



## Note réglementaire

REG2000-05

### **Cymoxanil de qualité technique et Curzate<sup>®</sup> 60 DF**

La matière active cymoxanil et le produit de formulation Curzate 60DF, contenant du cymoxanil pour combattre le mildiou sur la pomme de terre au Canada, ont obtenu une homologation temporaire en vertu de l'article 17 du *Règlement sur les produits antiparasitaires*.

Cette note réglementaire contient un sommaire des données examinées et l'explication de la décision réglementaire concernant ces produits.

*(also available in English)*

**Le 27 mars 2000**

**Ce document est publié par la Division de la gestion des demandes d'homologation et de l'information, Agence de réglementation de la lutte antiparasitaire. Pour de plus amples renseignements, veuillez communiquer avec :**

**Coordonnatrice des publications  
Agence de réglementation de la lutte antiparasitaire  
Santé Canada  
I.A. 6606D1  
2250, promenade Riverside  
Ottawa (Ontario)  
K1A 0K9**

**Internet : [pmra\\_publications@hc-sc.gc.ca](mailto:pmra_publications@hc-sc.gc.ca)  
[www.hc-sc.gc.ca/pmra-arla/](http://www.hc-sc.gc.ca/pmra-arla/)  
Service de renseignements :  
1-800-267-6315 ou (613) 736-3799  
Télécopieur : (613) 736-3798**

## **Avant-propos**

L'Agence de réglementation de la lutte antiparasitaire (ARLA) a accordé l'homologation temporaire du Curzate 60DF, fongicide mis au point par DuPont Canada, pour utilisation sur la pomme de terre. Ce produit contient la matière active cymoxanil qui est efficace contre le mildiou. Le produit sera vendu et utilisé pour la première fois au Canada au cours de la campagne agricole de 2000.

Cette homologation est toutefois conditionnelle à ce que la DuPont effectue des études additionnelles sur les propriétés chimiques du produit, ses effets toxicologiques, ses résidus et son efficacité. À la suite de l'examen des nouvelles données, l'ARLA publiera un projet de décision réglementaire et demandera les commentaires des parties intéressées avant de prendre une décision finale quant à l'homologation du produit.

## Table des matières

1.0	La matière active, ses propriétés et ses usages; classification proposée et projets d'étiquette .....	1
1.1	Description de la matière active et de la préparation qui la contient .....	1
1.2	Propriétés physico-chimiques de la matière active .....	2
1.3	Classification et étiquetage .....	3
1.3.1	Cymoxanil DPX-T3217 (de qualité technique) .....	3
1.3.2	Préparation commerciale Curzate® 60 DF (cymoxanil de qualité technique à 60 %) .....	3
2.0	Méthodes d'analyse .....	4
2.1	Méthodes d'analyse de la matière active telle qu'obtenue .....	4
2.2	Méthode d'analyse de la formulation .....	4
2.3	Méthodes d'analyse des résidus .....	4
3.0	Effets sur la santé humaine et animale .....	5
3.1	Résumé d'ensemble des essais toxicologiques (voir l'annexe I) .....	5
3.2	Détermination de la dose journalière admissible .....	6
3.3	Dose aiguë de référence .....	7
3.4	Choix d'une valeur de référence toxicologique pour l'évaluation du risque d'exposition occasionnelle ou professionnelle .....	8
3.5	Effets sur la santé humaine associés à l'exposition à la matière active ou aux impuretés qu'elle contient .....	8
3.5.1	Évaluation de l'exposition des personnes qui manipulent ces produits .....	8
3.5.2	Exposition occasionnelle .....	10
3.5.3	Ouvriers .....	10
4.0	Résumé d'ensemble des données chimiques sur les résidus dans les aliments .....	10
5.0	Comportement et devenir dans l'environnement .....	13
5.1	Sommaire du comportement et du devenir du cymoxanil dans l'environnement .....	13
5.1.1	Transformation .....	13
5.1.2	Mobilité .....	13
5.1.3	Produits de transformation .....	14
5.2	Concentrations prévues dans l'environnement .....	14
5.2.1	Sol .....	14
5.2.2	Eau .....	14
5.2.3	Végétation .....	15
6.0	Effets sur les espèces non ciblées .....	15
6.1	Espèces terrestres .....	15
6.2	Espèces aquatiques .....	16

6.3	Évaluation du risque environnemental .....	16
6.4	Mesures palliatives .....	16
6.5	Données à fournir et clarifications .....	17
6.6	Références .....	17
7.0	Résumé d'ensemble des données d'efficacité .....	18
7.1	Efficacité contre le mildiou de la pomme de terre causé par <i>Phytophthora infestans</i> .....	18
7.2	Lutte intégrée et acquisition de la résistance au fongicide .....	19
8.0	Politique de gestion des substances toxiques .....	20
9.0	Décision réglementaire .....	20
	Liste des abréviations .....	23
Annexe I	Résumé récapitulatif des études toxicologiques sur le cymoxanil .....	25
Annexe II	Résidus .....	33
Tableau 1	Métabolisme chez les végétaux .....	33
Tableau 2	Essais avec assolement en milieu clos .....	33
Tableau 3	Études de stabilité à l'entreposage au congélateur .....	33
Tableau 4	Métabolisme chez les animaux .....	34
Tableau 5	Étude sur l'alimentation de bovins .....	34
Tableau 6	Étude sur l'alimentation de poules .....	34
Tableau 7	Nombre d'essais au champ par région .....	34
Tableau 8	Essais supervisés sur la détermination des résidus dans les tubercules de pomme de terre .....	35
Tableau 9	Études sur la transformation .....	35
Tableau 10	LMR proposées .....	36
Annexe III	Tableaux sur les études environnementales .....	37
Tableau 1	Sommaire des données sur la transformation et la mobilité du cymoxanil .....	37
Tableau 2	Produits de transformation du cymoxanil et quantités maximales détectées durant l'étude (% de la radioactivité appliquée) .....	38
Tableau 3	CPE (mg m.a./kg masse sèche (m.s.) de cymoxanil dans le régime d'oiseaux et de mammifères sauvages après application à une dose cumulative de 366 g m.a./ha (en supposant une transformation équivalant à la demi-vie dans le sol) et de 945 g m.a./h (pas de transformation) .....	39
Tableau 4	Sommaire des effets du cymoxanil sur les espèces terrestres non ciblées .....	40

Tableau 5	Sommaire des effets du cymoxanil sur les espèces aquatique non ciblées .....	41
Tableau 6	Sommaire de l'évaluation du risque pour les espèces terrestres non ciblées .....	43
Tableau 7	Sommaire de l'évaluation du risque pour les espèces aquatiques non ciblées .....	44

## 1.0 La matière active, ses propriétés et ses usages; classification proposée et projets d'étiquette

Le cymoxanil est homologué comme fongicide foliaire sur la pomme de terre et la vigne en Europe. Il est homologué pour le traitement du planton et comme fongicide foliaire sur la pomme de terre aux États-Unis (É.-U.).

Le Curzate<sup>®</sup> 60 DF est un fongicide foliaire utilisé pour combattre le mildiou de la pomme de terre. Il ne peut être appliqué qu'en mélange avec 0,225 kg de Curzate<sup>®</sup> 60 DF/ha (135 g de matière active [m.a.]/ha) et du Manzate<sup>®</sup> 200 DF à raison de 1,6 kg/ha (1,2 kg m.a./ha). La première application doit commencer lorsque les conditions locales indiquent que l'apparition du mildiou est imminente; puis les applications suivantes se font de cinq à sept jours d'intervalle. Il ne faut pas dépasser sept applications par culture et éviter d'en appliquer au cours des huit jours précédant la récolte.

### 1.1 Description de la matière active et de la préparation qui la contient

Nom commun : Cymoxanil

Fonction : Fongicide

Nom chimique :

1. Union internationale de chimie pure et appliquée : 1-(2-cyano-2-méthoxyiminoacétyl)-3-éthylurée

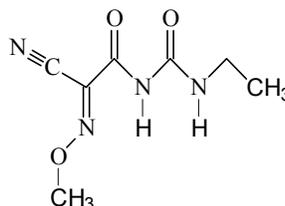
2. Chemical Abstracts Service (CAS) : (E)-2-cyano-N-[(éthylamino)carbonyl]-2-(méthoxyimino)acetamide

Numéro d'enregistrement CAS : 57966-95-7

Formule moléculaire : C<sub>7</sub>H<sub>10</sub>N<sub>4</sub>O<sub>3</sub>

Masse moléculaire : 198,2

Formule développée :



Pureté nominale de la matière active : 96,8%

Identité des impuretés ayant une incidence toxicologique, environnementale ou autre :

Le cymoxanil de qualité technique ne renferme aucune impureté ou microcontaminant appartenant à la catégorie des substances de la voie 1 de la Politique de gestion des substances toxiques (PGST)

## 1.2 Propriétés physico-chimiques de la matière active

### Produit de qualité technique

Propriété	Résultat	Commentaires																		
Couleur et état physique	Pêche, solide																			
Odeur	Inodore																			
Plage des températures de fusion	159–160 °C																			
Plage des températures d'ébullition	Sans objet																			
Densité	1,32 g/mL																			
Pression de vapeur à 20 °C	$1,50 \times 10^{-4}$ Pa (substance pure)	Relativement non volatil																		
Constante de la loi d'Henry à 20 °C	1/H, $6,389 \times 10^7$ K, $3,879 \times 10^{-5}$ Pa·m <sup>3</sup> /mole	Non volatil à partir de la plupart des surfaces dans le sol humide et dans l'eau																		
Spectre d'absorption dans l'ultraviolet/visible		Possibilité de phototransformation																		
Solubilité dans l'eau à 20 °C	<table border="0"> <tr> <td><u>pH</u></td> <td><u>mg/L</u></td> </tr> <tr> <td>5</td> <td>890</td> </tr> <tr> <td>7</td> <td>780</td> </tr> </table>	<u>pH</u>	<u>mg/L</u>	5	890	7	780	Très soluble à pH 5 et 7												
<u>pH</u>	<u>mg/L</u>																			
5	890																			
7	780																			
Solubilité (mg/L) dans des solvants organiques	<table border="0"> <tr> <td><u>Solvant</u></td> <td><u>mg/L</u></td> </tr> <tr> <td>hexane</td> <td>1,85</td> </tr> <tr> <td>toluène</td> <td>5,29</td> </tr> <tr> <td>acétonitrile</td> <td>57,0</td> </tr> <tr> <td>acétate d'éthyle</td> <td>28,0</td> </tr> <tr> <td>1-octanol</td> <td>1,43</td> </tr> <tr> <td>méthanol</td> <td>22,9</td> </tr> <tr> <td>acétone</td> <td>62,4</td> </tr> <tr> <td>chlorure de méthylène</td> <td>133,0</td> </tr> </table>	<u>Solvant</u>	<u>mg/L</u>	hexane	1,85	toluène	5,29	acétonitrile	57,0	acétate d'éthyle	28,0	1-octanol	1,43	méthanol	22,9	acétone	62,4	chlorure de méthylène	133,0	
<u>Solvant</u>	<u>mg/L</u>																			
hexane	1,85																			
toluène	5,29																			
acétonitrile	57,0																			
acétate d'éthyle	28,0																			
1-octanol	1,43																			
méthanol	22,9																			
acétone	62,4																			
chlorure de méthylène	133,0																			
Coefficient de partage <i>n</i> -octanol- eau ( $K_{ow}$ )	<table border="0"> <tr> <td><u>pH</u></td> <td><u><math>K_{ow}</math></u></td> </tr> <tr> <td>5</td> <td>3,9</td> </tr> <tr> <td>7</td> <td>4,7</td> </tr> </table>	<u>pH</u>	<u><math>K_{ow}</math></u>	5	3,9	7	4,7	Aucune bioconcentration ou bioaccumulation dans les tissus biologiques												
<u>pH</u>	<u><math>K_{ow}</math></u>																			
5	3,9																			
7	4,7																			

Propriété	Résultat	Commentaires
Constante de dissociation (pK <sub>a</sub> )	pK <sub>a</sub> = 9,7 ± 0,2	Prédomine sous sa forme neutre aux pH acides, neutres et basiques qui prévalent dans le milieu; l'adsorption n'est pas influencée significativement par les changements de pH dans le sol ou les sédiments
Stabilité (température, métal)	Stable pendant 14 jours à 54 °C Instable en solution aqueuse en présence de fer métallique ou d'ions ferriques	

### Préparation commerciale : Curzate® 60 DF

Propriétés	Résultats
État physique	Solide en granulés
Type de formulation	Granulés mouillables
Garantie	cymoxanil 60 %, nominal

## 1.3 Classification et étiquetage

### 1.3.1 Cymoxanil DPX-T3217 (de qualité technique)

Le cymoxanil de qualité technique est modérément toxique par la voie orale, présente une faible toxicité aiguë par les voies cutanée et pulmonaire, irrite très faiblement les yeux et la peau et n'est pas un sensibilisant cutané.

Une mention indiquant adéquatement le danger oral aigu doit figurer sur l'étiquette.

Aire d'affichage principale : **AVERTISSEMENT POISON.**

### 1.3.2 Préparation commerciale Curzate® 60 DF (cymoxanil de qualité technique à 60 %)

Le Curzate® 60 DF est très toxique par la voie orale, présente une faible toxicité aiguë par les voies cutanée et pulmonaire, irrite modérément les yeux, irrite légèrement la peau et n'est pas un sensibilisant cutané. Aucun des constituants inertes ne figure sur les listes de substances inertes toxiques de la U.S. Environmental Protection Agency (EPA) (ils sont tous sur la liste 3 ou 4B).

Une mention indiquant adéquatement le danger oral aigu et l'irritation oculaire doit figurer sur l'étiquette proposée.

