



Projet de décision d'homologation

PRD2021-04

Pyridate et herbicide Tough 600 EC

(also available in English)

Le 6 juillet 2021

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

Publications
Agence de réglementation de
la lutte antiparasitaire
Santé Canada
2720, promenade Riverside
I.A. 6607 D
Ottawa (Ontario) K1A 0K9

Internet : Canada.ca/les-pesticides
hc.pmra.publications-arla.sc@canada.ca
Télécopieur : 613-736-3758
Service de renseignements :
1-800-267-6315 ou 613-736-3799
hc.pmra.info-arla.sc@canada.ca

ISSN : 1925-0894 (imprimée)
1925-0908 (en ligne)

Numéro de catalogue : H113-9/2021-4F (publication imprimée)
H113-9/2021-4F-PDF (version PDF)

© Sa Majesté la Reine du chef du Canada, représentée par la ministre de Santé Canada, 2021

Tous droits réservés. Il est interdit de reproduire ou de transmettre l'information (ou le contenu de la publication ou du produit), sous quelque forme ou par quelque moyen que ce soit, reproduction électronique ou mécanique, photocopie, enregistrement sur support magnétique ou autre, ou de la verser dans un système de recherche documentaire, sans l'autorisation écrite préalable de Santé Canada, Ottawa (Ontario) K1A 0K9.

Table des matières

Aperçu.....	1
Projet de décision d'homologation concernant le pyridate	1
Fondements de la décision d'homologation de Santé Canada	1
Qu'est-ce que le pyridate?	2
Considérations relatives à la santé.....	2
Considérations relatives à l'environnement	5
Considérations relatives à la valeur	5
Quelle est la valeur de l'herbicide Tough 600 EC?.....	5
Mesures de réduction des risques	6
Prochaines étapes.....	7
Autres renseignements.....	7
Évaluation scientifique.....	8
1.0 Le principe actif, ses propriétés et ses utilisations.....	8
1.1 Description du principe actif	8
1.2 Propriétés physiques et chimiques du principe actif et de la préparation commerciale	8
1.3 Mode d'emploi	10
1.4 Mode d'action.....	10
2.0 Méthodes d'analyse	10
2.1 Méthodes d'analyse du principe actif.....	10
3.0 Effets sur la santé humaine et animale.....	11
3.1 Sommaire toxicologique.....	11
3.1.1 Caractérisation des dangers selon la <i>Loi sur les produits antiparasitaires</i>	17
3.2 Dose aiguë de référence (DARf)	18
3.3 Dose journalière admissible (DJA).....	19
3.4 Évaluation des risques professionnels	20
3.4.1 Valeurs toxicologiques de référence.....	20
3.4.2 Voies et durées d'exposition.....	20
3.4.3 Absorption cutanée	20
3.5 Évaluation des risques professionnels et résidentiels.....	22
3.5.1 Dangers aigus posés par l'herbicide Tough 600 EC et mesures d'atténuation.....	22
3.5.2 Évaluation de l'exposition professionnelle et des risques connexes	22
3.5.3 Évaluation de l'exposition en milieu résidentiel et des risques connexes	24
3.5.4 Évaluation de l'exposition des non-utilisateurs et des risques connexes.....	24
3.6 Évaluation de l'exposition globale et des risques connexes.....	25
3.7 Exposition par l'eau potable.....	25
3.7.1 Concentrations dans l'eau potable	25
3.7.2 Concentrations estimées dans les sources d'eau potable	26
3.8 Évaluation de l'exposition par le régime alimentaire et des risques connexes	26
3.8.1 Exposition aux résidus dans les aliments d'origine végétale et animale	26
3.8.2 Évaluation des risques par le régime alimentaire	27
3.9 Limites maximales de résidus.....	28
3.10 Évaluation cumulative	29
4.0 Effets sur l'environnement.....	29
4.1 Devenir et comportement dans l'environnement.....	29

