

Difénoconazole

Le fabricant demande l'homologation, en vertu de l'article 13 du *Règlement sur les produits antiparasitaires*, de la matière active difénoconazole, du concentré de fabrication Dividend[®] MG et des produits de traitement des semences Dividend[®] 360FS et Dividend[®] 36FS, employés dans la lutte contre certaines maladies des semences, d'origine tellurique ou transmises par les semences, et maladies atteignant les feuilles du blé de printemps et du blé d'hiver.

L'Agence de réglementation de la lutte antiparasitaire (ARLA) a terminé son évaluation de la matière active, le difénoconazole, et des produits de traitement des semences Dividend[®], à base de difénoconazole, pour contrer diverses maladies du blé de printemps et du blé d'hiver. Ces produits sont déjà homologués aux États-Unis et en Europe, et ils sont homologués provisoirement au Canada.

Le présent document donne un résumé des données évaluées et de la démarche logique derrière l'octroi proposé de l'homologation pour ces produits, en vertu de l'article 13 du *Règlement sur les produits antiparasitaires*.

L'ARLA prendra connaissance des commentaires écrits, relatifs à cette proposition, jusque 45 jours passé la date de publication de ce document.

(also available in English)

Le 14 avril 1999

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

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

**Internet : pmra_publications@hc-sc.gc.ca
www.hc-c.gc.ca
Télécopieur : (613) 736-3798
Service de renseignements :
1-800-267-6315 ou (613) 736-3799**

Avant-propos

Le présent document réglementaire propose le maintien de l'homologation des fongicides Dividend® (du type difénoconazole), des produits Novartis, pour la lutte contre diverses maladies du blé. Il explique la démarche logique inhérente à cette décision.

Caractéristiques du difénoconazole

- La matière active (m. a.) est un composé triazolique. Les produits présentés pour homologation sont appliqués comme moyens de traitement des semences à faible dose (6-24 g m. a./100 kg de semences) pour lutter contre une vaste gamme de pathogènes s'attaquant au blé de printemps et au blé d'hiver.
- Le difénoconazole est très efficace contre la carie naine du blé, d'origine tellurique, qui, auparavant, échappait à toute mesure chimique de lutte. Cette maladie a constitué un important problème dans le cas du blé d'hiver canadien en 1997. L'Agence a évalué les données sur la matière active et le Dividend® 360F relativement à leur capacité de combattre la carie naine du blé pour accélérer le processus d'homologation de manière à permettre le traitement des semences à temps pour les semis de l'automne 1998. Les résultats de cette évaluation sont présentés ici.
- L'utilisation du difénoconazole sur le blé est homologuée aux É.-U. depuis 1994. La présente proposition vise à l'harmonisation des LMR.

Table des matières

1.0	La matière active, ses propriétés et ses usages; classification proposée et projets d'étiquette	1
1.1	Description de la matière active et des préparations qui la contiennent	1
1.2	Propriétés physico-chimiques de la matière active	2
1.3	Détails relatifs aux usages et autres renseignements	5
2.0	Méthodes d'analyse	5
2.1	Méthodes d'analyse de la matière active telle qu'obtenue	5
2.2	Méthode d'analyse de la formulation	5
2.3	Méthodes d'analyse des résidus	6
2.3.1	Méthodes pour résidus multiples appliquées à l'analyse des résidus	6
2.3.2	Méthodes d'analyse de résidus dans les végétaux et les produits végétaux	6
2.3.3	Méthodes d'analyse des résidus dans les aliments d'origine animale	7
3.0	Effets sur la santé humaine et animale	8
3.1	Effets d'importance sanitaire pour les humains et pour les animaux, issus de l'exposition de ceux-ci à la matière active ou à ses impuretés, ou encore à leurs produits de transformation	8
3.1.1	Absorption, distribution, métabolisme et excrétion	8
3.1.2	Toxicité aiguë - MAQT et formulation	10
3.1.3	Génotoxicité	11
3.1.4	Toxicité subchronique et chronique	12
3.1.5	Toxicité sur le plan de la reproduction et du développement	18
3.1.6	Neurotoxicité	20
3.1.7	Résumé des essais toxicologiques	21
3.2	Détermination de la dose journalière admissible (DJA)	30
3.3	Dose aiguë de référence (DAR)	31
3.4	Choix d'un effet toxicologique pour l'évaluation du risque d'exposition occasionnelle ou professionnelle	31
3.5	Limite dans l'eau potable	32
3.6	Effets sur la santé humaine et animale, associés à l'exposition à la matière active ou aux impuretés qu'elle contient	32
3.6.1	Évaluation de l'exposition des personnes qui manipulent ces produits	32
3.6.2	Exposition occasionnelle	35
3.6.3	Ouvriers responsables des semis	36

4.0	Résidus	36
4.1	Définition des résidus visés par les limites maximales de résidus (LMR)	36
4.1.1	Définition des résidus dans les plantes, visés par les LMR	36
4.1.2	Définition des résidus dans les aliments d'origine animale, visés par la LMR	40
4.2	Innocuité du résidu pour les consommateurs	41
4.3	Innocuité du résidu pour les travailleurs	42
4.4	LMR proposées et conformité aux LMR existantes	42
4.4.1	Conformité aux LMR existantes au Canada	42
4.4.2	LMR proposées	42
4.5	Proposition de LMR à l'importation	43
4.6	Matière à écarts, le cas échéant, relativement aux conclusions sur des LMR proposées ou établies	43
5.0	Comportement et devenir dans l'environnement	43
5.1	Propriétés physico-chimiques	43
5.2	Comportement et devenir dans le sol	43
5.2.1	Phototransformation sur le sol	44
5.2.2	Biotransformation aérobie dans le sol	44
5.2.3	Biotransformation anaérobie dans le sol	44
5.2.4	Études au champ de dissipation dans les sols	44
5.2.5	Mobilité : adsorption/désorption dans le sol	45
5.2.6	Concentration prévue dans l'environnement	45
5.3	Comportement et devenir dans les systèmes aquatiques	45
5.3.1	Hydrolyse	45
5.3.2	Phototransformation dans l'eau	46
5.3.3	Biotransformation aérobie en milieu aquatique	46
5.3.4	Biotransformation anaérobie en milieu aquatique	46
5.4	Comportement et devenir dans l'air	46
6.0	Effets sur les espèces non ciblées	46
6.1	Effets sur des espèces terrestres non ciblées	46
6.1.1	Avifaune sauvage	46
6.2	Effets sur les espèces aquatiques non ciblées	47
6.3	Effets sur les méthodes biologiques de traitement des eaux usées	47
6.4	Évaluation du risque environnemental	47
6.4.1	Organismes terrestres	47
6.5	Atténuation des risques pour l'environnement	48
7.0	Données et renseignements sur l'efficacité	48
7.1	Efficacité	48
7.1.1	Usages prévus	48
7.1.2	Mode d'action	49

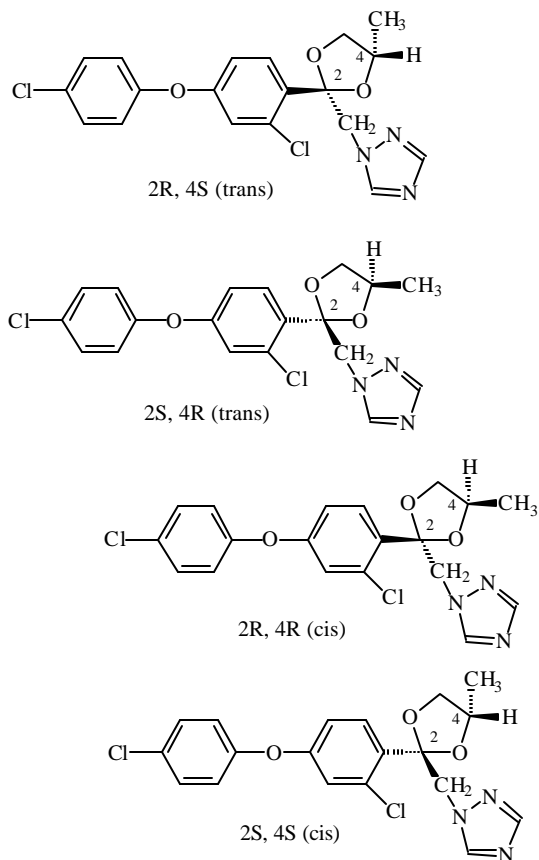
7.1.3	Cultures	49
7.1.4	Essais sur l'efficacité	49
7.2	Renseignements sur le développement réel ou potentiel de la résistance	58
7.3	Effets sur le rendement quantitatif et qualitatif des plantes traitées	58
7.3.1	Effets sur la qualité des denrées agricoles	58
7.3.2	Effets sur les produits de transformation	58
7.3.3	Effets sur le rendement des plantes traitées	59
7.4	Toxicité pour les plantes ciblées	59
7.5	Observations relatives à des effets secondaires non souhaités ou imprévus (effets non ciblés)	59
7.5.1	Impact sur la viabilité des semences	59
7.5.2	Impact sur des organismes utiles et d'autres organismes non ciblés	59
7.6	Conclusion	59
8.0	61
	Liste des abréviations	65

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

1.1 Description de la matière active et des préparations qui la contiennent

Matière active :	difénoconazole
Utilité :	fongicide
Nom chimique (Union internationale de chimie pure et appliquée) :	éther <i>de cis-trans</i> -3-chloro-4-[4-méthyl-2-(1H-1,2,4-triazol-1-ylméthyl)-1,3-dioxolan-2-yl]phényl-4-chlorophényle
Nom chimique Chemical Abstracts Service (CAS) :	1- 6 -[4-(4-chlorophénoxy)-2-chlorophényl]-4-méthyl-1,3-dioxolan-2-yl-méthyl-1H-1,2,4-triazole
Numéro CAS :	119446-68-3
Pureté nominale de la m. a. :	95 %
Nature des impuretés d'importance toxicologique, environnementale ou autre :	Les microcontaminants chloro-p-dibenzodioxines et furanes n'ont pas été détectés. La limite de détection (LD) de la 2,3,7,8-TCDD est inférieure à celle de 0,1 partie par milliard imposée par l'U. S. Environmental Protection Agency (EPA) pour l'analyse des dioxines. Des nitrosamines n'ont pas été détectées à une LD de 0,5 ppm.
Formule moléculaire :	C ₁₉ H ₁₇ Cl ₂ N ₃ O ₃
Masse moléculaire :	406,3

Formule développée :



1.2 Propriétés physico-chimiques de la matière active

Tableau 1.1 Produit de qualité technique : CGA 169374

Propriétés	Résultats	Commentaires						
Couleur et état physique	Solide de couleur blanc cassé							
Odeur	Légèrement sucrée							
Plage des températures de fusion	78,6 °C							
Plage des températures d'ébullition	S.O.							
Densité	1,37 g/cm ³ à 20 °C							
Pression de vapeur	<table border="0"> <tr> <td>°C</td> <td><u>Pression de vapeur</u></td> </tr> <tr> <td>20</td> <td>6,6 × 10⁻⁸ Pa</td> </tr> <tr> <td>25</td> <td>3,3 × 10⁻⁸ Pa</td> </tr> </table>	°C	<u>Pression de vapeur</u>	20	6,6 × 10 ⁻⁸ Pa	25	3,3 × 10 ⁻⁸ Pa	Non volatil
°C	<u>Pression de vapeur</u>							
20	6,6 × 10 ⁻⁸ Pa							
25	3,3 × 10 ⁻⁸ Pa							

Propriétés	Résultats	Commentaires												
Spectre d'absorption dans l'ultraviolet/visible à 26 °C	λ_{\max} (dans le méthanol) = environ 200 et 238 nanomètres (nm)													
Solubilité dans l'eau à 20 °C	3,3 mg/L	Peu soluble												
Solubilité dans des solvants organiques à 20 °C	<table border="1"> <thead> <tr> <th>Solvant</th> <th>Solubilité (g/L)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>acétone</td> <td>610</td> </tr> <tr> <td>éthanol</td> <td>330</td> </tr> <tr> <td>n-hexane</td> <td>3,4</td> </tr> <tr> <td>n-octanol</td> <td>95</td> </tr> <tr> <td>toluène</td> <td>490</td> </tr> </tbody> </table>	Solvant	Solubilité (g/L)	acétone	610	éthanol	330	n-hexane	3,4	n-octanol	95	toluène	490	En général, la solubilité semble s'accroître avec la hausse de la polarité du solvant organique.
Solvant	Solubilité (g/L)													
acétone	610													
éthanol	330													
n-hexane	3,4													
n-octanol	95													
toluène	490													
Coefficient de partition octanol-eau (K_{ow})	$\log K_{ow} = 4,20$ à 25 °C	Potentiel d'accumulation dans les tissus adipeux												
Constante de dissociation	Aucune valeur à l'intérieur de la plage physiologique													
Oxydo-réduction	Stable jusqu'au point de fusion. Stable pendant 26 semaine à la température ambiante et à 38 °C lorsque exposé à 4 métaux différents (carbone et acier inoxydable, aluminium et feuille de métal étamée). Les pertes à l'entreposage devraient être inférieures à 0,5 % par an, sous les climats modérés ou tropicaux.	Il est peu probable que le difénoconazole donne lieu à des phénomènes oxydatifs ou réducteurs sur les plantes, susceptibles de modifier la nature ou l'importance des résidus.												
Stabilité à l'entreposage	Ne s'applique pas au produit de qualité technique													

Tableau 1.2 Préparation commerciale : Dividend® 360FS et concentré de fabrication Dividend® MG

Propriétés	Résultats
Couleur	Rouge
Odeur	Odeur sucrée de peinture au latex
État physique	Suspension liquide
Type de formulation	Suspension
Garantie	32,8 % (valeur nominale)
Nature et description du contenant	Plastique
Densité	1,099 g/mL
pH de la dispersion à 1 % dans l'eau à 25 °C	5–7
Stabilité à l'entreposage	Stable pendant 52 semaines dans les contenants commerciaux. Pas de décomposition importante observée au bout de 26 semaines à 38 °C et à 50 °C
Explosivité	Non explosif

Tableau 1.3 Préparation commerciale : Dividend® 36FS

Propriétés	Résultats
Couleur	Rouge vif
Odeur	Faible odeur de peinture
État physique	Suspension liquide
Type de formulation	Suspension
Garantie	3,15 % (valeur nominale)
Nature et description du contenant	Plastique
Densité	1,179 g/mL
pH de la dispersion à 1 % dans l'eau à 25 °C	5–7

Propriétés	Résultats
Stabilité à l'entreposage	Stable pendant 1 an dans les contenants commerciaux
Explosivité	Non explosif

1.3 Détails relatifs aux usages et autres renseignements

Le difénoconazole est un fongicide systémique utilisé pour le traitement des semences de blé. Cette matière active appartient au groupe des fongicides triazoliques qui agissent par inhibition de la déméthylation des stérols. Les produits proposés sont la préparation commerciale Dividend® 360FS (à 32,8 % de difénoconazole), destinée aux usines commerciales de traitement des semences, et le Dividend® 36FS (à 3,15 % de m. a.) pour le traitement des semences à la ferme, le difénoconazole de qualité technique (à 95 % de m. a.) et un concentré de fabrication (à 32,8 % de m. a.). Les deux produits de traitement des semences sont des pâtes fluides; le premier doit être dilué en bouillie, le second est prêt à l'emploi.

Le Dividend® permet de lutter contre la carie du blé, la carie naine du blé, le charbon nu du blé, *Septoria* et *Fusarium* transmis par les semences, les caries des semences en général, et la tache septorienne tôt en saison. Il permet aussi de combattre le pourridié commun et le piétin-échaudage du blé. Pour le blé d'hiver comme pour le blé de printemps, la dose est de 6, 12 ou 24 g m. a./100 kg de semences, selon la maladie. Les étiquettes du 360FS et du 36FS recommandent l'application à la mi-saison d'un fongicide foliaire pour combattre la tache septorienne durant toute la saison.

2.0 Méthodes d'analyse

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

Les méthodes par chromatographie liquide à haute performance (CLHP) et par chromatographie en phase gazeuse (CG) ont été appliquées à la détermination de la matière active et des impuretés importantes (teneur \$ 0,1 %) dans le produit de qualité technique. Ces méthodes se sont révélées être suffisamment spécifiques et d'une bonne linéarité, et elles sont assez précises et assez exactes.

2.2 Méthode d'analyse de la formulation

Une méthode fondée sur la CG a été appliquée à l'analyse de la matière active dans les formulations. Il a été établi que cette méthode est suffisamment spécifique et d'une bonne linéarité, et qu'elle est assez précise et assez exacte.

2.3 Méthodes d'analyse des résidus

2.3.1 Méthodes pour résidus multiples appliquées à l'analyse des résidus

La méthode AG-575A a été proposée à titre de méthode d'analyse et de méthode d'analyse pour le respect de la réglementation en ce qui a trait à la détection des résidus dans les produits agricoles bruts (PAB). La méthode AG-544 a été proposée à titre de méthode d'essai et d'analyse pour le respect de la réglementation en ce qui a trait au dosage des résidus dans la viande, le lait et les oeufs. Ces deux méthodes ont été appliquées conformément aux normes des bonnes pratiques de laboratoire. Toutes deux ont été validées par les laboratoires d'analyse de l'EPA.

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

À partir de l'étude sur le métabolisme dans le blé, le résidu préoccupant (RP) a été défini comme étant « la substance initiale uniquement (difénoconazole) dont la formule est [(2S,4R)/(2R,4S)]/[(2R,4R)/(2S,4S)]1-~~6~~-[4-(4-chlorophénoxy)-2-chlorophényl]-4-méthyl-1,3-dioxolan-2-yl-méthyl-1H-1,2,4-triazole ».

Au total, deux méthodes d'analyse ont été présentées par Novartis pour confirmer l'analyse des cultures traitées. La méthode AG-575 a été proposée à titre de méthode d'analyse et d'analyse pour le respect de la réglementation en ce qui a trait à la détection des résidus dans les plantes. Ces méthodes permettent de doser le composé initial seulement. La méthode CER 05303/94 a été mise au point par Envirotest; elle a été appliquée à la quantification, au Canada, des résidus dans les essais au champ. Elle permet de doser le composé initial ainsi que les trois principaux métabolites observés dans les études sur le métabolisme dans les plantes, soit le CGA-205375, la triazole-alanine (TA) et le 1,2,4-triazole.

C'est la méthode AG-575A qui servi à la production des données sur les résidus dans les cultures américaines. Cette méthode a également été proposée pour le contrôle réglementaire. Elle comprend les étapes suivantes : des échantillons congelés de blé sont homogénéisés; les résidus sont extraits en faisant bouillir les échantillons dans une solution de méthanol et d'hydroxyde d'ammonium concentré. L'extrait est dilué dans l'eau et soumis deux fois à un partage avec l'hexane. La phase organique est soumise à son tour deux fois à un partage avec l'acétonitrile (ACN). À cette étape, les résidus sont transférés dans la phase ACN. Celle-ci est soumise à une évaporation et le résidu est dissous dans le toluène en vue de la purification sur une colonne de silice Sep-Pak. Le toluène est évaporé, le résidu est dissous dans l'hexane et une deuxième purification est pratiquée sur une colonne d'élution du type Bond phényle. Une troisième purification est effectuée sur une colonne de charbon de bois, le toluène servant de solvant. La détection se fait par CG et détection thermionique (détection azote-phosphore [NP]). Le demandeur signale qu'il peut être nécessaire d'accroître la puissance de l'élément NP pour obtenir des pics de hauteur suffisante avec

l'étalon le moins concentré. Un ensemble de quatre à six échantillons peut être soumis aux opérations d'extraction, de purification et d'analyse par 24 heures.

Les résultats de la récupération ont été produits en fonction du composé initial (CGA-169374). La récupération dans des échantillons de grains de blé dopés à 0,01 ppm s'est chiffrée à 79 % en moyenne pour quatre échantillons (plage de 70-85 %). Des échantillons de paille de blé ont été dopés à raison de 0,05 et de 0,75 ppm (un échantillon chacun). Les récupérations ont été de 122 % et de 85 %, respectivement. Le fourrage de blé a été dopé à raison de 0,05 ppm (un échantillon), et la récupération s'est chiffrée à 76 %. L'analyse d'échantillons témoins (deux pour le grain, un pour la paille, un pour le fourrage) n'a révélé aucune concentration de résidus supérieure à la limite de quantification (LQ) (soit 0,01 ppm pour le grain et 0,05 ppm pour la paille et le fourrage).

Avec la méthode CER 05303/94, les échantillons sont homogénéisés. Une extraction avec l'ACN/eau et le dichlorométhane est pratiquée. La partie aliquote est agitée au vortex dans une solution de tampon borate. Une certaine quantité du réactif FMOC est ajoutée. L'échantillon est laissé à reposer environ une minute et la réaction est interrompue par l'addition de 20 mL d'acétate d'éthyle. Cette substance est jetée, et le lavage est répété deux autres fois avec la même quantité d'acétate d'éthyle. Ensuite, le pH est ajusté entre 5 et 6 avec de l'acide acétique concentré. Les métabolites TA sont soumis à une triple extraction avec 20 mL d'acétate d'éthyle. L'acétate est éliminé sur un évaporateur rotatif. Ensuite, l'extrait est estérifié avec du diazométhane distillé. Le résidu est dosé par chromatographie liquide et spectrométrie de masse (SM).

La méthode CER 05303/94 a été validée par dopage d'échantillons au moyen de la substance initiale ou des trois métabolites mentionnés plus tôt. Les résultats de la récupération du composé initial dans la paille, le grain et le fourrage vert ont été de $106 \pm 19 \%$, de $93 \pm 20 \%$ et de $97 \pm 12 \%$, respectivement. Les résultats de la récupération moyenne de CGA 205375 dans les grains de blé et dans la paille se sont chiffrés à $96 \pm 11 \%$ et à $88 \pm 15 \%$, respectivement. Les résultats de la récupération moyenne de TA dans les grains de blé et dans la paille se sont chiffrés à $97 \pm 16 \%$ et à $73 \pm 6,2 \%$, respectivement. Les résultats de la récupération moyenne du 1,2,4-triazole dans les grains et la paille de blé se sont chiffrés à $104 \pm 14 \%$ et à $81 \pm 10 \%$, respectivement. Les LQ obtenues se sont toutes chiffrées à 0,05 ppm, peu importe les métabolites étudiés.

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

À partir de l'étude sur le métabolisme dans le blé, RP a été défini comme étant « la substance initiale uniquement (difénoconazole) dont la formule est [(2S,4R)/(2R,4S)]/[(2R,4R)/(2S,4S)]1-~~6~~-[4-(4-chlorophénoxy)-2-chlorophényl]-4-méthyl-1,3-dioxolan-2-yl-méthyl>1H-1,2,4-triazole ».

