



Note réglementaire

REG2000-13

Neemix 4.5[®]

L'insecticide naturel végétal Neemix 4.5[®], qui contient la matière active azadirachtine employée pour la lutte contre les tenthrèdes en foresterie au Canada, a reçu une homologation temporaire en vertu de l'article 17 du *Règlement sur les produits antiparasitaires*.

Cette note réglementaire présente un résumé des données examinées et la justification de la décision réglementaire concernant ce produit.

(also available in English)

Le 16 octobre 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
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), de Santé Canada, a accordé une homologation temporaire au Neemix 4.5[®], un insecticide végétal naturel, mis au point par la ThermoTrilogy Corporation. Le Neemix 4.5[®] contient la matière active azadirachtine, efficace contre les tenthrèdes en foresterie.

La ThermoTrilogy Corporation doit effectuer des études additionnelles sur la chimie, la toxicologie et l'efficacité du produit pour satisfaire à l'une des conditions de cette homologation provisoire. Après un examen de ces nouvelles données, l'ARLA publiera un projet de décision réglementaire et elle sollicitera les commentaires des parties intéressées avant de prendre une décision réglementaire finale.

Table des matières

1.0	Matières actives - propriétés, utilisations, classification proposée et étiquetage	1
1.1	Description de la matière active et des préparations la contenant	1
1.2	Propriétés physiques et chimiques de la matière active	2
1.3	Précisions sur les utilisations	3
1.4	Classification et étiquetage	4
1.4.1	Azatin de qualité technique à 15 %	4
1.4.2	Neemix 4.5 [®] (préparation commerciale)	5
2.0	Méthodes d'analyse	5
2.1	Méthodes d'analyse de la matière active obtenue	5
2.2	Méthode d'analyse de la formulation	5
3.0	Impact sur la santé humaine et animale	5
3.1	Sommaire récapitulatif des données toxicologiques	5
3.2	Détermination de la dose journalière admissible	8
3.3	Dose de référence aiguë	8
3.4	Sélection du résultat toxicologique recherché pour l'estimation des risques associés à l'exposition professionnelle et occasionnelle	8
3.5	Incidences sur la santé humaine et animale de l'exposition au Neemix 4.5 [®]	9
3.5.1	Évaluation de l'exposition des opérateurs	9
3.5.2	Exposition occasionnelle	11
3.5.3	Exposition professionnelle	11
4.0	Résidus	12
4.1	Sommaire concernant les résidus	12
5.0	Devenir et comportement dans l'environnement	12
5.1	Devenir et comportement dans le sol	12
5.1.1	Transformation dans le sol	12
5.1.2	Mobilité	12
5.2	Concentration prévue dans l'environnement (sol)	12
5.3	Devenir et comportement dans l'eau	13
5.3.1	Transformation en milieu aquatique	13
5.3.2	Concentrations prévues dans l'environnement (eau)	13
5.4	Devenir et comportement dans l'air	13
6.0	Effets sur les espèces non ciblées	13
6.1	Effets sur les espèces terrestres non ciblées	13
6.1.1	Organismes terrestres	13
6.1.2	Organismes aquatiques	13
6.2	Évaluation des risques pour l'environnement	14
6.3	Atténuation des risques pour l'environnement	14

7.0	Valeur	14
7.1	Efficacité	14
7.2	Autres solutions possible	17
8.0	Considérations relatives à la Politique de gestion des substances toxiques	17
9.0	Conclusions générales et décision réglementaire	17
9.1	Évaluation	17
9.1.1	Évaluation des risques pour la santé	17
9.1.2	Évaluation des risques pour l'environnement	18
9.1.3	Évaluation de la valeur	19
9.2	Modification des étiquettes et recommandations	19
9.3	Décision réglementaire	20
	Liste des abréviations	22
Annexe I	Toxicologie	23
	Tableau 1 Concentré de neem	23
	Tableau 2 Azatin de qualité technique à 15 % et Neemix 4.5®	25
Annexe II	Évaluation des risques pour l'environnement	28
	Tableau 1 Sommaire des données sur le devenir et les transformations en milieu terrestre	28
	Tableau 2 Sommaire des données sur le devenir et les transformations en milieu aquatique	29
	Tableau 3 Sommaire des données sur la toxicité de l'azadirachtine pour les organismes terrestres	30
	Tableau 4 Sommaire des données sur la toxicité de l'azadirachtine pour les organismes aquatiques	31
	Tableau 5 Sommaire des risques pour les organismes terrestres	31
	Tableau 6 Sommaire de l'évaluation des risques de niveau I pour les organismes aquatiques	31

1.0 Matières actives - propriétés, utilisations, classification proposée et étiquetage

1.1 Description de la matière active et des préparations la contenant

Matière active :	azadirachtine	
Fonction :	insecticide	
Nom chimique (UICPA) :	Il n'y a pas de nom UICPA.	
Nom chimique (CAS) :	diméthyl [2aR-[2a'',3\$,4\$(1aR*,2S*,3aS*,6aS*,7S*,7aS*),4a\$,5'',7aS*,8\$(E),10\$,10a'',10b\$]]-10- (acétyloxy) octahydro-3,5- dihydroxy-4-méthyl-8-[(2-méthyl-1-oxo-2-butényl)oxy]-4-[(3a,6a,7,7a)-tétrahydro-6a-hydroxy-7a-méthyl- 2,7-méthanofuro[2,3-b]oxiréno[e]oxépin-1a(2H)-yl]-1H,7H-naphthol[1,8-bc :4,4a-cN]difuran-5,10a(8H)-dicarboxylate	
N° CAS :	azadirachtine A	11141-17-6
	azadirachtine B	95507-01-0
Pureté nominale de la matière active :	15 %	

Nature des impuretés d'importance toxicologique, environnementale ou autre :

Une petite quantité d'aflatoxines peut être présente dans les graines de neem, qui sont la matière de base pour l'obtention de l'azadirachtine. La compagnie a établi des procédures normalisées d'obtention pour réduire au minimum la quantité d'aflatoxines présente dans les graines. L'application de ces procédures permettra de limiter la teneur en aflatoxines du produit de qualité technique à une valeur maximale de 80 ppb. On doit analyser chaque lot de produit de qualité technique afin de garantir que cette teneur ne dépasse pas 80 ppb.

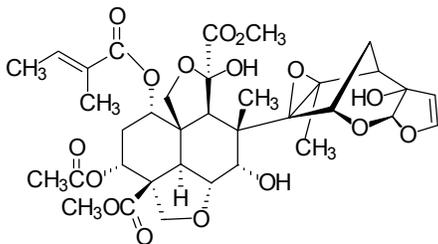
Ce produit ne devrait pas contenir des substances de la voie 1 dont il est question dans la Politique de gestion des substances toxiques (PGST), et qui sont énumérées dans l'annexe II de la directive d'homologation DIR99-03, *Stratégie de l'Agence de réglementation de la lutte antiparasitaire concernant la mise en oeuvre de la Politique de gestion des substances toxiques*.

Formule moléculaire :	C ₃₅ H ₄₄ O ₁₆ (azadirachtine A)
	C ₃₃ H ₄₂ O ₁₄ (azadirachtine B)

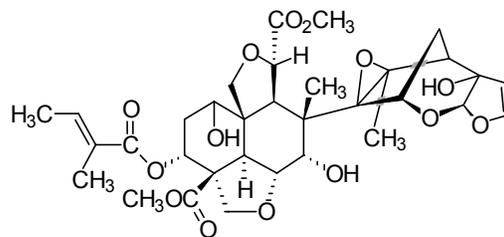
Masse moléculaire : 720,7 (azadirachtine A)
662,7 (azadirachtine B)

Formule développée :

azadirachtine A



azadirachtine B



1.2 Propriétés physiques et chimiques de la matière active

Produit de qualité technique : azadirachtine

Propriétés	Résultats
Couleur et état physique	solide amorphe jaune moutarde pâle
Odeur	soufre
Point ou plage de fusion	85–105 EC
Point ou plage d'ébullition	sans objet
Masse volumique	1,2 g/mL à 24 EC
Tension de vapeur	2,14 mm Hg à 20 EC
Spectre d'absorption dans l'UV et le visible à 26 EC	λ_{\max} : 220 nm
Solubilité dans l'eau (mg/mL)	$2,8 \times 10^{-5}$ à 10 EC $5,0 \times 10^{-5}$ à 25 EC $3,0 \times 10^{-4}$ à 50 EC
Solubilité dans les solvants organiques	
acétone	2,0 mg/mL à 10 EC
	6,25 mg/mL à 25 EC
	9,5 mg/mL à 50 EC
éthanol	0,05 mg/mL à 10 EC
	0,125 mg/mL à 25 EC
	3,75 mg/mL à 50 EC

Propriétés	Résultats
méthanol	0,01 mg/mL à 10 EC
	0,10 mg/mL à 25 EC
	4,25 mg/mL à 50 EC
hexane	< 200 ppm à 25 EC
coefficient de partition <i>n</i> -octanol-eau (K_{ow})	12,3 ± 0,2
log K_{ow}	1,09
Constante de dissociation	Sans objet; pas de parties dissociables
Stabilité (température, métaux)	On croit que ce produit est stable dans des conditions normales d'utilisation.

