	Considérations environnementales : Environnement Canada .....	34
8.1	Résumé .....	34
8.2	Propriétés physico-chimiques et propriétés chimiques dans l'environnement ....	35
8.3	Toxicologie environnementale .....	36
8.4	Études sur les poissons et les habitats des poissons .....	38
8.5	Considérations pour les habitats fauniques .....	39

## Abréviations utilisées dans le présent document

$^{14}\text{C}$	Carbone 14
CEE	Concentration escomptée dans l'environnement
CG/SM	Chromatographie en phase gazeuse/spectrométrie de masse
CL <sub>50</sub>	Concentration létale 50 %
DAR	Délai d'attente avant récolte
DJA	Dose journalière admissible
DJT	Dose journalière théorique
DL <sub>50</sub>	Dose létale 50 %
DMEO	Dose minimale à effets observés
DSENO	Dose sans effet nocif observé
DSEO	Dose sans effet observé
ha	hectare
K <sub>ow</sub>	Coefficient de partage octanol/eau
LMR	Limite maximale de résidus
MA	Matière active
MS	marge de sécurité
OFM	Oxygénase à fonction mixte
p.c.	poids corporel
ppm	parties par million (également mg/kg, ml/L, etc.)
t <sub>1/2</sub>	demi-vie d'une élimination de premier ordre
TA	Triazol-1-yl alanine
T3A	Triazol-3-yl alanine
TD <sub>50</sub>	Temps de disparition 50 %

## 1.0 Résumé

L'objet du présent document est de résumer l'information sur les risques et les avantages associés à l'utilisation du fongicide myclobutanil et d'annoncer la décision officielle concernant l'homologation de cette matière active et de sa préparation commerciale, NOVA 40W® .

Les avantages du myclobutanil ont été évalués par le ministère de l'Agriculture du Canada alors que les risques associés à son utilisation ont été caractérisés par les ministères de la Santé et de l'Environnement du Canada.

Le fongicide myclobutanil s'est révélé efficace contre la tavelure et l'oïdium du pommier et aussi contre l'oïdium et la pourriture noire de la vigne.

Lorsque le produit commercial NOVA 40W® est appliqué suivant le mode d'emploi (p.ex., lorsque l'utilisateur porte des vêtements protecteurs et respecte les instructions sur la réintégration des lieux traités), on croit que la marge de sécurité est suffisante pour ce qui est de l'exposition professionnelle. Avec les limites maximales de résidus proposées dans le cas des fruits frais et des fruits en conserve, le produit ne devrait pas constituer un risque pour la santé des consommateurs.

Le myclobutanil ne devrait pas être une menace directe pour la faune ni les organismes du sol. Les études sur la reproduction des espèces aviaires n'ont révélé aucun effet toxique sensible. Cependant, la plus forte dose considérée dans ces études est inférieure à la dose employée dans le pire scénario sur l'estimation des teneurs maximales de résidus. Le fabricant fournira plus de précisions sur cet aspect.

La persistance et la mobilité possibles ont soulevé la question des effets éventuels sur les organismes non visés. Afin de réduire le plus possible ce risque, l'étiquette a été modifiée pour prescrire l'aménagement d'une zone tampon de 15 mètres entre la dernière bande pulvérisée et les habitats aquatiques. Le bien-fondé de la zone tampon sera réévalué dès que d'autres données sur le devenir dans l'environnement et l'effet sur les espèces non visées seront disponibles.

Compte tenu des risques connus associés à l'usage du myclobutanil et des avantages économiques qu'il représente pour les producteurs canadiens de pommes et de raisins, particulièrement dans les programmes de lutte antiparasitaire intégrée, ce fongicide a été temporairement accepté à l'homologation (myclobutanil technique - N° LPA 22398 et NOVA 40W® - N° LPA 22399). Grâce à cette homologation temporaire, il sera possible de présenter et d'examiner des données additionnelles sur l'effet dans l'environnement. La situation sera réexaminée en 1993.

## 2.0 Nom et propriétés du pesticide

### 2.1 Nom du pesticides

Nom commun :	Myclobutanil
Nom chimique :	a-butyl-a-(4-chlorophényl) 1H-1,2,4-triazole-1-propanenitrile
Nom commercial :	Systhane
N° CAS :	88671-89-0

### 2.2 Propriétés physiques et chimiques

Formule brute :	$C_{15}H_{17}ClN_4$
Masse moléculaire :	288,78
Aspect physique :	Solide blanc inodore
Point de fusion :	70-71,5 °C
Tension de vapeur :	$1,6 \times 10^{-4}$ torr/25 °C
Solubilité :	
dans l'eau	142 ppm à 25 °C
dans les hexanes	< 1g/100g
dans la plupart des produits organiques	> 50g/100g

### 2.3 Produit technique

Aspect physique :	Solide jaune clair, avec une odeur moyennement forte de composé organo-sulfuré
Masse volumique :	1,22 g/cc à 23 °C
Stabilité thermique :	Stable indéfiniment à 25 °C Aucune instabilité majeure à moins de 300 °C.

#### Préparation commerciale

#### RH-3866 40 WP (NOVA 40W®)

Aspect physique :	Poudre fine, blanc cassé
Odeur :	Odeur moyennement forte de composé organo-sulfuré
Granulométrie :	3-5 microns
Temps de mouillage :	2 g/150 ml d'eau, moins de 30 secondes
% de suspensibilité :	la suspensibilité de 1 g dans 100 ml d'eau pendant 30 minutes à environ 30 °C est supérieure à 75 % dans l'eau désionisée, dans de l'eau d'une dureté de 342 ppm et de 1000 ppm
Masse volumique en vrac :	poudre non tassée : 0,24 g/cc tassée : 0,26 g/cc
Stabilité à l'entreposage :	à la température ambiante, le produit commercial demeure stable jusqu'à 30 mois.

### 3.0 Mise au point et antécédents d'emploi

Le myclobutanil est fabriqué par Rohm and Haas Company Ltd. Rohm and Haas Canada Inc. est le titulaire de l'homologation du myclobutanil technique et du produit commercial NOVA<sup>®</sup>. Les essais de terrain ont commencé dans l'est et dans l'ouest du Canada en 1984, et la première demande d'homologation a été reçue par le ministère de l'Agriculture du Canada en 1988.

### 4.0 Considérations internationales

Le myclobutanil est autorisé pour de nombreux emplois dans 40 pays dont l'Australie, la Nouvelle-Zélande, la France, l'Allemagne, Israël, le Japon, le Royaume-Uni et les États-Unis. Homologué pour la première fois en Europe en 1986, il y a été utilisé au cours des six dernières années et aussi au cours des trois dernières aux États-Unis. Le myclobutanil est autorisé à l'emploi sur de nombreuses cultures allant des fruits, des légumes et des céréales aux plantes ornementales et au gazon. L'homologation a été réexaminée en 1992 par le Comité mixte FAO/OMS des résidus de pesticides\* dans le dessein d'établir des limites maximales de résidus agréées à l'échelle internationale.

### 5.0 Motifs de l'homologation temporaire

Le myclobutanil et NOVA 40W<sup>®</sup> ont une faible toxicité aiguë par voie orale ou dermique ou encore par inhalation vis-à-vis des rats et des lapins. Des études de rationnement subchronique et de longue durée ainsi que des travaux sur la reproduction, la tératogénicité et la mutagénicité réalisés sur divers mammifères n'ont révélé aucun élément militant contre l'homologation du myclobutanil. Les résultats indiquent que lorsque le myclobutanil est utilisé sur pommes et raisins suivant le mode d'emploi, la teneur totale en résidus de la substance mère et de ses principaux métabolites sera inférieure à 0,5 ppm dans les pommes, à 1,0 ppm dans la vigne et à 10,0 ppm dans le raisin. Les résidus d'un métabolite naturel, la triazolyl alanine, dans les pommes et la vigne, ne devraient pas dépasser la LMR de 2,0 ppm établie. Les teneurs maximales de résidus dans les pommes, les vignes, les raisins, le lait entier, les oeufs et les produits animaux ne constitueraient pas, à ce que l'on pense, un risque pour la santé des consommateurs, même des jeunes enfants.

Une étude sur l'exposition des utilisateurs a été réalisée avec Rally 40W (formulation semblable à celle de NOVA 40W<sup>®</sup>). La marge de sécurité approximative (MS) obtenue pour l'exposition durant le mélange, le chargement et l'application est jugée acceptable. On n'a pu estimer le degré d'exposition du personnel réintégrant les lieux traités. Cependant, le port de vêtements protecteurs et l'inscription sur l'étiquette de mises en garde concernant la réintégration des lieux constituent des mesures acceptables de réduction du risque.

\* *Le Comité mixte FAO/OMS des résidus de pesticides est un comité international réunissant des experts en toxicologie et en chimie; il est parrainé conjointement par l'Organisation mondiale de la santé et par l'Organisation des Nations Unies pour l'agriculture et l'alimentation.*

Des travaux sur les invertébrés aquatiques et terrestres laissent croire que le myclobutanil a une faible toxicité pour ces organismes non visés. D'après les données sur la DL<sub>50</sub>, les facteurs de risque estimés sont faibles tant pour les oiseaux que pour les mammifères. Des études sur la reproduction des espèces aviaires n'ont révélé aucun effet toxique sensible. Cependant, la plus forte dose considérée dans ces études est inférieure au pire scénario construit pour estimer les teneurs maximales de résidus. Le titulaire fournira plus de précisions sur ce point.

On ne croit pas que le myclobutanil constitue une menace directe pour la faune. Cependant, la persistance et la mobilité possibles ont soulevé des questions sur les effets éventuels à l'égard des organismes non visés. Pour réduire le plus possible ces effets, l'étiquette a été modifiée pour prescrire l'aménagement d'une zone tampon de 15 mètres entre la dernière bande pulvérisée et les habitats aquatiques. Cette mention sur la zone tampon restera sur l'étiquette jusqu'à la présentation de données additionnelles concernant l'effet du myclobutanil sur les espèces non visées. À ce moment, cette exigence sur la zone tampon sera réévaluée et modifiée au besoin.

## **6.0 Profil d'emploi et avantages**

### **6.1 Description du marché**

Les pommes sont produites en grandes quantités en Colombie-Britannique, en Ontario, au Québec, en Nouvelle-Écosse et au Nouveau-Brunswick. Les superficies couvertes s'étendent sur 34 000 hectares. En 1989, les recettes agricoles en espèces se sont chiffrées à 107 903 000 \$, et les exportations ont atteint une valeur marchande de 31 722 000 \$.

Les vignes sont cultivées sur 7 300 hectares, principalement en Ontario et en Colombie-Britannique. La valeur de la récolte de 1989 s'est chiffrée à 29 960 000 \$.

### **6.2 Problèmes posés par les organismes nuisibles**

- a) Pommes - Les deux principales maladies qui affectent la qualité et le rendement sont la tavelure et l'oïdium.

Les pertes dues au développement de la tavelure sur le fruit peuvent atteindre 70 %, ou même davantage, lorsqu'un temps froid et humide survient au cours des mois de printemps. Ces conditions se manifestent chaque année dans l'est du Canada (où s'étendent 78 % du total des superficies productrices) et, à l'occasion, en Colombie-Britannique.

Les fruits gravement infectés tombent souvent prématurément de l'arbre de sorte que la perte peut être totale. Les fruits légèrement infectés sont déclassés du frais à la transformation, ce qui entraîne une perte de valeur de 68 à 70 %.

L'oïdium, grave problème en Colombie-Britannique, peut l'être également pour les variétés sensibles dans le sud de l'Ontario. La présence de lignes de

roussissement en réseau sur le fruit peut entraîner son déclassement du frais à la transformation et, partant, une baisse de la valeur marchande. L'oïdium peut réduire la vigueur de l'arbre et, de la sorte, le calibre du fruit durant la campagne courante et la nouaison, la campagne suivante. En cas de grave attaque, il survient non seulement un arrêt de la croissance, mais les jeunes pousses peuvent mourir.

- b) Vigne - L'oïdium et la pourriture noire sont deux des principales maladies de la vigne.

L'oïdium constitue un grave problème dans toutes les régions viticoles du Canada. Les pousses gravement atteintes se dessèchent l'hiver, ce qui provoque un endommagement des rameaux. Sous l'effet d'une infection précoce, les baies des cultivars sensibles peuvent brûler, éclater et ouvrir ainsi la voie aux infections par d'autres champignons provoquant la pourriture du fruit. Les râfles gravement atteintes peuvent communiquer un goût désagréable au jus ou au vin. Les vignes infectées par des pathogènes fongiques ne sont pas acceptées pour la production de vin de grande qualité. La récolte peut être une perte totale si elles ne sont pas traitées.

La pourriture noire s'attaque aux feuilles et aux baies de raisins de l'Ontario qui compte 91 % des superficies viticoles du Canada. L'infection précoce provoque des pertes insidieuses avec la mort des fleurs ou des très jeunes fruits. Aux stades ultérieurs, la maladie provoque la pourriture, la contraction puis la momification des baies.

### 6.3 Usages prévus et solutions de rechange

Le myclobutanil est un fongicide systémique proposé à l'emploi dans la lutte contre la tavelure, l'oïdium et le roussissement de la pomme et aussi contre l'oïdium et la pourriture noire de la vigne. Des recherches réalisées depuis 1984 ont montré que ce fongicide est très efficace contre ces maladies de la pomme et de la vigne, sans afficher aucune forme de phytotoxicité.