La méthode Ag-544 a été appliquée à l'analyse d'échantillons animaux; en outre, elle a été proposée pour le contrôle réglementaire. Une extraction, par homogénéisation dans une solution d'ACN et d'hydroxyde d'ammonium concentré, a été pratiquée sur des échantillons. Après filtration, l'extrait a été dilué dans une solution d'eau saturée de NaCl, et un partage a été pratiqué avec l'hexane. La fraction de l'hexane a été elle-même soumise à un partage avec l'ACN, et la fraction de l'ACN a été purifiée sur cartouche SepPak à gel de silice. L'extrait final a été analysé sur une colonne à remplissage en phase gazeuse et à détection thermionique. Les échantillons ont été fortifiés au difénoconazole et analysés au moyen de la méthode proposée pour le contrôle réglementaire. La récupération a été acceptable pour chacune des denrées agricoles brutes à la concentration proposée comme limite maximale de résidus (LMR). En moyenne, elle a été de 99 ± 12 % (nombre d'échantillons = 52).

3.0 Effets sur la santé humaine et animale

3.1 Effets d'importance sanitaire pour les humains et pour les animaux, issus de l'exposition de ceux-ci à la matière active ou à ses impuretés, ou encore à leurs produits de transformation

3.1.1 Absorption, distribution, métabolisme et excrétion

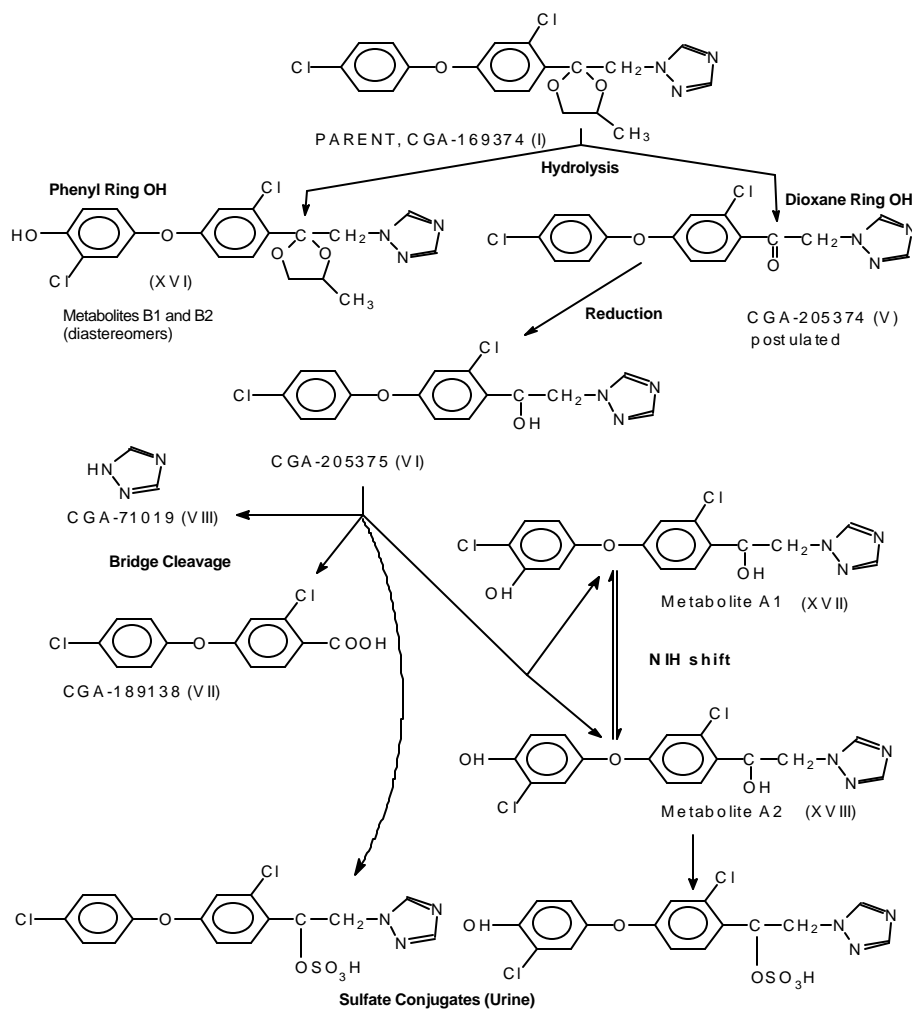
Pour réaliser des études métaboliques et cinétiques, les chercheurs ont employé la matière active de qualité technique (MAQT) difénoconazole (CGA-169374) marquée au ^{14}C sur son noyau triazolique ou sur son noyau phénylique. Dans les deux études, ils ont administré du difénoconazole de qualité technique, pur à 98,1-98,6 % à cinq rats mâles et cinq rats femelles Sprague Dawley (SD) par groupe, en une faible dose orale unique (0,5 mg/kg de masse corporelle [m. c.]), une forte dose orale unique (300 mg/kg m. c.) ou 14 faibles doses orales quotidiennes (0,5 mg/kg m. c.) de la substance non radiomarkée, ce traitement étant suivi de l'administration de la substance radiomarkée (0,5 mg/kg m. c.). Celle-ci a été absorbée et excrétée assez vite. La récupération de la fraction radioactive a été supérieure à 90 %. Peu importe l'étiquette, le sexe des sujets et la dose administrée (DA), la majeure partie de la radioactivité (plus de 78 % dans tous les groupes) était éliminée dans les fèces, principalement par sécrétion dans la bile (environ 75 % chez les deux sexes à faible dose, 56 % chez les mâles et 39 % chez les femelles à forte dose). Peu importe les groupes, le composé était pratiquement éliminé de l'organisme en 960 h. Sa demi-vie ($t_{1/2}$) était d'environ 20 h chez les groupes traités à faible dose, et de 33-48 h chez ceux traités à une dose élevée. La radioactivité résiduelle était généralement faible. Sept jours après le traitement, les résidus tissulaires correspondaient à moins de 1 % de la DA. Au bout de sept jours, le résidu radioactif total (RRT) variait entre 0,4 % et 1,8 % dans les tissus et les carcasses; aucune différence n'était observée selon le sexe ou la DA. Chez les sujets traités avec la MAQT marquée sur le noyau triazole, la plus forte radioactivité résiduelle a été observée au niveau hépatique, alors que chez ceux traités avec la MAQT marquée sur le noyau phényle, elle a été observée au niveau plasmatique et dans les tissus adipeux. Cette différence apparente révèle une rupture, dans une certaine mesure, de la liaison entre la fraction phénylique et la

fraction triazolique de la molécule. Le prétraitement au difénoconazole non marqué n'a pas exercé d'effet important sur la radioactivité résiduelle.

Les métabolites ont été identifiés par co-chromatographie (chromatographie sur couche mince bidimensionnelle, CLHP) avec des étalons synthétiques ou SM. Les isomères ont été identifiés à partir de leurs spectres de résonance magnétique nucléaire. Tous les métabolites importants (> 10 % DA) ont été éliminés dans les fèces. Les principaux sont deux isomères de l'hydroxy-CGA 205375 (métabolite A, XVII et XVIII) et de l'hydroxy-CGA 169374 (métabolite B, XVI). Ils correspondent respectivement à des plages de la radioactivité administrée de 40,5-78,52 % et de 1,5-20,32 %, respectivement. Chez les sujets à qui on avait administré une forte dose, le CGA 205375 (VI) correspondait à une plage additionnelle de radioactivité de 6,7-24,19 %.

Le profil urinaire des métabolites est plus complexe, aucun des métabolites ne dépassant 10 % de la DA. De très petites quantités de triazole libre (CGA 71019) ont été trouvées dans l'urine de rats traités avec la MAQT marquée sur le noyau triazole. Dans les groupes exposés à la MAQT marquée sur le noyau phényle, le CGA 189138(VII) constituait le principal métabolite dans le foie. La solubilité élevée de cet acide carboxylique dans les substrats organiques pourrait être à l'origine de la radioactivité résiduelle supérieure, détectée chez les sujets des groupes traités avec la MAQT marquée sur le noyau phényle. Le métabolisme de ce composé comprend les étapes suivantes : hydrolyse de l'acétal suivie de la réduction du cétone à l'alcool correspondant (CGA 205375), hydroxylation du noyau (extérieur) phényle (trois métabolites) et clivage, dans une certaine proportion, de la liaison entre le noyau phényle et le noyau triazole, produisant du triazole libre (CGA 71019) et le dérivé de l'acide carboxylique et de l'éther diphénylique (CGA 189138).

Figure 1 - Voie métabolique suggérée du difénoconazole chez le rat



3.1.2 Toxicité aiguë - MAQT et formulation

L'évaluation des données sur la toxicité aiguë du difénoconazole de qualité technique (pur à 94,5 %) révèle que cette substance est à l'origine d'une légère toxicité aiguë par voie orale (dose létale 50 % [DL₅₀] = 1453 mg/kg m. c.) chez le rat, et qu'elle est à l'origine de peu de toxicité aiguë par voie cutanée chez le lapin (DL₅₀ > 2010 mg/kg m. c.) Elle est à l'origine de peu de toxicité aiguë par voie respiratoire chez le rat (concentration létale 50 % [CL₅₀] > 3,285 mg/L). Elle est modérément irritante pour les yeux et minimalement irritante pour la peau des lapins New Zealand White (NZW). Elle n'a pas agi comme allergène de contact chez des cobayes albinos Hartley.

Compte tenu des résultats livrés par les essais de toxicité aiguë, il est recommandé que les mots « ATTENTION - POISON » et « ATTENTION - IRRITANT POUR LES YEUX »

figurent dans l'aire d'affichage principale de l'étiquette. Les mots « Nocif si avalé » et « Éviter tout contact avec les yeux » devraient figurer dans les mesures de précaution indiquées dans l'aire d'affichage secondaire.

Le Dividend® 360FS et le Dividend® MG, qui contiennent 32,7 % de difénoconazole de qualité technique, ont été jugés être à l'origine de peu de toxicité aiguë par voie orale chez le rat ($DL_{50} > 5050$ mg/kg m. c.) et de peu de toxicité aiguë par voie cutanée chez le lapin ($DL_{50} > 2020$ mg/kg m. c.). Ces produits sont à l'origine d'une légère toxicité aiguë par voie respiratoire ($CL_{50} > 0,985$ mg/L) chez le rat. Lorsqu'appliqués à la peau de lapins, ils sont légèrement irritants; ils sont minimalement irritants par instillation dans les yeux de lapins. L'épreuve de Buehler modifiée pour déterminer la sensibilisation de la peau chez le cobaye a donné des résultats négatifs.

Compte tenu des résultats livrés par les essais de toxicité aiguë, il est recommandé que les mots « ATTENTION - POISON » figurent dans l'aire d'affichage principale de l'étiquette des formulations. Les mots « Nocif si inhalé » devraient apparaître dans les mesures de précaution indiquées dans l'aire d'affichage secondaire.

Le Dividend® 36FS, qui contient 3,27 % de difénoconazole de qualité technique, est jugé être à l'origine de peu de toxicité aiguë par voie orale et par voie respiratoire chez le rat ($DL_{50} > 5050$ mg/kg m. c.; $CL_{50} > 2,87$ mg/L) et de peu de toxicité aiguë par voie cutanée chez le lapin ($DL_{50} > 2020$ mg/kg m. c.). Il n'est pas irritant lorsqu'il est appliqué à la peau de lapins et il est minimalement irritant par instillation dans les yeux de lapins. L'épreuve de Buehler modifiée utilisée pour déterminer la sensibilisation de la peau chez le cobaye a donné des résultats négatifs.

Les résultats des essais de toxicité aiguë indiquent qu'il est inutile d'afficher des mots indicateurs dans l'aire d'affichage principale de l'étiquette servant à la formulation.

3.1.3 Génotoxicité

Les chercheurs n'ont observé aucun signe à l'effet que le difénoconazole de qualité technique puisse être mutagène, dans le cadre d'épreuves in vitro, soit l'épreuve d'Ames sur les mutations bactériennes et soit un essai in vitro de synthèse non programmée de l'ADN, sur des hépatocytes de rat. Un essai cytogénétique sur des lymphocytes humains a semblé être négatif; cependant, des lacunes dans le protocole et dans le rapport d'étude interdisent d'évaluer de façon certaine le potentiel clastogène in vitro de cette substance. Dans une étude in vivo, elle n'a pas provoqué la formation de micronoyaux lors d'un essai cytogénétique (micronoyau). Compte tenu des données présentées, on considère que le difénoconazole de qualité technique n'est pas génotoxique dans ces conditions d'essai.

3.1.4 Toxicité subchronique et chronique

Les chercheurs ont étudié la toxicité chronique et la toxicité subchronique du difénoconazole chez la souris, le rat et le chien. Une première série d'études de 90 jours à six mois, sur l'exposition par le régime alimentaire, a permis de déterminer l'ordre de grandeur des doses à administrer dans le cadre des études chroniques. Les chercheurs ont aussi réalisé une étude de 21 jours sur l'exposition cutanée chez le lapin.

3.1.4.1 Toxicité subchronique et chronique chez la souris

Dans l'étude de toxicité subchronique de 90 jours chez la souris, les chercheurs ont administré à des souris CD-1 (15 de chaque sexe par groupe), dans le régime alimentaire, 20, 200, 2500, 7500 ou 15 000 ppm (équivalant à 2,9, 30,8 et 383,6 mg/kg m. c. par jour, et à 4,4, 41,5 et 558,9 mg/kg m. c. par jour, chez les mâles et les femelles, respectivement) de difénoconazole de qualité technique (pur à 94,5 %) pendant 13 semaines. Un groupe de 20 souris de chaque sexe a servi de témoins. L'autopsie a été limitée à 10 sujets par sexe et par dose au moment de l'hécatombe finale. Aucune analyse chimique clinique n'a été réalisée.

Une importante mortalité a été observée chez les groupes exposés à 7500 et à 15 000 ppm. La majorité des sujets d'expérience sont morts durant la première semaine d'essais. Exception faite de deux mâles traités à raison de 7500 ppm, tous les sujets sont morts avant la fin de la troisième semaine. Ces deux mâles ont été sacrifiés *in extremis* au cours de la troisième semaine. Les signes de toxicité observés chez les sujets à l'agonie étaient notamment la maigreur, le dos voûté, la prostration et des tremblements. L'examen pathologique des animaux morts pendant les essais a révélé la présence de taches sombres sur la paroi stomacale, l'érosion et l'ulcération de la muqueuse de l'estomac glandulaire et l'hyperkératose de l'estomac non glandulaire, particulièrement chez les mâles exposés à la dose de 15 000 ppm. La dilatation hépatocellulaire a été signalée chez bon nombre des sujets exposés aux doses de 7500 et de 15 000 ppm morts au cours des essais, et la nécrose hépatocellulaire a été signalée chez 3 des 15 mâles exposés aux doses de 7500 et de 15 000 ppm, et chez 2 des 15 femelles exposées à la dose de 7500 ppm.

À 2500 ppm, le gain en masse corporelle (GMC) était significativement réduit chez les femelles traitées. Chez les deux sexes, les chercheurs ont observé une hausse significative de la masse du foie, qui s'accompagnait de l'hépatomégalie, de l'hypertrophie et de la vacuolisation hépatocellulaire. Les seuls effets observés chez les sujets traités à la dose de 200 ppm étaient une hausse marginale de la masse du foie (absolue comme relative) chez les sujets des deux sexes et la fréquence accrue des cas d'hypertrophie hépatocellulaire centro-lobulaire (9/10) chez les mâles. Aucune variation des paramètres hématologiques ou ophtalmologiques, liée au traitement, n'a été observée. Prenant pour critères l'augmentation de la masse du foie chez les sujets des deux sexes et la fréquence accrue des cas d'hypertrophie hépatocellulaire centro-lobulaire chez les mâles, la dose sans effet observable

(DSEO) se chiffrait à 20 ppm (équivalant à 2,9 et à 4,4 mg/kg m. c. par jour chez les mâles et chez les femelles, respectivement). Comme les effets observés au niveau du foie chez les sujets exposés à 200 ppm peuvent constituer une adaptation à l'administration de la substance à l'essai, les chercheurs estiment approprié de fixer la dose sans effet nocif observable (DSENO) à 200 ppm (équivalant à 30,8 et à 41,5 mg/kg m. c. par jour chez les mâles et chez les femelles, respectivement).

Dans une étude de toxicité chronique de 18 mois, les chercheurs ont administré par voie alimentaire du difénoconazole de qualité technique (pur à 95 %) à des souris CD-1 (60 sujets de chaque sexe par dose, 70 par sexe et pour chaque dose chez les témoins et les groupes exposés à 2500 et à 4500 ppm), pendant 78 semaines, aux concentrations de 0, 10, 30, 300, 2500 et 4500 ppm (équivalant à 0, 1,5, 4,7, 46,3, 423,2 et 818,9 mg/kg m. c. par jour chez les mâles, et à 0, 1,9, 5,6, 57,8 et 512,6 mg/kg m. c. par jour chez les femelles). Un groupe de sujets à qui les chercheurs accordaient une période de rétablissement de 4 semaines avant de les sacrifier, soit 10 souris par sexe et par dose, était ajouté au groupe des témoins et à ceux exposés à 2500-3000 et 4500 ppm. Cependant, à cause de la mortalité prématurée chez les femelles du groupe de 2500-3000, les chercheurs ont fait passer les 10 femelles du groupe témoin au groupe de rétablissement exposé à 2500 ppm. Par conséquent, il n'existait pas de femelles témoins pour la partie de l'étude portant sur le rétablissement. Toutes les femelles exposées à 4500 ppm sont mortes ou ont été sacrifiées, puisqu'elles étaient mourantes, au cours des deux premières semaines de l'étude. Les sujets à qui les chercheurs avaient administré la dose de 2500 ppm avaient initialement reçu une dose de 3000 ppm durant la première semaine. Cette dose a été abaissée à 2500 ppm après la mort prématurée de 16 des 70 femelles appartenant au groupe exposé à 3000 ppm.

Le gain cumulé en masse corporelle s'est trouvé être inférieur chez les sujets des deux sexes exposés aux doses de 300 et de 2500 ppm, et chez les mâles seulement du groupe exposé à 4500 ppm. À la 53^e semaine, la masse moyenne, absolue et relative, du foie était plus élevée chez les femelles du groupe de 300 ppm, chez les sujets des deux sexes du groupe ayant reçu 2500 ppm, chez les mâles seulement du groupe ayant reçu 4500 ppm. La même constatation a été faite à la fin de l'étude chez les mâles et les femelles du groupe exposé à 2500 ppm et chez les mâles seulement du groupe exposé à 4500 ppm (mais pas chez ceux du groupe avec la période de rétablissement, à la semaine 57). Sur le plan histopathologique, les chercheurs ont observé une hausse significative du nombre d'hépatocytes nécrosés et l'hypertrophie hépatocellulaire chez les mâles des groupes exposés à 300, à 2500 et à 4500 ppm, et chez les femelles du groupe exposé à 2500 ppm. En outre, ils ont observé les signes de nécrose focale et multifocale, la stase biliaire et des changements au niveau du stockage des matières grasses dans le foie chez les mâles et chez les femelles traités à raison de 2500 ppm, ainsi que chez les mâles exposés à 4500 ppm. Une hausse, proportionnelle à la dose, biologiquement et statistiquement significative du nombre d'adénomes hépatocellulaires a été signalée chez les mâles des groupes de 300, de 2500 et de 4500 ppm, et chez les femelles du groupe de 2500 ppm. Parallèlement à cela, les chercheurs ont observé une hausse significative de la fréquence d'adénomes et de carcinomes hépatocellulaires

combinés chez les sujets des deux sexes exposés à la dose de 2500 ppm et chez les mâles exposés à la dose de 4500 ppm. L'examen pathologique clinique a mis en évidence une hausse de la concentration de l'alanine aminotransférase, de la phosphatase alcaline (chez les mâles seulement) ou encore de la sorbitol déshydrogénase chez les mâles exposés à 2500 et à 4500 ppm, ainsi que chez les femelles exposées à 2500 ppm. Ce phénomène indique que le foie constitue l'organe cible pour la toxicité.

Prenant pour critères un ralentissement des gains cumulés de masse corporelle, la hausse du taux d'enzymes hépatiques et les signes pathologiques observés dans le foie et qui correspondent à une hépatotoxicité associée au traitement chez les sujets exposés aux concentrations de 300, de 2500 et de 4500 ppm, la DSEO associée aux effets chroniques est de 30 ppm (équivalent à 4,7 et à 5,6 mg/kg m. c. par jour chez les mâles et chez les femelles, respectivement).

Prenant pour critère la hausse de la fréquence d'adénomes hépatocellulaires chez les mâles exposés à 300 ppm, la DSEO associée à l'action cancérigène est de 30 ppm (équivalent à 4,7 et à 5,6 mg/kg m. c. par jour chez les mâles et chez les femelles, respectivement). Prenant pour critères le ralentissement du GMC et l'évidente toxicité du produit pour le foie, les chercheurs parviennent à la conclusion que la limite d'innocuité (LI) a probablement été franchie avec les doses de 2500 et de 4500 ppm.

3.1.4.2 Toxicité chronique et subchronique chez le rat

Dans une étude sur la toxicité subchronique, les chercheurs ont administré du difénoconazole de qualité technique, pur à 94,5 %, dans le régime alimentaire à des rats Wistar, mâles et femelles, à des doses de 0, 40, 250 et 1500 ppm (équivalent à 0, 3,3, 19,9 et 120,9 mg/kg m. c. par jour chez les mâles, et à 0, 3,5, 21,4 et 128,5 mg/kg m. c. par jour chez les femelles) pendant 13 semaines. Le groupe témoin et celui exposé à la concentration la plus élevée étaient constitués de 20 rats par sexe. Le groupe exposé à la dose inférieure et celui exposé à la dose moyenne comptaient 10 rats de chaque sexe.

Aucune mort ni aucun signe de toxicité attribuable au traitement au cours de l'étude n'ont été signalés. Les mâles exposés à 250 ppm et les sujets des deux sexes exposés à 1500 ppm mangeaient moins. Les sujets des deux sexes appartenant au groupe exposé à 1500 ppm consommaient moins d'eau. Un ralentissement du GMC a été observé chez les mâles du groupe exposé à 250 ppm, entre les semaines 8 et 13, (- 19 %), et chez ceux des deux sexes exposés à 1500 ppm, pendant toute la durée des traitements. Chez ceux-ci, la masse corporelle moyenne est demeurée inférieure à celle des témoins après la période de rétablissement de 4 semaines. Les essais ophtalmologiques et de l'appareil auditif n'ont révélé aucune pathologie attribuable aux traitements, même à la dose maximale d'essai (DME). À 13 semaines, la masse absolue et relative du foie était significativement supérieure chez les sujets des deux sexes exposés à 1500 ppm, alors que le rapport relatif entre la masse du foie et la masse corporelle s'était légèrement accru chez les sujets des deux sexes

exposés à 250 ppm. Les examens macroscopiques et histopathologiques n'ont rien révélé en rapport avec les traitements. Prenant pour critères le ralentissement du GMC entre les semaines 8 et 13 et la baisse de la consommation alimentaire chez les mâles ainsi qu'une légère hausse de la masse relative du foie chez les deux sexes, le seuil d'effets observables (SEO) est fixé à 250 ppm (équivalant à 19,9 et à 21,4 mg/kg m. c. par jour chez les mâles et chez les femelles, respectivement). La DSEO est de 40 ppm (équivalant à 3,3 et à 3,5 mg/kg m. c. par jour chez les mâles et chez les femelles, respectivement).

