



Rapport d'évaluation pour une demande de catégorie A, sous-catégorie A1.3

N° de la demande : 2007-4677
Demande : Nouvelle matière active – Limites maximales de résidus (LMR) seulement
Produit : Fongicide fluopicolide de qualité technique
Matière active (m.a.) : Fluopicolide (CF)
Numéro de document de l'ARLA : 1917174

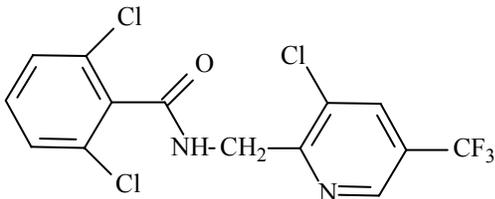
But de la demande

Cette demande a pour but l'établissement de limites maximales de résidus (LMR) pour tenir compte des résidus de fluopicolide sur ou dans les légumes du genre *Brassica* (légumes-fleurs et légumes pommés) (groupe de cultures 5A), légumes-racines et légumes-tubercules (groupe de cultures 1), légumes-bulbes (groupe de cultures 3), cucurbitacées (groupe de cultures 9), légumes-fruits (groupe de cultures 8), légumes-feuilles (groupe de cultures 4) et raisin.

Évaluation des propriétés chimiques

Les propriétés chimiques de la matière active de qualité technique fluopicolide, du fongicide de qualité technique fluopicolide et de la préparation commerciale fongicide V-10161 4 SC, qui contient du fluopicolide, sont présentées dans les tableaux suivants.

Description de la matière active

Matière active		fluopicolide
Utilité		fongicide
Nom chimique		
1. Union internationale de chimie pure et appliquée (IUPAC)		2,6-dichloro- <i>N</i> -{[3-chloro-5-(trifluorométhyl)pyridin-2-yl]méthyl} benzamide
2. Chemical Abstracts Service (CAS)		2,6-dichloro- <i>N</i> -{[3-chloro-5-(trifluorométhyl)-2-pyridinyl]méthyl} benzamide
Numéro CAS		239110-15-7
Formule moléculaire		C ₁₄ H ₈ Cl ₃ F ₃ N ₂ O
Masse moléculaire		383,58
Formule développée		
Pureté de la matière active		98,8 %

Propriétés physiques et chimiques du fongicide fluopicolide de qualité technique

Propriété	Résultat
Couleur et état physique	beige, à l'état solide
Odeur	inodore
Plage de fusion	149 °C (135-165 °C)
Point ou plage d'ébullition	données non disponibles
Densité apparente à 4 °C	1,65
Pression de vapeur à 20 °C	3,03 x 10 ⁻⁷ Pa (par extrapolation)
Spectre d'absorption ultraviolet (UV)-visible	λ = 203, 270, 290 nm, λ _{max} = 290 nm
Solubilité dans l'eau à 20 °C	3,02 mg/L

Solubilité dans certains solvants organiques à 20 °C	<u>Solvant</u>	<u>Solubilité (g/L)</u>
	éthanol	19,2
	<i>n</i> -hexane	0,20
	toluène	20,5
	dichlorométhane	126
	acétone	74,7
	acétate d'éthyle	37,7
	diméthylsulfoxyde	183
Coefficient de partage <i>n</i> -octanol-eau (K _{oe})	<u>pH</u>	<u>log K_{oe}</u>
	4,0	2,9
	7,3	2,9
	9,1	2,9
Constante de dissociation (pK _a)	données non disponibles	
Stabilité (température, métal)	Stable à 54 °C pendant 14 jours en présence d'aluminium ou d'acétate d'aluminium	

Propriétés physiques et chimiques de la préparation commerciale fongicide V-10161 4 SC

Propriété	Résultat
Couleur	beige
Odeur	données non disponibles
État physique	liquide
Type de formulation	SU (suspension)
Garantie	39,5 %
Description du contenant	20 à 1 000 kg, en vrac, plastique, boîte en polyéthylène
Masse volumique	1,21 g/mL à 20 °C
pH d'une dispersion aqueuse à 1 %	6,6
Potentiel oxydant ou réducteur	pas d'incompatibilité chimique lorsque l'échantillon vient en contact avec des agents réducteurs (poudre de zinc) ou oxydants (nitrate d'ammonium)
Stabilité à l'entreposage	à la température ambiante, stable dans les contenants en HDPE opaques blancs pendant au moins trois ans
Caractéristiques de corrosion	pendant au moins trois ans à la température ambiante, les contenants en HDPE opaques blancs n'ont pas d'interaction nuisible avec la formulation
Explosivité	le produit n'a présenté aucun danger d'explosion lors des essais de sensibilité thermique et aux chocs.

Les méthodes fournies pour l'analyse de la matière active de qualité technique, le fongicide fluopicolide, et pour l'analyse des impuretés présentes dans cette matière active ont été validées et sont jugées être acceptables comme méthodes de dosage. La méthode fournie pour l'analyse de la matière active dans la formulation a été validée et elle est jugée être acceptable comme méthode d'analyse aux fins de l'application de la loi.

Évaluation sanitaire

Sommaire toxicologique

L'ARLA a examiné en détail la base de données toxicologiques présentée sur le fluopicolide. Elle est complète; elle comprend toutes les études toxicologiques sur des animaux de laboratoire (in vivo) et sur des cultures cellulaires (in vitro) actuellement exigées aux fins de l'évaluation des risques. Ces études ont été effectuées conformément aux protocoles d'essai et aux bonnes pratiques de laboratoire actuellement reconnus à l'échelle internationale. La qualité scientifique des données est élevée, et la base de données est jugée adéquate pour déterminer la majorité des effets toxiques que pourrait occasionner l'exposition de cette substance.

Le fongicide fluopicolide de qualité technique et sa préparation technique, le fongicide V-10161 4 SC exercent peu de toxicité aiguë sur des rats qui y sont exposés par la voie orale.

L'absorption d'une dose de fluopicolide administrée à des rats par la voie orale s'est chiffrée à 62 % en moyenne chez les sujets des deux sexes, elle s'est faite à un rythme modérément rapide, le T_{max} dans le sang se situant entre 6 et 8 h. La plus grande partie (95 %) de la matière administrée a été éliminée en 48 h dans les fèces (~ 80 %); le reste a été éliminé dans l'urine (~ 20 %). Le radiomarqueur n'a pas été récupéré en concentration significative dans l'air expiré. Le $t_{1/2}$ moyen dans le plasma sanguin s'est situé à environ 14 h. L'excrétion biliaire est importante, soit de plus de la moitié de la dose administrée (DA). La dose, le mode d'administration et le sexe des sujets exercent peu d'effet sur la toxicocinétique de cette substance. La surface sous la courbe (SSC) n'est pas proportionnelle à la dose administrée; elle s'est accrue par un facteur de 5 lorsque la dose a été augmentée d'un facteur de 10. Le fluopicolide s'est réparti dans tous les organes et tous les tissus. Les concentrations les plus élevées ont été observées dans les principaux organes cibles : foie, reins et intestins. Il n'existe aucun signe de bioaccumulation. La matière à l'essai est rapidement et considérablement métabolisée. Aucune partie de la radioactivité décelée dans l'urine n'était associée au composé d'origine. La plus grande partie de la radioactivité décelée dans les fèces des rats a été attribuée au composé d'origine. Les chercheurs ont déterminé que les principaux métabolites sont des produits de clivage par N-désalkylation oxydative. Beaucoup des métabolites sont des produits d'hydroxylation, d'hydrolyse, de désalkylation, de glucuronidation, de sulfatation, ou de conjugaison avec le glutathion.

Le titulaire a fourni des données complémentaires sur quatre métabolites/impuretés qui peuvent être trouvés dans les tissus de végétaux ou encore de mammifères. Le métabolisme (BAM et PCA), la toxicité aiguë, la toxicité à court terme (l'AE 1344122 et l'AE C657378) et le potentiel génotoxique de l'AE 1344122, l'AE C653711 (2,6-dichlorobenzamide [BAM]), l'AE C657378 (métabolite du BAM) et l'AE C657188 (acide 3-chloro-5-(trifluorométhyl)pyridine-2-

carboxylique [PCA]) ont été évalués. Exception faite du BAM, qui exerce une toxicité aiguë modérée, les chercheurs estiment que tous ces composés sont moins toxiques, sinon autant que le fluopicolide. Aucun des composés n'a montré de potentiel de génotoxicité.

La perte de poids corporel, le ralentissement en gain de poids corporel ainsi que des effets sur le foie chez les sujets de trois espèces (souris, rat et chien) à qui les chercheurs ont administré le fluopicolide de façon répétée par la voie alimentaire ont été les principaux effets observés, avec des effets sur les reins des rats. Les effets observés sur le foie de sujets des trois espèces semblent être symptomatiques d'une réaction d'adaptation. Il s'agit surtout d'une augmentation du poids du foie et d'une hypertrophie des hépatocytes centrolobulaires. Les effets sur les reins des rats sont nombreux; ce sont notamment la présence de matériel protéinique éosinophile au niveau des tubes rénaux, de granulation, d'hydronéphrose, de gouttelettes hyalines à hauteur des tubes proximaux, de nécrose unicellulaire à hauteur de l'épithélium des tubes proximaux et de cylindres granuleux. Les effets nocifs observés au cours de 90 jours d'administration de la substance à des rats s'apparentent à ceux obtenus au cours de 4 semaines de traitement de rats, à l'exception de l'hypertrophie de la zone glomérulée des surrénales et de l'hyperostose trabéculaire des articulations chez les femelles sur une période prolongée d'exposition. Au bilan, les rats sont davantage sujets que les souris et que les chiens à souffrir de formes de toxicité causée par le fluopicolide, et les mâles davantage que les femelles.

Lors d'une série d'essais in vitro et in vivo sur la génotoxicité du fluopicolide (notamment de mutation inverse, de mutation génétique, d'aberrations chromosomiques, d'essai sur micronoyaux et de synthèse non programmée d'ADN), l'ensemble de la preuve n'a révélé aucun potentiel génotoxique.

Dans une étude de 18 mois sur la cancérogénicité du fluopicolide chez la souris, des réactions d'adaptation hépatiques ont été observées (augmentation du poids du foie et hypertrophie hépatocytaire) à partir de la dose moyenne, ainsi qu'un ralentissement du gain en poids corporel et une perte d'efficacité alimentaire à la dose élevée. Une hausse de l'incidence d'adénomes hépatocellulaires chez les sujets exposés à la dose élevée, en comparaison des témoins, a été signalée. À cette dose, avec une perte de poids corporel pouvant atteindre 20 % (ralentissement du gain en poids corporel de 45 %) à comparer aux témoins, les chercheurs estiment que la dose maximale tolérée (DMT) a été dépassée. Une étude mécanistique réalisée sur des souris décrit le fluopicolide en termes de puissant inducteur d'enzymes hépatiques au profil semblable à celui du phénobarbital. Sur examen de l'ensemble de la preuve, l'ARLA estime que la hausse de l'incidence d'adénomes hépatocellulaires n'est pas importante pour l'évaluation des risques pour les humains.

Une étude combinée d'une durée de 2 ans, portant sur la toxicité chronique et sur la cancérogénicité chez le rat, a fait apparaître le même type d'effets rénaux et hépatiques que ceux observés dans les études à court terme; ces effets sont caractérisés par une hausse de leur incidence et de leur gravité; cela paraît révéler une corrélation directe entre la durée de l'exposition et la prévalence de lésions rénales et hépatiques. Outre l'hypertrophie du foie, la dégénérescence kystique et l'existence de foyers clairs et de foyers éosinophiles chez les mâles, la cholestérolémie s'est élevée à cause du dysfonctionnement hépatique. Les effets rénaux étaient plus graves au moment du sacrifice final des sujets qu'à celui du sacrifice à mi-parcours de l'étude. Il s'agissait de basophilie à hauteur des tubes corticaux s'accompagnant de

changements dégénératifs, de la formation de gouttelettes hyalines et de cylindres tubulaires (chez les mâles) ainsi que d'hyperplasie de l'épithélium médullaire (chez les femelles) s'accompagnant d'une minéralisation de l'épithélium papillaire et du bassin rénal (chez les femelles) et des papilles (chez les mâles). Dans cette étude, la thyroïde était également un organe cible; les chercheurs ont observé une hyperplasie kystique des follicules thyroïdiens chez les mâles au sacrifice à mi-parcours de l'étude, la situation s'étant aggravée au sacrifice final. Rien n'indique que cette substance ait un potentiel cancérigène chez le rat.

