



Projet de décision réglementaire

Agent de préservation du bois à base d'hexaconazole Hexaconazole (Passport^{MD})

Le présent projet de décision réglementaire décrit une option de réglementation proposée dans le cas de la matière active hexaconazole et fournit de l'information de fond sur les études scientifiques et les commentaires relatifs à cette proposition.

Ce document fait partie du processus de réglementation adopté par l'Agence de réglementation de la lutte antiparasitaire qui doit être en mesure de prendre des décisions importantes ou complexes sur l'homologation des pesticides.

Veillez faire parvenir vos commentaires par écrit dans les 60 jours suivant la publication de ce document à :

Groupe de travail sur l'hexaconazole
Agence de réglementation de la lutte antiparasitaire
Santé Canada
59, promenade Camelot
Nepean (Ontario)
K1A 0Y9

(also available in English)

Le 18 août 1995

Ce document est publié par la Division de l'information, Agence de réglementation de la lutte antiparasitaire. Pour de plus amples renseignements, veuillez communiquer avec :

Agence de réglementation de la lutte antiparasitaire
Santé Canada
59, promenade Camelot
Nepean (Ontario)
K1A 0Y9

Téléphone : (613) 952-5330
Télécopieur : (613) 998-1312
Service de renseignements : 1-800-267-6315
(au Canada seulement)
Internet : PMINFOSERV@EM.AGR.CA

Table des matières

1.0	Introduction	1
2.0	Nom et propriétés du pesticide	1
2.1	Nom du pesticide	1
2.2	Propriétés chimiques et physiques	2
2.3	Formulations	2
3.0	Projet de directive	3
3.1	Principe de la réglementation	3
3.2	Données de base pour le Projet de directive	4
4.0	Résumé des divers points de vue et positions	4
4.1	Évaluation en matière de santé	4
4.2	Évaluation en matière d'environnement	5
4.3	Évaluation en matière de pêche	6
4.4	Évaluation des avantages	6
4.5	Zeneca Agro	8
5.0	Santé	9
5.1	Description chimique	9
5.2	Contexte	10
5.3	Évaluation	10
6.0	Environnement	26
6.1	Sommaire	26
6.2	Chimie et devenir environnemental de l'hexaconazole	27
6.3	Toxicité environnementale de l'hexaconazole	33
6.4	Élimination du bois traité à l'hexaconazole	35
6.5	Dioxines et furanes dans l'hexaconazole de qualité technique	35
6.6	Évaluation	36
7.0	Pêches et Océans Canada	36
7.1	Poisson	36
7.2	Habitat du poisson	37
7.3	Entrée et transformation dans les environnements aquatiques	38
7.4	Méthodes d'analyse	39
7.5	Évaluation des incidences	39
8.0	Processus de réglementation	39

1.0 Introduction

L'objet du présent document est de présenter un résumé des données sur l'hexaconazole, nouvelle matière active d'un agent de préservation du bois, et de solliciter les commentaires d'intervenants clés au sujet d'une proposition de réglementation pour la matière active technique et ses formulations. L'emploi de l'hexaconazole est proposé dans la lutte contre la tache colorée de l'aubier du bois d'oeuvre.

Passport^{MD} désigne un groupe de fongicides mis au point par Zeneca Agro, une composante canadienne du groupe Zeneca Inc. d'Angleterre. L'hexaconazole est la matière active des formulations de Passport^{MD}. L'hexaconazole, un pesticide de type triazole, a été mis au point à des fins agricoles et est actuellement vendu dans de nombreux pays sous le nom commercial ANVIL. L'ANVIL n'est pas encore homologué au Canada à des fins agricoles. Le présent document traite des modes d'utilisation antimicrobienne proposés pour l'hexaconazole.

Les formulations Passport^{MD} d'hexaconazole ont été spécialement mises au point pour la protection du bois d'oeuvre d'essences de bois mou du commerce que le Canada exporte vers divers marchés dans le monde.

Du bois fraîchement coupé, non asséché, subira rapidement l'attaque de la tache colorée de l'aubier et des moisissures, d'où une détérioration de l'apparence du bois et une baisse significative de sa valeur. Dans certains cas, les champignons décomposant le bois peuvent représenter un problème pour l'entreposage à long terme et lors du transport. Pour éviter toute altération biologique de ce type après la transformation du bois, celui-ci doit être traité préalablement par voie chimique et/ou séché au four.

2.0 Nom et propriétés du pesticide

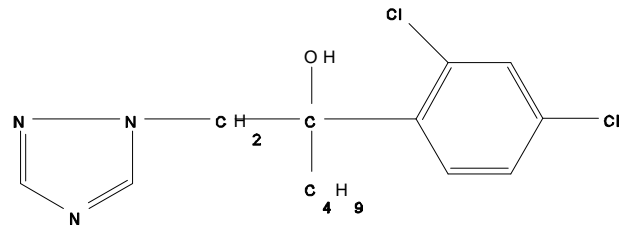
2.1 Nom du pesticide

Nom commun :	Hexaconazole
Nom chimique :	UICPA : (RS)-2-(2,4-dichlorophényl)-1-(1H-1,2,4-triazol-1-yl)hexan-2-ol
Noms commerciaux :	Anvil, Passport ^{MD}
N° CAS :	79983-71-4

2.2 Propriétés chimiques et physiques

Formule empirique : $C_{14}H_{17}Cl_2N_3O$
Masse moléculaire : 314,2
Apparence physique : solide inodore de couleur blanche
Point de fusion : 110–112 °C
Pression de vapeur : 2×10 kPa à 20 °C
Coefficient de partage
octanol/eau : 3,9
à 20 °C (log K_{oe})

Formule développée :



Solubilité : À 20 °C
Eau 17 mg/L à pH 5,1 (tampon)
Méthanol 246 g/L
Acétone 164 g/L
Dichlorométhane 336 g/L
Toluène 59 g/L
Acétate d'éthyle 120 g/L
Hexane 0,8 g/L

Stabilité : L'hexaconazole est stable pendant au moins 29 mois à température ambiante (15–25 °C).

2.3 Formulations

Nom du produit : Passport^{MD} ED
Garantie : 50 g/L d'hexaconazole
Densité : 0,973
Viscosité : 350 cps
Inflammabilité : point d'éclair supérieur à 30 °C
Stabilité au stockage : stable physiquement et chimiquement (3 ans)

Nom du produit : Passport^{MD} 50SC
Garantie : 50 g/L d'hexaconazole

Densité :	1,0534
Inflammabilité :	S.O. (base aqueuse)
Stabilité au stockage :	n'a pas été déterminée
Nom du produit :	Passport ^{MD} 250SC
Garantie :	250 g/L d'hexaconazole
Densité :	1,100
Inflammabilité :	S.O. (base aqueuse)
Stabilité au stockage :	stable physiquement et chimiquement (2 ans)

3.0 Projet de directive

L'Agence de réglementation de la lutte antiparasitaire (ARLA) propose d'accorder une homologation temporaire pour l'hexaconazole technique utilisé comme matière active dans les formulations de préservation du bois, homologuées en vertu de la *Loi sur les produits antiparasitaires*

L'ARLA propose également d'accorder une homologation temporaire pour trois préparations commerciales à base d'hexaconazole, utilisées directement pour protéger le bois contre les organismes fongiques. Il s'agit des produits Passport^{MD} 50SC, Passport^{MD} 250SC et Passport^{MD} ED.

Ces homologations temporaires seraient conditionnelles à un engagement de Zeneca Agro, présenté à la section 4.5 du présent document, de procéder à des études supplémentaires pour évaluer de façon satisfaisante le risque associé aux applications antimicrobiennes d'hexaconazole et d'en communiquer les résultats.

3.1 Principe de la réglementation

Le projet de directive, s'il est appliqué, utiliserait une disposition de la réglementation existante, soit l'article 17 du *Règlement sur les produits antiparasitaires* (homologation temporaire des produits antiparasitaires).

Le Règlement précise ce qui suit :

« Le Ministre peut, aux conditions qu'il peut déterminer s'il en est, homologuer un produit antiparasitaire pour une période ne dépassant pas un an lorsque le demandeur accepte d'essayer de constituer des renseignements scientifiques ou techniques complémentaires relativement au produit antiparasitaire. »

La proposition d'homologation temporaire prévoit un mécanisme permanent de contrôle réglementaire permettant de donner suite aux nouvelles expériences et données acquises.

Le projet tient compte, pour l'hexaconazole, de l'existence d'une base de données très complète et récente, ainsi que du fait que les données sur l'exposition des opérateurs ne pourront probablement être acquises qu'après l'obtention d'une homologation temporaire.

Les homologations proposées peuvent permettre au Canada de maintenir ou d'améliorer sa position concurrentielle à l'échelle internationale en lui assurant un plus grand choix de produits dans le secteur de l'industrie du bois d'oeuvre.

3.2 Données de base pour le Projet de directive

L'homologation envisagée pour l'hexaconazole doit être située dans une perspective historique, à côté d'autres produits utilisés pour l'élimination de la tache colorée de l'aubier. En 1988, six produits chimiques ont été envisagés pour remplacer les chlorophénates utilisés jusque là, et depuis lors ils font l'objet en permanence d'études et d'essais, prenant notamment la forme d'homologations temporaires, de réévaluations, d'acquisition de données et de processus décisionnels par consultation. L'hexaconazole n'était pas l'un des six produits chimiques ciblés par ces travaux, car l'utilisation et la base de données proposées (qui se compare favorablement aux bases de données élaborées pour les six autres produits) l'ont été à une date plus récente.

L'ARLA s'est engagée à consulter les divers intervenants avant de prendre une décision au sujet de l'homologation de l'hexaconazole.

4.0 Résumé des divers points de vue et positions

4.1 Santé

Les évaluateurs en matière de santé de l'ARLA ont terminé leur évaluation des données toxicologiques concernant l'hexaconazole. Ces travaux comprenaient une étude de la toxicité aiguë de la matière active technique et de ses formulations. Cette dernière a également fait l'objet d'études de toxicocinétique, de toxicité à court terme, de toxicité chronique/carcinogénicité, de génotoxicité, de toxicité pour la reproduction, de tératogénicité et d'autres études spéciales. Une DJA (dose journalière admissible) de 0,005 mg/kg p.c. (poids corporel) a été établie pour l'hexaconazole. Les calculs ont été faits dans le cas de l'exposition à l'eau potable, avec comme base la DJA établie.

Les évaluateurs en matière de santé ont précisé ce qui suit :

- a) « La contamination de l'eau potable ne peut être complètement établie en raison de la rareté des données recueillies sur le terrain concernant le taux de lessivage à partir du bois d'oeuvre traité entreposé. »

- b) « Il n'est pas possible d'évaluer le risque représenté par l'hexaconazole utilisé pour le bois d'oeuvre en l'absence d'une étude appropriée de l'exposition. »
- c) « On estime que le faible niveau de contamination par les dioxines ne représente aucun risque. »
- d) « Les composantes utilisées dans les formulations n'avaient aucune portée toxicologique. »

4.2 Environnement

Les évaluateurs en matière d'environnement de l'ARLA ont terminé une étude des données environnementales et un examen des motifs d'exemption présentés pour l'hexaconazole, ses produits de décomposition et ses formulations. Ces travaux portaient notamment sur les propriétés physico-chimiques, la phototransformation dans le sol, la biotransformation anaérobie, la biotransformation aérobie dans le sol, et l'adsorption/désorption de l'hexaconazole dans les sols. Des études de dispersion sur le terrain ont été effectuées avec l'hexaconazole en Ontario et en Colombie-Britannique. On a évalué les méthodes d'analyse de l'hexaconazole dans le sol et dans l'eau, le cycle de vie de *Daphnia magna* (hexaconazole), et la toxicité aiguë pour la truite-arc-en-ciel (formulation Passport^{MD} 50SC). Une étude et une discussion ont porté sur les impuretés chimiques, y compris les dioxines et le 2,3,7,8-tétrachlorodibenzofurane (2,3,7,8-TCDF). Le principal produit de décomposition, soit le 1,2,4,-triazole, a fait l'objet d'études, notamment les suivantes : lessivage dans la colonne de sol, dispersion dans le sol (sur le terrain), analyse des résidus, toxicité pour les vers de terre, les poissons, *Daphnia magna* et les algues.