Aire d'affichage principale : **DANGER POISON, Mise en garde : irritant oculaire.**

## 2.0 Méthodes d'analyse

### 2.1 Méthodes d'analyse de la matière active telle qu'obtenue

Une seule méthode d'analyse par chromatographie liquide haute performance (CLHP) a été utilisée pour le dosage de la matière active et des impuretés importantes structuralement apparentées (teneur \$ 0,1 %) dans le produit technique. La méthode est suffisamment spécifique et linéaire et donne des résultats précis et exacts.

### 2.2 Méthode d'analyse de la formulation

Une méthode d'analyse par CLHP a été utilisée pour le dosage de la matière active dans la formulation. La méthode est suffisamment spécifique et linéaire et donne des résultats précis et exacts, et elle peut être utilisée comme méthode d'analyse pour l'application de la loi.

### 2.3 Méthodes d'analyse des résidus

<b>Méthodes pour résidus multiples appliquées à l'analyse des résidus</b> La récupération du cymoxanil dans les raisins était comprise entre 70 et 95 %, à des taux de dopage de 0,05 et de 0,01 partie par million (ppm) selon le protocole D. D'autres protocoles faisant appel aux méthodes pour résidus multiples existantes ne se sont pas révélés utilisables pour le dosage des résidus de cymoxanil dans les pommes de terre.					
<b>Méthodes d'analyse des résidus dans les végétaux et les produits végétaux</b> Méthode de collecte de données Méthode par CLHP avec détection UV (limite de quantification [LQ] : 0,05 ppm; limite de détection [LD] : 0,02 ppm)  Résidu préoccupant : Cymoxanil					
Matrice	Tubercules blancs	Tubercules rouges	Flocons	Pelures sèches	Croustilles
Taux de dopage (ppm)	0,05–0,33	0,05–0,30	0,05–0,30	0,05–0,30	0,05–0,30
Fourchette de récupération (%)	73–109 (n = 87)	75–98 (n = 3)	86–98 (n = 3)	77–90 (n = 3)	88–101 (n = 3)
Récupération moyenne ± É.-T.	88 ± 10,5	87 ± 11,5	92 ± 6,0	83 ± 6,6	93 ± 6,8
Méthode de confirmation Chromatographie liquide – spectrométrie de masse avec détection ionique spécifique Fourchette de récupération : 76–88 % (moyenne : 81 ± 5 %; n = 9) à des taux de dopage de 0,02–0,10 ppm  Méthode pour l'application de la loi La méthode pour l'application de la loi est équivalente à la méthode de collecte de données.  Validation interlaboratoire La validation interlaboratoire a indiqué que la fiabilité et la reproductibilité sont bonnes.					
Méthode d'analyse : matrices animales Aucune méthode d'analyse pour des matrices animales n'a été présentée.					

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

#### **3.1 Résumé d'ensemble des essais toxicologiques (voir l'annexe I)**

Le cymoxanil (DPX-T3217) administré par voie orale à des rats est rapidement absorbé et métabolisé (hydrolysé) complètement en acide méthoxyiminoacétique et en glycine, puis on observe une réincorporation dans des peptides ou une conjugaison et l'élimination sous forme d'acide hippurique et d'acide phénylacéturique. Des traces seulement de cymoxanil non métabolisé sont excrétées dans les fèces. L'élimination se produit rapidement, principalement dans l'urine et partiellement dans les fèces et l'air exhalé. Le cymoxanil s'accumule peu dans les tissus, les concentrations les plus élevées étant relevées dans le foie, les reins et la peau. On n'observe aucune différence liée au sexe dans la répartition, le métabolisme ou l'élimination de la substance.

Le cymoxanil de qualité technique est modérément toxique par la voie orale et présente une faible toxicité aiguë par les voies cutanée et respiratoire chez le rat. Il irrite très légèrement la peau et les yeux des lapins et n'agit pas comme sensibilisant cutané chez le cobaye. Le Curzate® 60 DF est très toxique par la voie orale chez le rat et présente une faible toxicité aiguë par les voies cutanée et respiratoire chez le rat. Il irrite modérément les yeux et légèrement la peau des lapins et n'agit pas comme sensibilisant cutané chez le cobaye.

Dans les études de doses alimentaires subchroniques répétées, effectuées chez la souris, le rat et le chien, le chien était l'espèce la plus sensible, la toxicité se manifestant dans des paramètres hématologiques à la dose la plus faible. Des effets semblables ont été observés dans des paramètres hématologiques chez le chien après une exposition chronique. Le rat et la souris, par contre, pouvaient tolérer des doses de cymoxanil plus élevées (jusqu'à cinq fois) que le chien. Toutefois, la toxicité était plus prononcée et le foie, le pancréas et la rate étaient les organes cibles chez la souris. La toxicité pour les paramètres hématologiques et l'appareil génital mâle (testicules et épидидyme) s'observait à des doses plus élevées chez le rat. Aucun signe de toxicité n'a été observé chez le rat après une exposition cutanée à la dose limite de 1000 mg/kg m.c. par jour. La toxicité semblait cumulative chez le rat et la souris; une exposition à long terme produisait une augmentation de la fréquence et de la gravité des affections à de plus faibles concentrations avec effet observable. Une sensibilité liée au sexe n'est apparue chez aucune des espèces étudiées. Le cymoxanil ne s'est pas révélé oncogène chez la souris et le rat. Il a donné des résultats positifs dans les essais sur les aberrations chromosomiques in vitro dans les lymphocytes humains et dans l'essai de synthèse d'ADN non programmée dans les hépatocytes de rat, mais des résultats négatifs dans tous les essais de mutagénicité in vivo, de même que dans les études de cancérogénicité effectuées chez le rat et la souris, ce qui indique que le cymoxanil n'est pas génotoxique pour les mammifères in vivo.

L'appareil génital mâle s'est révélé le principal organe cible chez le rat; des changements dégénératifs des testicules et de l'épididyme ont été observés après une exposition

alimentaire subchronique et chronique. Une réduction de la masse des testicules et de l'épididyme et une aspermatogenèse ont été signalées dans l'étude alimentaire de 90 jours chez le chien, mais ces changements étaient absents chez le chien après une exposition alimentaire d'un an à des doses semblables. Une réduction de la masse absolue des testicules a également été observée chez les rats mâles adultes de la F<sub>1</sub> dans l'étude de toxicité pour la reproduction sur deux générations, ainsi qu'une diminution du nombre de rats mâles par portée dans une étude de toxicité au cours du développement chez le rat. Le cymoxanil n'avait aucun effet sur la fertilité ou la performance de reproduction chez le rat, et il n'était pas tératogène chez le rat et le lapin. On a observé un retard de l'ossification segmentaire des côtes et des vertèbres, mais aucun signe de sensibilité liée à l'âge, les effets chez la descendance ne se faisant sentir qu'aux doses égales ou supérieures à la dose toxique pour la mère chez le rat et le lapin. Étant donné les effets observés sur le ratio mâles/femelles de la portée et sur l'appareil génital chez les trois espèces étudiées, il serait indiqué de présenter une étude de létalité dominante.

Le cymoxanil était également responsable de signes neurologiques et de lésions neuropathologiques après une exposition à long terme chez le rat, où l'on a observé une atrophie de la rétine et une dégénérescence de l'axone et de la myéline du nerf sciatique chez les femelles et des signes cliniques d'hyperactivité et d'agressivité chez les mâles. On n'a toutefois observé aucune anomalie du développement du système nerveux dans les études de toxicité au cours du développement chez le rat et le lapin et aucun effet sur le comportement ou effet neurologique chez la descendance dans l'étude de toxicité pour la reproduction sur deux générations. En outre, le volet neurologique de l'étude subchronique/de neurotoxicité combinée de 13 semaines chez le rat n'a révélé aucun effet sur la batterie de tests d'observation des fonctions ou sur l'activité motrice.

Dans le cadre de plusieurs études, le cymoxamil s'est révélé responsable d'effets sur différents tissus endocriniens (testicules, glande thyroïde et pancréas) chez plusieurs espèces de mammifères. Ces résultats, en plus du changement du ratio mâles/femelles démontré par l'essai sur les effets toxicologiques sur le développement, et d'effets consignés à partir d'essais sur la reproduction du canard colvert et du colin de Virginie (voir section 6.1), indiquent que le cymoxamil peut avoir des effets sur les fonctions endocriniennes.

### **3.2 Détermination de la dose journalière admissible**

La dose journalière admissible (DJA) recommandée pour le cymoxanil (DPX-T3217) est de 0,01 mg/kg m.c. par jour. Il a été déterminé que le chien est l'espèce la plus sensible; la toxicité au niveau des organes cibles était observée à une dose beaucoup plus faible que chez le rat et la souris. L'étude la plus appropriée pour le choix des paramètres de toxicité par l'alimentation était l'étude alimentaire d'un an chez le chien avec une dose sans effet nocif observable (DSENO) de 3 mg/kg m.c. par jour chez le mâle, chez qui on a observé une réduction de la numération des globules rouges, de l'hémoglobine, de l'hématocrite et de la teneur corpusculaire moyenne en hémoglobine, ainsi qu'une augmentation du volume corpusculaire moyen à 5,7 mg/kg m.c. par jour.

Un facteur de sécurité (FS) additionnel de 3, qui s'ajoute au facteur de 100 pour tenir compte des variations entre les espèces et à l'intérieur d'une espèce, a été jugé nécessaire à cause de la toxicité observée au niveau des organes génitaux, des signes neurologiques et des lésions neuronales, ainsi que de l'absence de neurotoxicité au cours du développement et des résultats de l'étude de létalité dominante. On n'a pas observé d'effet sur la fertilité et la performance de la reproduction, et l'ensemble de l'analyse statistique des trois études de toxicité au cours du développement chez le lapin n'a indiqué aucun signe de sensibilité liée à l'âge, mais il pourrait y avoir des signes d'une sensibilité liée à l'âge dans deux de ces trois études de toxicité au cours du développement chez le lapin. Un FS de 300 a donc été appliqué à la DSENO de 3 mg/kg m.c. par jour de la façon suivante :

$$\text{DJA pour le cymoxanil (DPX-T3217)} = \frac{\text{DSENO}}{\text{FS}} = \frac{3,0}{300} = 0,01 \text{ mg/kg m.c. par jour}$$

Cette DJA fournit une marge de sécurité égale ou supérieure à 400 à la DSENO pour la toxicité pour les organes génitaux, ainsi que pour les paramètres neurologiques (DSENO la plus faible = 4,08 mg/kg m.c. par jour dans l'étude alimentaire de deux ans chez le rat) et une marge de sécurité de 2500 pour la réduction du nombre de rats mâles par portée (DSENO = 25 mg/kg m.c. par jour dans l'étude sur le développement chez le rat).

### 3.3 Dose aiguë de référence

#### **Toxicité aiguë pour les femmes (13+)**

Étant donné la fréquence accrue du retard de l'ossification des côtes et des vertèbres observé dans les études de tératogénicité chez le rat et le lapin après une exposition au cymoxanil (effets observés à des doses toxiques pour la mère), on a jugé nécessaire de proposer une dose aiguë de référence (DAR) pour la sous-population des femmes (13+).

Un facteur d'incertitude additionnel de 3 (qui s'ajoute au facteur de 100 pour tenir compte des variations entre les espèces et d'une espèce à l'autre) a été recommandé à cause a) des signes neurologiques et des lésions neuronales observées, ainsi que de l'absence d'une neurotoxicité au cours du développement et b) de l'évaluation douteuse d'une sensibilité liée à l'âge dans les études sur le développement chez le lapin où l'ensemble de l'analyse statistique des trois études n'a indiqué aucun signe d'une sensibilité liée à l'âge; toutefois, deux de ces trois études pourraient suggérer une interprétation différente. En appliquant un facteur d'incertitude de 300 à la DSENO de 4 mg/kg m.c. par jour dans l'étude de tératogénicité chez le lapin, on obtient donc une DAR de 0,013 mg/kg m.c. par jour.

#### **Toxicité aiguë pour la population générale**

On n'a pas établi de DAR pour la population générale puisqu'aucun effet dans les études de toxicité par voie orale et aucune toxicité pour la mère dans les études de développement chez le rat et le lapin qui pourraient être attribuables à une dose unique n'ont été observés.

### **3.4 Choix d'une valeur de référence toxicologique pour l'évaluation du risque d'exposition occasionnelle ou professionnelle**

La préparation commerciale (PC), le Curzate® 60 DF, est très toxique par la voie orale et faiblement toxique par les voies cutanée et respiratoire. Il irrite modérément les yeux et légèrement la peau et il n'est pas un sensibilisant cutané chez le cobaye.

Dans les études toxicologiques à doses répétées, les organes cibles touchés par le cymoxanil étaient les testicules, l'épididyme et le pancréas exocrine chez le rat et la souris, le système érythropoïétique chez le rat et le chien, et le nerf sciatique et la rétine chez le rat. Le cymoxanil n'est considéré ni génotoxique, ni oncogène, ni tératogène.

Pour les agriculteurs, les spécialistes de l'application de produits antiparasitaires et les personnes qui reviennent dans les champs traités pour inspection, la durée prévue de l'exposition est de courte à moyenne et se fait surtout par la voie cutanée. Une comparaison de la toxicité suite à une exposition par la voie orale et l'absence d'effet systémique suite à une exposition par la voie cutanée indique que l'absorption par la voie cutanée est faible chez le rat. Le chien a été identifié comme l'espèce la plus sensible, mais les effets toxiques observés chez le rat et le chien sont similaires. En l'absence d'une étude sur l'absorption par la voie cutanée, l'étude de toxicité cutanée de 28 jours chez le rat est considérée comme la plus appropriée pour l'évaluation du risque pour les travailleurs. Dans cette étude, La DSENO était de 1000 mg/kg m.c. par jour, soit la dose la plus élevée utilisée. Une large gamme de paramètres ont été étudiés dans cette étude : signes cliniques, gain de masse corporelle, paramètres hématologiques, paramètres de chimie clinique et signes pathologiques macroscopiques et microscopiques.