4.2	Caractérisation des risques pour l'environnement.....	30
4.2.1	Risques pour les organismes terrestres	31
4.2.2	Risques pour les organismes aquatiques.....	32
4.2.3	Rapports d'incidents environnementaux.....	34
5.0	Valeur.....	34
6.0	Considérations relatives à la politique sur les produits antiparasitaires	35
6.1	Évaluation du principe actif aux termes de la Politique de gestion des substances toxiques.....	35
6.2	Formulants et contaminants préoccupants pour la santé ou l'environnement.....	36
7.0	Projet de décision réglementaire.....	36
	Liste des abréviations.....	37
Annexe I	Tableaux et figures.....	40
Tableau 1a	Analyse des résidus.....	40
Tableau 1b	Analyse des résidus dans les matrices végétales et animales	40
Tableau 2	Identification de certains métabolites du pyridate	41
Tableau 3	Profil de toxicité du pyridate technique	42
Tableau 4	Profil de toxicité de l'herbicide Tough EC 600 contenant du pyridate	58
Tableau 5	Valeurs de référence toxicologiques à utiliser dans évaluation des risques pour la santé liés au pyridate	59
Tableau 6	Valeurs d'exposition unitaire, d'après les données de l'Agricultural Handler Exposure Task Force/la Pesticide Handler Exposure Database (AHETF/PHED), pour les préposés M/C/A manipulant l'herbicide Tough 600 EC à l'aide d'une rampe de pulvérisation (en µg/kg p.a. manipulé)	60
Tableau 7	Évaluation de l'exposition des préposés au mélange, au chargement et à l'application (M/C/A) et des risques connexes associés à l'herbicide Tough 600 EC	61
Tableau 9	Délais de sécurité et/ou délais d'attente avant la récolte pour l'herbicide Tough 600 EC	63
Tableau 10	Sommaire intégré de la chimie des résidus dans les aliments	64
Tableau 11	Aperçu de l'analyse chimique des résidus dans les aliments d'après les études du métabolisme et l'évaluation des risques	81
Tableau 12	Pyridate et ses produits de transformation dans l'environnement identifiés en laboratoire et dans les études de dissipation au champ.....	82
Tableau 13	Devenir et comportement dans les milieux terrestres.....	93
Tableau 14	Devenir et comportement dans les milieux aquatiques.....	97
Tableau 15	Effets sur les organismes terrestres.....	101
Tableau 16	Évaluation préliminaire des risques associés au pyridate et au pyridafol pour les espèces terrestres non ciblées autres que les oiseaux et les mammifères	107
Tableau 17	Évaluation préliminaire des risques pour les oiseaux et les mammifères.....	108
Tableau 18	Évaluation approfondie des risques associés au pyridate pour les mammifères	110
Tableau 19	Effets sur les organismes aquatiques	112
Tableau 20	Évaluation préliminaire des risques associés au pyridate pour les organismes aquatiques	115
Tableau 21	Évaluation préliminaire des risques associés au pyridafol (et au HHAC 062*) pour les organismes aquatiques	116

Tableau 22	Évaluation approfondie des risques pour les organismes aquatiques non ciblés exposés à la dérive du pyridate	117
Tableau 23	Évaluation approfondie des risques pour les organismes aquatiques non ciblés exposés au ruissellement du pyridate.....	117
Tableau 24	Considérations relatives à la Politique de gestion des substances toxiques – Évaluation en fonction des critères de la voie 1 de la PGST	118
Tableau 25	Liste des utilisations appuyées.....	119
Annexe II	Renseignements supplémentaires sur les limites maximales de résidus : conjoncture internationale et incidences commerciales.....	121
Tableau 1	Comparaison entre les LMR canadiennes et les seuils de tolérance adoptés aux États-Unis.....	121
Références	122

Aperçu

Projet de décision d'homologation concernant le pyridate

En vertu de la *Loi sur les produits antiparasitaires*, l'Agence de réglementation de la lutte antiparasitaire (ARLA) de Santé Canada propose l'homologation à des fins de vente et d'utilisation du produit Pyridate technique et de l'herbicide Tough 600 EC, contenant le principe actif de qualité technique « pyridate », pour la répression ou la suppression sélective de certaines mauvaises herbes à feuilles larges levées. L'herbicide Tough 600 EC peut être appliqué en présemis et/ou en prélevée dans le maïs (de grande culture et sucré), la menthe, les pois chiches, les lentilles, les pois de grande culture et le canola, et en postlevée dans le maïs (de grande culture et sucré), les pois chiches et la menthe.

Le pyridate a déjà été homologué par l'ARLA entre 1990 et 2002 (document de décision E91-01, *Pyridate – Herbicide*). Le présent document porte sur une nouvelle homologation du pyridate et de la préparation commerciale connexe.

Après l'évaluation des renseignements scientifiques à sa disposition, l'ARLA juge que, dans les conditions d'utilisation approuvées, la valeur des produits antiparasitaires et les risques qu'ils présentent pour la santé humaine ou l'environnement sont acceptables.

La section Aperçu décrit les principaux points de l'évaluation, tandis que la section Évaluation scientifique présente des renseignements techniques détaillés sur les évaluations des risques pour la santé humaine et pour l'environnement ainsi que sur la valeur du pyridate et de l'herbicide Tough 600 EC.