Dans une étude sur la toxicité sur le plan de la reproduction portant sur 2 générations, les parents des générations F_0 et F_1 ont subi un ralentissement du gain en poids corporel et une perte de poids corporel, et leur consommation alimentaire a diminué. Les chercheurs ont aussi observé des effets sur les reins, notamment l'augmentation du poids des reins chez les adultes des générations F_0 et F_1 , la basophilie à hauteur des tubes corticaux, la formation de cylindres granuleux médullaires et la présence de cicatrices corticales chez les mâles des générations F_0 et F_1 et l'inflammation interstitielle chez les mâles de la F_0 , la basophilie à hauteur des tubes corticaux et la dilatation ainsi que la minéralisation de la région corticomédullaire du rein chez les femelles des générations F_0 et F_1 . Jusqu'à la dose la plus élevée, aucun effet sur les paramètres de la reproduction associé au traitement n'a été signalé. Mis à part des effets sur le poids corporel et sur le gain de poids corporel, aucun effet associé au traitement n'a été signalé chez la progéniture des générations F_1 et F_2 .

Dans une étude sur la toxicité du fluopicolide sur le plan du développement chez le rat, à la dose employée la plus élevée, les chercheurs ont observé une forme de toxicité marginale pour les mères, notamment un ralentissement du gain en poids corporel. Ils ont aussi observé des formes de toxicité sur le plan du développement à la dose employée la plus élevée, soit la baisse du poids foetal, de la longueur vertex-coccyx et du poids placentaire. Ils ont observé également une fréquence accrue de cas de retard de l'ossification des vertèbres sacrées, des sternèbres, du 5^e os métacarpien et du 5^e os métatarsien, à comparer aux témoins. Il s'est également produit une hausse de l'incidence des malformations squelettiques au niveau des vertèbres thoraciques et des côtes; il existe donc des signes de tératogénicité chez le rat à la dose employée la plus élevée en présence de toxicité pour les mères.

Dans une étude sur la toxicité du fluopicolide sur le plan du développement chez le lapin, à la dose élevée, la toxicité pour les mères a pris la forme d'un ralentissement du gain en poids corporel et d'une baisse de la consommation alimentaire; en outre, 3 femelles sont mortes aux jours 24, 25 et 29 de la gestation (JG) après une période d'hypoactivité, une baisse de la consommation d'aliments et de la défécation, l'horripilation et la décoloration de l'urine. Les chercheurs estiment que ces morts sont en relation avec le traitement. À la dose élevée également, 15 femelles ont avorté ou mis bas prématurément entre les JG 22 et 28. Elles présentaient des signes cliniques semblables à ceux observés chez les femelles qui sont mortes. Une femelle exposée à la dose moyenne a avorté au JG 28. Elle a été subséquemment sacrifiée. Une baisse de la consommation de foin et de la défécation a été notée chez cette femelle avant qu'elle avorte. Chez la plupart des femelles qui ont avorté, les changements pathologiques observables à l'oeil nu étaient l'estomac tout à fait rempli et du liquide rouge dans la vessie. Le ralentissement du gain en poids corporel a été très marqué tout au long de la période de traitement chez les sujets du groupe exposé à la dose élevée. Ce ralentissement est en corrélation avec la baisse de l'efficacité alimentaire. Un poids et une longueur vertex-coccyx des foetus

inférieurs ont été des effets observés sur le développement. Peu importe la dose employée, aucun signe de tératogénicité n'est apparu chez le lapin.

Des études sur la neurotoxicité aiguë ainsi que sur une période de 90 jours du fluopicolide n'ont produit aucun signe de neurotoxicité chez le rat. Dans l'étude de 90 jours, les effets systémiques observés sont semblables à ceux observés dans d'autres études subchroniques (perte de poids corporel, baisse de la consommation d'aliments, ralentissement du gain de poids corporel et effets hépatiques et rénaux). Le seul effet neurotoxique associé au traitement a été constaté dans l'étude sur la neurotoxicité aiguë à la dose limite; il s'agissait d'une baisse de la température corporelle 6 h après l'administration de la dose. Avant l'étude principale, des effets toxiques marginaux ont été observés dans une étude de détermination des doses pour la neurotoxicité aiguë, mais aucun effet n'a été observé jusqu'à la dose limite dans l'étude principale, si ce n'est la baisse de la température corporelle. Rien dans la base de données toxicologiques ne justifie la tenue d'une étude sur la neurotoxicité sur le plan du développement.

Les tableaux 1, 2 et 5 de l'annexe I donnent un aperçu des résultats des essais de toxicité aiguë et chronique effectués sur des animaux de laboratoire avec le fongicide de qualité technique fluopicolide et sa préparation commerciale, ainsi que des critères d'effet toxicologique à appliquer dans le cadre de l'évaluation des risques pour la santé humaine. Les tableaux 3 et 4 de l'annexe I donnent les résultats des essais de toxicité aiguë et chronique effectués sur des animaux de laboratoire avec des métabolites du fluopicolide et d'impuretés.

Aux fins de l'évaluation des risques associés à la présence éventuelle de résidus dans les aliments ou à l'utilisation de produits dans les maisons et les écoles et à proximité de celles-ci, la *Loi sur les produits antiparasitaires* (LPA) exige l'application d'un facteur supplémentaire de 10 à la concentration avec effet, ceci pour tenir compte de l'exhaustivité des données et de la toxicité périnatale potentielle relativement à l'exposition des nourrissons et des enfants. Il se peut qu'un facteur différent soit établi en se fondant sur données scientifiques fiables.

La base de données toxicologiques sur le fluopicolide est exhaustive; elle comprend notamment des études sur la toxicité sur le plan du développement chez le rat et chez le lapin, ainsi qu'une étude sur la toxicité sur le plan de la reproduction portant sur deux générations de rats.

En ce qui concerne les effets considérés pour l'évaluation des risques encourus par les nourrissons et les enfants, rien n'indique, dans l'étude sur la toxicité sur le plan de la reproduction, une plus grande susceptibilité de la progéniture à comparer aux parents; les effets sur celle-ci se limitent à des variations de poids corporel. Dans l'étude sur la toxicité sur le plan du développement chez le rat, des malformations sont apparues à la DMENO chez les mères. Les chercheurs ont jugé que ces malformations constituent un critère sérieux d'effet toxicologique, mais les préoccupations soulevées ont été atténuées par le fait qu'il s'exerçait une toxicité pour les mères (ralentissement du gain en poids corporel). Cet effet chez les mères serait marginal; donc, une sensibilité accrue du fœtus d'un point de vue qualitatif était apparente chez le rat. La base de données sur le fluopicolide est complète, il ne manque pas de données et une DSENO nette a été déterminée dans le cadre de cette étude sur la toxicité sur le plan du développement chez le rat. Compte tenu de ce qui précède, le facteur appliqué en vertu de la LPA a été ramené de 10 à 3 fois, et les malformations ont été retenues comme critère d'effet toxicologique en vue de l'évaluation des risques. Dans l'étude sur la toxicité sur le plan du développement chez le

lapin, en outre, des avortements ont été constatés chez des femelles exposées à la dose élevée. Les chercheurs ont jugé que ces avortements constituent un critère sérieux d'effet toxicologique, mais les préoccupations soulevées ont été atténuées par le fait qu'il s'exerçait une toxicité pour les mères (des morts). La base de données sur le fluopicolide est complète, il n'existe pas de lacunes dans les données et une DSENO nette a été déterminée dans le cadre de cette étude sur la toxicité sur le plan du développement chez le lapin. Compte tenu de ce qui précède, le facteur appliqué en vertu de la LPA a été ramené de 10 à 3 fois, et les avortements ont été retenus comme critère d'effet toxicologique en vue de l'évaluation des risques.

Faute d'avoir défini, dans les études sur la toxicité, un critère d'effet toxicologique attribuable à une exposition aiguë, une dose aiguë de référence (DARf) pour la population en général n'a pas été déterminée dans le cas du fluopicolide.

La dose aiguë de référence applicable au fluopicolide chez les femmes de 13 à 49 ans est fondée sur une DSENO de 60 mg/kg p.c./j, tirée de l'étude sur la toxicité sur le plan du développement chez le rat et qui prend comme critère les malformations à la DMENO de 700 mg/kg p.c./j. Des facteurs d'incertitude de 10 pour les extrapolations d'une espèce à une autre et de 10 pour la variabilité intraspécifique ont été appliqués au calcul de la dose aiguë de référence. Tel qu'il est indiqué à la section caractérisation des risques (hazard en anglais) selon *la Loi sur les produits antiparasitaires*, le facteur appliqué en vertu de la LPA à la gravité du critère d'effet toxicologique en présence de toxicité pour la mère a été ramené de 10 à 3 fois, le tout se traduisant par un facteur global d'évaluation (FGE) de 300.

La DARf (femmes de 13-49 ans) est calculée au moyen de la formule suivante :

$$\text{DARf} = \frac{\text{DSENO}}{\text{FGE}} = \frac{60 \text{ mg/kg p.c.}}{300} = 0,2 \text{ mg/kg p.c. de fluopicolide}$$

La dose journalière admissible (DJA) recommandée dans le cas du fluopicolide est fondée sur la DSENO de 20 mg/kg p.c./j tirée de l'étude sur la toxicité sur le plan du développement chez le lapin et qui repose elle-même sur les critères que sont les cas d'avortement, de mort et de ralentissement du gain en poids corporel à la DMENO de 60 mg/kg p.c./j. Des facteurs d'incertitude de 10 pour les extrapolations d'une espèce à une autre et de 10 pour la variabilité intraspécifique ont été appliqués au calcul de la DJA. Comme indiqué à la section caractérisation des risques selon la LPA, le facteur appliqué en vertu de la LPA à la gravité du critère d'effet toxicologique en présence de toxicité pour la mère a été ramené de 10 à 3 fois, le tout se traduisant par un facteur global d'évaluation de 300.

La DJA est calculée au moyen de la formule suivante :

$$\text{DJA} = \frac{\text{DSENO}}{\text{FGE}} = \frac{20 \text{ mg/kg p.c./j}}{300} = 0,067 \text{ mg/kg p.c./j de fluopicolide}$$

Exposition alimentaire

La détermination des caractéristiques du fluopicolide dans les végétaux est adéquate. Elle repose sur les études fournies sur le métabolisme de cette substance dans la laitue, le raisin et la pomme de terre. Dans les végétaux, les voies métaboliques générales comprennent le clivage de la liaison entre l'atome de carbone du noyau pyridine et l'atome d'azote de l'amide sur le composé d'origine, donnant lieu à la formation des métabolites BAM et PCA. La définition du résidu de fluopicolide sur ou dans des substrats végétaux, tirée de ces études, est donnée au tableau 6 de l'annexe I.

Les méthodes d'analyse, faisant appel au couplage entre la chromatographie liquide à haute performance et la spectrométrie de masse en tandem (LC-MS/MS), permettent de quantifier les résidus de fluopicolide dans et sur les cultures importées. Après une validation adéquate des méthodes et une validation établie par un laboratoire indépendant, il est estimé que ces méthodes répondent aux exigences en matière de collecte de données et d'application de la loi.

La stabilité à l'entreposage à l'état de congélation pendant 30 mois sous forme de fluopicolide dans quatre substrats différents a été établie.

Aux É.-U., des essais au champ se sont déroulés dans des régions de culture représentatives, définies dans le cadre de l'ALENA, sur des cultures de raisin, de laitue pommée, de laitue frisée, de pomme de terre, de poivron, de piment chile, de concombre, de courge et de cantaloup; sur le territoire de l'Union européenne (UE), des essais se sont déroulés sur le raisin seulement. Aux É.-U., la dose appliquée était de 0,7 fois la dose maximale permise sur les étiquettes américaines. En UE, elle était de 1,0 fois celle autorisée en vertu des bonnes pratiques agricoles de la Grèce. Des données ont été fournies sur le raisin, la laitue pommée, la laitue frisée et la pomme de terre, ainsi que sur des cultures représentatives du groupe 8 (légumes-fruits autres que les cucurbitacées) et du groupe 9 (cucurbitacées). Le tableau 7 de l'annexe I en donne un résumé.

Des études sur la transformation alimentaire ont été effectuées sur le raisin et sur la tomate. Une concentration n'a été mesurée que dans la pâte de tomates (2,7 fois), dans la purée de tomates (1,4 fois) et dans le raisin (3,4 fois). Toutefois, une LMR sera exigée pour le raisin (4,1 ppm); les résidus dans la pâte et dans la purée de tomates feront l'objet de la LMR applicable aux légumes-fruits autres que les cucurbitacées.

Les données fournies sur les résidus de fluopicolide serviront à la formulation de recommandations relatives aux LMR suivantes sur les denrées importées, mentionnées dans le tableau ci-après : raisin, laitue pommée et frisée, légumes-tubercules et légumes-cormes (sauf la pomme de terre; cultures du sous-groupe 1D), légumes-fruits autres que les cucurbitacées (groupe de cultures 8), cucurbitacées (groupe de cultures 9). Le tableau 8 de l'annexe I donne un aperçu du calcul des LMR de fluopicolide.