Un facteur de sécurité additionnel de 3, qui s'ajoute au facteur de 100 pour tenir compte des différences entre les espèces et à l'intérieur d'une espèce, est recommandé pour tenir compte de la toxicité pour les organes génitaux, les signes neurologiques et les lésions neuronales dans les études de toxicologie à doses répétées, ainsi que de l'absence de létalité dominante et les résultats des études de neurotoxicité au cours du développement.

### **3.5 Effets sur la santé humaine associés à l'exposition à la matière active ou aux impuretés qu'elle contient**

#### **3.5.1 Évaluation de l'exposition des personnes qui manipulent ces produits**

Le Curzate® 60 DF serait appliqué sur les plants de pomme de terre à l'aide d'une rampe au sol à une dose de 135 g m.a./ha. Il pourrait être appliqué jusqu'à sept fois par saison de croissance, avec un intervalle de cinq à sept jours entre les applications. Habituellement, l'application commence au début de juillet et se poursuit jusqu'à la récolte. L'exposition des personnes qui mélangent, transvasent et appliquent la substance serait donc de courte durée ou de durée moyenne.

L'exposition de ces personnes a été déterminée à l'aide de la version 1.1 de la Pesticide Handlers Exposure Database (PHED). Cette base de données est une compilation de données génériques de dosimétrie passive chez ceux qui manipulent la substance, et elle est associée à un logiciel qui facilite la production d'estimations à la suite d'expositions selon un scénario bien déterminé. Les estimations suivantes tirées de la PHED répondent aux critères de qualité, de spécificité et de quantité de données spécifiés par le Groupe de travail technique sur les pesticides de l'Accord de libre-échange nord-américain. Comme l'exposition par la voie respiratoire était un élément mineur de l'exposition globale, les estimations de l'exposition ont été basées sur les possibilités d'exposition cutanée.

Pour déterminer l'exposition pour chaque scénario d'utilisation, des ensembles de données appropriés ont été créés à partir des fichiers de la PHED sur le mélange, le transvasement et l'application. Toutes les données ont été normalisées pour la quantité de matière active utilisée. Les estimations de l'exposition sont présentées en fonction de l'ajustement optimal de la tendance centrale, c.-à-d. que l'addition des mesures de la tendance centrale pour chaque partie du corps est la méthode la plus appropriée pour la distribution des données pour cette partie du corps. Les estimations ont été obtenues pour des sujets portant une couche de vêtement durant le mélange, le transvasement et l'application, et des gants durant le mélange et le transvasement.

L'exposition de ces personnes a été estimée à 25 µg m.a./kg m.c. par jour pour les agriculteurs et à 154 µg m.a./kg m.c. par jour pour les spécialistes de l'application de produits antiparasitaires.

À partir de ces estimations de l'exposition, on a obtenu les marges suivantes d'exposition.

Scénario d'exposition	Exposition <sup>1</sup> (mg/kg m.c. par jour)	Marge d'exposition DSENO (1000 mg/kg m.c. par jour) <sup>2</sup>
<b>Exposition liée au mélange, au chargement et à l'application<sup>3</sup></b>		
Agriculteur	0,025	40 000
Spécialiste	0,154	6 500

<sup>1</sup> À partir d'une personne de 70 kg; utilisation nord-américaine typique de 65 ha par jour (agriculteur) et de 400 ha par jour (spécialistes de l'application de produits antiparasitaires) pour une application par rampe au sol; dose de 135 g m.a./ha.

<sup>2</sup> À partir d'une étude par voie cutanée de 28 jours chez le rat, la dose la plus élevée ayant été utilisée.

<sup>3</sup> Personnes portant une couche de vêtement durant toutes les activités, et des gants durant le mélange et le transvasement.

Ces marges d'exposition sont considérées comme adéquates.

### 3.5.2 Exposition occasionnelle

Étant donné que l'application est restreinte aux zones agricoles, et que le produit est uniquement appliqué à l'aide d'un équipement au sol, l'exposition occasionnelle et le risque qui y est rattaché devraient être négligeables.

### 3.5.3 Ouvriers

Les personnes reviendraient dans les zones agricoles traitées pour des tâches liées à la culture qui impliquent un contact avec le feuillage traité. La possibilité d'une exposition lors d'un retour sur les lieux durant la récolte est faible. La récolte des pommes de terre est habituellement mécanisée, et les récolteurs portent habituellement des vêtements longs, des masques anti-poussière et des gants. De plus, le délai d'attente (DA) proposé est de huit jours. L'exposition possible des personnes qui reviennent dans les champs pour rechercher des signes de maladie a été jugé représenter le scénario où l'exposition est probablement la plus élevée pour les utilisations proposées du Curzate® 60 DF.

Comme le demandeur n'a pas présenté des données pertinentes, une évaluation prudente de l'exposition de niveau 1 a été effectuée. À partir des hypothèses que les personnes passent quatre heures par jour dans les champs de pomme de terre, que tout le pesticide appliqué retombe sur les feuilles, que 20 % de ce résidu adhère faiblement aux feuilles, qu'il n'y a pas de dissipation du résidu au cours de la période des sept applications, et que le coefficient de transfert générique est de 1000 cm<sup>2</sup>/h, l'exposition cutanée moyenne déterminée est de 61 µg m.a./kg m.c. par jour.

À partir de la dose sans effet observable (DSEO) de 1000 mg/kg m.c. par jour obtenue dans le cadre de l'étude de toxicité cutanée de 28 jours chez le rat, une marge d'exposition de 16 000 a été obtenue pour les personnes qui reviennent dans les champs. Comme ce scénario d'exposition est considéré comme celui dont l'exposition serait la plus élevée pour les personnes qui reviennent dans les champs, les marges d'exposition pour toutes les activités suivant l'application pour les utilisations proposées sont considérées comme adéquates.

## 4.0 Résumé d'ensemble des données chimiques sur les résidus dans les aliments

Les études du métabolisme chez les végétaux et la chèvre semblent indiquer que le <sup>14</sup>C-cymoxanil est métabolisé à fond, principalement en glycine (acide aminé), qui elle-même est dégradée ou réincorporée dans des produits naturels.

À partir des profils similaires obtenus dans les études métaboliques chez les végétaux, la chèvre et le rat, c'est le cymoxanil qui a été jugé le résidu préoccupant (RP).

L'étude sur la rotation des cultures en milieu confiné a indiqué que les résidus de cymoxanil étaient non détectables (LD < 0,02 ppm) dans toutes les fractions de cultures

en rotation (blé, betterave à sucre et laitue à couper) plantées dans des sols traités au cymoxanil à une dose de 1,21 kg m.a./ha ( $1,3 \times$  bonnes pratiques agricoles canadiennes) et âgées de 30 et de 120 jours. Il semble donc peu probable que des résidus de cymoxanil et de ses métabolites apparentés dans le sol puissent être transférés dans les cultures en rotation et s'y accumulent.

Une méthode faisant appel à la CLHP avec détection UV (254 nm) a été utilisée pour doser les résidus de cymoxanil dans les pommes de terre et diverses autres matrices. La LQ de la méthode était de 0,05 ppm dans le cas du cymoxanil. La linéarité était bonne (coefficient de corrélation,  $r > 0,9999$ ) dans la gamme des 0,02-0,30 ppm pour le cymoxanil. La validation interlaboratoire a confirmé la fiabilité et la reproductibilité de la méthode de Dupont pour la détermination des résidus de cymoxanil dans les pommes de terre. Les écarts-types mesurés à l'égard de la récupération après dopage à la LQ témoignent d'une bonne répétabilité de la méthode. Des chromatogrammes représentatifs d'échantillons de contrôle n'ont montré aucune interférence de la part des constituants de la matrice ou des réactifs, des solvants et de la verrerie.

L'étude de stabilité à l'entreposage au congélateur a indiqué que les résidus de cymoxanil sont stables pendant 12,5 mois, lorsque les pommes de terre sont conservées à -20 EC. Les échantillons provenant de l'étude du métabolisme chez les végétaux et des essais sur les résidus ont été analysés dans les 6,5 mois suivants. Les résidus de cymoxanil dans les échantillons de tubercules de pomme de terre traitées semblent donc stables lorsque ceux-ci sont entreposés à partir du moment de leur prélèvement jusqu'à l'analyse.

Les résultats des 19 essais au champ effectués aux États-Unis et des 2 essais au champ effectués au Canada, supervisés, montrent que les résidus maximums dans les pommes de terre, traitées au Curzate<sup>®</sup> M-8 (formulation de cymoxanil et de mancozèbe sous forme de poudre mouillable avec 8 % de m.a.) à des doses allant de 1,21 à 6,05 kg m.a./ha ( $1,3$ - $6,4 \times$  bonnes pratiques agricoles canadiennes), et récoltées 0 à 14 jours après la dernière application, n'ont pas dépassé la LQ (0,05 ppm). Une limite maximale de résidus (LMR) de 0,05 ppm doit donc être établie pour les résidus de cymoxanil sur les pommes de terre.

Aucun des essais au champ supervisés n'a été effectué selon le profil d'utilisation proposé au Canada (0,135 kg m.a./ha, sept applications par saison, dose maximale par saison de 0,945 kg m.a./ha, DA de huit jours), et aucun champ n'a été traité avec la formulation de Curzate<sup>®</sup> 60 DF proposée au Canada. L'Agence de réglementation de la lutte antiparasitaire ne peut donc qu'appuyer une homologation temporaire jusqu'à la présentation d'au moins deux essais au champ contigus dans une région importante de culture de la pomme de terre au Canada. (1A, Atlantique ou 5, sud de l'Ontario), démontrant l'équivalence entre les formulations de Curzate<sup>®</sup> M-8 et de Curzate<sup>®</sup> 60 DF.

Dans l'étude sur l'élimination des résidus, les pommes de terre ont été traitées avec du Curzate<sup>®</sup> M-8 à des doses de 1,21 kg m.a./ha ( $1,3 \times$  bonnes pratiques agricoles) et de 2,42 kg m.a./ha ( $2,6 \times$  bonnes pratiques agricoles) et récoltées 0 à 28 jours après la

dernière application. La concentration des résidus ne dépassait pas 0,05 ppm (LQ); l'étude appuie donc le DA proposé de huit jours.

Comme la concentration de résidus de cymoxanil était inférieure à la LQ (<0,05 ppm) sur les pommes de terre traitées à  $6,4 \times$  la dose proposée au Canada, et que la récolte a eu lieu le lendemain de la dernière application, une étude de transformation de la pomme de terre ne s'est pas révélée nécessaire. Par conséquent, les résidus de cymoxanil dans les fractions de pommes de terre transformées (flocons, pelures et croustilles) seront visés par la LMR de 0,05 ppm proposée pour les produits agricoles bruts (PAB).

Aucune étude de stabilité à l'entreposage au congélateur montrant le comportement des résidus de cymoxanil dans des matrices animales n'a été présentée avec la présente demande; toutefois, les données de l'étude sur le métabolisme chez la chèvre en lactation indiquaient que, sur les plans qualitatif et quantitatif, les résidus dans les matrices animales ne changeaient pas considérablement durant la période d'entreposage. Si le demandeur souhaitait une extension de l'utilisation du cymoxanil, il faudrait qu'il soumette une étude sur la stabilité à l'entreposage au congélateur dans des matrices animales dopées au cymoxanil.

Selon les essais supervisés sur les résidus, les résidus de cymoxanil dans les aliments du bétail (déchets de pommes de terre transformées et pommes de terre de rebut) ne devraient pas dépasser la LQ lorsqu'ils sont traités selon le profil d'utilisation proposé au Canada. Compte tenu des charges alimentaires maximales théoriques prévues de cymoxanil chez les bovins laitiers et de boucherie et de l'absence de résidus de cymoxanil mesurables ou de composés d'intérêt toxicologique dans le lait, la viande et les sous-produits de viande, comme il a été démontré dans l'étude sur le métabolisme de la chèvre, on peut fixer une LMR de 0,05 ppm pour les résidus de cymoxanil qui pourraient se retrouver dans le lait, la viande et les sous-produits de viande de bovin, des cheval, de porc et de mouton.

Étant donné qu'aucune partie de la présente demande ne s'applique aux aliments de la volaille, il n'était pas nécessaire de fournir des données montrant les concentrations de résidus de cymoxanil dans les produits de volaille.

Dans le cas de l'évaluation des risques alimentaires chroniques, la dose journalière potentielle (DJP) a été déterminée à l'aide des LMR proposées pour les produits végétaux et animaux et le logiciel Dietary Exposure Evaluation Model<sup>2</sup> (DEEM). L'évaluation a été effectuée à l'aide des données de 1994-1996 de la Continuing Survey of Food Intakes for Individuals. La DJP représentait 14 % et 25 % de la DJA (0,01 mg/kg m.c. par jour) chez la population totale et les enfants de 1 à 6 ans, respectivement (ce qui comprend une valeur de 10 % pour l'eau). Pour les femmes en âge de procréer, une DAR (0,01 mg/kg m.c. par jour) a été recommandée. L'évaluation des risques alimentaires aigus effectuée pour ce groupe d'âge particulier (femmes de 13 ans et plus, enceintes ou allaitantes) a indiqué que la DJP représentait 20 % de la DAR (95<sup>e</sup> percentile), alors que pour les enfants (1 à 6 ans) la DJP représentait 47 % de la DAR (95<sup>e</sup> percentile), soit la valeur la

plus élevée de tous les sous-groupes de la population, ce qui comprend une valeur de 10 % pour tenir compte de l'eau.

Par conséquent, l'utilisation proposée du cymoxanil sur les pommes de terre au Canada ne présente aucun risque alimentaire (provenant des aliments et de l'eau) inacceptable pour aucun segment de la population, y compris les bébés, les enfants et les adultes.