Préparation commerciale : Neemix 4.5®

Propriété	Résultat
Couleur	rouge-brun foncé
Odeur	banane et menthe
État physique	liquide
Type de formulation	concentré émulsifiable
Garantie	4,5 %
Matière du contenant et description	plastique; 0,5, 1,0, 5,0 et 10,0 L
Masse volumique	0,91 g/mL
pH	5,2
Stabilité du produit entreposé	Stable pendant 12 mois à la température ambiante, dans son emballage commercial.
Surfactants	Atlox AL-1447

1.3 Précisions sur les utilisations

Le Neemix 4.5® est destiné à être pulvérisé par voie aérienne pour la lutte contre trois espèces de tenthrèdes qui causent actuellement des dommages considérables aux forêts canadiennes. On recommande son utilisation pour la lutte contre le diprion du sapin (DS), *Neodiprion abietis* (Harr.), la tenthrède à tête jaune de l'épinette (TTJE), *Pikonema alaskensis*, et le pamphile introduit du pin (PIP), *Acantholyda erythrocephala*, par une application de 20 à 50 g de m.a./ha sur les premiers stades larvaires.

Le diprion du sapin est une espèce indigène qu'on trouve dans une bonne partie du Canada et des États-Unis. Le DS cause des problèmes croissants dans les peuplements de sapins baumiers de l'est du Canada, notamment dans l'ouest de Terre-Neuve (en 2000, on prévoit des populations moyennes à fortes dans 40 000 ha de forêts), ainsi que dans des régions du Cap Breton et de la côte est de la Nouvelle-Écosse. Son hôte préféré est le sapin baumier, mais il ne dédaigne pas non plus l'épinette. Au stade larvaire, le DS se nourrit d'aiguilles d'arbres d'un an et plus. Au bout d'un an, ces dommages peuvent se traduire par une forte perte de croissance, qui perdure pendant plusieurs années et rend les arbres affaiblis plus susceptibles d'être attaqués par d'autres organismes. Si la défoliation se poursuit pendant plusieurs années, l'arbre peut mourir.

La tenthrède à tête jaune de l'épinette est un dangereux ravageur des épinettes de plantation et en croissance libre dans de nombreuses régions de l'Amérique du Nord. Au Canada, ce problème est particulièrement aigu dans la région de la baie de Fundy, et il est aussi préoccupant au Québec et en Ontario. Les jeunes larves ne se nourrissent que de feuillage nouveau ou de celui d'arbres de l'année, mais près du stade larvaire final, les larves mangent aussi des aiguilles plus anciennes. Des infestations persistantes entraveront la croissance et auront un effet important sur l'aspect de l'arbre, surtout dans le cas des jeunes arbres. Deux années ou plus de défoliation peuvent suffire à tuer des arbres, surtout si l'infestation de tenthrèdes coïncide avec des périodes de sécheresse.

Le pamphile introduit du pin est une tenthrède qui tisse une toile; c'est une espèce qui provient du nord de l'Europe et qui se nourrit d'aiguilles de pins. Cette espèce, qui était un ravageur occasionnel des plantations de jeunes pins rouges en Ontario, attaque maintenant des plantations de pins rouges semi-matures et matures de grande valeur, et des arbres sont perdus. C'est aussi un important ravageur des grands pins blancs de l'Ontario et de l'État de New York. En Ontario, elle menace des plantations de pins rouges évaluées à 40 millions de dollars.

1.4 Classification et étiquetage

1.4.1 Azatin de qualité technique à 15 %

La matière active de qualité technique azatin à 15 % a une faible toxicité par les voies d'exposition orale, cutanée et respiratoire. Elle est très peu irritante pour les yeux et elle n'irrite, ni ne sensibilise la peau. Aucun de ses constituants ne figure sur la liste des Inerts of Toxicological Concern (liste 1), ni sur la liste des Inerts for Priority Testing (liste 2) de l'Environmental Protection Agency (EPA).

1.4.2 Neemix 4.5[®] (préparation commerciale)

La formulation Neemix 4.5[®] a une faible toxicité aiguë par les voies d'exposition orale, cutanée et respiratoire. Elle est modérément irritante pour les yeux, très peu irritante pour la peau et elle ne sensibilise pas celle-ci. Aucun des constituants du Neemix 4.5[®] n'est sur la liste des Inerts of Toxicological Concern (liste 1), ni sur la liste des Inerts for Priority Testing (liste 2) de l'EPA.

2.0 Méthodes d'analyse

2.1 Méthodes d'analyse de la matière active obtenue

Pour l'analyse de la matière active et de ses impuretés, on a utilisé la méthode de la chromatographie liquide haute performance (CLHP) à détection UV. La plage linéaire du détecteur est suffisamment large, et la précision et l'exactitude de la méthode sont acceptables. On a évalué et validé intégralement la méthode d'analyse de la matière active.

On a également confirmé la linéarité et la spécificité de la méthode pour les impuretés. On n'a pas présenté d'informations sur sa précision et son exactitude pour les impuretés, mais, à cause des caractéristiques biologiques et de la nature complexe des impuretés, l'Agence a levé l'exigence relative à l'exactitude et à la précision de la méthode.

2.2 Méthode d'analyse de la formulation

On a utilisé une méthode de CLHP à détection UV pour la détermination de la matière active dans ce produit. La spécificité, la linéarité, la précision et l'exactitude de cette méthode sont satisfaisantes, et on peut l'utiliser pour l'application de la loi.

3.0 Impact sur la santé humaine et animale

3.1 Sommaire récapitulatif des données toxicologiques

L'azadirachtine (un régulateur de la croissance des insectes) est le composé actif des matières actives de qualité de qualité technique (MAQT) que sont le concentré de neem et l'azatin de qualité technique à 15 %, qui contiennent tous deux un extrait naturel de graines du neem, *Azadirachta indica*, un arbre qui pousse dans certaines régions de l'Inde, de l'Afrique, de l'Indonésie et de l'Amérique du Sud. Le demandeur d'homologation a présenté deux ensembles de données pour deux utilisations différentes. À cause de lacunes dans les deux demandes et parce que la source des deux matières actives de qualité technique est la même (la partie hydrophile de la molécule), l'ARLA a combiné ces deux ensembles de données pour effectuer un examen plus complet, qui a permis de déterminer les doses sans effet nocif observé (DSENO) et de tirer des conclusions concernant leurs effets nocifs possibles pour la santé.

Le concentré de neem a une faible toxicité aiguë par voie d'exposition orale ou cutanée, et il est légèrement toxique par inhalation, faiblement irritant pour les yeux, légèrement irritant pour la peau, et il ne sensibilise pas celle-ci.

L'azatin de qualité technique à 15 % est un produit de faible toxicité aiguë par voie orale, cutanée ou respiratoire; il est très peu irritant pour les yeux et il n'irrite ni ne sensibilise la peau. On considère que la formulation Neemix 4.5[®] a une faible toxicité aiguë par voie orale, cutanée ou respiratoire, qu'elle est moyennement irritante pour les yeux, faiblement irritante pour la peau et qu'elle ne sensibilise pas celle-ci.

Deux études à court terme effectuées sur le rat révèlent l'existence d'effets sur les paramètres hématologiques [plus faible valeur du volume globulaire moyen (VGM) et de la concentration moyenne de l'hémoglobine des hématies (CMHH), ce qui suggère une légère anémie hypochrome et microcytaire] à des teneurs supérieures à 632 mg/kg m.c./jour. On note des changements dans les numérations leucocytaires, lymphocytaires, monocytaires et réticulocytaires à la dose limite de 1000 mg/kg m.c./jour. Le principal organe atteint est le foie, dont la masse s'accroît et dont les paramètres chimiques cliniques sont altérés. De plus, à la dose limite de 1000 mg/kg m.c./jour, on a également observé des cas de prolifération des canaux biliaires. Ce composé a également des effets sur la masse des reins, du cœur, des glandes surrénales et des ovaires; toutefois, on ne note aucune corrélation histopathologique pour ces organes. Les différences selon le sexe ne sont pas très évidentes chez le rat : chez les mâles, plus sensibles, on observe une plus grande prolifération des canaux biliaires dans les espaces portes du foie, alors que chez les femelles, on note des accroissements de la masse du foie et des teneurs en gamma-glutamyltranspeptidase à une dose plus faible, ce qui peut indiquer l'existence de lésions hépatobiliaires. Faute d'études sur la toxicité chronique et sur la cancérogénicité, on ne peut écarter la possibilité que l'exposition à ce composé ne cause des effets toxiques à long terme.

Bien qu'on ait noté une diminution de la masse des surrénales et/ou des ovaires chez le rat après une exposition alimentaire de 90 jours, on n'a pas établi de corrélation histopathologique. Toutefois, en raison du mode d'action endocrinien chez les insectes et de l'absence d'études sur la toxicité au niveau de la reproduction, on ne peut écarter la possibilité d'effets endocriniens exercés par ce composé. On n'a observé aucun signe de toxicité neurologique dû à l'exposition par voie alimentaire ou par gavage à la dose limite de 1000 mg/kg m.c./jour.

Le concentré n'est pas mutagène in vitro pour les cellules bactériennes et de mammifères, et on a obtenu des résultats négatifs pour ce qui est de l'induction in vivo d'aberrations chromosomiques structurelles chez la souris. En outre, l'azatin de qualité technique à 15 % n'est pas mutagène pour les bactéries. Une étude sur la toxicité sur le plan de la croissance avec le concentré n'a pas réussi à démontrer que ce composé a des effets toxiques chez les rats femelles, ni d'effets toxiques ou tératogènes chez les embryons ou les foetus, jusqu'à la dose limite de 1000 mg/kg m.c./jour.