Culture	LMR proposées (ppm)
raisin	1,4
légumes-fruits autres que les cucurbitacées (groupe de cultures 8)	1,6
cucurbitacées (groupe de cultures 9)	0,5
laitue pommée et en feuilles	16
légumes-tubercules et légumes-cormes (sauf la pomme de terre; cultures du sous-groupe 1D)	0,02
raisin, raisin sec	4,1

Les premières évaluations de l'exposition aiguë et les évaluations détaillées de l'exposition chronique par le régime alimentaire, obtenues à partir d'évaluations de la consommation couplées aux LMR proposées, de valeurs médianes de résidus et de facteurs de transformation expérimentaux, montrent que la consommation des denrées de cultures importées sus-mentionnées, traitées au fluopicolide conformément à de bonnes pratiques agricoles ne sera à l'origine d'aucune préoccupation pour la santé humaine, peu importe les sous-populations considérées, notamment les nourrissons, les enfants et les personnes âgées. Se reporter au tableau 9 de l'annexe I pour le sommaire de l'exposition au fluopicolide par la voie alimentaire et pour les risques qui y sont associés.

Évaluation environnementale et évaluation de la valeur

Des évaluations de la valeur et des effets sur l'environnement ne sont pas requises pour les demandes visant à établir des LMR à l'importation.

Conclusion

Après examen de toutes les données disponibles, des LMR à l'importation ont été établies pour le raisin (1,4 ppm), pour la laitue frisée et en feuilles (16 ppm), pour les légumes-tubercules et légumes-cormes (sauf la pomme de terre; cultures du sous-groupe 1D; 0,02 ppm), les légumes-fruits autres que les cucurbitacées (groupe de cultures 8; 1,6 ppm), les cucurbitacées (groupe 9; 0,5 ppm) et le raisin sec (4,1 ppm). Les résidus de fluopicolide sur les cultures sus-mentionnées ne devraient être à l'origine d'aucune préoccupation pour la santé humaine, peu importe les sous-populations considérées, notamment les nourrissons, les enfants et les personnes âgées.

Liste des abréviations

ADN	acide désoxyribonucléique
ALENA	Accord de libre-échange nord-américain
ARLA	Agence de réglementation de la lutte antiparasitaire
BAM	2,6-dichlorobenzamide
BPA	bonnes pratiques agricoles
BROD	benzyloxyrésorufine-O-débenzylase
CAS	Chemical Abstracts Service
CIM	cote d'irritation maximale

CL ₅₀	concentration létale à 50 %
CMM	cote moyenne maximale
CPL	chromatographie en phase liquide
DA	dose administrée
DAAR	délai d'attente avant récolte
DARF	dose aiguë de référence
DEUO	dose élevée unique par voie orale
DFRO	dose faible répétée par voie orale
DFUO	dose faible unique par voie orale
DJA	dose journalière admissible
DL ₅₀	dose létale à 50 %
DMENO	dose minimale entraînant un effet nocif observé
DMT	dose maximale tolérée
DSENO	dose sans effet nocif observé
É.-U.	États-Unis d'Amérique
F	femelle(s)
FGE	facteur global d'évaluation
FI	facteur d'incertitude
g	gramme(s)
ha	hectare(s)
IUPAC	Union internationale de chimie pure et appliquée
JG	jours de gestation
kg	kilogramme(s)
K _{oe}	coefficient de partage <i>n</i> -octanol-eau
L	litre(s)
LMR	limite maximale de résidus
LPA	<i>Loi sur les produits antiparasitaires</i>
M	mâle(s)
m.a.	matière active
ME	marge d'exposition
mg	milligramme(s)
mL	millilitre(s)
MPEET	moyenne la plus élevée des essais sur le terrain
nm	nanomètre(s)
p.c.	poids corporel
Pa	Pascal
PCA	acide 3-chloro-5-(trifluorométhyl)pyridine-2-carboxylique
pKa	constante de dissociation
ppm	partie(s) par million
PROD	pentoxyrésorufine-O-dépentylase
SM	spectrométrie de masse
SSC	surface sous la courbe
t _½	demi-vie
T _{max}	temps requis pour atteindre la concentration plasmatique maximale après l'administration d'une dose
UE	Union européenne
UV	ultraviolet

Annexe I

Tableaux et figures

Tableau 1 Toxicité aiguë du fluopicolide et de sa préparation commerciale (fongicide V-10161 4 SC)

Type d'étude	Espèce	Résultat	Commentaire	Référence
Toxicité aiguë du fluopicolide (de qualité technique)				
Voie orale	Rat	DL ₅₀ > 5 000 mg/kg p.c.	Faible toxicité	1446247
Toxicité aiguë de la préparation commerciale - fongicide V-10161 4 SC				
Voie orale	Rat	DL ₅₀ > 5 000 mg/kg p.c.	Faible toxicité	1446378, 1446379

a CMM = cote moyenne maximale à 24, 48 et 72 h

b CIM = Cote d'irritation maximale

Tableau 2 Profil de toxicité du fluopicolide de qualité technique

Type d'étude	Espèce	Résultats ^a /Commentaires	Référence
Régime alimentaire, 28 j (supplémentaire)	Souris	Des doses avec effet n'ont pas été établies puisque l'ARLA estime que cette étude est supplémentaire. La perte de p.c., le ralentissement du gain en p.c., l'augmentation du poids du foie et l'hypertrophie d'hépatocytes centrolobulaires sont les effets associés au traitement.	1446284
Régime alimentaire, 28 j	Rat	DSENO : 17,4/17,9 mg/kg p.c./j chez les M/F DMENO : 174/184 mg/kg p.c./j (M/F), selon des effets sur les reins : matériel protéinique éosinophile et granulation au niveau des tubes rénaux, (M). Ralentissement du gain en p.c. et diminution de la conversion alimentaire (F).	1446285
Régime alimentaire, 28 j (supplémentaire; pas une étude de référence)	Chien	Des doses avec effet n'ont pas été établies puisque l'ARLA estime que cette étude est supplémentaire. L'augmentation du poids du foie, l'hypertrophie du foie et la hausse de la cholestérolémie sont les effets associés au traitement.	1446282
Régime alimentaire (90 j)	Souris	DSENO : 161/207 mg/kg p.c./j chez les M/F DMENO : 770/965 mg/kg p.c./j (M/F) selon des effets sur le gain en p.c. et sur le foie (augmentation du poids du foie et hypertrophie d'hépatocytes centrolobulaires [M+F]), et prolifération des cellules ovales (F)	1446264, 1446263
Régime alimentaire (90 j)	Souris	DSENO : 944 mg/kg p.c./j DMENO : non déterminée. Aucun effet associé au traitement	1446262
Régime alimentaire (90 j)	Rat	DSENO : 7,4/8,4 mg/kg p.c./j chez les M/F DMENO : 109/119 mg/kg p.c./j (M/F) selon la perte de p.c., le ralentissement du gain en p.c. et des effets sur le foie (hypertrophie d'hépatocytes centrolobulaires, augmentation du temps de céphaline activée, augmentation de l'activité de la gamma-glutamyl transférase, augmentation du poids du foie), et selon des lésions rénales (gouttelettes hyalines à l'intérieur des tubes contournés proximaux, nécrose unicellulaire dans l'épithélium des tubes contournés proximaux, foyers de tubes en voie de régénération et cylindres granulaires) (M). Hyperostose trabéculaire des articulations et hypertrophie de la zone glomérulée des surrénales (F).	1446261

Gavage, 90 j	Chien	DSENO : 1 000 mg/kg p.c./j DMENO : non déterminée. Aucun effet associé au traitement	1446266
Gavage, 12 mois	Chien	DSENO : 300/1 000 mg/kg p.c./j (M/F) DMENO : 1 000/indéterminé mg/kg p.c./j (M/F) selon la perte de p.c. et le ralentissement du gain en p.c.	1446268, 1446269
Cancérogénicité Régime alimentaire, 18 mois	Souris	DSENO : 64,5 mg/kg p.c./j DMENO : 551 mg/kg p.c./j selon la perte de p.c., le ralentissement du gain en p.c., la diminution de la consommation d'aliments et de l'efficacité alimentaire globale, l'augmentation du poids du foie et la présence de foyers de cellules hépatiques altérées. Incidence accrue d'adénomes hépatocellulaires à la dose élevée, qui dépasse la dose maximale tolérée. Pas d'augmentation du nombre de tumeurs à la dose moyenne	1446292
Chronique/ Cancérogénicité (voie alimentaire; 2 ans)	Rat	DSENO : 8,4/10,8 mg/kg p.c./j (M/F) DMENO : 31,5/41,0 mg/kg p.c./j (M/F), selon des lésions rénales et hépatiques. Les lésions hépatiques comprennent l'hypertrophie d'hépatocytes centrolobulaires, une dégénérescence kystique et l'existence de foyers clairs et de foyers éosinophiles (M). Les lésions rénales comprennent la basophilie à hauteur des tubes corticaux et la formation de gouttelettes hyalines et de cylindres (M), l'hyperplasie et la minéralisation de l'épithélium papillaire (F). Non cancérogène	1446293, 1446295

Reproduction, pendant deux générations (supplémentaire)	Rat	<p>Des doses avec effet n'ont pas été établies puisque l'ARLA estime que cette étude est supplémentaire.</p> <p>Toxicité pour les parents : les effets associés au traitement comprennent le ralentissement du gain en p.c. et la baisse de la consommation d'aliments chez les sujets de la F₀.</p> <p>Toxicité pour la progéniture : les effets associés au traitement comprennent une perte de p.c., le ralentissement du gain en p.c. et une baisse de la consommation d'aliments chez les sujets de la F₁</p> <p>Toxicité sur le plan de la reproduction : aucun effet associé au traitement</p>	1446299
Reproduction, pendant deux générations	Rat	<p>Toxicité pour les parents DSENO : 36,4 mg/kg p.c./j DMENO : 145 mg/kg p.c./j selon la perte de p.c. et le ralentissement du gain en p.c. chez les sujets de la F₀ et de la F₁, la diminution de la consommation d'aliments chez les sujets de la F₀ et de la F₁, la basophilie à hauteur des tubes corticaux, la présence de cylindres granuleux médullaires et la présence de cicatrices corticales chez les mâles de la F₀ et de la F₁, l'inflammation interstitielle rénale chez les mâles de la F₀, la basophilie à hauteur des tubes corticaux et leur dilatation chez les femelles de la F₀ et de la F₁, et une minéralisation cortico-médullaire chez les femelles de la F₀ et de la F₁.</p> <p>Toxicité pour la progéniture DSENO : 36,4 mg/kg p.c./j DMENO : 145 mg/kg p.c./j selon la perte de p.c. et le ralentissement du gain en p.c.</p> <p>Toxicité sur le plan de la reproduction DMENO : 180 mg/kg p.c./j DMENO : non déterminé. Aucun effet associé au traitement</p>	1446296, 1449297, 1446298, 1446299

Toxicité sur le plan du développement (supplémentaire)	Rat	<p>Des doses avec effet n'ont pas été établies puisque l'ARLA estime que cette étude est supplémentaire.</p> <p>Effets chez les mères : aucun effet associé au traitement</p> <p>Effets sur le plan du développement : l'incidence des résorptions foetales et les effets sur les portées sont nettement plus marqués à la dose élevée. Une portée perdue au complet à la dose élevée</p>	1446311
Toxicité sur le plan du développement	Rat	<p>Chez les mères : DSENO : 60 mg/kg p.c./j DMENO : 700 mg/kg p.c./j selon un ralentissement du gain en p. c., corrigé et non corrigé en fonction du poids des utérus gravides, pendant les jours de gestation 7 à 21.</p> <p>Sur le plan du développement : DSENO : 60 mg/kg p.c./j DMENO : 700 mg/kg p.c./j selon la baisse du poids foetal et de la longueur vertex-coccyx, la fréquence accrue de cas de retard de l'ossification et des malformations squelettiques, à comparer aux témoins. Aucun signe d'une susceptibilité particulière des foetus, à comparer aux adultes</p>	1446312
Toxicité sur le plan du développement (supplémentaire)	Lapin	<p>Des doses avec effet n'ont pas été établies puisque l'ARLA estime que cette étude est supplémentaire.</p> <p>Effets chez les mères : ralentissement du gain en p.c. et baisse de l'efficacité alimentaire, morts et avortements s'accompagnant d'une détérioration de la mobilité et de l'obscurcissement de la conscience, baisse de la défécation et de la consommation de foin, hyperactivité et urine décolorée.</p>	1446313