Pomme - Pour être efficaces, les fongicides actuellement autorisés à l'emploi contre la tavelure doivent être appliqués dans les 18 à 24 heures après l'infection. Le myclobutanil peut être utilisé jusqu'à 96 heures après l'infection, ce qui laisse plus de latitude aux cultivateurs au cas où le temps serait venteux ou humide, où leur matériel serait en panne, etc. Ce fongicide permet aux producteurs de retarder la première pulvérisation et d'étendre les intervalles entre les pulvérisations, réduisant ainsi le nombre d'applications de pesticides. Comme le myclobutanil est aussi employé à de faibles doses (136 g de matière active/ha), la charge en pesticide des vergers s'en trouve diminuée de même que les effets négatifs sur les prédateurs et les parasites utiles. Parmi les autres avantages du myclobutanil, on peut citer la compatibilité avec l'huile.

Vigne - Quelques substances homologuées contre l'oïdium de la vigne sont phytotoxiques pour certains cultivars. On n'a observé aucune forme de phytotoxicité dans le cas du myclobutanil.

#### 6.4 Mode d'action

Comme d'autres composés de la famille des triazoles, le triadiméfon (Bayleton®) et le propiconazole (Tilt®) par exemple, le myclobutanil est un inhibiteur spécifique de la stérol déméthylase-14. Dans des essais réalisés avec un extrait d'enzyme de levure (Quinn et coll., 1986)<sup>1</sup>, l'incorporation de la radioactivité dans des stérols déméthylés en position 4 a été inhibée alors que parallèlement, on notait une augmentation de la radioactivité dans les 4,4-diméthyl stérols. On a donc déduit que le myclobutanil entrave la biosynthèse de l'ergostérol, mécanisme vital de la formation de la membrane cellulaire des champignons.

#### 6.5 Autres caractéristiques du pesticide

Le myclobutanil est vendu dans des sacs solubles dans l'eau, ce qui augmente la commodité d'emploi, réduit l'exposition durant le mélange et le chargement et élimine les problèmes de mise au rebut des contenants.

Grâce à ce fongicide, les cultivateurs canadiens disposent d'une nouvelle technique qui permet d'étendre les intervalles entre les pulvérisations et, partant, de réduire la fréquence des applications et les coûts de production. Comme il s'agit d'un fongicide systémique, il n'est pas lessivé des feuilles par la pluie. Grâce à cette caractéristique, une nouvelle application n'est pas nécessaire immédiatement après une pluie, comme dans le cas des fongicides courants.

Le myclobutanil s'inscrit parfaitement dans les programmes de lutte intégrée en raison de la faible dose de matière active, de la cadence réduite des applications et de l'absence de danger pour les prédateurs et les parasites utiles ainsi que les abeilles mellifères.

## 7.0 Toxicologie et exposition professionnelle : Santé et bien-être social Canada

### Triazol-1-yl-alanine (TA)

La triazolyl-alanine (TA) se forme dans des plantes cultivées dans des sols traités au préalable avec des fongicides à base de triazole. Même si les sols ne sont pas normalement traités directement avec des fongicides à base de triazole, l'application de tels fongicides sur des plantes se traduit habituellement par la présence de résidus dans le sol. La TA existerait aussi naturellement, du moins le prétend-t-on, dans des plantes qui n'ont pas été exposées à des fongicides à base de triazole. Pour une description plus détaillée du métabolisme du myclobutanil et du TA chez les plantes, voir pages 24 et 25.

---

<sup>1</sup> Quinn, J.A. et coll. *Pesticide Science*. 1986. 17, 357-362

Au Canada, on travaille actuellement à la mise au point d'un certain nombre de fongicides à base de triazole, dont les fongicides triadiméfon, triadiménol, tébuconazole et bitertanol fabriqués par Miles Corp. (Bayer), le propiconazole fabriqué par Ciba-Geigy, le flutriafol, le paclobutrazole et l'hexaconazole fabriqués par Chipman (ICI), le flusilazole fabriqué par Dupont, le myclobutanil fabriqué par Rohm and Hass et l'azaconazole fabriqué par Janssen.

Le triadiméfon, un fongicide, est homologué aux États-Unis pour des applications sur des cultures alimentaires, et on a établi un certain nombre de concentrations tolérées, variant de 1,0 à 4,0 ppm, pour des cultures comme le blé, l'orge, les pommes, les abricots, les raisins, les nectarines, les pêches, les poires, les ananas et les prunes, ainsi que pour un certain nombre d'autres cultures alimentaires. Le triadiménol a tout récemment été homologué aux États-Unis pour le traitement du blé et de l'orge de semence. Aux États-Unis, la concentration tolérée provisoire pour le bitertanol est de 0,05 ppm sur les pommes et les raisins. Dans le cas du propiconazole, qui a été homologué aux États-Unis, la concentration tolérée est de 0,05 ppm sur les céréales et peut atteindre 0,2 ppm sur d'autres plantes comestibles. Deux de ces fongicides, soit le triadiméfon et le propiconazole, ont été homologués au Canada par Agriculture Canada; l'homologation est temporaire dans le cas du triadiméfon, mais permanente dans le cas du propiconazole.

Une association de fabricants a mis au point et présenté un dossier sur la toxicologie, la chimie et les données portant sur les résidus de TA; elle a demandé que le TA ne soit pas soumis aux exigences normales en raison de la faible toxicité et de la présence apparemment naturelle de cette substance dans les plantes.

## 7.1 Toxicologie (TA)

### a) Toxicité aiguë :

On a fait état, au cours d'études de toxicité aiguë par voie orale, de  $DL_{50}$  de plus de 5000 mg/kg p.c. chez le rat et la souris.

### b) Toxicité à brève échéance :

Au cours d'une étude par voie alimentaire d'une durée de trois mois chez le rat, on a observé une dose sans effet observé (DSEO) de 1250 ppm (l'équivalent de 62,5 mg/kg p.c./jour); une diminution des taux de triglycérides, d'urée et de créatinine sériques à la concentration supérieure suivante dans les aliments, c'est-à-dire 5000 ppm (l'équivalent de 250 mg/kg p.c./jour). Toutefois, on a jugé que l'importance de la diminution n'était pas significative du point de vue toxicologique; c'est pourquoi on considère la dose de 250 mg/kg p.c./jour comme la dose sans effet nocif observé (DSENO) dans la présente étude. On a aussi noté une importante diminution du poids corporel chez les mâles à la concentration supérieure suivante dans les aliments, soit 20 000 ppm (l'équivalent de 1000 mg/kg p.c./jour).

Au cours d'une étude par voie alimentaire d'une durée de 90 jours chez le chien, on a observé une DSEO de 8000 ppm (200 mg/kg p.c./jour), ainsi qu'une diminution de la quantité d'aliments consommés et du gain de poids corporel chez les femelles à la concentration supérieure suivante dans les aliments (20 000 ppm, soit 500 mg/kg p.c./jour); l'importance de ces variations n'était pas significative du point de vue toxicologique, estime-t-on, et c'est pourquoi on a, dans la présente étude, fixé la DSENO à 500 mg/kg p.c./jour, soit la dose maximale utilisée au cours des essais.

c) Toxicité pour la reproduction :

Au cours d'une étude sur la reproduction chez le rat, qui portait sur deux générations comprenant chacune deux portées, on n'a observé aucun effet nocif sur la reproduction à des concentrations de 500, 2000 et 10 000 ppm dans les aliments. La DSEO est estimée à 2000 ppm (l'équivalent de 100 mg/kg p.c./jour); cette concentration est fondée sur une diminution faible, mais néanmoins significative du point de vue toxicologique, du poids des petits, observée à la dose la plus élevée.

d) Tératogénicité :

Aucun effet tératogène n'a été observé au cours d'une étude de tératologie chez le rat. Une DSEO de 100 mg/kg p.c./jour a été établie à partir de la fréquence accrue des cas d'ossification retardée observés chez des foetus à la dose supérieure suivante de 300 mg/kg p.c./jour.

e) Mutagénicité :

On a réalisé les études suivantes :

- mutation ponctuelle sur bactéries (*Salmonella*): négative
- mutation ponctuelle sur cellules de mammifère (CHO-V79): négative
- aberration chromosomique (test de micronuclei *in vivo*): négative
- réparation de l'ADN (hépatocytes de rat): négative
- transformation cellulaire: positive au cours de deux études, mais il n'a pas été établi que les études de transformation cellulaire soient des outils utiles pour ce qui est de prévoir la cancérogénicité.

Les résultats des études de mutagénicité permettent de conclure que la triazolyl-alanine n'est ni génotoxique ni mutagène.

f) Métabolisme :

Selon les données disponibles sur le métabolisme chez les animaux, la triazolyl-alanine **n'est pas** un métabolite animal des fongicides à base de triazole qui ont été évalués jusqu'à maintenant.

Au cours d'études du métabolisme chez le rat, de 95 % à 105 % de la TA marquée au <sup>14</sup>C était excrétée après 24 heures, principalement dans l'urine;

les tissus ne renfermaient que des traces du produit; 79 % de la dose était excrétée sous forme du composé d'origine, 14 % était excrétée sous forme du dérivé acétyl et seules de petites quantités étaient excrétées sous forme de métabolites non caractérisés.

g) Sommaire toxicologique :

On estime que la TA n'entraîne aucune toxicité aiguë. Toutes les études à brève échéance qui ont été réalisées n'ont pas permis de déterminer un organe cible spécifique.

Au cours de l'étude la plus sensible qui a été effectuée, on a administré pendant neuf mois de la TA aux générations F<sub>0</sub> et F<sub>1</sub> de rats dans le cadre de l'étude sur la reproduction; seule une légère diminution du poids des petits a été observée à la concentration de 10 000 ppm, ce qui correspond à une DSEO de 100 mg/kg p.c./jour.

Vu l'absence d'effets significatifs chez les animaux traités pendant neuf mois à raison de 10 000 ppm (500 mg/kg p.c./jour), il est jugé peu probable que de nouveaux effets toxiques chroniques se manifestent chez ces animaux à des doses plus faibles de TA administrées pendant toute la vie (c.-à-d. pendant encore 15 mois). De plus, la TA n'est pas considérée comme une substance mutagène ou génotoxique; elle n'est pas, par sa structure, apparentée à des cancérogènes connus. De plus, au cours de l'étude sur la reproduction chez le rat, on n'a noté aucun changement préneoplasique dans le foie, l'épithélium de la vessie, la thyroïde ou la muqueuse de l'estomac après un traitement de neuf mois à raison de 10 000 ppm (500 mg/kg p.c./jour). C'est pourquoi on ne considère pas qu'il est nécessaire de procéder à des études de cancérogénicité.

On ne dispose pas des résultats d'une étude de tératologie chez le lapin, mais on estime que ces résultats ne sont pas nécessaires en raison de la faible toxicité de la TA et de l'absence d'effets tératogènes chez le rat.

## 7.2 Exposition par voie alimentaire

a) Évaluation de la dose journalière admissible (DJA) :

La DJA serait de 0,1 mg/kg p.c./jour, si l'on se base sur une DSEO de 2000 ppm (100 mg/kg p.c./jour) dans l'étude de reproduction chez le rat et sur un facteur de sécurité de 1000.

b) Résidus :

De nombreuses données obtenues à la suite d'analyses d'échantillons témoins de céréales **non traitées**, dont certains avaient été prélevés dans des champs n'ayant jamais été traités avec des fongicides à base de triazole, ont révélé la présence apparente de résidus de TA (généralement <0,05 ppm) pouvant parfois atteindre 0,5 ppm, ainsi que la présence dans un échantillon d'orge de

résidus atteignant parfois 1,58 ppm. Toutefois, la présence de résidus importants dans l'échantillon témoin d'orge est suspecte, en raison de l'absence de données historiques sur les champs en question et de la possibilité d'exposition de ces champs à des fongicides à base de triazole, soit directement lors de traitements préalables, soit indirectement par ruissellement, par pulvérisation hors cible ou par transport de particules de sol par le vent.

Les données sur les résidus dans les cultures **traitées** aux taux recommandés pour les fongicides à base de triazole révèlent qu'une seule application de flusilazole au cours d'une saison se traduisait par la présence de résidus de TA pouvant atteindre 0,07 ppm dans les raisins et 0,13 ppm dans les pommes. Le traitement avec du propiconazole aux taux recommandés pendant une saison laissait des résidus de TA de 1,02 ppm dans l'orge et de 1,07 ppm dans le blé. Les cultures céréalières traitées chaque année pendant 5 ou 6 ans avec du bitertanol, du triadiménol et du triadiméfon, seuls ou en association, présentaient des résidus de TA variant de 0,1 ppm à 1,6 ppm. Toutefois, il semble peu probable, d'après les données fournies, que les résidus de TA dépassent 2,0 ppm.

Pour ce qui est de la présence naturelle de la TA dans les plantes, un examen des bases de données scientifiques pertinentes qui étaient accessibles et dont les données avaient été compilées au cours des 20 dernières années n'a révélé aucun cas où il était fait mention de l'existence de ce composé à l'état naturel. Toutefois, il y était fait mention d'un isomère structural naturel, soit la triazol-3-yl-alanine (T3A). Vu la similarité structurale de ces deux espèces et la nature semi-aromatique de l'anneau triazole, nous avons mis en doute la nature exacte de la réponse analytique correspondant à la concentration de fond (c.-à-d. les résidus de fond sont-ils constitués de TA ou de T3A ?).