On se préoccupe tout particulièrement des lacunes d'information dans les domaines suivants :

- a) Il y a un manque de données sur le taux de lessivage à partir des empilements de bois traité à l'hexaconazole et sur les concentrations prévues dans les eaux de ruissellement (eaux de pluies) et dans les plans d'eau voisins.
- b) Il faudrait analyser le produit de lessivage provenant des empilements pour déterminer les quantités de microcontaminants, incluant le 2,3,7,8 -TCDF, présents dans les eaux de pluie recueillies directement après percolation en dessous du bois traité.
- c) Il y a absence d'information spécifique concernant la toxicité de la formulation du Passport^{MD} ED pour les biocénoses aquatiques.

Les évaluateurs en matière d'environnement ont indiqué que l'hexaconazole et son principal produit de transformation, le 1,2,4-triazole, sont probablement persistants dans l'environnement (aussi bien dans le sol que dans les systèmes eau/sédiments).

4.3 Pêches et Océans Canada

Pêches et Océans Canada (MPO) a terminé une étude des données relatives aux effets possibles sur les poissons, leur habitat et les ressources halieutiques. Le travail du MPO a en fait consisté à évaluer des études ayant porté sur quatre espèces d'eau douce; des études sur la croissance, le taux de survie et la reproduction du tête-de-boule; des études de toxicité aiguë et chronique chez *Daphnia magna*; des études de bioconcentration chez le crapet (hexaconazole marqué au ¹⁴C); une étude sur la CL₅₀-96 heures pour le mysis; une étude sur la CL₅₀-48 heures pour l'huître creuse du Pacifique; enfin, une étude de toxicité chez les algues.

L'avis consultatif de Pêches et Océans Canada à l'ARLA précisait ce qui suit : « Il est peu probable que l'hexaconazole représente une menace pour les poissons et l'habitat des poissons; le MPO est donc prêt à appuyer l'homologation temporaire de l'hexaconazole et des produits à base de ce dernier, soit Passport^{MD} SC et Passport^{MD} ED, proposés pour utilisation directe contre la tache colorée de l'aubier. »

Au niveau de l'information requise, Pêches et Océans Canada a décelé les trois lacunes suivantes, auxquelles il faudrait trouver des réponses avant que le Ministère ne se prononce en faveur d'une homologation **complète** des produits à base d'hexaconazole.

- a) Étude sur le lessivage de l'hexaconazole à partir des empilements de bois d'oeuvre traité à l'hexaconazole;
- b) Élaboration d'une méthode analytique pour le dosage des résidus d'hexaconazole chez les poissons;
- c) Communication de toute information disponible sur la toxicité de la formulation de Passport^{MD} ED pour les biocénoses aquatiques.

4.4 Évaluation des avantages

Les évaluateurs en matière d'efficacité de l'ARLA ont terminé l'examen des données de rendement présentées à l'appui des produits à base d'hexaconazole utilisés pour l'élimination de la tache colorée de l'aubier. Cet examen comprenait : une étude (*in vitro*) sur la matière active technique; des essais sur le terrain utilisant des systèmes de pulvérisation classiques (unités de pulvérisation portatives) de formulations de Passport^{MD} SC; des essais en usine avec les formulations classiques de Passport^{MD} SC; un essai de pulvérisation effectué par Forintek Canada avec un mélange en cuve d'hexaconazole et de thiabendazole; des essais d'application par trempage sur le terrain, utilisant l'hexaconazole/thiabendazole (J.D. Irving Lumber Mill, Nouveau-Brunswick);

deux essais d'expédition à partir d'usines vers la Floride (via le Panama) et le Japon, utilisant des mélanges en cuve d'hexaconazole/thiabendazole; des essais sur le terrain avec pulvérisation hydraulique électrostatique de Passport^{MD} ED et application Electrodyne de Passport^{MD} ED (Forintek Canada Corp); des essais sur le terrain (usines de bois d'oeuvre) avec un mélange en cuve d'hexaconazole/thiabendazole, appliqué par une unité de pulvérisation portative; un essai d'expédition sur le terrain (vers la Floride via le Panama) de Passport^{MD} appliqué par procédé électrodyne (MacMillan Bloedel).

L'hexaconazole n'éliminait de façon importante que deux (moisissures et champignons décomposant le bois) des trois groupes d'organismes fongiques associés à la dégradation de bois d'oeuvre fraîchement scié. L'élimination du troisième groupe, les champignons responsables de la tache colorée de l'aubier, variait de médiocre à acceptable en milieu industriel, selon la formulation et la méthode d'application.

Le Passport^{MD} ED, une formulation à 5 % d'hexaconazole dans l'huile, conçue spécifiquement pour les applications électrostatiques, était, de toutes les formulations ne renfermant que de l'hexaconazole, celle qui a donné les meilleurs résultats. Les chercheurs de MacMillan Bloedel qui ont effectué les essais avec la formulation Passport^{MD} ED étaient d'avis que son utilisation dans une usine peut dépendre de « la capacité de réduction de l'odeur de solvant de la formulation ED » et de la possibilité de mettre au point un « système d'application par pulvérisation de faibles volumes, qui peut résister à la sévérité des procédés utilisés dans l'usine ».

Les formulations de Passport^{MD} SC peuvent se révéler utiles pour l'industrie à des fins de mélange en cuve avec d'autres pesticides qui pourraient être homologués à l'avenir pour un emploi de ce type. Actuellement, aucun produit n'est homologué pour mélange en cuve avec l'hexaconazole. Aucune des deux formulations de Passport^{MD} SC n'a donné des résultats uniformes chez diverses espèces de bois, à la concentration cible de dépôt. Il faudra probablement combiner plusieurs matières actives pour élargir le spectre d'action. Des données ont été présentées, qui comparaient les formulations Passport^{MD} à des témoins non traités et à des agents courants de protection du bois. Aucune donnée (sur le terrain) communiquée n'a permis de comparer le rendement de l'hexaconazole avec celui du thiabendazole, la matière active choisie pour le mélange expérimental en cuve.

L'information obtenue a conduit aux conclusions suivantes :

- a) L'hexaconazole permet d'éliminer efficacement les moisissures et champignons décomposant le bois d'oeuvre fraîchement scié, lorsqu'il est appliqué pour former un dépôt de 30 à 40 microgrammes/cm² de surface de bois.

- b) La formulation Passport^{MD} ED a donné un rendement acceptable en milieu industriel après application sur du bois d'oeuvre fraîchement scié par une technique d'application électrostatique spéciale.
- c) Aucun des produits Passport^{MD} 50SC (50 g/L) ou Passport^{MD} 250SC (250 g/L) n'a donné de façon systématique un rendement acceptable en milieu industriel lorsqu'ils étaient appliqués par trempage classique ou par pulvérisation. Dans la plupart des cas, les champignons responsables de la tache colorée de l'aubier n'ont pas été éliminés efficacement.
- d) Les mélanges expérimentaux en cuve de Passport^{MD} combiné avec le thiabendazole ont permis d'obtenir de façon régulière un excellent rendement, l'application par des méthodes classiques donnant des résultats acceptables en milieu industriel .

L'ARLA a la responsabilité, en vertu de la *Loi sur les produits antiparasitaires*, d'évaluer le mérite et l'efficacité des pesticides. La valeur de l'hexaconazole sera fondée sur des études de rendement et sur les commentaires écrits provenant de l'industrie utilisatrice. On envisagera une gamme de marchés potentiels, basés sur les éléments suivants : diversité des espèces de bois, caractéristiques climatiques, types de produits, conditions d'expédition et d'entreposage, et enfin, besoins individuels des scieries.

Le COFI (Council of Forest Industries) de Colombie-Britannique et des fabricants à titre individuel encouragent les milieux industriels à auto-évaluer les produits selon les besoins des producteurs de bois d'oeuvre et les exigences des clients. L'ARLA appuie cette démarche ainsi qu'une proposition visant à accorder à l'hexaconazole une homologation temporaire, ce qui faciliterait le processus d'évaluation continue de l'utilité de l'hexaconazole par l'industrie des produits forestiers.

4.5 Zeneca Agro

Zeneca Agro a répondu comme suit aux craintes exprimées par les ministères fédéraux :

- a) L'entreprise Zeneca Agro a indiqué qu'elle faisait partie d'un consortium de neuf compagnies concernées par l'exposition aux produits de lutte contre la tache colorée de l'aubier au Canada et qu'elle s'est engagée à fournir une étude complète sur l'exposition à ses produits à base d'hexaconazole. Cet engagement place Zeneca Agro et les autres titulaires sur un même pied quant aux exigences en matière de réglementation.

- b) Zeneca Agro s'est engagée à fournir des données recueillies sur le terrain, relatives au taux de lessivage de l'hexaconazole à partir des empilements de bois d'oeuvre traité, en utilisant les méthodes de l'ARLA; de plus, la compagnie analysera les produits de lessivage pour déceler les microcontaminants selon les exigences.
- c) Zeneca Agro a fourni à l'ARLA toute l'information disponible sur la toxicité de la formulation du Passport^{MD} ED, incluant les résultats d'une étude de toxicité aiguë sur la truite-arc-en-ciel avec une formulation semblable renfermant 10 g/L d'hexaconazole.
- d) Zeneca Agro a indiqué qu'elle ne prévoyait **pas** pour l'instant élaborer une méthode analytique pour le dosage des résidus d'hexaconazole chez les poissons.
- e) Zeneca Agro a convenu de limiter les allégations d'efficacité pour les formulations de Passport^{MD} SC à la seule élimination des moisissures et des champignons décomposant le bois, et d'élaborer des déclarations appropriées pour les étiquettes devant informer l'utilisateur.
- f) Zeneca Agro a demandé, en vertu des engagements pris ci-dessus, l'homologation de l'hexaconazole technique ainsi que des préparations commerciales Passport^{MD} ED, Passport^{MD} 50SC et Passport^{MD} 250SC.

5.0 Santé

5.1 Description chimique

L'hexaconazole (formule brute $C_{14}H_{17}Cl_2N_3O$, masse moléculaire de 314,2) est un fongicide de type conazole. Le produit technique est pur à 90 %. Les principales impuretés qu'il contient sont l'isomère triazol-4-yle et le méthanol. L'analyse de lots a mis en évidence une contamination mineure de l'hexaconazole par des dioxines et des furanes. D'après l'analyse de cinq lots, les concentrations de tétrachlorodibenzodioxine (TCDD) totale variaient de non décelable à 2300 parties par trillion (ppt ou 10^{-12}), et celles de tétrachlorodibenzofurane (TCDF) totale variaient de 520 à 3300 ppt. On a constaté que l'hexaconazole ne contenait pas de 2,3,7,8-TCDD, une dioxine qui suscite de grosses inquiétudes sur le plan toxicologique. La concentration de 2,3,7,8-TCDF la plus élevée (76 ppt) correspond toxicologiquement à une concentration de 2,3,7,8-TCDD de 7,6 ppt ou pg/g. On ne s'attend pas que la faible contamination par des dioxines constitue un risque potentiel.

5.2 Contexte

L'hexaconazole est une nouvelle matière active (MA) commerciale de Zeneca Agro proposée pour remplacer les chlorophénols dans la lutte contre la carie, les moisissures et la tache colorée de l'aubier sur le bois fraîchement coupé. Il s'agit d'un agent de protection et d'éradication efficace contre un large spectre de moisissures chez lesquelles il inhibe la biosynthèse de l'ergostérol.

Zeneca Agro cherche actuellement à homologuer la matière active technique et les préparations Passport^{MD} 50SC (garantie de 50 g/L), Passport^{MD} 250SC (garantie de 250 g/L) et Passport^{MD} ED (garantie de 50 g/L). Les préparations sont fabriquées en Angleterre et expédiées au Canada.

Une base complète de données toxicologiques a été examinée, mais une étude de l'exposition en milieu de travail doit encore être effectuée par le demandeur.