Toxicité sur le plan du développement	Lapin	<p>Chez les mères : DSENO : 20 mg/kg p.c./j DMENO : 60 mg/kg p.c./j selon les morts, les avortements et le ralentissement du gain en p.c.</p> <p>Sur le plan du développement : DSENO : 20 mg/kg p.c./j DMENO : 60 mg/kg p.c./j selon le nombre d'avortements et la baisse du poids foetal et de la longueur vertex-coccyx.</p> <p>Aucun signe d'une susceptibilité particulière des foetus, à comparer aux adultes</p>	1446314
Mutation génétique inverse	Souches de <i>Salmonella typhimurium</i> , <i>E. Coli</i>	Positif	1446316
Mutation génétique inverse	Souches de <i>Salmonella typhimurium</i> , <i>E. Coli</i>	Négatif	1446318, 1446317
Mutation génétique inverse	Souches de <i>Salmonella typhimurium</i> , <i>E. Coli</i>	Négatif	1446319
Mutation génétique inverse	Souches de <i>Salmonella typhimurium</i> , <i>E. Coli</i>	Négatif	1446321, 1446320
Mutation génétique inverse	Souches de <i>Salmonella typhimurium</i> , <i>E. Coli</i>	Négatif	1446323, 1446322
Mutations in vitro sur cellules de mammifères	Cellules pulmonaires de hamster chinois	Négatif	1446327
Synthèse non programmée de l'ADN in vitro	Hépatocytes de rat	Négatif	1446335
Aberrations chromosomiques in vitro - cellules de mammifère	Cellules pulmonaires de hamster chinois	Positif	1446325

Aberrations chromosomiques in vitro - cellules de mammifère	Lymphocytes humains	Négatif	1446326
Essai cytogénétique in vivo chez les mammifères	Souris	Équivoque	1446333
Essai cytogénétique in vivo chez les mammifères	Souris	Négatif	1446334
Essai cytogénétique in vivo chez les mammifères	Souris	Négatif	1446336
Neurotoxicité aiguë (supplémentaire)	Rat	Des doses avec effet n'ont pas été établies puisque l'ARLA estime que cette étude est supplémentaire. Effet systémique : posture voûtée, fermeture partielle des paupières, tremblement pendant la manipulation des sujets, diminution des réactions à la stimulation et baisse de l'activité. Neurotoxicité : baisse de la température corporelle à la dose la plus élevée et à la dose inférieure à celle-ci	1446307, 1446306
Neurotoxicité aiguë	Rat	Systémique : DSENO : 2 000 mg/kg p.c. DMENO : non déterminée. Aucun effet associé au traitement Neurotoxicité : DSENO : 100 mg/kg p.c. DMENO : 2 000 mg/kg p.c. selon une baisse de la température corporelle	1446302, 1446301

Neurotoxicité, 90 j	Rat	<p>Systémique : DSENO : 15 mg/kg p.c./j DMENO : 107 mg/kg p.c./j selon la perte de poids, le ralentissement du gain en p.c. et une baisse de l'efficacité alimentaire, ainsi que selon des effets rénaux (hypertrophie d'hépatocytes centrolobulaires, tubes corticaux contenant des gouttelettes hyalines et s'accompagnant d'inflammation, cylindres médullaires et dilatation des tubes)</p> <p>Neurotoxicité : DSENO : 781 mg/kg p.c./j DMENO : non déterminée. Aucun effet associé au traitement</p>	1446304, 1446303, 1446308
---------------------	-----	---	---------------------------------

<p>Métabolisme</p>	<p>Absorption : le fluopicolide est rapidement absorbé. Les profils d'absorption et d'excrétion n'ont montré aucune variabilité liée au sexe, cependant des études cinétiques sur le sang/le plasma pointent vers une quasi-saturation de l'absorption à la dose élevée (100 mg/mg p.c.) L'absorption a été estimée à 59,0 % chez les mâles et à 64,0 % chez les femelles.</p> <p>Distribution : le fluopicolide s'est distribué dans tous les organes et tous les tissus, et ses métabolites ne semblent pas être séquestrés dans les tissus en quantité notable. Exception faite de sa concentration s'élevant temporairement dans le foie, dans les reins et dans les intestins au cours de la période d'élimination, et dans les 24 h suivant l'administration de l'AE C638206, la radioactivité n'atteint jamais 1 % de la dose administrée dans aucun tissu.</p> <p>Excrétion : l'élimination par les fèces se chiffre entre 68,8 % et 72,3 % de la DA, alors que l'excrétion dans l'urine se chiffre entre 18,8 % et 21,4 % de la DA chez les sujets des deux sexes. Les études sur l'excrétion biliaire confirment que, chez les sujets des deux sexes, 51,7 % de la DA est excrétée dans les canaux biliaires, sans exclure une possible circulation entéro-hépatique. La plus grande partie de la radioactivité est presque entièrement dissipée en 48 h, et cette période est suivie d'une période d'élimination diphasique plus lente. Le $t_{1/2}$ moyen, plasmatique est atteint en ~ 14 h, après l'élimination d'une grande partie de la DA à 48 h. Aucune différence notable n'est observée entre les deux sexes. L'augmentation de la dose par un facteur de 10 produit une SSC plus grande d'un facteur ~ 5, plutôt que d'un facteur de 10.</p> <p>Métabolisme : le fluopicolide est considérablement métabolisé. Le composé d'origine n'est plus trouvé dans les échantillons d'urine, contrairement aux échantillons de matières fécales (11 % de la DFUO, 81 % de la DEUO, 36 % de la DFRO). Les produits de clivage par N-désalkylation oxydative sont les principaux métabolites identifiés. Les autres métabolites identifiés sont des conjugués de sulfate, des aglycones de conjugués de</p>	<p>1446346, 1446347, 1446348, 1446349, 1446350, 1446351, 1446352, 1446353, 1446355, 1446356, 1446357, 1446358, 1446359, 1446360, 1446361, 1446362, 1446363, 1446364, 1446365, 1446366, 1446367, 1446369, 1446370, 1446371, 1446372</p>
--------------------	---	--

ÉTUDES SPÉCIALES			
Type d'étude	Espèce	Résultats^a / Commentaires	Référence
Exposition par voie alimentaire, 28 j (étude mécanistique supplémentaire)	Souris	Des doses entraînant un effet n'ont pas été établies puisque cette étude a été effectuée afin de déterminer de possibles changements hépatiques causés par le fluopicolide chez la souris; par conséquent, l'ARLA estime que cette étude est supplémentaire. Des pertes de poids, le ralentissement du gain en p.c. et une baisse de la consommation alimentaire, une augmentation du poids du foie s'accompagnant d'hypertrophie hépatocellulaire périlobulaire à panlobulaire, microscopique, diffuse et accompagnée d'une baisse de vacuolisation, sont des effets associés au traitement. On observe une prolifération hépatocellulaire accrue, une augmentation du cytochrome P-450 total accompagnée d'une intensification de l'activité de la BROD et de la PROD. Changements semblables à ceux obtenus au terme d'un traitement au phénobarbital.	1446283

a Sauf indication contraire, effets observés chez les mâles et chez les femelles

Tableau 3 Toxicité aiguë des métabolites/impuretés du fluopicolide

Type d'étude	Espèce	Résultat	Commentaire	Référence
Toxicité aiguë de l'AE 1344122 (métabolite végétaux)				
Par voie orale	Rat	DL ₅₀ > 5 000 mg/kg p.c.	Peu toxique	1446249
Toxicité aiguë de l'AE C653711 (BAM, impureté/métabolite)				
Par voie orale	Rat	CL ₅₀ ♂ = 2 000 mg/kg p.c. ♀ = 500 mg/kg p.c.	Modérément toxique AVERTISSEMENT - POISON	1446251
Toxicité aiguë de l'AE C657378 (métabolite de BAM)				
Par voie orale	Rat	DL ₅₀ > 5 000 mg/kg p.c.	Peu toxique	1446250
Toxicité aiguë de l'AE C657188 (PCA, métabolite rat/végétaux)				
Par voie orale	Rat	2 000 mg/kg p.c. < DL ₅₀ < 4 000 mg/kg p.c.	Peu toxique	1446248

Tableau 4. Profil de toxicité des métabolites/impuretés du fluopicolide

Type d'étude	Espèce	Résultats ^a / Commentaires	Référence
TOXICITÉ À COURT TERME – AE 1344122 (métabolite végétaux)			
Exposition par voie alimentaire, 28 j	Rat	DSENO : 152 mg/kg p.c./j DMENO : 1 495 mg/kg p.c./j, selon des pertes de poids, le ralentissement du gain en p.c., un volume urinaire accru et des cylindres granuleux, une dégénérescence et une régénération tubulaire, enfin une nécrose unicellulaire	1446291
GÉNOTOXICITÉ – AE 1344122 (métabolite végétaux)			
Mutation génétique inverse	Souches de <i>Salmonella typhimurium</i>	Négatif	1446338
Mutations in vitro sur cellules de mammifères	Cellules de poumon de hamster chinois	Négatif	1446329
GÉNOTOXICITÉ – C653711 (BAM, impureté/métabolite)			
		Négatif	1446328
Mutation génétique inverse	Souches de <i>Salmonella typhimurium</i>	Négatif	1446340
Mutations in vitro sur cellules de mammifères	Cellules de poumon de hamster chinois	Négatif	1446330
TOXICITÉ À COURT TERME – AE C657378 (métabolite de BAM)			
Exposition par voie alimentaire, 28 j	Rat	DSENO : 159 mg/kg p.c./j DMENO : 1775 mg/kg p.c./j, selon des pertes de poids, le ralentissement du gain en p.c., des changements cytoplasmiques d'hépatocytes périporte s'accompagnant d'une réduction des graisses stockées dans cette région, la hausse du cholestérol, l'augmentation du poids des reins et l'augmentation du nombre et de la gravité de l'état de tubes corticaux basophiles, la baisse du volume urinaire, l'altération du colloïde des follicules thyroïdiens et l'aplatissement de l'épithélium des follicules situés à la périphérie	1446289
GÉNOTOXICITÉ – AE C657378 (métabolite de BAM)			
Mutation génétique inverse	Souches de <i>Salmonella typhimurium</i>	Négatif	1446339
Mutations in vitro	Cellules de	Négatif	1446331

sur cellules de mammifères	poumon de hamster chinois		
Synthèse non programmée de l'ADN in vitro	Hépatocytes de rat	Négatif	1446332
Aberrations chromosomiques in vitro - cellules de mammifère	Lymphocytes humains	Positif	1446344
Essai cytogénétique in vivo chez les mammifères	Souris	Négatif	1446345
GÉNOTOXICITÉ – AE C657188 (PCA, métabolite rat/végétaux)			
Mutation génétique inverse	Souches de <i>Salmonella typhimurium</i> , <i>E. coli</i>	Négatif	1446324
Mutations in vitro sur cellules de mammifères	Cellules de poumon de hamster chinois	Négatif	1446341
Aberrations chromosomiques in vitro - cellules de mammifère	Lymphocytes humains	Négatif	1446342
MÉTABOLISME – AE C657188 (PCA, métabolite rat/végétaux)			
Métabolisme (supplémentaire)		<p>Absorption : les examens d'urine et de l'eau de lavage des cages à 24 h après l'administration de la dose (87 % de la DA) montrent que le PCA est rapidement absorbé et qu'il est fortement biodisponible.</p> <p>Distribution : seules la carcasse résiduelle, la peau et la fourrure contiennent des matières radioactives en quantité décelable.</p> <p>Excrétion : la majeure partie de la DA est excrétée dans l'urine au cours des 24 premières heures (~ 75 %).</p> <p>Métabolisme : le composé d'origine est la seule substance à avoir produit un pic radioactif important qui a été décelé dans l'urine (74-79 %) comme dans les fèces (5,2-7,0 %).</p>	1446377
MÉTABOLISME – AE C653711 (BAM, impureté/métabolite)			