Dans une autre étude de 13 semaines, les chercheurs ont administré, pendant toute la durée de l'étude et par voie orale, dans l'alimentation, du difénoconazole de qualité technique, pur à 94,5 %, à des rats SD aux concentrations de 20, 200, 750, 1500 et 3000 ppm (équivalant à 1,3, 12,3, 48,2, 99,9 et 203 mg/kg m. c. par jour, et à 1,6, 15,8, 62,4, 124,4 et 261,2 mg/kg m. c. par jour chez les mâles et les femelles, respectivement). Les groupes étaient composés chacun de 15 rats de chaque sexe. Un groupe composé de 20 rats de chaque sexe a constitué le groupe témoin.

Aucun signe de toxicité ou de mortalité attribuable au traitement n'a été signalé. Le ralentissement du GMC était significatif chez les mâles exposés à 3000 ppm et il existait une tendance au ralentissement du GMC, fonction de la dose, chez les femelles traitées à raison de 200-3000 ppm, accompagnée d'une tendance à la baisse dans la consommation d'aliments. Le poids des femelles exposées à 200 ppm était environ 10 % inférieur à celui des témoins. Les enquêtes pathologiques cliniques n'ont rien révélé de particulier. Les examens pathologiques ont cependant montré une hausse, significative et proportionnelle à la dose, de cas d'une légère dilatation hépatocellulaire diffuse chez les sujets des deux sexes exposés aux doses de 1500 et de 3000 ppm, ainsi qu'une hausse de la masse du foie chez les sujets des deux sexes exposés à 750, 1500 et 3000 ppm. En outre, la masse relative du foie était légèrement accrue chez les femelles exposées à 200 ppm. Enfin, et bien que ce ne soit pas statistiquement significatif, à comparer aux autres groupes, les chercheurs ont observé une hausse de la fréquence et de la quantité de cétones dans l'urine des mâles exposés à 3000 ppm. Prenant comme critères la perte de poids de 10 % (parallèlement à une diminution de la quantité d'aliments ingérés) et la hausse relative de la masse du foie chez les femelles exposées à 200 ppm, la DSEO peut être fixée à 20 ppm (équivalant à 1,3 et à 1,6 mg/kg m. c. par jour chez les mâles et chez les femelles, respectivement).

Dans une étude de 104 semaines sur sa toxicité chronique, les chercheurs ont administré, pendant toute la durée de l'étude et dans les aliments, du difénoconazole de qualité technique à des rats SD aux concentrations de 0, 10, 20, 500 et 2500 ppm (équivalant à 0, 0,5, 1,0, 24,1 et 123,8 mg/kg m. c. par jour, et à 0, 0,6, 1,3, 32,8 et 169,7 mg/kg m. c. par jour chez les mâles et les femelles, respectivement). Les groupes étaient composés chacun de 80 rats de chaque sexe. De plus, 10 sujets de chaque sexe ont été inclus dans le groupe des témoins et dans celui exposé à la plus forte dose. Ils ont servi à évaluer le rétablissement des sujets au bout de 52 semaines d'essai. Dix sujets de chaque sexe, pris dans chacun des groupes, ont été sacrifiés à la semaine 53.

Le gain cumulé moyen en masse corporelle était réduit chez les femelles exposées à 500 ppm, et chez les sujets des deux sexes exposés à 2500 ppm. Chez ceux-ci, la consommation alimentaire moyenne a été significativement réduite pendant toute la durée de l'étude. En outre, à la semaine 53 et à la fin de l'étude, la masse moyenne, absolue et relative, du foie chez ces sujets s'était accrue (mais pas chez les sujets du groupe qui avait eu une période de rétablissement, à la semaine 57). À la fin de l'étude, une hausse de la fréquence et une aggravation de l'hypertrophie hépatocellulaire ont été observées chez les mâles et les femelles exposés à 500 et à 2500 ppm. Lors des examens chimiques cliniques, les chercheurs ont observé d'autres signes à l'effet que le foie constitue l'organe cible. Dans cette étude, ils n'ont pas observé de hausse de la fréquence d'observations de néoplasies en rapport avec les traitements. Prenant comme critères le ralentissement du gain cumulé en masse corporelle chez les femelles et l'incidence accrue de l'hypertrophie hépatocellulaire chez les sujets des deux sexes exposés à 500 ppm, la DSEO a été fixée à 20 ppm (équivalent à 1,0 et à 1,3 mg/kg m. c. par jour chez les mâles et chez les femelles, respectivement).

3.1.4.3 Toxicité subchronique chez le chien

Dans une étude de 6 mois sur le chien, les chercheurs ont administré du difénoconazole de qualité technique, pur à 94,5 %, dans les aliments de beagles, aux concentrations de 0, 100, 1000, 3000 et 6000 ppm (équivalent à 0, 3,6, 31,3, 96,6 et 157,8, et à 0, 3,4, 34,8, 110,6 et 203,7 mg/kg m. c. par jour chez les mâles et chez les femelles, respectivement) pendant au moins 28 semaines. Les groupes étaient composés de trois sujets de chaque sexe.

L'opacification bilatérale du cristallin, attribuable à l'exposition au composé à l'étude, a été observée par des moyens ophtalmoscopiques chez tous les sujets exposés à 6000 ppm et chez une femelle du groupe exposé à 3000 ppm. En outre, des changements iriens (bord pupillaire irrégulier, myose) consécutifs à une uvéite attribuable au cristallin, étaient observés chez tous les sujets touchés. Le gain moyen en masse corporelle a été ralenti chez les sujets des deux sexes exposés à 3000 et à 6000 ppm (changement, exprimé en pourcentage, par rapport à une valeur de référence entre les semaines 0 et 29, soit -12,6 % et -11,7 % chez les mâles exposés à 3000 et à 6000 ppm, respectivement, contre 28,4 % chez les témoins, et -4,2 % et -15,1 % chez les femelles exposées aux mêmes concentrations, respectivement, contre 20,7 % chez les témoins. Les chercheurs ont signalé des pertes de masse corporelle chez les sujets exposés à 6000 ppm au cours des trois premières semaines de l'étude. La masse corporelle des sujets du groupe exposé à 6000 ppm est restée sous le niveau de référence pendant toute la durée de l'étude. La perte de masse corporelle s'accompagnait d'une réduction modérée à grave de la consommation alimentaire moyenne chez les femelles et chez les mâles de ce groupe pendant la durée de l'étude. Chez les sujets de ce même groupe toujours, les enquêtes pathologiques cliniques ont mis en évidence de légers abaissements de la numération érythrocytaire, de l'hémoglobine et de l'hématocrite; cependant, ils semblent découler de réductions du GMC attribuables au composé. Des décrets de certains paramètres cliniques de la chimie du sérum (calcium et protéines

totales chez les femelles exposées à 6000 ppm) et des hausses modérées de la phosphatase alcaline sérique chez les sujets d'un sexe ou de l'autre, ou des deux, exposés à plus de 3000 ppm ont été observés sans que les chercheurs puissent établir de corrélation avec des preuves pathologiques microscopiques. À la DME, plusieurs mesures massiques d'organes étaient anormales, mais ce phénomène a été attribué aux décrements de GMC des sujets exposés à la dose de 6000 ppm. Quoi qu'il en soit, la mesure de la masse du foie des femelles exposées aux doses de 3000 et de 6000 ppm indiquait une hausse par rapport à la normale. Les autres paramètres examinés n'ont pas révélé de changements associés aux traitements.

Compte tenu des données disponibles, la DSEO calculée pour les beagles mâles et femelles est de 1000 ppm (équivalant à 31,3 et à 34,8 mg/kg m. c. par jour chez les mâles et chez les femelles, respectivement). Ce calcul est fondé principalement sur le ralentissement du GMC et de la consommation alimentaire, sur la hausse absolue et relative de la masse du foie et sur la preuve macroscopique et microscopique relative à la formation de cataractes à \$ 3000 ppm.

Dans une étude d'un an sur le chien, les chercheurs ont administré du difénoconazole de qualité technique, pur à 94,5 % dans les aliments de beagles, aux concentrations de 0, 20, 100, 500 et 1500 ppm (équivalant à 0, 0,7, 3,4, 16,4 et 51,2, et à 0, 0,6, 3,7, 19,4 et 44,3 mg/kg m. c. par jour chez les mâles et les femelles, respectivement) pendant 52 semaines. Les groupes étaient composés de quatre sujets de chaque sexe.

Chez les femelles des groupes exposés à 500 et à 1500 ppm, le gain de masse corporelle était réduit et la consommation alimentaire fortement réduite pendant toute la durée de l'étude (résultats statistiquement significatifs les jours 7, 35, 70 et 357). Les chercheurs ont observé des hausses importantes de la concentration de la phosphatase alcaline chez les mâles exposés à 1500 ppm. Compte tenu du ralentissement du GMC chez les femelles exposées à \$ 500 ppm, la DSEO a été fixée à 100 ppm. Même à la dose de 1500 ppm, les chercheurs *n'ont pas* observé la formation de cataractes dans cette étude.

Nota : L'opacification du cristallin, observée dans le cadre de l'étude de 6 mois sur le chien, n'a pas été corroborée par l'étude d'un an, et ce, jusqu'à la dose de 1500 ppm (44,3-51,2 mg/kg m. c. par jour). Les chercheurs ont jugé être le plus approprié de combiner les résultats des deux études pour déterminer la DSEO globale en ce qui a trait à la formation de cataractes chez le chien. Par conséquent, cette DSEO pour les beagles mâles et femelles a été fixée à 1500 ppm (44,3 et 51,2 mg/kg m. c. par jour chez les mâles et les femelles, respectivement).

3.1.4.4 Toxicité subchronique chez le lapin

Dans une étude de 21 jours sur l'exposition cutanée du lapin, les chercheurs ont dissous du difénoconazole de qualité technique, pur à 95,5 %, dans l'éthanol anhydre. Ils ont administré le produit par application topique sur la peau intacte de lapins mâles et femelles; la peau était

recouverte pendant six heures. Ces doses quotidiennes étaient de 10, 100 et 1000 mg/kg m. c. Les trois groupes se composaient chacun de cinq sujets de chaque sexe. Le traitement était appliqué pendant au moins 22 jours consécutifs. Un autre groupe de lapins (cinq de chaque sexe) servait de témoin avec le véhicule (100 % d'éthanol); il était exposé à des volumes d'éthanol comparables à ceux employés dans l'application de la substance à l'étude. Un autre groupe de lapins (cinq de chaque sexe) servait de témoin sans aucun traitement.

Aucun lapin n'est mort pendant l'étude. L'administration à des femelles de la substance à l'essai à des doses \$ 100 mg/kg m. c. par jour a conduit à des baisses statistiquement significatives de la masse corporelle, au ralentissement du GMC et à la baisse de la consommation d'aliments. Les observations macroscopiques comme microscopiques allaient d'une irritation de la peau légère à modérée, restreinte au point d'application du véhicule ou de la substance à l'essai. Chez les femelles exposées à 1000 mg/kg m. c. par jour, les chercheurs ont observé la vacuolisation des hépatocytes, et ils ont signalé que la masse moyenne, relative et absolue, des glandes surrénales était supérieure. Prenant pour critères des pertes de masse corporelle ainsi qu'un ralentissement du GMC et une diminution de la consommation alimentaire chez les femelles exposées à 100 mg/kg m. c. par jour, les chercheurs évaluent la DSEO de cette étude à 10 mg/kg m. c. par jour.

3.1.5 Toxicité sur le plan de la reproduction et du développement

Les chercheurs ont mené une étude sur la reproduction portant sur deux générations de rats SD à qui ils ont administré des régimes alimentaires d'essai contenant du difénoconazole de qualité technique pur à 94,5 % aux concentrations de 0, 25, 250 et 2500 ppm (équivalant à 0, 1,8, 17,7 et 172,4 mg/kg m. c. par jour chez les mâles, et à 0, 2,0, 19,6 et 191,6 mg/kg m. c. par jour chez les femelles avant l'accouplement).

Ils ont observé une réduction significative du GMC chez les mâles des générations F₀ et F₁ exposés à la dose de 2500 ppm du jour 0 au jour 77 et globalement (masse corporelle à la fin de l'étude moins la masse corporelle au jour 0). Ils ont aussi observé un abaissement significatif du GMC des femelles des générations F₀ et F₁ exposées à la dose de 2500 ppm pendant la période précédant l'accouplement, pendant la gestation et pendant la période d'allaitement.

Les chercheurs ont également signalé un abaissement significatif de la masse corporelle des petits des deux générations appartenant au groupe de sujets exposés à 2500 ppm aux jours 0, 4 (avant et après le tri), 7, 14 et 21, chez les mâles comme chez les femelles (les résultats au jour 0 ne sont pas significatifs chez les femelles F₁). Chez les sujets du groupe exposé à 2500 ppm, le pourcentage de petits mâles de la génération F₁ survivants entre les jours 0 et 4 était statistiquement inférieur. Toutefois, les chercheurs ont estimé que cette baisse de la survie n'était pas biologiquement significative (95,2 % contre 98,7 % chez les témoins). Peu importe la génération, il n'y a pas eu d'effet, associé au traitement, sur la mortalité, sur les signes cliniques de toxicité ou sur les paramètres de la reproduction.

En ce qui concerne la toxicité pour la mère et celle sur le plan du développement, la DSEO a été fixée à 250 ppm (équivalant à 17,7 et à 19,6 mg/kg m. c. par jour chez les mâles et chez les femelles, respectivement).

Entre les jours 6 à 15 de la gestation, les chercheurs ont administré par gavage du difénoconazole de qualité technique (pur à 94,5 %) à des rates Crl:COBS CD(SD)BR présumément gravides. Les doses employées étaient de 0, 2, 20, 100 et 200 mg/kg m. c. par jour.

Les chercheurs ont observé un important ralentissement du GMC et de la consommation d'aliments chez les mères pendant la période d'administration du traitement aux doses de 100 et de 200 mg/kg m. c. par jour. L'incidence accrue des cas de salivation excessive était l'un des signes cliniques de toxicité à ces doses. Les chercheurs ont signalé une baisse biologiquement significative, associée au traitement, du nombre moyen de foetus par mère et une hausse du nombre moyen de résorptions foetales par mère et du pourcentage de pertes post-nidation chez les sujets du groupe exposé à 200 mg/kg m. c. par jour. Ils ont également signalé une légère baisse de la masse corporelle moyenne des foetus chez les mères exposées à cette dose. Ce phénomène a été associé au traitement. Voici les changements significatifs, attribuables au traitement, sur le plan du développement foetal chez le groupe exposé à 200 mg/kg m. c. par jour : les chercheurs signalent une hausse significative de cas d'ossification unilatérale ou bifide des vertèbres thoraciques et une hausse du nombre moyen de cas d'ossification de l'hyoïde, avec une baisse de l'ossification au niveau sternal (par foetus et par portée). Ils signalent aussi une hausse significative du nombre moyen de côtes (accompagnée d'une hausse parallèle du nombre de vertèbres thoraciques) et une baisse du nombre moyen de vertèbres lombaires chez les sujets de ce groupe. Ces effets sont peut-être attribuables à la toxicité chez la mère. Dans ce cas, la DSEO a été fixée à 20 mg/kg. Quant à la toxicité sur le plan du développement, elle a été fixée à 100 mg/kg. Les chercheurs ne signalent aucun indice de tératogénéicité.

Entre les jours 7 et 19 de la gestation, les chercheurs ont administré par gavage du difénoconazole de qualité technique (pur à 94,5 %) à des lapines NZW présumément gravides. Les doses employées étaient de 0, 1, 25 et 75 mg/kg.

Ici, la toxicité pour la mère a pris la forme de la mort d'une mère et d'avortements chez deux autres mères exposées à la dose élevée. En outre, les chercheurs ont noté un ralentissement significatif du GMC chez les mères exposées à la dose élevée, aux jours 7-10, 10-14, 7-20 et 0-29. Ce ralentissement correspond à la réduction de la consommation d'aliments au cours de ces intervalles (à la DME, les chercheurs n'ont observé de réduction significative de l'alimentation que durant les traitements, pas après). Chez les femelles exposées à la plus forte dose, ils ont observé une légère hausse biologiquement significative des pertes post-nidation et des résorptions par femelle. Les chercheurs estiment que la diminution significative de la masse corporelle des foetus à la DME est en relation avec le traitement. Les écarts significatifs entre la masse corporelle des foetus à faible et à moyenne dose ne sont

pas attribuables au traitement puisque la consommation d'aliments a diminué significativement pendant la période suivant l'administration de la dose, jours 20 à 29, mais qu'elle n'a pas diminué pendant la période d'administration de la dose (jours 7-19). Les chercheurs ont fixé la DSEO chez la mère à 25 mg/kg m. c. par jour et la DSEO pour la toxicité sur le plan du développement à 25 mg/kg. Les chercheurs ne signalent aucun indice de tératogénéicité.

3.1.6 Neurotoxicité

Aucune étude sur la neurotoxicité n'a été effectuée.

3.1.6.1 Effet cataractogène

Dans une étude subchronique sur la toxicité, les chercheurs ont administré à deux beagles (un de chaque sexe) du difénoconazole de qualité technique (pur à 95 %) dans leur régime alimentaire à des doses comprises entre 3000 et 6000 ppm pendant 127 jours afin d'évaluer le potentiel cataractogène de cette substance. Un autre groupe, composé de deux sujets de chaque sexe, a reçu une dose de 6000 ppm de cette substance pendant la première semaine du traitement et 3000 ppm pendant les semaines 2 et 3. Pour le reste de la période d'essai, il a servi de groupe soumis à une période de rétablissement (environ 15 semaines).

L'administration de 6000 ppm a causé une importante perte de masse corporelle et a donné lieu à une baisse de la consommation alimentaire pendant la première semaine. Les chercheurs ont fait passer la dose à 3000 ppm entre les jours 9 et 63 et l'ont accrue à 4000 ppm au jour 64 dans une tentative de maintenir une DME. Ils ont observé un abaissement significatif de la masse corporelle et une baisse de la consommation d'aliments; toutefois, après la cessation du traitement, ces effets se sont résorbés. Les chercheurs n'ont observé aucun effet sur le plan hématologique ou des analyses chimiques cliniques. La masse du foie a significativement augmenté chez les mâles soumis au traitement ininterrompu au difénoconazole. À aucune des périodes d'observation n'ont-ils observé des changements au niveau du cristallin. Dans les conditions d'essai, le difénoconazole de qualité technique n'a manifesté aucun potentiel cataractogène. Compte tenu des limites de cette étude, les chercheurs n'ont pas recueilli de preuves décisives pour réfuter les observations effectuées dans le cadre de l'étude de six mois sur le chien exposé par son alimentation aux mêmes doses qu'ici.

Dans une étude de toxicité subchronique, les chercheurs ont administré dans leurs aliments du difénoconazole de qualité technique (pur à 95 %) à cinq poulets Hisex de chaque sexe. Le traitement a été maintenu pendant 56 jours; la dose appliquée était de 5000 ppm (équivalent à 625 mg/kg m. c. par jour). L'objectif était d'évaluer le potentiel cataractogène de cette substance chez le poulet. Les chercheurs ont aussi constitué des groupes témoins négatif (huile d'arachide) et positif (2,4-dinitrophénol), composés chacun de trois poulets de chaque sexe. Trois des cinq mâles et une des cinq femelles traités au difénoconazole à la dose de 5000 ppm portaient les signes de changements irréversibles du cristallin, qui accompagnent la formation de cataractes. Parallèlement, ces sujets ont consommé beaucoup moins d'aliments

et leur masse corporelle s'est abaissée contrairement à la situation observée chez le groupe témoin négatif. Le groupe témoin positif a donné les résultats escomptés. Prenant comme critères la perte de masse corporelle, la baisse de la consommation alimentaire, les signes cliniques de toxicité et les changements irréversibles du cristallin observés avec la formation de cataractes, le SEO est fixé à 5000 ppm (équivalant à 625 mg/kg m. c. par jour). Il n'existe pas de DSEO pour cette étude. Dans les conditions d'essai, le difénoconazole de qualité technique s'est révélé être cataractogène chez de jeunes poulets.

3.1.7 Résumé des essais toxicologiques

L'absorption et l'excrétion de doses uniques ou répétées, administrées par voie orale (0,5 mg/kg m. c.), sont très marquées et elles sont rapides chez les sujets des deux sexes de rats SD. L'administration d'une dose élevée (300 mg/kg m. c.) s'est traduite par une saturation de l'absorption gastro-intestinale (GI). Plus de 90 % de la DA est éliminé dans les excréments en moins de 48 h; l'élimination est pratiquement complète au bout de 96 h. L'élimination dans les matières fécales est la principale forme d'excrétion (78-88 %), et passe avant tout par l'excrétion dans la bile (75 % à faible dose; 39-58 % à forte dose). L'excrétion dans l'urine correspond à 19-22 % du total. La demi-vie d'élimination se chiffre à 20 h à la faible dose et à 33 à 48 h à la forte dose, la circulation entéro-hépatique participant à la réabsorption des métabolites biliaires. Le résidu final total sept jours après l'administration de la dose était < 1,0 % de la DA. Les plus fortes concentrations de radiomarqueur ont été trouvées dans le foie, le plasma et la carcasse. Le fait d'appliquer des doses uniques ou répétées n'a pas modifié l'élimination.

Les chercheurs ont isolé 11 métabolites contenus dans l'urine et les fèces, notamment deux métabolites sulfonés dans l'urine. Deux de ces métabolites, A et B, contenaient des diastéréomères. Le mécanisme métabolique proposé passe par l'hydrolyse du noyau dioxane, suivie de la réduction du cétone à l'alcool, de l'hydroxylation du noyau phénylique le plus extérieur, ou encore du clivage de la liaison pour produire du triazole libre et le dérivé d'acide carboxylique du diphenyléther.

L'administration d'une dose unique aiguë a montré que le difénoconazole de qualité technique et que les formulations Dividend® sont peu à légèrement toxiques lorsqu'administrés par la voie orale, par la voie respiratoire et par la voie cutanée à des animaux de laboratoire. Ces substances sont très peu irritantes lorsqu'instillées dans les yeux de lapins. Le difénoconazole de qualité technique est très peu irritant lorsqu'appliqué sur la peau de lapins, tandis que les formulations de Dividend® se sont révélées être non irritantes à très peu irritantes. Ni le difénoconazole de qualité technique ni les formulations Dividend® sont allergènes pour des cobayes soumis aux méthodes Buehler modifiées.