5.3 Évaluation

5.3.1 Chimie du produit

L'hexaconazole est pur à 90 %. Toutes les principales études de toxicité ont été effectuées avec de l'hexaconazole de qualité technique de pureté appropriée. On a effectué des études portant sur les préparations suivantes : Passport^{MD} 50SC (renfermant 5,27 % d'hexaconazole), Passport^{MD} 250SC (renfermant 25,26 % d'hexaconazole) et Passport^{MD} ED (renfermant 5,71 % d'hexaconazole). Les ingrédients utilisés dans les préparations n'avaient pas d'effet toxicologique.

5.3.2 Toxicologie

a) Toxicocinétique - Produit de qualité technique

L'hexaconazole a été bien absorbé et excrété après avoir été administré par voie orale à des rats issus de la souche Alderly Park Wistar (Alpk : AP), le taux d'excrétion présentant des différences quantitatives importantes d'un sexe à l'autre. Les mâles présentaient un taux d'élimination par voie fécale plus élevé que les femelles, chez qui l'élimination par voie urinaire était la plus élevée. Après une dose unique administrée par voie orale de 1 mg/kg p.c. ou 200 mg/kg p.c., la majeure partie de la radioactivité de l'hexaconazole dont le groupe phényle était marqué au ¹⁴C était excrétée dans l'urine et les fèces en l'espace de 72 heures. On a décelé des quantités négligeables d'hexaconazole dans l'air exhalé et dans les tissus et les carcasses après 72 heures. Les surrénales, le foie et les voies biliaires

étaient le siège d'une radioactivité importante au cours des 24 heures qui suivaient l'administration de la dose. Globalement, la répartition et l'excrétion étaient comparables dans le cas des doses élevées et des faibles doses. L'excrétion initiale était légèrement plus faible chez les animaux ayant reçu la dose élevée, bien qu'aucune différence notable de l'élimination ait été enregistrée entre les groupes de dose après 72 heures.

L'administration d'hexaconazole répétée par voie orale (14 jours) de 1 mg/kg p.c./jour à des rats Alpk : AP ne semblait pas avoir d'effet sur la répartition, la biotransformation ou l'excrétion du produit comparativement à l'administration d'une dose unique. Il ne semblait pas y avoir de rétention à long terme de l'hexaconazole.

Avec des doses d'hexaconazole marqué au ¹⁴C sur le groupe phényle ou triazine de 100 ou 200 mg/kg p.c., on a noté des différences quantitatives mais pas qualitatives dans la biotransformation de l'hexaconazole entre les rats Alpk : AP mâles et femelles. Le métabolisme a surtout donné des produits d'oxydation de la chaîne n-butyle, notamment les formes acide, hydroxy, céto et hydroxycéto de l'hexaconazole. On n'a noté aucun métabolisme du cycle dichlorophényle, mais il y avait un certain clivage de la partie triazole.

L'élimination par voie biliaire, bien qu'elle ait été importante chez les deux sexes, était particulièrement élevée chez les mâles, le taux d'excrétion étant de 81 % comparativement à 41 % chez les femelles (phényle marqué) et de 75 % chez les mâles comparativement à 47 % chez les femelles (triazole marqué). Les proportions relatives des métabolites biliaires étaient comparables chez les mâles et chez les femelles. Les métabolites biliaires étaient surtout éliminés sous forme de glucuronides, principalement sous forme de 5-hydroxy-hexaconazole et d'hydroxy-cétohexaconazole. La moitié de la radioactivité biliaire était excrétée dans les fèces, sous forme conjuguée et non conjuguée. Le reste était absorbé de nouveau puis éliminé dans l'urine. Ces produits urinaires étaient constitués principalement d'hydroxy-cétohexaconazole, d'hexaconazole, un conjugué du 5-hydroxy hexaconazole et de triazole. On pense que le triazole provient d'un ou des deux principaux métabolites biliaires. En outre, une biotransformation mineure a donné de l'hexaconazole sous forme d'acide comme unique métabolite urinaire.

Dans une étude portant sur l'absorption par voie cutanée, on a administré à des rats mâles (Alpk : AP) de l'hexaconazole dont le groupe phényle était marqué au ^{14}C sous forme de préparation aqueuse finale (GFU399, 12SC) sur une région rasée du dos à raison de 1,0, 0,1, 0,01 et 0,001 mg/cm². La préparation 12SC présente une concentration garantie de 120 g/L et contient pratiquement les mêmes ingrédients que les deux préparations SC dont l'homologation est proposée. Les animaux ont été exposés 0,5, 1, 2, 4, 10 et 24 heures avant que la peau traitée ne soit lavée. Un échantillon de sang a été prélevé et les animaux ont alors été sacrifiés après le lavage de la peau. Les excréments, la peau au point d'application, le sang et le plasma, la carcasse, les eaux de lavage de la cage, les cotons-tiges et les bandes posées sur la région traitée ont servi à déterminer la teneur totale en ^{14}C absorbée par voie cutanée. En l'espace de 24 heures, 4,3 %, 10,4 %, 30,4 % et 61,3 % des doses de 1,0, 0,1, 0,01 et 0,001 mg/cm², respectivement, ont été absorbés. Comme on ne dispose d'aucune estimation du dépôt cutané chez les travailleurs exposés, on ne sait pas quelle est la dose qui correspond le mieux à l'exposition cutanée des travailleurs.

b) Toxicité aiguë - Produit de qualité technique

Par voie orale, l'hexaconazole était légèrement toxique pour les rats Alpk : AP (pour les mâles, DL₅₀ = 2189 mg/kg p.c., pour les femelles, DL₅₀ = 6071 mg/kg p.c.) et pour les souris Alpk (DL₅₀ = 557-1060 mg/kg p.c.). Il ne présentait pas une toxicité aiguë pour les rats Alpk : AP par voie cutanée (DL₅₀ > 2000 mg/kg p.c.). Le produit de qualité technique n'était pas irritant pour la peau des lapins blancs de Nouvelle-Zélande (NZW), mais il était légèrement irritant pour les yeux des lapins NZW. On a considéré qu'il s'agissait d'un sensibilisateur cutané chez les cobayes Dunkin Hartley, d'après la méthode de maximisation. La toxicité gravimétrique par inhalation en l'espace de 4 heures (CL₅₀) dans le cas de l'hexaconazole dépassait 5,9 mg/L chez le rat Alpk : AP (exposition par le nez seulement).

c) Toxicité aiguë - Préparation

La préparation Passport^{MD} 50SC ne présentait pas de toxicité aiguë pour les rats Alpk : AP par voie orale (DL₅₀ > 5000 mg/kg p.c.) ni par voie cutanée (DL₅₀ > 2000 mg/kg p.c.). Elle irritait légèrement la peau et les yeux et ne donnait pas lieu à une sensibilisation chez les cobayes Dunkin Hartley au moyen de la méthode de Buehler. Une étude de

4 heures portant sur l'inhalation de la préparation SC à 12 % (renfermant 12 % d'hexaconazole de qualité technique et les mêmes ingrédients que la préparation 50SC) a montré que la LC₅₀ gravimétrique était supérieure à 4,16 mg/L chez les rats Alpk : AP (exposition par le nez seulement).

La préparation Passport^{MD} 250SC ne présentait pas de toxicité aiguë pour les rats Wistar par voie orale (DL₅₀ > 5000 mg/kg p.c.) ni par voie cutanée (DL₅₀ > 2000 mg/kg p.c.). Cette préparation irritait légèrement la peau et les yeux des lapins NZW et donnait lieu à une légère sensibilisation chez les cobayes Dunkin Hartley d'après la méthode de Buehler. Une dispense de données a été accordée pour l'étude d'inhalation car la composition et les concentrations de la préparation pulvérisable étaient analogues à celles de la préparation SC à 12 % pour laquelle une étude avait été fournie (voir ci-dessus).

La préparation Passport^{MD} ED était légèrement toxique pour les rats Wistar par voie orale (DL₅₀ > 3500 mg/kg p.c.) et elle ne présentait pas de toxicité aiguë par voie cutanée (DL₅₀ > 2000 mg/kg p.c.). Elle irritait gravement la peau et légèrement les yeux des lapins NZW. Elle sensibilisait légèrement la peau des cobayes Dunkin Hartley d'après la méthode de Buehler. La toxicité gravimétrique par inhalation en 4 heures (CL₅₀) du Passport^{MD} ED dépassait 4,64 mg/L chez le rat Wistar (exposition par le nez seulement).

d) Toxicité à court terme - Produit de qualité technique

Une étude de 90 jours effectuée par voie orale a été réalisée avec l'hexaconazole chez des rats Alpk : AP, avec 20 rats/sexe/groupe, à des doses de 0, 50, 500 et 5000 ppm. Une dose sans effet néfaste observé (DSENO) de 50 ppm a ainsi été obtenue (ce qui équivaut à 2,5 mg/kg p.c./jour).

Chez les deux sexes, à la dose de 5000 ppm, on a noté une réduction dans le cas des paramètres suivants : prise de poids, hématocrite, paramètres de coagulation, triglycérides et poids du foie. Des augmentations ont été enregistrées dans le cas des lymphocytes, de l'albumine et des protéines totales. Les mâles présentaient aussi des taux accrus de transaminase glutamique pyruvique sérique (SGPT) et des taux réduits de glucose. On a déterminé que le foie (modifications lipidiques) et les surrénales (vacuolisation du parenchyme cortical) étaient les organes cibles lors de l'examen histopathologique.

À 500 ppm, on a noté des effets analogues sur la prise de poids, l'hématologie, les paramètres de chimie clinique et la pathologie du foie et des surrénales. Ces effets étaient surtout limités aux rats mâles, ce qui indique que les mâles semblaient plus sensibles. Tous les animaux, y compris ceux qui avaient reçu la dose de 50 ppm, présentaient une activité accrue d'aminopyrine-N-déméthylase (APDM) hépatique, mais cet effet a été considéré comme une adaptation à l'exposition.

Au cours d'une étude de 21 jours portant sur l'exposition à l'hexaconazole, on a appliqué sur le dos rasé de 5 rats Alpk : AP/sexe/groupe des doses de 0, 100, 300 ou 1000 mg/kg p.c./jour pendant 6 heures par jour sous occlusion. Il n'y a eu aucun effet systémique important lié au traitement et pas d'irritation importante. La dose sans effet observé (DSEO) était de 1000 mg/kg p.c./jour.

Au cours d'une étude de 90 jours effectuée par voie orale, des chiens beagle (4 chiens/sexe/groupe) ont reçu de l'hexaconazole en capsule à raison de 0, 5, 25, 75 (cette dernière dose a été réduite à 50 par la suite) ou 125 mg/kg p.c./jour. L'administration à court terme (8 jours) de 125 mg/kg p.c./jour était manifestement toxique et provoquait la mort, l'apparition de signes cliniques (vomissement, hypoactivité, anomalies de la démarche et présence de sang dans les fèces), une perte de poids, des modifications des paramètres de chimie clinique (taux accru de SGPT, SGOT [transaminase oxaloacétique glutamique sérique] et phosphatase alcaline), des augmentations du poids du foie et des modifications pathologiques du foie (incidence accrue de l'accumulation de lipides cytoplasmiques des cellules du parenchyme) et du coeur (myocardite). Des chiens ayant reçu une dose de 75 mg/kg p.c./jour présentaient également des signes d'intoxication, notamment des signes cliniques, une perte de poids et une réduction de la consommation alimentaire. La réduction de la dose à 50 mg/kg p.c./jour le 11^e jour a permis aux animaux de se remettre de ces effets. Toutefois, au moment du sacrifice, on a noté une augmentation des taux sériques d'enzyme, une baisse de l'urée, du calcium, de l'albumine, du cholestérol et des triglycérides, ainsi qu'une pathologie hépatique concordant avec une altération du métabolisme des lipides. D'après des données relatives à la pathologie et aux paramètres de chimie clinique (taux accrus d'enzymes sériques et réduction de l'urée, de l'albumine, du cholestérol et des triglycérides), l'hépatotoxicité s'est aussi manifestée chez les chiens ayant reçu la

dose de 25 mg/kg p.c./jour. La DSEO dans le cas de cette étude était de 5 mg/kg p.c./jour.