On a établi l'immunotoxicité de ce composé au moyen d'une étude par gavage de souris femelles avec le concentré. Dans cette étude, on a noté des diminutions de masse corporelle égales ou supérieures à 30 %, et la consommation alimentaire était réduite de façon significative. On a noté des cas de stress et de malnutrition graves liés à un effet indirect d'immunomodulation. Bien que la dose sélectionnée puisse ne pas être appropriée, selon les effets sur la masse de la rate et les effets observés sur les résultats obtenus avec la technique des plaques d'hémolyse (TPH) et sur le fonctionnement des cellules NK, il est confirmé que le concentré peut exercer des effets sur le système immunitaire, éventuellement d'importance clinique. On n'a observé aucun de ces effets chez les souris traitées à l'azatin de qualité technique à 15 % par voie alimentaire, jusqu'à la dose maximale de 1100 mg/kg m.c./jour. Toutefois, l'exposition par voie alimentaire à l'azatin supprime le fonctionnement des lymphocytes T cytotoxiques. Dans cette étude, on n'a pas étudié la viabilité des splénocytes et pour cette raison, il est possible que les résultats observés avec les tests sur les lymphocytes T cytotoxiques soient associés à une viabilité réduite des splénocytes plutôt qu'à la dose utilisée.

Même s'ils sont limités, les deux ensembles de données indiquent la possibilité d'effets immunotoxiques. Il faut effectuer des tests adéquats sur l'immunotoxicité de niveau I pour l'azatin de qualité technique à 15 % et le concentré, qui pourraient servir de base pour déterminer la sûreté des utilisations en foresterie et de toute autre utilisation pouvant être à l'origine d'expositions subchroniques et chroniques. Les résultats des tests de premier niveau permettront de déterminer si des données d'immunotoxicité de niveau II sont nécessaires.

Quant à l'exposition professionnelle à court terme prévue pour cette utilisation en foresterie, on utilisera le seuil d'effets nocifs observés (SENO), calculé d'après les effets sur le fonctionnement des lymphocytes T cytotoxiques (500 ppm; 112 mg d'azatin de qualité technique à 15 % /kg m.c./jour). On doit ajouter d'autres facteurs de sécurité pour les équipements de protection individuelle des travailleurs afin de réduire au minimum leur exposition. Il faut obtenir un ensemble complet de données toxicologiques avant d'envisager toute possibilité d'accroissement des utilisations forestières ou d'autres utilisations pouvant être à l'origine d'expositions subchroniques ou chroniques. Cette décision est fondée sur les résultats suivants :

- i) Certaines données suggèrent qu'il y a des effets sur l'immunosuppression, et le manque de données sur l'exposition chronique chez deux espèces ne permettent pas d'écarter la possibilité d'une relation entre l'immunosuppression et la formation de tumeurs.
- ii) On se préoccupe d'effets nocifs possibles sur le système endocrinien à cause du mode d'action endocrinienne de ce composé chez les insectes. Une étude alimentaire de 90 jours chez le rat a mis en évidence des augmentations de la masse des surrénales et/ou des ovaires, mais aucune étude sur la reproduction n'est disponible.

- iii) La documentation scientifique indique que l'huile de neem (fraction hydrophobe de l'extrait de la graine de neem) est associée à des effets nocifs sur la reproduction (activité spermicide, échec de l'implantation; utilisation de l'huile de neem à titre de contraceptif topique chez les humains).

3.2 Détermination de la dose journalière admissible

Non déterminée.

3.3 Dose de référence aiguë

Non déterminée.

3.4 Sélection du résultat toxicologique recherché pour l'estimation des risques associés à l'exposition professionnelle et occasionnelle

La toxicité aiguë de l'azatin de qualité technique à 15 % est faible par les voies d'exposition orale, cutanée ou respiratoire; de plus, ce produit est très peu irritant pour les yeux et il n'irrite ni ne sensibilise la peau. On considère que la toxicité aiguë de la formulation Neemix 4.5[®] est faible par voie orale, cutanée ou respiratoire, et que ce produit est modérément irritant pour les yeux et légèrement irritant pour la peau, mais qu'il ne sensibilise pas celle-ci.

En ce qui concerne l'exposition à court terme prévue pour cette application forestière, on juge qu'une étude alimentaire de 30 jours sur l'immunotoxicité chez des souris à qui on administre de l'azatin de qualité technique à 15 % est la plus pertinente pour la sélection des résultats de toxicité recherchés. Pour cette étude, on juge que l'immunotoxicité observée est le résultat recherché le plus sensible de l'ensemble de données. Le SENO est de 112 mg/kg m.c./jour, si on prend comme critère les effets sur le fonctionnement des lymphocytes T cytotoxiques. On n'a pu déterminer une valeur de DSENO. Les principaux points examinés pour cette décision sont les suivants :

- L'exposition prévue des personnes qui mélangent et qui transvasent les produits, et des pilotes, sera d'une durée moyenne (c.-à-d. de quatre à six semaines) et elle sera intermittente pendant cette période (c.-à-d. de quatre heures par jour, plusieurs jours par semaine).
- La principale voie d'exposition est par la peau. L'inhalation est une voie d'exposition mineure. Une comparaison de la toxicité après l'administration de doses par voie orale, cutanée et respiratoire (études sur la toxicité aiguë) n'a pas indiqué d'augmentation de la toxicité systémique spécifique à une voie d'exposition. Donc, en l'absence d'études sur la toxicité à court terme à la suite d'une exposition cutanée ou respiratoire, on considère qu'une étude toxicologique par la voie d'exposition alimentaire est appropriée à l'estimation des risques d'exposition professionnelle.

- L'azatin de qualité technique à 15 % et le Neemix 4.5[®] sont caractérisés par une faible toxicité aiguë par voie orale, et on n'observe aucune toxicité systémique significative à une dose limite de 5000 mg/kg m.c. Lors d'une étude sur la toxicité alimentaire à court terme (90 jours) chez le rat, la DSENO s'est chiffrée à 161,4 et à 32,1 mg/kg m.c./jour chez les mâles et les femelles, respectivement. On a pris pour critère l'altération des paramètres cliniques chimiques et hématologiques. On a observé des changements dans la masse d'organes à la dose supérieure de 632,4 et de 161,4 mg/kg m.c./jour chez les mâles et chez les femelles, respectivement. Cependant, on n'a pas observé de corrélation histopathologique pour ces organes.
- Les différences en fonction du sexe ne sont pas très évidentes chez le rat : chez les mâles, on observe une plus grande prolifération des canaux biliaires dans les espaces portes du foie, alors que chez les femelles, on note une augmentation de la masse du foie et de la teneur en gamma-glutamyltranspeptidase à une dose plus basse que chez les mâles.
- Chez le rat, les composés testés ne sont ni mutagènes, ni clastogènes in vivo, ni tératogènes. Cependant, les études sur l'immunotoxicité indiquent que l'extrait de neem peut avoir des effets immunotoxiques. Prenant comme critère les effets observés de suppression du fonctionnement des lymphocytes T cytotoxiques, le SENO relatif à l'immunotoxicité de l'azatin de qualité technique à 15 % est estimé à 112 mg/kg m.c./jour.
- Bien qu'on ait noté une diminution de la masse des surrénales et/ou des ovaires chez le rat après une exposition alimentaire de 90 jours, on n'a pas noté de corrélation histopathologique. Toutefois, d'après son mode d'action endocrinienne chez les insectes et à cause de l'absence d'études sur la toxicité sur le plan de la reproduction, on ne peut écarter la possibilité que ce composé exerce des effets endocriniens. On n'a observé aucun signe de neurotoxicité après une exposition par voie alimentaire, ni après une exposition par gavage à la dose limite.

Un facteur supplémentaire de 10 est recommandé, en sus du facteur de sécurité normalisé de 100, afin de tenir compte du SENO associé à l'immunotoxicité possible, et de tenir compte du fait qu'on utilise un ensemble de données du niveau I.

3.5 Incidences sur la santé humaine et animale de l'exposition au Neemix 4.5[®]

3.5.1 Évaluation de l'exposition des opérateurs

Le Neemix 4.5[®] est un concentré émulsifiable contenant 40,4 g d'azadirachtine/L ou une concentration totale de 273 g/L de matières solides de neem (y compris de l'azadirachtine). On propose son homologation pour un usage commercial restreint dans les forêts et les boisés. On doit appliquer ce produit par voie aérienne en une seule fois,

entre juin et le début d'août, à une dose de 52,8 g d'azadirachtine/ha ou de 357 g/ha de matières solides totales de neem.

Étant donné que le Neemix 4.5[®] est un dérivé des graines du neem, il peut être contaminé par des aflatoxines jusqu'à une concentration maximale de 24 ppb.

Le Neemix 4.5[®] devrait être utilisé d'abord à Terre-Neuve, en Nouvelle-Écosse, au Nouveau-Brunswick et en Ontario. Même si à Terre-Neuve, l'infestation touche environ 40 000 ha, la zone à traiter serait de 4000 à 5000 ha. Le traitement se ferait en quatre à six semaines. Les pilotes peuvent traiter en moyenne environ 400 ha/jour. En supposant qu'on utilise la dose maximale, les personnes qui mélangent et qui transvasent les produits, et les pilotes, devront manipuler au total 142,8 kg de matières solides de neem par jour.

On a évalué l'exposition des personnes qui mélangent et qui transvasent les produits, et des pilotes (opérateurs) à l'aide de la version 1.1 de la Pesticide Handlers Exposition Database (PHED 1.1). Il s'agit d'une compilation de données génériques de dosimétrie passive pour les personnes qui mélangent, qui transvasent et qui appliquent les produits, combinée à des logiciels qui facilitent la production d'évaluations de l'exposition selon des scénarios définis. Ces évaluations de la PHED satisfont aux critères de qualité, de spécificité et de quantité des données prescrits par le Groupe de travail technique de l'Accord de libre-échange nord-américain sur les pesticides. L'exposition est surtout cutanée, alors que l'inhalation compte pour une petite partie de l'exposition totale. Pour les évaluations de l'exposition, on a supposé que l'absorption par voie cutanée équivaut à l'absorption par voie orale.