## **5.0 Comportement et devenir dans l'environnement**

### **5.1 Sommaire du comportement et du devenir du cymoxanil dans l'environnement**

#### **5.1.1 Transformation**

Le cymoxanil est relativement instable dans l'environnement, sauf dans des conditions de bas pH dans des solutions aqueuses. L'hydrolyse catalysée par les bases et la biotransformation sont les principales voies de transformation du cymoxanil dans l'environnement. Aucun produit de transformation majeur n'a été détecté dans les échantillons de sol. Les principaux produits de transformation qui ont été détectés dans les échantillons aqueux dans des études au laboratoire étaient sensibles à la biotransformation et ne s'accumulaient pas avec le temps. Le cymoxanil n'est pas persistant dans le sol et l'eau dans les conditions qui prévalent dans l'environnement. Le tableau 1 de l'annexe III résume les données relatives aux processus de transformation.

#### **5.1.2 Mobilité**

Les renseignements supplémentaires fournis par les études au laboratoire sur la mobilité indiquent que le cymoxanil et ses produits de transformation sont faiblement absorbés par les sols et peuvent se déplacer (tableau 1, annexe III). Les résultats des études sur le terrain, toutefois, ont indiqué que le cymoxanil n'est pas mobile à une profondeur inférieure à 15 cm dans le sol et que, par conséquent, il ne devrait pas présenter un risque de lixiviation dans les eaux souterraines. La possibilité de lixiviation du cymoxanil et de contamination des eaux souterraines a également été étudiée à l'aide du modèle GUS (Ground Water Ubiquity Score) de Gustafson (1989) et du modèle EXPRES (Expert System for Pesticide Regulatory Evaluation and Simulation). Le cymoxanil satisfait à quatre des sept critères de lixiviation de Cohen et coll. (1984), ce qui indique que la possibilité de lixiviation du cymoxanil est limitée. Le score GUS de 1,5 place le cymoxanil dans la fourchette des substances non lixiviées (<1,8). Dans le cas du modèle EXPRES, deux indices sont calculés, le potentiel de lixiviation (PL) (une mesure relative de la possibilité que le pesticide atteigne la nappe phréatique) et l'indice de lixiviation (IL) (une mesure relative de la distance de migration possible du pesticide) et comparés à quatre pesticides réputés être lixiviés dans les eaux souterraines d'après des mesures sur le terrain. Les indices pour le cymoxanil sont contradictoires, le PL étant élevé mais relativement faible comparé à l'IL. Ce dernier indice est lié à la demi-vie dans le sol et constitue probablement un meilleur indicateur de la lixiviation du cymoxanil. Dans

l'ensemble, le cymoxanil ne devrait donc pas présenter de risque de lixiviation dans les eaux souterraines.

### 5.1.3 Produits de transformation

Aucun produit de transformation majeur (>10 % de la radioactivité de départ), autre que le CO<sub>2</sub>, n'a été détecté dans les échantillons de sol analysés au laboratoire. Plusieurs produits de transformation mineurs (<10 % de la radioactivité de départ) ont été détectés dans l'étude de la phototransformation sur le sol, mais ils étaient tous transitoires. La principale voie de transformation de ces composés intermédiaires pourrait être associée à des microorganismes et, comme l'indiquent les résultats des études présentées, elle est rapide.

Des produits de transformation mineurs et majeurs ont été détectés dans l'eau dans des études au laboratoire (voir le tableau 2, annexe III). Comme l'hydrolyse du cymoxanil est plus rapide à pH basique, la quantité de produits de transformation qui s'accumulent augmente également avec le pH. Les produits de transformation étant sensibles à la biotransformation, il ne continuent pas de s'accumuler avec le temps.

## 5.2 Concentrations prévues dans l'environnement

### 5.2.1 Sol

Au Canada, on propose d'utiliser le cymoxanil sur les pommes de terre à une dose de 135 g m.a./ha, avec des applications espacées d'au moins cinq à sept jours et au plus sept applications par saison. La dose cumulative maximale sur le sol, compte tenu d'un temps de dissipation à 50 % (TD<sub>50</sub>) dans le sol de huit jours pour le cymoxanil, est de 366 g m.a./ha. Étant donné une masse volumique apparente du sol de 1,5 g/cm<sup>3</sup>, une application à la dose cumulative maximale (366 g m.a./ha) sur un sol nu sans feuillage avec mélange uniforme sur une profondeur de 15 cm, la concentration prévue dans l'environnement (CPE) du cymoxanil dans le sol est de 0,163 mg m.a./kg sol sec.

### 5.2.2 Eau

Les concentrations prévues dans l'eau ont été calculées à partir du pire scénario dans lequel la dose indiquée sur l'étiquette (135 g m.a./ha) pour le Canada a été appliquée le nombre maximum de fois (sept) à l'intervalle le plus court entre les pulvérisations (cinq jours). Pour calculer la dose cumulative maximale, on a tenu compte de la transformation du composé parent dans le sol (ruissellement) et dans l'eau (aspersion directe).

#### **Concentrations prévues dans l'eau à partir d'une aspersion directe**

La dose cumulative maximale dans l'eau, compte tenu d'un entraînement par le vent est de 268 g m.a./ha. La concentration de cymoxanil résultant de l'entraînement par le vent de la dose cumulative proposée de 268 g m.a./ha dans l'eau à une profondeur de 30 cm

est de 0,0893 mg m.a./L. Le même scénario et la même concentration sont utilisés pour déterminer le risque dans les eaux estuariennes et marines.

### **Concentrations prévues dans les étangs (eau peu profonde) à partir du ruissellement**

Les pertes saisonnières estimées à cause du ruissellement suite à l'application du fongicide Curzate® 60 DF sur le sol seraient d'au plus 0,5 % de la quantité appliquée (Wauchope, 1978). Selon un scénario dans lequel un bassin hydrographique de 100 ha est traité avec sept applications successives de cymoxanil à la dose proposée sur l'étiquette pour le Canada (dépôt de 100 %; équivalent à une dose cumulative de 366 g m.a./ha compte tenu de la demi-vie dans le sol) et que 0,5 % du composé appliqué pénètre dans un étang de un hectare par l'eau de ruissellement, la CPE du cymoxanil dans l'eau de l'étang à une profondeur de 30 cm serait de 0,061 mg m.a./L. Le même scénario et la même concentration sont utilisés pour déterminer le risque dans les eaux estuariennes et marines.

### **5.2.3 Végétation**

Les concentrations de cymoxanil sur la végétation ont été estimées à l'aide d'un nomogramme élaboré par l'EPA (Hoerger et Kenaga, 1972). On a également calculé un facteur de conversion masse fraîche-masse sèche. On a utilisé une dose cumulative de 945 g m.a./ha, ce qui suppose qu'il n'y a aucune transformation, car la demi-vie du cymoxanil sur la végétation est inconnue. On a utilisé la CPE pour déterminer la concentration la plus élevée de cymoxanil qui pourrait être présente dans l'alimentation typique des oiseaux sauvages et de certains mammifères courants lorsqu'ils sont exposés à une dose et à une fréquence d'application maximales (voir le tableau 3, annexe III). Ces concentrations ont été utilisées pour déterminer le risque pour les oiseaux et mammifères sauvages.

## **6.0 Effets sur les espèces non ciblées**

### **6.1 Espèces terrestres**

Le cymoxanil est pratiquement non toxique pour les oiseaux et les abeilles et moyennement toxique à très toxique (toxicité aiguë) pour les mammifères. Il est pratiquement non toxique pour les oiseaux dans l'alimentation à court terme. Les effets sur les plantes vasculaires terrestres sont minimes à une dose de 2 kg m.a./ha, à en juger par la levée des plantules et la vigueur végétative. Dans des études sur la reproduction du colin de Virginie et du canard colvert, on a noté des effets comme l'hémorragie de l'utérus, la régression ou l'inactivité des ovaires et la diminution de la grosseur des testicules. On a par ailleurs attribué au traitement la réduction du nombre d'oeufs pondus, d'embryons, d'éclosions et de survivants jusqu'à 14 jours. Ces effets, ajoutés à des effets similaires et autres effets nocifs sur les tissus endocriniens et reproducteurs obtenus lors d'études sur les mammifères, viennent appuyer davantage le fait que le cymoxanil a potentiellement des effets sur les fonctions endocriniennes. Les résultats sont résumés au tableau 4 de l'annexe III.

## 6.2 Espèces aquatiques

Le cymoxanil est légèrement toxique (toxicité aiguë) pour *Daphnia magna*, la mysis, l'huître, le crapet arlequin, la carpe, la truite arc-en-ciel et *Cyprinodon variegatus*. Des effets minimes ont été observés chez *Selenastrum capricornutum*, *Skeletonema costatum* et *Lemna gibba*. Dans des études chroniques (21 à 28 jours), les valeurs des CSEO pour *Daphnia magna*, la mysis et la truite arc-en-ciel étaient respectivement de 15 mg m.a./L, 1,70 mg m.a./L et de 0,22 mg m.a./L. Les valeurs de CSEO pour des études à plus long terme avec des spécimens plus jeunes de truite arc-en-ciel et de *Cyprinodon variegatus* étaient <0,031 mg m.a./L et 0,0942 mg m.a./L, respectivement. Les paramètres les plus sensibles pour les algues étaient observés chez *Anabaena flos-aquae* (0,0652 mg m.a./L) et *Navicula pelliculosa* (0,0633 mg m.a./L). Les données sont résumées dans le tableau 5 de l'annexe III.

## 6.3 Évaluation du risque environnemental

Les quotients de risque, à l'aide des concentrations environnementales et des paramètres de toxicité (CSEO) estimés, ont été utilisés pour déterminer le risque du cymoxanil pour les organismes terrestres et aquatiques non ciblés (voir les tableaux 6 et 7, annexe III). Le cymoxanil ne présente pas de risque pour les oiseaux sauvages, les mammifères sauvages, les lombrics, les abeilles, les plantes vasculaires terrestres, les mysis, *Skeletonema costatum*, *Selenastrum capricornutum* ou la lentille mineure, et ne présente pas un risque aigu pour les juvéniles du crapet arlequin, de la truite arc-en-ciel, de la carpe et de *Cyprinodon variegatus*. En outre, le cymoxanil ne présente pas de risque aigu pour *Daphnia magna*.

Le cymoxanil peut présenter un risque pour les premiers stades de la truite arc-en-ciel et de *Cyprinodon variegatus*, pour *Daphnia magna* (exposition à long terme) et pour les algues *Anabaena flos-aquae* et *Navicula pelliculosa*.

## 6.4 Mesures palliatives

Pour pallier les effets sur les espèces aquatiques non ciblées, il faut prévoir des zones tampons pour les habitats aquatiques. On les détermine en utilisant le paramètre le plus sensible tiré des études de toxicité présentées correspondant au groupe non ciblé le plus à risque. Le Curzate® 60 DF ne peut pas être appliqué sans le Manzate® 200 DF (mancozèbe à 75 %). Comme ce dernier est très toxique pour les organismes aquatiques non ciblés, il faut tenir compte de la toxicité des deux matières actives dans le calcul d'une zone tampon pour ce mélange en cuve obligatoire. Il faut donc une zone tampon de 50 m entre le côté de la rampe qui est sous le vent et les habitats aquatiques sensibles (eaux douces et estuariennes) tels les étangs, les lacs, les rivières, les ruisseaux et les zones humides.

## 6.5 Données à fournir et clarifications

- CODO 8.2.3.2 Hydrolyse  
Le demandeur doit préciser si d'autres produits de dégradation ont pu être produits dans l'étude d'hydrolyse, à part le W3595, ou s'ils ont une structure similaire à celle des autres produits de transformation déjà identifiés.
- CODO 8.2.3.4.2 Sols aérobies  
L'expérience A a montré une augmentation, au lieu d'une diminution, du pourcentage de la radioactivité appliquée dans le sol aérobie le 6<sup>e</sup> jour par rapport à l'intervalle d'échantillonnage précédent (de 24,4 à 73,6 %). Cet échantillon était également celui qui a présenté une récupération totale de 148 % de la radioactivité appliquée le sol aérobie. Le demandeur doit expliquer l'importance de cette soudaine augmentation de la concentration du cymoxanil dans le sol.

Le demandeur doit clarifier une discordance entre les tableaux II et III dans le rapport d'étude, dans les valeurs du <sup>14</sup>CO<sub>2</sub> provenant des expériences (A et B) sur l'échantillon de huit heures.

- CODO 8.2.3.5.2 Milieu aquatique aérobie  
Il faut établir l'identité du principal produit de transformation, le RF 1, et proposer une voie de biotransformation en milieu aquatique aérobie. Le demandeur doit indiquer si les échantillons (eau et extraits) ont été entreposés avant l'analyse et, le cas échéant, combien de temps.
- CODO 8.2.3.5.6 Milieu aquatique anaérobie  
Il faut présenter des données sur la stabilité du cymoxanil lors de l'entreposage dans de la glace et des sédiments. Il faut justifier les analyses combinées des composés (p. ex., M1, M2 et M3). Il faut également identifier les produits de transformation M1a et M3a.
- CODO 8.3.2.1 Étude aux champs au Canada  
Le demandeur doit expliquer l'instabilité apparente du cymoxanil dans des échantillons de l'étude aux champs. La récupération des échantillons au temps zéro était faible. Les doses ont été vérifiées par la mesure du temps nécessaire pour appliquer le composé à la parcelle d'essai. Il aurait fallu utiliser une autre méthode pour confirmer la dose.

## 6.6 Références

Cohen, S.Z., S.M. Creeger, R.F. Carsel and C.G. Enfield. 1984. Potential for pesticide contamination of groundwater resulting from agricultural uses. pp. 297–325. In R.F. Krugger and J.N. Seiber, eds., *Treatment and Disposal of Pesticide Wastes*. ACS Symposium Series No. 259. American Chemical Society, Washington, D.C., pp. 297–325.