Au cours d'une étude d'un an portant sur l'administration par voie orale d'hexaconazole en capsule, quatre chiens beagle/sexe/groupe ont reçu des doses de 0, 2, 10 ou 50 mg/kg p.c./jour. La dose de 50 mg/kg p.c./jour a entraîné un léger ralentissement initial de la prise de poids (chez les mâles seulement), une augmentation du taux de plaquettes, une réduction de la valeur des paramètres de chimie clinique (albumine, protéines totales, calcium, cholestérol et triglycérides), une augmentation du taux d'activité enzymatique (phosphatase alcaline et SGPT), une augmentation du poids du foie et des reins et une accumulation graisseuse dans le foie. Les chiens ayant reçu 10 mg/kg p.c./jour présentaient un taux accru de plaquettes (femelles seulement), un foie plus lourd et des modifications graisseuses dans le foie (mâles seulement). Globalement, les chiens mâles présentaient une sensibilité légèrement plus élevée à l'hexaconazole que les femelles. La DSEO a été fixée à 2 mg/kg p.c./jour.

e) Toxicité chronique/cancérogénicité - Produit de qualité technique

Au cours d'une étude alimentaire de deux ans, des souris C57BL CD-1/Alpk (50 souris/sexe/groupe) ont reçu des doses de 0, 5, 40 ou 200 ppm d'hexaconazole. La dose de 200 ppm a entraîné une réduction de la prise de poids corporel (mâles), de la consommation alimentaire (femelles) et des modifications hématologiques des paramètres relatifs aux érythrocytes (taux accru d'hémoglobine, d'érythrocytes et de l'hématocrite) chez les deux sexes. Le foie était l'organe cible, une augmentation de son poids relatif et des modifications graisseuses ayant été notées à l'examen pathologique. Une vacuolisation du cortex des tubules rénaux a aussi été notée chez les mâles ayant reçu la dose élevée. Une légère hausse de l'incidence de trois types de tumeurs (adénome et carcinome hépatocellulaires et adénome pituitaire) chez les mâles ayant reçu la dose de 200 ppm a été jugée accidentelle. On n'a donc pas considéré que l'hexaconazole était oncogène chez les souris. La DSEO pour ce qui est de la toxicité chronique a été fixée à 40 ppm, soit 4,7 mg/kg p.c./jour chez les mâles et 5,9 mg/kg p.c./jour chez les femelles.

Au cours d'une étude alimentaire de deux ans, on a administré à des rats Alpk : AP (52 rats/sexe/groupe) des doses de 0, 10, 100

ou 1000 ppm d'hexaconazole. On a sacrifié 12 autres rats/sexe/groupe après 52 semaines. Des rats mâles à qui on avait administré 1000 ppm d'hexaconazole présentait les signes suivants : ralentissement de la prise de poids et diminution de la consommation alimentaire, réduction des taux de triglycérides, augmentation des taux d'alanine-transaminase, augmentations transitoires des taux de protéines sériques et urinaires, taux accru d'activité de l'APDM et augmentation du poids du foie (au moment du sacrifice intermédiaire et terminal). À l'examen histopathologique, on a observé des modifications graisseuses du foie, une hypertrophie hépatique, une prolifération dans les canaux biliaires, une vacuolisation du gras dans le cortex surrénal et une atrophie des testicules, plus fréquemment chez les mâles ayant reçu la dose de 1000 ppm que chez les témoins.

Les femelles ayant reçu la dose la plus élevée présentaient des manifestations de toxicité plus importantes, se traduisant par la prise de poids et la consommation alimentaire, que les mâles, mais moins d'indications pathologiques de toxicité. Ces animaux présentaient aussi un taux réduit de triglycérides, un taux accru de cholestérol, des augmentations transitoires du taux d'urée et de protéines, une augmentation de l'activité de l'APDM et une augmentation du poids des organes au moment du sacrifice intermédiaire (foie, surrénales et reins) et du sacrifice terminal (foie) comparativement aux témoins. Les changements notés à l'examen histopathologique chez les femelles ayant reçu la dose de 1000 ppm ont été limités à des modifications graisseuses du foie par rapport aux témoins.

Les rats mâles ayant reçu la dose de 100 ppm présentaient un accroissement de l'activité de l'APDM et de la vacuolisation cytoplasmique hépatique tandis que les femelles ayant reçu cette dose présentaient une réduction de la prise de poids et une augmentation du poids du foie, des surrénales et des reins au moment du sacrifice intermédiaire.

Une augmentation importante du nombre de tumeurs cellulaires bénignes de Leydig a été notée chez les mâles ayant reçu la dose de 1000 ppm comparativement aux témoins (épreuve du khi-carré $p=0,048$, test des tendances $p=0,007$, test des tendances ajustées en fonction de la mortalité intergroupe $p=0,019$). L'incidence dans le cas de la dose la plus élevée surpassait l'incidence notée chez les témoins à partir du début des travaux, sauf dans le cas d'une étude réalisée 6 ans auparavant. L'importance de ces tumeurs est exposée dans le résumé des aspects toxicologiques.

Aucun effet lié au traitement n'a été noté chez les animaux ayant reçu la dose de 10 ppm. C'est pourquoi la DSEO pour ce qui est de la toxicité chronique a été fixée à 10 ppm (soit 0,47 mg/kg p.c./jour chez les mâles et à 0,61 mg/kg p.c./jour chez les femelles).

f) Génotoxicité - Produit de qualité technique

L'hexaconazole ne présentait pas de potentiel génotoxique d'après les épreuves suivantes : Ames, mutation *in vitro* dans des cellules de lymphome de souris L5178Y, des micronucléus de souris, létalité dominante chez la souris, cytogénétique *in vitro* chez des lymphocytes humains et synthèse non programmée de l'ADN dans des hépatocytes de rat.

g) Toxicité liée à la reproduction - Produit de qualité technique

Au cours d'une étude de la reproduction portant sur deux générations (deux portées dans la deuxième génération), on a administré à des rats Alpk : AP (15 mâles et 30 femelles/groupe) des doses de 0, 20, 100 ou 1000 ppm d'hexaconazole par l'intermédiaire de leur alimentation pendant au moins 11 semaines avant l'accouplement. Les doses de 1000 ppm étaient manifestement toxiques chez la génération parentale. On a enregistré une réduction de la prise de poids et une augmentation du poids du foie chez les animaux des générations F0 et F1 ayant reçu la dose la plus élevée comparativement aux témoins. L'accroissement des modifications histopathologiques des surrénales et du foie de ces animaux était généralement limité à des modifications graisseuses de ces tissus. Aucun effet sur le succès de la reproduction n'a été noté chez les animaux ayant reçu la dose de 1000 ppm.

Chez les animaux parentaux recevant la dose de 100 ppm, des modifications histopathologiques du foie, et dans une moindre mesure, des surrénales, ont été enregistrées. Ces changements concordent avec les effets notés à la dose la plus élevée et sont donc considérés comme étant liés au traitement. On n'a pas noté de toxicité parentale à la dose de 20 ppm.

Des effets toxiques se traduisant par des réductions de la prise de poids de petits dans le cas des groupes F1 et F2B ayant reçu la dose de 1000 ppm ont également été mis en évidence dans le cas de la progéniture. Le poids du foie était nettement plus élevé chez toute la progéniture ayant reçu la dose de 1000 ppm

comparativement aux témoins. Des modifications histopathologiques se traduisant par des modifications graisseuses étaient manifestes chez les petits ayant reçu la dose de 1000 ppm de la génération F1 (surrénales et foie) et de la génération F2 (foie). Une augmentation des modifications graisseuses du foie a aussi été notée chez les portées F1 et F2A ayant reçu la dose de 100 ppm. Aucun effet lié au traitement sur la progéniture n'a été noté à la dose de 20 ppm.

La DSEO pour ce qui est de la toxicité liée à la reproduction a été fixée à la dose la plus élevée de 1000 ppm, ce qui équivaut à 50 mg/kg p.c./jour. D'après des modifications graisseuses du foie (animaux de la génération parentale et progéniture) et des surrénales (animaux de la génération parentale), la DSEO pour ce qui est de la toxicité systémique générale a été fixée à 20 ppm, ce qui équivaut à 1 mg/kg p.c./jour.

h) Tératogénicité - Produit de qualité technique

On a administré par gavage à 24 rates Alpk : AP accouplées/groupe de l'hexaconazole, à raison de 0, 2,5, 25 ou 250 mg/kg p.c./jour du 7^e au 16^e jour de la gestation (inclusivement). À la dose de 250 mg/kg p.c./jour, les mères présentaient des signes cliniques (piloérection et coloration du pelage), une réduction de la prise de poids et de la consommation alimentaire ainsi qu'une augmentation des pertes post-implantation attribuables à une hausse de la mortalité intra-utérine tardive. À la même dose, les foetus présentaient une réduction du poids corporel et une augmentation du nombre d'anomalies viscérales (dilatation pelvienne des reins et déformation de l'urètre) et squelettiques (retard de l'ossification). Aucun effet tératogène majeur lié au traitement ne se manifestait à cette dose. À la dose de 25 mg/kg p.c./jour, on a noté des anomalies squelettiques (retard de l'ossification, 14^e paire de côtes supplémentaire) chez les foetus comparativement aux témoins. Aucun effet lié au traitement n'a été observé à la dose de 2,5 mg/kg p.c./jour. Ainsi, la DSEO fixée dans le cas de la tératogénicité, de la toxicité maternelle et de la foetotoxicité était de 250, 25 et 2,5 mg/kg p.c./jour respectivement.

On a administré par gavage à dix-huit lapines NZW inséminées artificiellement/groupe de l'hexaconazole, à raison de 0, 2,5, 12,5 ou 50 mg/kg p.c./jour du 7^e au 19^e jour de la gestation (inclusivement). À la dose la plus élevée, 50 mg/kg p.c./jour, aucun effet lié au traitement n'a été observé chez les mères ni

chez les foetus. La DSEO pour ce qui est de la toxicité maternelle, de la foetotoxicité et de la tératogénicité a été fixée à 50 mg/kg/jour, mais on peut se demander si les animaux avaient été suffisamment provoqués avec les doses testées.

Dans le cadre d'une étude de détermination des intervalles, on a administré par gavage à dix lapines NZW inséminées artificiellement/groupe de l'hexaconazole, à raison de 0, 200, 300 ou 400 mg/kg p.c./jour du 7^e au 19^e jour de la gestation (inclusivement). On a arrêté l'expérience avec les deux doses les plus élevées à cause des graves effets toxiques qui se sont manifestés (morts, avortements et morbidité). On peut aussi penser que les résorptions totales des portées et la perte de poids à la dose de 200 mg/kg p.c./jour étaient également dues à une trop grande toxicité.

On a administré par gavage à 20 lapines NZW inséminées artificiellement/groupe de l'hexaconazole, à raison de 0, 25, 50 ou 100 mg/kg p.c./jour du 7^e au 19^e jour de la gestation (inclusivement). On n'a pas noté de toxicité chez les mères à la dose la plus élevée, ce qui a permis de fixer à 100 mg/kg p.c./jour la DSEO. On a fixé à 50 mg/kg p.c./jour la DSEO d'après l'observation de trous dans l'os pariétal du crâne des foetus chez le groupe ayant reçu la dose élevée (9 foetus sur 142 et 4 portées sur 17). L'incidence de ce défaut mineur était supérieure à celle qui avait été enregistrée jusque là (3 foetus sur 1669 et une seule occurrence par étude) et elle a été considérée comme ayant résulté d'un retard de l'ossification. Aucun effet tératologique important lié au traitement n'a été enregistré dans cette étude ; ainsi on a choisi comme DSEO dans le cas de la tératogénicité, la dose la plus élevée, soit 100 mg/kg p.c./jour.

i) Études spéciales

On a effectué une étude limitée pour examiner les effets de l'hexaconazole sur la fonction stéroïdogène des cellules de Leydig isolées. Les cultures de cellules de Leydig provenant de rats Alpk : AP ont été incubées en présence d'hexaconazole ou de cétoconazole (un produit pharmaceutique de type imidazole) avec ou sans stimulation avec de la gonadotrophine chorionique humaine pendant 24 heures avant d'être soumises à un dosage de la testostérone, de la progestérone et de la 17-OH-progestérone. Les deux traitements ont donné lieu à une réduction de la production de testostérone comparativement aux témoins, avec une augmentation initiale du taux de progestérone, bien que les

cellules aient été traitées avec des doses beaucoup plus élevées d'hexaconazole (70X) que de cétoconazole. On sait que la cétoconazole provoque une hypertrophie des cellules de Leydig en inhibant la biosynthèse de la testostérone. Les résultats de cette étude permettent d'avancer une hypothèse analogue pour le mécanisme d'action de l'hexaconazole dans la mesure où le métabolisme des stéroïdes est touché par le traitement.

j) Résumé des aspects toxicologiques

On a constaté que l'hexaconazole de qualité technique et que les préparations d'hexaconazole présentaient un faible danger de toxicité aiguë pour les animaux de laboratoire par voie orale, par voie cutanée et par inhalation. Le potentiel d'irritation de la peau était variable, le produit de qualité technique étant non irritant et les préparations variant de légèrement irritante (Passport^{MD} 50SC) à gravement irritante (Passport^{MD} ED). Toutes les préparations et le produit de qualité technique étaient légèrement irritants pour les yeux des lapins. Le potentiel de sensibilisation de la peau a été mis en évidence dans le cas du produit de qualité technique, du Passport^{MD} 250SC et du Passport^{MD} ED.