Pour évaluer l'exposition correspondant à chacun des scénarios d'utilisation, on a créé des sous-ensembles appropriés de données de qualité A et B à partir des fichiers de la PHED sur les personnes qui mélangent, qui transvasent et qui appliquent les produits. On a normalisé toutes ces données par kg de matière active manipulée. Les évaluations de l'exposition sont basées sur des mesures à ajustement optimal de la tendance centrale, c.-à-d. sur la totalisation, pour chaque partie du corps, des mesures de la tendance centrale qui sont les plus appropriées à la distribution des données pour cette partie du corps. Dans la PHED, les évaluations de l'exposition valent pour le port d'une seule épaisseur de vêtements, avec des gants (sauf pour les applications au sol, sans gants). On a incorporé aux évaluations un facteur de protection de 90 % pour tenir compte des combinaisons résistant aux agents chimiques portées lors du mélange et du transvasage.

Les évaluations des expositions et les marges d'exposition calculées pour les personnes qui mélangent et qui transvasent les produits, et pour les pilotes, ont donné les valeurs suivantes :

	Exposition (mg/kg m.c./jour)^a	Marge d'exposition basée sur un SENO de 112 mg/kg m.c./jour^b
Préposés au mélange et au transvasage	0,0728	1540
Pilotes	0,0213	5260

Nota : Pour les évaluations, on suppose que les personnes qui mélangent et qui transvasent les produits portent des gants et des combinaisons résistant aux agents chimiques par-dessus une épaisseur de vêtements, et que les pilotes portent une épaisseur de vêtements, sans gants.

^a Opérateurs faisant 70 kg, profils d'utilisation typiques de l'Amérique du Nord de 400 ha/jour pour les préposés au mélange et au transvasage, et pour les pilotes. On a supposé que l'absorption cutanée équivalait à l'absorption orale.

^b D'après une étude d'immunotoxicité chez la souris.

Ces marges d'exposition sont acceptables.

On a aussi évalué l'exposition possible aux aflatoxines à l'aide de données de la PHED en supposant que les aflatoxines avaient des caractéristiques de transfert, de dépôt et de pénétration identiques à celles de la matière active. Pour les personnes qui mélangent et qui transvasent les produits et qui portent le même équipement de protection individuelle que celui décrit ci-dessus, l'exposition aux aflatoxines est de 0,0056 ng/kg m.c./jour, soit beaucoup moins que l'absorption d'aflatoxine de 1 à 2 ng/kg m.c./jour chez les enfants canadiens de 1 à 11 ans (le groupe d'âge susceptible d'être le plus exposé) due à la consommation d'arachides ou de beurre d'arachides. Cette évaluation est basée sur les résultats d'une étude sur la surveillance des résidus d'aflatoxine dans les noix et leurs produits, effectuée par la Direction générale de la protection de la santé (1985–1987).

3.5.2 Exposition occasionnelle

On prévoit que l'exposition occasionnelle sera faible et que les organismes de réglementation provinciaux mettront en oeuvre des mesures, par exemple la diffusion de communiqués d'intérêt public, qui permettront de réduire encore davantage les possibilités d'exposition.

3.5.3 Exposition professionnelle

Les activités post-traitement sont peu importantes en foresterie et elles sont habituellement mécanisées. Donc, un délai de sécurité après traitement n'est pas nécessaire.

4.0 Résidus

4.1 Sommaire concernant les résidus

Sans objet, ce produit n'étant pas destiné à être appliqué sur des denrées alimentaires.

5.0 Devenir et comportement dans l'environnement

5.1 Devenir et comportement dans le sol

5.1.1 Transformation dans le sol

L'azadirachtine s'hydrolyse aux pH de l'environnement. Elle est photolytiquement instable. Donc, l'hydrolyse et la phototransformation sont ses principales voies de transformation dans l'environnement. La biotransformation aérobie de l'azadirachtine dans le sol est une autre de ses voies de transformation dans l'environnement. On n'a identifié aucun produit de transformation important après l'hydrolyse, la phototransformation et la biotransformation de l'extrait de neem (annexe II, tableau 1).

L'azadirachtine est une substance non persistante à légèrement persistante dans un sol aérobie, dans des conditions de laboratoire (TD₅₀ de 6 à 25 jours). Aucune étude sur la dispersion terrestre sur le terrain n'était disponible.

L'azadirachtine se transforme rapidement à la chaleur, à l'humidité, à l'air et au soleil.

5.1.2 Mobilité

Une étude sur le lessivage utilisant une colonne de 60 cm de sol forestier constitué de loam sableux a montré que l'azadirachtine n'est pas fortement liée aux particules de sol. Selon cette étude, 21 % du composé appliqué se retrouve dans la couche supérieure de la colonne de 0 à 10 cm, 44 % dans la couche suivante de 10 à 20 cm, 16 % dans la couche de 20 à 30 cm, et 8 %, dans le lessivat.

5.2 Concentration prévue dans l'environnement (sol)

En supposant une masse volumique apparente de 1,5 g/cm³, une répartition uniforme du composé dans une couche de sol de 15 cm et une dose de 50 g m.a./ha sur le sol nu, la concentration prévue dans l'environnement (CPE), pour le sol (CPE_{sol}) de l'azadirachtine est de 0,022 mg m.a./kg.

5.3 Devenir et comportement dans l'eau

5.3.1 Transformation en milieu aquatique

L'azadirachtine s'hydrolyse aux pH présents dans l'environnement. Son taux d'hydrolyse augmente en raison directe de l'alcalinité et de la température (annexe II, tableau 2).

5.3.2 Concentrations prévues dans l'environnement (eau)

Pour un scénario forestier, la CPE du niveau I dans l'eau (CPE_{eau}) de l'azadirachtine, provenant d'une pulvérisation directe au-dessus d'une étendue d'eau (d'une profondeur de 15 cm) à la dose maximale recommandée de 50 g m.a./ha, est de 0,033 mg m.a./L. L'existence de risques, déterminée par une évaluation du niveau I, a déclenché une évaluation du niveau II où l'on a fait intervenir un taux d'interception de 50 % par le couvert forestier. On a établi ce taux d'interception en 1996, dans le cadre d'une consultation interministérielle (ministères des Pêches et Océans, de l'Environnement, des Ressources naturelles [secteur de la foresterie] et de la Santé [ARLA]).

5.4 Devenir et comportement dans l'air

On ignore la volatilité de l'azadirachtine pure. Le Neemix 4.5[®] a une pression de vapeur de $2,85 \times 10^2$ Pa, qui indique que ce produit est très volatil.

6.0 Effets sur les espèces non ciblées

6.1 Effets sur les espèces terrestres non ciblées

6.1.1 Organismes terrestres

L'azadirachtine est pratiquement non toxique pour le colin de Virginie et pour le rat (études sur la toxicité aiguë et alimentaire). De plus, elle est non toxique pour le canard colvert (étude sur la toxicité alimentaire) et pour les abeilles (annexe II, tableau 3).

6.1.2 Organismes aquatiques

La valeur du $\log K_{ow}$ (1,9 à 25 EC) indique que le potentiel de bioconcentration ou de bioaccumulation de l'azadirachtine dans les organismes est négligeable. Cette solution est très fortement toxique pour le poisson et fortement toxique pour *Daphnia magna* (études sur la toxicité aiguë) (annexe II, tableau 4).

6.2 Évaluation des risques pour l'environnement

On a évalué les risques de l'utilisation de l'azadirachtine pour les organismes terrestres et aquatiques à l'aide des valeurs de marge de sécurité (résultats de toxicité recherchés et CPE). Les utilisations proposées de l'azadirachtine ne posent pas de risques pour les oiseaux ou pour les mammifères sauvages parce qu'il faudra de 50 à 60 jours pour atteindre les concentrations sans effet observé (CSEO) (toxicité aiguë et alimentaire) chez les oiseaux et plus de trois jours pour que soit atteinte la CSEO (toxicité aiguë) chez les mammifères. [Le temps de dispersion à 50 % (TD₅₀) de l'azadirachtine dans le feuillage des forêts, le sol et la litière est compris entre 24 et 48 heures]. Les abeilles ne sont pas menacées parce que la DL₅₀ par contact (toxicité aiguë) équivaut à une dose de 2,8 kg m.a./ha (annexe II, tableau 5). L'évaluation au niveau I des risques en milieu aquatique a indiqué que le poisson et la daphnie pourraient subir des effets nocifs (marge de sécurité inférieure à 1) (annexe II, tableaux 5 et 6); toutefois, selon une évaluation plus poussée, basée sur un taux d'interception de 50 % par le couvert forestier (déterminé par la consultation interministérielle mentionnée ci-dessus), les risques sont faibles pour ces organismes.

6.3 Atténuation des risques pour l'environnement

On a calculé la zone tampon nécessaire pour protéger les espèces aquatiques sensibles à l'aide du modèle Agdrift, qui suppose une distribution des tailles des gouttelettes fines, un taux d'interception de 50 % par le couvert forestier, une hauteur maximale de 15 m au-dessus du couvert pour les rampes de pulvérisation, et une vitesse maximale du vent de 16 km/h. Le résultat recherché sélectionné était la CSEO (toxicité aiguë) chez la truite arc-en-ciel, qui est l'espèce aquatique la plus sensible selon les données fournies. Bien que selon ce modèle, aucune zone tampon ne devrait être requise, l'ARLA a introduit un facteur de sécurité supplémentaire en exigeant une zone tampon de 50 m autour des ressources aquatiques.