Devant la question de la caractérisation des pics correspondant aux résidus de fond et la non-mention de TA naturelle dans les publications scientifiques, l'industrie a mis sur pied un Groupe d'étude en vue d'examiner cette question. Ce Groupe d'étude a fourni des données montrant que l'analyse par chromatographie en phase gazeuse sur colonne capillaire/spectrométrie de masse permettait de bien séparer la TA de la T3A. Avec cette méthode, les temps de séparation sont presque de 2 minutes; ainsi, les méthodes d'analyse utilisées précédemment auraient également permis de séparer ces deux composés. Ces données sur la séparation, ainsi que la méthode d'analyse et les données initiales sur les résidus de fond indiquent que la TA est en réalité un composé qui existe à l'état naturel, même si ce fait n'a pas été confirmé dans les publications scientifiques.

c) Évaluation du risque :

Une concentration maximale de résidus de 2,0 ppm dans toutes les cultures alimentaires se traduirait par une dose journalière théorique maximale (DJT) d'au plus 0,05 mg/kg p.c./jour. Cette DJT ne correspond qu'à 50 % de la DJA de 0,1 mg/kg p.c./jour.

7.3 Toxicologie et exposition professionnelle

a) Santé et Bien-être social Canada

Le titulaire, Rohm et Haas Canada Inc., a soumis un dossier sur la toxicologie. Les données ci-dessous ont été considérées dans l'évaluation des risques potentiels pour la santé humaine. Le rapport de situation qui suit, préparé par Santé et Bien-être social Canada, a été utilisé pour décider de l'homologation du myclobutanil. Le myclobutanil manufacturé de qualité technique (RH-3866) possède une pureté de 90-96 %; c'est pourquoi les DSEO établies au cours des études toxicologiques à l'aide d'une substance technique moins pure (76,4 %-79,6 %) ont été corrigées en conséquence.

Dans le passé, la compagnie n'était pas certaine de l'appellation commerciale à donner au produit; c'est pourquoi le produit est parfois appelé Rally 40W dans le présent document. Le Rally 40W est identique à tous points de vue au Nova 40W®.

b) Toxicité aiguë - produit technique :

i) Voie orale :

Le myclobutanil de qualité technique est légèrement toxique pour les rats et les souris. Les valeurs ci-dessous de DL<sub>50</sub> orale ont été obtenues :

Espèce	Souche	Pureté du composé(%)	DL <sub>50</sub> (mg/kg pc)	
			Mâle	Femelle
Rat	CRCD	91,9	1600	2300
Rat	Sprague-Dawley	78,4	1750	1800
Rat	CRCD	78,4	1100-2000	-
Mouse	CD1	91,9	-	-
Mouse	CD1	79,6	3230	-
Mouse	CD1	91,9	>4420	1360
Mouse	CD1	91,9	1910	1840

On a observé des effets toxiques sur le système nerveux central (passivité, ataxie, tremblements, prostration et convulsions) et sur le système nerveux autonome (larmolement, salivation et diarrhée).

ii) Voie dermique :

Chez le lapin blanc de la Nouvelle-Zélande, le myclobutanil est pratiquement non toxique par voie dermique ( $DL_{50} > 5000$  mg/kg p.c.).

iii) Irritation :

Le myclobutanil provoque une légère irritation cutanée et une irritation modérée des yeux chez le lapin blanc de Nouvelle-Zélande.

c) Toxicité aiguë - Formulation (Rally 40W, Nova 40W<sup>®</sup>)

i) Voie orale :

Le Rally 40W administré par voie orale est légèrement toxique chez le rat CRCD, les  $DL_{50}$  atteignant des valeurs de 1870 et de 2090 mg/kg p.c. respectivement chez les mâles et les femelles.

ii) Voie dermique :

La formulation est pratiquement non toxique chez le lapin blanc de Nouvelle-Zélande, la  $DL_{50}$  dermique étant supérieure à 5000 mg/kg p.c.

iii) Inhalation :

La toxicité ( $CL_{50}$ ) du Rally 40W inhalé, mesurée chez le rat dans une étude de quatre heures a dépassé 5 mg/L.

iv) Irritation :

Le Rally 40W provoque une légère irritation cutanée et une irritation modérée des yeux chez le lapin blanc de Nouvelle-Zélande.

v) Sensibilisation :

Le Rally 40W ne provoque pas de sensibilisation dermique chez le cobaye.

d) Toxicité à brève échéance - produit technique

i) Rats :

Un régime alimentaire contenant du myclobutanil (pureté de 79,6 %) à des concentrations de 0, 10, 30, 100, 300, 1000, 3000, 10 000 et 30 000 ppm a été administré pendant trois mois à des rats COBS-CD(SD) BR. La dose sans effet observé (DSEO) est de 100 ppm pour les mâles (soit 4,9 mg MA/kg p.c./jour), établie en fonction d'une augmentation de l'activité OFM (oxydase à fonction mixte) du foie à 300 ppm. Chez les femelles, la DSEO est de 300 ppm (soit

18,5 mg MA/kg p.c./jour), établie en fonction de lésions macroscopiques du foie (architecture lobulaire accentuée observée chez les mâles et les femelles), d'une activité OFM accrue et d'un accroissement pondéral relatif du foie à 1000 ppm. La dose sans effet nocif observé (DSENO) tant pour les mâles que pour les femelles est de 1000 ppm (soit 49 mg MA/kg p.c./jour); l'activité accrue d'oxydase à fonction mixte hépatique à 300 et à 1000 ppm chez les mâles et les femelles respectivement et l'architecture lobulaire accentuée à 1000 ppm chez les femelles sont considérées comme une réaction compensatoire hépatique normale à la demande accrue de métabolisme oxydatif du composé mis à l'essai.

À 3000 ppm (l'équivalent de 150 mg MA/kg p.c./jour), on observe une modification histologique du foie (hypertrophie et nécrose), des reins (pigmentation accrue de l'épithélium tubulaire présentant des circonvolutions), des glandes surrénales (vacuolisation corticale accrue) et de la glande thyroïde (nombre accru de petits follicules); un accroissement pondéral du foie et des reins; des lésions macroscopiques des reins et du foie; une réduction du gain pondéral, ainsi que de légers changements de la chimie sérique (augmentation des globulines et de cholestérol sériques; réduction du rapport albumine/globuline). À 30 000 ppm, tous les rats meurent durant les neuf premières semaines de traitement.

ii) Souris :

Un régime alimentaire contenant du myclobutanil (pureté de 79,6 %) à des concentrations de 0, 3, 10, 30, 100, 300, 1000, 3000 et 10 000 ppm a été administré pendant trois mois à des souris Cr1 : CD-1 (ICR) BR. La DSEO est de 300 ppm tant pour les mâles que pour les femelles (soit 44 mg MA/kg p.c./jour), établie en fonction de changements liés à la dose et au traitement observés dans le foie à 1000 ppm (soit 147 mg MA/kg p.c./jour). À cette concentration, les changements histologiques observés sont une hypertrophie des hépatocytes, des vacuoles et une nécrose, ainsi qu'une hépatite nécrotique. Également à 1000 ppm, on observe des changements sensibles, c'est-à-dire un gain pondéral du foie, une architecture lobulaire accentuée du foie, une augmentation de l'activité OFM hépatique chez les mâles, une diminution du cholestérol sérique et une éosinophilie cytoplasmique dans les cellules de la zone fasciculée de la corticosurrénale. Les autres changements importants observés à la dose suivante de 3000 ppm sont une réduction du poids corporel chez les mâles, une diminution de glucose chez les femelles, une augmentation de l'alanine-aminotransférase, une tuméfaction ou hypertrophie hépatiques et une augmentation de la pigmentation dans la rate et dans les cellules Kupffer du foie.

iii) Chiens :

Au cours d'une étude exploratoire, un régime alimentaire contenant du myclobutanil (pureté de 78,4 %) à des concentrations de 0, 50, 250, 1000 ou 4000 ppm a été administré pendant quatre semaines à deux beagles/sexe/dose. La DSEO de l'étude est de 250 ppm (soit 7 mg MA/kg p.c./jour), établie en fonction d'une légère diminution de poids corporel et de consommation alimentaire chez les femelles recevant des doses de 1000 ppm. La DSENO est de 1000 ppm (soit 36 mg MA/kg p.c./jour). Les chiens recevant des doses de 4000 ppm manifestent une diminution marquée de la consommation alimentaire et, par conséquent, une diminution du poids corporel et de la glycémie; ils ne tolèrent pas la dose et sont donc tués après deux semaines et non après quatre semaines d'administration.

Un régime alimentaire contenant du myclobutanil (pureté de 79,6 %) à des concentrations de 0, 10, 200, 800 ou 1600 ppm a été administré pendant trois mois à des beagles. L'organe cible primaire, comme l'indique l'hypertrophie hépatocellulaire liée à la dose, est le foie, la DSENO atteignant 200 ppm chez les mâles et 800 ppm chez les femelles. Les DSEO sont de 10 et de 200 ppm chez les mâles et les femelles respectivement. À 800 ppm chez les mâles, l'hypertrophie hépatocellulaire est plus sévère et le poids du foie a augmenté. À 1600 ppm, on observe un gain pondéral du foie chez les mâles et les femelles, une augmentation de la phosphatase alcaline sérique (également accrue à 800 ppm chez les femelles) et de la numération plaquettaire. Le poids corporel et la consommation alimentaire diminuent également à 1600 ppm, probablement à cause de problèmes de palatabilité. La DSENO critique est de 200 ppm (soit 5,9 mg MA/kg p.c./jour) chez les mâles.

Un régime alimentaire contenant du myclobutanil (pureté de 91,4 %) à des concentrations de 0, 10, 100, 400 ou 1600 ppm a été administré pendant douze mois à des beagles pur-sang. De nouveau, l'organe cible primaire est le foie, la DSEO étant de 100 ppm (soit 3,1 mg MA/kg p.c./jour pour les mâles et de 3,8 mg MA/kg p.c./jour chez les femelles), la DSENO étant de 400 ppm (soit 14 et 16 mg MA/kg p.c./jour chez les mâles et les femelles respectivement). À la DSENO, les effets sur le foie sont caractérisés par une hypertrophie hépatocellulaire bénigne et, chez les femelles, par un léger gain pondéral du foie et une augmentation de la phosphatase alcaline sérique. À 1600 ppm, les effets sur le foie sont plus graves. On observe une fréquence accrue d'architecture lobulaire accentuée, une hypertrophie hépatocellulaire (surtout centrilobulaire, mais panlobulaire dans plusieurs cas), une phosphatase alcaline sérique accrue et un gain pondéral appréciable du foie. De plus, l'alanine-aminotransférase augmente chez les mâles, et la gamma-glutamyltransférase augmente chez les femelles.

e) Toxicité à brève échéance - formulation (Rally 40W)

i) Rats :

Dans une étude dermique de 21 jours, on a déterminé que la seule concentration mise à l'essai, soit 100 mg de formulation/kg p.c./jour, était la DSEO (administration non continue de la dose) chez des rats Sprague-Dawley. À cette concentration, le seul effet observé est une inflammation chronique et un épaissement épidermique de la peau au point d'administration de la dose.

f) Toxicité à longue échéance/Cancérogénicité - produit technique

i) Rats :

Un régime alimentaire contenant du myclobutanil (pureté de 90,4 % et de 91,4 %) à des concentrations de 0, 50, 200 et 800 ppm a été administré pendant 24 mois à des rats Sprague-Dawley. Aucun signe de cancérogénicité n'est observé. La DSEO de l'étude est de 50 ppm (soit 2,5 mg MA/kg p.c./jour chez les mâles et 3,2 mg MA/kg p.c./jour chez les femelles). À 200 ppm, on observe une diminution du poids des testicules et une augmentation de l'atrophie testiculaire à 24 mois. À 800 ppm, le poids des testicules diminue de manière appréciable après 12 et 24 mois, et la fréquence de l'atrophie testiculaire augmente après 12, 17 et 24 mois. Ces valeurs se situent dans la gamme des témoins historiques; toutefois, les données ne sont pas suffisantes pour éliminer la possibilité d'un effet d'une importance toxicologique lié au traitement à 200 ou à 800 ppm chez les mâles. D'autres effets nocifs à 800 ppm englobent un faible gain pondéral du foie chez les femelles après trois et six mois et une légère augmentation de l'activité OFM hépatique après trois, six et douze mois (et après trois mois à la concentration de 200 ppm). Toutefois, ces effets ne sont pas jugés importants du point de vue toxicologique, de sorte que la DSENO pour les femelles est fixée à 800 ppm (soit 52 mg MA/kg p.c./jour).