Fondements de la décision d'homologation de Santé Canada

L'objectif premier de la *Loi sur les produits antiparasitaires* est de prévenir les risques inacceptables pour les personnes et l'environnement que présente l'utilisation des produits antiparasitaires. Les risques sanitaires ou environnementaux sont acceptables¹ s'il existe une certitude raisonnable qu'aucun dommage à la santé humaine, aux générations futures ou à l'environnement ne résultera de l'exposition au produit ou de l'utilisation de celui-ci, compte tenu des conditions d'homologation proposées. La Loi exige aussi que les produits aient une valeur² lorsqu'ils sont utilisés conformément au mode d'emploi figurant sur leur étiquette. Les conditions d'homologation peuvent comprendre l'ajout de mises en garde particulières sur l'étiquette d'un produit en vue de réduire davantage les risques.

¹ « Risques acceptables » tels que définis au paragraphe 2(2) de la *Loi sur les produits antiparasitaires*.

² « Valeur » telle que définie au paragraphe 2(1) de la *Loi sur les produits antiparasitaires* : « L'apport réel ou potentiel d'un produit dans la lutte antiparasitaire, compte tenu des conditions d'homologation proposées ou fixées, notamment en fonction : a) de son efficacité; b) des conséquences de son utilisation sur l'hôte du parasite sur lequel le produit est destiné à être utilisé; et c) des conséquences de son utilisation sur l'économie et la société de même que de ses avantages pour la santé, la sécurité et l'environnement. »

Pour en arriver à une décision, l'ARLA se fonde sur des méthodes et des politiques modernes et rigoureuses d'évaluation des risques. Ces méthodes tiennent compte des caractéristiques uniques des sous-populations humaines sensibles (p. ex. les enfants) et des organismes présents dans l'environnement. Les méthodes et les politiques tiennent également compte de la nature des effets observés et de l'incertitude des prévisions concernant les répercussions de l'utilisation des pesticides. Pour obtenir de plus amples renseignements sur la façon dont Santé Canada réglemente les pesticides, sur le processus d'évaluation et sur les programmes de réduction des risques, veuillez consulter la section Pesticides du site Web Canada.ca.

Avant de prendre une décision finale concernant l'homologation du pyridate et de l'herbicide Tough 600 EC, l'ARLA de Santé Canada examinera tous les commentaires reçus du public en réponse au présent document de consultation³. Santé Canada publiera ensuite un document de décision d'homologation⁴ sur le pyridate et l'herbicide Tough 600 EC, dans lequel il présentera sa décision, les raisons qui la justifient, un résumé des commentaires formulés au sujet du projet de décision d'homologation et sa réponse à ces commentaires.

Afin d'obtenir des précisions sur les renseignements exposés dans la section Aperçu, veuillez consulter la section Évaluation scientifique du présent document de consultation.

Qu'est-ce que le pyridate?

Le pyridate est un herbicide de contact qui inhibe la photosynthèse chez les plantes. Le pyridate doit être utilisé seul ou en combinaison avec d'autres herbicides pour la répression ou la suppression sélective de certaines mauvaises herbes à feuilles larges levées, en présemis ou dans les cultures indiquées sur l'étiquette.

Considérations relatives à la santé

Les utilisations approuvées du pyridate peuvent-elles nuire à la santé humaine?

Il est peu probable que l'herbicide Tough 600 EC, contenant du pyridate, nuise à la santé humaine s'il est utilisé conformément au mode d'emploi figurant sur l'étiquette.

Une personne peut être exposée au pyridate par l'alimentation (aliments et eau potable), lorsqu'elle manipule ou applique la préparation commerciale, ou lorsqu'elle entre en contact avec des surfaces traitées. Au moment d'évaluer les risques pour la santé, deux facteurs importants sont pris en considération : les doses n'ayant aucun effet sur la santé et les doses auxquelles les gens sont susceptibles d'être exposés. Les doses utilisées pour évaluer les risques sont établies de façon à protéger les sous-populations humaines les plus sensibles (par ex. les enfants et les mères qui allaitent). Ainsi, le sexe et le genre sont pris en compte dans l'évaluation des risques. Seules les utilisations entraînant une exposition à des doses bien inférieures à celles n'ayant eu aucun effet chez les animaux de laboratoire sont considérées acceptables pour l'homologation.

³ « Énoncé de consultation », conformément au paragraphe 28(2) de la *Loi sur les produits antiparasitaires*.

⁴ « Énoncé de décision », conformément au paragraphe 28(5) de la *Loi sur les produits antiparasitaires*.