Les études à court terme d'exposition au difénoconazole de qualité technique, dans l'alimentation des souris, des rats et des chiens, ont révélé que le foie constitue le principal organe cible, sur le plan de la toxicité. La souris se révèle d'une sensibilité modèle à la

substance à l'essai. Chez les souris qui ont été traitées avec celle-ci aux doses supérieures à 3 mg/kg m. c. par jour, on observe toute une gamme de réactions en fonction de la dose, allant d'une dilatation hépatocellulaire et d'une vacuolisation à la nécrose focale ou multifocale de cellules hépatocellulaires uniques. Les effets sur le foie des rats traités aux doses \$ 12 mg/kg m. c. par jour sont considérablement moins marqués, s'agissant de l'augmentation de la masse du foie et d'une dilatation hépatocellulaire. Chez les chiens traités avec le difénoconazole de qualité technique, les chercheurs ont observé un ralentissement du GMC associé au traitement, une augmentation de la masse du foie et l'opacification du cristallin aux doses \$ 97mg/kg m. c. par jour. Les chercheurs ont fixé la DSEO pour la formation de cataractes à 51 mg/kg m. c. par jour. Des études spéciales sur le chien et sur le poulet, relativement à la formation des cataractes, n'ont pas livré de résultats concluants, mais n'ont pas permis d'écarter les possibilités de formation de cataractes attribuables au difénoconazole administré aux doses supérieures à 51 mg/kg m. c. par jour.

Dans des études à court terme, l'administration cutanée de difénoconazole de qualité technique à des lapins a causé une irritation cutanée et un ralentissement du GMC à 100 mg/kg m. c. par jour. L'administration d'une dose de 1000 mg/kg m. c. par jour a causé la vacuolisation hépatocellulaire chez les femelles traitées.

Les chercheurs ont administré sur une base chronique du difénoconazole de qualité technique à des souris et à des rats. Chez la souris, les doses \$ 46 mg/kg m. c. par jour (doses faibles à moyennes) étaient associées à une hausse proportionnelle à la dose de l'hépatotoxicité franche, à des morts prématurées et à un ralentissement du GMC. À la concentration de 423 mg/kg m. c. par jour (doses moyennes à élevées), la dose maximale tolérée a été dépassée. Une hausse, proportionnelle à la dose, de la fréquence des tumeurs du foie, accompagnée d'hépatotoxicité, a été observée chez les souris mâles aux doses \$ 46 mg/kg m. c. par jour et chez les femelles à la dose de 423 mg/kg m. c. par jour. Dans l'étude d'exposition du rat par le régime alimentaire, l'administration de difénoconazole de qualité technique a donné lieu à un ralentissement du GMC chez les femelles et à la dilatation hépatocellulaire chez les deux sexes aux concentrations \$ 24 mg/kg m. c. par jour. Rien ne laissait croire à la néoplasie attribuable au traitement chez le rat.

L'épreuve d'Ames, de mutation chez des bactéries, n'a pas révélé de potentiel mutagène ou clastogène du difénoconazole de qualité technique, et une épreuve cytogénétique in vitro sur des lymphocytes humains a donné des résultats équivoques. Cette substance n'a pas provoqué la synthèse in vitro d'ADN non programmée. Dans les études in vivo, elle n'a pas donné de résultat positif (formation de micronoyaux) dans le cadre d'un essai sur les micronoyaux murins. Compte tenu de la preuve, les chercheurs ont jugé que le difénoconazole n'est pas génotoxique dans les conditions d'essai.

Dans une étude de plusieurs générations sur le rat, les chercheurs ont estimé que la toxicité pour les parents se chiffrait à 2500 ppm, soit la DME. Les effets observés étaient une perte de masse corporelle et un ralentissement du GMC. La toxicité sur le plan du développement

était limitée à un ralentissement du GMC chez les petits du groupe exposé à 2500 ppm. Les chercheurs ont établi à 250 ppm (équivalant à 23,1 et à 27,4 mg/kg m. c. par jour chez les mâles et chez les femelles, respectivement) la DSEO pour la toxicité sur le plan de la reproduction et du développement. Le difénoconazole ne s'est pas révélé être tératogène chez le rat ou chez le lapin jusqu'aux doses où apparaît la toxicité pour la mère.

Dans la plupart des études sur la toxicité, il a été établi que le difénoconazole est toxique pour le foie, la souris constituant l'espèce la plus vulnérable. Les souris traitées au difénoconazole de qualité technique à des doses supérieures à 3 mg/kg m. c. par jour manifestaient une gamme de troubles hépatiques allant d'une dilatation hépatocellulaire et d'une vacuolisation à la nécrose focale ou multifocale de cellules hépatocellulaires uniques, à la stase biliaire, à des changements au niveau des matières grasses dans le foie et à des adénomes hépatocellulaires avec évolution vers des carcinomes à 423 mg/kg m. c. par jour, une dose supérieure à la dose maximale tolérable par la souris. Par ailleurs, les effets sur le foie du rat à des doses comprises entre 12 et 123 mg/kg m. c. par jour consistaient en un foie plus lourd, en des modifications de la chimie clinique et en une dilatation hépatocellulaire; aucun signe d'oncogénéité n'est apparu. Les études sur le chien révèlent seulement une augmentation de la masse du foie aux doses \$ 97 mg/kg m. c. par jour. Les chercheurs ont estimé que la réponse tumorigène chez la souris se situait à un seuil, la DSEO prenant la valeur de 4,7 mg/kg m. c. par jour. Le seuil de l'action tumorigène se situe à 46 mg/kg m. c. par jour chez la souris. On juge que cette valeur est prudente, compte tenu du potentiel génotoxique, des preuves limitées d'hépatotoxicité et des résultats équivoques à cette concentration en ce qui touche l'action tumorigène.

Tout bien considéré, les chercheurs arrivent à la conclusion que le difénoconazole de qualité technique cause des tumeurs du foie chez la souris par un mécanisme mitogénique non génotoxique à des doses à l'origine d'une franche toxicité pour le foie. Cependant, l'utilisation du difénoconazole de qualité technique ne devrait pas faire courir de risques de cancer aux humains pourvu que l'absorption soit inférieure au seuil de concentration où apparaissent les troubles hépatocellulaires. La base de données fait apparaître un lien entre la franche toxicité pour le foie et la formation de tumeurs du foie, en l'absence de la génotoxicité, chez la souris seulement, une espèce très vulnérable au développement épigénétique de tumeurs du foie. Puisqu'un effet de seuil hépatotoxique a été établi chez la souris, l'application d'une marge d'exposition (ME) devrait faire en sorte que le difénoconazole de qualité technique ne constituera pas une source de danger de cancer aux concentrations prévues dans les aliments destinés aux humains.

Tableau 3.1 Sommaire des études sur la toxicité du difénoconazole

MÉTABOLISME			
<p>Les études portaient sur le difénoconazole marqué en position triazole ou en position phényle.</p> <p>L'absorption et l'excrétion de doses uniques ou répétées, administrées par voie orale (0,5 mg/kg m. c.) sont très marquées et elles sont rapides chez les sujets des deux sexes de rats SD. L'administration d'une dose élevée (300 mg/kg m. c.) s'est traduite par une saturation de l'absorption GI. Plus de 90 % de la DA est éliminé dans les excréments en moins de 48 h; l'élimination est pratiquement complète au bout de 96 h. L'élimination dans les matières fécales est la principale forme d'excrétion (78-88 %), et passe avant tout par l'excrétion dans la bile (75 % à faible dose; 39-58 % à forte dose). L'excrétion dans l'urine correspond à 19-22 % du total. La demi-vie d'élimination s'est chiffrée à 20 h à la faible dose et à 33 à 48 h à la forte dose, la circulation entéro-hépatique participant à la réabsorption des métabolites biliaires. Le résidu final total sept jours après l'administration de la dose était < 1,0 % de la DA. Les plus fortes concentrations de radiomarqueur ont été trouvées dans le foie, le plasma et la carcasse. Le fait d'appliquer des doses uniques ou répétées n'a pas modifié l'élimination.</p> <p>Les chercheurs ont isolé 11 métabolites contenus dans l'urine et les fèces, notamment deux métabolites sulfonés dans l'urine. Deux de ces métabolites, A et B, contenaient des diastéréomères. Le mécanisme métabolique proposé passe par l'hydrolyse du noyau dioxane, suivie de la réduction du cétone à l'alcool, de l'hydroxylation du noyau phénylique le plus extérieur, ou encore du clivage de la liaison pour produire du triazole libre et le dérivé d'acide carboxylique du diphenyléther.</p>			
Étude	Espèce/souche et doses	DSEO/DSENO mg/kg m. c. par jour	Organes cibles, effets significatifs, commentaires
Études sur la toxicité aiguë - MAQT			
Orale	Rat, SD, 5/sexe, 1000, 2000 et 3000 mg/kg	DL ₅₀ = 1453 (les 2 sexes) Intervalle de confiance 95 % = 933-2263	Tous les sujets exposés à 3000 sont morts avant le jour 8; 40 % de mortalité à 1000 et à 2000. Légère toxicité aiguë. « ATTENTION - POISON ».
Cutanée	Lapin, NZW, 5/sexe, 2010 mg/kg	DL ₅₀ > 2010	Irritation cutanée signalée jusqu'au jour 14 après l'administration. Faible toxicité.
Respiratoire	Rat, Tif RAI f(SPF), 5/sexe, 3,285 mg/L	CL ₅₀ > 3,285 mg/L	Faible toxicité aiguë.
Irritation des yeux	Lapin, NZW, dose de 0,05 g Non lavés : 3/sexe Lavés: 2 mâles, 1 femelle	Cote moyenne maximale (CMM) = 19,6 (non lavés) 10,0 (lavés)	Modérément irritant. Tous les effets disparus au bout de 96 h. « ATTENTION - IRRITANT POUR LES YEUX ».
Irritation de la peau	Lapin, NZW, 3/sexe, dose de 0,5 g	Indice d'irritation primaire (IIP) (24 et 48 h) = 0,0	Non irritant.

Étude	Espèce/souche et doses	DSEO/DSENO mg/kg m. c. par jour	Organes cibles, effets significatifs, commentaires
Sensibilisation de la peau	Cobaye, Hartley, 0,5 g de la substance d'induction et de provocation; témoin positif : 0,5 mL de dinitrochlorobenzène (DNCB) à 0,05 % pour l'induction et la provocation	Substance à l'essai non irritante. Le DNCB a agi comme un sensibilisant. Cela montre que l'épreuve est sensible.	N'est pas un sensibilisant.
Toxicité aiguë - formulation (360FS/MG)			
Orale	Rat, SD, 5/sexe, 5050 mg/kg m. c. par jour	DL ₅₀ > 5050 mg/kg m. c.	Chez les deux sexes, les observations cliniques consistaient en : horripilation, diarrhée, perte d'activité, ptosis; rétablissement au jour 5. Mâles seulement : polyurie, salivation, épitaxie, larmes; rétablissement au jour 5. Une femelle morte au jour 3. Faible toxicité aiguë.
Cutanée	Lapin, NZW, 5/sexe, 2020 mg/kg m. c.	DL ₅₀ > 2020 mg/kg m. c.	Pas de toxicité, d'irritation ou de mort. Faible toxicité aiguë.
Respiratoire	Rat, SD, 5/sexe, 2,8 mg/L	CL ₅₀ > 0,985 mg/L	Diamètre aérodynamique moyen en masse (DAMM) = 3,0 : m, Écart-type géométrique (É.-T. G.) = 2,0 70 % < 6 : m; 6 % < 1,0 : m. Signes cliniques : horripilation, perte d'activité, ptosis, rétablissement au jour 1 après l'exposition. Faible toxicité aiguë. « ATTENTION - POISON ».
Irritation de la peau	Lapin, NZW, 2 mâles et 4 femelles, dose de 0,5 mL	IIP = 0,5	Très peu irritant.
Irritation des yeux	Lapin, NZW, 5 mâles, 1 femelle, dose de 0,1 mL	CMM (1 h) = 6,7	Très peu irritant.
Sensibilisation de la peau (méthode Buehler modifiée)	Cobaye, Hartley, substance à l'essai administrée non diluée, 0,5 mL pour l'induction et la provocation. Témoin positif Données de référence avec DNCB	Substance à l'essai non irritante. Aucun signe de sensibilisation. Le DNCB a agi comme un sensibilisant. Cela montre que l'épreuve est sensible	Pas un sensibilisant.

Étude	Espèce/souche et doses	DSEO/DSENO mg/kg m. c. par jour	Organes cibles, effets significatifs, commentaires
Toxicité aiguë - formulation (36FS)			
Orale	Rat, SD, 5/sexe, 5050 mg/kg m. c.	DL ₅₀ > 5050 mg/kg m. c.	Signes cliniques : horripilation, croûte décolorée autour du nez, diarrhée. Rétablissement au jour 4. Faible toxicité aiguë.
Cutanée	Lapin, NZW, 5/sexe, 2020 mg/kg m. c.	DL ₅₀ > 2020 mg/kg m. c.	Signes cliniques : défécation limitée, diarrhée, rétablissement au jour 14. Faible toxicité aiguë.
Respiratoire	Rat, SD, 5/sexe, 2,8 mg/L	CL ₅₀ > 2,87 mg/L	DAMM = 2,5 : m, É.-T. G. = 2,6 84 % < 7 : m; 50 % < 2,5 : m. Signes cliniques : horripilation, perte d'activité, ptosis, rétablissement au jour 3 après l'exposition. Faible toxicité aiguë.
Irritation de la peau	Lapin, NZW, 2 mâles et 4 femelles, dose de 0,5 g	IIP = 0,0	Non irritant.
Irritation des yeux	Lapin, NZW, 5 mâles et 1 femelle, dose de 0,1 mL	Cote moyenne maximale (CMM) = 5,3	Très peu irritant.
Sensibilisation de la peau (méthode de Buehler modifiée)	Cobaye, Hartley, 5/sexe, substance à l'essai administrée non diluée. 0,5 mL pour l'induction et la provocation. Témoin positif Données de référence avec DNCB	Substance à l'essai non irritante. Pas de signe de sensibilisation. Le DNCB a agi comme un sensibilisant. Cela montre que l'épreuve est sensible	Pas un sensibilisant.
Exposition à court terme			
Cutanée 21 jours	Lapin, NZW, 5 par sexe dans chaque groupe. 0 (éthanol), 0 (novice), 10, 100, 1000 mg/kg m. c. par jour	DSEO = 10 SEO = 100	\$ 100 mg/kg : Ralentissement du GMC et de la consommation alimentaire (CA), irritation topique de la peau légère à modérée. 1000 mg/kg : Chez les femelles, surrénales plus lourdes, vacuolisation des hépatocytes.

Étude	Espèce/souche et doses	DSEO/DSENO mg/kg m. c. par jour	Organes cibles, effets significatifs, commentaires
Régime alimentaire 90 jours	Souris, CD-1, 15 de chaque sexe par groupe, 0, 20, 200, 2500, 7500 et 15 000 ppm	DSEO = 20 ppm (- 3 mg/kg chez les 2 sexes). DSENO = 200 ppm (- 30 mg/kg chez les 2 sexes, à cause d'une hausse du poids du foie chez les 2 sexes et d'une hypertrophie hépatocellulaire chez les mâles) SEO = 2500 ppm (383 mg/kg chez les mâles, 559 mg/kg chez les femelles)	2500 ppm : Hausse du poids du foie, hypertrophie hépatocellulaire et vacuolisation chez les 2 sexes. La plupart des sujets exposés à 7500 et à 15 000 ppm sont morts dès la 1 ^{re} semaine.
Régime alimentaire 90 jours	Rat, CRL:CD(SD), 15 de chaque sexe par groupe, 0, 20, 200, 750, 1500 et 3000 ppm	DSEO = 20 ppm (- 1,23 et 1,43 mg/kg, mâles et femelles) SEO = 250 ppm (- 11,3 et 15,5 mg/kg, mâles et femelles)	200 ppm : Ralentissement du GMC chez les femelles, et hausse absolue du poids du foie et relative au poids du corps. 1500 et 3000 ppm : ralentissement du GMC significatif chez les 2 sexes (3000 ppm seulement), significatif. Hausse proportionnelle à la dose de l'hypertrophie hépatocellulaire chez les 2 sexes.
Régime alimentaire 90 jours	Rat, Wistar, 20 de chaque sexe dans les groupes exposés à 0 et 1500 ppm; 10 de chaque sexe dans les groupes exposés à 40 et 250 ppm. 4 semaines de rétablissement pour les témoins et le groupe à la plus forte dose	DSEO = 40 ppm (- 3,3-3,5 mg/kg par jour) SEO = 250 ppm (- 11,3 et 15,5 mg/kg, mâles et femelles, respectivement)	250 ppm : Ralentissement du GMC chez les mâles, baisse de la CA chez les 2 sexes. Hausse relative du poids du foie au poids du corps chez les 2 sexes à la semaine 13. 1500 ppm : Ralentissement du GMC chez les mâles, baisse de la CA et de la consommation d'eau, hausse du poids du foie (absolue et relative à celui du corps et à celui du cerveau).
Régime alimentaire 6 mois	Chien, beagle, 3 de chaque sexe par groupe. 0, 100, 1000, 3000, 6000 ppm.	DSEO = 1000 ppm (31,3 et 34,8 mg/kg m. c. par jour, mâles et femelles, respectivement)	3000 et 6000 ppm : Cataractes et effets sur les yeux, ralentissement du GMC et baisse de la CA chez les 2 sexes.

Étude	Espèce/souche et doses	DSEO/DSENO mg/kg m. c. par jour	Organes cibles, effets significatifs, commentaires
Régime alimentaire 12 mois	Chien, beagle, 4 de chaque sexe par groupe. 0, 20, 100, 500, 1500 ppm	DSEO = 100 ppm (3,4 et 3,7 mg/kg m. c., mâles et femelles, respectivement) SEO = 500 ppm (16,4 et 19,4 mg/kg, mâles et femelles, respectivement)	Ralentissement du GMC chez les femelles à 500 et à 1500 ppm. DSEO (cataractes) = 1500 ppm (-37,5 mg/kg m. c. par jour).
Toxicité chronique et pouvoir oncogène			
Régime alimentaire 80 semaines	Souris, CD-1, 60-70 de chaque sexe par groupe, 0, 10, 30, 300, 2500 et 4500 ppm (équivalent à 0, 1,5, 4,7, 46,3, 423,2, et 818,9, et à 0, 1,9, 5,6, 57,8, et 512,6 mg/kg m. c. par jour chez les mâles et les femelles, respectivement)	Effets chroniques : DSEO = 30 ppm (4,7 et 5,6 mg/kg, mâles et femelles, respectivement) SEO = 300 ppm (46,3 et 57,8 mg/kg, mâles et femelles, respectivement) Oncogénécité : DSEO = 30 ppm (4,65 et 5,63 mg/kg, mâles et femelles, respectivement) SEO = 300 ppm (46,3 et 57,8 mg/kg, mâles et femelles, respectivement)	Morts précoces chez les femelles à 2500 ppm. Toutes les femelles mortes à 4500 ppm. 300, 2500, 4500 ppm : Ralentissement du GMC cumulé (les 2 sexes). Mâles : foie plus lourd, lésions hépatocellulaires (hypertrophie, nécrose, stase biliaire, changements au niveau du stockage des matières grasses dans le foie, notés chez les mâles). Gravité proportionnelle à la dose. Femelles à 2500 ppm : Nécrose, hypertrophie, stase biliaire, changements au niveau des matières grasses. Oncogénécité : tumeurs hépatocellulaires, adénomes Mâles : 300, 2500, 4500 ppm. Femelles : 2500 ppm. Adénomes/carcinomes Mâles : 2500, 4500 ppm. Femelles : 2500 ppm.
Régime alimentaire 2 ans	Rat, SD, 80-90 de chaque sexe par groupe, 0, 10, 20, 500 et 2500 ppm. (équivalent à 0, 0,5, 1,0, 24,1 et 123,8, et à 0, 0,6, 1,3, 32,8 et 169,7 mg/kg m. c. par jour, mâles et femelles, respectivement)	DSEO = 20 ppm (0,96 et 1,27 mg/kg, mâles et femelles, respectivement) SEO = 500 ppm (24,1 et 32,8 mg/kg, mâles et femelles, respectivement)	500 et 2500 ppm : Ralentissement du GMC, hypertrophie hépatocellulaire, chimie clinique, les deux sexes. Pas d'effet cancérigène jusqu'à la DME.