La dose élevée de 800 ppm est insuffisante pour provoquer une toxicité macroscopique. Toutefois, la Direction générale de la protection de la santé a appris que l'on répétait cette étude à une dose élevée de 2500 ppm et que les résultats devraient être disponibles en 1994. Cette étude devrait fournir des renseignements supplémentaires sur l'atrophie testiculaire en rapport avec le traitement, ce qui pourrait permettre une modification de la DSE(N)O. Un tel changement n'entraînera probablement pas une évaluation plus basse de la DSE(N)O.

ii) Souris :

Un régime alimentaire contenant du myclobutanil (pureté de 90,4 %) à des concentrations de 0, 20, 100 et 500 ppm a été administré à des souris COBS CD-1. Aucun signe de cancérogénicité ne s'est manifesté. La

DSEO de l'étude est de 20 ppm (soit 2,7 mg MA/kg p.c./jour chez les mâles et 3,2 mg MA/kg p.c./jour chez les femelles). À 100 ppm, une augmentation de l'activité OFM chez les mâles et chez les femelles après six mois et chez les femelles uniquement après trois et douze mois n'est pas jugée importante du point de vue toxicologique; aucune mesure n'a été effectuée à 24 mois. La DSENO est donc fixée à 100 ppm (13,7 et 16,5 mg MA/kg p.c./jour pour les mâles et les femelles respectivement). À 500 ppm, le foie est affecté : après trois mois, l'alanine-aminotransférase augmente chez les femelles et le poids du foie augmente tant chez les mâles que chez les femelles; après trois, six et douze mois, on observe une hypertrophie accrue des hépatocytes et une augmentation connexe de la vacuolisation ponctuée périporte des hépatocytes; après six mois, la pigmentation des cellules Kupffer est plus élevée et, après douze mois, on observe une augmentation de la nécrose hépatocellulaire de cellules individuelles. Après 24 mois, tant chez les mâles que chez les femelles, on observe des altérations hépatocellulaires focales et une vacuolisation hépatocellulaire multifocale, qui ne sont associées à aucune hypertrophie. La fréquence de ces changements se situe dans la gamme des données historiques après 24 mois.

Dans la présente étude, la dose élevée de 500 ppm est insuffisante pour provoquer des signes manifestes de toxicité; on observe certaines indications de toxicité, mais la dose élevée n'est pas maximale. La Direction générale de la protection de la santé a appris que l'on répétait cette étude à une dose élevée de 2000 ppm et que les résultats devraient être disponibles en 1994. Cette nouvelle étude n'entraînera probablement pas une évaluation plus basse de la DSE(N)O.

g) Tératogénicité - produit technique

i) Lapins :

Au cours d'une étude exploratoire, on a administré par gavage du myclobutanil (78,4 %) à des groupes de six lapines blanches de Nouvelle-Zélande, inséminées artificiellement au jour zéro de la gestation, du 7<sup>e</sup> au 19<sup>e</sup> jour de la gestation à des concentrations de 0 (véhicule témoin), 9,3, 29, 93, 200, 431 ou 650 mg MA/kg p.c./jour. Les survivantes sont tuées le 29<sup>e</sup> jour et les cadavres sont examinés. La DSEO de l'étude est de 93 mg MA/kg p.c./jour pour la toxicité maternelle et la toxicité chez l'embryon ou le fœtus. À 200 mg MA/kg p.c./jour, on observe une embryotoxicité (résorptions accrues) et une toxicité maternelle (diminution du poids corporel, selles irrégulières et urine rouge). Les fœtus survivants paraissent normaux durant l'examen macroscopique. Toutes les lapines recevant les deux doses les plus élevées meurent; les effets liés au traitement englobent des aberrations pulmonaires et une ulcération-rubéfaction de la tunique muqueuse de l'estomac.

On a administré par gavage du myclobutanil (pureté de 90,4 %) à des lapines blanches de Nouvelle-Zélande, inséminées artificiellement au jour 0, du 7<sup>e</sup> au 19<sup>e</sup> jour de la gestation à des concentrations de 0 (eau distillée témoin), 0 (véhicule témoin), 20, 60 et 200 mg/kg p.c./jour. Les survivantes sont tuées le 29<sup>e</sup> jour et les foetus sont examinées en fonction des modifications du développement. Cette étude ne révèle aucune tératogénicité. La DSEO de l'étude est de 60 mg/kg p.c./jour pour la toxicité maternelle et la toxicité chez l'embryon ou le foetus. À 200 mg/kg p.c./jour, on observe une diminution du gain pondéral maternel durant toute la gestation et une fréquence accrue de selles irrégulières, d'urine sanglante, ou les deux à la fois. La toxicité chez l'embryon ou le foetus est indiquée par une fréquence accrue de résorptions et d'avortements et par une diminution du poids corporel foetal.

ii) Rats :

Au cours d'une étude exploratoire, on a administré par gavage du myclobutanil (pureté de 79,6 %) à huit rates Sprague-Dawley gravides par groupe, du 6<sup>e</sup> au 15<sup>e</sup> jour de la gestation à des concentrations de 0 (véhicule témoin), 31, 67, 98, 211, 455 et 687 mg MA/kg p.c./jour. Les survivantes sont tuées le 20<sup>e</sup> jour et les cadavres sont examinés. La DSEO pour la toxicité maternelle est de 211 mg MA/kg p.c./jour. À 455 mg MA/kg p.c./jour, on observe deux morts, une diminution du poids corporel, des signes cliniques qui englobent un exsudat rouge autour de la bouche et des selles peu abondantes, ainsi qu'une irritation du tube digestif au moment de la nécropsie. À 687 mg MA/kg p.c./jour, toutes les rates meurent. La DSEO pour la toxicité chez l'embryon ou le foetus est de 31 mg MA/kg p.c./jour, établie en fonction d'une augmentation des résorptions par portée et d'une diminution du nombre de foetus vivants par implantation à 67 mg MA/kg p.c./jour et plus. À 455 mg MA/kg p.c./jour, le poids corporel des foetus est réduit de manière significative.

On a administré par gavage du myclobutanil (pureté de 78,4 %) à des rats Sprague-Dawley accouplés du 6<sup>e</sup> au 15<sup>e</sup> jour de la gestation à des concentrations de 0 (huile de maïs comme véhicule témoin), 29, 87, 290 et 435 mg MA/kg p.c./jour. Tous les rats sont tués le 20<sup>e</sup> jour et les cadavres sont examinés. La DSEO pour la toxicité maternelle est de 87 mg MA/kg p.c./jour. Le myclobutanil entraîne une toxicité maternelle à 290 mg MA/kg p.c./jour, établie en fonction des signes cliniques suivants : poils rugueux, desquamation, salivation. La DSEO est de 29 mg MA/kg p.c./jour pour la toxicité chez l'embryon ou le foetus, établie en fonction de résorptions accrues de façon appréciable par portée et d'un nombre réduit considérablement de foetus vivants par

implantation à 87 mg MA/kg p.c./jour et plus et en fonction d'une augmentation des variations du développement squelettique, surtout dans les côtes à 290 mg MA/kg p.c./jour et plus.

h) Toxicité pour la reproduction - produit technique

i) Rats :

Au cours d'une étude de la reproduction fondée sur deux générations à raison de deux portées par génération, on a administré du myclobutanil (pureté de 78,4 %) à des rats Sprague-Dawley à des concentrations de 0, 50, 200 et 1000 ppm dans le régime alimentaire. Les rats P1 sont traités pendant huit semaines avant l'accouplement, durant l'accouplement, la gestation et la lactation. Les rats F1a (P2) sont exposés leur vie durant, y compris au moins huit semaines après le sevrage au 22<sup>e</sup> jour et avant l'accouplement. La DSEO pour les effets parentaux est de 50 ppm (soit 3,7 mg MA/kg p.c./jour). On observe des effets toxiques généraux à 200 ppm (15 mg MA/kg p.c./jour), y compris un accroissement pondéral du foie chez les mâles P1 et P2 et une hypertrophie hépatocellulaire centrilobulaire chez les mâles P2. À 1000 ppm (soit 75 mg MA/kg p.c./jour), le foie des femelles P2 est affecté (hypertrophie centrilobulaire des hépatocytes et gain pondéral du foie) et les mâles P2 manifestent des testicules flasques nettement petits, une atrophie des testicules et de la prostate, ainsi qu'une diminution des spermatozoïdes épидидymaires ou des spermatocytes nécrotiques.

La DSEO pour les effets sur la reproduction est de 200 ppm (15 mg MA/kg p.c./jour). À 1000 ppm, on observe une diminution de l'indice de fertilité (F1a, F2a et F2b), de l'indice de gestation (F1a et F2b) et du nombre moyen de petits (F2a) par portée, et la fréquence de petits mort-nés augmente de manière significative pour tous les accouplements. Même si le poids de naissance est semblable chez les petits des groupes traités et témoins, le gain pondéral des petits à 1000 ppm est plus faible que chez les témoins au 4<sup>e</sup> ou au 7<sup>e</sup> jour et la différence augmente jusqu'au 21<sup>e</sup> jour.

i) Mutagénicité - produit technique

Le myclobutanil de qualité technique donne des résultats négatifs dans les épreuves de mutagénicité suivantes :

Système d'épreuve	Système d'épreuve	Concentration	Pureté
Test d'Ames avec et sans activation métabolique	<i>S.typhimurium</i> TA1535, TA1537, TA98, TA100	0, 75, 250, 750 2500, 7500 mg/plaque	90,4 %
CHO/HGPRT avec et sans activation métabolique	Cellules ovariennes de hamsters chinois	0, 25-100, 120-175 mg/mL	79,6 %
Cytogénicité <i>In vivo</i>	Moelle osseuse de souris mâles CD1	0, 65, 260, 650 mg ai/kg p.c.	79,6 %
Cytogénicité <i>In vitro</i>	Cellules ovariennes de hamsters chinois	50-75 mg/mL	91,9 %
Synthèse d'ADN non programmée	Hépatocytes de rat	0, 1-1000 mg/mL	91,9 %
Épreuve létale dominante	Rats mâles	0, 10, 100, 735 mg ai/kg p.c.	91,4 %

j) Absorption, distribution, métabolisme et excrétion - produit technique

i) Rats :

Une seule dose de 1 mL de myclobutanil radioactif (<sup>14</sup>C incorporé aux carbones 3 et 5 de l'anneau triazole) à raison de 150 mg/kg p.c. environ a été administrée par gavage à des rats Sprague-Dawley mâles et femelles. Deux rats mâles et deux rats femelles sont tués après quatre jours et les autres sont tués après sept jours. La plupart de la radioactivité (99,3 %) est éliminée rapidement dans l'urine et les fèces; la clairance de la demi-vie est de onze heures chez les femelles et de quinze heures chez les mâles. Les concentrations les plus élevées dans les tissus et organes individuels sont observées dans le foie, le rein et les intestins. Six métabolites plus polaires (RH-9090, sulfate RH-9090, composé n° 5, RH-294, RH-9089, composé n° 2, figure 1), tous avec des substituants d'oxygène sur le groupe butyle, sont distribués à parts égales dans les fèces et l'urine chez les mâles, mais chez les femelles ils se présentent à 75 % sous forme de conjugué de sulfate du RH-9090.

Une seule dose de <sup>14</sup>C-myclobutanil radiomarqué dans l'anneau chlorophényle a été administrée à de jeunes rats Sprague-Dawley (CrI:CD BR) adultes mâles et femelles. Le groupe A, quatre rats/sexe, reçoit une dose de 1 mg/kg p.c. par voie intraveineuse. Le groupe B, quatre rats/sexe, reçoit la même dose par voie orale. Le groupe C, douze mâles et quatre femelles, reçoit une dose de 100 mg/kg p.c. par voie orale. Le groupe D, douze mâles et quatre femelles, reçoit une dose

orale ponctuelle de 100 mg/kg p.c. après l'administration de 1000 ppm de myclobutanil non marqué dans le régime alimentaire pendant deux semaines. La quasi totalité de la dose (de 89 à 115 %) est absorbée après l'administration orale, les concentrations maximales dans le plasma étant observées en une heure. On observe une clairance diphasique du plasma avec une phase rapide  $t_{1/2}$  de 5,3 heures (groupe C) et de 2,0 heures (groupe D) et une phase lente  $t_{1/2}$  de 25,7 heures (groupe C) et de 31,5 heures (groupe D). La dose est éliminée en grande partie, à peu près également dans l'urine et les fèces, en 24 heures (dose intraveineuse) ou en 24 à 48 heures (dose orale), et le marqueur récupéré est éliminé à 89-98 % en 96 heures.

Le marqueur  $^{14}\text{C}$  apparaît rapidement dans les tissus des rats mâles et atteint des concentrations maximales en une heure (sauf 6 heures pour le foie dans le groupe C), les concentrations dans le foie après une heure étant de 2,2 (groupe C) et de 7,7 fois (groupe D) plus grandes que dans le sang entier. Le marqueur  $^{14}\text{C}$  est éliminé rapidement des tissus d'une façon diphasique semblable à ce qui est observé pour le plasma. Après 96 heures, la quantité de marqueur  $^{14}\text{C}$  dans les tissus des mâles et des femelles est inférieure à 1 % de la dose.