Les études toxicologiques effectuées sur des animaux de laboratoire permettent de décrire les effets sur la santé qui pourraient découler de divers degrés d'exposition à un produit chimique donné et de déterminer la dose à laquelle aucun effet n'est observé. Les effets constatés chez les animaux se produisent à des doses plus de 100 fois supérieures (et souvent davantage) aux doses auxquelles les humains sont normalement exposés lorsque les produits antiparasitaires sont utilisés conformément au mode d'emploi figurant sur leur étiquette.

Chez les animaux de laboratoire, le principe actif de qualité technique pyridate présentait une toxicité aiguë faible par voie orale, par inhalation et par voie cutanée. Le pyridate a causé une irritation oculaire minimale. Il était faiblement irritant pour la peau et a provoqué une réaction allergique cutanée. Par conséquent, le mot indicateur « ATTENTION » et les mentions de danger « IRRITANT POUR LA PEAU » et « SENSIBILISANT CUTANÉ POTENTIEL » doivent figurer sur l'étiquette.

La préparation commerciale, à savoir l'herbicide Tough 600 EC contenant du pyridate, présentait une toxicité aiguë faible par voie orale, par voie cutanée et par inhalation. Elle était modérément irritante pour les yeux et la peau et a provoqué une réaction allergique cutanée. Par conséquent, le mot indicateur « AVERTISSEMENT » et les mentions de danger « IRRITANT POUR LES YEUX ET LA PEAU » et « SENSIBILISANT CUTANÉ POTENTIEL » doivent figurer sur l'étiquette.

L'ARLA a examiné les résultats des essais de toxicité à court et à long terme (toute la durée de vie) sur les animaux fournis par le titulaire ainsi que les données tirées de publications scientifiques pour évaluer le potentiel de neurotoxicité, de toxicité chronique, de cancérogénéité, de toxicité pour la reproduction et le développement, ainsi que d'autres effets du pyridate. Les critères d'effet dénotant la plus grande sensibilité pour l'évaluation des risques étaient le poids corporel et les modifications neurocomportementales. Rien n'indique que le pyridate altère le matériel génétique. Le pyridate a provoqué des tumeurs bénignes du foie dans une étude chez la souris; toutefois, les préoccupations concernant ces tumeurs et la cancérogénéité générale sont faibles. Il semble que les jeunes animaux soient plus sensibles que les animaux adultes, selon une étude chez le lapin dans laquelle des effets jugés non graves ont été observés en l'absence de toxicité maternelle. L'évaluation des risques confère une protection contre les effets susmentionnés et contre tout autre effet potentiel en faisant en sorte que les doses auxquelles les humains sont susceptibles d'être exposés soient bien inférieures à la dose la plus faible ayant provoqué ces effets chez les animaux soumis aux essais.

Résidus dans l'eau et les aliments

Les risques associés à la consommation d'eau potable et d'aliments ne sont pas préoccupants pour la santé.

Selon les estimations, la dose aiguë globale ingérée par voie alimentaire (aliments plus eau potable) pour la population générale et tous les sous-groupes de la population devrait être inférieure à 21 % de la dose aiguë de référence (DARf), et n'est donc pas préoccupante pour la santé.

Selon les estimations, la dose chronique globale ingérée par voie alimentaire (aliments plus eau potable) pour la population générale et tous les sous-groupes de la population devrait être inférieure à 43 % de la dose journalière admissible (DJA), et n'est donc pas préoccupante pour la santé.

La *Loi sur les aliments et drogues* interdit la vente d'aliments falsifiés, c'est-à-dire des aliments qui contiennent des résidus de pesticide à une concentration supérieure à la limite maximale de résidus (LMR). Les LMR des pesticides sont fixées, aux fins de la *Loi sur les aliments et drogues*, par l'évaluation des données scientifiques requises selon la *Loi sur les produits antiparasitaires*. Les aliments contenant des quantités de résidus de pesticide inférieures à la LMR fixée ne posent pas de risque inacceptable pour la santé.

Les LMR pour le pyridate, déterminées à partir des essais sur les résidus acceptables menés au Canada, aux États-Unis et en Autriche sur le maïs de grande culture, le maïs sucré, la menthe, les pois chiches, les lentilles, les pois secs de grande culture et le canola sont présentées dans la section Évaluation scientifique du présent document.

Risques professionnels liés à la manipulation de l'herbicide Tough 600 EC

Les risques professionnels ne sont pas préoccupants pour la santé lorsque l'herbicide Tough 600 EC est utilisé conformément au mode d'emploi proposé sur l'étiquette, lequel comprend des mesures de protection.