7.0 Valeur

7.1 Efficacité

Insecte	Nom scientifique	Technique d'application proposée	Dose proposée	Produit proposé
Diprion du sapin	<i>Neodiprion abietis</i>	par air ou au sol	20–50 g m.a./ha	523–1307 mL/ha

On a présenté les résultats de deux essais sur l'efficacité effectués à Terre-Neuve, qui portaient sur l'application par voie aérienne et au sol de Neemix 4.5[®] à diverses doses pour la lutte contre le DS. En résumé, en 1996, on a appliqué du Neemix 4.5[®] par voie aérienne sur les larves aux deux premiers stades larvaires à la dose de 50 g m.a./ha, ce qui

a réduit de façon significative les populations de DS (de 90 %) tout en assurant une certaine protection du feuillage (taux de défoliation d'arbres entiers de 63 % contre une moyenne de 82 % dans des parcelles témoins non traitées) pour des arbres à populations extrêmement élevées de DS (comptages initiaux de 50 larves par branche). Une application à une dose inférieure à la dose recommandée, soit de 10 g m.a. de Neemix 4.5[®], par voie aérienne sur les larves aux deux premiers stades larvaires n'a pas entraîné une réduction significative des populations de DS, même si le taux de défoliation a été réduit. En 1999, une application au sol de Neemix 4.5[®] sur les larves des troisième et quatrième stades larvaires, à la dose de 45 g m.a./ha, n'a eu que peu d'effets sur la protection du feuillage ou sur la réduction des populations, peut-être à cause des fortes pluies qui ont suivi la pulvérisation. Une application au sol de Neemix 4.5[®] sur les larves aux troisième et quatrième stades larvaires, à une dose de 20 g m.a./ha, a réduit légèrement les populations par rapport à celles de parcelles témoins et a provoqué un effet de mue chez les larves de DS. La défoliation a cessé chez les arbres de la zone traitée.

Les données présentées sur l'efficacité confirment le libellé des étiquettes, qui préconise l'application de doses comprises entre 20 et 50 g m.a./ha. Toutefois, ces données ne permettent pas de déterminer si des doses inférieures sont aussi efficaces que la dose élevée de 50 g m.a./ha. Elles ne permettent ni d'évaluer, ni de déterminer des critères pour la sélection de la période d'application de la dose élevée, ou d'une faible dose. On recommande l'application de ce produit sur les larves du DS aux premiers stades larvaires, étant donné que les essais de 1999 sur la pulvérisation sur les larves aux troisième et quatrième stades larvaires ne semblent pas donner d'aussi bons résultats que les essais de 1996 sur les larves aux deux premiers stades larvaires. Il faudrait des données supplémentaires sur l'efficacité pour confirmer quelle est la période appropriée à l'application d'une faible dose, et pour déterminer s'il est nécessaire d'appliquer la dose élevée.

Insecte	Nom scientifique	Technique d'application proposée	Dose proposée	Produit proposé
Tenthrede à tête jaune de l'épinette	<i>Pikonema alaskensis</i>	par air ou au sol	25–50 g m.a./ha	654–1307 mL/ha

On a présenté les résultats de deux essais sur l'efficacité qui portaient sur l'application par voie aérienne et l'application au sol de Neemix 4.5[®] à diverses doses pour la lutte contre la TTJE. En résumé, en 1997, une application aérienne de Neemix 4.5[®] à 25 g m.a./ha a réduit les populations de TTJE de 66 % et la défoliation des arbres à 9,2 %, en comparaison d'applications de trichlorfon à une dose normalisée de 500 g m.a./ha, qui ont réduit les populations de TTJE de 76 % et la défoliation des arbres à 9,4 % (dans des parcelles non traitées, les taux de défoliation des arbres étaient de 32,6 et de 39,5 %, respectivement). En 1999, des applications au sol simples et doubles de Neemix 4.5[®] à la dose de 25 g m.a./ha n'ont donné que de faibles réductions des populations de TTJE et des taux de défoliation; toutefois, on a noté une baisse de l'alimentation dans les parcelles

traitées. On a effectué les applications au sol sur des larves plus âgées (du quatrième stade larvaire), mais peut-être était-ce trop tard pour avoir un impact significatif sur les populations de TTJE.

Ces données correspondent au libellé des étiquettes, qui préconise l'application de doses comprises entre 25 et 50 g m.a./ha, et elles semblent indiquer qu'une faible dose de 25 g m.a./ha est aussi efficace qu'une dose élevée de 50 g d'azadirachtine par hectare. Il faudrait des données supplémentaires sur l'efficacité pour confirmer la période appropriée à l'application de la faible dose et pour déterminer si la dose élevée est nécessaire. L'application de ce produit sur les larves de TTJE aux premiers stades larvaires est recommandée, étant donné que les essais de pulvérisation de 1999 effectués sur les larves aux stades larvaires ultérieurs ne semblaient pas donner d'aussi bons résultats que les essais de 1997 sur les larves aux premiers stades larvaires. Pour tous ces essais, on n'a effectué qu'une pulvérisation de Neemix 4.5[®]; on ne sait pas si une application supplémentaire aurait amélioré l'efficacité du produit.

Insecte	Nom scientifique	Technique d'application proposée	Dose proposée	Produit proposé
Pamphile introduit du pin	<i>Acantholyda erythrocephala</i>	par air ou au sol	25–50 g m.a./ha	654 –1307 mL/ha

On a présenté les résultats d'un essai sur l'efficacité effectué en Ontario, qui portait sur l'application aérienne de Neemix 4.5[®] aux doses de 25 et de 50 g m.a./ha pour la lutte contre le PIP. Sur les arbres traités par pulvérisation de Neemix 4.5[®] à ces doses, les taux des larves mortes atteignaient 70,4 et 67,1 % 9 jours après le traitement, par rapport à 19,9 % pour les témoins non traités. Selon les estimations de la défoliation d'arbres entiers en fin de saison dans des peuplements de pins rouges, les taux de défoliation étaient de 7,6 % pour les arbres traités à raison de 25 g m.a./ha, de 2,7 % pour ceux traités à raison de 50 g m.a./ha, et de 40 % pour des témoins non traités. Les collectes de sciure et d'excréments ont également indiqué une réduction de l'alimentation, par exemple trois semaines après le traitement; une collecte de sciure et d'excréments sous 10 arbres a donné 1,03 g de matières pour des arbres traités à 50 g m.a./ha, 2,14 g pour des arbres traités à 25 g m.a./ha et 16,24 g pour des arbres non traités. La faible dose, soit 25 g m.a./ha, semblait assurer une protection adéquate du feuillage du pin rouge. Toutefois, les données indiquent que la population de PIP dans la parcelle traitée à 25 g m.a./ha était de seulement le tiers de celle de la parcelle traitée à la dose élevée de 50 g m.a./ha. Bien que ces deux doses aient donné des résultats comparables en ce qui concerne la défoliation de pins rouges entiers (moins de 10 %, par rapport à 40 % pour les parcelles témoins non traitées), ces données ne permettent pas de déterminer si la faible dose peut assurer le même degré de protection des arbres que la dose élevée dans le cas des grandes populations de PIP.

7.2 Autres solutions possible

Pour les applications aux forêts ou aux boisés, peu de produits de lutte antiparasitaire sont homologués pour la lutte contre les diverses espèces de tenthrède. L'insecticide organophosphoré fénitrothion est homologué pour la lutte contre cet insecte; de plus, on a utilisé un autre insecticide organophosphoré, le trichlorfon, pour la lutte contre la TTJE et pour la lutte contre le DS à Terre-Neuve, grâce à une homologation d'urgence accordée en 1999. On doit noter que tous les insecticides organophosphorés font actuellement l'objet d'une réévaluation au Canada. Il n'existe pas d'autres agents biologiques ou chimiques homologués pour la lutte contre les tenthrèdes dans les forêts canadiennes.

8.0 Considérations relatives à la Politique de gestion des substances toxiques

L'extrait de neem est un produit naturel. Cet extrait ne satisfait pas aux critères du niveau I de la PGST visant la persistance dans le sol, l'eau et les sédiments, ou la bioaccumulation. En outre, on ne prévoit ni la présence, ni la formation, dans ce produit, de substances la voie I visées par la PGST, décrites dans l'annexe II de la directive d'homologation DIR99-03, *Stratégie de l'Agence de réglementation de la lutte antiparasitaire concernant la mise en oeuvre de la Politique de gestion des substances toxiques*.

9.0 Conclusions générales et décision réglementaire

9.1 Évaluation

9.1.1 Évaluation des risques pour la santé

Le concentré de neem (contenant 4,5 % d'azadirachtine) crée un faible danger de toxicité aiguë par voie respiratoire, mais aucun danger significatif de toxicité aiguë associé aux voies orale et cutanée.

L'azatin de qualité technique à 15 % (contenant 15 % d'azadirachtine) ne pose pas de danger significatif de toxicité aiguë par voie orale, cutanée ou respiratoire. La préparation commerciale (Neemix 4.5[®]) est modérément irritante pour les yeux et légèrement irritante pour la peau.