Le myclobutanil est largement métabolisé chez le rat; de 1,0 à 3,6 % seulement de la dose excrétée représentent le composé mère. Bien que l'on trouve les mêmes métabolites dans les excréta des mâles et des femelles, cinq fractions majeures (plus de 10 % du marqueur  $^{14}\text{C}$ ) sont excrétées chez le mâle, mais une seule fraction majeure chez la femelle. Un prétraitement de deux semaines avec du myclobutanil dans le régime alimentaire n'a que peu d'influence sur la distribution et le métabolisme d'une dose orale ponctuelle.

ii) Souris :

Des doses de myclobutanil de 10, 100 et 1000 ppm ont été administrées à de jeunes souris adultes Crl:CD-1 (ICR) BR mâles et femelles pendant deux semaines dans le régime alimentaire avant l'administration d'une dose ponctuelle unique de  $^{14}\text{C}$ -myclobutanil par gavage à raison de 2, 20 et 200 mg/kg p.c. Le radiomarqueur se trouve à tous les carbones dans l'anneau chlorophényle. Trois souris/sexe/dose sont sacrifiées après 1, 24 et 96 heures à la suite de l'administration de la dose de  $^{14}\text{C}$ . Le  $^{14}\text{C}$ -myclobutanil est absorbé rapidement, les concentrations dans le sang atteignant un maximum après 0,25 à 1 heure. L'affinité du foie pour le marqueur  $^{14}\text{C}$  est de quatre à onze fois supérieure à celle du sang malgré une diminution du rapport de la concentration foie/sang à mesure que la dose augmente. Les concentrations dans le sang, le plasma et le foie sont proportionnelles à la dose, comme l'est l'aire sous la courbe temporelle de la concentration sanguine totale. La clairance du sang est diphasique avec une phase rapide  $t_{1/2}$  de 0,63 à 0,88 heure (absente chez les mâles

recevant une dose élevée) et une phase lente  $t_{1/2}$  de 6,0 à 30,1 heures. L'excrétion du marqueur  $^{14}\text{C}$  est rapide et complète. Après 96 heures, la dose est excrétée à 81-107 %. La dose est largement excrétée, à peu près également dans l'urine et les fèces chez les deux sexes, en 24 à 48 heures.

Le  $^{14}\text{C}$ -myclobutanil est largement métabolisé en composés plus polaires; entre 1 et 7 % seulement de la dose est excrétée sous forme intacte. Les profils métaboliques sont semblables chez les mâles et les femelles. Quatre fractions parmi les quinze qui ont été isolées représentent chacune plus de 10 % du marqueur  $^{14}\text{C}$  excrété. L'élimination et le métabolisme du  $^{14}\text{C}$ -myclobutanil sont semblables pour l'étendue des doses étudiée.

#### k) Résumé toxicologique

Les études de toxicologie aiguë indiquent qu'une dose orale unique de myclobutanil de qualité technique est légèrement toxique pour les rats et les souris mâles et femelles.

Les études à brève échéance (trois mois) indiquent que le foie est l'organe cible primaire. Chez le rat, la DSENO est de 1000 ppm (soit 49 mg/kg p.c./jour), les effets observés à une dose inférieure étant typiques d'une réaction compensatoire hépatique normale à la demande accrue de métabolisme oxydatif du composé mis à l'essai. La DSEO chez la souris est de 300 ppm (soit 44 mg/kg p.c./jour). Chez le chien, les DSEO sont de 10 ppm (soit 0,3 mg/kg p.c./jour) chez les mâles et de 200 ppm (soit 5,9 mg/kg p.c./jour) chez les femelles. La DSENO chez les mâles est de 200 ppm (soit 5,9 mg/kg p.c./jour). Dans l'étude de un an sur des chiens, des effets nocifs, surtout en ce qui concerne le foie, sont observés à 1600 ppm, ce qui donne une DSENO de 400 ppm (soit 14 mg/kg p.c./jour).

Aux doses employées dans les études à longue échéance chez les rongeurs, le myclobutanil ne se révèle pas cancérigène. Toutefois, dans l'étude chez le rat, la dose élevée atteint seulement 800 ppm (soit 39 mg/kg p.c./jour), tandis que l'étude de trois mois chez le rat comporte une DSENO de 1000 ppm. Dans l'étude chez la souris, la dose élevée est de 500 ppm (soit 70 mg/kg p.c./jour), tandis que l'étude de trois mois comporte une DSEO de 300 ppm (soit 44 mg/kg p.c./jour). Il existe peu d'effets d'importance toxicologique aux doses élevées, de sorte que les doses élevées dans les deux études à longue échéance chez les rongeurs paraissent faibles. Le déposant répète actuellement les deux études de longue durée chez les rongeurs avec des doses élevées de 2500 ppm pour le rat et de 2000 ppm pour la souris. Ces études devraient être disponibles en 1994. Les résultats d'études de mutagénicité et de génotoxicité sont négatifs.

Dans l'étude de deux ans chez le rat, la DSEO est de 50 ppm (soit 2,5 mg/kg p.c./jour chez les mâles), en fonction d'effets, possiblement liés au traitement, sur les testicules (atrophie et diminution du poids). Chez les femelles, une DSENO de 800 ppm (soit 52 mg/kg p.c./jour) se fonde sur des changements hépatiques adaptatifs observés à cette dose la plus élevée mise à l'essai.

Dans l'étude de deux ans chez la souris, la DSEO est de 20 ppm (soit 2,7 mg MA/kg p.c./jour pour les mâles et 3,2 mg MA/kg p.c./jour pour les femelles), et la DSENO est de 100 ppm (soit 14 mg/kg p.c./jour chez les mâles), en fonction de changements hépatiques adaptatifs pour cette dose.

On n'observe aucun signe de tératogénicité chez le lapin ni le rat. Chez le lapin, les DSEO sont de 60 et de 93 mg/kg p.c./jour respectivement, tant pour la toxicité maternelle que pour la toxicité chez l'embryon ou le fœtus. Chez le rat, les DSEO sont de 87 et de 29 mg/kg p.c./jour respectivement, pour la toxicité maternelle et pour la toxicité chez l'embryon ou le fœtus.

Dans une étude de plusieurs générations sur la reproduction du rat, une diminution des indices de fertilité et de gestation, une fréquence accrue de petits mort-nés, une diminution du gain pondéral des petits et, dans les portées F2a, un nombre moyen inférieur de petits par portée donnent une DSEO de 200 ppm (soit 15 mg/kg p.c./jour) pour les effets sur la reproduction. Une DSEO de 50 ppm (soit 3,7 mg/kg p.c./jour) est établie pour la toxicité parentale.

Les études de pharmacocinétique et du métabolisme chez le rat et la souris indiquent que le myclobutanil est absorbé rapidement dans le tube digestif, largement métabolisé en métabolites plus polaires et rapidement excrété dans l'urine et les fèces. Le marqueur <sup>14</sup>C est excrété en grande partie en 24 heures et, après 96 heures, son élimination de l'organisme est essentiellement complète. La figure 1 propose un schéma de métabolisme.

Aux doses mises à l'essai, le myclobutanil ne s'est pas révélé cancérigène chez le rat ni la souris, et il ne s'est pas montré tératogène chez le lapin ni le rat. Les essais de mutagénicité sont également négatifs. À des doses élevées, le myclobutanil provoque une toxicité pour l'embryon et le fœtus (87 mg/kg p.c./jour chez le rat; 200 mg/kg p.c./jour chez le lapin) et des effets sur la reproduction des rats (75 mg/kg p.c./jour).

Les organes cibles primaires sont le foie et probablement aussi les testicules chez le rat. Les doses les plus faibles qui entraînent une hypertrophie hépatocellulaire à titre de réaction adaptative sont signalées chez des chiens mâles à 5,9 mg/kg p.c./jour dans une étude de trois mois et chez des rats mâles à 15 mg/kg p.c./jour dans une étude sur la reproduction. D'autres changements hépatiques sont aussi observés à des doses plus élevées,

notamment un gain pondéral du foie et une augmentation de l'activité OFM, une histologie supplémentaire du foie et, chez le chien, une augmentation des enzymes hépatiques. À la fin des études de deux ans, toutefois, aucun changement histopathologique lié au traitement n'est observé dans le foie chez le rat. Chez la souris, on observe des changements histopathologiques qui ne sont associés à aucune hypertrophie hépatocellulaire (vacuolisation et nécrose de cellules individuelles). Chez le rat, à 9,8 mg/kg p.c./jour et plus, on observe une diminution de poids des testicules qui est liée à la dose et une fréquence accrue d'atrophie testiculaire. Dans l'étude de la reproduction chez le rat, on signale une atrophie des testicules et de la prostate à 75 mg/kg p.c./jour.

Chez le rat et la souris, le myclobutanil est absorbé rapidement dans le tube digestif et éliminé rapidement sous une forme métabolisée dans l'urine et les fèces.

La DSEO de 2,5 mg/kg p.c./jour obtenue dans l'étude de deux ans sur des rats est considérée comme appropriée pour l'évaluation d'une dose journalière admissible (DJA). Il s'agit là d'une DSEO prudente qui se fonde sur des effets testiculaires, qui peuvent être liés ou non au traitement, à la prochaine dose la plus élevée de 9,8 mg/kg p.c./jour. On répète actuellement l'étude de deux ans sur des rats à des doses plus élevées, et il pourrait en résulter une explication du rapport entre les effets testiculaires et le traitement, mais il est peu probable qu'il en résulte une évaluation plus basse de la DSEO.

#### 7.4 Exposition alimentaire

##### a) Dose journalière admissible (DJA)

Une DJA de 0,025 mg/kg p.c./jour est évaluée en fonction d'une DSEO de 2,5 mg/kg p.c./jour dans une étude de deux ans chez le rat et de l'utilisation d'un facteur de sécurité au centuple.

##### b) Exposition dans les résidus alimentaires

###### i) Étiquette

L'étiquette de la compagnie déclare que le présent produit est efficace dans la lutte contre certaines maladies fongiques des pommes et des raisins. Les instructions sur l'étiquette proposent plusieurs applications par saison (pour les raisins, l'étiquette déclare un maximum de cinq applications durant la saison de croissance avec un délai de 14 jours entre les applications et, pour les pommes, un maximum de six applications avec un délai de 14 jours entre les applications) à des doses de 136 grammes de matière active par hectare et de 80 grammes de matière active par hectare pour les pommes et les raisins, respectivement, et un délai d'attente avant récolte (DAR) de 14 jours.

ii) Métabolisme chez les végétaux

Des pommiers et des vignes ont reçu sur place des applications multiples soit de myclobutanil marqué au  $^{14}\text{C}$ -phényle soit de myclobutanil marqué au  $^{14}\text{C}$ -triazole à des doses correspondant aux applications recommandées. Des échantillons de pommes et de raisins récoltés 7 à 14 jours après la dernière application et des échantillons de jus et de marc obtenus de ces fruits ont été examinés par la méthode radio-isotopique.

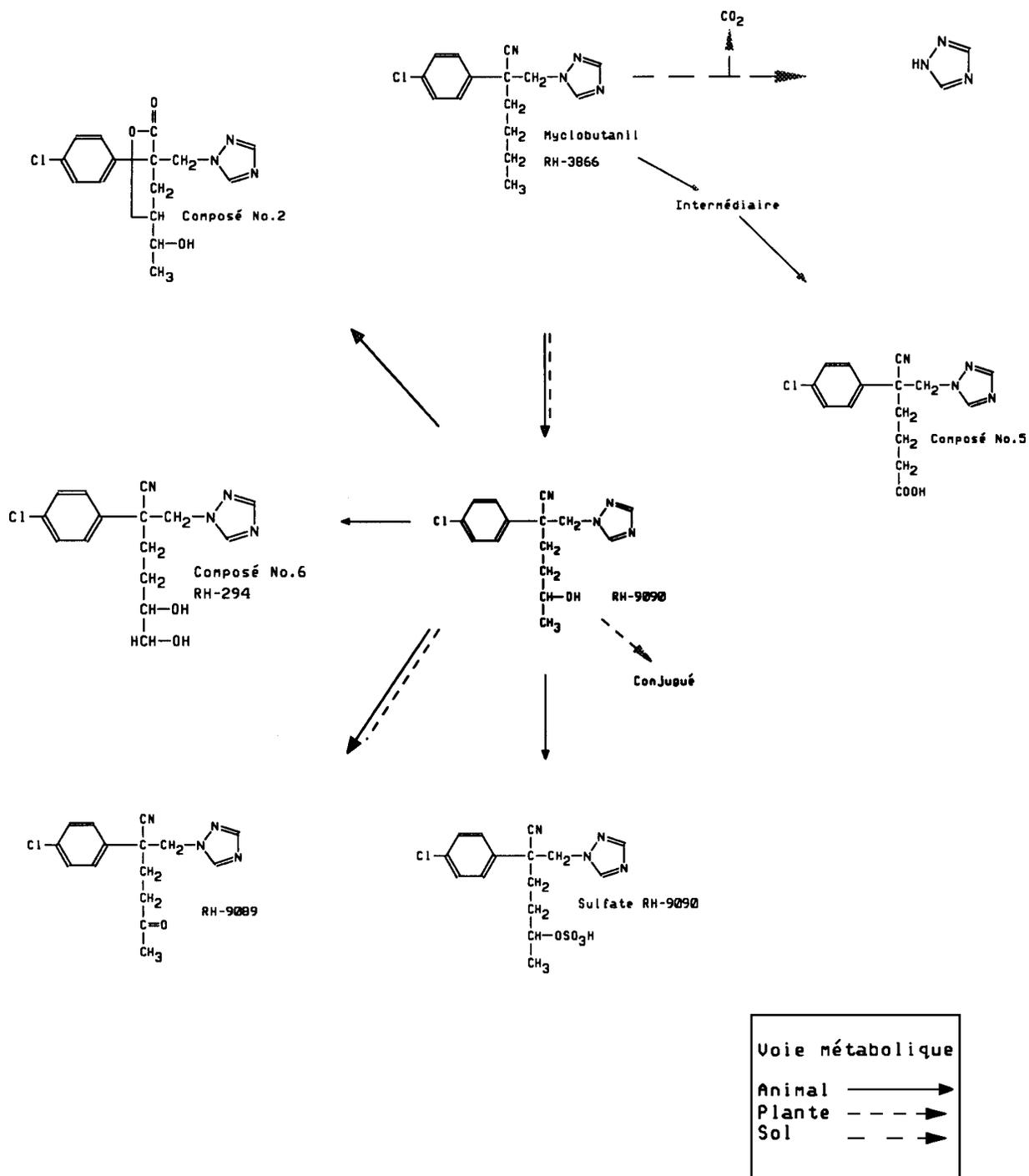
L'analyse radio-isotopique indique qu'aucune quantité appréciable de radioactivité n'est transférée des feuilles des plantes traitées aux feuilles et aux racines non traitées. Le composé mère est métabolisé par oxydation et conjugaison dans les tissus végétaux. Au moment de la récolte, le composé mère (le myclobutanil) et ses métabolites RH-9090, conjugués RH-9090 et RH-9089 sont identifiés comme des composants dans les résidus terminaux des plantes. Ces composés représentent jusqu'à 95 % de l'ensemble des résidus radioactifs décelés dans les différents échantillons de pommes et de raisins. La répartition de ces composés varie quelque peu d'un échantillon à l'autre; on trouvera ci-dessous des répartitions de métabolites typiques. Le métabolite RH-9089 est un composant mineur dans tous les cas. La figure 1 propose une voie métabolique.