Les travailleurs qui mélangent, chargent ou appliquent l'herbicide Tough 600 EC, et ceux qui pénètrent dans un champ récemment traité, peuvent être exposés à des résidus de pyridate par contact cutané direct et par inhalation. Par conséquent, l'étiquette précise qu'il faut porter un dispositif de protection oculaire (lunettes de protection ou écran facial) pendant toutes les activités de mélange et de chargement. De plus, toute personne manipulant jusqu'à 448 L par jour d'herbicide Tough 600 EC lors des activités de mélange, de chargement, d'application, de nettoyage et de réparation doit porter une combinaison par-dessus un vêtement à manches longues, un pantalon long, des chaussettes, des chaussures résistant aux produits chimiques et des gants résistant aux produits chimiques. Si les quantités manipulées lors des activités de mélange, de chargement, d'application, de nettoyage et de réparation dépassent 448 L de produit, les travailleurs doivent porter une combinaison résistant aux produits chimiques par-dessus un vêtement à manches longues, un pantalon long, des chaussettes, des chaussures résistant aux produits chimiques et des gants résistant aux produits chimiques. Pour l'application de plus de 500 L de produit par jour, l'utilisation d'un tracteur à cabine fermée est requise. Le port de gants n'est pas requis lorsqu'on applique le produit à l'aide d'un tracteur à cabine fermée.

L'étiquette indique également que les travailleurs ne doivent pas pénétrer ou être autorisés à pénétrer dans les champs traités pendant les délais d'attente avant la récolte (DAAR) ou les délais de sécurité (DS) précisés dans le tableau 9 de l'annexe I.

Compte tenu des énoncés figurant sur l'étiquette, du nombre d'applications et de la durée d'exposition des personnes qui manipulent le produit et des travailleurs qui retournent dans des lieux traités, les risques ne sont pas préoccupants pour la santé de ces personnes.

Risques pour la santé en milieu résidentiel et autres milieux non professionnels

Comme l'herbicide Tough 600 EC est une préparation commerciale à usage agricole, aucune évaluation de l'exposition en milieu résidentiel n'est nécessaire.

Risques pour la santé des non-utilisateurs

Les risques pour la santé des non-utilisateurs ne sont pas préoccupants lorsque l'herbicide Tough 600 EC est utilisé conformément au mode d'emploi proposé sur l'étiquette et que les restrictions concernant la dérive de pulvérisation sont respectées.

Considérations relatives à l'environnement

Qu'arrive-t-il lorsque le pyridate est introduit dans l'environnement?

Lorsque le produit est utilisé conformément au mode d'emploi figurant sur l'étiquette, les risques associés au pyridate sont acceptables du point de vue de la protection de l'environnement.

Lorsque le pyridate est utilisé en pulvérisation au sol, il se décompose rapidement en présence d'eau et d'humidité en son principal produit de transformation, le pyridafol, et ne demeure pas dans l'environnement. Le pyridate et le pyridafol ne se déplaceront pas de la zone traitée vers l'atmosphère et, par conséquent, ne se déplaceront pas vers une autre zone par voie aérienne. Le pyridafol peut rester dans l'environnement et s'infiltrer dans le sol pour atteindre les eaux souterraines. Il peut également quitter la zone de traitement pour atteindre les eaux de surface comme les étangs, les ruisseaux et les rivières. Cependant, le pyridafol n'est pas reconnu comme étant toxique pour la vie terrestre ou aquatique. Le pyridate et ses produits de dégradation ne devraient pas s'accumuler dans les tissus animaux.

Le pyridate peut toucher les pollinisateurs, les plantes terrestres non ciblées et les petits mammifères sauvages après son application. Il peut également avoir des effets sur certains organismes aquatiques s'il pénètre dans des étangs, des ruisseaux ou des rivières après avoir été pulvérisé. Il faut prendre des précautions et établir des zones tampons sans pulvérisation pour réduire l'exposition de l'environnement au pyridate. Lorsque le pyridate est utilisé conformément au mode d'emploi figurant sur l'étiquette et que les précautions nécessaires sont prises, le risque pour l'environnement est jugé acceptable.

Considérations relatives à la valeur

L'herbicide Tough 600 EC permet de réprimer ou de supprimer certaines mauvaises herbes annuelles à feuilles larges levées en milieu agricole.

Quelle est la valeur de l'herbicide Tough 600 EC?

L'herbicide Tough 600 EC permet de réprimer ou de supprimer certaines mauvaises herbes annuelles à feuilles larges levées et offre une bonne souplesse pour ce qui est des mélanges en cuve en vue de leur utilisation sur le maïs de grande culture et le maïs sucré.

Il exerce une activité sur les mauvaises herbes importantes présentes dans les systèmes agricoles. La suppression des mauvaises herbes à feuilles large à l'aide de l'herbicide Tough 600 EC dans la menthe est jugée prioritaire par les producteurs canadiens.