Métabolisme	<p>Absorption : aucune différence entre les mâles et les femelles du rat, les profils d'absorption, de distribution, de métabolisme et d'élimination de la substance à l'essai étant similaires.</p> <p>Distribution : avec la DFUO, les concentrations les plus élevées ont été observées dans les reins et dans le foie. Avec la DEUO, la concentration la plus élevée a été observée dans la peau et la fourrure, les reins et le foie. Avec la DFRO, les concentrations les plus élevées ont été observées dans la peau et la fourrure, les reins, le foie et les surrénales. Il y avait peu de radioactivité présente dans les tissus après 6-7 jours suivant l'administration de la dose (1-2 % de la DA). Aucune différence importante sur le plan métabolique n'a été observée quant aux doses et à la répétition des traitements.</p> <p>Excrétion : Avec les trois protocoles testés, la voie urinaire est la principale voie d'élimination (53-84 %), le reste étant éliminé avec les fèces (12-19 %). La majeure partie de la radioactivité récupérée a été éliminée dans les 72 premières heures suivant l'administration de la dose avec la DFUO, ou au jour 10 suivant l'administration de la dernière dose avec la DFRO. Dans l'étude avec des doses répétées, l'élimination dans l'urine a diminué alors qu'elle s'est élevée dans les fèces.</p> <p>Métabolisme : les principaux métabolites identifiés dans les échantillons d'urine correspondant à toutes les doses testées ont été le composé d'origine (8-18 %), le conjugué d'acide mercapturique et d'hydroxychlorobenzamide (16-26 %), le conjugué de cystéine et d'hydroxychlorobenzamide (2-12 %), et la cystéine et le conjugué d'O-glucuronide de chlorobenzamide (3-7 %). Exception faite de la dose unique élevée où l'AE C657378 (~5 %) était présent, le composé d'origine non transformé (4-10 %) était le seul métabolite important à être identifié dans les échantillons</p>	1446374, 1446375, 1446376
-------------	--	---------------------------------

		de matières fécales.	
--	--	----------------------	--

a Sauf indication contraire, effets observés chez les mâles et chez les femelles

Tableau 5 Critères d'effet toxicologique appliqués à l'évaluation des risques pour la santé associés au fluopicolide

Scénario d'exposition	Dose (mg/kg p.c./j)	Étude	Critère d'effet	FI/FGE ¹ ou ME cible ²
Aiguë par voie alimentaire, Femmes à partir de 13 ans	DSENO = 60	étude de la toxicité sur le plan du développement chez le rat	malformations squelettiques à des doses toxiques pour les mères	300
DARf = 0,2 mg/kg p.c.				
Alimentaire chronique	DSENO = 20	étude de la toxicité sur le plan du développement chez le lapin	morts, avortements et ralentissement du gain en p.c. chez les mères	300
DJA = 0,067 mg/kg p.c./j				
Exposition à court terme par voie cutanée	<i>Non requis à ce moment-ci</i>			
Exposition à moyen terme par voie cutanée	<i>Non requis à ce moment-ci</i>			

¹ scénarios d'exposition par la voie alimentaire

² scénarios d'exposition

Tableau 6 Définition des résidus de fluopicolide

Matrice		Évaluation de l'exposition par la voie alimentaire	Application de la loi
Plantes	Légumes-tubercules et légumes-cormes (ici : pomme de terre)	composé d'origine, BAM, PCA	composé d'origine seulement
	Toutes les autres cultures principales	composé d'origine, BAM	composé d'origine seulement

Tableau 7 Sommaire des données sur les résidus de fluopicolide provenant d'essais au champ sur des cultures*

Dénrée	Formulation	Dose totale (g m.a./ha)	DAA R ¹ (jours)	Concentration de résidus (ppm)					
				n	Min.	Max.	MPEE ²	Médiane	Écart-type
Légumes-fruits autres que les cucurbitacées (groupe de cultures 8) - Doses affichées sur les étiquettes américaines : 403-560 g m.a./ha par saison; DAAR = 2 jours									
Tomate	40 % SC	399-413	2	24	0,02	0,42	0,38	0,15	0,09
Poivron (piment doux)	0,48 kg m.a./L SC	391-401	2	14	0,04	0,56	0,52	0,10	0,16
Piment chile	40 % SC	398-407	2	6	0,08	0,58	0,52	0,30	0,20
Cucurbitacées (groupe de cultures 9) - Doses affichées sur les étiquettes américaines : 403-560 g m.a./ha par saison; DAAR = 2 jours									
Cantaloup	40 % SC	395-406	2	18	< 0,01	0,26	0,18	0,06	0,06
Courge d'été	40 % SC	399-411	2	12	0,01	0,05	0,04	0,03	0,01
Concombre	40 % SC	391-405	2	12	< 0,01	0,06	0,05	0,02	0,01
Raisin - Doses affichées sur les étiquettes américaines : 403-560 g m.a./ha par saison; DAAR = 21 jours Doses affichées sur étiquettes grecques : 396 g m.a./ha par saison; DAAR = 28 jours									
Raisin (É.-U.)	40 % SC	387-449	20-21	32	0,07	1,10	0,99	0,21	0,29
Raisin (UE)	95 g/L EC	386-413	20-22	16	0,11	1,20	1,20	0,39	0,30
Raisin (É.-U. + UE)	40 % SC + 95 g/L EC	386-449	20-22	48	0,07	1,20	1,20	0,24	0,30
Laitue pommée et laitue frisée - Doses affichées sur les étiquettes américaines : 403-560 g m.a./ha par saison; DAAR = 2 jours									
Laitue pommée	0,48 kg m.a./L SC	392-414	2	14	0,46	7,15	6,34	2,39	2,06
Laitue frisée	40 % SC	391-408	2	14	0,44	11,7	9,78	6,43	2,96
Légumes-tubercules et légumes-cormes (sauf la pomme de terre) (groupe de cultures 1D) - Doses affichées sur les étiquettes américaines : 403-560 g m.a./ha par saison; DAAR = 7 jours									
Pomme de terre	40 % SC	392-417	6-8	38	< 0,01	0,02	< 0,01	< 0,01	0,01

(étendu à la patate douce)									
-----------------------------------	--	--	--	--	--	--	--	--	--

¹ délai d'attente avant récolte

² moyenne la plus élevée des essais sur le terrain

*Pour les essais sur le terrain aux É.-U., les chercheurs ont pratiqué 3 applications, cependant l'étiquette américaine homologuée permet d'appliquer le traitement 4 fois sur ces cultures. Donc le profil d'emploi pris pour ces essais sur le terrain correspond à 0,7 fois les BPA. Les LMR recommandées devraient tenir compte de tout résidu laissé par une quatrième application puisqu'elles sont supérieures à la concentration maximale de résidus obtenus dans les essais sur le terrain.

Pour les essais sur le terrain en U.E., les chercheurs ont pratiqué 3 applications et ont respecté des DAAR de 20-22 jours. Ces délais sont plus courts que celui stipulé sur l'étiquette homologuée grecque, de 28 jours. Dans les essais sur le terrain, la concentration des résidus laissés sur le raisin devrait être supérieure à celle qu'on trouverait sur le raisin traité conformément aux BPA grecques. Par conséquent, les LMR recommandées devraient tenir compte de la concentration des résidus qu'on trouverait sur le raisin traité conformément aux BPA grecques.

Tableau 8 Calcul des LMR applicables à la fluopicolide

Culture	Formule	Dose (g m.a./ha)	DAAR	n	F. de calcul LMR (ppm)	LMR des É.-U. (ppm)	LMR proposée (ppm)
Raisin	40 % SC + 95 g/L EC	386-449	20-22	48	1,4	2,0	1,4
Tomate	40 % SC	399-413	2	24	0,7	Légumes-fruits autres que les cucurbitacées (GC 8)	Légumes-fruits autres que les cucurbitacées (GC 8)
Poivron (piment doux)	0,48 kg m.a./L SC	391-401	2	14	0,6		
Piment chile	40 % SC	398-407	2	6	1,6		
						1,6	1,6
Cantaloup	40 % SC	395-406	2	18	0,4	Cucurbitacées (GC 9)	Cucurbitacées (GC9)
Courge	40 % SC	399-411	2	12	0,08		
Concombre	40 % SC	391-405	2	12	0,08		
						0,5	0,5
Laitue pommée	0,48 kg m.a./L SC	392-414	2	14	14	Légumes-feuilles (GC 4)	Laitue pommée et laitue frisée
Laitue frisée	40 % SC	391-408	2	14	16		
						25	16
Pomme de terre (étendu à la patate douce)	40 % SC	392-417	6-8	38	S.O.	Légumes-tubercules et légumes-cormes (sauf la pomme de terre (GC 1D))	Légumes-tubercules et légumes-cormes (sauf la pomme de terre (GC 1D))

						0,02	0,02
Raisin, raisin sec	Fondé sur la MPEET des essais au champ sur le raisin et sur le facteur de transformation					6,0	4,1

S.O. – sans objet – La feuille de calcul des LMR n'a pas été utilisée, compte tenu des données obtenues sur les résidus.

Tableau 9 Sommaire de l'exposition aiguë et chronique au fluopicolide et des risques associés

Sous-groupe de population	% DJA (détaillé)
Population totale	2,5
Tous les nourrissons < 1 an	2,7
Enfants de 1 à 2 ans	4,2
Enfants de 3 à 5 ans	3,5
Enfants de 6 à 12 ans	2,4
Jeunes de 13 à 19 ans	1,8
Adultes de 20 à 49 ans	2,4
Adultes de 50 ans et plus	2,6
Femmes de 13 à 49 ans	2,5
Sous-groupe de population	% DARf (de base; 95^e centile)
Femmes de 13 à 49 ans	28,9

Références

A. Liste d'études et de renseignements présentés par le titulaire

Chimie

Numéro de document de l'ARLA	Référence
1446189	1999, AE C638206 (99.6% w/w) : Water Solubility, AGV 278/994204, MRID: 46474020, DACO: 2.14.7 CBI

1446194	2000, AAE C638206 (99.6% w/w) : Vapour Pressure, CHR/00/027, MRID: 46474023, DACO: 2.14.9 CBI
1446178	2000, AE C638206 (99.6% w/w) : Dissociation Constant, CHR/00/026, MRID: 46474017, DACO: 2.14.10 CBI
1446179	2000, AE C638206 (99.6% w/w) : Partition Coefficient, CHR/00/025, MRID: 46474018, DACO: 2.14.11 CBI
1446193	2000, Homogeneity and Stability in Solvents AE C638206 99.6% w/w, 00040602, DACO: 2.14.8 CBI
1446199	2000, Homogeneity and Stability in Solvents AE C638206 99.6% w/w, CHR/00/024, MRID: 46708431, DACO : 2.15 CBI
1446192	2000, Solubility in Organic Solvents AE C638206 99.6% w/w, 00040601, DACO : 2.14.8 CBI
1446188	2003, AE C638206 (Pure) : Relative Density, 20030755.03, MRID : 46474016, DACO: 2.14.6 CBI
1446197	2003, AE C638206 Auto-Flammability (Solids - Determination of Relative Self-Ignition Temperature, 20030348.05, MRID: 46708406, DACO: 2.15 CBI
1446196	2003, AE C638206 Explosive Properties, 20030348.04, MRID : 46708408, DACO: 2.15 CBI
1446195	2003, AE C638206 Flammability (Solids) / of Fluopicolide, 20030348.03, MRID: 46708407, DACO : 2.15 CBI
1446198	2003, AE C638206 Oxidizing Properties, 200300848.06, MRID : 46708405, DACO: 2.15 CBI
1446182	2003, AE C638206 Spectral Data (UV / VIS, IR, H-NMR, C-NMR, MS) and Molar Extinction Coefficient, PA02/088, MRID : 46474014, DACO : 2.14.13 CBI
1446187	2003, AE C638206 Technical: Melting Point / Melting Range, 20030348.01, MRID: 46474015, DACO: 2.14.4 CBI
1446177	2003, AE C638206 Technical: Physical Characteristics, Color, Appearance and Odor, PA02/091, MRID: 46474011, DACO : 2.14.1,2.14.2,2.14.3 CBI
1446180	2003, AE C638206 : Partition Coefficient 1-Octanol/Water (HPLC-Method), PA03/005, MRID: 46474019, DACO: 2.14.11 CBI
1446191	2003, AE C638206: Solubility in Organic Solvents, PA02/090, MRID : 46474022, DACO: 2.14.8 CBI
1446170	2003, Analytical Method: Determination of AE C638206 in AE C638206 Technical Materials by HPLC, Method AM000103FP1, MRID : 46474005, DACO: 2.13.1 CBI
1446173	2003, Analytical Method: Determination of Group 1 Impurities in AE C638206 Technical Materials by HPLC, Analytical Method No. AM000203FP1, MRID : 46474007, DACO: 2.13.1 CBI
1446167	2003, Analytical Method: Determination of Group 2 Impurities in AE C638206 Technical Materials by HPLC, Analytical Method No. AM000303FP1, MRID : 46474009, DACO: 2.13.1 CBI
1446181	2003, Determination of the pH-Value of AE C638206, PA02/092, MRID: 46474013, DACO: 2.14.12 CBI
1446171	2003, Validation of the Analytical Method AM000103FP1 for the Determination of AE C638206 in AE C638206 Technical Materials, AF03/005, MRID: 46474006, DACO: 2.13.1 CBI