L'hexaconazole fait partie de la famille des composés de type azole dont on sait qu'ils inhibent la cytochrome P450 monooxygénase et l'hydroxylation subséquente des stéroïdes et des acides gras. On ne s'attend donc pas que l'hexaconazole ait un effet sur le métabolisme des lipides qui se manifeste par une altération des paramètres de chimie clinique ni par des effets pathologiques hépatiques (modifications graisseuses). Étant donné le rôle et l'origine des sels biliaires, ainsi que l'importance du mécanisme de transformation des sels biliaires avec l'hexaconazole, il faut aussi faire remarquer que les doses élevées ont contribué à faire augmenter la prolifération dans les voies biliaires (chez les rats mâles). De même, la vacuolisation du gras observée dans le cortex surrénal des animaux traités avec des doses élevées d'hexaconazole peut résulter d'une hydroxylation réduite et de l'accumulation subséquente de cholestérol qui a été observée avec d'autres azoles. L'étude la plus sensible pour cette gamme d'effets a été celle que l'on a réalisée chez le rat au sujet de la toxicité chronique, au cours de laquelle une DSEO de 10 ppm [soit 0,47 mg/kg p.c./jour (mâles) et 0,61 mg/kg p.c./jour (femelles)] a été notée.

Aucun effet sur le succès de la reproduction n'a été noté chez les rats recevant des doses alimentaires allant jusqu'à

50 mg/kg p.c./jour. De même, on n'a pas observé de tératogénicité chez le rat (250 mg/kg p.c./jour) ni chez le lapin (50 mg/kg p.c./jour). La plus faible DSEO dans le cas de la foetotoxicité était chez le rat de 2,5 mg/kg p.c./jour.

On a aussi documenté l'inhibition de la synthèse des stéroïdes avec les azoles. Avec l'inhibition de l'hydroxylation du cholestérol, la synthèse de la testostérone est aussi inhibée et c'est cette réduction qui pourrait expliquer l'augmentation de l'atrophie testiculaire notée chez les rats recevant des doses élevées d'hexaconazole. Une fonction compensatoire accrue des cellules de Leydig visant à maintenir des taux fonctionnels de testostérone pourrait expliquer l'incidence plus élevée de tumeurs des cellules de Leydig chez les mâles ayant reçu une dose élevée au cours de l'étude d'oncogénicité. Les tumeurs étaient bénignes, ne mettaient pas la vie en danger et la réponse était marginale. Comme on n'a enregistré aucune indication positive de mutagénicité et que la deuxième espèce (souris) ne suscitait pas d'inquiétudes en ce qui concerne l'apparition de tumeurs, on pense que l'apparition de tumeurs des cellules de Leydig est liée à une stimulation gonadotrophique anormale. Par conséquent, il s'agit d'une « réponse seuil » et des marges de sécurité basées sur des points finaux non tumorigènes devraient être utilisés.

5.3.3 Exposition par l'intermédiaire des aliments

a) Dose journalière admissible (DJA)

On peut établir une DJA d'hexaconazole de 0,005 mg/kg p.c. d'après la DSEO obtenue à partir de l'étude de la toxicité chronique chez le rat qui était de 0,5 mg/kg p.c./jour et d'un facteur de sécurité de 100. En outre, cette DJA fournit une marge de sécurité de 500 pour la DSEO la plus faible pour ce qui est de la foetotoxicité chez les rats qui est de 2,5 mg/kg p.c./jour. JMPR (1990) a aussi fixé la DJA à 0,005 mg/kg p.c.

b) Évaluation du risque alimentaire

Globalement, on ne dispose pas de suffisamment d'information au sujet de la présence de résidus potentiels dans les produits alimentaires qui résulterait de l'utilisation du bois traité pour construire des contenants à nourriture ou des installations d'entreposage pour permettre de formuler des commentaires sur la sécurité de l'exposition à de tels résidus par voie alimentaire. En l'absence de telles données, on considère qu'il est justifié

d'apposer une mise en garde contre l'utilisation du bois traité à l'hexaconazole pour la construction de contenants à nourriture ou d'entrepôts pour aliments. De plus, on considère également justifié d'ajouter sur l'étiquette une mise en garde contre le contact du bran de scie et d'autres bois traités avec des animaux domestiques ou des plantes vivantes utiles.

5.3.4 Exposition par l'intermédiaire de l'eau potable et évaluation du risque

- a)** D'après la DJA de 0,005 mg/kg p.c./jour, on peut calculer une concentration objective d'environ 22 µg/L, dans le cas d'un consommateur adulte, en prévoyant un apport de 10 % à partir de l'eau potable. À cette concentration, l'apport chez un nourrisson nourri à la bouteille serait d'environ 60 % de la DJA.
- b)** On n'a pas trouvé de données de surveillance relatives aux résidus d'hexaconazole ou à son produit de transformation, le 1,2,4-triazole dans les eaux superficielles, dans l'eau potable et dans l'eau souterraine.
- c)** L'hexaconazole présente une faible solubilité dans l'eau (18 mg/L à 20 °C) qui ne varie pas avec le pH. L'hexaconazole et son principal produit de transformation, le 1,2,4-triazole, résistent à la photolyse dans l'eau et à la phototransformation sur le sol. Ces deux produits sont relativement non volatils sur le terrain. L'hexaconazole présente une faible mobilité dans les sols, alors que le 1,2,4-triazole y est très mobile. Toutefois, on s'attend que les deux soient persistants dans l'environnement (dans le sol et dans le système eau/sédiments). En raison de sa solubilité élevée dans l'eau (630 000 mg/L à 20 °C) et de son faible K_{oc} , le 1,2,4-triazole devrait posséder un potentiel de bioconcentration limité. Au cours des études réalisées sur le terrain en Ontario et en Colombie-Britannique, l'hexaconazole s'est révélé persistant dans le sol sableux et dans le sol de limon argileux lorsqu'il était épandu sur des sols nus. Son potentiel de lessivage est négligeable dans les sols de limon argileux. Dans les études réalisées sur le terrain, on constate que le 1,2,4-triazole persiste également (réduction de 50 % en huit mois) dans les sols limono-argileux lorsqu'il est épandu à l'automne, et après 13,5 mois, 60 %, 31 % et 7,5 % des résidus se retrouvaient dans les couches supérieures de 37,5 cm, 7,5 à 30 cm et 30 à 60 cm, respectivement. Toutefois, la contamination potentielle de l'eau potable peut ne pas être entièrement connue pour le moment en raison de l'absence de données obtenues sur le terrain sur les taux

de lessivage à partir des amas de bois traité et sur les concentrations environnementales dans les eaux de ruissellement et dans les plans d'eau superficielle voisins.

5.3.5 Exposition professionnelle

a) Évaluation qualitative de l'exposition

On a soumis trois préparations d'hexaconazole : Passport^{MD} 50SC, Passport^{MD} 250SC et Passport^{MD} ED. Les préparations Passport^{MD} 50SC et 250SC seraient épandues au moyen d'appareils traditionnels et le Passport^{MD} ED serait épandu au moyen d'une technique Electrodyne dont on ne dispose pas encore au Canada. Le Passport^{MD} ED détruit à la fois les champignons-moisissures, les champignons de la carie et prévient la tache colorée de l'aubier. Les préparations SC serviraient à détruire les champignons-moisissures et les champignons de la carie et elles seraient surtout utilisées en Colombie-Britannique (C.-B.). Les préparations Passport^{MD} 50SC et 250SC ne sont pas efficaces contre la tache colorée de l'aubier, et elles ne seraient donc pas utilisées sur le bois de construction destiné à l'exportation.

Avant la fin des années 1980, les composés de chlorophénate étaient largement utilisés dans les scieries et les usines de rabotage canadiennes contre les champignons-moisissures et le champignon de la tache colorée de l'aubier sur le bois d'exportation. Les études qualitatives dont on dispose au sujet de la plupart des composés de chlorophénate peuvent servir à l'évaluation qualitative comparative de l'exposition.

L'exposition aux chlorophénates en milieu de travail a été surveillée et décrite par *B.C. Research*, dans le cadre d'un contrat réalisé pour le compte de l'ARLA. On a surveillé l'exposition aux chlorophénates dans divers types de travaux dans deux usines d'après l'analyse d'échantillons d'urine, de patches cutanés, de gants et d'air prélevés avant, pendant et après un jour de travail typique dans des scieries et des usines de rabotage de C.-B. L'analyse d'urine était basée uniquement sur le prélèvement d'échantillons ponctuels et elle ne pouvait être utilisée quantitativement pour estimer la dose corporelle.

Les catégories d'emploi pour lesquelles l'exposition au pentachlorophénol et au tétrachlorophénol est la plus élevée d'après le taux d'excrétion urinaire étaient celles des classeurs,

des trieurs et des conducteurs de véhicules transportant les cuves d'immersion, à la fois dans les scieries et dans les usines de rabotage. On a décelé des chlorophénates sur tous les patches cutanés de surveillance placés à l'extérieur des vêtements; sous la couche extérieure des vêtements de tous les participants; et sur la peau des conducteurs de véhicules transportant les cuves d'immersion, les manipulateurs de chaîne et les classeurs des deux usines. Les concentrations dans l'air étaient comparativement faibles, toutefois les concentrations les plus élevées ont été relevées dans la cabine du véhicule servant à transporter la cuve d'immersion, dans le secteur réservé au classement dans la scierie, et dans le secteur voisin des caisses de pulvérisation dans la scierie. D'autres études passées en revue par Teschke *et al.* (1992) montraient aussi que l'exposition aux chlorophénates était relativement faible. L'intérieur de tous les gants était contaminé, la contamination la plus importante se retrouvant dans les gants des classeurs.

Les essais ont montré que les composés de chlorophénate traversaient les vêtements de travail normaux et qu'ils étaient absorbés par la peau. L'analyse de l'urine a montré que les concentrations les plus élevées de chlorophénates libres ou conjugués étaient maximales chez les travailleurs dont l'emploi nécessitait un contact prolongé avec le bois traité. Les emplois qui nécessitaient un contact à court terme, intermittent, avec les produits chimiques donnaient lieu à des concentrations urinaires plus faibles. Toutefois, on a noté que les individus ne participant pas au traitement du bois (c.-à-d. le personnel de bureau et de laboratoire de *B.C. Research*) présentaient aussi des concentrations faibles mais décelables de chlorophénates dans l'urine.

On a remarqué que chez les employés d'usine participants, les concentrations d'exposition avaient considérablement diminué au cours d'une étude répétée 10 mois plus tard. Il semble que la prise de conscience ayant résulté de l'étude de surveillance ait incité les travailleurs à utiliser de l'équipement de protection et à faire preuve d'un plus grand soin en vue de réduire l'exposition.