L'homologation de l'herbicide Tough 600 EC permettrait aux producteurs canadiens d'avoir accès à un produit qui est actuellement disponible aux États-Unis pour des utilisations similaires. L'herbicide Tough 600 EC présente également un nouveau mode d'action pour la gestion des mauvaises herbes dans la menthe. L'herbicide Tough 600 EC peut être particulièrement utile pour combattre les mauvaises herbes qui ont acquis une résistance à d'autres modes d'action, lorsqu'il est utilisé sous forme de mélange en cuve avec d'autres herbicides.

Mesures de réduction des risques

Les étiquettes des contenants de produits antiparasitaires homologués indiquent le mode d'emploi de ces produits. On y trouve notamment des mesures de réduction des risques visant à protéger la santé humaine et l'environnement. Les utilisateurs sont tenus par la Loi de s'y conformer.

Voici les principales mesures proposées qui devraient figurer sur l'étiquette du produit Pyridate technique et de l'herbicide Tough 600 EC pour réduire les risques relevés dans le cadre de l'évaluation.

Principales mesures de réduction des risques

Santé humaine

Pour réduire le risque que les travailleurs soient exposés au pyridate par contact cutané direct ou par inhalation, les travailleurs qui mélangent, chargent et appliquent l'herbicide Tough 600 EC et qui effectuent des activités de nettoyage et de réparation doivent porter l'équipement de protection individuelle indiqué ci-dessous.

Les travailleurs doivent porter un dispositif de protection oculaire (lunettes de protection ou écran facial) pendant le mélange et le chargement. De plus, ils doivent porter une combinaison par-dessus un vêtement à manches longues, un pantalon long, des chaussettes, des chaussures résistant aux produits chimiques et des gants résistant aux produits chimiques pendant les activités de mélange, de chargement, d'application, de nettoyage et de réparation lorsque les quantités manipulées vont jusqu'à 448 L de produit par jour. Lorsque les quantités manipulées dépassent 448 L de produit par jour pour les activités de mélange, de chargement, d'application, de nettoyage et de réparation, les travailleurs doivent porter une combinaison résistant aux produits chimiques par-dessus un vêtement à manches longues, un pantalon long, des chaussettes, des chaussures résistant aux produits chimiques et des gants résistant aux produits chimiques. Pour l'application de plus de 500 L de produit par jour, l'utilisation d'un tracteur à cabine fermée est requise. Le port des gants n'est pas requis lorsque le produit est appliqué à l'aide d'un tracteur à cabine fermée.

Les risques pour la santé des travailleurs ne sont pas préoccupants lorsque l'herbicide Tough 600 EC est utilisé conformément au mode d'emploi proposé sur l'étiquette et si les délais de sécurité (DS) précisés dans le tableau 9 de l'annexe I sont respectés.

En outre, l'étiquette comporte une mise en garde normalisée afin d'assurer la protection contre la dérive lors de l'application.

Environnement

- L'étiquette doit comporter des mises en garde et préciser des zones tampons sans pulvérisation afin de réduire le risque de dérive de pulvérisation vers les écosystèmes terrestres et aquatiques.
- Des mises en garde doivent figurer sur l'étiquette afin de réduire le risque de ruissellement vers les habitats aquatiques adjacents.
- L'étiquette doit comporter des énoncés visant à informer les utilisateurs de la toxicité potentielle du produit pour les plantes terrestres, les mammifères et les organismes aquatiques non ciblés.

Prochaines étapes

Avant de prendre une décision finale concernant l'homologation du pyridate et de l'herbicide Tough 600 EC, l'ARLA de Santé Canada examinera tous les commentaires reçus du public en réponse au présent document de consultation. Santé Canada acceptera les commentaires écrits au sujet du projet de décision pendant une période de 45 jours suivant la date de publication du document. Il convient de noter que, pour se conformer aux obligations du Canada en matière de commerce international, l'ARLA mènera aussi une consultation à l'échelle internationale sur les LMR proposées par l'envoi d'un avis à l'Organisation mondiale du commerce. Veuillez faire parvenir tout commentaire aux Publications, dont les coordonnées se trouvent sur la page couverture. Santé Canada publiera ensuite un document de décision d'homologation dans lequel il présentera sa décision, les raisons qui la justifient, un résumé des commentaires formulés au sujet du projet de décision d'homologation et sa réponse à ces commentaires.

Autres renseignements

Une fois qu'il aura pris sa décision concernant l'homologation du pyridate et de l'herbicide Tough 600 EC, Santé Canada publiera un document de décision d'homologation (reposant sur l'évaluation scientifique qui suit). En outre, les données des essais cités en référence seront mises à la disposition du public, sur demande, dans la salle de lecture de l'ARLA située à Ottawa.