L'ensemble de données du niveau I provient d'études sur la toxicité aiguë, ainsi que d'études sur la tératogénicité, sur la mutagénicité et sur l'immunotoxicité à court terme. Pour ce qui est des mammifères, on ne croit pas que le concentré de neem soit foetotoxique ou tératogène, ni que ce concentré et l'azatin de qualité technique à 15 % soient génotoxiques. Une étude à court terme portant sur le rat n'a pas révélé l'existence d'effets physiologiques importants chez des animaux de laboratoire à la dose limite de 1000 mg/kg m.c./jour. Le principal organe atteint est le foie.

On a démontré l'existence d'effets immunotoxiques lors d'une étude sur l'immunotoxicité où était pratiqué un traitement par gavage de souris femelles avec le concentré, qui a lui-même des effets sur la masse de la rate, et qui influence les résultats de l'essai de la TPH ainsi que le fonctionnement des NK. Une exposition à l'azatin de qualité technique à 15 % par la voie alimentaire supprime le fonctionnement des lymphocytes T cytotoxiques, sans effet sur aucun autre des paramètres du test d'immunotoxicité. Cette étude ne dit rien sur la viabilité des splénocytes, et il est possible que les résultats observés pour le test de le fonctionnement des lymphocytes T cytotoxiques soient associés à une diminution de la viabilité des splénocytes plutôt qu'à l'administration de la dose. Au cours des prochaines années, il faudrait effectuer des essais supplémentaires d'immunotoxicité (de niveau I), avec l'azatin de qualité technique à 15 % et le concentré, pour les utilisations forestières continues et pour tout élargissement à de nouveaux usages présentant des risques d'exposition subchronique et chronique. Les résultats des tests de niveau I permettront de déterminer si des données d'immunotoxicité du niveau II sont requises.

On a établi qu'une étude de durée moyenne sur l'immunotoxicité chez la souris serait la plus utile pour évaluer les risques professionnels pour les personnes qui mélangent ou qui transvasent ces produits, ainsi que pour les pilotes. On considère que les marges d'exposition (de 1500 à plus de 5000 fois) sont acceptables pour cette utilisation forestière proposée du Neemix 4.5[®], calculée d'après des profils d'utilisation typiques de l'Amérique du Nord.

Il faudra disposer d'un ensemble complet de données toxicologiques pour ce produit avant d'envisager tout élargissement à de nouveaux usages en foresterie, ou à d'autres utilisations susceptibles d'être à l'origine d'une exposition subchronique ou chronique.

9.1.2 Évaluation des risques pour l'environnement

En appliquant une marge de sécurité (résultat de toxicité recherché et CPE), on a évalué les risques pour les organismes terrestres et aquatiques dus à l'utilisation proposée de l'azadirachtine. Celle-ci ne crée de risques ni pour les oiseaux, ni pour les mammifères sauvages parce qu'il faudra de 50 à 60 jours pour atteindre les CSEO (toxicité aiguë et alimentaire) chez les oiseaux et plus de trois jours pour atteindre la CSEO (toxicité aiguë) chez les mammifères. (Le TD₅₀ de l'azadirachtine dans le feuillage des forêts, le sol et la litière est de 24 à 48 heures). Les abeilles ne courent pas de risques parce que la DL₅₀ (toxicité aiguë, par contact) équivaut à celle d'une dose de 2,8 kg m.a./ha. De plus, il est peu probable que le poisson et les invertébrés aquatiques soient touchés aux doses proposées, en supposant un taux d'interception de 50 % par le couvert forestier, avec la zone tampon de 50 mètres qui procure une marge de sécurité supplémentaire pour les organismes aquatiques.

9.1.3 Évaluation de la valeur

On a présenté des données adéquates pour les essais sur l'efficacité des pulvérisations aériennes dans la lutte contre le DS, la TTJE et le PIP, afin de justifier l'homologation provisoire; toutefois, il n'a pas été possible d'obtenir une réponse claire en fonction de la dose permettant de déterminer les plus faibles doses efficaces contre les larves de la tenthrède. Il faudrait des essais supplémentaires sur l'efficacité pour déterminer les doses optimales.

Les données sur l'efficacité provenant des études avec application au sol sont inadéquates pour l'évaluation de l'efficacité (derniers stades larvaires, précipitations), et des données supplémentaires sont requises.

Ce produit est destiné aux larves des tenthrèdes qui sont aux premiers stades larvaires.

D'après le mode d'action de l'azadirachtine et d'autres sous-produits du neem présents dans la formulation, outre les réductions de population à court terme, d'autres effets sont possibles. Les auteurs des études ont noté des effets non létaux (p. ex., effets sur la mue et effets antiappétants), qui n'ont toutefois pas été quantifiés dans les études présentées.

9.2 Modification des étiquettes et recommandations

Aire d'affichage principale :

La classification de l'étiquette est : USAGE RESTREINT seulement.
Il faut ajouter les mots : MISE EN GARDE : IRRITANT POUR LES YEUX.
On doit transférer à l'aire d'affichage secondaire, à la rubrique PRÉCAUTIONS, l'énoncé GARDER HORS DE LA PORTÉE DES ENFANTS.

Aire d'affichage secondaire :

Remplacer le libellé actuel par :
GARDER HORS DE LA PORTÉE DES ENFANTS.

On doit apporter les changements suivants dans la rubrique PRÉCAUTIONS de l'étiquette :

- Lors de la manipulation du concentré et pendant le mélange, le transvasage, les opérations de nettoyage et les réparations, on doit porter l'équipement de protection individuelle suivant : combinaison résistant aux agents chimiques par-dessus une chemise à manches longues et un pantalon, gants résistant aux agents chimiques, bottes de caoutchouc, lunettes de protection et couvre-chef.

- Les pilotes doivent porter des chemises à manches longues, un pantalon, des chaussures et des chaussettes.
- Pour application aérienne aux forêts et aux boisés seulement. (Supprimer de l'étiquette toute mention d'application au sol.)

À la rubrique sur les dangers pour l'environnement, on doit lire sur l'étiquette les énoncés suivants pour le Neemix 4.5[®] :

- Ne pas appliquer à une hauteur des rampes de pulvérisation de plus de 15 m au-dessus du couvert végétal.
- La distance de dérive aérienne peut augmenter dans certaines conditions météorologiques. Ne pas appliquer pendant les périodes de calme plat, lorsque le vent souffle en rafales, ou si la vitesse du vent dépasse 16 km/h à l'altitude de vol.
- Pour la protection des habitats non ciblés, il faut éviter les pulvérisations hors cible, ou la dérive au-dessus d'habitats sensibles. Prévoir une zone tampon de 50 m en aval par rapport au vent, calculée à partir de l'extrémité des rampes de pulvérisation, ainsi que pour les habitats aquatiques sensibles comme les marécages, les étangs, les lacs, les cours d'eau et les lieux humides. Éviter de contaminer ces habitats lors du nettoyage et du rinçage de l'équipement de pulvérisation ou des contenants de produits.

Le mode d'emploi doit être indiqué dans un encadré formé par une ligne noire pleine, avec les usages restreints, et on doit ajouter le texte suivant :

- NATURE DE LA RESTRICTION : N'utiliser ce produit que de la façon autorisée; s'adresser aux autorités provinciales de réglementation des pesticides pour obtenir les permis d'emploi nécessaires.
- Pour application aérienne seulement.

9.3 Décision réglementaire

L'azatin de qualité technique à 15 % et le Neemix 4.5[®] ont obtenu une homologation provisoire applicable aux pulvérisations aériennes pour la lutte contre les tenthrèdes dans les forêts, conformément à l'article 17 du RPA, à la condition qu'on effectue les études suivantes et qu'on apporte les précisions requises :

- un formulaire révisé des spécifications du produit antiparasitaire, comportant une liste des noms communs exacts des impuretés;

- des résultats du dosage des aflatoxines de chaque lot d'azatin de qualité technique à 15 % ;
- des résultats d'essais sur l'immunotoxicité du concentré de neem et de l'azatin de qualité technique à 15 %, c'est-à-dire des essais sur l'immunotoxicité du niveau I effectués à l'aide des méthodes actuellement recommandées, suivis par des essais d'immunotoxicité du niveau II si les valeurs de déclenchement sont atteintes lors des essais du niveau I;
- des données sur l'efficacité des application au sol;
- des résultats d'essais sur l'efficacité (essais de pulvérisations aériennes opérationnelles) effectués à l'intérieur des plages de doses proposées sur l'étiquette.