Étude	Espèce/souche et doses	DSEO/DSENO mg/kg m. c. par jour	Organes cibles, effets significatifs, commentaires
Toxicité sur le plan du développement et de la reproduction			
Plusieurs générations	Rat, SD, 30 de chaque sexe par groupe et par génération, 0, 25, 250 et 2500 ppm (équivalent à 0, 1,8, 17,7, et 172,4, et à 0, 2,0, 19,6 et 191,6 mg/kg m. c. par jour, mâles et femelles, respectivement, avant l'accouplement)	DSEO (parents) = 250 ppm (17,7 et 19,6 mg/kg, mâles et femelles, respectivement) DSEO (développement) = 250 ppm (17,7 et 19,6 mg/kg, mâles et femelles, respectivement)	Ralentissement du GMC et perte de poids à 2500 ppm chez les parents F ₀ et F ₁ . Ralentissement du GMC chez les petits et baisse de la survie des mâles F ₁ et F ₂ à 2500 ppm. Aucun effet sur les paramètres de la reproduction, sur les signes cliniques ou la mortalité.
Tératogénéicité	Rat, CRL:CD(SD), 25 par groupe, 0, 2, 20, 100 et 200 mg/kg m. c. par jour	DSEO (mères) = 20 mg/kg m. c. par jour DSEO (développement) = 100 mg/kg m. c. par jour	Ralentissement du GMC et baisse de la CA pendant l'administration du traitement à 100 et 200 mg/kg. Baisse du nombre moyen de foetus, hausse du nombre de résorptions/mère et perte en % post-nidation à 200 mg/kg. Ossification retardée et augmentation du nombre de côtes chez les petits à 200 mg/kg. Pas tératogène.
Tératogénéicité	Lapin, NZW, 19 par groupe, 0, 1, 25 et 75 mg/kg m. c. par jour	DSEO (mères) = 25 mg/kg m. c. par jour DSEO (développement) = 25 mg/kg m. c. par jour	Plus d'avortements, morts, et important ralentissement du GMC et baisse de la CA accentués à 75 mg/kg. Baisse du poids des foetus à 75 mg/kg m. c. par jour. Pas tératogène.
Mutagénéicité - MAQT			
Étude	Espèce/souche ou type cellulaire	Doses employées	Effets majeurs - Commentaires
Essai de mutation bactérienne (épreuve d'Ames)	<i>S. typhimurium</i> TA98, 100, 1535, 1537; <i>E. coli</i> CM 881 (WP2 trp UV résistant pKM 101) et CM 891 (WP2 trp uvrA pKM 101)	1 ^{er} essai : 340 à 5447 : g/plaque 2 ^e essai : 85 à 1362 : g/plaque	Négatif (+/! S9)
Synthèse in vitro non programmée d'ADN de mammifère	Hépatocytes de rat en culture	0, 0,46, 1,39, 4,17, 12,5 et 25 : g/mL	Négatif

Étude	Espèce/souche et doses	DSEO/DSENO mg/kg m. c. par jour	Organes cibles, effets significatifs, commentaires
Essai cytogénétique , mammifères, in vitro	Lymphocytes humains en culture	2,5, 5,0, 10,0, 20,0 et 40,0 : g/mL (+/- S9)	Évaluation impossible, lacunes, résultats non conclusifs.
Épreuve du micronoyau chez la souris, in vivo	Souris, CD-1, 5 de chaque sexe, cellules de la moelle osseuse	1 ^e partie : 1600 mg/kg m. c. : sujets sacrifiés à 16, 24 et 48 h après l'administration du traitement 2 ^e partie : 400, 800 et 1600 mg/kg m. c. : sujets sacrifiés 24 h après l'administration du traitement	Négatif
Études spéciales - potentiel cataractogène			
Étude du pouvoir cataractogène chez le chien	Chien, beagle, un de chaque sexe dans le groupe 1, deux de chaque sexe dans le groupe 2 (rétablissement)	Groupe 1 : 6000 ppm (jours 1-8) 3000 ppm (jours 9-63) 4000 ppm (jours 64-127) Groupe 2 : 6000 ppm (jours 1-8) 3000 ppm (jours 9-21) rétablissement (jours 21-127)	Aux doses employées, aucun effet sur les yeux lié au traitement. Ralentissement du GMC et baisse de la CA pendant la semaine 1 (à 6000 ppm). Conclusion : Échantillon trop mince pour juger de manière certaine du potentiel cataractogène chez le chien.
Étude du pouvoir cataractogène chez le poulet	Poulet, Hisex, 5 de chaque sexe. témoin positif : 2,4- dinitrophénol, 3 de chaque sexe	5000 ppm (équivalent à 625 mg/kg m. c. par jour) Témoin positif 2,4- dinitrophénol : 2500 ppm (équivalent à 312 mg/kg m. c. par jour)	Effets sur les yeux, attribuables au traitement chez les sujets des deux sexes. Conclusion : Cataractogène chez le poulet.

3.2 Détermination de la dose journalière admissible (DJA)

La plus faible DSEO a été obtenue dans l'étude de toxicité chronique chez le rat, à la dose de 1,0 mg/kg m. c. par jour, les chercheurs ayant observé un ralentissement du GMC et une hausse du nombre de cas d'hypertrophie hépatocellulaire chez les sujets des deux sexes à la concentration supérieure suivante, soit 24 mg/kg m. c. par jour. Ils proposent un facteur de sécurité (FS) de 100 à appliquer au calcul de la DJA.

La DJA proposée est calculée en appliquant la formule suivante :

$$DJA = \frac{DSEO}{FS} = \frac{1,0 \text{ mg/kg m. c./jour}}{100} = 0,01 \text{ mg/kg par jour de difénoconazole}$$

Pour une personne de 60 kg, la DJA est de 0,6 mg par jour ($DJA \times 60 \text{ kg}$).

3.3 Dose aiguë de référence (DAR)

Compte tenu du faible ordre de grandeur de la toxicité aiguë du difénoconazole par exposition par les voies orale, cutanée et respiratoire, il n'est pas nécessaire, ni approprié, de proposer une dose aiguë de référence.

3.4 Choix d'un effet toxicologique pour l'évaluation du risque d'exposition occasionnelle ou professionnelle

La formulation est très peu irritante pour les yeux, elle l'est légèrement pour la peau et elle n'est pas allergène par contact cutané. Elle n'est pas à l'origine d'une toxicité aiguë par la voie orale ou par la voie cutanée, mais on considère qu'elle est légèrement toxique par inhalation.

La durée prévue d'exposition des personnes traitant les semences directement chez le producteur agricole est de deux ou trois jours par année. L'exposition des traiteurs de semences professionnels peut s'échelonner sur des mois. Dans les deux cas, l'étude de 21 jours sur l'exposition par voie cutanée du lapin donne l'effet toxicologique cherché le plus approprié pour l'évaluation de l'exposition professionnelle. Elle employait le difénoconazole de qualité technique. La DSEO y était fixée à 10 mg/kg m. c. par jour et le seuil d'effet y était fixé à 100 mg/kg m. c. par jour, prenant pour critères la perte de poids et la diminution de la consommation alimentaire. Les principaux éléments considérés dans cette décision sont le fait que la peau est la principale voie d'exposition, qu'une étude toxicologique portant sur cela est la plus appropriée, que cette étude est de bonne tenue et que les effets observés aux doses supérieures correspondent bien aux résultats des études toxicologiques par la voie orale, que le difénoconazole est métabolisé rapidement et massivement, enfin que rien n'indique une hausse importante de la toxicité en fonction de la durée d'exposition.

Aucun effet tératogène ou mutagène n'est apparu. Une action cancérogène au niveau hépatique a été signalée chez les mâles comme chez les femelles de la souris CD-1 à des doses de 46 mg/kg m. c. par jour. La DSEO était évaluée à 4,6 mg/kg m. c. par jour. Les chercheurs ont montré l'existence d'un seuil de réponse. Le mécanisme oncogène correspond à un processus mitogénique non génotoxique où l'hépatotoxicité accentuée (changements au niveau des matières grasses dans le foie, hypertrophie hépatocellulaire, stase biliaire, nécrose d'hépatocytes individuels et nécrose focale et multifocale) peut constituer le facteur déterminant de la formation de tumeurs du foie. Puisque les chercheurs considèrent

qu'il s'agit d'un seuil de réponse, chez une espèce très sensible, ils considèrent qu'une marge de sécurité de 100 est adéquate.

3.5 Limite dans l'eau potable

Cette question est étudiée en 4.2.

3.6 Effets sur la santé humaine et animale, associés à l'exposition à la matière active ou aux impuretés qu'elle contient

3.6.1 Évaluation de l'exposition des personnes qui manipulent ces produits

Dividend® 360FS

Le Dividend® 360FS est proposé pour le traitement commercial des semences seulement. Il est placé en fûts de 208 L. Il faut le diluer dans l'eau dans un rapport de 1 à 10 avant de l'appliquer en bouillie au moyen du matériel commercial du type à nébulisation ou du matériel d'application en bouillie. La dose maximale est de 23,4 g m. a. par 100 kg de semences. Le traitement commercial des semences de blé se fait de la fin de l'automne au commencement du printemps. Par conséquent, les ouvriers peuvent être exposés à ce produit pendant plusieurs mois. Le modèle d'étiquette stipule le port d'une combinaison sur les vêtements de travail et le port de gants de protection contre les produits chimiques pour manipuler le Dividend® 360FS, les semences traitées ou le matériel contaminé.

Le régime de travail et le nombre de personnes participant au traitement des semences varient selon la taille de l'opération. Ordinairement, les personnes responsables du mélange et du traitement des semences préparent un lot par poste de huit heures de travail et traitent environ 60 000 kg de semences. Ordinairement, les semences de blé sont ensachées par lots de 500 à 1000 kg ou transférées directement de la machine de traitement à de grands compartiments de stockage d'où elles sont versées dans le camion ou la remorque du producteur agricole. Sur commande spéciale, les ouvriers peuvent avoir à préparer de petits sacs de 25 kg. Ce travail exige le plus d'opérations de manutention et, dans ces circonstances, l'exposition des ensacheurs et des ouvriers qui ferment les sacs serait maximale. Selon nos renseignements, une machine à ensacher peut manutentionner 600 sacs de 25 kg à l'heure, ce qui revient à 120 000 kg de semences par poste de travail de huit heures. Les machines de traitement peuvent fonctionner sans interruption pour permettre de « suivre le rythme » de la section de l'ensachage et de la fermeture des sacs. À la dose de 23,4 g m. a. par 100 kg de semences, une personne mélangeant et manipulant le produit pourrait manipuler 14 kg m. a. par jour, une personne s'occupant de l'ensachage et de la fermeture des sacs, 28 kg m. a. par jour.

L'exposition a été estimée à partir d'une étude de remplacement, sur l'exposition au métalaxyl (Apron® FL), par la voie cutanée et par la voie respiratoire, d'ouvriers responsables du traitement de semences de soja. Dans chacun de trois essais, réalisés dans

des usines commerciales de traitement des semences en Indiana et en Iowa, l'Apron® FL a été appliqué à des semences de soja à la dose de 30 g m. a. par 100 kg de semences, au moyen d'un matériel similaire au matériel commercial en usage au Canada. Trois tâches ont été contrôlées : mélange et manutention, ensachage et fermeture des sacs. Dans chaque essai, un ouvrier effectuait chacune des tâches cinq fois, pour un total de 15 observations par tâche. Dans la plupart des cas, la durée d'observation était de 3,5 h. Les chercheurs avaient utilisé des techniques de dosimétrie passive, p. ex., le port sous les vêtements de dosimètres recouvrant tout le corps, les échantillonnages par essuyage du cou et du visage avec des tampons en coton, le rinçage des mains et l'installation de dispositifs d'échantillonnage de l'air sur les sujets. Tous les ouvriers portaient des vêtements longs, et les responsables du mélange et du traitement portaient aussi des lunettes, des gants et un tablier de protection contre les produits chimiques. Puisqu'il faisait froid, plusieurs ouvriers portaient des vêtements supplémentaires. Les ensacheurs enfilaient de gants de coton épais pour garder les mains au chaud. Certains portaient un masque anti-poussière.

À cause d'irrégularités dans les données de récupération au champ ainsi que de la variabilité au niveau de l'habillement des participants, les chercheurs pensent que les estimations au 90^e percentile de l'exposition sont appropriées à l'évaluation du risque. Ces estimations sont de 25 : g/kg m. c. par jour chez les responsables du mélange et de la manutention, de 13 : g/kg m. c. par jour chez les ensacheurs et de 47 : g/kg m. c. par jour pour ceux qui ferment les sacs. Les estimations s'appliquant aux deux derniers reposent sur l'hypothèse voulant que les sacs font 25 kg; or, cela correspond au scénario de l'exposition la plus forte. Dans tous les cas, celle-ci est principalement d'origine cutanée, les mains comptant pour la moitié. L'exposition par la voie respiratoire est d'environ 15 % du total chez ceux qui ferment les sacs; cependant, une bonne partie des résidus obtenus par inhalation ne sont pas détectables ou encore leur concentration est inférieure à la limite de quantification (LQ).

Tableau 3.2 Estimation de l'exposition d'opérateurs commerciaux et marges d'exposition à appliquer

Scénario d'exposition des opérateurs	Exposition quotidienne (cutanée + respiratoire) opérateur de 70 kg (mg/kg m. c. par jour)	Marge d'exposition (ME) (fondée sur une DSEO de 10 mg/kg m. c., provenant d'une étude de 21 jours sur l'exposition cutanée chez le lapin) ^a
Mélange/traitement (de 60 000 kg de semences au Dividend® 360FS, à 23 g m. a. par 100 kg de semences)	0,025	400
Ensachage (manutention de 120 000 kg de semences traitées au Dividend® 360FS à 23 g m. a. par 100 kg de semences)	0,013	770
Fermeture des sacs (manutention de 120 000 kg de semences traitées au Dividend® 360FS à 23 g m. a. par 100 kg de semences)	0,047	210

^a Bien que l'exposition à long terme ne soit pas appropriée au scénario proposé, on signale que les ME appliquées à l'effet cherché que sont les tumeurs (DSEO = 4,6 mg/kg m. c. par jour) sont adéquates (> 100) avec tous les scénarios d'exposition.

Les ME, déterminées en fonction de profils d'emploi canadiens caractéristiques, sont acceptables pour tous les opérateurs.

Dividend® 36FS

Le Dividend® 36FS est placé en bidons de 10 L en plastique. Il est commercialisé sous forme de produit pré-dilué. Il est offert pour le traitement sur place des semences, dans les propriétés agricoles, au moyen de matériel classique à écoulement gravitaire ou à nébulisation, ou encore au moyen d'un semoir pneumatique permettant le traitement à mesure des semences. Le taux maximal d'application est de 23,4 g m. a. par 100 kg de semences. Le modèle d'étiquette ne stipule le port d'aucun équipement individuel de protection.

En général, les opérations de traitement des semences sur la propriété agricole même n'occupent qu'une seule personne; elles ont lieu une fois l'an, au moment des semis. La quantité maximale de semences traitées par jour serait d'environ 10 000 kg, et il faudrait peut-être 2 ou 3 jours de travail. À la dose maximale de 23,4 g m. a. par 100 kg de semences, l'opérateur aurait à manutentionner 2,3 kg m. a. par jour.

Différentes méthodes s'offrent pour traiter chez le producteur agricole et pour semer les semences de blé. Les personnes peuvent être exposées au produit pendant le transbordement des semences, pendant leur manutention (p. ex., en les étalant dans les trémies) ou encore pendant les opérations de nettoyage et d'entretien du matériel. Les dispositifs où le pesticide est versé en vase ouvert constituent les éléments du matériel de traitement sur place des semences les plus susceptibles de conduire à une exposition du personnel.

L'exposition au Dividend® 36FS a été évaluée au moyen de la Pesticide Handler Exposure Database (PHED), version 1.1. La PHED est une compilation de données de dosimétrie passive génériques, applicables aux personnes qui mélangent, qui transvasent et qui appliquent les produits, ainsi qu'aux signaleurs. Cette banque de données est exploitée par un logiciel qui facilite la production d'estimations de l'exposition correspondant à des scénarios précis.

Afin d'estimer l'exposition totale par voie cutanée et par inhalation en cas d'application du pesticide, les chercheurs ont créé des sous-ensembles appropriés de données de qualité A et de qualité B à partir des fichiers de la PHED. Le fichier concernant les personnes qui mélangent et qui transvasent les produits a été décomposé en sous-ensembles traitant du mélange sans confinement, des formulations liquides, et de manière à exclure toutes les données ponctuelles relatives à l'emballage dans des sachets hydrosolubles. L'exposition a été estimée en fonction du port de pantalons, de chemises à manches longues et de gants par

le personnel. Les données de la version 1.1 de la PHED forment une base adéquate pour l'estimation de l'exposition professionnelle pendant le transvasage du Dividend® 36FS dans un réservoir à vis. Les sous-ensembles sont conformes aux critères de qualité, de spécificité et de quantité des données de l'Accord de libre-échange nord-américain.

Toutes les données ont été normalisées en kg de matière active manutentionnée. Les estimations de l'exposition correspondent à l'ajustement optimal de la tendance centrale, c.-à-d. à la somme des mesures de la tendance centrale pour chaque partie de l'organisme la plus appropriée à la distribution des données pour cette partie du corps (moyenne arithmétique avec une distribution normale, moyenne géométrique avec une distribution lognormale, médiane pour toute autre distribution). Les estimations de l'exposition et les calculs de la ME sont fondés sur l'hypothèse qu'un producteur agricole emploie 2,3 kg m. a. par jour. Cela pourrait se produire deux ou trois fois dans l'année.

L'estimation de la PHED n'inclut pas d'autres sources possibles d'exposition. Ainsi, il peut se produire une exposition additionnelle par la manipulation des semences traitées (p. ex., en lissant le grain traité de la main), pendant le semis, ou en nettoyant et en assurant l'entretien du matériel. On ne peut faire mieux qu'une évaluation qualitative de ces sources d'exposition. Compte tenu de la nature du matériel décrit plus haut, ces sources risquent peu d'être importantes relativement à l'exposition causée par la manipulation et le transvasage du Dividend® 36FS.

Tableau 3.3 Estimation de l'exposition d'exploitants agricoles et marges d'exposition à appliquer

Scénario d'exposition de l'exploitant agricole	Exposition quotidienne (cutanée + respiratoire) opérateur de 70 kg (mg/kg m. c. par jour)	ME (fondée sur une DSEO de 10 mg/kg m. c., provenant d'une étude de 21 jours sur l'exposition cutanée chez le lapin) ^a
Producteur, transvasage seulement (de 10 000 kg de semences au Dividend® 36FS, à 23 g m. a. par 100 kg de semences)	0,0037	2700

^a Bien que l'exposition à long terme ne soit pas appropriée au scénario proposé, on signale que les ME appliquées à l'effet cherché que sont les tumeurs (DSEO = 4,6 mg/kg m. c. par jour) sont adéquates.

La ME, déterminée en fonction de profils d'emploi canadiens caractéristiques, est acceptable.

3.6.2 Exposition occasionnelle

Compte tenu des scénarios commerciaux et agricoles d'utilisation proposés, l'exposition occasionnelle de personnes et le risque couru devraient être minimales.

3.6.3 Ouvriers responsables des semis

On estime que les ouvriers des usines de traitement des semences sont plus exposés que les producteurs agricoles qui sèment des graines traitées commercialement puisqu'ils manutentionnent des volumes nettement supérieurs de la formulation et de semences traitées, et qu'ils y sont exposés plus longtemps. Les marges d'exposition s'appliquant aux ouvriers semant des graines traitées commercialement devraient être supérieures à celles des ouvriers qui traitent commercialement les semences et qui appliquent le Dividend® 360FS, ainsi qu'à celles des producteurs agricoles qui appliquent le Dividend® 36FS.

4.0 Résidus

4.1 Définition des résidus visés par les limites maximales de résidus (LMR)

4.1.1 Définition des résidus dans les plantes, visés par les LMR

Le métabolisme du difénoconazole dans les plantes a été étudié sur le blé, la tomate, la pomme de terre et le raisin. Compte tenu des similitudes d'ordre qualitatif dans le profil métabolique de cette substance dans ces quatre cultures, l'ARLA est parvenue à la conclusion que la nature du résidu dans les végétaux était élucidée. Le difénoconazole est métabolisé par hydroxylation du noyau phényle et(ou) par ouverture oxydative du noyau dioxolane, suivis du clivage de la liaison carbone-carbone entre le noyau phényle et le noyau triazole.

Les principaux résidus finaux trouvés dans le grain de blé sont les métabolites triazole et acide triazolacétique. Dans la paille et le fourrage de blé, ce sont la TA, l'acide triazolacétique et le CGA-205375. Le composé initial n'a pas été détecté dans le grain; il correspond à 7-8 % et à 0,3-0,4 % du RRT dans le fourrage et dans la paille, respectivement.

Le demandeur d'homologation a déterminé adéquatement la nature des résidus dans la tomate, à la suite de l'application foliaire du produit. Les principaux sont le composé initial et son métabolite TA ainsi que le CGA-131013.

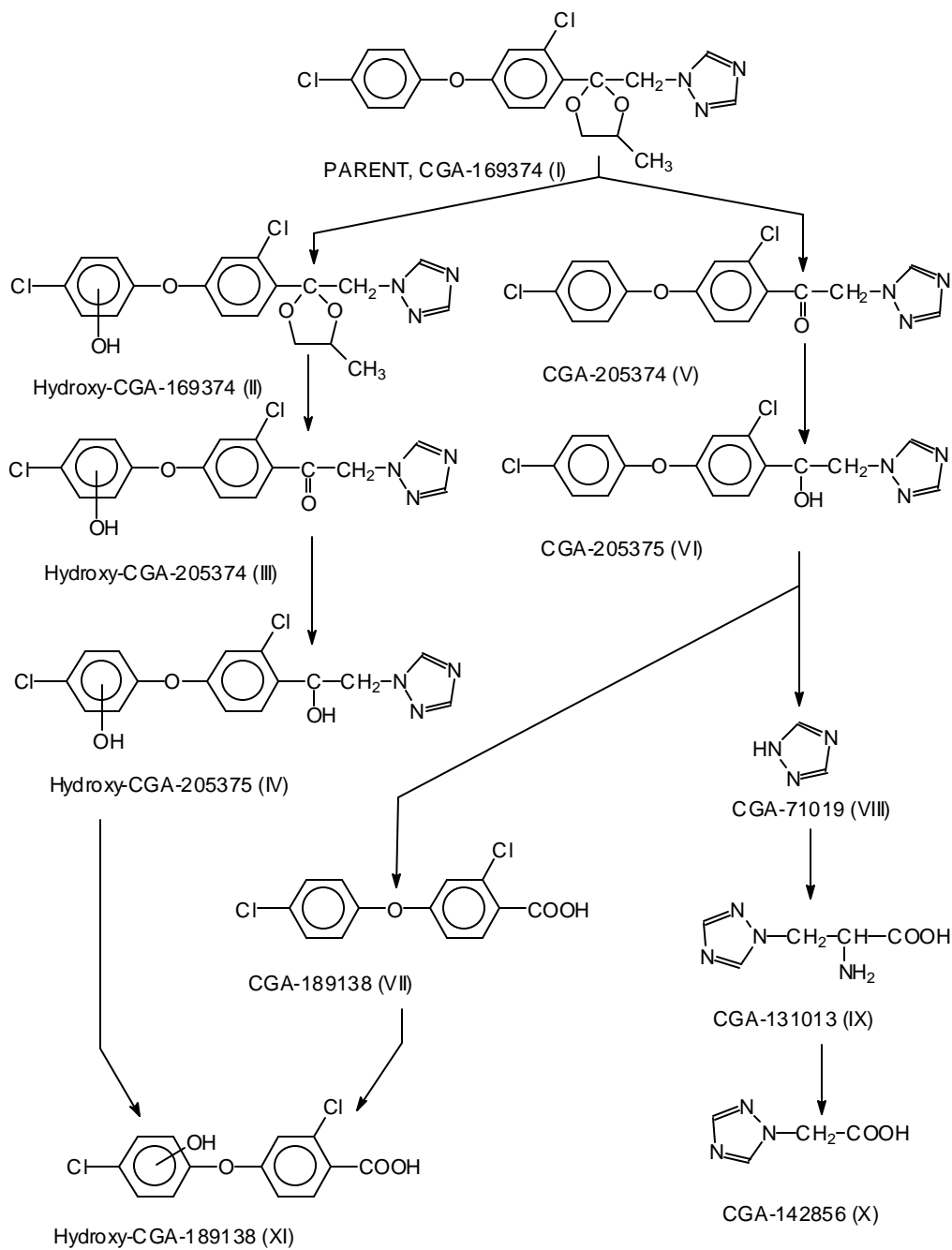
Il a déterminé quel est le devenir métabolique principal du difénoconazole dans la pomme de terre, à la suite de l'application foliaire du produit. Le produit initial est clivé au pont phényl-triazole. Les études avec le triazole marqué indiquent que ce côté de la molécule donne la TA; les études avec le phényle marqué indiquent que le groupement latéral est conjugué avec un bon nombre de substrats naturels.