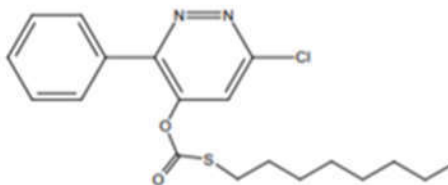
Évaluation scientifique

Pyridate et herbicide Tough 600 EC

1.0 Le principe actif, ses propriétés et ses utilisations

1.1 Description du principe actif

Principe actif	Pyridate
Fonction	Herbicide
Nom chimique	
1. Union internationale de chimie pure et appliquée (IUPAC)	Thiocarbonate de <i>O</i> -6-chloro-3-phénylpyridazin-4-yle et de <i>S</i> -octyle
2. Chemical Abstracts Service (CAS)	Carbonothioate de <i>O</i> -(6-chloro-3-phényl-4-pyridazinyle) et de <i>S</i> -octyle
Numéro CAS	55512-33-9
Formule moléculaire	



Masse moléculaire	378,91
Formule développée	C ₁₉ H ₂₃ ClN ₂ O ₂ S
Pureté du principe actif	91,22 % (nominale)

1.2 Propriétés physiques et chimiques du principe actif et de la préparation commerciale

Produit technique – pyridate technique

Propriété	Résultat
Couleur et état physique	Liquide brun foncé
Odeur	Odeur caractéristique (composés contenant des mercaptans et du soufre)
Plage de fusion	26,5 – 27,8 °C
Point ou plage d'ébullition	Se décompose sans bouillir à partir de ~ 250 °C
Masse volumique	1,28 g/cm ³
Pression de vapeur à 25 °C	0,000998 mPa

Propriété	Résultat			
Spectre d'absorption ultraviolet-visible	pH	λ (nm)	ϵ (cm ⁻¹ mol ⁻¹)	Log ϵ
	Neutre	295	2 533	3,40
		246	14 415	4,16
		204	22 393	4,35
	Acide	295	2 790	3,45
		247	14 275	4,15
		204	24 257	4,38
	Alcalin	307	8 809	3,95
		295	7 491	3,87
		260	8 581	3,93
227		21 374	4,33	
	204	33 893	4,53	
Solubilité dans l'eau à 20 °C	0,33 mg/L à pH 3 1,67 mg/L à pH 5 0,32 mg/L à pH 7			
Solubilité dans les solvants organiques à 20 °C	Solvant	Solubilité (g/L)		
	n-heptane	> 250		
	p-xylène	> 250		
	1,2-dichloroéthane	> 250		
	Méthanol	> 250		
	Acétone	> 250		
Acétate d'éthyle	> 250			
Coefficient de partage <i>n</i> -octanol-eau (K_{oe})	log K_{oe} = 4,01			
Constante de dissociation (pK_a)	Ne se dissocie pas.			
Stabilité (température, métal)	Stable en présence de métal et d'ions métalliques aux températures normales et élevées, et également à la lumière du soleil.			

Préparation commerciale – herbicide Tough 600 EC

Propriété	Résultat
Couleur	Brun
Odeur	Légèrement désagréable
État physique	Liquide
Type de formulation	Concentré émulsifiable
Concentration indiquée sur l'étiquette	Pyridate 600 g/L, concentration nominale
Matières composantes et description du contenant	Contenants en plastique PEHD
Densité	1,07
pH en dispersion aqueuse à 1 %	4,8 (solution à 1 %)
Pouvoir oxydant ou réducteur	Le produit est un mélange de composants qui ne présentent pas de danger lié aux agents oxydants ou réducteurs.
Stabilité à l'entreposage	On n'a observé aucune dégradation du principe actif après des essais accélérés de stabilité à l'entreposage et des études à long terme aux températures ambiantes.

Propriété	Résultat
Caractéristiques de corrosion	Le produit est corrosif pour le métal (métal galvanisé), légèrement corrosif pour le fer et est non corrosif pour les bouteilles en acier inoxydable, en étain, en polyéthylène, en PE/EV, en PET ou en aluminium.
Explosibilité	Le produit n'est pas explosif.

1.3 Mode d'emploi

Tough 600 EC est un herbicide de contact à utiliser seul ou en combinaison avec d'autres herbicides pour la répression ou la suppression sélective de certaines mauvaises herbes à feuilles larges levées. Tough 600 EC peut être utilisé comme herbicide de contact en postlevée dans les cultures suivantes : maïs (de grande culture et sucré), pois chiches et menthe. L'herbicide Tough 600 EC peut également être utilisé sur les cultures suivantes avant la levée comme herbicide de présemis ou de prélevée, pour réprimer ou supprimer les mauvaises herbes dont fait mention l'étiquette et qui ont levé au moment de l'application sur le maïs (de grande culture et sucré), la menthe, les pois chiches, les lentilles, les pois de grande culture et le canola.