Liste des abréviations

ARLA	Agence de réglementation de la lutte antiparasitaire
CAS	Chemical Abstracts Service
CL ₅₀	concentration létale à 50 %
CLHP	chromatographie liquide haute performance
CMHH	concentration moyenne de l'hémoglobine des hématies
CMM	cote moyenne maximale
CPE	concentration prévue dans l'environnement
CSEO	concentration sans effet observé
DL ₅₀	dose létale à 50 %
DS	diprion du sapin
DSENO	dose sans effet nocif observé
EPA	Environmental Protection Agency
IMI	indice maximal d'irritation
m.a.	matière active
MAQT	matière active de qualité technique
NK	cellule NK
PGST	Politique de gestion des substances toxiques
PHED	Pesticide Handlers Exposition Database (base de données sur l'exposition des manipulateurs de pesticides)
PIP	pamphile introduit du pin
ppb	parties par milliard
ppm	parties par million
RPA	<i>Règlement sur les produits antiparasitaires</i>

Annexe I Toxicologie

Tableau 1 Concentré de neem

Type d'étude	Espèces, souches et doses	DL ₅₀ (mg/kg m.c.) et CL ₅₀ (mg/L)	Degré de toxicité et effets significatifs
Toxicité aiguë			
Orale	Rat (Sprague-Dawley), 5/sexe 5000 mg/kg m.c. pureté : 4,5 % m.a.	DL ₅₀ >5000 mg/kg m.c.	Faible toxicité Un animal a perdu des poils, et les poumons d'un autre présentaient des taches irrégulières rouge foncé.
Cutanée	Lapin (New Zealand White), 5/sexe 2000 mg/kg m.c. pureté : 4,5 % m.a.	DL ₅₀ > 2000 mg/kg m.c.	Faible toxicité Irritation cutanée, selles molles, coloration des fèces, exsudat oculaire limpide.
Respiratoire	Rat (Sprague-Dawley), 5 0,54 ou 5,33 mg/L pureté : 4,5 % m.a.	CL ₅₀ : 0,54-5,33 mg/L	Légère toxicité Coloration de l'urine, anomalies respiratoires, pauvrière(s) enflée(s), activité diminuée, pelage rugueux, aspect négligé, chute de poils.
Irritation oculaire	Lapin (New Zealand White), 2 %, 4 && 0,1 mL, non dilué pureté : 4,5 % m.a.	Cote moyenne maximale (CMM) : 8,89 [Indice maximal d'irritation (IMI) : 11,17 à 24 h]	Légèrement irritant Opacité cornéenne (1/6) et conjonctivite (6/6), disparaissant au bout de 7-10 jours.
Irritation cutanée	Lapin (New Zealand White), 2 %, 4 && 0,5 mL, non dilué pureté : 4,5 % m.a.	CMM : 1,04	Légèrement irritant Érythème et oedème, disparaissant au bout de 72 h.
Sensibilisation cutanée (test de Buehler)	Cobaye (Dunkin-Hartley), 20 % pureté : 4,5 % m.a. 40 % (1 ^{re} induction), 100 % (2 ^e et 3 ^e induction et provocation)	négatif	N'est pas un sensibilisant cutané.

Étude	Espèce et souche ou type de cellule	Dose	Effets significatifs et commentaires
Génotoxicité			
Test d'Ames	<i>S. typhimurium</i> ± S9 pureté : 2,3 % m.a.	100, 333, 667, 1000, 3330 ou 5000 Fg/plaque	négatif
Mutations directes au locus thymidine kinase (in vitro)	Lymphome de souris, lignée cellulaire L5178Y, ± S9 pureté : 2,3 % m.a.	12,5–150 Fg/mL	négatif
Aberrations chromosomiques structurales in vivo (test du micronoyau)	Souris pureté : 4,5 % m.a.	1250, 2500 ou 5000 mg/kg m.c.	négatif
Étude	Espèce (souche) et dose	DSENO ET SENO (mg/kg m.c.)	Effets significatifs à différentes doses (mg/kg m.c./j) et commentaires
Toxicité subchronique			
Alimentaire (90 jours)	Rat (Sprague-Dawley Témoins : CD®BR VAF Plus), 10/sexe/groupe 0 ou 1000 mg/kg m.c./jour pureté : 4,5 % m.a.	SENO : 1 000 DSENO : non déterminée	1000 : \ masse corporelle et du gain masse corporelle (%&&); \ VGM et CMHH (%&&); \ leucocytes (&&), \ lymphocytes (&&), \ monocytes (&&), [réticulocytes (&&), \ glucose (%&&), [cholestérol (&&), [créatinine (%&&), \ triglycérides (%&&), [phosphatase alcaline (%&&), \ masse organes (reins, coeur et surrénales chez les %&&, et des ovaires chez les &&, sans corrélation histopathologique; [masse foie (%&&), prolifération des canaux biliaires (%&&).
Toxicité pour la reproduction et la croissance			
Tératogénicité	Rat (Sprague-Dawley), 25/groupe 10, 100 ou 1000 mg/kg m.c./jour par gavage, du 6 ^e au 15 ^e jour de la gestation pureté : 4,5 % m.a.	Mère : DSENO : 1000 Embryon ou foetus : DSENO : 1000	Aucun signe de toxicité observé jusqu'à une dose de 1000 mg/kg m.c./jour (dose la plus élevée). Non tératogène

Étude	Espèce (souche) et dose	DSENO ET SENO (mg/kg m.c.)	Effets significatifs à différentes doses (mg/kg m.c./j) et commentaires
Études spéciales (immunotoxicité)			
Gavage (30 jours)	Souris (B ₆ C ₃ F ₁), 40 &&/dose 0, 250, 500 ou 1000 mg/kg m.c./jour pureté : 4,5 % m.a. Témoins positifs : Cyclophosphamide (80 mg/kg m.c.), <i>N</i> -désacétyl- <i>N</i> -méthylcolchine (0,1 Fg/mL) et interleukine-2 humaine recombinante (concentration optimale)	SENO : 250 DSENO : non déterminée	\$250 : \ gain masse corporelle, \ consommation alimentaire, [absorption d'eau, \ masse rate, \ cellules formant les anticorps IgM en réponse aux hématies du mouton, \ activité de base des cellules NK 1000 : [numération des thrombocytes, \ fonctionnement des cellules NK (IL-2) augmenté.

Tableau 2 Azatin de qualité technique à 15 % et Neemix 4.5[®]

Type d'étude	Espèce, souche, et dose	DL ₅₀ (mg/kg m.c.) et CL ₅₀ (mg/L)	Degré de toxicité et effets significatifs
Toxicité aiguë pour l'azatin de qualité technique à 15 %			
Orale	Rat (Sprague-Dawley) 5/sexe 5000 mg/kg m.c. pureté : non indiquée	DL ₅₀ > 5000 mg/kg m.c.	Faible toxicité Léthargie, posture recroquevillée
Cutanée	Lapin (New Zealand White); 5/sexe 2000 mg/kg m.c. pureté : non indiquée	DL ₅₀ > 2000 mg/kg m.c.	Faible toxicité Irritation cutanée, diarrhée passagère
Respiratoire	Rat (Sprague-Dawley) 2,41 mg/L (4 h) pureté : non indiquée	CL ₅₀ > 2,41 mg/L	Faible toxicité Exsudat nasal limpide, salivation, rougeur autour des yeux et râles, respiration par la bouche, respiration sifflante.
Irritation oculaire	Lapin (New Zealand White), 3/sexe 0,1 g, non dilué pureté : 8,65 % m.a.	CMM : 2,2	Très peu irritant Pas d'opacité cornéenne, iritis (2/6) après 1 h seulement, érythème et chémosis (6/6), disparaissant vers le 2 ^e ou le 3 ^e jour.
Irritation cutanée	Lapin (New Zealand White), 3/sexe 0,5 g, non dilué pureté : 8,6 % m.a.	CMM : 0	Non irritant

Type d'étude	Espèce, souche, et dose	DL ₅₀ (mg/kg m.c.) et CL ₅₀ (mg/L)	Degré de toxicité et effets significatifs
Sensibilisation cutanée (test de Buehler)	Cobaye (Hartley), 10 %/groupe pureté : 19,2 % m.a. 25 % (induction), 0,5 % (provocation)	négatif	N'est pas un sensibilisant cutané.
Toxicité aiguë du Neemix 4.5®			
Orale	Rat (Sprague-Dawley), 5/sexe 5000 mg/kg m.c.	DL ₅₀ > 5000 mg/kg m.c.	Faible toxicité Cas temporaires de râles, de coloration de l'urine, de pelage rugueux, de matières foncées autour de la zone des déjections fécales.
Cutanée	Lapin (New Zealand White), 5/sexe 2000 mg/kg m.c.	DL ₅₀ > 2000 mg/kg m.c.	Faible toxicité Cas temporaires de coloration fécale et de matières foncées autour de la zone des déjections fécales.
Respiratoire	Rat (Sprague-Dawley), 5/sexe 2,05 mg/L (4 h)	CL ₅₀ > 2,05 mg/L	Faible toxicité Anomalies respiratoires, \ défécation, démarche chancelante, \ activité, horripilation, larmoiement, coloration de l'urine et matières foncées autour de la zone des déjections fécales.
Irritation oculaire	Lapin (New Zealand White), 6 && 0,1 mL, non dilué	CMM : 23,89 (IMI : 39 après 1 h chez un animal)	Modérément irritant Opacité cornéenne (4/6) à 24 h, disparaissant vers le 10 ^e jour.
Irritation cutanée	Lapin (New Zealand White), 1 % et 5 && 0,5 mL, non dilué	CMM : 1,71	Légèrement irritant Érythème très léger à léger (6/6), disparaissant vers le 7 ^e jour.
Sensibilisation cutanée (test de Buehler)	Cobaye (Hartley albinos), 5/sexe/groupe 25, 50, 75 ou 100 % (induction et provocation)	négatif	N'est pas un sensibilisant cutané.
Étude	Espèce, souche ou type de cellule	Dose utilisée	Effets significatifs et commentaires
Génotoxicité			
Test d'Ames	<i>S. typhimurium</i> ± S9 (pureté : 8,6 % m.a.)	5, 1, 0,5, 0,05, ou 0,005 mg/plaque	négatif

Étude	Espèce, souche et doses	DSENO ou SENO (mg/kg m.c./j)	Effets significatifs à différentes doses (mg/kg m.c./j) et commentaires
Toxicité subchronique			
Alimentaire (90 jours)	Rat (Sprague-Dawley témoin : CD®BR VAF Plus), 10/sexe/groupe 0, 500, 2500 ou 10 000 ppm (0, 32, 1, 161,4 ou 632,4 mg/kg m.c./jour) pureté : 7,74 % m.a.	SENO : 632 (%%) 161 (&&) DSENO : 161 (%%) 32 (&&)	161,4 : [gamma-glutamyl transpeptidase (&&), [masse foie (&&) 632 : \ masse corporelle, gain masse corporelle et consommation alimentaire (%%,&&); \ VGM, CMHH et CMHHC (%%); \ hémoglobine, hématocrite et VGM (&&); [azote uréique du sang (%%), [gamma-glutamyl transpeptidase (%%,&&), [créatinine (&&), [masse foie (%%,&&) et \ masse ovaires (&&), sans corrélation histopathologique.
Études spéciales (immunotoxicité)			
Alimentaire (30 jours)	Souris (B ₆ C ₃ F ₁), 40 &&/dose 0, 500, 1250 ou 5000 ppm (0, 112, 295 ou 1100 mg/kg m.c./jour) pureté : 7,74 % m.a. témoins positifs : Cyclophosphamide (80 mg/kg m.c.), N-désacétyl-N-méthylcolchine (0,1 Fg/mL) et interleukine-2 recombinante humaine (concentration optimale)	Immunotoxicité SENO : 112 DSENO : non déterminée	\$112 : \ fonctionnement des lymphocytes T cytotoxiques 1100 : \ gain masse corporelle, probablement due à la palatabilité, [numération des thrombocytes.