Teschke *et al.* (1992) ont indiqué que dans toutes les études qui consistaient à surveiller l'exposition dans divers emplois et à divers endroits dans les usines de bois de construction, la variabilité de l'exposition d'un individu à l'autre était importante, les différences entre les valeurs mesurées les plus élevées et les

plus faibles s'élevant à plus d'un ordre de grandeur dans la plupart des études et jusqu'à 3 ordres de grandeur dans un cas.

Une étude portant sur les terminaux des scieries et les terminaux d'expéditions où des produits contre la tache colorée de l'aubier étaient utilisés en C.-B. en 1991 a été réalisée par Teschke *et al.* (1992) pour le *B.C. Multistakeholder Forum on Sapstain Control*. Ce forum a fait intervenir des propriétaires d'usines de bois de construction, des syndicats de travailleurs et des responsables de la réglementation provinciale. D'après cette étude, des produits chimiques contre la tache colorée de l'aubier ont été utilisés à 67 endroits en C.-B. en 1991. Les sept types de système de traitement suivants étaient utilisés : cuve d'immersion à chariot élévateur, chariot élévateur et cuve d'immersion à élévateur, cuve d'immersion à élévateur automatisée, chaîne de triage traversant la cuve d'immersion, caisse de pulvérisation linéaire, caisse de pulvérisation à chaîne croisée (transversale) et caisse de pulvérisation de type lave-auto. Les auteurs du rapport ont regroupé les travailleurs susceptibles d'être exposés dans les groupes suivants : classeurs et opérateurs qui manipulent le bois mouillé; opérateurs de chariot élévateur qui trempent le bois et opérateurs de cuve d'immersion à élévateur; travailleurs chargés de l'entretien des systèmes de traitement; travailleurs qui manipulent moins fréquemment du bois mouillé, p. ex., les trieurs de cuve; et les travailleurs qui manipulent le bois traité qui est sec. Le traitement contre la tache colorée de l'aubier se fait continuellement, tout au long de l'année.

b) Évaluation quantitative de l'exposition

Il n'existe pas de données quantitatives relatives à l'exposition dans le cas de l'hexaconazole ni des préparations commerciales d'hexaconazole. Toutefois, un comité consultatif scientifique sur la lutte contre la tache colorée de l'aubier a élaboré des lignes directrices génériques pour l'évaluation de l'exposition des travailleurs aux produits chimiques contre la tache colorée de l'aubier dans l'industrie du bois de construction (Teschke *et al.*, 1992) pour le compte du *B.C. Multistakeholder Forum on Sapstain Control*. Zeneca Agro, dans le cadre d'un groupe de fabricants de produits homologués contre la tache de sève, a soumis un protocole pour réaliser une étude générique de l'exposition. Ce protocole a été passé en revue et il est actuellement en cours de révision.

c) Évaluation du risque

Une évaluation du risque que présente l'utilisation de l'hexaconazole sur le bois de construction ne peut être effectuée tant qu'on ne disposera pas d'une étude appropriée de l'exposition. Comme l'exposition des travailleurs à ces traitements serait de nature chronique, pour être pertinentes, les études toxicologiques pourraient porter sur la toxicité chronique par voie orale ou sur la toxicité cutanée à court terme, avec un facteur de sécurité supplémentaire pour compenser l'exposition subchronique et l'absorption accrue possible dans le cas du produit final. Dans l'évaluation des risques, il faudrait aussi considérer la foetotoxicité observée à des doses non toxiques pour les mères dans les études tératologiques. D'autres discussions seront tenues avec le demandeur au sujet de la sélection de l'étude toxicologique appropriée pour l'évaluation des risques.

6.0 Environnement

6.1 Sommaire

L'évaluation environnementale de l'hexaconazole faite par l'ARLA porte sur l'utilisation proposée du composé de qualité technique pour la fabrication du fongicide et sur l'utilisation des formules Passport^{MD} pour traiter le bois contre la tache colorée de l'aubier qui est due à des champignons.

Des études ont montré que l'hexaconazole n'est sensible ni à l'hydrolyse chimique, ni à la phototransformation et ne devrait pas se volatiliser de l'eau ou des sols humides. L'action microbienne s'est révélée importante dans la transformation de l'hexaconazole dans les sols. Les études faites en laboratoire sur des sols aérobies ont montré que l'hexaconazole est persistant dans un sol de sable loameux et moyennement persistant dans les sols de loam sableux et d'argile silteuse. Le 1,2,4-triazole était un des produits majeurs de transformation observés. Les études en laboratoire ont aussi révélé que l'hexaconazole est persistant dans les sols anaérobies et les eaux/sédiments aérobies des réseaux aquatiques. De plus, on a conclu que le fongicide serait persistant dans les réseaux aquatiques anaérobies. Les données recueillies sur le terrain au Canada sur la dispersion dans le sol ont montré que l'hexaconazole est persistant.

Les études faites en laboratoire sur l'adsorption et le lessivage dans le sol, et celles effectuées sur le terrain sur la dispersion dans le sol ont indiqué que les risques de lessivage de ce composé étaient négligeables, donc qu'il y avait peu de risques de contamination des eaux souterraines. Il n'existe actuellement aucune donnée sur l'étendue du lessivage de l'hexaconazole dans les piles de bois traité.

Les données recueillies montrent que le principal produit de transformation, le 1,2,4-triazole, n'est sensible ni à l'hydrolyse, ni à la phototransformation. L'action microbienne s'est avérée importante dans la transformation du 1,2,4-triazole. Les études sur le terrain ont montré que le produit de transformation est persistant dans le sol. Vu sa grande solubilité dans l'eau et les données recueillies lors des études d'adsorption et de lessivage faites en laboratoire, le 1,2,4-triazole devrait être mobile. Par contre, les données recueillies sur le terrain montrent que même s'il y a un certain lessivage du 1,2,4-triazole dans le sol, la majeure partie (91%) des résidus demeurent dans leurs 30 cm supérieurs.

L'hexaconazole n'a pas d'effets majeurs sur les microorganismes du sol et n'est pas toxique pour les vers de terre ni les abeilles. Il s'est avéré toxique envers *Daphnia magna* d'après les résultats d'études de toxicité chronique. Les études faites sur le produit de transformation, le 1,2,4-triazole, montrent qu'il n'est pas toxique pour les vers de terre ni *Daphnia magna* mais qu'il l'est pour *Scenedesmus subspicatus*, une algue verte d'eau douce.

Les risques de contamination des sols et des réseaux aquatiques ne peuvent être établis actuellement vu le manque de données de terrain sur les vitesses de lessivage des piles de bois traité et sur les concentrations environnementales prévues dans les eaux de ruissellement (eaux pluviales) et dans les pièces d'eau avoisinantes. Il est important qu'une étude soit effectuée sur le lavage du bois traité, puisque les dangers que l'hexaconazole ou son microcontaminant, le 2,3,7,8-TCDF, risquent de poser envers les organismes aquatiques dépendront des concentrations attendues dans l'eau.

6.2 Chimie et devenir environnemental de l'hexaconazole

6.2.1 Propriétés physicochimiques

a) Solubilité dans l'eau

La solubilité de l'hexaconazole dans l'eau est 18 mg/L à 20 °C, mais elle varie avec le pH.

b) Tension de vapeur

La tension de vapeur est 18×10^{-8} kPa ($1,4 \times 10^{-7}$ mm Hg) à 20 °C. Le pesticide serait donc considéré comme relativement peu volatil dans les conditions de terrain. Les données sur la tension de vapeur et la solubilité dans l'eau indiquent que l'hexaconazole ne devrait pas se volatiliser de l'eau et des sols humides.

c) Coefficient de partage octanol-eau

Le coefficient de partage octanol-eau ($\log K_{oe}$) est 3,9 à 20 °C. La valeur de K_{oe} démontre le risque d'absorption et d'accumulation de l'hexaconazole dans les biotes.

d) Constante de dissociation

La constante de dissociation ou d'ionisation (pK_a) signalée est $2,3 \pm 0,5$ à 25 °C.

6.2.2 Transformation

a) Hydrolyse

L'hydrolyse chimique ne devrait pas être un mode important de transformation de l'hexaconazole dans l'environnement, car les données de laboratoire indiquent que l'hexaconazole est demeuré stable dans des solutions stériles tamponnées à pH 5, 7 et 9 après 30 jours d'incubation à la noirceur à 25 °C.

b) Phototransformation

Les résultats d'une étude ont montré que la phototransformation d'échantillons de [^{14}C]-hexaconazole en solution aqueuse stérile est négligeable. Les échantillons étaient exposés au rayonnement d'un brûleur à arc au xénon avec filtrage pour que la lumière ait à peu près la même composition spectrale que la lumière solaire. Après irradiation pendant une période équivalant à 34 jours d'ensoleillement moyen d'été en Floride, plus de 95 % des résidus radioactifs contenus dans l'échantillon irradié (> 97 % dans les échantillons témoins conservés à la noirceur) ont été identifiés et confirmés comme étant de l'hexaconazole.

Les données recueillies lors d'une étude de laboratoire indiquent que la phototransformation ne devrait pas constituer un processus important de transformation de l'hexaconazole sur le sol. La phototransformation de l'hexaconazole à la surface du sol était limitée, car une extrapolation a montré que le TD_{50} (le temps de demi-disparition) est l'équivalent de 98 jours d'ensoleillement en Floride. Chaque produit de phototransformation correspondait à < 10 % de la radioactivité

de départ. Aucune transformation n'a été observée dans les échantillons laissés à la noirceur.

La stabilité de l'hexaconazole à la lumière solaire était à prévoir, car son spectre d'absorption U.V. présente un pic à 220 nm, sans absorption dans la région de la lumière solaire naturelle (> 290 nm).

c) Biotransformation

Les résultats des études faites en laboratoire sur des sols aérobies (20 °C) montrent que l'hexaconazole est persistant dans un sol de sable loameux et que son TD₅₀ est d'environ huit mois; de plus, à la fin des essais (10 mois après le traitement) le composé mère correspondait à légèrement moins de 50 % de la radioactivité d'origine. L'hexaconazole s'est avéré d'une persistance moyenne dans un sol de loam sableux (TD₅₀ de deux mois environ) et un sol de loam d'argile silteuse (TD₅₀ de trois mois à peu près). L'action microbienne s'est révélée importante dans la transformation de l'hexaconazole dans les sols. Parmi les produits de transformation observés, le 1,2,4-triazole correspondait à plus de 10 % de la radioactivité d'origine 10 mois après le traitement dans un sol de loam sableux et un sol de sable loameux, mais à < 10 % dans un sol de loam d'argile silteuse.

Des données recueillies lors d'une étude de laboratoire, au cours de laquelle un sol de loam sableux traité à l'hexaconazole a été laissé pendant cinq semaines en conditions aérobies avant d'être inondé, montrent que l'hexaconazole est persistant dans un sol inondé. Quarante semaines après le traitement, le composé mère correspondait à > 50% de la radioactivité d'origine; de plus, la majorité de la décroissance avait probablement eu lieu durant la période d'incubation aérobie, avant l'inondation du sol. L'étude a montré que l'hexaconazole est persistant et que la transformation du composé dans un sol inondé est minime.

Dans des sédiments/eaux de réseaux aquatiques aérobies reproduits en laboratoire, l'hexaconazole s'est montré persistant et la quantité retrouvée quatre mois après le traitement correspondait à environ 45-50 % de la radioactivité originale.

Le demandeur a demandé d'être exempté d'une étude sur la biotransformation de l'hexaconazole en milieu aquatique anaérobie en affirmant qu'une telle étude aiderait peu à comprendre le devenir de l'hexaconazole dans l'environnement. Comme des données indiquent que l'hexaconazole est persistant dans des sols anaérobies et qu'il devrait l'être aussi dans les sédiments aquatiques anaérobies, le responsable de la revue a accepté d'accorder l'exemption, et l'évaluation de l'ARLA est basée sur la présomption que l'hexaconazole est persistant dans des sédiments aquatiques anaérobies.