Dans le raisin, le difénoconazole constitue par lui-même, avec 32-51 % du RRT, le principal constituant du résidu. Le CGA-205375, le CGA-205374, le CGA-189138 et le triazole ont également été identifiés; tous correspondent à moins de 10 % du RRT.

L'ARLA est parvenue à la conclusion qu'aucun des métabolites du difénoconazole mérite d'être inclus dans la définition de résidu préoccupant (RP). Aucun métabolite spécifique dans les plantes n'a été observé lors des études du métabolisme dans les végétaux. Aucune inquiétude d'ordre toxicologique n'est apparue relativement aux métabolites du difénoconazole. Par conséquent, l'ARLA est parvenue à la conclusion que ces métabolites ne constituaient pas un risque sur le plan alimentaire. À noter que la TA et ses métabolites font l'objet d'une LMR de 2 ppm. La concentration de TA observée dans ces expériences indique qu'il est peu probable de voir ceux-ci dépasser les LMR lorsque le difénoconazole est employé comme moyen de traitement des semences. Toutefois, si Novartis envisage d'élargir le profil d'emploi de cette substance aux traitements foliaires, l'ARLA examinera à nouveau si le CGA-205375 doit être inclus ou non dans la définition de LMR du difénoconazole.

La figure 4.1 donne le profil métabolique du difénoconazole dans les plantes.

Figure 4.1 Profil métabolique du difénoconazole dans les plantes



Étude avec rotations culturales en milieu clos

Le demandeur d'homologation a présenté des preuves relativement au devenir et à l'élimination du difénoconazole, marqué en position phényle et en position triazole, dans la laitue, le blé, la betterave à sucre, la moutarde, le navet et le maïs cultivés en assolement dans des sols traités au difénoconazole. Les doses employées étaient disproportionnées (1,5-5 fois la dose américaine recommandée). Les taux de récupération étaient élevés, et le degré d'identification obtenu oscillait entre 67 % et 82 % du RRT. Les métabolites identifiés dans les cultures d'assolement avaient été précédemment identifiés dans le cadre des études sur le métabolisme dans les végétaux et dans les animaux. La TA et d'autres dérivés de la TA constituaient les principaux métabolites identifiés dans ces cultures. Aucune trace du produit initial n'a été détectée. Cette étude n'a pas mis en évidence de nouveaux métabolites susceptibles d'influer sur la définition du RP.

Comportement et devenir dans l'environnement

Le devenir et l'élimination du difénoconazole dans le sol ont été déterminés. Ces essais montrent que la biotransformation de la molécule est apparentée à celle observée dans les plantes et dans les animaux.

La transformation non biologique du difénoconazole a été étudiée au cours des essais de photolyse en milieu aqueux. Ceux-ci ont conduit à la détermination de quatre produits de transformation (un identifié, trois postulés) qui n'avaient pas été observés chez les animaux, chez les végétaux ou dans le sol. La toxicité possible de ces substances est inconnue.

Le traitement des semences fait partie du profil d'emplois possibles du difénoconazole. Cette molécule étant assez peu mobile dans le sol, il est peu probable que ce produit puisse migrer de la semence traitée à l'eau libre, où il pourrait être photolysé en milieu aqueux. Dans ces conditions, il semble très peu probable que le produit de transformation observé lors des essais de photolyse soit retrouvé dans des végétaux. Si Novartis souhaitait élargir le profil d'emploi de son produit à un scénario où la photolyse en milieu aqueux serait possible, il faudrait confirmer la nature de ces produits de transformation et déterminer leur éventuelle toxicité.

Stabilité à l'entreposage

Novartis a présenté des données sur la stabilité à l'entreposage, au congélateur, notamment du composé initial dans la pomme de terre (groupe 1) et la tomate (groupe 8), dont des échantillons ont été conservés pendant au moins deux ans à l'état congelé, ainsi que dans la laitue (groupe 4), le soja (groupe 6) et le fourrage de blé, pendant un an. Les résultats indiquent que le composé initial est stable dans le blé (groupe de cultures 15) et dans la graine de coton (qui ne fait pas partie d'un groupe de cultures) jusqu'à deux ans en entreposage. Le demandeur a fait la démonstration de la stabilité au congélateur du composé initial dans cinq groupes de cultures et dans la graine de coton. Les groupes de cultures étaient représentatifs des légumes fruits (tomate, groupe 8), des plantes racines (pomme de terre, groupe 1), des légumes feuilles (laitue, groupe 4), des grains non oléagineux (blé,

groupe 15) et des grains oléagineux (soja, groupe 6, et graine de coton). Dans ces conditions, l'ARLA est parvenue à la conclusion que les résidus de difénoconazole dans les cultures sont stables jusqu'à un an au congélateur.

4.1.2 Définition des résidus dans les aliments d'origine animale, visés par la LMR

Métabolisme chez les animaux

Les études sur le métabolisme chez les animaux d'élevage qui ont été présentées pour étayer cette demande d'homologation étaient inadéquates. Les chercheurs ont mal retracé le RRT dans les études sur la poule et la chèvre allaitante. Ce qui a nui à l'interprétation des renseignements d'ordre qualitatif contenus dans ces études. En prenant les résultats de l'étude sur le métabolisme chez le rat et en appliquant l'exposition potentielle des animaux aux résidus du difénoconazole contenus dans les aliments traités pour animaux, l'ARLA a amassé assez de renseignements pour étayer cette demande d'homologation, mais impose plusieurs restrictions relatives aux nouveaux usages possibles.

Sur le plan qualitatif, les données sur le métabolisme et sur l'excrétion chez la chèvre, la poule et le rat donnent un même profil, la majeure partie de la dose (87-104 %) étant excrétée dans l'urine, les fèces et la bile. Chez ces trois espèces, les métabolites étaient similaires, la TA et le CGA-205375 constituant les principaux résidus finaux. Chez le rat, les chercheurs ont aussi observé un métabolite mineur du CGA-205375 (le métabolite A1 et A2). La majeure partie de la radioactivité trouvée dans les parties comestibles des sujets se trouvait dans le foie et les reins; il s'agissait de la radioactivité associée au résidu CGA-205375. La concentration des résidus dans le lait de chèvre parvenait à un plateau au bout de 7-8 jours. Par fractionnement du lait entier en matières grasses, lactosérum et caséine, les chercheurs ont établi que le RRT était distribué ainsi : 18,7 %, 47 % et 21,6 % de la fraction marquée sur le noyau triazole (échantillon du jour 7) et 32,1 %, 12,2 % et 12,4 % de la fraction marquée sur le noyau phényle (échantillon du jour 8), respectivement. Seule l'activité du triazole a été caractérisée; les métabolites identifiés étaient le CGA-71079, à 45,8 %, et le CGA-205375, à 3,3 %. Les chercheurs ont aussi mesuré la concentration du « métabolite D », soit 2,9 % et d'autres métabolites polaires non identifiés, soit - 18,2 % (- 5 composés). Aucune trace du composé initial n'a été trouvée. Les résidus dans les oeufs constituaient la deuxième plus importante fraction observée chez la poule. Il semblait y en avoir davantage dans le jaune. La concentration des résidus était comprise entre 0,101 et 0,155, et 0,107 et 0,184 ppm pour la fraction triazole marquée; elle était comprise entre 0,011 et 0,016, et 0,006 et 0,010 ppm pour la fraction phényle marquée. Les résidus ont été caractérisés uniquement selon leur partage dans la phase organique ou dans la phase aqueuse, sans plus. La majeure partie du RRT associée au triazole marqué était soluble dans l'eau; celle du RRT associée au phényle marqué était surtout soluble dans des substances organiques.

À défaut de montrer ce qu'il advient du RRT dans les études sur le métabolisme dans les animaux d'élevage, l'ARLA a recommandé de ne pas homologuer de nouveaux usages pour

des denrées importantes susceptibles de servir à l'alimentation des animaux d'élevage jusqu'à ce que des études adéquates sur le métabolisme chez la chèvre allaitante et sur la poule pondeuse soient déposées et évaluées.

Stabilité à l'entreposage

Aucun renseignement sur l'entreposage en congélateur n'a été présenté pour illustrer la stabilité des résidus dans les matrices animales.

4.2 Innocuité du résidu pour les consommateurs

L'importance du résidu dans le blé de printemps, d'hiver et durum a été déterminée aux É.-U. et au Canada. Les bonnes pratiques agricoles (B.P.A.) sur le modèle d'étiquette canadienne ont été fixées à 24 g m. a. par 100 kg de semences. Après évaluation de toutes les données présentées, l'ARLA est parvenue à la conclusion que le demandeur a présenté des données adéquates sur le résidu pour étayer l'homologation pour usage domestique du difénoconazole servant au traitement des semences de blé. Les essais réalisés à la concentration correspondant aux B.P.A. et jusqu'à $2,4 \times$ cette concentration ont montré que la concentration des résidus du composé initial dans le grain issu de la semence, dans la paille et dans le fourrage vert était inférieure à la LQ de 0,05 ppm dans tous les cas.

Des essais sur les résidus effectués en Europe ont aussi été considérés. Ils avaient été faits à partir d'applications foliaires; par conséquent, ils n'étaient pas conformes au profil d'emploi proposé au Canada. Ces essais n'ont pas influé sur la recommandation relative à l'homologation, mais ils avaient de l'importance en ce sens qu'ils ont constitué le fondement d'une démarche scientifique pour ne pas avoir à présenter d'étude sur l'alimentation des animaux d'élevage.

Compte tenu des résultats ainsi que des LMR établies aux États-Unis et ailleurs, l'ARLA recommanderait une LMR de 0,1 ppm pour couvrir le cas des résidus de difénoconazole dans le grain issu de la semence. Cette LMR correspond aux limites légales imposées par d'autres pays.

Il a été établi que l'exposition potentielle des consommateurs aux résidus de difénoconazole par le régime alimentaire est très faible. À la dose recommandée de 24 g m. a. par 100 kg de semences, on ne pense pas qu'il y ait des résidus de difénoconazole dans le grain de blé en concentration supérieure à la LQ de 0,05 ppm, ni des résidus en concentration supérieure à 0,01 mg/kg dans les produits animaux comme le lait, les oeufs et la viande destinés à la consommation humaine. Se fiant aux habitudes alimentaires canadiennes et considérant la consommation de blé et de viande, de sous-produits de la viande, de lait et d'oeufs obtenus d'animaux nourris de denrées traitées, il est estimé que la DJA théorique serait inférieure à 3,8 % de la DJA. Chez les enfants, la dose journalière potentielle (DJP) correspond à 11-19,9 % de la DJA (chiffres d'un rapport de l'U. S. Food and Drug Administration).

En attribuant 10 % de la DJA à l'eau potable et en recalculant l'évaluation du risque par la voie alimentaire, tenant compte de l'absorption potentielle par consommation directe de blé et d'aliments d'origine animale, la DJP, peu importe le groupe d'âge étudié, demeure inférieure à 20 % de la DJA.

Par conséquent, il existe une bonne marge de sécurité pour les consommateurs.

4.3 Innocuité du résidu pour les travailleurs

Consulter la section 3.6.3.

4.4 LMR proposées et conformité aux LMR existantes

4.4.1 Conformité aux LMR existantes au Canada

Comme il s'agit d'une nouvelle matière active, il n'existe pas de LMR. La question du respect de LMR existantes ne se pose pas.

4.4.2 LMR proposées

Compte tenu des résultats de la large gamme d'essais supervisés, effectués en fonction de la seule utilisation proposée pour le difénoconazole, il est manifeste que la concentration des résidus dans les grains de blé et dans les cultures subséquentes ne dépassera pas la limite de 0,1 mg/kg. La LQ de la méthode d'analyse employée est de 0,05 mg/kg pour les essais canadiens de dosage des résidus.

Par conséquent, il est proposé que la LMR dans les grains de blé soit fixée à 0,1 mg/kg.

Même après traitement à des doses exagérées, les résidus dans les grains de blé n'étaient pas détectables (< 0,01 mg/kg, la LQ de la méthode d'analyse employée aux É.-U.). Dans les denrées transformées (son et résidus de mouture, p. ex.), la concentration des résidus était aussi inférieure à la LQ de la méthode d'analyse. Par conséquent, les résidus dans les fractions transformées seront soumis aux LMR applicables aux denrées agricoles brutes.

Lorsque les cultures sont traitées conformément au projet d'étiquette, la concentration des résidus de difénoconazole dans la viande, dans les graisses et dans les oeufs devrait être inférieure à 0,05 mg/kg. Dans le lait, on s'attend à ce qu'elle soit inférieure à 0,001 mg/kg.

À la lumière de tout ceci et compte tenu des bonnes pratiques agricoles recommandées pour l'emploi du difénoconazole (à appliquer aux semences de blé à la dose de 24 g m. a./100 kg de semences), les LMR suivantes ont été décrétées :

Tableau 4.1 Limites maximales de résidus pour le difénoconazole

Nom commun	Nom chimique	Limite maximale de résidus (ppm)	Aliment
difénoconazole	[(2S,4R)/(2R,4S)]/[(2R,4R)/(2S,4S)]1- β -[4-(4-chlorophénoxy)-2-chlorophényl]-4-méthyl-1,3-dioxolan-2-yl-méthyl-1H-1,2,4-triazole	0,1	blé
		0,05	viande et ses sous-produits, volaille et ses sous-produits, oeufs
		0,01	lait

4.5 Proposition de LMR à l'importation

Puisque seulement un usage domestique sur le blé a été proposé et puisque des LMR ont été proposées en ce qui regarde les denrées dans lesquelles des résidus sont susceptibles de se trouver, l'établissement d'une LMR à l'importation n'est pas applicable.

4.6 Matière à écarts, le cas échéant, relativement aux conclusions sur des LMR proposées ou établies

Il n'existe pas de tels écarts.

5.0 Comportement et devenir dans l'environnement

5.1 Propriétés physico-chimiques

Le difénoconazole est légèrement soluble dans l'eau (3,3 mg/L à 20 °C). Son potentiel de volatilisation au champ (pression de vapeur = $3,3 \times 10^{-8}$ Pa) et à partir de l'eau et de substrats humides (constante d'Henry = $8,13 \times 10^{-6}$ Pa m³/mol), est réduit. Le log K_{ow} de 4,2 indique que cette substance est bioaccumulable. Cependant, une étude sur la bioconcentration et la bioaccumulation chez le poisson a montré qu'elle est rapidement dépurée (éliminée à 95 % au jour 3 de la période de dépuración). Par conséquent, le risque de bioaccumulation devrait être très réduit.

5.2 Comportement et devenir dans le sol

La transformation et la dissipation du difénoconazole ont été étudiées de façon détaillée au laboratoire comme au champ. Les chercheurs ont procédé à des études avec marquage isotopique au ¹⁴C de la fraction triazole ou de la fraction chlorophényle. Ils ont établi que la dégradation microbienne constitue le principal mécanisme de transformation dans le milieu terrestre.

5.2.1 Phototransformation sur le sol

Aucune donnée n'est requise pour cette catégorie d'usages proposés (traitement de semences).

5.2.2 Biotransformation aérobie dans le sol

En conditions aérobies, le difénoconazole s'est transformé dans un loam et dans un loam sableux. Son temps de dégradation 50 % (TD₅₀) était de 1059 à 1600 jours. Ce résultat nous apprend que dans des conditions aérobies, le difénoconazole est rémanent dans les sols. Une étude européenne, qui cherchait à déterminer les effets de différentes concentrations (0,1 et 1,0 mg/kg de sol), de différentes températures (10, 20, 30 °C) et de différentes teneurs en humidité du sol (30 % ou 60 % de la capacité au champ) sur la vitesse de biotransformation du difénoconazole dans un loam limoneux, nous apprend que le difénoconazole est modérément rémanent et rémanent dans les sols aérobies à la concentration initiale de 0,1 et de 1,0 mg m. a./kg de sol, respectivement. À la plus faible concentration, le TD₅₀ de 739 jours révèle un potentiel de rémanence jusqu'à la saison de croissance suivante. Moins la dose appliquée était élevée, plus rapidement se faisait la biotransformation du difénoconazole. Cela pourrait pointer vers une possible inhibition des microorganismes du sol à la concentration la plus élevée.

5.2.3 Biotransformation anaérobie dans le sol

En conditions anaérobies, dans un loam et un loam sableux des É.-U., le difénoconazole avait un TD₅₀ compris entre 679 et 947 jours. Ces résultats montrent que le difénoconazole est rémanent dans le sol en conditions anaérobies.

5.2.4 Études au champ de dissipation dans les sols

Les chercheurs ont étudié, dans quatre des secteurs producteurs de blé de la région des Prairies (Manitoba, Saskatchewan et Alberta), la dissipation au champ du difénoconazole. La conception de l'étude était fondée sur l'application de la substance à l'essai par semis de semences viables traitées (dissipation à partir des semences traitées à la concentration nominale de 240: g m. a./g de semences, et non pas par traitement du sol nu). De cette façon, l'effet des semences sur le dépôt initial et sur la dispersion des résidus dans le sol était inclus dans les résultats. C'est pourquoi les chercheurs ont considéré que la superficie d'essai équivalait à l'espace entre les rangs, dans chaque parcelle, plutôt qu'à la superficie totale de la parcelle. Ils ont contrôlé la transformation et le transport du difénoconazole et du produit de transformation CGA-205375 (1-[2-chloro-4-(4-chlorophénoxy)-phényl]-2-[1,2,4]triazol-1-yl-éthanol) jusqu'à l'automne de l'année suivant le traitement (environ 500 jours). Ils ont prélevé des échantillons de végétaux à chaque emplacement lorsqu'il y avait assez de biomasse pour donner un échantillon suffisant pour les analyses (environ 25 jours après le traitement). Le CGA 205375 est apparu au bout d'une à trois semaines et

a atteint sa concentration maximale de 0,02 : g/g de sol (< 10 % du dépôt initial). Le TD₅₀ calculé du difénoconazole était compris entre 35 et 63 jours pendant la première saison de croissance. Ces valeurs indiquent que cette substance est modérément rémanente au champ. La vitesse de transformation s'est stabilisée à la fin de la première année cependant, et des résidus ont persisté jusqu'à l'automne de la deuxième année. La quantité transportée jusqu'à l'année suivante était d'environ 20 % du total initial (48 : g/g de sol). Aucune concentration de difénoconazole n'était détectable dans les grains, la paille et le feuillage.

Dans le relieur du sommaire remis par le demandeur d'homologation, il est fait mention de certaines données provenant d'autres études de dissipation au champ. Ces études n'ont pas été présentées en vue de leur évaluation puisqu'elles ne concernent pas des écozones canadiennes. Il s'agissait, dans ces études, de difénoconazole appliqué sur des parcelles dénudées; elles se sont déroulées en Suisse, en Allemagne, en Espagne, en Afrique du Sud et au Royaume-Uni. Les doses étaient de l'ordre de 125 à 800 g m. a./ha. Dans les diverses conditions à ces emplacements, le TD₅₀ calculé était compris entre 12 et 197 jours. Apparemment, il n'existe pas de corrélation entre la vitesse de dissipation et la dose.

5.2.5 Mobilité : adsorption/désorption dans le sol

Une étude sur l'adsorption/désorption du difénoconazole a été réalisée sur quatre sols des É.-U. pendant 24 h pour chacune des deux parties de l'étude. L'adsorption/désorption du difénoconazole (moyenne de deux échantillons répétés) était comprise entre 48,0 % et 64,3 % pour l'adsorption, et entre 24,0 % et 40,7 % pour la désorption. Le coefficient d'adsorption a pris les valeurs de 3866,67, de 3517,88, de 3470,89 et de 7734,43 dans le sable, dans le loam sableux, dans le loam limoneux et dans l'argile limoneuse, respectivement. Cette étude montre que le difénoconazole manifeste une forte affinité pour les sols étudiés. On pourrait le classer parmi les substances immobiles (argile limoneuse) à légèrement mobiles (sable, loam sableux et loam limoneux) dans le sol. Par conséquent, il est peu sujet au lessivage.

5.2.6 Concentration prévue dans l'environnement

Selon le projet d'étiquette, la dose maximale doit être de 23,4 g m. a./100 kg de semences; la concentration environnementale prévue (CEP) se chiffre donc à 234 mg m. a./kg de semences.

5.3 Comportement et devenir dans les systèmes aquatiques

5.3.1 Hydrolyse

Le difénoconazole est stable à l'hydrolyse aux pH 5, 7 et 9 (t_{1/2} de 1155, 1733 et 6930, respectivement).

5.3.2 Phototransformation dans l'eau

Aucune donnée de cette nature n'est exigée pour la catégorie d'usages proposée (traitement des semences).

5.3.3 Biotransformation aérobie en milieu aquatique

Aucune donnée de cette nature n'est exigée pour la catégorie d'usages proposée (traitement des semences).

5.3.4 Biotransformation anaérobie en milieu aquatique

Aucune donnée de cette nature n'est exigée pour la catégorie d'usages proposée (traitement des semences).

5.4 Comportement et devenir dans l'air

Aucune donnée de cette nature n'est exigée pour la catégorie d'usages proposée (traitement des semences).

6.0 Effets sur les espèces non ciblées

6.1 Effets sur des espèces terrestres non ciblées

6.1.1 Avifaune sauvage

Le difénoconazole n'a pratiquement pas d'effet toxique aigu, par voie orale, sur le canard colvert, la DL_{50} se chiffrant à 2150 mg m. a./kg m. c. à la DME. La DSEO se chiffre à 2150 mg/kg m. c.

Sur le plan alimentaire, le difénoconazole n'est pratiquement pas toxique pour le colin de Virginie (CL_{50} = 4760 mg/kg masse sèche [m. s.], concentration sans effet observable [CSEO] = 2500 mg/kg m. s.), et chez le colvert (CL_{50} > 5000 mg/kg m. s., CSEO = 625 mg/kg m. s.).

Tableau 6.1 Sommaire de la toxicité du difénoconazole pour l'avifaune sauvage

Organisme	Type d'essai	CSEO (mg m. a./kg)	CL ₅₀ /DL ₅₀ (mg m. a./kg)	Classification
Canard colvert (<i>Anas platyrhynchos</i>)	aiguë, orale	2150	> 2150	non toxique
Colin de Virginie (<i>Colinus virginianus</i>)	alimentaire	2500	4760	non toxique
Canard colvert (<i>Anas platyrhynchos</i>)	alimentaire	625	> 5000	non toxique

6.2 Effets sur les espèces aquatiques non ciblées

Aucune donnée de cette nature n'est exigée pour la catégorie d'usages proposée (traitement des semences).

6.3 Effets sur les méthodes biologiques de traitement des eaux usées

Aucune donnée de cette nature n'est exigée pour la catégorie d'usages proposée (traitement des semences).