1446172	2003, Validation of the Analytical Method AM000103FP1 for the Determination of AE C638206 in AE C638206 Technical Materials, AF03/005, MRID: 46474006, DACO: 2.13.1 CBI
1446168	2003, Validation of the Analytical Method AM000303FP1 for the Determination of Group 1 Impurities in AE C638206 Technical Materials, AF03/007, MRID: 46474008, DACO: 2.13.1 CBI
1446169	2003, Validation of the Analytical Method AM000303FP1 for the Determination of Group 2 Impurities in AE C638206 Technical Materials, AF03/008, MRID: 46474010, DACO: 2.13.1 CBI
1446190	2003, Water Solubility of AE C638206 at pH 4, pH 7 and pH 9 (Column-Elution Method), PA02/089, MRID: 46474021, DACO: 2.14.7 CBI
1446184	2004, AE C638206 Technical: Thermal Stability in the Presence of Iron and Iron Ions at Ambient and Elevated Temperatures, 20040010.01, MRID: 46474012, DACO: 2.14.14 CBI
1446166	2004, Confidential Appendix to Fluopicolide (AD C638206) Technical: Product Identity and Composition, Description of Materials Used to produce the Product, Description of the Production Process, Discussion of Formation of Impurities, and Certified Limits. DACO: 2.11.1, 2.11.2, 2.11.3, 2.11.4, 2.12.1, 2.13.2, 2.13.3, 2.13.4 CBI
1446175	2004, Confidential Appendix to Study Profile: Technical Fluopicolide (AE 638206), C033933, C033934, C033936, C033937, C033938, C033940, DACO: 2.13.1 CBI
1446200	2004, Fluopicolide (AD C638206) Technical: Product Chemistry Data Summary to Support a Tolerance in/on Imported Commodities, MRID: 46474001, DACO: 2.15 CBI
1446165	2004, Fluopicolide (AD C638206) Technical: Product Identity and Composition, Description of Materials Used to Produce the Product, Description of the Production Process, Discussion of Formation of Impurities, and Certified Limits. DACO: 2.11.1, 2.11.2, 2.11.3, 2.11.4, 2.12.1 CBI
1580333	2004, Mass Spectra of AC C638206 Organic Impurities, AF04/107, DACO: 2.13.2 CBI
1446174	2004, STUDY PROFILE : AE C638206 Technical Enforcement Analytical Method Report Nos. C033933, C033934, C033936, C033937, C033938 and C033940, MRID: 46474004, DACO: 2.13.1 CBI
1446176	2004, Study Profile : Technical Fluopicolide (AE C638206), C033933, C033934, C033936, C033937, C033938, C033940, DACO: 2.13.1 CBI
1446185	2005, AE C0638206 Storage Stability / of Fluopicolide, PA03/069, MRID: 46708402, DACO: 2.14.14 CBI
1446183	2005, AE C638206 : Thermal Stability in the Presence of Aluminum & Aluminum Ions at Ambient & Elevated Temperatures, 20050498.01, MRID: 46708403, DACO: 2.14.14 CBI
1446186	2006, Storage Stability of Fluopicolide, PA05/030, DACO: 2.14.14 CBI
1567780	2008, Chemistry DACO, DACO: 2.13.1, 2.13.2, 2.13.3, 2.15, 3.2.2 CBI
1446202	2001, AE C638206 Determination by HPLC analysis in formulation EXP11067B (AE C638206 00 SC40 A2) (SC), 01-04, DACO: 3.4.1 CBI

1446205	2001, Determination of the Flash Point, the Auto Flammability and the Explosion Properties of EXP11067B (AE C638206 00 SC40 A2), 01-358-SEC, DACO: 3.5.11,3.5.12 CBI
1446203	2001, EXP11067B (AE C638206 00 SC40 A2) Determination of physico-chemical characteristics and storage stability, 01-76, DACO: 3.5.1, 3.5.10, 3.5.2, 3.5.3, 3.5.4, 3.5.6, 3.5.7, 3.5.9 CBI
1446206	2004, Corrosion Characteristics of Fluopicolide SC480 Development No.: 0304827 Accelerated Test (2 weeks at 54 deg. Celsius), 14 1905 1092, DACO: 3.5.14 CBI
1446204	2005, Physical & Chemical Properties of V-10161 4 SC / Fluopicolide, 2005-01061-SC, MRID: 46709901, DACO: 3.5.1, 3.5.10, 3.5.11, 3.5.12, 3.5.14, 3.5.15, 3.5.2, 3.5.3, 3.5.6, 3.5.7, 3.5.8, 3.5.9 CBI
1446201	2005, Product Identity & Composition for V-10161 4 SC Description of Materials Used to Produce the Product V-10161 4 SC Description of Production Process for V-10161 4 SC Description of Formulation Process for V-10161 4 SC, Discussion of Formation of Impurities for V-10161 4 SC, Preliminary Analysis of V-10161 4 SC, Certified Limits for V-10161 4 SC, Enforcement Analytical Method for V-10161 4 SC, Submittal of Samples for V-10161 4 SC, DACO: 3.2.1, 3.2.2, 3.2.3, 3.3.1, 3.4.1, 3.4.2 CBI
1467849	2005, Product Identity & Composition for V-10161 4 SC, Description of Materials Used to Produce the Product V-10161 4 SC, Description of Production Process for V-10161 4 SC, Description of Formulation Process for V-10161 4 SC, Preliminary Analysis of V-10161 4 SC, Certified Limits for V-10161 4 SC, Enforcement Analytical Method for V-10161 4 SC, Submittal of Samples for V-10161 4 SC, DACO: 3.2.1, 3.2.2, 3.2.3, 3.3.1, 3.4.1, 3.4.2 CBI
1580335	2005, Product Identity and Composition for V-10161 4SC, 2.005-161-001, DACO: 3.2.1, 3.2.2, 3.2.3, 3.3.1, 3.4.1, 3.4.2 CBI
1446207	2005, Safety relevant technical properties of Fluopicolide suspension concentrate 480 g/litre, FOR0836 (PC) 01, DACO: 3.5.8 CBI

Santé humaine et animale

Numéro de document de l'ARLA	Référence
1446208	2007, DACO 4.1 Toxicology Summaries, DACO: 4.1
1446209	2005, Fluopicolide Toxicology Data Summary and Endpoint Selection Justification, DACO: 4.1
1446210	2003, STUDY PROFILE : [Phenyl-U-14C]-AE C638206 and [Pyridyl-2,6-14C]-AE C 638206: Rat Blood and Plasma Kinetics Study, DACO: 4.1
1446211	2003, STUDY PROFILE : [Phenyl-U-14C]-AE C638206 Rat Tissue Kinetic Study, DACO: 4.1

1446212	2004, STUDY PROFILE: [Phenyl-U-14C]-AE C638206 Single Low Dose and Single High Dose Absorption and Elimination Studies C017703, C039583 and C039582, DACO: 4.1
1446213	2004, Study Profile : [Phenyl-U-14C]-AE C638206 : Repeat Oral Low Dose A.D.M.E. Study in the Rat (Including Amendment No. 1), DACO: 4.1
1446214	2002, Study Profile : [Phenyl-U-14C]-AE C638206 : Rat Bile Excretion Study, DACO: 4.1
1446215	2003, Study Profile : [Pyridyl-2,6-14C]-AE C638206 : Rat Tissue Kinetic Study, DACO: 4.1
1446216	2004, STUDY PROFILE : [2,6-Pyridyl-14C]-AE C638206 Single Oral Low Dose Rat Absorption, Distribution, Elimination and Metabolism Reports C012385, C012989 and C039580, DACO: 4.1
1446217	2003, Study Profile : [Pyridyl-2,6-14C]-AE C638206 : Single Oral Low Dose Rat Bile Excretion Study, DACO: 4.1
1446218	2004, Fluopicolide (AE C638206): Toxicology Data Summary for the EPA Import Tolerance: Acute, Subchronic, Chronic, Teratology, Reproduction and Neurotoxicity Studies, DACO: 4.1
1446219	2000, Study Profile: AE C638206: Rat Acute Oral Toxicity, DACO: 4.1
1446220	2000, Study Profile: AE C638206: Rat 90-Day Dietary Toxicity Study with 4 Week Off-Dose Period, DACO: 4.1
1446221	2000, Study Profile: AE C638206: Mouse 90-Day Dietary Toxicity Study, DACO: 4.1
1446222	2001, Study Profile: AE C638206: 90-Day Toxicity Study in the Mouse by Dietary Administration, DACO : 4.1
1446223	2000, Study Profile: AT C638206: Dog 90-Day Oral Toxicity Study, DACO: 4.1
1446224	2001, Study Profile: AE C638206: Rat Oral Developmental Toxicity (Teratogenicity) Study (Including Addendum), DACO: 4.1
1446225	2001, Study Profile: AE C638206: Rabbit Oral Developmental Toxicity (Teratogenicity) Study (Including Addendum), DACO: 4.1
1446226	2004, STUDY PROFILE: AE C638206: Study of Reproductive Performance in CD Rats Treated Continuously Through Two Successive Generations by Dietary Administration (Including Liver and Kidney Histopathology, DACO: 4.1
1446228	2002, Study Profile: AE C638206: 52-Week Toxicity Study by Oral Route (Gavage) in Beagle Dogs, DACO: 4.1
1446229	2003, Study Profile: AT C638206: Carcinogenicity Study by Oral Route (Dietary Admixture) in C57BL/6 Mice, DACO: 4.1
1446230	2004, Study Profile: AE C638206: 28-Day Explanatory Toxicity Study in the C57BL/6 Female Mouse, DACO: 4.1
1446231	2003, Study Profile: AT C638206: Combined Carcinogenicity and Toxicity Study by Dietary Administration to CD Rats for 104 Weeks, DACO: 4.1
1446232	2004, Fluopicolide (AE C638206): Genotoxicity Data Summary, DACO: 4.1
1446233	2000, Study Profile: AT C638206: Bacterial Reverse Mutation Test, DACO: 4.1
1446234	2001, Study Profile: AE C638206 00 1C96 0002 (OP 2050045): Reverse Mutation Assay in Four Histidine-Requiring Strains of Salmonella typhimurium and One Tryptophan-Requiring Strain of Escherichia coli, DACO: 4.1
1446235	2001, Study Profile: AE C638206 00 1C99 0005: Reverse Mutation Assay in Four

	Histidine-Requiring Strains of Salmonella typhimurium and One Tryptophan-Requiring Strain of Escherichia coli, DACO: 4.1
1446236	2001, Study Profile: AE C638206 00 1B96 0002 (R001737): Reverse Mutation Assay in Four Histidine-Requiring Strains of Salmonella typhimurium and One Tryptophan-Requiring Strain of Escherichia coli, DACO: 4.1
1446237	2001, Study Profile: AT C638206 00 1C96 0001 (OP2050046): Reverse Mutation Assay in Four Histidine-Requiring Strains of Salmonella typhimurium and One Tryptophan-Requiring Strain of Escherichia coli, DACO: 4.1
1446238	2000, Study Profile: AT C638206: In Vitro Chinese Hamster Lung V79 Cell HPTR Mutation Test, DACO: 4.1
1446239	2000, Study Profile: AE C638206: In Vitro Chinese Hamster Lung V79 Cells Chromosome Aberration Assay, DACO: 4.1
1446240	2001, Study Profile: AE C638206: In Vitro Mammalian Chromosome Aberration Test in Human Lymphocytes, DACO: 4.1
1446241	2000, Study Profile: AE C638206: Mouse Erythrocyte Micronucleus Test, DACO: 4.1
1446242	2003, Study Profile: AE C638206: Induction of Micronuclei in the Bone Marrow of Treated Mice, DACO: 4.1
1446243	2003, Study Profile: AE C638206: Micronucleus Test on the Male Mouse, DACO: 4.1
1446244	2000, Study Profile: AE C638206: In Vivo Rat Liver Unscheduled DNA Synthesis (DNA Repair) Test (Including Addendum), DACO: 4.1
1446245	2002, Study Profile: AE C638206: Neurotoxicity Study by a Single Gavage Administration to CD Rats Followed by a 14-Day Observation Period, DACO: 4.1
1446246	2002, Study Profile: AE C638206: Neurotoxicity Study by Dietary Administration to CD Rats for 13 Weeks, DACO: 4.1
1446247	2000, AE C638206: Rat Acute Oral Toxicity, DACO: 4.2.1
1446248	2000, AE C657188 (Plant metabolite of AE C638206) Rat Acute Oral Toxicity, DACO: 4.2.1
1446249	2003, Project AE C638206 Acute Toxicity in the Rat After Oral Administration, DACO: 4.2.1
1446250	2003, AE C638206 - AE C657378 Acute Toxicity in the Rat After Oral Administration, DACO: 4.2.1
1446251	2003, AE C653711 (Metabolite of AE C638206) Acute Toxicity in the Rat After Oral Administration, DACO: 4.2.1
1446261	2000, AE C638206: Rat 90-Day Dietary Toxicity Study with 4 Week Off-Dose Period, DACO: 4.3.1
1446262	2000, AE C638206: Mouse 90-Day Dietary Toxicity Study, DACO: 4.3.1
1446263	2001, AE C638206: 90-Day Toxicity Study in the Mouse by Dietary Administration, DACO: 4.3.1 CBI
1446264	2001, AE C638206: 90-Day Toxicity Study in the Mouse by Dietary Administration, DACO: 4.3.1
1446266	2000, AE C638206: Dog 90-Day Oral Toxicity Study, DACO: 4.3.2
1446268	2002, AE C638206: 52-Week Toxicity Study by Oral Route (Gavage) in Beagle Dogs, DACO: 4.3.2 CBI
1446269	2002, AE C638206: 52-Week Toxicity Study by Oral Route (Gavage) in Beagle