Gustafson, D.I. 1989. Groundwater ubiquity score: a simple method for assessing pesticide leachability. *Environmental Toxicology and Chemistry*, **8**: 339–357.

Wauchope, R.D. 1978. The pesticide content of surface water draining from agricultural fields — a review. *Journal of Environmental Quality*, **7**: 459–472.

## **7.0 Résumé d'ensemble des données d'efficacité**

### **7.1 Efficacité contre le mildiou de la pomme de terre causé par *Phytophthora infestans***

#### **Données complémentaires**

La demande concerne l'homologation du Curzate<sup>®</sup> 60 DF, mais la plupart des données présentées ont trait à l'efficacité du Curzate<sup>®</sup> M-8, un prémélange de deux matières actives, le cymoxanil (8 %) et le mancozèbe (64 %), combinés dans des proportions de 1:8. Les proportions des deux matières actives dans le Curzate<sup>®</sup> M-8 sont équivalentes à celles du mélange en cuve figurant sur l'étiquette proposée. En outre, la quantité totale de matière active appliquée sur les parcelles traitées au Curzate<sup>®</sup> M-8 est également équivalente à celle des matières actives proposées sur l'étiquette pour le mélange en cuve de Curzate<sup>®</sup> 60 DF - Manzate<sup>®</sup> 200 DF. Il a donc été envisagé d'utiliser les données du Curzate<sup>®</sup> M-8 pour appuyer la demande relative au mélange en cuve Curzate<sup>®</sup> 60 DF - Manzate<sup>®</sup> 200 DF.

Trois essais ont été présentés où l'efficacité du Curzate<sup>®</sup> M-8 a été comparée à celle du Curzate<sup>®</sup> 60 DF mélangé en cuve avec le Manzate<sup>®</sup> 200 DF. Toutefois, la quantité de matière active appliquée dans les parcelles traitées avec le mélange était plus élevée que celle appliquée dans les parcelles traitées au Curzate<sup>®</sup> M-8. Les deux matières actives (cymoxanil et mancozèbe) dans le Curzate<sup>®</sup> M-8 sont dans un rapport 1:8, alors que ce rapport varie entre 1:11 et 1:15 dans le mélange en cuve utilisé. Les données complémentaires présentées ne sont pas appropriées et les données d'efficacité pour le Curzate<sup>®</sup> M-8 ne peuvent pas être utilisées pour appuyer l'utilisation du mélange Curzate<sup>®</sup> - Manzate<sup>®</sup> en cuve aux doses proposées sur l'étiquette.

#### **Données d'efficacité**

Sept essais ont été présentés où l'efficacité du cymoxanil a été vérifiée en mélange avec le mancozèbe. Les essais, effectués en 1997, se répartissaient comme suit : 1 en Colombie-Britannique, 1 au Manitoba, 1 au Québec, 1 dans l'Île-du-Prince-Édouard, 1 dans le Dakota du Nord, 1 en Pennsylvanie et 1 en Oregon.

Le cymoxanil et le mancozèbe ont été appliqués seuls ou en diverses combinaisons dans le cadre de programmes au cours de la saison, ou en alternance avec le mancozèbe. Toutefois, aucune donnée d'efficacité correspondant aux doses proposées sur l'étiquette n'a été présentée. Peu importe la quantité totale de matière active dans le mélange ou le rapport entre les deux matières actives, tous les traitements ont combattu efficacement le mildiou de la pomme de terre, comparativement aux témoins non traités (moyenne

globale de 89 %, 16 données). De plus, le rendement des divers mélanges en cuve se comparait au rendement des étalons commerciaux (chlorothalonil, mancozèbe ou mancozèbe et diméthomorphe).

Des résultats similaires ont été signalés dans la littérature. Les combinaisons de cymoxanil et de mancozèbe étaient très efficaces pour combattre le mildiou de la pomme de terre; toutefois, toutes les doses utilisées étaient supérieures à celles figurant sur l'étiquette proposée. Un mélange en cuve de 139 g m.a./ha de cymoxanil et de 1470 g m.a./ha de mancozèbe permettait de combattre la maladie à 95 % (moyenne de trois essais) (Inglis et coll., 1998; James and Stevenson, 1998; Ludy and Powelson, 1998). Des quantités plus faibles de mancozèbe (1269 ou 987 g m.a./ha) en combinaison avec diverses doses de cymoxanil (108, 121 ou 141 g m.a./ha) permettaient également de combattre efficacement la maladie (85 % en moyenne), comme les préparations commerciales utilisées comme étalons (Christ et coll., 1998; Kirk et coll., 1998).

Avec des doses plus faibles de mancozèbe (1,26 et 1,47 kg/ha), le mélange était plus efficace lorsque la dose de cymoxanil était augmentée (120 et 140 g m.a./ha). Dans un essai où l'on a comparé des mélanges renfermant 1,26 ou 1,47 kg mancozèbe et 140 g de cymoxanil, on a obtenu la même efficacité de lutte contre la maladie.

Ces données appuient l'utilisation du cymoxanil en mélange avec le mancozèbe pour la lutte contre le mildiou de la pomme de terre (*Phytophthora infestans*), comme il est indiqué sur l'étiquette proposée, à la dose suivante, 0,225 kg Curzate® 60 DF/ha (0,135 kg m.a./ha) plus 1,6 kg Manzate® 200 DF (1,2 kg m.a./ha).

Lorsqu'on utilise les produits homologués actuellement, qui renferment uniquement du mancozèbe comme matière active, la quantité recommandée de mancozèbe est 0,825-1,69 kg/ha, la dose la plus faible étant appliquée lorsque les plants mesurent 10 à 15 cm. On augmente alors la dose à mesure que les feuilles se développent jusqu'à l'application de la dose maximum une fois que les parties aériennes des plants se touchent sur le rang. Les données présentées proposent des doses de mancozèbe de 1,2 kg m.a./ha dans le mélange en cuve, une dose plus élevée que la dose la plus faible homologuée (0,825 kg m.a./ha). Des doses plus faibles que les doses proposées pourraient probablement combattre adéquatement le mildiou de la pomme de terre avant que les parties aériennes des plants ne se touchent sur le rang; toutefois, aucune donnée n'a été présentée à cet égard.

## **7.2 Lutte intégrée et acquisition de la résistance au fongicide**

Le cymoxanil entrave la synthèse de l'acide nucléique chez *Phytophthora infestans*. On n'a encore décelé aucun changement de sensibilité en Europe où le cymoxanil est homologué depuis plusieurs années. On a confirmé la présence de reproduction sexuée pour *P. infestans* au Canada. L'ajout du cycle oestral à un cycle asexuel très efficace augmente le potentiel de flexibilité et d'adaptation génétiques de ce pathogène. Pour réduire le potentiel d'acquisition de la résistance, le Curzate® 60 DF ne doit être

appliqué qu'en mélange avec le Manzate<sup>®</sup> 200 DF, un inhibiteur multisite, et en alternance avec d'autres fongicides comme outil de gestion de la résistance dans le cadre d'un programme planifié de lutte contre la maladie.

## 8.0 Politique de gestion des substances toxiques

Durant l'étude du cymoxanil de qualité technique et du Curzate<sup>®</sup> 60 DF, l'Agence de réglementation de la lutte antiparasitaire (ARLA) a tenu compte des implications de la Politique de gestion des substances toxiques (PGST) et de la directive d'homologation DIR99-03 (*Stratégie de l'Agence de lutte antiparasitaire concernant la mise en oeuvre de la politique de gestion des substances toxiques*) et est arrivée à la conclusion suivante.

- Le cymoxanil ne répond pas aux critères relatifs à la persistance. Les valeurs pour la demi-vie dans l'eau (4-5 jours), dans le sol (6-8 jours) et les sédiments (4-5 jours) sont inférieures aux critères seuils pour les substances de la voie 1 de la PGST dans l'eau (\$ 182 jours), le sol (\$ 182 jours) et les sédiments (\$ 365 jours). La demi-vie dans l'air n'a pas été présentée, mais le cymoxanil n'est pas volatil à partir du sol humide et de la surface de l'eau.
- Le cymoxanil ne s'accumule pas dans les organismes vivants. Des études ont montré que le coefficient de partage octanol/eau du cymoxanil est de 0,7, une valeur inférieure au critère seuil pour les substances de la voie 1 de la PGST qui est \$ 5,0. Le facteur de bioaccumulation et le facteur de bioconcentration n'ont pas été signalés.
- La toxicité du cymoxanil est décrite en détail dans les sections 3 à 6 de ce document.
- Le cymoxanil ne renferme pas de sous-produits ou de microcontaminants et ne forme pas de produits de dégradation répondant aux critères de la voie 1 de la PGST. Des impuretés pouvant s'avérer toxiques ne devraient pas être présentes dans les matières premières et ne devraient pas non plus être produites dans le cadre du procédé de fabrication.

La formulation commerciale ne renferme aucun produit de formulation qui pourrait contenir des substances de la voie 1 de la PGST.

## 9.0 Décision réglementaire

Le cymoxanil s'est vu attribuer une homologation temporaire pour l'utilisation sur les pommes de terre, en vertu de l'article 17 du *Règlement sur les produits antiparasitaires*, pourvu que les études suivantes soient effectuées et que les clarifications précisées ci-dessous soient apportées :

- une étude de la stabilité à l'entreposage

- trois autres essais d'efficacité effectués selon les bonnes pratiques agricoles et comparant la dose originale proposée et la dose acceptée pour le mélange en cuve de Curzate<sup>®</sup> M-8.
- deux essais sur les résidus dans des champs contigus dans les zones 1A et 5 démontrant l'équivalence des formulations de Curzate<sup>®</sup> M-8 et du Curzate<sup>®</sup> 60 DF.
- des études de létalité dominante et de neurotoxicité au cours du développement.
- des clarifications sur les études environnementales suivantes :
  - CODO 8.2.3.2 Hydrolyse
  - CODO 8.2.3.4.2 Sols aérobies
  - CODO 8.2.3.5.2 Milieux aquatiques aérobies
  - CODO 8.2.3.5.6 Milieux aquatiques anaérobies
  - CODO 8.3.2.1 Étude aux champs au Canada



## Liste des abréviations

ADN	acide désoxyribonucléique
ARLA	Agence de réglementation de la lutte antiparasitaire
CAS	Chemical Abstracts Service
CCMH	concentration corpusculaire moyenne en hémoglobine
CL <sub>50</sub>	concentration létale 50 %
CLHP	chromatographie liquide haute performance
CPE	concentration prévue dans l'environnement
CSEO	concentration sans effet observable
DA	délai d'attente
DAR	dose aiguë de référence
DEEM	Dietary Exposure Evaluation Model{
DJA	dose journalière admissible
DJP	dose journalière potentielle
DL <sub>50</sub>	dose létale 50 %
DSENO	dose sans effet nocif observable
DSEO	dose sans effet observable
É.-U.	États-Unis
EPA	Environmental Protection Agency (É.-U.)
EXPRES	Expert System for Pesticide Regulatory Evaluation and Simulation
FS	facteur de sécurité
GUS	Ground Water Ubiquity Score
h	heure
IL	indice de lixiviation
K <sub>ow</sub>	coefficient de partage octanol-eau
LCPE	<i>Loi canadienne sur la protection de l'environnement</i>
LD	limite de détection
LMR	limite maximale de résidu
LQ	limite de quantification
m.a.	matière active
m.c.	masse corporelle
MAQ	matière active de qualité technique
NZW	New Zealand white
PAB	produit agricole brut
PC	Préparation commerciale
PHED	Pesticide Handlers Exposure Database
pKa	constante de dissociation
PL	potentiel de lixiviation
ppm	parties par million
RA	radioactivité appliquée
RP	résidu préoccupant
SENO	seuil avec effet nocif observable

SIM	score d'irritation maximal
SMM	score moyen maximal
TD <sub>50</sub>	Temps de dissipation à 50 %
VGM	volume globulaire moyen

## Annexe I Résumé récapitulatif des études toxicologiques sur le cymoxanil

<b>Métabolisme</b>			
<p>Absorption : Absorbé rapidement et complètement.</p> <p>Distribution : Moins de 1 % dans les tissus après 96 h. Les concentrations les plus élevées ont été mesurées dans le foie, les reins et la peau.</p> <p>Métabolisme : Métabolisé complètement en acide méthoxyiminoacétique (6,5-35 %) et en glycine (36,5-55 %); réincorporation dans des peptides ou conjugaison et élimination sous forme d'acide hippurique et d'acide phénylacéturique.</p> <p>Excrétion : Éliminé rapidement et presque complètement en moins de 96 h. L'excrétion se fait en grande partie dans l'urine (64-75 %), mais également dans les fèces (16-24 %) et dans l'air exhalé (5 %). Des traces seulement (&lt;1 %) du produit non métabolisé sont excrétées dans les fèces. Le cymoxanil est peu bioaccumulé; pas de différence dans la distribution dans les tissus, le métabolisme ou la bioélimination selon le sexe.</p>			
<b>Étude</b>	<b>Espèce (souche) et doses</b>	<b>DL<sub>50</sub> (mg/kg m.c.) ou CL<sub>50</sub> (mg/L)</b>	<b>Effets significatifs et commentaires</b>
<b>Études sur la toxicité aiguë : MAQT</b>			
Orale	Rats (CrI:CD® BR) 10/sexe/dose 250, 500, 1000, 2000 ou 3000 mg/kg m.c.	DL <sub>50</sub> = 760 (mâles), 1200 (femelles), 960 (mâles et femelles)	MODÉRÉMENT TOXIQUE  Signes cliniques : léthargie, position accroupie ou basse, écoulement nasal et oculaire. Réversible après 2 à 3 jours.
Cutanée	Lapins (NZW) 5/sexe 2000 mg/kg m.c. (test limite)	DL <sub>50</sub> > 2000 (mâles et femelles)	FAIBLE TOXICITÉ  Pas de mortalité. Érythème léger observé chez un mâle
Respiratoire	Rats (CrI:CD® BR) 5/sexe/dose 3,21, 4,98 ou 5,06 mg/L pendant quatre heures	CL <sub>50</sub> > 5,06 (mâles et femelles)	FAIBLE TOXICITÉ  Mort d'un mâle. Signes cliniques : écoulement oculaire, nasal et buccal, port bas, position accroupie, vocalisation, léthargie et mobilité anormale.
Irritation cutanée	Lapins (NZW) 4 mâles, 2 femelles, 0,5 g	Score moyen maximum (SMM) = 0,29	IRRITATION MINIMALE
Irritation oculaire	Lapins (NZW) 6 mâles, 18 mg (0,1 mL)	Score d'irritation maximum (SIM) = 0,5 à 24 h	IRRITATION MINIMALE  Rougeur légère de la conjonctive qui a persisté chez certains au delà de 24 h, mais qui a disparu en moins de 48 h.
Sensibilisation de la peau (test de maximalisation)	Cobayes (D/Hartley) 0,1 mL (3,0 %) induction, 25 % provocation	Pas de sensibilisation	N'EST PAS UN SENSIBILISANT CUTANÉ