6.4 Évaluation du risque environnemental

6.4.1 Organismes terrestres

Avifaune sauvage

Compte tenu du profil d'emploi proposé, les sources alimentaires constituent la principale voie d'exposition de l'avifaune sauvage. Dans les champs, les oiseaux cueillent les graines traitées au sol; certaines espèces vont même gratter le sol pour en extraire les graines qui y sont incorporées; certaines vont arracher les plantules quand l'enveloppe de la graine y est encore fixée.

Évaluation du risque par toxicité aiguë : Si, par hypothèse, le régime alimentaire du colvert se compose de 30 % d'insectes et de 70 % de grain (U. S. EPA, 1993), la CEP par le régime alimentaire se chiffrerait à 234 mg m. a./kg m. s., et la dose journalière (DJ) serait de 18,35 mg m. a. par sujet et par jour. Les chercheurs ont calculé une DSEO par sujet plutôt que par kg m. c., soit 2440 mg m. a. par sujet. Il faudrait que le difénoconazole soit absorbé pendant au moins 133 jours avant que des effets soient observables ($DSEO_{\text{sujet}}/DJ$). Bref, les oiseaux ne risquent pas d'être intoxiqués de manière aiguë (tableau 6.2).

Évaluation du risque alimentaire : Dans le cas du colin de Virginie et du colvert, respectivement, la CSEO se chiffre à 2500 et à 625 mg m. a./kg m. s. La CEP par voie

alimentaire se chiffre à 234 mg m. a./kg m. s. Les valeurs attribuées au facteur de risque chez ces deux espèces (0,09 et 0,37, respectivement) ainsi qu'à la marge de sécurité (10,7 et 2,7, respectivement), associées au risque d'exposition par la voie alimentaire, montrent que la concentration dans le milieu est bien inférieure à la CSEO et que l'ingestion de ce composé aux concentrations indiquées ne constituera pas de risque alimentaire chez les oiseaux (Tableau 6.2).

Tableau 6.2 Sommaire des estimations du risque chez les oiseaux

Organisme	Type d'essai	CSEO/ DSEO mg m. a./kg	CEP mg m. a./kg	DJ mg m. a. par sujet et par jour	Toxicité	Facteur de risque (CEP/CSEO)	Facteur de sécurité (CSEO/CEP)
Colvert	aiguë, orale	2440*	234	18,35	non toxique	133 jours pour atteindre la DSEO	
	alimentaire	625	234	S.O.	non toxique	0,37	2,7
Colin	alimentaire	2500	234	S.O.	non toxique	0,09	10,7

* $DSEO_{\text{sujet}} \text{ (mg m. a. par sujet)} = DSEO \text{ (mg m. a./kg m. c.)} \times m. c. \text{ du sujet}$

6.5 Atténuation des risques pour l'environnement

Une évaluation de l'innocuité pour l'environnement de l'usage proposé du difénoconazole (traitement de semences) n'a révélé aucune problème justifiant la mise en oeuvre de mesures d'atténuation.

7.0 Données et renseignements sur l'efficacité

7.1 Efficacité

7.1.1 Usages prévus

Le difénoconazole est un fongicide systémique appliqué au blé de printemps et d'hiver pour lutter contre différentes maladies. Il est efficace contre la carie du blé, la carie naine du blé (notamment d'origine tellurique), le charbon nu du blé, *Septoria* et *Fusarium* transmis par les semences, les caries des semences en général (p. ex., *Aspergillus*, *Penicillium*) et la tache septorienne tôt en saison. Il permet aussi de lutter contre le pourridié commun et le piétin-échaudage du blé.

Les produits proposés sont la préparation commerciale Dividend® 360FS (à 32,8 % de difénoconazole), destinée aux usines commerciales de traitement des semences, et le

Dividend® 36FS (à 3,15 % de difénoconazole) pour le traitement des semences à la ferme. La dose d'application est de 6, 12, et 24 g m. a./100 kg de semences, selon la maladie. Sur l'étiquette, on recommande de pratiquer un traitement foliaire plus tard en saison contre la tache septorienne.

7.1.2 Mode d'action

Le difénoconazole est un fongicide systémique local. Cette matière active appartient au groupe des fongicides triazoliques qui agissent par inhibition de l'enzyme 14^{''}-déméthylase. Cela produit une accumulation des stérols porteurs du groupe 14^{''}-méthyle, à l'origine d'un dysfonctionnement membranaire des champignons qui a pour effet de causer la destruction des hyphes.

7.1.3 Cultures

Les allégations sur l'étiquette mentionnent le blé de printemps et d'hiver, exception faite de la lutte automnale contre les pathogènes foliaires et la carie naine spécifiques au blé d'hiver.

7.1.4 Essais sur l'efficacité

7.1.4.1 Efficacité contre la carie du blé (*Tilletia caries* et *foetida*)

Allégation proposée sur l'étiquette :

Pour lutter contre la carie du blé de printemps et d'hiver, appliquer 6, 12 ou 24 g m. a./100 kg de semences. Efficace contre la carie transmise par la semence et dans le sol.

La carie du blé est une maladie tellurique et transmise par la semence qui nuit à la qualité du grain par contamination superficielle du grain récolté. Il existe un certain nombre de traitements systémiques et de protection homologués des semences contre cette maladie. Les données sur le difénoconazole qui ont été présentées, portent sur sept essais au Canada (blé de printemps, dans les Prairies), et sur huit essais aux É.-U., dans des régions appropriées (blé d'hiver, Washington, Kansas, Indiana). Le difénoconazole a été appliqué aux doses de 5, 6, 10, 12, 20 ou 24 g m. a./100 kg de semences au cours de ces différents essais. Les chercheurs ont évalué notamment l'émergence du semis, le degré d'infestation et le rendement des cultures.

Pour les essais sur le blé de printemps, les chercheurs ont appliqué un inoculum naturel dans les endroits où avaient lieu les essais. Le taux d'atteinte des témoins était adéquat dans les sept essais (11-264 épis de blé cariés par parcelle). L'incidence de la maladie dans les parcelles au grain traité était normalement nulle (100 % d'efficacité dans cinq essais), tant chez le blé traité à raison de 6 g qu'à raison de 12 g. La plus faible des doses est donc suffisante. Il n'y a pas de données sur la dose à 24 g. La levée et le rendement des plantes

traitées étaient légèrement supérieures ou non significativement différents de ce qu'ils étaient chez les témoins.

Pour les essais sur le blé d'hiver, l'inoculum a été ajouté au sol ou aux semences. Chez les témoins, l'intensité de la maladie était adéquate dans les huit essais (10-92 % des épis de blé cariés). Le difénoconazole a assuré une protection totale des plantes dans six des essais aux doses de 5, 10, 12 et 24 g. La plus faible des doses (6 g) est donc suffisante. Dans les autres essais, avec irrigation par rigoles d'infiltration, jusqu'à 30 % du blé traité, sur les parcelles individuelles, semblait être atteint, mais les effets du traitement n'étaient pas manifestes. Cela tenait à la variabilité d'une parcelle à l'autre et à l'emploi d'une méthode grossière d'échantillonnage (moins de 20 plantes étaient évaluées). Le traitement a constamment amélioré le rendement des cultures, parfois même de 100 %.

L'allégation proposée d'efficacité contre la carie du blé de printemps et d'hiver transmise par le sol et par la semence, au moyen du difénoconazole aux doses de 6, 12 et 24 g, est justifiée. Les résultats montrent que la dose de 6 g procure une protection suffisante.

7.1.4.2 Efficacité contre la carie naine du blé (*Tilletia contraversa*)

Allégation proposée sur l'étiquette :

Pour lutter contre la carie naine sur le blé d'hiver, appliquer à raison de 12 ou de 24 g m. a./100 kg de semences.

La carie naine est une maladie sporadique, mais importante du blé d'hiver au Canada. À l'heure actuelle, elle est cantonnée dans certains comtés de l'Ontario et dans la région de l'Okanagan, Colombie-Britannique (C.-B). En 1996-1997, la couverture nivale prolongée a donné lieu à une forte incidence de la maladie dans le sud-ouest de l'Ontario. À cause de leur déclassement, les récoltes ont perdu de la valeur. À cette époque, il n'existait pas de fongicide efficace pour contrer la phase tellurique de cette maladie. L'évaluation de l'utilisation du difénoconazole à cette fin a été accélérée de manière à ce qu'il y ait des semences traitées pour la plantation de septembre 1998. Ainsi pourrait-on éviter des pertes si les conditions étaient de nouveau propices à la carie en 1998-1999.

Les données présentées proviennent notamment de quatre rapports d'essais effectués en C.-B. et de neuf rapports d'essais effectués aux É.-U. (Washington, Utah, Montana, Oregon). Dans tous les cas, il s'agissait d'essais sur le blé d'hiver. Les essais se sont déroulés dans des champs dont il était établi qu'ils étaient infestés par *T. contraversa*. Le difénoconazole a protégé les cultures avec une efficacité d'au moins 85 % contre la carie naine, le plus souvent près de 100 %. Quatre autres fongicides ont également été mis à l'essai; cependant, aucun n'était constamment efficace. La dose de 12 g a assuré une protection totale dans cinq des huit cultures à l'essai. Et le peu de carie dans les autres tombait probablement à l'intérieur des marges d'erreur expérimentale. Les résultats montrent que la dose de 12 g procure une protection suffisante.

L'allégation proposée d'efficacité contre la carie naine du blé d'hiver au moyen du difénoconazole aux doses de 12 et de 24 g, est justifiée. Les résultats montrent que la dose de 12 g procure une protection suffisante.

7.1.4.3 Efficacité contre le charbon nu du blé (*Ustilago tritici*)

Allégation proposée sur l'étiquette :

Pour lutter contre le charbon nu dans le blé de printemps et d'hiver, appliquer à raison de 6, 12 ou 24 g m. a./100 kg de semences.

Le charbon nu est une maladie transmise par la semence qui s'attaque au blé de printemps et au blé d'hiver. Il existe un certain nombre de traitements systémiques et de protection homologués des semences contre cette maladie. Les données sur le difénoconazole qui ont été présentées portent sur trois essais au Canada et sur un essai aux É.-U. (sur le blé de printemps). Le difénoconazole a été appliqué, à raison de 12 ou de 24 g m. a./100 kg, à des semences infectées naturellement (jusqu'à 10 %). Le nombre d'épis cariés par parcelle a été évalué à l'étape du mûrissement. Dans les essais canadiens, le taux d'atteinte des témoins était adéquat (248-315 épis par parcelle), et le difénoconazole s'est révélé très efficace, assurant une protection de 92-99 %. Il a été légèrement, mais régulièrement avantageux d'utiliser la dose supérieure dans tous les essais; cela peut avoir son importance en termes de réduction de la contamination du grain utilisé pour les semences. Aucune donnée n'a été présentée sur la dose proposée la plus faible (6 g).

L'allégation proposée d'efficacité contre le charbon nu dans le blé de printemps et d'hiver, au moyen du difénoconazole aux doses de 12 et de 24 g, est justifiée.

7.1.4.4 Efficacité contre les maladies des semis et les caries des semences (différentes espèces de *Septoria*, de *Fusarium*, d'*Aspergillus* et de *Penicillium*)

Que ce soit à la suite d'une infection interne avant la récolte (*Fusarium*, *Septoria*) ou d'une infestation superficielle durant l'entreposage (*Aspergillus*, *Penicillium*), l'emploi de semences contaminées peut se traduire par des maladies des semis et une mauvaise levée. Différents traitements des semences peuvent améliorer la levée dans les champs envahis par plusieurs pathogènes, mais il est plus difficile de démontrer l'efficacité contre des pathogènes spécifiques.

Allégation proposée sur l'étiquette :

Pour lutter contre *Septoria* et *Fusarium* transmis par la semence sur le blé de printemps et d'hiver, appliquer à raison de 12 ou 24 g m. a./100 kg de semences.

Six études américaines ont été présentées, où les chercheurs avaient employé des semences de blé infectées naturellement par *Fusarium graminearum* qui avaient souvent l'apparence remarquable de grains momifiés. Les semences avaient été traitées au difénoconazole à raison

de 12 ou de 24 g m. a./100 kg. Au cours des essais au laboratoire, la germination des graines traitées, au bout de 7 jours, était constamment améliorée par le traitement, ordinairement de 40 %. Lors de deux essais sur des plateaux, le nombre de graines traitées qui étaient colonisées par *Fusarium* sp. était réduit (43-85 %) en comparaison des semences non traitées. Dans des essais en pots, les graines traitées levaient en plus grande abondance, de manière statistiquement significative, que les témoins. L'effet était moins apparent lors des essais en parallèle au champ. Cela pouvait être attribuable à l'effet tampon du sol sur les populations de microorganismes. L'allégation d'efficacité contre *Fusarium* transmis par la semence est valide. Les doses de 12 et de 24 g sont efficaces.

Deux études américaines sur le blé d'hiver ont été présentées. Les chercheurs y employaient des lots infectés avec *Septoria* (infectés à 22 et à 44 %). Dans l'une d'elles, on ne trouvait pas de données sur les symptômes d'une infection par *Septoria* au stade du semis, et les données sur la levée ne montrent pas de progrès attribuable au difénoazole. Dans la seconde, toutefois, l'évaluation de la gravité de l'infection par *Septoria* (méthode non précisée) 27 jours après la plantation permet de fixer le taux d'infection à 22 % chez les témoins et à rien chez les plantes traitées (à raison de 20 g). Les auteurs du rapport signalent avoir obtenu d'excellents résultats dans les essais de germination (données non fournies). En outre, il a été établi que le difénoazole est efficace contre la tache septorienne au printemps, causée par un inoculum sur les feuilles (se reporter en 7.1.4.5). La présente allégation à l'effet que le difénoazole enrayer les symptômes causés par *Septoria* transmise par les semences présente un scénario d'infection différent de celui de la maladie des feuilles, mais il existe suffisamment de preuves combinées pour suggérer que le difénoazole à raison de 24 g serait efficace contre la maladie à ce stade de développement de la plante.

L'allégation proposée d'efficacité contre *Fusarium* dans le blé de printemps et d'hiver, au moyen du difénoazole à la dose de 24 g, est justifiée. Les données montrent que la dose de 12 g procure une protection suffisante.

L'allégation d'efficacité contre *Septoria* transmise par les semences dans le blé de printemps et d'hiver, au moyen du difénoazole à la dose de 24 g, est justifiée. Aucune donnée concernant la dose de 12 g n'a été fournie.

Allégation proposée sur l'étiquette :

Pour lutter contre la carie des semences en général, à l'inclusion des formes causées par des organismes saprophytes comme *Penicillium* et *Aspergillus*, sur le blé de printemps et le blé d'hiver, appliquer 12 ou 24 g m. a. par 100 kg de semences.

Deux études sur la germination ont été présentées. Elles montrent l'efficacité totale du difénoazole aux doses de 6, 12 et 24 g m. a. par 100 kg de semences contre ces deux espèces. En pratique, le Dividend® serait appliqué de manière à ce qu'il agisse aussi contre

différents autres pathogènes. Par conséquent, n'importe laquelle des doses indiquées contre les maladies des semences (susmentionnées) fera l'affaire.

L'allégation proposée d'efficacité contre la carie des semences (*Penicillium* et *Aspergillus*) dans le blé de printemps et d'hiver, au moyen du difénoconazole aux doses de 12 et de 24 g, est justifiée.

7.1.4.5 Efficacité contre les maladies foliaires : blanc, rouille des feuilles et tache septorienne (*Erysiphe graminis*, *Puccinia recondita*, *Septoria tritici*, *S. nodorum*)

Allégation proposée sur l'étiquette :

Pour lutter tôt en saison contre le blanc, la rouille des feuilles et la tache septorienne sur le blé d'hiver, appliquer à raison de 24 g m. a./100 kg de semences. Le Divident® est efficace contre ces maladies pendant les six semaines suivant la plantation. Pour une protection couvrant toute la saison de croissance, utiliser le fongicide Tilt® 250E conformément aux directives.

Les signes des trois maladies faisant l'objet de cette allégation sont le plus apparents du commencement au milieu de l'été, alors que les fongicides foliaires peuvent être appliqués au besoin (p. ex., propiconazole, mancozèbe, chlorthalonil). Les pathogènes peuvent infecter le blé de printemps comme le blé d'hiver. Cependant, le blanc et les septorioses ont pour sources des débris infestés; dans l'est du Canada, ils sont plus courants sur le blé d'hiver, alors que la rouille est causée par des spores aérogènes et qu'elle est plus courante sur le blé de printemps dans les Prairies. L'allégation initiale sur l'étiquette portait sur la lutte contre ces maladies à l'automne, ce qui approprié pour le traitement des semences de céréales d'hiver. Cependant, dans le cadre des essais dont les résultats ont été présentés, la maladie a été évaluée au stade de la dernière feuille ou après, non pas dans les six semaines suivant la plantation comme l'indique l'étiquette. Des données sur le rendement ont été recueillies au cours de certains des essais. Toutefois, il est souvent difficile de mettre en évidence l'impact de ces maladies sur le rendement. En outre, l'effet du traitement au difénoconazole n'était pas uniformément manifeste.

Blanc : Des données ont été produites. Cependant, l'effet du difénoconazole sur cette maladie ne s'est pas constamment manifesté, présumément à cause de la tardiveté des évaluations. Aucune donnée sur le taux d'attaque des maladies à l'automne.

L'allégation d'efficacité contre le blanc à l'automne ou tôt en saison n'est pas justifiée.

Rouille des feuilles : Des données sur le blé d'hiver ont été présentées. Cependant, peu importe qu'il ait été employé seul ou avec des fongicides foliaires systémiques, le difénoconazole a peu contribué à combattre cette maladie, comme en témoigne la mesure de l'incidence de la rouille à la date tardive d'évaluation. Afin d'étayer une allégation sous une

forme révisée, il serait utile d'étudier l'action retardatrice du difénoconazole sur la progression d'épidémies de rouille dans les cultures de blé de printemps.

L'allégation d'efficacité contre la rouille des feuilles à l'automne ou tôt en saison n'est pas justifiée.

Tache septorienne : Les résultats de huit essais, principalement des É.-U. (Georgie, Mississippi, Arkansas) mais où les conditions ne sont pas typiques des régions de culture du blé d'hiver au Canada, ont été présentés. Le difénoconazole a été appliqué à l'automne à raison de 12, 20 et 24 g m. a./100 kg de semences, et l'incidence de la maladie a été évaluée tôt au printemps (mars à juin). La superficie attaquée, en pourcentage, a été estimée sur des feuilles prélevées vers le bas et à mi-hauteur du feuillage, ou dans les glumes des épis, à une ou à plusieurs dates. Le taux d'attaque des témoins était adéquat dans tous les essais (15-46 %). L'efficacité printanière au moyen du difénoconazole a été nulle dans deux essais. Toutefois, elle était élevée, comme prévu, dans les six autres essais (moyenne de 64 %). Ces résultats montrant que le difénoconazole réduit les dégâts causés par *Septoria* tôt au printemps, donnent à penser qu'il serait également efficace durant les six premières semaines suivant la plantation. La dose de 12 g a été évaluée lors de deux essais; elle a conféré aux plantes une protection égale à celle de la dose de 24 g. Toutefois, il faudrait d'autres données pour confirmer l'efficacité de cette dose. Il serait utile, mais non essentiel, de disposer de données de confirmation sur le profil d'emploi proposé dans des conditions climatiques plus fraîches, pour étayer cette allégation.

L'allégation proposée de lutte contre la tache septorienne dans le blé d'hiver, au moyen du difénoconazole à la dose de 24 g, est justifiée.

7.1.4.6 Efficacité contre le pourridié commun (*Bipolaris sorokiniana*)

Allégation proposée sur l'étiquette :

Pour lutter partiellement contre le pourridié commun sur le blé de printemps et d'hiver, appliquer à raison de 12 ou de 24 g m. a./100 kg de semences. Par lutte partielle, il faut entendre une efficacité erratique, avec des résultats allant de bons à mauvais, ou une efficacité uniforme à un degré inférieur au degré généralement considéré comme acceptable pour la lutte commerciale contre cette maladie.

Le pourridié commun est une maladie tellurique du blé de printemps et d'hiver; elle a le plus d'importance dans les Prairies. Même si cette maladie donne des épis blancs, l'apparition de lésions brun foncé sur l'entre-noeud sub-coronal constitue son symptôme le plus caractéristique. On l'évalue couramment par la détermination de l'incidence des plantes porteuses de lésions, par la mesure d'un indice de gravité (0 = aucune lésion, 4 = la majeure partie de l'entre-noeud sub-coronal est affectée) ou par une combinaison des deux (incidence à l'intérieur de chaque classe de gravité et valeur de la classe). L'étiquette du Dividend® propose deux définitions de l'efficacité partielle (comme ci-dessus). L'ARLA

considère qu'un produit dont l'efficacité est violemment fluctuante présente un intérêt limité pour les producteurs et qu'il n'est pas acceptable sur le plan de l'efficacité. Le terme de *répression* est préféré pour décrire l'efficacité uniforme à un degré non optimal, mais tout de même utile commercialement.

Les résultats de dix essais canadiens sur le blé de printemps, dans les Prairies, ont été présentés. Tous ces essais ont été évalués au moment de la récolte, ou tout près, par la mesure des indices combinés. Le difénoconazole avait été appliqué à raison de 6, de 12 et de 24 g m. a./100 kg de semences. L'effet des deux doses supérieures a été évalué dans tous les essais. Toutes deux ont été aussi efficaces l'une que l'autre pour réduire le pourridié commun d'environ 50 %, en comparaison d'indices modérés chez les témoins (10-56). L'allégation portant sur la répression est appropriée à ce degré de réduction de la maladie, et la dose de 12 g est suffisante. Peu importe lequel de ces essais, le difénoconazole n'a pas eu d'effet significatif uniforme en ce qui concerne la levée ou le rendement.

Les résultats de six essais américains, du Dakota Nord (blé de printemps) et de l'Oregon (blé d'hiver) ont été présentés. Dans les cultures de blé de printemps, le difénoconazole a été appliqué à raison de 20-24g m. a./100 kg de semences; uniquement la gravité des symptômes a été mesurée (2,3-3,5 chez les témoins). Le produit a eu très peu d'effet sur cette variable. Cependant, là où le difénoconazole a été appliqué au blé d'hiver à raison de 12 g et que l'incidence de la maladie a été mesurée, on a constaté qu'elle était abaissée de 79 % en comparaison du 12-40 % de maladie chez les témoins. Par conséquent, la dose à 12 g procure une protection suffisante du blé d'hiver comme du blé de printemps.

L'allégation proposée d'efficacité contre le pourridié commun dans le blé de printemps et d'hiver, au moyen du difénoconazole aux doses de 12 et de 24 g, est justifiée. L'étiquette devrait parler de « répression » (c.-à-d. d'un contrôle uniforme à un degré non optimal, mais tout de même utile commercialement. Les données montrent que la dose de 12 g procure une répression suffisante.