	Dogs, DACO: 4.3.2
1446282	2000, AE C638206 Dog 28-day oral toxicity study, DACO: 4.3.3
1446283	2004, AE C638206: 28-Day Explanatory Toxicity Study in the C57BL/6 Female Mouse, DACO: 4.3.3
1446284	2000, Mouse 28-day dietary toxicity study AE C638206, DACO: 4.3.3
1446285	2000, Rat 28-day dietary toxicity study AE C638206, DACO: 4.3.3
1446287	2003, A Subacute Dermal Toxicity Study in Rats with AE C638206, DACO: 4.3.3
1446289	2003, AE C657378 Subacute Toxicity in Rats (Administration in Diet for 4 Weeks), DACO: 4.3.3
1446291	2003, AE 1344122, 28 Day Toxicity Study in the Rat by Dietary Administration, DACO: 4.3.3
1446292	2003, AE C638206: Carcinogenicity Study by Oral Route (Dietary Admixture) in C57BL/6 Mice, DACO: 4.4.4
1446293	2003, AE C638206: Combined Carcinogenicity and Toxicity Study by Dietary Administration to CD Rats for 104 Weeks, DACO: 4.4.4
1446295	2003, AE C638206: Combined Carcinogenicity and Toxicity Study by Dietary Administration to CD Rats for 104 Weeks, DACO: 4.4.4 CBI
1446296	2003, AE C638206: Study of Reproductive Performance in CD Rats Treated Continuously Through Two Successive Generations by Dietary Administration, DACO: 4.5.1
1446297	2004, AE C638206: Additional Microscopic Examination to a Study of Reproductive Performance in CD Rats Treated Continuously Through Two Successive Generations by Dietary Administration, DACO: 4.5.1
1446298	2002, AE C638206: Preliminary Study of Effects on Reproductive Performance in CD Rats by Dietary Administration, DACO: 4.5.1 CBI
1446299	2002, AE C638206: Preliminary Study of Effects on Reproductive Performance in CD Rats by Dietary Administration, DACO: 4.5.1
1446301	2002, AE C638206: Neurotoxicity Study by a Single Oral Gavage Administration to CD Rats Followed by a 14-Day Observation Period, DACO: 4.5.12,4.5.13 CBI
1446302	2002, AE C638206: Neurotoxicity Study by a Single Oral Gavage Administration to CD Rats Followed by a 14-Day Observation Period, DACO: 4.5.12,4.5.13
1446303	2002, AE C638206: Neurotoxicity Study by Dietary Administration to CD Rats for 13 Weeks, DACO: 4.5.12,4.5.13 CBI
1446304	2002, AE C638206: Neurotoxicity Study by Dietary Administration to CD Rats for 13 Weeks, DACO: 4.5.12,4.5.13
1446306	2002, AE C638206: Dose Range and Time to Peak Effect in Rats by Acute Oral Administration, DACO: 4.5.12,4.5.13 CBI
1446307	2002, AE C638206: Dose Range and Time to Peak Effect in Rats by Acute Oral Administration, DACO: 4.5.12,4.5.13
1446308	2002, Further Validation of Neurotoxicity Procedures Following Oral Gavage Administration of D-Amphetamine or Diisopropyl Fluorophosphate to CD Rats to Meet EPA FIFRA Requirements, DACO: 4.5.13
1446310	2004, Justification for waiving a developmental neurotoxicity study on fluopicolide (AE C638206), DACO: 4.5.14
1446311	2000, AE C638206 Code: AE C638206 00 1C99 0005 Rat oral developmental toxicity (teratogenicity) range finding study, DACO: 4.5.2

1446312	2004, AE C638206: Rat Oral Developmental Toxicity (Teratogenicity) Study (Including Addendum), DACO: 4.5.2
1446313	2000, Rabbit oral developmental toxicity (teratogenicity) range finding study AE C638206 Code: AE C638206 00 1C99 0005, DACO: 4.5.3
1446314	2004, AE C638206: Rabbit Oral Developmental Toxicity (Teratogenicity) Study (Including Addendum), DACO: 4.5.3
1446316	2004, AE C638206: Bacterial Reverse Mutation Test (Including Amendment 2), DACO: 4.5.4
1446317	2001, AE C638206 00 1C96 0002 (OP 2050045): Reverse Mutation in Four Histidine-Requiring Strains of Salmonella typhimurium and One Tryptophan-Requiring Strain of Escherichia coli, DACO: 4.5.4 CBI
1446318	2001, AE C638206 00 1C96 0002 (OP 2050045): Reverse Mutation in Four Histidine-Requiring Strains of Salmonella typhimurium and One Tryptophan-Requiring Strain of Escherichia coli, DACO: 4.5.4
1446319	2001, AE C638206 00 1 C99 0005: Reverse Mutation in Four Histidine-Requiring Strains of Salmonella typhimurium and One Tryptophan-Requiring Strain of Escherichia coli, DACO: 4.5.4
1446320	2001, AE C638206 00 1B99 0002 (R001737): Reverse Mutation in Four Histidine-Requiring Strains of Salmonella typhimurium and One Tryptophan-Requiring Strain of Escherichia coli, DACO: 4.5.4 CBI
1446321	2001, AE C638206 00 1B99 0002 (R001737): Reverse Mutation in Four Histidine-Requiring Strains of Salmonella typhimurium and One Tryptophan-Requiring Strain of Escherichia coli, DACO: 4.5.4
1446322	2001, AE C638206 00 1C96 0001 (OP 2050046): Reverse Mutation in Four Histidine-Requiring Strains of Salmonella typhimurium and One Tryptophan-Requiring Strain of Escherichia coli, DACO: 4.5.4 CBI
1446323	2001, AE C638206 00 1C96 0001 (OP 2050046): Reverse Mutation in Four Histidine-Requiring Strains of Salmonella typhimurium and One Tryptophan-Requiring Strain of Escherichia coli, DACO: 4.5.4
1446324	2000, Bacterial Mutation Assay AE C657188 (Plant Metabolite of AE C638206) Code: AE C657188 00 1B99 0002, DACO: 4.5.4
1446325	2004, AE C638206: In vitro chinese hamster lung V79 cells chromosome aberration assay (Including Amendment No. 1), DACO: 4.5.5
1446326	2001, AE C638206: In Vitro Mammalian Chromosome Aberration Test in Human Lymphocytes, DACO: 4.5.5
1446327	2000, AE C638206: In Vitro Chinese Hamster Lung V79 Cell HPRT Mutation Test, DACO: 4.5.5
1446328	1992, Evaluation of the Possible Mutagenic Activity of 2,6-Dichlorobenzamide in the Ames Salmonella/Microsome Test, DACO: 4.5.5
1446329	2003, AE 1344122 Metabolite of AE C638206 V79/HPRT - Test in Vitro for the Detection of Induced Forward Mutations, DACO: 4.5.5
1446330	2003, AE C653711 Metabolite of AE 638206 V79/HPRT - Test in Vitro for the Detection of Induced Forward Mutations, DACO: 4.5.5
1446331	2003, AE C657378 V79/HPRT - Test in Vitro for the Detection of Induced Forward Mutations, DACO: 4.5.5
1446332	2004, AE C657378 (Project AE C638206) Unscheduled DNA Synthesis Test with

	Rat Liver Cells in Vivo, DACO: 4.5.5
1446333	2003, AE C638206: Induction of Micronuclei in the Bone Marrow of Treated Mice, DACO: 4.5.7
1446334	2003, AE C638206: Micronucleus-Test on the Male Mouse, DACO: 4.5.7
1446335	2000, AE C638206: In vivo rat liver unscheduled DNA synthesis (DNA repair) test (Including First Addendum), DACO: 4.5.7
1446336	2005, AE C638206: Mouse erythrocyte micronucleus test, DACO: 4.5.7
1446338	2003, AE 1344122 Salmonella / Microsome Test Plate Incorporation and Preincubation Method, DACO: 4.5.8
1446339	2003, AE C657378 Salmonella/Microsome Test Plate Incorporation and Preincubation Method, DACO: 4.5.8
1446340	2003, Salmonella/Microsome Test Plate Incorporation and Preincubation Method, DACO: 4.5.8
1446341	2003, AE 1C657188 V79/HPRT - Test in Vitro for the Detection of Induced Forward Mutations, DACO: 4.5.8
1446342	2003, AE C657188 (metabolite of AE C638206) Induction of Chromosome Aberrations in Cultured Human Peripheral Blood Lymphocytes, DACO: 4.5.8
1446343	2003, AE 1344122 (metabolite of AE C638206) Induction of Chromosome Aberrations in Cultured Human Peripheral Blood Lymphocytes, DACO: 4.5.8
1446344	2003, AE C 657378: Induction of Chromosome Aberrations in Cultured Human Peripheral Blood Lymphocytes, DACO: 4.5.8
1446345	2003, AE C657378 Micronucleus-Test on the Male Mouse, DACO: 4.5.8
1446346	2003, [Phenyl-U-C]-AE C638206 and [Pyridyl-2,6-C]-AE C 638206: Rat Blood and Plasma Kinetics Study, DACO: 4.5.9
1446347	2003, [Phenyl-U-14C]-AE C638206 and [Pyridyl-2,6-14C]-AE C 638206: Rat Blood and Plasma Kinetics Study, DACO: 4.5.9 CBI
1446348	2000, [14C]-AE C638206: Preliminary Toxicokinetic Studies in the Rat, DACO: 4.5.9
1446349	2003, [Phenyl-U-14C]-AE C638206 Rat Tissue Kinetic Study, DACO: 4.5.9
1446350	2001, [Phenyl-U-14C] - AE C638206: Single High & Low Dose Rat A.D.E. Study, DACO: 4.5.9 CBI
1446351	2001, [Phenyl-U-14C] - AE C638206: Single High & Low Dose Rat A.D.E. Study, DACO: 4.5.9
1446352	2004, [Phenyl-U-14C]-AE C638206: Rat Metabolism Following Administration of a Single Oral Low Dose (Including Amendment No. 1), DACO: 4.5.9 CBI
1446353	2004, [Phenyl-U-14C]-AE C638206: Rat Metabolism Following Administration of a Single Oral Low Dose (Including Amendment No. 1), DACO: 4.5.9
1446355	2004, [Phenyl-U-14C]-AE C638206: Rat Metabolism Following Administration of a Single Oral High Dose (Including Amendment No. 1), DACO: 4.5.9 CBI
1446356	2004, [Phenyl-U-14C]-AE C638206: Rat Metabolism Following Administration of a Single Oral High Dose (Including Amendment No. 1), DACO: 4.5.9
1446357	2004, [Phenyl-U-14C]-AE C638206: Repeat Oral Low Dose A.D.M.E. Study in the Rat (Including Amendment No. 1), DACO: 4.5.9 CBI
1446358	2004, [Phenyl-U-14C]-AE C638206: Report Oral Low Dose A.D.M.E. Study in the Rat (Including Amendment No. 1), DACO: 4.5.9
1446359	2002, [Phenyl-14C]-AE C638206: Rat Bile Excretion Study, DACO: 4.5.9 CBI