Étude	Espèce (souche) et doses	DL <sub>50</sub> (mg/kg m. c) ou CL <sub>50</sub> (mg/L)	Effets significatifs et commentaires
<b>Études sur la toxicité aiguë : Curzate® 60 DF (PC)</b>			
Orale	Rats (CrI:CD® BR) 10/sexe/dose 241, 347 ou 500 mg/kg m.c.	DL <sub>50</sub> = 418 (mâles), 467 (femelles), 433 (mâles et femelles)	TRÈS TOXIQUE Signes cliniques : hypoactivité, tremblement, ataxie, écoulement oculaire, réflexe de redressement altéré, vocalisation, émaciation, léthargie, prostration et convulsions. Les signes ont disparu chez la plupart dans les quatre jours suivant l'administration de la dose.
Cutanée	Rats (CrI:CD® BR) 5/sexe 5000 mg/kg m.c.	DL <sub>50</sub> > 5000 ( mâles et femelles)	FAIBLE TOXICITÉ  Pas de mortalité et aucun signe clinique ou signe de toxicité.
Respiratoire	Rats (CrI:CD® BR) 5/sexe 5.0 mg/L pendant quatre heures	CL <sub>50</sub> > 5,0 ( mâles et femelles)	FAIBLE TOXICITÉ  Pas de mortalité. Signes cliniques : écoulement nasal, dyspnée, faiblesse, halètement et bruits pulmonaires durant l'administration de la dose, écoulement nasal et alopecie durant le rétablissement.
Irritation cutanée	Lapins (NZW) 4 mâles, 2 femelles, 0,5 g dans 0,2 mL d'eau	SMM <sub>72h</sub> = 0,75	IRRITATION LÉGÈRE  Érythème léger chez tous les animaux, oedème observé chez un animal, érythème a persisté dans un cas jusqu'à 72 h, irritation a diminué chez tous les animaux dans les 4 jours.
Irritation oculaire	Lapins (NZW) 6 mâles, 31 mg	SIM à 1 h = 7/110, a persisté chez 2/6 jusqu'à 72 h	MODÉRÉMENT IRRITANT (selon Kay et Calandra [1962])  Rougeur de la conjonctive, chémosis et écoulement chez la plupart, effets sur l'iris chez certains. Irritation a persisté jusqu'à 72 h chez quelques-uns.
Sensibilisation de la peau (méthode de Buehler)	Cobayes (Dunkin-Hartley) 20 mâles, 0,5 g dans 0,5 mL pour l'induction et la provocation)	Pas de signe de sensibilisation	N'EST PAS UN SENSIBILISANT CUTANÉ

Court terme			
Étude	Espèce (souche) et doses	DSENO/SENO (mg/kg m.c./jour)	Effets significatifs à différentes doses (mg/kg m.c./jour/Commentaires)
90 jours, alimentaire	Souris (CD1) 10/sexe/dose 0, 50, 500, 1750, 3500 ou 7000 ppm (0, 8,25, 82,4, 294, 566 ou 1306, et 0, 11,3, 121, 433, 846 ou 1130 mg/kg m.c. par jour chez les mâles et les femelles, respectivement)	DSENO = 8,25 (mâles) et 121 (femelles) SENO = 82,4 (mâles) et 433 (femelles)	\$82,4: diminution du gain de masse corporelle chez les mâles \$294 (mâles) et 433 (femelles) : diminution du gain de masse corporelle \$566 (mâles) et 846 (femelles) : augmentation de la masse du foie, augmentation de la masse de la rate chez les femelles 1306 (mâles) et 1130 (femelles) : essai terminé après trois semaines à cause de la morbidité sévère et de la mortalité (nécrose pancréatique et hémorragie cérébrale)
90 jours alimentaire (subchronique ou neurotoxicité)	Rat (CrI:CD® BR) 10/sexe/dose 0, 100, 750, 1500 ou 3000 ppm (0, 6,54, 47,6, 102 ou 224 et 0, 8, 59,9, 137 ou 333 mg/kg m.c. par jour pour les mâles et pour les femelles, respectivement)	Toxicité générale DSENO = 47,6 (mâles) et 59,9 (femelles) SENO = 102 (mâles) et 137 (femelles)  Neurotoxicité DSENO = 224 (mâles) et 333 (femelles) (dose la plus élevée)	\$102 (mâles) et 137 (femelles) : réduction de l'efficacité alimentaire (femelles), réduction du nombre de lymphocytes et de monocytes et modifications histopathologiques des testicules et de l'épididyme chez les mâles  224 (mâles) et 333 (femelles) : réduction de la masse corporelle, réduction du gain de masse corporelle  Aucun effet sur la batterie de tests d'observation des fonctions ou sur la neuropathologie
28 jours, cutanée	Rats (CrI:CD® BR) 10/sexe/dose 0, 50, 500 ou 1000 mg/kg m.c. par jour, six heures par jour	DSENO = 1000 (mâles et femelles)  SENO > 1000	1000 : pas d'irritation et aucune toxicité générale à la dose la plus élevée (test limite)
90 jours, alimentaire	Chien, beagle 4/sexe/dose 0, 100, 200 et 250 ou 500 ppm (0, 3, 5, 5/11 mg/kg m.c. par jour)	DSENO non déterminée  SENO = 3	\$3 : réduction du gain de masse corporelle, réduction de la consommation alimentaire, réduction de l'efficacité alimentaire chez les femelles, réduction du nombre de globules rouges, de l'hémoglobine et de l'hématocrite chez les mâles \$5 : réduction du nombre de globules rouges, de l'hémoglobine et de l'hématocrite (femelles) 5/11 : réduction de la masse corporelle, gain de masse corporelle et d'efficacité alimentaire, diarrhée, atonie cutanée, réduction de la masse des testicules et de l'épididyme et aspermatogénèse chez les mâles, un mort, réduction de la masse des reins, du foie et de la thyroïde chez les femelles, modification des paramètres de chimie clinique chez les deux sexes

Étude	Espèce (souche) et doses	DSENO/SENO (mg/kg m.c./jour)	Effets significatifs à différentes doses (mg/kg m.c./jour/Commentaires)
12 mois, alimentaire	Chien, beagle 4/sexe/dose 0, 25, 50 ou 100 ppm (0, 0,7, 1,6 ou 3,1 mg/kg m.c. par jour) chez les femelles et 0, 50, 100 ou 200 ppm (0, 1,8, 3,0 ou 5,7 mg/kg m.c. par jour) chez les mâles	DSENO = 3,1 (femelles) et 3 (mâles)  SENO = 5,7 (mâles) et >3,1 (femelles)	5,7 (mâles): réduction du nombre de globules rouges, de l'hémoglobine et de l'hématocrite, réduction de la CCMH, augmentation du VGM
<b>Toxicité chronique et oncogénicité</b>			
18 mois, alimentaire	Souris (CD1) 80/sexe/dose 0, 30, 300, 1500 ou 3000 ppm (0, 4,19, 42, 216 ou 446 mg/kg m.c. par jour chez les mâles et 0, 5,83, 58,1, 298 ou 582 mg/kg m.c. par jour chez les femelles)	DSENO = 4,19 (mâles) et 5,83 (femelles)  SENO = 42 (mâles) et 58,1 (femelles)	\$42 (mâles) et 58,1 (femelles) : réduction de la masse des testicules, augmentation de la fréquence des changements dégénératifs des testicules et de l'épididyme chez les mâles, gastroentéropathies chez les femelles, et lésions hépatiques (apoptose) chez les mâles et les femelles >216 (mâles) et 298 (femelles) : réduction de la masse corporelle, réduction du gain de masse corporelle 446 (mâles) et 582 (femelles); signes cliniques : pâleur, faiblesse, position accroupie; congestion de la moelle osseuse, réduction de la masse des érythrocytes chez les mâles, mortalité accrue (avec nécrose pancréatique) chez les femelles  Pas d'effet cancérigène chez les souris
Deux ans, alimentaire	Rat (CrI:CD® BR) 60-62/sexe/dose 0, 50, 100, 700 ou 2000 ppm (0, 1,98, 4,08, 30,3 ou 90,1 et 0, 2,71, 5,36, 38,4 ou 126 mg/kg m.c. par jour chez les mâles et les femelles, respectivement)	DSENO = 4,08 (mâles) et 5,36 (femelles)  SENO = 30,3 (mâles) et 38,4 (femelles)	\$30,3 (mâles) et 38,4 (femelles) : réduction de la masse corporelle, réduction du gain de masse corporelle, réduction de l'efficacité alimentaire, agressivité et hyperactivité, changements au niveau de l'épididyme, dégénérescence spermatidique (mâles), atrophie de la rétine, modifications histopathologiques au foie et atrophie du nerf sciatique (38,4 chez les femelles seulement) 90,1 (mâles) et 126 (femelles) : fréquence accrue de granulomes pulmonaires chez les mâles et lésions pulmonaires, pancréatiques et intestinales, réduction de l'efficacité alimentaire chez les femelles  Non cancérigène chez les rats

Étude	Espèce (souche) et doses	DSENO/SENO (mg/kg m.c./jour)	Effets significatifs à différentes doses (mg/kg m.c./jour/Commentaires)
<b>Reproduction et toxicité au cours du développement</b>			
Plusieurs générations	Rats (CrI:CD <sup>®</sup> BR), deux générations (une et deux portées par génération) 30/sexe/dose 0, 100, 500 ou 1500 ppm, par l'alimentation (0, 6,95, 34,75 ou 111,95 et 0, 7,4, 38,1 ou 119,6 mg/kg m.c. par jour chez les mâles et femelles, respectivement)	Toxicité générale DSENO = 6,95 (mâles) et 7,4 (femelles) SENO = 34,75 (mâles) et 38,1 (femelles)  Toxicité pour la progéniture DSENO = 7,4 SENO = 38,1  Toxicité pour la reproduction DSENO = 119,6 (dose la plus élevée)	Parents \$34,75 (mâles) et 38,1 (femelles) : réduction de la masse corporelle des parents (mâles P <sub>1</sub> , femelles F <sub>1</sub> ), réduction du gain de masse corporelle, réduction de la consommation alimentaire (mâles P <sub>1</sub> ) 111,95 (mâles) et 119,6 (femelles) : réduction de la masse corporelle des parents (P <sub>1</sub> F <sub>1</sub> ), réduction du gain de masse corporelle, réduction de la consommation alimentaire (mâles P <sub>1</sub> , mâles et femelles F <sub>1</sub> ), réduction de l'efficacité alimentaire (mâles et femelles P <sub>1</sub> ), signes cliniques : absence de queue, queue à l'extrémité nécrotique, lésions, pelage taché, masses palpables non précisées probablement dues à une mastite (F <sub>1</sub> ), réduction de la masse des testicules (F <sub>1</sub> ), mort (à cause d'une mastite) de sept mères durant la phase de repos entre les portées F <sub>2</sub>  Progéniture \$38,1 : réduction de la viabilité les jours 1 à 4 (F <sub>1</sub> ), réduction de la masse des petits (F <sub>2b</sub> ) 119,6 : signes cliniques : halètement, pas de taches blanchâtres, hémorragies sous-cutanées, faiblesse (petits F <sub>1</sub> ), périnée taché (petits F <sub>2a</sub> et F <sub>2b</sub> ) et hémorragies sous-cutanées, réduction de la survie de la portée, réduction de la viabilité des mâles les jours 4 à 21 (F <sub>1</sub> ), réduction de la masse des petits (mâles et femelles F <sub>1</sub> + F <sub>2</sub> ), réduction de la masse des testicules (F <sub>1</sub> )  Paramètres liés à la reproduction : aucun signe de toxicité observé
Pouvoir tératogène	Rats (CrI:CD <sup>®</sup> BR) 25 femelles/dose 0, 10, 25, 75, 150 mg/kg m.c. par jour, par gavage (dans de la méthylcellulose) les jours 7-16 de la gestation	DSENO maternelle = 10  SENO maternelle = 25  DSENO au cours du développement = 10  SENO au cours du développement = 25	Toxicité pour la mère \$25 : réduction de la masse corporelle, réduction du gain de masse corporelle, réduction de la consommation alimentaire, alopecie  Toxicité pour le fœtus \$25 : augmentation de la fréquence du retard de l'ossification \$75 : réduction du nombre moyen de naissances mâles par portée 150 : augmentation des résorptions par portée, réduction du nombre de fœtus vivants par portée, réduction de la masse du fœtus  Non tératogène