Le métabolisme du myclobutanil dans les pommes et les raisins est résumé dans le tableau 1 ci-dessous.

Composé	% du marqueur $^{14}\text{C}$ dans le produit			
	Raisin (DAR 16 jours)		Pomme (DAR 14 jours)	
	fruit	jus	fruit	jus
myclobutanil				
RH-9089	36 - 55	21,7	48,5 - 66	26 - 33
RH-9090	----	1,3	1 - 1,8	3 - 4
conjugués RH-9090	7 - 8	26,5	7 - 11,5	14 - 23
métabolites polaires	11	40,7	5 - 23,7	17 - 24
résidues liés	1 - 13	----	----	----
	12 - 15	----	1,8	----

Le triazole 1H-1,2,4 libre est formé par métabolisme dans le sol; il est très soluble dans l'eau, n'est pas lié par le sol, et il est aisément absorbé par le système racinaire des plantes. Une fois absorbé, le triazole 1H-1,2,4 libre réagit dans les racines avec l'O-acétyl-sérine pour former la triazole-alanine 1H-1,2,4 (TA), qui est stable dans la plante. La TA, également soluble dans l'eau, est transférée vers les parties aériennes de la plante. Les résidus de TA tendent à se concentrer dans les parties de la plante qui portent les fructifications. Ce mode de métabolisme des résidus de triazole 1H-1,2,4 libre est commun à tous les fongicides triazolés.

Figure 1 : Schéma proposé des voies métaboliques majeures du myclobutanil



## Métabolites indiqués à la figure 1

RH-3866	Myclobutanil; (RS)-2-p-chlorophényl-2-(1H-1,2,4-triazole-1-ylméthyl)hexanenitrile
RH-9090	(RS)-2-p-chlorophényl-2-(1H-1,2,4-triazole-1-ylméthyl)-5-hydroxy-hexanenitrile
Sulfate RH-9090	(RS)-2-p-chlorophényl-2-(1H-1,2,4-triazole-1-ylméthyl)-5-hydroxy-hexanenitrile sulfate
Triazole	1,2,4-H-triazole
Composé n° 5	(RS)-2-p-chlorophényl-2-(1H-1,2,4-triazole-1-ylméthyl)-6-carboxy-hexanenitrile
Composé n° 2	3-lactone-4-hydroxy myclobutanil
RH-294 ou composé n° 6	(RS)-2-p-chlorophényl-2-(1H-1,2,4-triazole-1-ylméthyl)-5,6-hydroxy-hexanenitrile
RH-9089	(RS)-2-p-chlorophényl-2-(1H-1,2,4-triazole-1-ylméthyl)-5-céto-hexanenitrile

### c) Métabolisme chez les animaux :

Des études de métabolisme ont été effectuées sur des rongeurs et du bétail. Chez le rat et la souris, le myclobutanil marqué au  $^{14}\text{C}$  est absorbé rapidement dans le tube digestif et il est excrété rapidement sous une forme métabolisée dans l'urine et les fèces. Plusieurs métabolites sont mis en évidence, tous ayant des substituants d'oxygène sur le groupe butyle du composé mère. Le métabolite végétal majeur RH-9090 et le métabolite végétal mineur RH-9089 sont tous deux détectés dans l'urine et les fèces.

Les études de métabolisme effectuées chez des bovins laitiers indiquent que 98 % de la dose administrée est éliminée dans l'urine et les fèces. Dans l'urine, quatre métabolites sont mis en évidence, le RH-294 (31 %), le RH-9090 (23 %) et deux métabolites polaires non identifiés (19 % et 13 %). Dans le lait, 80 % des résidus sont constitués de quatre métabolites polaires non identifiés. La fraction non polaire contient 20 % des résidus laitiers, la majorité étant identifiée comme du RH-294. Les solides du lait et le lactosérum soluble contiennent plus de 85 % du radiomarqueur. Les métabolites polaires dans le lait n'ont pas été identifiés à cause des faibles concentrations du  $^{14}\text{C}$  présent.

Des études de métabolisme effectuées chez la poule pondeuse indiquent une faible tendance à l'accumulation de myclobutanil et de ses métabolites dans les oeufs, les organes ou la viande. La dose est éliminée à 95 % dans les excréta. Dans les oeufs, les organes ou la viande, le RH-9090 est identifié comme étant le métabolite majeur avec de plus faibles quantités de RH-9089, de RH-294, de composé n° 2 (voir la figure 1) et d'autres métabolites plus polaires.

Les études de métabolisme sur le bétail qui ont été évaluées indiquent que si les résidus de myclobutanil et de ses métabolites ne dépassent pas 3 ppm dans le régime alimentaire global du bétail, les résidus dans l'ensemble des tissus et des produits de ces animaux, y compris le lait et les oeufs, ne dépasseront pas 0,1 ppm.

d) Métabolisme dans le sol :

Des études pédologiques sur le métabolisme du myclobutanil indiquent que le myclobutanil est stable dans des conditions anaérobies. Dans des conditions aérobies, le myclobutanil est métabolisé en triazole 1H-1,2,4 libre, en dioxyde de carbone et en composés polaires liés.

e) Méthodologie analytique :

Des méthodes analytiques ont été élaborées pour déterminer la présence de résidus du composé mère myclobutanil et de ses métabolites (RH-9090, conjugués RH-9090 et RH-9089) dans les cultures, et du composé mère, du RH-9090 et du RH-0294 dans les produits animaux.

f) Résidus :

i) Résidus dans les cultures :

De nombreuses données sur les résidus obtenues à l'aide des méthodes ci-dessus ont montré que, lorsque les cultures sont traitées conformément aux instructions sur l'étiquette (applications multiples à 136 g MA/ha pour les pommes et 80 g MA/ha pour le raisin et la dernière application quatorze jours avant la récolte normale), les limites maximales de résidus (LMR) ci-dessous peuvent être nécessaires pour couvrir l'ensemble des résidus du composé mère myclobutanil et de ses métabolites majeurs :

Pommes	0,5 ppm
Raisins	1,0 ppm
Raisins secs	10,0 ppm

Les études disponibles sur le traitement indiquent qu'il n'existe pas de concentration résiduelle dans le cidre de pomme (moins de 40 % du résidu de pomme entière), dans le jus de raisin (moins de 20 % du résidu

de raisin entier), ni dans le vin (moins de 40 % du résidu de raisin entier). Les LMR proposées devraient donc être suffisantes pour couvrir les résidus éventuels de myclobutanil dans les produits de transformation de la pomme et du raisin.

Dans le contexte canadien, il est possible qu'il se produise une accumulation de triazole 1H-1,2,4 libre dans le sol, une absorption de triazole libre dans les plantes, une conversion de triazole en TA par réaction avec l'O-acétyl-sérine dans les racines et une accumulation subséquente de résidus de TA dans les cultures. Même si de faibles taux de résidus de TA peuvent se retrouver dans les pommes et les raisins, il est peu probable que les résidus de TA soient supérieurs à 2,0 ppm, la LMR proposée pour la TA. Le requérant élabore actuellement une méthode analytique servant à déterminer la présence de résidus de TA dans des échantillons de culture. L'analyse des résidus dans des échantillons de pommes et de raisins traités en fonction de la TA sera présentée en vue d'une évaluation lorsqu'elle sera terminée.

ii) Résidus chez les animaux :

Les applications envisagées pourraient entraîner des résidus totaux de 1,0 à 3,5 ppm dans le marc de pommes. Le marc de pommes est actuellement autorisé comme aliment pour les animaux par Agriculture Canada, mais si l'on s'en servait comme aliment, il ne représenterait qu'une faible partie du régime alimentaire du bétail. Toutefois, si le bétail recevait du marc de pommes traitées contenant 3 ppm de résidus comme aliment à 100 % du régime, on ne s'attendrait à trouver aucun résidu appréciable dans la viande, le gras de viande (moins de 0,02 ppm) ou le lait (moins de 0,03 ppm) des bovins, ni dans le tissu, le gras (moins de 0,01 ppm) ou les oeufs (moins de 0,02 ppm) de la volaille, mais il pourrait en résulter de faibles concentrations résiduelles dans le foie des bovins (maximum de 0,108 ppm).

Des résidus totaux variant de 2,0 à 25 ppm peuvent se trouver dans le marc obtenu de raisins traités. Des données sur l'administration de myclobutanil à des animaux à 30 ppm dans le régime alimentaire indiquent qu'il peut en résulter des résidus appréciables dans le lait (0,258 ppm), dans les tissus des bovins comme le rein (0,182 ppm) et le foie (0,965 ppm) et dans les oeufs de volaille (0,122 ppm). Le marc de raisins n'est pas actuellement autorisé comme aliment pour les animaux au Canada. Toutefois, si ce produit était approuvé comme aliment pour les animaux, les limites maximales de résidus dans le foie du bétail résultant de cette application ne devraient pas dépasser 0,3 ppm; les résidus dans le gras, la viande, les sous-produits de viande et le lait du bétail ne devraient pas dépasser 0,05 ppm et les résidus dans le gras, la viande, les sous-produits de viande et les oeufs de la volaille ne devraient

pas dépasser 0,02 ppm. On estime que de telles concentrations résiduelles ne représentent pas un risque pour la santé des êtres humains.

iii) Résidus dans le sol :

Des études simulées de résidus dans le sol indiquent qu'une très faible quantité de composé mère ou de son métabolite RH-9090 serait disponible dans le sol dans les conditions proposées. L'absorption des résidus de ces deux composés à partir du sol dans les cultures, le cas échéant, serait tout à fait minime. Des études de métabolisme dans le sol ont indiqué que le triazole 1H-1,2,4 libre peut se former dans le sol et qu'il peut y persister à de faibles concentrations d'une saison à l'autre.

g) Évaluation des risques alimentaires :

La dose journalière théorique (DJT) de résidus pour la population générale compte tenu des applications proposées pour les pommes et les raisins, y compris leurs produits de transformation, la dose résultant de la consommation de vin par la population adulte globale et les résidus éventuels dans la viande et le lait, à supposer que les résidus atteignent un maximum en tout temps, ne dépasserait pas 0,0030 mg/kg p.c./jour, représentant 12 % environ de la DJA de 0,025 mg/kg p.c./jour.

Pour ce qui est des jeunes enfants dont le régime alimentaire est entièrement constitué de lait, à supposer que les résidus de myclobutanil atteignent 0,1 ppm (la LMR générale dans le règlement) dans le lait entier, la DJT prévue représenterait 50 % environ de la DJA. Toutefois, les données sur les résidus et le métabolisme chez le bétail indiquent que l'on ne s'attend pas à ce que les concentrations résiduelles dans le lait entier dépassent 0,05 ppm, ce qui représente un apport de 25 % de la DJA.

On estime que ces concentrations résiduelles maximales proposées pour les pommes, les raisins, les raisins secs, le lait entier, les oeufs et les produits du bétail ne représentent pas un danger pour la santé des consommateurs, même pour les jeunes enfants qui consomment de grandes quantités de jus de pomme, de jus de raisin ou de lait.

## 7.5 Exposition professionnelle et évaluation de la sécurité (myclobutanil)

a) Évaluation qualitative de l'exposition :

On propose l'application de Nova 40W<sup>®</sup> sur les pommes à une dose de 136 g MA/ha et sur les raisins à une dose de 80 g MA/ha. Pour les raisins, l'étiquette précise un maximum de cinq applications durant la saison de croissance, avec un délai d'attente de quatorze jours entre les applications. Pour les pommes, on précise un maximum de six applications, avec un délai d'attente de quatorze jours entre les applications.