Annexe II Évaluation des risques pour l'environnement

Tableau 1 Sommaire des données sur le devenir et les transformations en milieu terrestre

Processus	Résultat recherché	Commentaires
Hydrolyse	$t_{1/2}$ à 20 EC pH 4 19 jours pH 7 13 jours pH 10 2 h	Solutions tamponnées. L'hydrolyse est fortement influencée par le pH dans l'ordre : pH 10 >> pH 7 > pH 4, L'hydrolyse est l'une des principales voies de transformation à pH neutre et basique.
	$t_{1/2}$ à 20 EC pH 8 ± 0,5 7 jours	Eau d'étang. L'hydrolyse est l'une des voies de transformation à pH neutre.
	$t_{1/2}$ à 35 EC pH 5 11,5 jours pH 7 2,4 jours pH 8 0,5 jour	Solutions tamponnées. L'hydrolyse est l'une des principales voies de transformation à pH neutre et basique. À 25 EC et à pH 7, $t_{1/2}$ était de 11 jours; l'hydrolyse de l'azadirachtine est fortement influencée par la température.
	$t_{1/2}$ à 35 EC pH 6,2 21 jours pH 7,3 2 jours pH 8 0,5 jour	Eaux naturelles. L'hydrolyse est l'une des principales voies de transformation à pH neutre et basique.
Phototransformation	$t_{1/2}$ 7 jours	Étude effectuée avec des plantes. La phototransformation est l'une des principales voies de transformation.
Biotransformation aérobie	TD ₅₀ 26 jours à 22 EC	Étude en serre sur du sol de pépinière. La biotransformation aérobie est l'une des voies de transformation.
	TD ₅₀ 6 jours	Étude effectuée avec du Margosan O (0,25 % azadirachtine). Cette étude combine la biotransformation et le lessivage; pour cette raison, la méthodologie n'était pas conforme à la Circulaire à la profession T-1-255, <i>Guide de chimie et de devenir des pesticides dans l'environnement</i> .
Biotransformation anaérobie	Pas de données disponibles.	
Adsorption ou désorption	K _{oc} 5,1–7,9	L'azadirachtine a une grande mobilité dans le loam sableux des forêts.
Lessivage sur une colonne de sol	21 % dans 0–10 cm 44 % dans 10–20 cm 16 % dans 20–30 cm 8 % dans le lessivat	L'azadirachtine peut être lessivée dans le loam sableux.
CPE dans le sol	0,022 mg m.a./kg sol sec	

Tableau 2 Sommaire des données sur le devenir et les transformations en milieu aquatique

Processus	Résultat recherché	Commentaires
Hydrolyse	$t_{1/2}$ à 20 EC pH 4 19 jours pH 7 13 jours pH 10 2 h	Solutions tamponnées. L'hydrolyse est fortement influencée par le pH dans l'ordre : pH 10 >> pH 7 > pH 4. L'hydrolyse est l'une des principales voies de transformation à pH neutre et basique.
	$t_{1/2}$ à 20 EC pH 8 ± 0,5 7 jours	Eau d'étang. L'hydrolyse est l'une des voies de transformation à pH neutre.
	$t_{1/2}$ à 35 EC pH 5 11,5 jours pH 7 2,4 jours pH 8 0,5 jour	Solutions tamponnées. L'hydrolyse est l'une des principales voies de transformation à pH neutre et basique. À 25 EC et à pH 7, le $t_{1/2}$ était de 11 jours; l'hydrolyse de l'azadirachtine est fortement influencée par la température,
	$t_{1/2}$ à 35 EC pH 6,2 21 jours pH 7,3 2 jours pH 8 0,5 jour	Eaux naturelles. L'hydrolyse est l'une des principales voies de transformation à pH neutre et basique.
Phototransformation	Pas de données disponibles.	
Biotransformation aérobie	Pas de données disponibles.	
Biotransformation anaérobie	Pas de données disponibles.	
CPE dans l'eau (niveau I, pulvérisation directe hors cible).	0,033 mg m.a./L	Utilisations forestières

Tableau 3 Sommaire des données sur la toxicité de l'azadirachtine pour les organismes terrestres

Groupe	Organisme	Étude	CSEO	DL ₅₀ et CL ₅₀	Degré de toxicité
Oiseaux	Colin de Virginie	orale aiguë	29,2 mg m.a./kg m.c.	DL ₅₀ > 225 mg m.a./kg m.c.	modéré
	Colin de Virginie	orale aiguë	477 mg m.a./kg régime alimentaire	CL ₅₀ > 477 mg m.a./kg régime alimentaire	modéré
	Colin de Virginie	alimentaire	1111 mg m.a./kg régime alimentaire	CL ₅₀ > 1111 mg m.a./kg régime alimentaire	léger
	Colin de Virginie	alimentaire	316 mg m.a./kg régime alimentaire	CL ₅₀ > 562 mg m.a./kg régime alimentaire	modéré
	Canard colvert	alimentaire	278 mg m.a./kg régime alimentaire	CL ₅₀ > 1111 mg m.a./kg régime alimentaire	léger
Mammifères	Rat	orale aiguë		DL ₅₀ > 5000 mg azatin/kg m.c.	aucun
	Rat	orale aiguë		DL ₅₀ > 5000 mg Neemix/kg m.c.	aucun
	Rat	90 jours, alimentaire (m.a. : 7,74 %)	SENO : 632 mg azatin/kg m.c./jour (%) 161 mg azatin/kg m.c./jour (&&) DSENO : 161 mg azatin/kg m.c./jour (%) 32 mg azatin/kg m.c./jour (&&)		
	Souris	30 jours (m.a. : 7,74 %)	SENO : 112 mg azatin/kg m.c./jour(&&)		possibilité d'effets immunotoxiques
Organismes du sol	Lombric	aiguë		0,0264 kg m.a./ha (des applications sur le terrain n'ont eu aucun effet sur la population.)	
Prédateurs et parasites	Abeille	toxicité aiguë, par contact		DL ₅₀ > 2,5 Fg m.a./abeille	modéré

Tableau 4 Sommaire des données sur la toxicité de l'azadirachtine pour les organismes aquatiques

Groupe	Organisme	Étude	CSEO (mg m.a./L)	CL ₅₀ (mg m.a./L)	Degré de toxicité
Poissons	Truite arc-en-ciel	aiguë	0,016	0,048	très élevé
	Crapet arlequin	aiguë	0,06	0,11	élevé
Invertébrés	Cladocère	aiguë	0,13	1	élevé
	Cladocère	aiguë	0,03	0,039	très élevé

Tableau 5 Sommaire des risques pour les organismes terrestres

Organisme	Effet	Résultat recherché pour la toxicité	CPE	Marge de sécurité	Risque	Mesures correctives
Colin de Virginie	orale aiguë	CSEO : 29,2 mg m.a./kg m.c.	6 mg m.a./kg masse sèche	60 jours	aucun risque	non requises
Colin de Virginie	alimentaire	CSEO : 316 mg m.a./kg régime alimentaire	6 mg m.a./kg masse sèche	52,7	aucun risque	non requises
Canard colvert	alimentaire	CSEO : 278 mg m.a./kg m.c.	1,7 mg m.a./kg masse sèche	164	aucun risque	non requises
Rat	orale aiguë	DL ₅₀ > 5000 mg Neemix 4.5®/kg m.c. (c.-à-d., >1111 mg m.a./kg m.c.)	25,2 mg m.a./kg masse sèche	>3,3 jours	aucun risque	non requises
Lombric	aiguë	0,0264 kg m.a./ha (des applications sur le terrain n'ont eu aucun effet sur la population.)	0,022 mg m.a./kg		aucun risque	non requises
Abeille	aiguë, par contact	DL ₅₀ > 2,5 Fg m.a./abeille ou 2,8 kg m.a./ha*	50 g m.a./ha		aucun risque	non requises

* On convertit la valeur en Fg/abeille à la valeur en g/ha en la multipliant par un facteur de 1,12.

Tableau 6 Sommaire de l'évaluation des risques de niveau I pour les organismes aquatiques

Organisme	Effet	CSEO (mg m.a./L)	CPE (mg m.a./L)	Marge de sécurité	Risque
Cladocère	aiguë	0,03	0,033	0,9	risque*
Truite arc-en-ciel	aiguë	0,016	0,033	0,4	risque*

* Une évaluation de niveau II est déclenchée.