Étude	Espèce (souche) et doses	DSENO/SENO (mg/kg m.c./jour)	Effets significatifs à différentes doses (mg/kg m.c./jour/Commentaires)
Pouvoir tératogène	Lapins (NZW) 15/dose 0, 4, 8 ou 16 mg/kg m.c. par jour, par gavage (dans de la méthylcellulose) les jours 6-18 de la gestation	Ensemble (analyse des tendances) DSENO maternelle = 4 SENO maternelle = 8	À toutes les doses Aucune toxicité pour la mère  Aucune toxicité pour le fœtus  Non tératogène
Pouvoir tératogène	Lapins (NZW) 15/dose 0, 8, 16 ou 32 mg/kg m.c. par jour par gavage (dans de la méthylcellulose) les jours 6-18 de la gestation	DSENO au cours du développement = 4  SENO au cours du développement = 8	Toxicité pour la mère \$16 : signes cliniques (oreilles froides, anorexie et réduction de la production fécale), réduction de la masse corporelle  Toxicité pour le fœtus >8 : augmentation de la fréquence du retard d'ossification des côtes et des vertèbres Étude d'apport complémentaire, incertitude concernant la source des animaux
Pouvoir tératogène	Lapins (NZW) 17-20/dose 0, 1, 4, 8 ou 32 mg/kg m.c. par jour par gavage (huile de maïs)		Toxicité pour la mère \$ 8 : augmentation du gain de masse corporelle de la mère (après la période d'administration)  Toxicité pour le fœtus \$8 : augmentation de la fréquence du retard d'ossification des côtes et des vertèbres 32 : fente palatine chez deux fœtus
<b>Neurotoxicité</b>			
Neurotoxicité subchronique	Rat (CrI:CD® BR) 10/sexe/dose 0, 100, 750, 1500 ou 3000 ppm (0, 6,54, 47,6 102 ou 224 et 0, 8,0, 59,9, 137 ou 333 mg/kg m.c. par jour pour les mâles et les femelles, respectivement) pendant 90 jours	DSENO = 224 (mâles) et 333 (femelles) (dose la plus élevée)	Aucun effet sur la batterie de tests d'observation des fonctions et aucun effet neuropathologique à la dose la plus élevée
Étude	Espèce (souche) ou type de cellule	Doses employées	Effets significatifs et commentaires

<b>Génotoxicité</b>			
Test d'Ames, mutation ponctuelle	<i>Salmonella typhimurium</i> , quatre souches	10–2500 µg/mL ± fraction S9	Non mutagène Cytotoxicité à \$750 µg/mL (–S9) et à \$1000 µg/mL (+S9)
Essai cytogénétique sur des mammifères (in vitro)	CHO/HPRT	0,005–0,75µg/mL – S9, 0,01–1,5µg/mL + S9	Non mutagène
Aberrations chromosomiques chez les mammifères (in vitro)	Lymphocytes périphériques humains	0,1–1,5 mg/mL ± activation S9	Positif à \$0,85 mg/mL ± activation S9 Positif, effet clastogène in vitro
Test du micronoyau (in vivo)	Souris (CrI CD-1)	0, 125, 225, 450 mg/kg m.c. chez les mâles, 125, 225, 350 mg/kg m.c. chez les femelles, par gavage	Test du micronoyau négatif Non génotoxique in vivo
Synthèse d'ADN non programmée (SNP) (in vitro)	Rat (CrI CD-BR), hépatocytes primaires	5–2000 0,75 µg/mL	Positif entre 5 et 500 µg/mL, cytotoxicité à \$750 µg/mL SNP positive in vitro
SNP ex vivo Endommagement et réparation de l'ADN	Rats (CrI CD-BR) hépatocytes et spermatoocytes	500 ou 1000 mg/kg m.c., par gavage	Non génotoxique dans des cultures d'hépatocytes et de spermatoocytes de rats exposés ex vivo



## Annexe II Résidus

**Tableau 1 Métabolisme chez les végétaux**

Le cymoxanil est rapidement métabolisé dans les pommes de terre. Aucune trace de cymoxanil ou de métabolites de structure apparentée n'a été décelée dans les échantillons de tubercules. La radioactivité semble associée à la glycine et est incorporée dans l'amidon. Le résidu préoccupant (RP) est défini comme le composé parent (cymoxanil).		
Matrice	DA (jours)	[2- <sup>14</sup> C]cymoxanil, RRT (ppm)
Tubercule de pomme de terre	10, 11	1,35–1,53; 2,20–2,51

**Tableau 2 Essais avec assolement en milieu clos**

Application au sol de 1,21 kg m.a./ha (1,3 × bonnes pratiques agricoles)			
Culture	Fraction de culture	Résidus équivalents au <sup>14</sup> C-cymoxanil (ppm)	
		Délai avant semis (jours après le traitement)	
		30 jours	120 jours
Hiver	Fourrage	0,07	0,01
	Paille	0,14	0,12
	Grain	0,04	0,05
Betterave à sucre	Feuillage	0,02	<0,01
	Racines	0,01	<0,01
Laitue à couper	Feuillage	<0,01	<0,01

**Tableau 3 Études de stabilité à l'entreposage au congélateur**

Stabilité des résidus de cymoxanil dans les tubercules de pomme de terre à -20 EC (10,5 et 12,5 mois) Les échantillons pour l'étude du métabolisme chez les végétaux et l'analyse des résidus ont été conservés pendant les périodes étudiées.				
Période d'entreposage (mois)	Niveau de dopage (ppm)	% de résidus de dopage récupérés (dopage le jour de l'analyse)	% de résidus de dopage récupérés (dopage avant entreposage)	% de récupération corrigé dans les échantillons entreposés
0	0,25	72, 88 (80)	84, 88	—
10,5	0,25	88, 96 (92)	92, 108	100, 117
12,5	0,25	72, 80 (76)	80, 88	105, 116

**Tableau 4 Métabolisme chez les animaux**

Dans l'étude du métabolisme chez la chèvre, aucun résidu de cymoxanil ou de métabolites apparentés n'a été détecté dans aucune matrice. Le cymoxanil est complètement métabolisé en glycine, laquelle est ensuite dégradée ou incorporée dans d'autres produits naturels. L'excrétion est rapide et se fait principalement dans l'urine, mais également dans les fèces.

Étant donné qu'aucun constituant d'aliments pour volaille n'est associé à la présente demande, il n'est pas nécessaire de présenter des données sur la nature des résidus de cymoxanil dans les produits de volaille.

Le résidu préoccupant (RP) est défini comme le composé parent (cymoxanil).

Matrice	% de la dose administrée (ppm)
Tissus	3,66 (2,59)
Lait	2,64 (1,47)
Fèces	18,3
Urine	23,6

**Tableau 5 Étude sur l'alimentation de bovins**

Le demandeur a demandé d'être exempté de produire une étude sur l'alimentation de vaches laitières. Le fardeau alimentaire maximal prévu du cymoxanil est de 0,3 ppm pour les bovins de boucherie et de 0,2 ppm pour les vaches laitières, à partir de régimes constitués de déchets de pommes de terre transformées et de pommes de terre de rebut et de la LMR recommandée de 0,05 ppm. Selon les essais au champs supervisés, les résidus de cymoxanil dans les tubercules de pomme de terre ne dépassaient pas la LQ de la méthode (0,05 ppm), lorsqu'ils étaient traités avec des doses pouvant atteindre  $6,4 \times$  la dose saisonnière maximale proposée au Canada. L'étude sur le métabolisme de la chèvre en lactation a montré qu'aucun résidu de cymoxanil ou composé toxique n'a été décelé à des concentrations supérieures à 0,01 ppm dans le lait, la viande et les sous-produits de viande, lorsque le produit était administré dans un régime représentant 33 à  $50 \times$  le fardeau alimentaire maximum théorique. Comme il semble peu probable que des résidus de cymoxanil s'accumulent dans le lait, la viande et les sous-produits de viande, aucune étude sur l'alimentation des bovins n'a été exigée.

**Tableau 6 Étude sur l'alimentation de poules**

Étant donné qu'aucun constituant d'aliments pour volaille n'est associé à la présente demande, il n'est pas nécessaire de présenter des données sur la nature des résidus de cymoxanil dans les produits de volaille.

**Tableau 7 Nombre d'essais au champ par région**

Zones	1	0,042	3	5	0,2083	5B	0,3	9	10	11	12	14	Total
Requis	3	4	—	3	1	1	1	—	—	—	1	2	16
Présentés	5	1 Can.	1	5	1 Can.	—	—	1	1	6	—	—	19 É.-U 2 Can.

**Tableau 8 Essais supervisés sur la détermination des résidus dans les tubercules de pomme de terre**

Produit et partie analysée	Formulation	Application			DA (jours)	Résidus (ppm)
		N <sup>bre</sup>	Dose totale (kg m.a./ha)	% bonnes pratiques agricoles		
<b>Études aux États-Unis</b>						
Tubercules de pomme de terre	Curzate <sup>®</sup> M-8	9	1,21	130	0, 3, 5, 7, 8	<0,05
	Curzate <sup>®</sup> M-8	9	2,42	260	0, 3, 5, 7, 8	<0,05
	Curzate <sup>®</sup> M-8	9	6,05	640	1	<0,05
<b>Études au Canada</b>						
Tubercules de pomme de terre	Curzate <sup>®</sup> M-8	11	1,221	130	8, 14	<0,05

**Tableau 9 Études sur la transformation**

Le demandeur a demandé d'être exempté de produire des données sur les produits de pommes de terre transformées. Comme les concentrations de résidus dans les tubercules de pomme de terre cultivés aux États-Unis et traités au cymoxanil à raison de 1,3-6,4 × la dose saisonnière maximale proposée au Canada (0,945 kg m.a./ha) ne dépassaient pas la LQ de la méthode (0,05 ppm), une étude sur la transformation des pommes de terre n'était pas requise pour appuyer la présente demande.							
<b>Évaluation du risque alimentaire chronique</b> à l'aide du logiciel DEEM à partir des données de 1994-1996 de la Continuing Survey of Food Intake for Individuals DJA = 0,01 mg/kg m.c.; niveau I; à partir de la LMR proposée et d'une valeur de 10 % pour tenir compte de l'eau.							
	<b>Ensemble de la population américaine</b>	<b>Tous les bébés (&lt;1 an)</b>	<b>Enfants (1-6 ans)</b>	<b>Enfants (7-12 ans)</b>	<b>Enfants (13-19 ans)</b>	<b>Enfants (20+)</b>	<b>Personnes âgées (55+)</b>
% de la DJA	14	17	25	18	15	13	13
<b>Évaluation du risque alimentaire aigu</b> à l'aide du logiciel DEEM à partir des données de 1994-1996 de la Continuing Survey of Food Intake for Individuals DAR = 0,01 mg/kg m.c. pour les femmes de 13+; à partir de la LMR proposée et d'une valeur de 10 % pour tenir compte de l'eau.							
<b>99,9<sup>e</sup> percentile</b>	<b>Femmes 13+, enceintes et allaitantes</b>		<b>Enfants (1-6 ans)</b>				
% de la DAR	20		47				

**Tableau 10 LMR proposées**

<b>Produit</b>	<b>LMR canadiennes proposées (ppm)</b>	<b>LMR américaines (ppm)</b>
Tubercule de pommes de terre	0,05	0,05
Lait	0,05	Exemption
Viande et sous-produits de viande de bovin, de chèvre, de porc, de cheval et de mouton	0,05	Exemption

## Annexe III Tableaux sur les études environnementales

**Tableau 1 Sommaire des données sur la transformation et la mobilité du cymoxanil**

Titre	Valeur	Commentaires
<b>Sol: cymoxanil de qualité technique</b>		
Phototransformation sur le sol	$t_{1/2} = 15$ jours (éclairage continu) $t_{1/2} = 74$ jours (extrapolé à la lumière solaire naturelle)	Pas une voie importante de transformation (pH 6,4)
Biotransformation aérobie dans le sol	TD <sub>50</sub> = ~1 jour TD <sub>90</sub> = 9–19 jours	Voie importante de transformation Non persistant dans le sol (pH 6,4)
Mobilité	Études non acceptables	L'information supplémentaire indique que le cymoxanil et ses produits de transformation sont faiblement adsorbés dans le sol et pourraient être mobiles.
<b>Sol: Fongicide Curzate® M-8 (PC)</b>		
Dissipation au champ au Canada (Nouvelle-Écosse et Manitoba)	TD <sub>50</sub> = 5,7–8,0 jours TD <sub>90</sub> < 60 jours	Non persistant Le cymoxanil n'est pas mobile (pH 5,6 et pH 6,4).
Dissipation au champ aux É-U.	TD <sub>50</sub> < 1 à 8,7 jours	Non persistant Le cymoxanil n'est pas mobile (pH 6,3 et pH 7,8).
<b>Eau : cymoxanil de qualité technique</b>		
Hydrolyse	$t_{1/2} = 148$ jours, pH 5 $t_{1/2} = 34$ h, pH 7 $t_{1/2} = 31$ min, pH 9	Voie importante de transformation Le cymoxanil est instable à l'hydrolyse à pH plus élevé
Phototransformation dans l'eau	irradié, $t_{1/2} = 1,7$ jour obscurité, $t_{1/2} = 147,5$ jours	Voie de transformation (pH 5)
Biotransformation aérobie dans l'eau et les sédiments	TD <sub>50</sub> = 4–5 jours TD <sub>90</sub> = 20–50 jours	Voie importante de transformation Non persistant (pH 7,1–pH 8,6)
Biotransformation anaérobie dans l'eau et les sédiments	TD <sub>50</sub> = 1,6 h TD <sub>90</sub> < 1 jour	Voie importante de transformation Non persistant (pH 6,2–pH 7,8)

**Tableau 2 Produits de transformation du cymoxanil et quantités maximales détectées durant l'étude (% de la radioactivité appliquée)**