Les documents de recensement récents d'Agriculture Canada et les spécialistes des cultures indiquent que, en moyenne, les vergers de pommiers dans les principales régions de pommeraies (l'Ontario, le Québec, la Colombie-Britannique et la Nouvelle-Écosse) mesurent de huit à vingt hectares. Pour ce qui est de la viticulture, les vignobles dans les principales régions de production mesurent en moyenne 2,8 hectares en Colombie-Britannique et de 20 à 24 hectares en Ontario.

En plus des personnes qui manipulent et appliquent le produit, les travailleurs qui risquent d'être exposés en milieu de travail englobent les moissonneurs et les personnes chargées de diverses activités entre la pulvérisation et la récolte. Ce dernier groupe englobe les travailleurs qui s'occupent de la taille et de l'éclaircissage. Dans le cas du raisin, la vendange au Canada est largement mécanisée (de 85 à 95 %).

b) Évaluation quantitative de l'exposition

Le déposant a présenté, pour le Rally 40W (formulation identique à celle du Nova 40W<sup>®</sup>), une étude de l'exposition des travailleurs et, pour le Rally 60DF, une étude des résidus foliaires à faible adhérence afin d'évaluer l'exposition des moissonneurs et du personnel de réintégration.

c) Étude de l'exposition des travailleurs -  
mélangeurs/chargeurs/applicateurs (M/C/A)

L'étude sur l'exposition des travailleurs s'est poursuivie en Californie dans trois vignobles de marché en frais, et a comporté six essais au total. On a appliqué du Rally 40W formulé dans des sachets hydrosolubles à une dose de 140 g MA/ha avec de l'équipement de projection commerciale pour les vergers tiré par des tracteurs à cabine ouverte. On emploierait un équipement d'application semblable dans les vergers de pommiers. Pour chaque essai, on a fait appel à un personnel autorisé composé d'un mélangeur-chargeur et d'un applicateur responsables de deux étapes de mélange-chargeement et d'application dans des endroits représentant 2,6 ou 3,8 hectares. Les travailleurs portaient des gants de caoutchouc (butyle), une chemise à manches longues, un pantalon, une casquette de type base-ball et des bottes de travail durant toute l'étude. Pendant les deux étapes, les tâches des mélangeurs-chargeurs ont duré de 11,5 à 20 minutes, tandis que celles des applicateurs ont duré de 71 à 109 minutes. L'exposition a été évaluée par dépôt dermique et par surveillance de l'inhalation. Des échantillons d'urine fournis par les travailleurs ont été analysés du point de vue de la présence de résidus de myclobutanil, mais à cause d'un prélèvement incomplet, il n'a pas été possible d'utiliser les résultats de l'analyse biologique.

L'exposition pour des applications tant sur les pommes que les raisins a été évaluée en fonction d'un travailleur de 70 kg portant un pantalon, une

chemise à manches longues, des gants de butyle (portés durant l'étude), une casquette de type base-ball et des bottes de travail, d'après la dose maximale du produit indiquée sur l'étiquette pour les deux cultures (raisins à 80 g MA/ha, pommes à 140 g MA/ha). Même si le déposant a présenté une étude d'absorption dermique, cette étude n'a pas été utile dans l'évaluation de l'absorption dermique du Nova 40W<sup>®</sup> puisqu'elle a été effectuée en fonction d'une formulation différente de myclobutanil (2EC). En l'absence de données d'absorption dermique adéquates pour le Nova 40W<sup>®</sup>, l'absorption dermique a été supposée égale à 100 %. Les expositions moyennes estimatives et les intervalles ont été calculés comme suit :

<u>Cultures</u>	<u>Exposition (mg/kg p.c./jour)</u>
Pommes (en fonction de 20 ha)	0,0038 (0,0012 - 0,0136)
Raisins (en fonction de 2,8 ha)	0,0003 (0,0001 - 0,0011)
(en fonction de 24 ha)	0,0027 (0,0008 - 0,0096)

La durée des travaux et la superficie traitée sont inférieures aux valeurs jugées typiques pour la production de raisins en Ontario et pour la production de pommes dans l'ensemble du Canada. Comme le calcul de l'exposition dans le cas de ces scénarios repose sur une importante extrapolation, les valeurs d'exposition obtenues devraient être utilisées avec prudence.

D'autres considérations limitent la valeur de ces données d'exposition :

- i) Les calculs de l'exposition ne comprennent aucune surveillance durant les activités de nettoyage et de réparation.
- ii) Il existe des réserves quant à la composante «assurance de la qualité» de cette étude, notamment en ce qui concerne l'étape de récupération sur le terrain.
- iii) La même personne n'a pas été surveillée durant toutes les étapes d'application du pesticide, puisque les tâches du mélangeur-chargeur ont été surveillées séparément de celles du préposé à l'épandage.
- iv) L'exposition n'a été surveillée que pendant six cycles de mélange-chargement-application.

Malgré ces limites, l'étude est considérée comme étant adéquate en ce qui concerne l'évaluation de l'exposition des travailleurs au myclobutanil.

- d) Exposition après réintégration des lieux de traitement - résidus foliaires à faible adhérence :

L'étude a été menée en Californie dans trois vignobles pour lesquels on n'a signalé aucune application antérieure de Rally 60DF. Le Rally 60DF a été appliqué avec de l'équipement de projection sur des raisins au cours de la saison de croissance à une dose semblable et en fonction du nombre maximal d'applications proposé au Canada. Des échantillons foliaires ont été recueillis après la dernière application à dix intervalles préétablis (allant de deux heures au 35<sup>e</sup> jour après l'application), puis analysés en fonction des résidus de myclobutanil à faible adhérence. Les données sur les résidus ont été rapprochées d'une équation du premier ordre à l'aide d'une régression non linéaire et les demi-vies de déclin ont été calculées pour les résidus foliaires. Le déposant a fait appel à un modèle élaboré par Pependorf et Leffingwell<sup>2</sup> afin d'évaluer l'exposition dermique éventuelle du personnel de réintégration à partir de résidus foliaires mesurés après l'application. Les auteurs de l'étude ont signalé la présence de résidus foliaires à faible adhérence, les concentrations diminuant au cours de la durée d'échantillonnage de 35 jours. Il existe des réserves quant à la méthodologie de l'étude et à l'application et à l'utilisation du modèle, y compris :

- i) L'étude a été menée à l'aide d'une préparation pulvérulente à 60 % et le produit soumis pour homologation est une préparation de poudre mouillable à 40 %. Une formulation différente peut influencer sur les paramètres physiques associés au dépôt, à la rétention et à l'adhérence subséquente à la surface de la feuille;
- ii) Un élément clé du modèle est une constante, le coefficient de dosage spécifique aux cultures. Le choix de cette constante repose sur des valeurs obtenues à partir de nombreuses études sur le terrain portant sur d'autres cultures (surtout des agrumes et des fraises), divers autres types de pesticides et de formulations et des vêtements et des gants offrant divers degrés de protection. Il est difficile de prévoir les répercussions de ces variables sur la constante en ce qui concerne les scénarios d'utilisation envisagés.
- iii) Les données sur les résidus foliaires à faible adhérence n'étaient disponibles que pour les feuilles de la vigne. L'utilité de ces données pour prédire la délogeabilité des résidus de la feuille de pommiers est incertaine.

---

<sup>2</sup> Pependorf, W.J., and Leffingwell, J.T., *Regulating OP pesticide residues for farm worker protection, in Residue Reviews, Volume 82, pages 125-201, Springer-Verlag New York, Inc., 1982*

L'importance des facteurs limitants dans ce cas particulier exclut le recours aux données sur les résidus foliaires à faible adhérence comme moyen de quantifier l'exposition du personnel de réintégration. À l'heure actuelle, des méthodes d'évaluation quantitative de l'exposition de réintégration sont en voie de préparation au sein de la Direction générale de la protection de la santé.

e) Évaluation des risques professionnels

L'éventail des études toxicologiques sur le myclobutanil indique que le foie est l'organe cible et fournit des signes d'adaptation à de faibles doses. Puisque l'exposition en milieu de travail est un phénomène de courte durée, l'étude la plus pertinente pour une évaluation des risques serait une étude de toxicité à brève échéance. Pour les effets résultant d'une exposition de courte durée, la DSEO la plus faible (3,7 mg/kg p.c./jour en fonction des effets généraux sur le foie) a été observée durant la période de traitement parental dans l'étude sur la reproduction chez le rat.

On estime que l'exposition d'un travailleur typique de 70 kg (mélangeur-chargeur-applicateur) portant un pantalon, une chemise à manches longues, des gants de butyle, une casquette de type base-ball et des bottes de travail, utilisant le produit à la dose maximale indiquée sur l'étiquette en fonction d'une superficie typique pour les pommes, est de 0,0038 (de 0,0012 à 0,0136) mg/kg p.c./jour. Pour ce qui est de l'application sur les raisins, on estime que l'exposition atteint son maximum dans les grands vignobles comme ceux de l'Ontario, avec une valeur de 0,0027 (de 0,0008 à 0,0096) mg/kg p.c./jour. La marge de sécurité approximative pour l'application sur des pommes est de 970 (écart de 270 à 3080). Pour ce qui est de l'application sur les raisins, la marge de sécurité est de 1370 (écart de 390 à 4600). La Direction générale de la protection de la santé estime que ces marges de sécurité sont acceptables pour les mélangeurs-chargeurs-applicateurs.

Une évaluation quantitative de l'exposition du personnel de réintégration n'a pu être effectuée à cause de l'incertitude des données disponibles. Par conséquent, les marges de sécurité n'ont pas pu être évaluées. En l'absence de préoccupations importantes pour la santé, la Direction générale de la protection de la santé est prête à considérer des mesures intérimaires de réduction des risques jusqu'à ce qu'on se penche officiellement sur l'exposition de réintégration dans le règlement. Ces mesures englobent le recours à des vêtements de protection et l'ajout, sur l'étiquette, d'énoncés appropriés au sujet de la réintégration.

## 8.0 Considérations environnementales

### Environnement Canada

Impact environnemental du fongicide myclobutanil (Nova 40W®)

#### 8.1 Résumé

La biotransformation dans le sol dans des conditions aérobies est un des principaux modes de transformation du myclobutanil. On a constaté que celui-ci est stable dans des conditions de sol anaérobies. Il est peu probable que l'hydrolyse, la photolyse et la volatilisation à partir de l'eau et de sols humides soient des processus importants dans la dégradation du myclobutanil. D'après les données des études en laboratoire, le myclobutanil présente un potentiel faible à modéré de mobilité verticale dans le sol. Les résultats de deux études *in situ* de dégradation ont indiqué que le myclobutanil a un potentiel significatif de rémanence dans le sol.

Des études effectuées avec des daphnies ont indiqué un faible potentiel de toxicité pour les invertébrés aquatiques. Des études utilisant des espèces indicatrices pour les invertébrés terrestres tendent à démontrer que la toxicité du myclobutanil serait faible pour ces organismes non cibles.

D'autres études sont requises pour achever l'évaluation du potentiel de bioaccumulation, de la biotransformation en milieu aquatique et du devenir du produit actif, ainsi que des principaux produits de transformation dans des conditions *in situ* au Canada.

La faune peut être exposée au myclobutanil par ingestion d'aliments contaminés, ou par contact par voie cutanée avec du feuillage contaminé. Si l'on prend comme base les données afférentes à la DL<sub>50</sub> et à la CL<sub>50</sub>, les facteurs de risque estimés sont faibles pour les oiseaux ou les mammifères (intervalle de 10<sup>-2</sup> à 10<sup>-3</sup>). Toutefois, si l'on prend pour base les valeurs de doses sans effet nocif observé (DSENO) obtenues dans le cadre des études échelonnées sur trois mois de l'exposition par voie alimentaire chez des mammifères, les facteurs de risque (c.-à-d. les rapports des niveaux d'exposition prévus et des niveaux à effets toxiques) sont relativement élevés (p. ex. 0,08 pour le rat, 0,53 pour la musaraigne et 0,27 pour la souris). Les facteurs de risque basés sur les doses minimales à effets observés (DMEO) pour la toxicité générale et (ou) pour la reproduction, mesurés par les études de la tératogénicité et celles sur la reproduction, sont également élevés (intervalle de 0,08 à 1,96).

Les études sur la reproduction de l'avifaune n'indiquent pas d'effets statistiquement significatifs. Néanmoins, des indicateurs du succès de la reproduction chez le Colin de Virginie indiquent une réaction négative à la dose. Ces réactions apparentes peuvent être biologiquement significatives. Malheureusement, la plus forte dose utilisée dans les études sur la reproduction de l'avifaune est inférieure aux concentrations prévues des résidus.

Les facteurs de risque estimés ne sont pas considérés comme étant des surévaluations. Si le scénario de l'exposition par voie alimentaire constitue le « scénario du pire », les données sur les résidus sont basées sur des études spécifiques et sur des données génériques. En outre, le profil d'utilisation prévue du myclobutanil prévoit plus de 8 applications par saison à des intervalles de 7 à 10 jours pour les pommes, et jusqu'à 5 applications par saison à des intervalles de 14 à 21 jours pour les raisins. Étant donné que la demi-vie déclarée des résidus sur les fruits et le feuillage est comprise entre 7 et 28 jours, il semble raisonnable de conclure que les mammifères et les oiseaux pourraient être exposés à des résidus de myclobutanil pendant une période de trois à quatre mois. Les évaluations de l'exposition ne tiennent pas compte de l'exposition par voie cutanée du fait de la pulvérisation directe, de la dérive du brouillard de pulvérisation ou du contact avec le feuillage contaminé.