1446360	2002, [Phenyl-14C]-AE C638206: Rat Bile Excretion Study, DACO: 4.5.9
1446361	2003, [2,6-Pyridyl-14C]-AE C638206: Rat Tissue Kinetic Study, DACO: 4.5.9
1446362	2001, [Pyridyl-2,6-14C]-AE C638206: Single Oral Low Dose Rat A.D.E. Study (Amended), DACO: 4.5.9 CBI
1446363	2001, [Pyridyl-2,6-14C]-AE C638206: Single Oral Low Dose Rat A.D.E. Study (Amended), DACO: 4.5.9
1446364	2004, [Pyridyl-2,6-14C]-AE C638206: Rat Metabolism Following Administration of a Single Oral Low Dose (Including Amendment No.1), DACO: 4.5.9 CBI
1446365	2004, [Pyridyl-2,6-14C]-AE C638206: Rat Metabolism Following Administration of a Single Oral Low Dose (Including Amendment No.1), DACO: 4.5.9
1446366	2003, [Pyridyl-2,6-14C]-AE C638206: Single Oral Low Dose Rat Bile Excretion Study, DACO: 4.5.9 CBI
1446367	2003, [Pyridyl-2,6-14C]-AE C638206: Single Oral Low Dose Rat Bile Excretion Study, DACO: 4.5.9
1446369	2002, [Pyridyl-2,6-14C]-AE C638206: Mass Spectroscopic Identification of Three Metabolites in a Urine Sample of the Rat Metabolism Study Following Administration of a Single Oral Low Dose (supplementary substudy of the mass spectroscopic part of study SA00550), DACO: 4.5.9
1446370	2002, [Pyridyl-2,6-14C]-AE C638206: Mass Spectroscopic Identification of Metabolites in Urine Samples of the Rat Metabolism Study Following Administration of a Single Oral Low Dose (Substudy of the Mass Spectroscopic part of study SA00550), DACO: 4.5.9
1446371	2002, Mass Spectroscopic Identification of Three Metabolites in an Urine Sample of the Rat Metabolism Study Following Administration of a Single Oral Low Dose (Supplementary Substudy of the Mass Spectroscopic Part of Study SA00550), DACO: 4.5.9
1446372	2002, Mass Spectroscopic Identification of Metabolites in Urine Samples of the Rat Metabolism Study Following Administration of a Single Oral Low Dose (Substudy of the Mass Spectroscopic Part of Study SA00550), DACO: 4.5.9
1446374	2003, [Phenyl-U-14C]-AE C653711 (BAM): Single Oral Low Dose A.D.M.E. Study in the Rat, DACO: 4.5.9
1446375	2003, [Phenyl-U-14C]-AE C653711 (BAM): Single Oral High Dose A.D.M.E. Study in the Rat, DACO: 4.5.9
1446376	2003, [Phenyl-U-14C]-AE C653711: Repeat Oral Low Dose A.D.M.E. Study in the Rat, DACO: 4.5.9
1446377	2002, [Pyridyl-2,6-14C]-AE C657188 (PCA): Single Oral Low Dose Rat A.D.M.E. Study, DACO: 4.5.9
1446378	2003, AE C638206 SC40 A2-EXP11067B Study for Acute Oral Toxicity in Rats, DACO: 4.6.1
1446379	2003, AE C638206 00 SC40 A2-EXP11067B Study for Acute Oral Toxicity in Rats, DACO: 4.6.1
1446393	2000, AE C638206: Determination by HPLC Analysis in Ground Rodent Diet, DACO: 4.8
1446394	2000, AE C638206: Determination by HPLC Analysis in Ground Rodent Diet, DACO: 4.8
1446397	2004, Fluopicolide (AE C638206): Summary of Test Substance Batches Used on

	the Mammalian Toxicology Studies Submitted to Support the U.S. Tolerance Petition for Residues in/on Imported Grapes and Raisins, DACO: 4.8
1446400	2004, Confidential Appendix to Material Accountability of AE C638206 Technical: Analytical Profile of Five Representative Batches and the Batch Used in the Long Term Toxicological Testing, DACO: 4.8 CBI
1446401	2004, Material Accountability of AE C638206 Technical: Analytical Profile of Five Representative Batches and the Batch Used in the Long Term Toxicological Testing [non-CBI], DACO: 4.8
1446402	2005, Historical Control Data for Neoplasms in Long-Term Studies in CD Rats, DACO: 4.8
1446403	2005, Historical Control Data for Survival in Long-Term Studies in CD Rats, DACO: 4.8
1446404	2005, Historical Control Data for Long-Term Studies in C57bl/6 Mice, DACO: 4.8
1446405	2006, Historical Control Data for Functional Observational Battery (FOB) & Motor Activity in CD Rats, DACO: 4.8
1446406	2005, Reference Compounds for Hepatotoxicity; Exploratory 14-Day Toxicity Study in the Rat by Gavage, report of study SA 02035, DACO: 4.8
1446416	2004, Metabolism of [U-14C-Phenyl]- and [2,6-14C-Pyridinyl]-AE C638206 in Vines (Amended Report Replacing Report CU99E03, Document B004329), DACO: 6.3
1446417	2004, Metabolism of [U- 14C-phenyl] and [2,6-14C pyridinyl]-AE C638206 in Potatoes (Amended Report Replacing Report 502CU, Document B004328), DACO: 6.3
1446418	2004, Metabolism of [U- 14C-phenyl]- and [2,6-14C pyridinyl]-AE C638206 in Lettuce (Amended Report Replacing Report 505CU, Document B004330), DACO: 6.3
1446427	2004, STUDY PROFILE: Determination of the Storage Stability of AE C638206 and the Metabolites AE C653711 (BAM) and AE C657188 (PCA) in Grape, Potato, Cabbage and Wheat Grain, DACO: 7.1
1446432	2005, Independent Laboratory Validation of "Validation of the Modification M002 to the Analytical Method 00782 for the Determination of Residues of AEC638206 and its Metabolites AEC657118, AEC653711 and AE 344122 in/on Wheat by HPLC-MS/MS" for tomatoes, and "Modification M003 to the Analytical Method 00782 for the Determination of Residues of AEC657378 (3-OH-BAM) in/on Cereals (Wheat) by HPLC-MS/MS" for Wheat Forage According to PR Notice 96-1, OPPTS 860-1340 Guideline, and SANCO/825/00 Rev. 7. DACO: 7.2.1
1446433	2005, Tolerance Enforcement Method for the Analysis of Residues of Fluopicolide in/on Crops Method RM-43C-1, DACO: 7.2.1
1446434	2002, Determination of the Residues of AE C638206 and Metabolites in Wheat (Straw and Grain), Grapes and Cabbage Using LC/MS/MS: Method Validation, DACO: 7.2.1
1446435	2003, Modification M001 of the Residue Analytical Method 00782 for the Determination of Residues of AE C638206 and its Metabolites AE C657188 and AE C653711 in/on Grape and Potato by HPLC-MS/MS, DACO: 7.2.1

1446436	2003, Validation of the Modification M002 to the Analytical Method 00782 for the Determination of Residues of AE C638206 and its Metabolites AE C657188, AE C653711 and AE 1344122 in/on Wheat by HPLC-MS/MS, DACO: 7.2.1
1446437	2003, Modification M003 of the Analytical Method 00782 for the Determination of Residues of AE C657378 (3-OH-BAM) in/on Cereals (Wheat) by HPLC-MS/MS, DACO: 7.2.1
1446439	2004, Extraction Efficiency (Radiovalidation) of the Residue Method for the Determination of AE C638206 Residues in Plant Samples Using Aged Radioactive Residues, DACO: 7.2.1
1446441	2005, PAM I Multiresidue Protocol Testing for AE C638206 (Fluopicolide) and its Metabolites AE C653711 (BAM), AE C657378 (BAM-OH), AE C657188 (PCA), and AE 1344122 (PIX), DACO: 7.2.1
1446442	2005, Independent Laboratory Validation of "Validation of the Modification M002 to the Analytical Method 00782 for the Determination of Residues of AE C638206 and its Metabolites AE C657188, AE C653711 and AE 1344122 in/on Wheat by HPLC-MS/MS" for Tomatoes and "Modification M003 to the Analytical Method 00782 for the Determination of Residues of AE C 657378 (3-OH-BAM) in/on Cereals (Wheat) by HPLC-MS/MS" for Wheat Forage According to PR Notice 96-1, OPPTS 860.1340 Guidelines, and SANCO/825/00 Rev. 7. DACO 7.2.1
1446443	2007, Tolerance Enforcement Method for the Analysis of Residues of Fluopicolide in/on Crops, Method RM-43C-2, DACO: 7.2.1
1446444	2005, Extrapolation of 30-Month Storage Stability Data for Fluopicolide & Degradates BAM & PCA in Crop Samples to 48 Months, DACO: 7.3
1446446	2004, Determination of the Storage Stability of AE C638206 and the Metabolites AE C653711 (BAM) and AE C657188 (PCA) in Grape, Potato, Cabbage and Wheat Grain, DACO: 7.3
1446447	2005, Storage Stability of AE C638206 and Metabolites in Potato, Sugar Beet, Tomato and Wheat Processed Commodities, DACO: 7.3
1446452	2003, AE C638206 SE10 Formulation: Residues at Harvest in Grapevine: European Union (Northern Zone) 2001, DACO: 7.4.1
1446454	2003, AE C638206 SE10 Formulation: Residues at Harvest in Table Grapes and Wine Grapes: European Union (Southern Zone) 2001, DACO: 7.4.1
1446455	2003, AE C638206 SE10 Formulation: Determination of the Residues in Red Grapes Following Three Treatments under Field Conditions in Southern Europe 2000, DACO: 7.4.1
1446456	2004, Evaluation of Residue Decline Data from European Field Residue Trials of Grapes Treated with AE C638206 and Harvested 0-28 Days After the Last Treatment, DACO: 7.4.1
1446457	2004, AE C638206: Magnitude of Residues in Potato Resulting from Foliar Applications of EXP 11067B under Maximum Proposed Label Specifications (2001), DACO: 7.4.1
1446458	2003, AE C638206: Magnitude of Residues in/on Tomato RAC Resulting from Foliar Application on EXP 11067B (2001), DACO: 7.4.1
1446459	2004, AE C638206: Magnitude of Residues in Cucumbers Resulting from Foliar Application of EXP 11067B under Maximum Proposed Label Specifications (2002), DACO: 7.4.1

1446460	2004, AE C638206: Magnitude of Residues in Squash Resulting from Foliar Application of EXP 11067B under Maximum Proposed Label Specifications (2002), DACO: 7.4.1
1446462	2004, AE C638206: Magnitude of Residues in Cantaloupe Resulting from Foliar Applications of EXP 11067B under Maximum Proposed Label Specifications (2002), DACO: 7.4.1
1446463	2004, AE C638206: Magnitude of Residue in/on Bell Pepper Resulting from Foliar Application of EXP 11067B (2002), DACO: 7.4.1
1446465	2004, AE C638206: Magnitude of Residues in/on Chili Pepper RAC Resulting from Foliar Application of EXP 11067B (2002), DACO: 7.4.1
1446466	2005, AE C638206: Magnitude of Residues in Head Lettuce Resulting from Foliar Applications of EXP 11067B under Maximum Proposed Label Specifications (2002), DACO: 7.4.1
1446467	2005, AE C638206: Magnitude of Residues in Leaf Lettuce Resulting from Foliar Applications of EXP 11067B at the Maximum Proposed Label Specifications (2002), DACO: 7.4.1
1446468	2005, Magnitude of Residues on Grapes Treated with Three Applications of The Fungicide EXP11067B (AE C 638206) with A 21 Day PHI, DACO: 7.4.1
1446477	2003, AE C638206 SE10 Formulation: Determination of the Residues in Processed Fractions Derived from Red Grapes Following Three Treatments Under Field Conditions in Southern Europe 2000, DACO: 7.4.5
1446478	2003, AE C638206 SE10 Formulation: Determination of the Residues in Processed Fractions Derived from White Grapes Following Four Treatments Under Field Conditions in Northern Europe 2000 (Including Field Report), DACO: 7.4.5
1446479	2003, AE C638206 Code AE C638206 00 SE10 A3 Determination of the Residues in Processed Fractions Derived From White Grapes Following Four Treatments in Northern Europe 2000, DACO: 7.4.5
1446480	2003, AE C638206: Determination of the Magnitude of Residues in/on Tomato Processed Fractions Resulting from Foliar Application of EXP 11067B, DACO: 7.4.5

B. Autres renseignements considérés

i) Renseignements publiés

Santé humaine et animale

1446337	Cunningham, M.L., 1996, Role of Increased DNA Replication in the Carcinogenic Risk of Nonmutagenic Chemical Carcinogens, Cunningham, Michael L., Mutation Research 365 (1996) 59-69., DACO: 4.5.8
1446392	Frith, C.H., et al, 1983, Spontaneous Lesions in Virgin and Retired Breeder BALB/C and C57BL/6 Mice, 1983. Lab. Anim. Sci., 33, 273-286, DACO: 4.8

ISSN : 1911-8015

© Sa Majesté la Reine du chef du Canada, représentée par le ministre des Travaux publics et Services gouvernementaux Canada 2010

Tous droits réservés. Il est interdit de reproduire ou de transmettre l'information (ou le contenu de la publication ou produit), sous quelque forme ou par quelque moyen que ce soit, enregistrement sur support magnétique, reproduction électronique, mécanique, ou par photocopie, ou autre, ou de l'emmagasiner dans un système de recouvrement, sans l'autorisation écrite préalable du ministre des Travaux publics et Services gouvernementaux Canada, Ottawa, Ontario K1A 0S5.