Produit de transformation	Phototransformation		Hydrolyse	Biotransformation		
	Sol	Milieu aquatique		Sol	Milieu aquatique	
					Aérobie	Aérobie
2-cyano-N-[(éthylamino)carbonyl]-2-(méthoxyimino)acétamide (configuration « Z ») (Q8761)	mineure	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
acide oxamique, acide aminoacétique (18474)	mineure	mineure	mineure	n.d.	mineure	n.d.
3-éthyl-4-(méthoxyamino)-2,5-dioxo-4-imidazolidinecarbonitrile (JX915)	<11 %; transitoire	52 %	mineure	n.d.	n.d.	mineure
acide cyano(méthoxyimino)acétique (W3595)	mineure	n.d.	39 % (pH 9)	n.d.	n.d.	mineure
1-éthyl-4-dihydro-6-imino-2,3,5(3H)-pyrimidinetrione-5-(O-méthylxime) (U3204)	mineure	mineure	60 % (pH 9)	n.d.	mineure	n.d.
éthylimidazolidinetrione (T4226)	mineure	mineure	n.d.	n.d.	mineure	n.d.
Acide [[[éthylamino)carbonyl]amino] oxoacétique (KP533)	mineure	mineure	57 % (pH 7)	n.d.	n.d.	mineure
3-éthyl-4-(méthoxyamino)2,5-dioxo-4-imidazolidinecarboxamide (KQ960)	mineure	n.d.	mineure	n.d.	n.d.	n.d.
éthylimidazolidinetrione-5-(O-méthylxime) (R3273)	mineure	35 %	10 % (pH 7)	n.d.	mineure	n.d.
Met (inconnu)	n.d.	n.d.	mineure	n.d.	n.d.	n.d.
Acide oxalique	n.d.	n.d.	mineure	n.d.	n.d.	n.d.
M1a, M1b, M1c, M1d, M1e, M3a	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	M1a, 28 %
RF 1, 2, 3, 5, 7	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	RF 1, 69 %	n.d.
Produits polaires et autres	mineure	n.d.	mineure	mineure	mineure	mineure
CO <sub>2</sub>	14 %	non recueilli	non recueilli	64 %	82 %	35 %

**Note :** Tous les produits de transformation mineurs représentaient moins de 10 % de la radioactivité appliquée; n.d. = non détecté.

**Tableau 3 CPE (mg m.a./kg masse sèche (m.s.) de cymoxanil dans le régime d'oiseaux et de mammifères sauvages après application à une dose cumulative de 366 g m.a./ha (en supposant une transformation équivalent à la demi-vie dans le sol) et de 945 g m.a./h (pas de transformation)**

Organisme	Aliment	% du régime	CPE dans le régime à 366 g m.a./ha			CPE dans le régime à 945 g m.a./ha		
			Type d'aliment	Chacun	Total	Type d'aliment	Chacun	Total
Colin de Virginie	petits insectes	30	72,3	21,7	43,9	186,7	56,0	113,4
	fourrages	15	102,8	15,4		265,4	39,8	
	grains	55	12,4	6,8		32,0	17,6	
Canard colvert	gros arthropodes	30	12,4	3,7	12,4	32,0	9,6	32
	grains	70	12,4	8,7		32,0	22,4	
Souris	graminées	25	258,5	64,6	183,5	667,4	166,8	473,9
	courtes	50	12,4	6,2		32,0	16,0	
	grains ou semences	25	450,9	112,7		1164,2	291,1	
	feuilles ou plantes feuillues							
Rat	graminées	70	258,5	180,9	184,7	667,4	467,2	476,8
	courtes	20	12,4	2,5		32,0	6,4	
	grains ou semences	10	12,4	1,2		32,0	3,2	
	gros insectes							

**Tableau 4 Sommaire des effets du cymoxanil sur les espèces terrestres non ciblées**

Organisme	Organisme et étude	CSEO ou DSEO	CL <sub>50</sub> ou DL <sub>50</sub>	Interprétation
Oiseaux	colin de Virginie; orale aiguë	175 mg m.a./kg m.c.	>2250 mg m.a./kg m.c.	pratiquement non toxique
	canard colvert; orale aiguë	<292 mg m.a./kg m.c.	>2250 mg m.a./kg m.c.	pratiquement non toxique
	colin de Virginie; alimentaire, 8 jours	562 mg m.a./kg régime	>5620 mg m.a./kg régime	pratiquement non toxique
	canard colvert; alimentaire, 8 jours	<562 mg m.a./kg régime	>5620 mg m.a./kg régime	pratiquement non toxique
	colin de Virginie; reproduction	300 mg m.a./kg régime	s/o; les mortalités n'ont pas été considérées comme liées au traitement	—
	canard colvert; reproduction	100 mg m.a./kg régime	s/o; les mortalités liées au traitement survenaient à 600 mg m.a./kg régime	—
Mammifères	rat; orale aiguë	s/o	760 mg/kg m.c. (M; cymoxanil) 418 mg/kg m.c. (M; Curzate® 60 DF)	modérément toxique  très toxique
	souris; alimentaire, 90 jours	50 mg/kg m.s. régime (mâles)	s/o	—
	souris; alimentaire, 18 mois	30 mg/kg m.s. régime (mâles et femelles)	s/o	—
Invertébrés	lombric; aiguë, 14 jours	<125 mg m.a./kg sol	2109 mg m.a./kg sol	—
	abeilles; contact, 48 h	25 µg m.a./abeille	>25 µg m.a./abeille	pratiquement non toxique
	abeilles; orale, 48 h	1000 mg m.a./L	>1000 mg m.a./L	pratiquement non toxique
Plantes terrestres	maïs, soja, coton, riz, sorgho, blé de printemps, digitale sanguine, pied-de-coq, amande de terre, gloire du matin, lampourde, folle avoine; études préparatoires.	levée des pousses; aucun effet observé chez aucune des plantes	s/o	—
		vigueur végétative : # 13 % d'effets phytotoxiques sur le maïs, le riz et la digitale sanguine	s/o	—

**Tableau 5 Sommaire des effets du cymoxanil sur les espèces aquatique non ciblées**

Organisme	Organisme et étude	CSEO	CL <sub>50</sub> ou CE <sub>50</sub>	Interprétation
Invertébrés d'eau douce	<i>Daphnia magna</i> ; statique, 48 h	15 mg/L (immobilité)	28 mg/L	légèrement toxique
	<i>Daphnia magna</i> ; 21 jours	0,067 mg/L (mortalité adulte et du premier jour jusqu'à la reproduction)	0,34 mg/L	—
Invertébrés marins	mysis; 96 h	6,09 mg/L (mortalité)	> 44,4 mg/L	légèrement toxique
	mysis; 28 jours	1,70 mg m.a./L (reproduction)	s/o	—
	huître; 96 h, formation de la coquille	28,2 mg/L (formation de la coquille)	> 46,9 mg/L	légèrement toxique
Poisson d'eau douce	crapet arlequin; 96 h, statique	17 mg/L (mortalité et effets sublétaux)	29 mg/L	légèrement toxique
	carpe; 96 h, statique	47 mg/L (mortalité et effets sublétaux)	91 mg/L	légèrement toxique
	truite arc-en-ciel; 96 h, statique	47 mg/L (mortalité) 28 mg/L (effets sublétaux, coloration foncée)	61 mg/L	légèrement toxique
	truite arc-en-ciel; 21 jours, renouvellement continu	0,22 mg/L (longueur et masse fraîche)	1,5 mg/L	—
	truite arc-en-ciel; 90 jours, premiers stades	<0,031; effets nocifs à toutes les concentrations	s/o	—
Poisson marins	méné tête-de-mouton; 96 h; renouvellement continu	11,3 mg/L (mortalité)	>47,5 mg/L	légèrement toxique
	méné tête-de-mouton; 36 jours; premiers stades, renouvellement continu	0,0942 mg/L (survie à la fin de l'essai)	s/o	—
Algues d'eau douce	<i>Anabaena flos-aquae</i> ; 120 h, statique	0,0652 mg/L	0,231 mg/L	—
	<i>Selenastrum capricornutum</i> ; 120 h	inhibition de la croissance de 23 % à 1,050 mg/L; une concentration d'essai	>1,050 mg/L	—
	<i>Navicula pelliculosa</i> ; 120 h	0,0633 mg/L	0,202 mg/L	—
Algues marines	<i>Skeletonema costatum</i> ; 120 h	inhibition de la croissance de 2 % à 0,916 mg/L; une concentration d'essai	>0,916 mg/L	—

---

<b>Organisme</b>	<b>Organisme et étude</b>	<b>CSEO</b>	<b>CL<sub>50</sub> ou CE<sub>50</sub></b>	<b>Interprétation</b>
Plantes vasculaires	lenticule; 14 j, statique	inhibition de 2,5 à 4,2 % à 0,700 mg/L; une concentration d'essai	> 0,70 mg/L	—

**Tableau 6 Sommaire de l'évaluation du risque pour les espèces terrestres non ciblées**

Organisme	Étude	CSEO ou DSEO	CPE	Marge de sécurité <sup>2</sup>	Risque	Mesures palliatives
Colin de Virginie	aiguë, orale	175 mg/kg m.c.	113,4 mg/kg régime	2 jours	aucun risque	non requises
	8 jours, alimentaire	562 mg/kg régime		5		
	reproduction	300 mg/kg régime		3		
Canard colvert	aiguë, orale	<292 mg/kg m.c.	32,0 mg/kg régime	10 jours	aucun risque	non requises
	8 jours, alimentaire	<562 mg m.a./kg régime		18		
	reproduction	100 mg/kg régime		3		
Rat <sup>1</sup>	aiguë, orale (cymoxanil)	DL <sub>50</sub> = 760 mg/kg m.c.	476,8 mg/kg régime	18 jours	aucun risque	non requises
	aiguë, orale (Curzate® 60 DF)	DL <sub>50</sub> = 418 mg/kg m.c.		10 jours		
Souris <sup>1</sup>	90 jours, alimentaire	50 mg/kg m.s. régime (mâles)	473,9	0,1	aucun risque <sup>3</sup>	non requises <sup>3</sup>
	18 mois, alimentaire	30 mg/kg m.s. régime (mâles et femelles)		0,06		
Lombric	14 jours, aiguë	<125 mg/kg sol	0,163 mg/kg sol	>77	aucun risque	non requises
Abeilles	48 h, contact	25 µg m.a./abeille	>28 kg/ha	s/o	aucun risque	non requises
	48 h, orale	1000 mg m.a./L				
Plantes terrestres	levée des pousses	Aucun effet observé chez aucune plante	135 g m.a./ha en une application et 945 g m.a./ha en sept applications	s/o	aucun risque	non requises
	vigueur végétative	#13 % d'effets phytotoxiques chez le maïs, le riz et la digitale sanguine		s/o	risque minime	non requises

<sup>1</sup> L'évaluation du risque du cymoxanil pour les mammifères sauvages est basée sur l'évaluation des études de toxicité effectuées par la Division de l'évaluation sanitaire.

<sup>2</sup> Dans le cas des études de toxicité chez les oiseaux et les mammifères, la marge de sécurité est signalée en jours. Les valeurs de DL<sub>50</sub> et de CSEO, ainsi que la consommation alimentaire et la masse corporelle moyenne des animaux témoins ont été utilisées pour déterminer le temps requis pour qu'un animal sauvage accumule une dose toxique de cymoxanil s'il était exposé à des aliments contaminés par du cymoxanil.

<sup>3</sup> Il est peu probable que des concentrations élevées de cymoxanil soient retenues dans la végétation pendant une longue période (>40 jours), compte tenu des valeurs de demi-vie relativement courtes qui ont été signalées pour le cymoxanil. En outre, comme les pommes de terre sont cultivées sur une période de 4 à 5 mois environ, les applications peuvent être davantage espacées que celles qui ont été supposées pour la présente évaluation. La concentration pourrait augmenter dans la végétation au cours de la période d'application, mais la concentration cumulative élevée calculée pour sept applications consécutives ne devrait pas être présente longtemps. Par conséquent, le cymoxanil ne présente pas de risque pour les mammifères sauvages à long terme.

**Tableau 7** Sommaire de l'évaluation du risque pour les espèces aquatiques non ciblées

Organisme	Étude	CSEO (mg/L)	CPE (mg/L)	Marge de sécurité	Risque	Mesures palliatives
<i>Daphnia magna</i>	48 h	15	0,089	169	aucun risque	non requises
	21 jours	0,067	0,089	0,8	risque	requises
Mysis	96 h	6,09	0,089	68	aucun risque	non requises
	28 jours	1,7	0,089	19	aucun risque	non requises
Huître	96 h formation de la coquille	28,2	0,089	317	aucun risque	non requises
Crapet arlequin	96 h	17	0,089	191	aucun risque	non requises
Carpe	96 h	47	0,089	528	aucun risque	non requises
Truite arc-en-ciel	96 h	28	0,089	315	aucun risque	non requises
	21 jours	0,22	0,089	2,5	aucun risque	non requises
	90 jours, premiers stades	<0,031	0,089	0,3	risque	requises
Méné tête-de-mouton	96 h	11,3	0,089	127	aucun risque	non requises
	36 jours, premiers stades	0,0942	0,089	1	risque	requises
<i>Anabaena flos-aquae</i>	120 h	0,0652	0,089	0,7	risque	requises
<i>Selenastrum capricornutum</i>	120 h	1,05	0,089	12	aucun risque	non requises
<i>Navicula pelliculosa</i>	120 h	0,625	0,089	0,7	risque	requises
<i>Skeletonema costatum</i>	120 h	0,916	0,089	10	aucun risque	non requises
<i>Lemna gibba</i> , pourpier	14 jours	inhibition de 2,5 à 4,2 % à 0,70	0,089	8	aucun risque	non requises