Le déposant n'a pas présenté d'étude effectuée avec des algues ou un autre type de renseignement sur la toxicité pour les plantes aquatiques ou terrestres. La possibilité de modification des habitats fauniques n'a donc pu être évaluée.

## 8.2 Propriétés physico-chimiques et propriétés chimiques dans l'environnement

Le myclobutanil est très soluble dans les solutions aqueuses. Une hydrosolubilité élevée est un indicateur de problèmes possibles dus au lessivage et au ruissellement. La valeur de la pression de vapeur signalée traduisait un faible potentiel de volatilisation. La constante de la loi d'Henry, calculée par l'examineur, a indiqué un faible potentiel de volatilisation à partir de l'eau ou du sol humide.

Un potentiel d'accumulation du myclobutanil chez des organismes non cibles était indiqué par les valeurs déclarées des facteurs suivants (utilisés pour prévoir la possibilité de bioaccumulation), soit les valeurs du coefficient de partage octanol/eau ( $K_{ow}$ ), le poids moléculaire, la solubilité, la rémanence et le degré d'ionisation. Une étude de la bioaccumulation/de la dépuration pour les vers de terre a été demandée.

On ne s'attend pas à ce que l'hydrolyse et la photolyse soient des voies de transformation pour le myclobutanil. On n'a pas décelé de signe d'hydrolyse dans les solutions aqueuses à des pH de 5,7 et 9. Les études de la photolyse, effectuées dans de l'eau d'étang et dans l'eau désionisée, indiquaient que les  $TD_{50}$  étaient d'environ 3 semaines et de 7 mois, respectivement. On n'a décelé la présence d'aucun important produit de photolyse dans le sol. Des études en laboratoire portant sur l'adsorption/la désorption dans le sol indiquaient un potentiel faible à modéré de mobilité verticale. Une étude par lixiviation sur colonne a permis de constater qu'un produit d'essai radiomarké restait dans la portion supérieure de la colonne. Les résultats indiquent un faible potentiel de mobilité verticale dans le sol pour le myclobutanil et ses produits de transformation. Des études de la biotransformation dans le sol dans des conditions anaérobies indiquent que le myclobutanil est rémanent ( $TD_{50}$  d'environ 4 mois). Les études de la

biotransformation dans des conditions anaérobies indiquent que le myclobutanil est stable. Le seul important produit de transformation dans le sol (< à 10 %), le 1,2,4-triazole, a un TD<sub>50</sub> dans le sol de plusieurs semaines, selon les études en laboratoire.

Des études de la biotransformation en milieu aquatique (conditions aérobies et anaérobies) ont été demandées. La rémanence du myclobutanil en milieu aquatique ne peut être évaluée facilement avant que les résultats de ces études n'aient été obtenus.

Des études *in situ* de dégradation en Colombie-Britannique et en Ontario ont indiqué que le myclobutanil avait un TD<sub>50</sub> d'environ un an. De nombreuses applications ont été faites conformément au mode d'emploi. Ces études ont indiqué sans équivoque la possibilité d'effets différés durant la saison de croissance suivante. On n'a détecté la présence du myclobutanil que de façon sporadique à des profondeurs inférieures à 15 cm en Colombie-Britannique et à des profondeurs équivalentes ou supérieures à 15 cm en Ontario, alors que la présence du 1,2,4-triazole n'était pas décelée à des profondeurs inférieures à 7,5 cm. L'évaluation de la possibilité de mobilité verticale et de dégradation du myclobutanil et du 1,2,4-triazole dans des conditions *in situ* dans tous les principaux secteurs d'utilisation prévus au Canada n'a pu être achevée à cause des données manquantes dans les études qui ont été présentées. D'autres études de dégradation *in situ* ont été demandées.

### 8.3 Toxicologie environnementale

Le myclobutanil présentait une légère toxicité pour *Daphnia magna*. Des études de toxicité aiguë effectuées avec l'abeille domestique et des vers de terre ont indiqué une faible possibilité de toxicité pour ces espèces exposées à une seule application de myclobutanil au taux maximum d'application. Le myclobutanil ne devrait pas constituer un risque important pour les micro-organismes du sol.

Les données obtenues en laboratoire indiquent que le principal produit de transformation, le 1,2,4-triazole, ne devrait pas constituer un risque significatif pour les vers de terre, les daphnies et les micro-organismes du sol.

La DL<sub>50</sub> administrée par voie orale et provoquant une toxicité aiguë chez le Colin de Virginie est de 380 mg de matière active (MA) par kg de poids corporel (p.c.) (mâle) et de 604 mg MA/kg (p.c.) (femelle), et la CL<sub>50</sub> chez le Colin de Virginie et le Canard colvert est supérieure à 4 640 mg MA/kg (ration alimentaire).

Des études sur la reproduction du Canard colvert et du Colin de Virginie n'ont pas mis en évidence d'effets significatifs à des doses atteignant jusqu'à 60 mg MA/kg (ration alimentaire). Toutefois, chez le Colin de Virginie, la plupart des indicateurs du succès de la reproduction, notamment le pourcentage des couvées, le pourcentage des couvées fertiles à 11 jours et le nombre de poussins éclos par

couvée, représentaient une baisse par rapport aux valeurs témoins. Même si ces effets n'étaient pas statistiquement significatifs, un rapport dose-effet était évident.

L'exposition pour l'avifaune était évaluée d'après l'ingestion de fruits ou de végétaux contaminés. Toute exposition supplémentaire pourrait provenir du contact par voie cutanée avec du feuillage contaminé ou de la pulvérisation directe et hors-cible des oiseaux nicheurs. Des évaluations des risques de toxicité aiguë (scénario du pire) ont été faites chez un Colin de Virginie ingérant quotidiennement une quantité de végétaux contaminés équivalant à 8,9 % de son poids corporel, chez un Troglodyte ingérant quotidiennement une quantité d'insectes contaminés équivalant à 34 % de son poids corporel, et chez un Merle consommant quotidiennement une quantité de vers de terre contaminés équivalant à 15 % de son poids corporel. Selon les données relatives à la  $DL_{50}$  et à la  $CL_{50}$ , les facteurs de risque estimés étaient inférieurs à  $2 \times 10^{-2}$ . Sur la base des DSEO pour la reproduction (c.-à-d. la plus forte dose utilisée dans l'étude), les facteurs de risque pour un Colin consommant des végétaux ou des fruits contaminés seraient de 1,3 et de 0,1, respectivement.

Chez les mammifères étudiés en laboratoire, les  $DL_{50}$  administrées par voie orale pour le myclobutanil de qualité technique et en formulation sont de 750 à 320 mg MA/kg (p.c.). Quant aux études de l'exposition par voie alimentaire effectuées durant trois mois avec des rats et des souris, la DSENO, pour les effets qui comprennent une diminution de la consommation alimentaire, une diminution du poids corporel et une augmentation du poids du foie et des reins, variait de 42 à 66 mg MA/kg (p.c.)/jour. Chez les chiens, la DSENO était supérieure. Le myclobutanil n'est pas considéré comme étant tératogène ou oncogène. Selon des études de tératogénicité effectuées avec des rats et des lapins, la DSEO mesurée pour la toxicité générale était de 20 à 31 mg MA/kg (p.c.)/jour. Lors d'une étude des effets sur la reproduction des rats, la DSEO pour la toxicité générale était de 50 mg MA/kg (ration alimentaire) (équivalent à 3,7 mg MA/kg (p.c.)/jour). La DMEO pour la toxicité générale et la DSEO pour les effets sur la reproduction étaient de 200 mg MA/kg (ration alimentaire), soit 14,0 mg MA/kg (p.c.)/jour.

Les voies d'exposition les plus vraisemblables pour les mammifères sauvages sont la consommation de végétaux ou de proies contaminés. Des facteurs de risque ont été évalués pour un rat ou une souris ayant un régime alimentaire à base de végétaux contaminés, et pour une petite musaraigne ingérant quotidiennement un poids équivalant à 100 % de son poids corporel, composé d'arthropodes contaminés. Les évaluations de l'exposition ne comprennent pas l'exposition par voie cutanée au brouillard de pulvérisation ou au feuillage contaminé. Selon les données relatives à la  $DL_{50}$ , les facteurs de risque estimés sont inférieurs à  $4 \times 10^{-2}$ . Les facteurs de risque estimés d'après les DSENO provenant d'études de l'exposition par voie alimentaire échelonnées sur trois mois, ou les DSEO/DMEO pour la toxicité générale ou la toxicité pour la reproduction, obtenus dans le cadre d'études sur les effets sur la reproduction et d'études sur la tératogénicité, sont

beaucoup plus élevés (intervalle de 0,08 à 7,4). Ainsi, si l'on se base sur les DMEO des études portant sur la reproduction des rats, les facteurs de risque sont de 0,08 et de 0,6 pour le rat et la musaraigne, respectivement.

On ne disposait pas de données permettant d'évaluer les risques de l'utilisation du myclobutanil pour les amphibiens et les reptiles. Ces organismes pourraient être exposés par voie cutanée à la dérive du brouillard de pulvérisation ou à la suite de l'ingestion d'invertébrés contaminés.

#### 8.4 Études sur les poissons et les habitats des poissons

Le myclobutanil peut avoir pour effet de contaminer les milieux aquatiques du fait de la dérive du brouillard de pulvérisation pendant l'application, du ruissellement en surface et de l'érosion du sol retenant le fongicide. Si une étendue d'eau de 0,15 m de profondeur devait recevoir une pulvérisation à la dose maximale recommandée sur l'étiquette, la concentration escomptée dans l'environnement (CEE) pour une seule application serait de 90 µg/L. Dans le cas de plusieurs applications, il est possible que les concentrations en milieu aquatique de myclobutanil augmentent au cours de la saison de croissance si le produit n'est pas transformé. Les données sur l'hydrolyse et la photolyse dans l'eau ont indiqué que ces processus ne jouaient pas un rôle important dans la transformation du myclobutanil en milieu aquatique. Toutefois, une évaluation du devenir du myclobutanil en milieu aquatique ne peut être achevée avant que les données des études sur la biotransformation en milieu aquatique ne soient présentées.

On a signalé des valeurs de  $CL_{50}$  - 96 h pour la Truite arc-en-ciel et le Crapet arlequin dans l'intervalle 2-5 mg MA/L. Les niveaux sans effet pour ces deux espèces de poisson étaient compris entre 1 et 2 mg MA/L. Ces valeurs de  $CL_{50}$  sont basées sur des concentrations nominales et, par conséquent, elles sont considérées comme étant approximatives. La forte pente des courbes de toxicité indiquait que de petits changements dans les concentrations pourraient entraîner d'importants changements en ce qui a trait à la toxicité aiguë pour les poissons. La marge de sécurité de la toxicité aiguë pour les poissons est considérée comme étant faible si les valeurs de la  $CL_{50}$  sont inférieures à une valeur dépassant la CEE de deux unités logarithmiques. Selon ce critère, le myclobutanil a une marge de sécurité inacceptable. Des études sur la toxicité chronique sont nécessaires pour déterminer la toxicité du myclobutanil pour les étapes les plus critiques du cycle reproductif des poissons. Cette étude devrait être effectuée en utilisant les espèces les plus vulnérables qui ont été étudiées en vue de déterminer la toxicité aiguë.

Le  $K_{ow}$  et la vitesse de transformation du myclobutanil en milieu aquatique sont deux des paramètres utilisés pour évaluer le potentiel de bioaccumulation chez les poissons. Une étude de la bioaccumulation est requise pour examiner l'accumulation et la dépuration du myclobutanil dans les tissus des poissons après le nombre maximum d'applications indiqué sur l'étiquette.

Les invertébrés aquatiques constituent une importante ressource alimentaire pour les poissons. L'étude de toxicité effectuée avec *Daphnia magna* a indiqué que le myclobutanil présenterait peu de risques pour les invertébrés aquatiques.

Une évaluation complète des risques pour les poissons et pour leurs habitats ne peut être effectuée actuellement à cause de l'absence de données critiques.

#### 8.5 Considérations pour les habitats fauniques

On croit que le mode d'action primaire des fongicides du type triazole est l'inhibition compétitive des enzymes du cytochrome P-450 qui catalysent l'oxydation du groupement méthyle en <sup>14</sup>C des stérols fongiques. De même, la biosynthèse du phytostérol et de la gibbérelline peut être inhibée, ce qui peut causer le rabougrissement des plantes traitées. Cela tend à démontrer que le myclobutanil peut avoir certaines répercussions sur les plantes comprises dans les limites et autour des zones de pulvérisation. Le déposant n'a présenté aucune étude avec algues ou tout autre type de renseignements sur la toxicité du myclobutanil pour les plantes aquatiques ou terrestres non cibles. On sait que des fongicides dont la structure est semblable à celle du myclobutanil sont toxiques pour les algues. La possibilité de modification des habitats fauniques par le myclobutanil ne peut donc être évaluée.