6.2.3 Mobilité (données de laboratoire)

a) Adsorption/désorption

Les études faites sur l'adsorption/désorption dans le sol montrent que, d'après les valeurs de K_{oc} observées (684 – 1625), l'hexaconazole est classé comme une substance peu mobile dans les sols. Les résultats des expériences de désorption réalisées montrent que l'adsorption n'est pas complètement réversible.

b) Chromatographie sur couche épaisse de sol

Le potentiel de mobilité de l'hexaconazole dans les sols a été évalué en laboratoire par chromatographie en couche épaisse de sol. Les résultats obtenus indiquent que l'hexaconazole a un faible potentiel de lessivage.

c) Étude de lessivage en colonne de sol

Des expériences faites en laboratoire avec du [^{14}C]-hexaconazole sur le lessivage dans une colonne de sol ont montré que le potentiel de lessivage de l'hexaconazole et de ses produits de transformation dans le sol est limité. Les eaux de lessivage ne contenaient pas d'hexaconazole, et les résidus de produits de transformation présents correspondaient à < 10 % de la radioactivité d'origine.

6.2.4 Disparition sur le terrain

Des études de disparition dans le sol ont été faites sur des sols nus dans deux vergers de l'Ontario où une formule d'hexaconazole en CS à 5 % a été épandue trois fois à intervalle d'un mois, à un taux de 45 g MA/ha chaque fois. La concentration trouvée dans le sol lors de l'échantillonnage, immédiatement après le dernier épandage (en automne), a été dite concentration du jour 0, et le TD_{50} a été évalué par le responsable de la revue. Les résultats obtenus ont montré que l'hexaconazole est persistant dans un loam sableux (TD_{50} de 10 mois environ) et un loam argileux (TD_{50} de 5 mois environ). Les résidus d'hexaconazole demeuraient dans les 0–5 cm supérieurs du sol, ce qui montre que le potentiel de lessivage de l'hexaconazole était négligeable dans les sols testés.

Une étude de disparition a aussi été faite sur le terrain en Colombie-Britannique : de l'hexaconazole a été épandu sur un sol nu à

un taux de 90 g MA/ha. Les résultats obtenus montrent que l'hexaconazole est persistant (TD₅₀ environ 5 mois) dans un sol de loam silteux. Treize mois environ après le traitement, la teneur résiduelle dans le sol correspondait à peu près à 35 % de la concentration du jour 0. Les données recueillies montrent aussi que le potentiel de lessivage de l'hexaconazole était négligeable dans le sol de loam silteux testé.

6.2.5 Lessivage de l'hexaconazole du bois traité

La question de l'étendue du lessivage de l'hexaconazole des piles de bois traité et des concentrations d'hexaconazole observées dans les eaux de ruissellement (pluvial) n'a pas été étudiée. Le demandeur a accepté de réaliser une étude sur ce sujet selon une méthode mise au point par l'ARLA.

6.2.6 Dosage des résidus d'hexaconazole

a) Sol

La méthode décrite s'applique au dosage simultané par chromatographie gaz-liquide des résidus d'hexaconazole et de produits de transformation. La limite de détection de cette méthode est 0,01-0,02 mg/kg. Une autre méthode est utilisée pour doser le 1,2,4-triazole.

b) Eau

La limite de détection signalée pour la méthode utilisée, un dosage par chromatographie gaz-liquide, est 0,1 µg/L.

6.2.7 Chimie et devenir environnemental du principal produit de transformation, le 1,2,4-triazole

a) Propriétés physicochimiques

Les renseignements fournis montrent que la solubilité du 1,2,4-triazole dans l'eau est élevée (630 000 mg/L à 20 °C), alors que son coefficient de partage octanol/eau est faible. La faiblesse du K_{oe} et la grande solubilité dans l'eau indiquent que les risques de bioconcentration sont limités. Les mesures de tension de vapeur indiquent que la volatilité du 1,2,4-triazole pourrait être intermédiaire ou élevée selon que le composé est adsorbé sur le sol ou partagé dans l'eau. Toutefois, la constante de Henry calculée par le responsable de la revue montre que le

1,2,4-triazole ne devrait pas se volatiliser de l'eau ou des surfaces humides.

b) Hydrolyse

Les données recueillies indiquent que le 1,2,4-triazole est stable à pH 5, à pH 7 et à pH 9; par conséquent, l'hydrolyse chimique ne devrait pas être un mode majeur de transformation du 1,2,4-triazole dans l'environnement.

c) Phototransformation

Les renseignements fournis montrent que la phototransformation du 1,2,4-triazole dans l'eau par la lumière solaire naturelle n'est pas un processus important.

d) Biotransformation dans des sols aérobies

Les résultats des études faites en laboratoire sur des sols aérobies montrent que le 1,2,4-triazole a une persistance moyenne [temps de demi-disparition (TD_{50}) d'environ 14 semaines] dans un sol de loam silteux. Les résultats de l'étude montrent une augmentation de la radioactivité liée au sol durant l'essai jusqu'à un niveau d'à peu près 60 % de la radioactivité initiale 24 semaines après le traitement. Cent soixante-huit jours après le traitement, les résidus de 1,2,4-triazole correspondaient à environ 37 % de la radioactivité initiale. Lors des autres études faites sur des sols aérobies, dans des sols de loam argileux et de loam sableux grossiers, la quantité de 1,2,4-triazole extractible tombait respectivement à 2 % et à 15 % de la radioactivité initiale 20 semaines après le traitement. Durant l'essai et 20 semaines après le traitement, on notait aussi une augmentation respective de 48 % et 68 % de la radioactivité non extraite qui restait liée au sol dans le loam argileux et le loam sableux. Les produits de transformation dans le sol correspondaient à < 10 % de la radioactivité initiale. L'action microbienne s'est avérée importante dans la transformation du 1,2,4-triazole.

e) Adsorption/désorption du 1,2,4-triazole

Des études en laboratoire réalisées avec cinq sols indiquent que le 1,2,4-triazole est peu adsorbé sur le sol et qu'il serait classé comme une substance très mobile dans le sol. Les résultats des expériences de désorption indiquent qu'une forte proportion du 1,2,4-triazole est désorbée (de 40 à 50 %) dans les 5 sols, mais

que la désorption n'est quand même pas complètement réversible.

f) Lessivage du 1,2,4-triazole dans une colonne de sol

Les résultats montrent que le 1,2,4-triazole est mobile, puisqu'il est lessivé à travers une colonne de sol et se retrouve dans les eaux de lessivage. Le lessivage est particulièrement important dans les sols sableux (82 et 86 % de la quantité initiale); il est moindre dans les sols de loam silteux (< 1 et 34 % de la quantité initiale).

g) Études de terrain sur la dispersion du 1,2,4-triazole dans le sol

Les résultats d'une étude faite sur le terrain en Pennsylvanie avec du [¹⁴C]-1,2,4-triazole montrent que ce composé est persistant (TD₅₀ de huit mois environ) dans un sol de loam silteux. Le produit de transformation avait été épandu sur le sol en automne à un taux de 280 g/ha. Les données recueillies indiquent un certain lessivage du 1,2,4-triazole dans le sol, bien que la plupart des résidus soient demeurés dans les 30 cm supérieurs. Après 13,5 mois, 60 % des résidus décelés l'ont été dans la section du profil de sol allant de 0 à 7,5 cm, 31 % de 7,5 à 30 cm et 7,5 % de 30 à 60 cm.

h) Dosage des résidus de 1,2,4-triazole dans le sol

La limite de détection signalée est 0,01 mg/kg pour le dosage par CLHP.

6.3 Toxicité environnementale de l'hexaconazole

6.3.1 Microbes du sol

D'après les résultats obtenus lors d'études faites en laboratoire effectuées sur des sols de sables loameux et de loam sableux amendés ou non à la luzerne, les répercussions de l'hexaconazole (en concentrations de 0,1 et de 1,0 mg/kg) sur la respiration et la nitrification du sol sont, dans la plupart des cas, limitées. De plus, toujours dans la plupart des cas, l'hexaconazole n'avait aucun effet majeur sur le nombre de champignons et de bactéries ni sur le nombre total de microorganismes. L'exception à la règle était, dans les sols de loam sableux amendés à la luzerne et traités avec une concentration de 1,0 mg/kg, une réduction significative de la production de dioxyde de

carbone durant l'essai et du nombre de bactéries le dernier jour de l'incubation.

6.3.2 Invertébrés terrestres

Les données de toxicité par contact indiquent que l'hexaconazole est relativement peu toxique pour les abeilles. Les résultats des essais de toxicité orale effectués sont discutables, car toutes les concentrations testées étaient bien supérieures à la solubilité de l'hexaconazole dans l'eau.

Les résultats d'une étude d'une durée de trois ans sur le terrain indiquent que l'hexaconazole n'a aucun effet nocif significatif sur l'effectif total des populations de vers de terre ni sur leur masse. Aucune espèce ne semblait particulièrement sensible aux traitements à l'hexaconazole.

6.3.3 Invertébrés aquatiques

Les données de toxicité aiguë de l'hexaconazole de qualité technique envers *Daphnia magna* (CE₅₀-48 h 2,9 mg/L, basée sur les concentrations mesurées) indiquent que la toxicité de l'hexaconazole est moyenne (classification de la toxicité aiguë de l'E.P.A. des É.-U.).

Les données de toxicité chronique recueillies montrent que l'hexaconazole est toxique envers *Daphnia magna*. La concentration sans effet observé (CSEO) est 0,25 mg/L, car la survie, la croissance et la reproduction de *Daphnia magna* ont été affectées par des concentrations nominales d'hexaconazole > 0,25 mg/L au cours d'une étude du cycle de vie d'une durée de 21 jours. Les résultats signalés ont été exprimés en concentrations nominales d'hexaconazole, car les concentrations mesurées variaient de 77 à 108 % des valeurs nominales.

La toxicité de Passport^{MD} ED, une formule à base d'huile, envers les biotes aquatiques n'est pas connue; par conséquent, le demandeur devra présenter toutes les données existantes permettant de régler cette question.

6.3.4 Toxicité environnementale du principal produit de transformation, le 1,2,4-triazole

a) Toxicité du 1,2,4-triazole chez les vers de terre

Les résultats d'une étude de toxicité aiguë chez une espèce de ver de terre (*Eisenia foetida*) réalisée en sol artificiel montrent que le 1,2,4-triazole est relativement peu toxique chez les vers de terre (CL₅₀-14 jours > 1000 mg MA/kg).

b) Toxicité du 1,2,4-triazole chez les poissons

Les données de toxicité aiguë du 1,2,4-triazole recueillies chez la truite arc-en-ciel (*Oncorhynchus mykiss*) indiquent que ce composé est pratiquement non toxique (CL₅₀-96 h, 533 mg/L).

c) Toxicité du 1,2,4-triazole envers *Daphnia magna*

Les données de toxicité aiguë indiquent que le 1,2,4-triazole est pratiquement non toxique (CL₅₀-24 h, 900 mg/L) envers *Daphnia magna*

d) Toxicité du 1,2,4-triazole envers les algues

Des essais ont montré que le 1,2,4-triazole est toxique chez *Scenedesmus subspicatus* une algue verte d'eaux douces. La CE₅₀-5 jours a été évaluée à 1,5 mg/L par le responsable de la revue, en fonction des concentrations mesurées.

6.4 Élimination du bois traité à l'hexaconazole

Aucun renseignement sur l'élimination (c.-à-d. l'incinération/décomposition thermique) des déchets de bois traité à l'hexaconazole n'est exigé actuellement, car on n'a pas encore déterminé si ces données étaient requises pour l'homologation des pesticides comme agent de lutte contre la tache colorée de l'aubier. Toutefois, l'ARLA recommande que d'autres instructions soient ajoutées à l'étiquetage pour prévenir les usagers contre l'élimination non sécuritaire des matières usées, y compris les liquides, les boues et les résidus de bois traité (p. ex., bouts de bois, bois brisé, éclisses, bran de scie, copeaux et tout autre résidu de bois formé par la transformation et la manutention du bois après son traitement, de même que les déchets ou débris de bois qui seraient venus en contact avec l'agent concentré de lutte contre la tache colorée de l'aubier). Les matériaux usés ne doivent pas être brûlés à basse température comme ils le seraient dans un poêle, un foyer domestique ou autre, ou tout autre dispositif de combustion à l'air libre, car cela peut entraîner des émissions dangereuses. Les boues et les matériaux usés en bois traité doivent être éliminés comme le sont les déchets dangereux ou spéciaux, conformément aux recommandations ou aux règlements provinciaux s'il en existe.