7.1.4.7 Efficacité contre la fusariose (*Fusarium* spp.)

Allégation proposée sur l'étiquette :

Pour lutter partiellement contre la fusariose dans le blé d'hiver, appliquer à raison de 24 g m. a./100 kg de semences. Par lutte partielle, il faut entendre une efficacité variable, avec des résultats allant de bons à mauvais, ou une efficacité uniforme à un degré inférieur au degré généralement considéré comme acceptable pour la lutte commerciale contre cette maladie.

Le plus souvent, la fusariose est causée par *Fusarium graminearum* ou par *F. culmorum*. Il se produit une décoloration des parties de la plante situées dans le sol et, à l'occasion, un mauvais remplissage du grain à la mi-saison (épis blancs), semblablement aux symptômes du pourridié commun. Malgré la présentation de données visant à montrer l'efficacité du

difénoconazole contre *Fusarium graminearum* sur les semences (voir en 7.1.4.4), il n'y a pas de données adéquates justifiant l'allégation relative à l'atténuation peu ou très marquée des symptômes de la fusariose.

L'allégation d'efficacité partielle ou totale de la fusariose n'est pas justifiée.

7.1.4.8 Efficacité contre le piétin-échaudage du blé (*Gaeumannomyces graminis* var. *tritici*)

Allégation proposée sur l'étiquette :

Pour lutter partiellement contre le piétin-échaudage sur le blé de printemps et d'hiver, appliquer 24 g m. a./100 kg de semences. Par lutte partielle, il faut entendre une efficacité variable, avec des résultats allant de bons à mauvais, ou une efficacité uniforme à un degré inférieur au degré généralement considéré comme acceptable pour la lutte commerciale contre cette maladie.

Le piétin-échaudage du blé est un problème sporadique affectant le blé d'hiver et le blé de printemps en sol irrigué. Il est à l'origine des épis blancs et de symptômes au niveau du pied. Le traitement de cette maladie au triadiménol est homologué. L'étiquette du Dividend® propose deux définitions d'efficacité partielle de lutte contre cette maladie. Le terme de *répression* est préférable (voir en 7.1.4.6).

Les données portant sur le difénoconazole provenaient d'études réalisées au Canada (dans le Prairies, principalement dans des secteurs irrigués) et dans le Midwest (zones non irriguées). Le plus souvent, des inoculum synthétiques de *G. graminis* étaient ajoutés dans le sol avec les semences. La levée, l'incidence et la gravité des symptômes au niveau de la tête et au niveau du pied, l'incidence d'épis blancs et le rendement étaient évalués.

Dans huit essais canadiens sur le blé de printemps dans les Prairies, le difénoconazole a été appliqué à raison de 12, 18 et 24 g m. a./100 kg de semences (tous les essais). Dans quatre essais, les chercheurs ont mesuré l'incidence des symptômes du pied, 13 à 50 % des témoins présentant des symptômes de cette maladie, graves dans 2 à 16 % des cas. Dans les quatre autres essais, ces variables ont été réduites grâce au traitement au difénoconazole (44-85 %). La différence était significative là où la pression exercée par la maladie était la plus grande. Dans les quatre autres essais, les chercheurs ont mesuré l'incidence d'épis blancs et évalué la gravité des symptômes au niveau du pied. L'effet du difénoconazole s'est moins fait sentir ici, sans doute à cause du faible ordre de grandeur des valeurs prises par les variables évaluées (moins de 5 % des épis étaient blancs et résultats inférieurs à 3 sur l'échelle de gravité de 0 à 5 chez les témoins). Au bilan, la dose de 24 g n'a pas toujours offert la plus grande protection en comparaison des doses de 12 et de 18 g. Toutefois, là où elle était appliquée, on observait moins d'épis blancs et les rendements étaient les plus élevés. Bref, les doses à 12 et à 24 g sont acceptables.

À sept endroits du Midwest, aux États-Unis, des inoculums étaient ajoutés dans le sol ou aux semences avec le blé d'hiver semé en serre ou en plein champ. Le difénoconazole était ajouté à raison de 12, 24, 40 et 60 g m. a./100kg de semences. Les chercheurs ont observé un effet plus uniforme de la dose, lors de ces essais, avec les doses supérieures à 24 g (l'effet étant plus complet dans quatre des cinq essais où ces doses ont été mises à l'essai.) La dose de 12 g n'a été mise à l'essai qu'une fois, et elle a conféré une protection équivalant à la dose de 24 g, ces deux-là procurant une réduction suffisante de la maladie pour répondre à l'allégation relative à la répression (efficacité de 51 %). Aucune tendance uniforme n'est ressortie des données sur la levée. Cependant, le rendement des parcelles traitées à raison de 12 et de 24 g était constamment supérieur, de façon significative.

L'allégation proposée d'efficacité contre le piétin-échaudage du blé de printemps et d'hiver, au moyen du difénoconazole à la dose de 24 g, est justifiée. L'étiquette devrait toutefois parler de « répression » (c.-à-d. d'une efficacité uniforme à un degré non optimal, mais tout de même utile commercialement). Il faudrait également ajouter une dose de 12 g.

7.1.4.9 Efficacité du mélange en cuve contre la fonte des semis (*Pythium* sp.)

Allégation proposée sur l'étiquette :

Pour lutter partiellement contre la fonte des semis de blé causée par *Pythium* sp., mélanger en cuve le Dividend® 360FS, à la dose recommandée, avec le produit de traitement des semences en pâte fluide, dont la désignation commerciale est l'Apron®, à la dose recommandée sur l'étiquette. Employer l'Apron® à raison de 2 g m. a./100 kg de semences. Prendre connaissance de toutes les mesures de précaution indiquées et tenir compte des restrictions figurant sur l'étiquette de l'Apron®.

Pythium sp. cause la fonte des semis dans de nombreuses cultures croissant dans des sols frais et humides à la période de la germination et de la levée. Dans les céréales, le piétin brun constitue un symptôme plus commun. Il est observé dans les plaques de sol humide ou carencés en phosphore. Il est difficile de quantifier cette maladie. Les semis peuvent présenter les symptômes de piétin brun à l'apex de la plante, de chlorose et de rabougrissement, moins de vigueur ou un rendement inférieur.

L'allégation proposée n'était justifiée par aucune donnée sur le mélange en cuve lui-même. Cependant, les produits Apron® (soit le métalaxyl ou le métalaxyl-m, contenant seulement l'isomère actif) sont réputés être efficaces contre *Pythium* dans diverses cultures, et ils n'agissent aucunement contre les pathogènes combattus par le difénoconazole. Celui-ci n'a pas d'effet connu sur *Pythium*. Par conséquent, les deux matières actives, appliquées aux doses homologuées, devraient exercer des effets exclusifs et complémentaires. Le mélange en cuve a été proposé sur les étiquettes du Dividend® 360FS comme du Dividend® 36FS. Le second est destiné à être utilisé dans les exploitations agricoles, et l'utilisation de l'Apron® dans ce contexte n'est pas homologuée à l'heure actuelle comme moyen de traiter les

semences. Dans la perspective réglementaire canadienne, l'intérêt de ce mélange en cuve est limité dans la mesure qu'une co-formulation contenant ces deux matières actives est en cours d'évaluation et qu'elle devrait constituer le produit ayant la part prédominante du marché.

L'efficacité du mélange en cuve proposé se justifie par le poids des indices, mais cette utilisation est refusée pour les deux formulations de Dividend® à cause de la disponibilité de la co-formulation.

7.2 Renseignements sur le développement réel ou potentiel de la résistance

La résistance au difénoconazole n'a pas encore été signalée. Le propiconazole (Tilt® 250E) appartient au même groupe de fongicides (triazoles). Toutefois, l'étiquette du Dividend® le recommande comme traitement de mi-saison contre des pathogènes foliaires (c.-à-d. la tache septorienne). Un énoncé relatif à la gestion de la résistance indiquant que les deux produits ne devraient pas être appliqués à une même culture contribuerait à freiner le développement de la résistance du pathogène à l'un ou à l'autre des triazoles, sinon aux deux. Mais au Canada, l'étiquetage relatif à la gestion de la résistance n'est pas encore au point et, pour l'instant, il existe peu d'autres solutions chimiques s'offrant aux producteurs de blé. Il est donc plus facile de retirer la mention faite au Tilt® et d'indiquer que « pour la lutte contre la tache septorienne pendant toute la saison, appliquer un fongicide foliaire conformément aux directives de l'étiquette ». À l'avenir, il sera peut-être nécessaire d'ajouter un énoncé relatif à la gestion de la résistance.

7.3 Effets sur le rendement quantitatif et qualitatif des plantes traitées

7.3.1 Effets sur la qualité des denrées agricoles

Le difénoconazole est efficace à des degrés divers contre les maladies qui nuisent à la qualité du grain (charbons, caries, pourridié commun, piétin-échaudage du blé). Faute de lutter contre elles, ces maladies peuvent être à l'origine d'un déclassement du grain par contamination fongique ou par une perte de volume de la graine. De plus, la qualité du grain destiné à servir de semence se trouvera améliorée, par suite du traitement, à cause d'une réduction des contaminants telluriques et en entreposage, comme *Fusarium*, *Aspergillus* et *Penicillium*.

7.3.2 Effets sur les produits de transformation

Les effets sur le grain traité (la farine, p. ex.) n'a pas été évalué. On peut s'attendre à une hausse de la qualité (voir en 7.3.1).

7.3.3 Effets sur le rendement des plantes traitées

Les variables du rendement (dénombrement des plants, nombre de talles, poids de mille grains, poids du boisseau, rendement à l'hectare) ont été évaluées dans la plupart des essais au champ. On peut s'attendre à ce que le difénoconazole ait un effet positif sur le rendement lorsqu'une culture est frappée par une maladie susceptible de nuire au rendement et que d'autres déterminants comme l'eau, la température et la fertilité du sol sont propices.

7.4 Toxicité pour les plantes ciblées

Les chercheurs ont consigné leurs observations sur la phytotoxicité dans un grand nombre d'essais; aucun effet nocif attribuable au difénoconazole n'a été signalé.

7.5 Observations relatives à des effets secondaires non souhaités ou imprévus (effets non ciblés)

On ne s'attend à aucun effet non ciblé à partir d'un traitement des semences.

7.5.1 Impact sur la viabilité des semences

La germination et la levée sont des indicateurs de la viabilité des semences, qui ont été mesurés dans la majorité des essais avec le difénoconazole. Rien ne pointe vers un abaissement de la viabilité des semences attribuable à l'application du produit (voir en 7.4). Nous ne disposons pas de résultats d'essais sur les semences traitées et entreposées. L'étiquette porte un désaveu de responsabilité relatif à une baisse du taux de germination des semences en mauvaise condition ou à la faible viabilité des semences. Elle recommande de procéder à des essais limités avant de traiter tout un lot de semences.

7.5.2 Impact sur des organismes utiles et d'autres organismes non ciblés

Il n'existe présentement aucun traitement biologique des semences de blé qui soit homologué au Canada. L'impact sur des organismes utiles ou d'autres organismes non ciblés n'a pas été évalué. Toutefois, on ne s'attend à aucun effet nocif attribuable à un traitement des semences au difénoconazole, étant donné les petites doses employées (voir en 6.1).

7.6 Conclusion

Le difénoconazole est utile pour le traitement des semences de blé, et il procure une protection unique contre la carie naine du blé. En outre, il fournit aux producteurs une autre option pour lutter contre la carie du blé, le charbon nu du blé, *Septoria* et *Fusarium* transmis par les semences, les caries des semences en général, et contre la tache septorienne tôt en

saison. Il permet aussi de combattre efficacement le pourridié commun et le piétin-échaudage du blé.

Les résultats permettent de constater que le produit est efficace contre beaucoup de maladies visées par les allégations, aux plus faibles doses proposées. Cependant, on admet que normalement, la personne traitant des semences ne peut pas deviner quels pathogènes, le cas échéant, affectent les semences. C'est pourquoi toutes les doses efficaces sont recommandées sur l'étiquette.

L'activité du difénoconazole complète celle du métalaxyl-m en ce qui touche à la protection des semences de blé et à la promotion de la levée et de la croissance en présence d'une vaste gamme d'organismes pathogènes. Mais pour l'instant, il n'est pas nécessaire de donner des directives sur leur mélange en cuve puisqu'ils seront offerts aux producteurs sous forme de co-formulation.

Tableau 7.1 Sommaire

Culture	blé d'hiver	blé de printemps
Variété	toutes	toutes
Application	traitement des semences	traitement des semences
Produits	Dividend® 360FS Dividend® 36 FS	Dividend® 360FS Dividend® 36 FS
Maladies	Doses (g m. a./100 kg semences)	
Efficacité Carie du blé	6 12 24	6 12 24
Carie naine du blé	12 24	S.O.
Charbon du blé	12 24	12 24
<i>Fusarium</i> transmis par les semences	12 24	12 24
<i>Septoria</i> transmise par les semences	24	24
Caries des semence en général	12 24	12 24
Efficacité tôt en saison Tache septorienne	24	S.O.
Répression Pourridié commun	12 24	12 24
Piétin-échaudage du blé	12 24	12 24

8.0 Conclusions générales

Le difénoconazole est formulé à titre de produit de traitement des semences de blé en usine ou à la ferme, aux doses de 6, 12 ou 24 g m. a./100 kg de semences. Il permet de lutter contre la carie du blé, la carie naine du blé, le charbon nu du blé, *Septoria* et *Fusarium* transmis par les semences, les caries des semences en général, et la tache septorienne tôt en saison. Il permet aussi de réprimer le pourridié commun et le piétin-échaudage du blé.

La DJA recommandée dans le cas du difénoconazole a été évaluée à 0,01 mg/kg m. c. par jour, à partir de la plus faible DSEO, obtenue dans l'étude de toxicité chronique chez le rat,

soit 1,0 mg/kg m. c. par jour (ralentissement du GMC et hausse du nombre de cas d'hypertrophie hépatocellulaire chez les sujets des deux sexes à la concentration supérieure suivante, soit 24 mg/kg m. c. par jour). Un facteur de sécurité (FS) de 100 est appliqué au calcul de la DJA.

Les études sur le métabolisme qui ont été présentées permettent d'établir le devenir et l'élimination du difénoconazole dans le blé (grain, paille et fourrage), dans la pomme de terre, la tomate et le raisin, ainsi que chez les ruminants, la volaille et le rat. Les chercheurs ont également tenu compte des transformations biotiques et abiotiques de cette substance dans le milieu. Sur la foi de ces études, le RP a été défini comme étant la substance initiale seulement, exprimée en équivalents de difénoconazole.

La méthode d'analyse des résidus de difénoconazole proposée comprend des étapes séquentielles d'extraction et de dérivation. Le composé initial est quantifié au moyen d'une analyse par CG et détection NP. On considère que les résidus non récupérés par cette méthode n'ont pas d'importance toxicologique. Les LQ de la méthode ont été fixées à 0,01-0,05 ppm dans les matrices végétales, dans la viande, dans les sous-produits de la viande, dans les reins, dans le foie et dans les matières grasses, et à 0,001 ppm dans le lait.

Le programme d'essais supervisés au champ, qui a été exécuté aux É.-U. et au Canada, prévoyait l'application de difénoconazole à des semences de blé comme traitement. Il a permis d'établir que les résidus dans le grain et la paille issus de la semence traitée étaient trouvés à une concentration inférieure à 0,01-0,05 mg/kg et à 0,01 mg/kg, respectivement. Sur la foi de ces résultats, la LMR du difénoconazole dans le grain de blé a été fixée à 0,1 mg/kg.

Il semble peu probable qu'on puisse observer une concentration des résidus supérieure à 0,01 mg/kg dans les cultures subséquentes si le difénoconazole est appliqué à la dose recommandée (24 g m. a./kg de semences).

Il y a peu de risque d'être exposé au difénoconazole par le régime alimentaire. À la dose recommandée de 24 g m. a./100 kg de semences, on ne prévoit pas que les résidus puissent dépasser 0,05 mg/kg dans les produits d'origine animale comme le lait, les oeufs et la viande. En prenant les valeurs reconnues dans l'alimentation canadienne, on estime à pas plus de 20 % de la DJA proposée (0,01 mg/kg par jour) l'absorption maximale quotidienne théorique. Les consommateurs disposent d'une marge de sécurité confortable.

Une étude sur la toxicité à court terme par la voie cutanée a été jugée la plus appropriée à l'estimation du risque auquel sont exposés les producteurs agricoles et les spécialistes commerciaux du traitement des semences. Les marges d'exposition, calculées en fonction du profil d'emploi nord-américain du produit, sont acceptables, tant avec le Dividend® 360FS qu'avec le Dividend® 36 FS.

L'énoncé de l'étiquette du Dividend® 360FS sur les précautions à prendre devrait être modifié pour y inclure ce qui suit :

« Se laver les mains et le visage après avoir manipulé ce produit et avant de manger ou de fumer. Au moment de manipuler le Dividend® 360FS, le matériel contaminé ou les semences traitées, enfiler une combinaison à manches longues par dessus les vêtements de travail et porter des gants résistants aux produits chimiques. Porter aussi un masque antipoussières au moment d'ensacher ou de fermer les sacs de semences traitées ou au moment de transférer les semences traitées dans une cellule d'entreposage. »

Le Dividend® 360FS est utilisé uniquement pour le traitement commercial des semences. Il n'est pas destiné à être utilisé dans les exploitations agricoles. L'étiquette devrait clairement mentionner ce fait et dire, p. ex. :

« Pour le traitement commercial des semences uniquement. Non destiné à être utilisé à la ferme. Ne pas verser, au moment du semis ou juste avant, dans les remorques à trémies, les trémies de semoir, les épandeurs de bouillies ou d'autres pièces de matériel utilisées pour traiter les semences. »

De manière à correspondre à l'estimation de l'exposition de la PHED, et par souci d'hygiène, l'énoncé de l'étiquette du Dividend® 36FS sur les précautions à prendre devrait être modifié pour y inclure ce qui suit :

« Se laver les mains et le visage après avoir manipulé ce produit et avant de manger ou de fumer. Au moment de manipuler le Dividend® 36FS, le matériel contaminé ou les semences traitées, porter un pantalon, une chemise à manches longues et des gants résistants aux produits chimiques. »

Le difénoconazole est légèrement soluble dans l'eau et il ne devrait pas se volatiliser à partir de l'eau et de substrats humides. Il résiste à l'hydrolyse. Les résultats d'essais au laboratoire montrent que le difénoconazole est rémanent dans les sols inondés anaérobies. Il est également rémanent dans les sols aérobies, selon différentes conditions (température, teneur en humidité, dose) lorsque la concentration initiale est de 1,0 mg m. a./kg de sol. La vitesse à laquelle se biotransforme le difénoconazole s'accroît à l'inverse de la dose. Cela peut signifier une possible inhibition des microorganismes terricoles aux doses supérieures. D'autres données au laboratoire pointent vers la forte affinité de cette substance pour les particules du sol et montrent sa faible mobilité. Par conséquent, le potentiel de lessivage est faible.

Une étude canadienne portant sur la dissipation au champ de la préparation commerciale en milieu terrestre (à partir de semences plutôt qu'à partir du sol nu) indique que la matière active est modérément rémanente au cours de la première saison de croissance (demi-vie de 35-63 jours). Ces résultats confirment ceux obtenus lors d'études au laboratoire sur des sols

aérobies et avec une faible dose (TD₅₀ de 75 jours à une concentration initiale de 0,1 mg m. a./kg de sol). Cependant, le potentiel de rémanence jusqu'à d'autres saisons de croissance était de l'ordre de 20 % et donnait une concentration effective post-traitement de 300 : g m. a./g de sol à la cinquième année. Ces résultats sont conformes au potentiel de rémanence sur plusieurs années indiqué par un TD₉₀ de 739 jours à la dose de 0,1 mg m. a./kg de sol, déterminé lors de l'étude au laboratoire. Le difénoconazole du sol n'a pas été lessivé dans les conditions au champ; cela confirme les résultats obtenus au laboratoire.

Le difénoconazole administré par voie orale aux oiseaux ne cause pas de toxicité aiguë. Chez le colvert, la DL₅₀ est supérieure à 21 500 mg/kg m. c. et la DSEO est de 2150 mg/kg m. c. En outre, il est non toxique pour les oiseaux lorsqu'administré dans le régime alimentaire. La CL₅₀ chez le colin de Virginie et chez le colvert prend les valeurs de 4760 et de > 5000 mg/kg d'aliments, respectivement. La CSEO prend les valeurs de 2500 et de 625 mg/kg d'aliments chez ces mêmes espèces, respectivement. Le rapprochement entre les effets cherchés et la CEP indique que le difénoconazole, utilisé pour traiter les semences, n'expose pas l'avifaune sauvage à un risque sérieux d'intoxication aiguë ou par la voie alimentaire.

Décision proposée

Il est proposé qu'une homologation complète (d'une durée de cinq ans) soit accordée pour le concentré de fabrication Dividend[®] MG, pour le Dividend[®] 360FS et pour le Dividend[®] 36FS.

Liste des abréviations

ACN	acétonitrile
ADN	acide désoxyribonucléique
AQ	absorption quotidienne
ARLA	Agence de réglementation de la lutte antiparasitaire
BPA	bonnes pratiques agricoles (produit proposé)
C.-B.	Colombie-Britannique
CA	consommation d'aliments
CAS	Chemical Abstracts Service
CEP	concentration environnementale prévue
CG	chromatographie en phase gazeuse
CL ₅₀	concentration létale à 50 %
CLHP	chromatographie liquide à haute performance
CMM	cote moyenne maximale
CSENO	concentration sans effet nocif observable
CSEO	concentration sans effet observable
DA	dose administrée
DAMM	diamètre aérodynamique moyen en masse
DAR	dose aiguë de référence
DJ	dose journalière
DJA	dose journalière admissible
DJP	dose journalière potentielle
DL ₅₀	dose létale à 50 %
DME	dose maximale d'essai
DMT	dose maximale tolérée
DNCB	dinitrochlorobenzène
DSEO	dose sans effet observable
DSENO	dose sans effet nocif observable
É.-U.	États-Unis
É.-T. G	Écart-type géométrique
EPA	Environmental Protection Agency (des É.-U.)
FS	facteur de sécurité
GI	gastro-intestinal
GMC	gain en masse corporelle
h	heures
IIP	Indice d'irritation primaire
K _{ow}	coefficient de partage octanol-eau
LD	limite de détection
LI	limite d'innocuité
LMR	limite maximale de résidus
LQ	limite de quantification
m.a.	matière active

m. c.	masse corporelle
m.s.	masse sèche
MAQT	matière active de qualité technique
ME	marge d'exposition
NP	azote-phosphore
NZW	New Zealand White
PAB	produit agricole brut
PHED	Pesticide Handler ExposureDatabase
ppm	parties par million
RP	résidu préoccupant
RRT	résidu radioactif total
SD	Sprague Dawley
SEO	seuil d'effets observables
SM	spectrométrie de masse
TA	triazole alanine
TD ₅₀	temps de dégradation 50 %
t _{1/2}	demi-vie d'élimination