6.5 Dioxines et furanes dans l'hexaconazole de qualité technique

L'ARLA s'inquiète de la présence de 2,3,7,8-TCDF [jusqu'à 76 pg/g (ppt)] dans l'hexaconazole de qualité technique. Les dioxines et les furanes chlorés en

positions 2, 3, 7 et 8 suscitent des craintes vu leur toxicité aiguë et chronique envers les mammifères, les oiseaux, les invertébrés aquatiques et les poissons. Toutefois, étant donné l'utilisation prévue pour l'hexaconazole, les risques d'exposition de l'environnement et des organismes non ciblés devraient être réduits de façon substantielle par la dilution du produit de qualité technique (90 %) dans les formules à 5 % et à 25 %, qui sont d'ailleurs diluées de nouveau à 2 % lors de la préparation des solutions à pulvériser. Quoiqu'il en soit, cela reste à confirmer, et le demandeur devra vérifier l'absence de 2,3,7,8-TCDF dans les eaux de lessivage par la pluie recueillies immédiatement sous le bois traité durant l'étude visant à déterminer les concentrations d'hexaconazole présentes dans les eaux de ruissellement pluvial sur le bois traité. Le demandeur devra se servir d'une méthode de dosage du 2,3,7,8-TCDF dont la sensibilité est de l'ordre de parties par quadrillion (parties par 10^{15}). Pour un échantillon d'eaux de pluie de 1 L, la limite de dosage est 5 pg/L (ppq).

6.6 Évaluation

Des données indiquent que l'hexaconazole et son produit de transformation majeur, le 1,2,4-triazole, devraient être persistants dans l'environnement (tant dans les sols que dans les eaux/sédiments des réseaux aquatiques). Les risques de contamination des sols et des réseaux aquatiques ne peuvent être évalués actuellement vu le manque de données de terrain sur les vitesses de lessivage dans les piles de bois traité et les concentrations environnementales attendues dans les eaux de ruissellement (eaux pluviales) et dans les pièces d'eau avoisinantes. Il est important qu'une étude soit effectuée sur le lavage du bois traité, puisque les dangers que l'hexaconazole risque de poser envers les organismes aquatiques dépendront de la concentration attendue dans l'eau. Le demandeur a accepté de réaliser des études sur le lavage du bois durant une période d'homologation temporaire en suivant une méthode mise au point par l'ARLA. On devra procéder à un dosage du 2,3,7,8-TCDF dans les eaux de lessivage par la pluie recueillies immédiatement sous le bois traité et la sensibilité de la méthode utilisée devra être de l'ordre de ppq.

Comme l'a indiqué le ministère des Pêches et des Océans lors de sa revue de l'hexaconazole, la toxicité de Passport^{MD} ED, une formule à base d'huile, envers les biotes aquatiques n'est pas connue; par conséquent, le demandeur devra présenter toutes les données existantes permettant de régler cette question.

7.0 Pêches et Océans Canada

7.1 Poisson

Des études portant sur l'exposition, en circulation, à de l'hexaconazole de qualité technique ont permis de déterminer une toxicité aiguë moyenne pour quatre espèces de poissons, à savoir : la truite arc-en-ciel (*Oncorhynchus mykiss* antérieurement *Salmo gairdneri*), le crapet arlequin (*Lepomis macrochirus*), la carpe (*Cyprinus carpio*) et le méné (*Cyprinodon variegatus*). Les CL₅₀-96h signalées pour ces espèces étaient, respectivement, de >6,7, 5,1, 5,94 et 5,4 mg MA/L. Les symptômes de la toxicité comprenaient généralement la perte d'équilibre, l'inactivité, l'assombrissement de la couleur du corps et une respiration anormale. Les concentrations sans effet observé après 96 h étaient de <0,97, 1,92 et 1,7 mg/L chez, respectivement, la truite, la carpe et le méné; aucune valeur n'a été signalée pour le crapet.

Les taux de survie et de croissance du méné tête-de-boule (*Pimephales promelas*) sont réduits de façon significative (P=0,05) lorsque les concentrations d'hexaconazole dépassent, respectivement, 1,2 et 0,6 mg/L. Le taux d'éclosion de ces mêmes espèces n'est pas altéré par des concentrations d'hexaconazole atteignant jusqu'à 2,5 mg/L (concentration la plus élevée utilisée).

Le principal produit de transformation, le 1,2,4-triazole, n'est pratiquement pas toxique pour la truite arc-en-ciel, la CL₅₀-96h atteignant 532 mg MA/L.

Comme cela a été montré par l'essai de Passport^{MD} SC et de Passport^{MD} EC sur la truite arc-en-ciel, la préparation commerciale présente une toxicité aiguë moyenne pour les poissons. En effet, les CL₅₀-96h étaient de 2 et 7,2 mg MA/L, et la concentration sans effet observé de 0,45 mg MA/L (Passport^{MD} SC). La toxicité de Passport^{MD} ED pour le biote aquatique n'a pas été établie.¹

Le coefficient de partage octanol : eau (log K_{oe}) de l'hexaconazole est de 3,9. Cela indique une possibilité de bioconcentration, et les essais ont confirmé que la concentration dans les tissus des poissons pouvait être appréciable. L'exposition, en condition de circulation, de crapets arlequins à de l'hexaconazole marqué (¹⁴C-chlorophényl et ¹⁴C-triazolyl) a donné lieu à l'atteinte du plateau de concentration du ¹⁴C dans tous les tissus prélevés après un jour d'exposition. Les facteurs de bioconcentration étaient de 107 chez le poisson entier, de 45 dans le muscle et de 778 dans les viscères. Il y avait donc tendance à l'accumulation dans les viscères. Le processus est réversible; on a noté une épuration des résidus supérieure à 95 % en trois jours, et le niveau de radioactivité de tous les tissus s'approchait du niveau de fond après 14 jours.

¹ Le demandeur d'homologation a indiqué ne pas prévoir déterminer la toxicité de cette préparation.

7.2 Habitat du poisson

L'hexaconazole technique présente une toxicité aiguë moyenne pour les invertébrés aquatiques servant de nourriture aux poissons. Une CE_{50} -48h de 2,9 mg MA/L a été notée au cours de tests de toxicité aiguë chez *Daphnia magna*. Une concentration sans effet observé n'a pas été signalée, mais la plus faible exposition, de 0,6 mg MA/L, a provoqué une mortalité de 1,1 %.

Des essais de toxicité chronique de l'hexaconazole technique chez *D. magna* ont montré une altération significative des taux de croissance et de reproduction ($P=0,05$) à des concentrations de 0,50 mg/L ou plus. Une CE_{50} -21 jours de 0,51 mg/L et une concentration sans effet observé de 0,25 mg/L ont été déterminées.

La toxicité aiguë moyenne a été confirmée par des essais portant sur d'autres invertébrés. Ainsi, une CL_{50} -96h de 1,8 mg/L et une concentration sans effet observé de 1,0 mg/L ont été signalées pour la crevette mysidée (*Mysidopsis bahia*), et une CL_{50} -48h de 5,8 mg/L et une concentration sans effet observé de 3,4 mg/L ont été rapportées pour des larves d'huître du Pacifique (*Crassostrea gigas*) exposées à de l'hexaconazole technique.

La toxicité pour les invertébrés aquatiques des préparations commerciales de l'hexaconazole n'est pas connue.

L'exposition à l'hexaconazole technique donne lieu à une inhibition de la croissance de l'algue verte *Selenastrum capricornutum* aux concentrations supérieures à 0,56 mg/L (concentration sans effet observé), et une CE_{50} -96 h de 1,7 mg MA/L a été signalée.

Le produit de transformation, le 1,2,4-triazole, est pratiquement sans toxicité pour *D. magna* comme le montre une CE_{50} -24h de 747 mg/L, mais une toxicité plus importante a été notée chez *C. capricornutum* où la CE_{50} -5 jours est <6,3 mg/L.

7.3 Entrée et transformation dans les environnements aquatiques

Il est peu probable que de l'hexaconazole puisse être entraîné par les eaux de lessivage des sols ou de ruissellement dans les écosystèmes aquatiques, mais ce produit pourrait y être entraîné avec les eaux de pluie ayant ruisselé sur du bois traité. L'importance du lessivage de l'hexaconazole du bois traité par les

eaux de pluie ne peut cependant être déterminée actuellement car aucun essai n'a été effectué.²

Dans les systèmes aquatiques, la molécule d'hexaconazole s'avère résistante à l'hydrolyse et à la photolyse et peut passer de la phase aqueuse aux particules en suspension ou sédimentées. La transformation aérobie en milieu aquatique n'a pas fait l'objet d'essai, mais les voies de transformation et l'allure de la dégradation dans les sédiments devraient être semblables à celles notées en sols aérobies; on prévoit donc une persistance analogue (plusieurs mois). Le rôle de la transformation anaérobie dans le devenir de l'hexaconazole n'est pas connu, mais les renseignements fournis montrent que l'hexaconazole et ses principaux produits de transformation migreront dans les sédiments et y demeureront.

7.4 Méthodes d'analyse

Il existe des méthodes, à seuil de détection acceptable, pour le dosage des résidus d'hexaconazole dans l'eau et les sédiments, mais non dans les tissus des poissons.³ L'hexaconazole peut s'accumuler dans le biote aquatique, et bien que les essais aient montré que 95 % des résidus dans les tissus des poissons étaient sans doute éliminés en trois jours, il n'en demeure pas moins que le mode d'utilisation de ce produit de lutte contre les taches de sève peut donner lieu à une exposition chronique et ainsi ne pas permettre une élimination totale et donner lieu au maintien de concentrations élevées dans les tissus. L'absence d'une méthode de détermination des résidus d'hexaconazole dans les tissus des poissons empêche d'effectuer un contrôle d'une telle accumulation.

7.5 Évaluation des incidences

L'hexaconazole, sous forme de produit de qualité technique ou des préparations commerciales Passport^{MD} SC ou EC, présente une toxicité moyenne pour les poissons et les organismes dont il se nourrissent. La toxicité de cette substance pour les plantes aquatiques est, elle aussi, acceptable bien que son principal produit de transformation (pratiquement non toxique pour les poissons et les invertébrés aquatiques) présente une toxicité variant de moyenne à élevée pour les algues. Par ailleurs, la toxicité de la préparation commerciale Passport^{MC} EC pour le biote aquatique n'a pas été vérifiée.

² Le demandeur d'homologation a convenu de réaliser des essais sur le ruissellement pendant une période d'homologation temporaire.

³ Le demandeur d'homologation a indiqué ne pas prévoir la mise au point d'une telle technique.

Il faudra disposer de renseignements sur la possibilité que des organismes aquatiques soient exposés à l'hexaconazole avant d'être en mesure d'évaluer les dangers que peut présenter cette substance pour le poisson et son habitat. Ces renseignements pourront sans doute être obtenus lorsque les essais portant sur l'entraînement de l'hexaconazole seront terminés.

8.0 Processus de réglementation

L'ARLA adopte une démarche particulière pour prendre une décision importante ou complexe en matière d'homologation de pesticides. Cette démarche considère à la fois les aspects scientifiques et publics des risques et valeurs associés à l'utilisation d'un pesticide.

La caractérisation de la valeur potentielle de l'utilisation proposée de l'hexaconazole pour la protection et la préservation du bois ne peut faire l'objet que d'estimations. Cependant, dans un contexte de politique gouvernementale, cette composante devrait faire l'objet de commentaires de la part des autres parties, y compris les utilisateurs qui ultimement jugeront le produit.

Les risques peuvent être mesurés scientifiquement et évalués par des experts. La composante risque mérite elle aussi des commentaires de la part des autres parties, incluant les organismes environnementaux, l'industrie du bois d'oeuvre, les autres ordres de gouvernement, le public et les utilisateurs.

Des commentaires écrits peuvent être communiqués dans les 60 jours après la date de publication du présent document à :

Groupe de travail sur l'hexaconazole
Santé Canada
Agence de réglementation de la lutte antiparasitaire
59, promenade Camelot
Nepean (Ontario)
K1A 0Y9