1.4 Mode d'action

Le pyridate appartient au mode d'action du Groupe 6 – inhibiteurs du photosystème II de la Weed Science Society of America (WSSA) et de l'Herbicide Resistance Action Committee (HRAC). Selon ce mode d'action, l'herbicide ne se déplace que vers le haut dans les plantes sensibles, provoquant des symptômes comme une chlorose internervaire et en bordure des feuilles qui touche d'abord les feuilles plus âgées, suivie d'une nécrose. Le pyridate doit être appliqué sur les mauvaises herbes jeunes en pleine croissance, car il n'a pas d'activité résiduelle.

2.0 Méthodes d'analyse

2.1 Méthodes d'analyse du principe actif

Les méthodes fournies pour l'analyse du principe actif et des impuretés présentes dans le produit technique ont été validées et jugées acceptables.

2.2 Méthode d'analyse de la préparation

La méthode fournie pour l'analyse du principe actif dans la préparation a été validée et elle est jugée acceptable comme méthode d'analyse aux fins de l'application de la loi.

2.3 Méthodes d'analyse des résidus

Des méthodes de chromatographie liquide à haute performance avec spectrométrie de masse en tandem (CLHP-SM/SM) ont été mises au point et proposées aux fins de la production de données et de l'application de la loi. Ces méthodes satisfont aux exigences en matière de sélectivité, d'exactitude et de précision à leur limite de quantification respective. Des taux de récupération acceptables (70 à 120 %) ont été obtenus dans les milieux environnementaux.

Des méthodes de chromatographie liquide à haute performance avec spectrométrie de masse en tandem (CLHP-SM/SM; méthode S11-03700 dans les matrices végétales et méthode S11-01578 dans les matrices animales) ont été mises au point et proposées pour la production de données et aux fins d'application de la loi. Ces méthodes satisfont aux exigences en matière de sélectivité, d'exactitude et de précision à leur limite de quantification respective. Des taux de récupération acceptables (70 à 120 %) ont été obtenus dans les matrices végétales et animales. Un laboratoire indépendant a validé avec succès les méthodes proposées aux fins de l'application de la loi pour les matrices végétales et animales. Les solvants d'extraction utilisés dans les méthodes étaient semblables à ceux employés dans les études de métabolisme et d'alimentation avec radiomarqueurs. Par conséquent, une démonstration supplémentaire de l'efficacité de l'extraction avec des denrées alimentaires radiomarquées n'était pas requise. Les méthodes d'analyse des résidus dans les matrices végétales et animales sont résumées dans les tableaux 1a et 1b de l'annexe I.

3.0 Effets sur la santé humaine et animale

3.1 Sommaire toxicologique

Un examen détaillé de la base de données toxicologiques concernant le pyridate a été effectué. Le pyridate est un herbicide de type pyridazine qui agit en inhibant le processus du photosystème II, déclenchant la libération de formes toxiques d'oxygène (molécules d'oxygène singulet qui agissent comme des radicaux libres) et provoquant une dégradation rapide de la paroi cellulaire des plantes. Le mode d'action du pyridate chez les mammifères n'est pas connu.

La base de données toxicologiques sur le pyridate est complète et comprend toute la gamme des études de toxicité actuellement requises pour l'évaluation des risques. La majeure partie des études ont été menées dans les années 1970 et 1980, mais quelques-unes sont plus récentes et des documents de travail ont été rédigés récemment. Les études requises ont été réalisées conformément aux protocoles d'essai internationaux et aux bonnes pratiques de laboratoire en vigueur au moment où les études ont été menées. Toutefois, un certain nombre d'études ont été considérées comme complémentaires en raison de leur caractère limité, ou parce qu'elles ont été réalisées avant la mise en place des protocoles d'essai internationaux ou des bonnes pratiques de laboratoire. Plusieurs autres études complémentaires et/ou non exigées étaient disponibles, notamment une étude du métabolisme et de la toxicocinétique chez le chien, une étude comparative de la toxicité aiguë par voie orale chez des rates non gravides et gravides, une analyse de l'électroencéphalogramme de rats après l'administration d'une dose aiguë par voie orale et une étude pharmacologique comparative chez la souris, le rat et le lapin. En outre, des études de toxicité étaient disponibles pour deux métabolites du pyridate, soit le pyridafol et le pyridafol-*N*-glucoside. L'évaluation des risques pour la santé humaine a également pris en compte toutes les données pertinentes trouvées dans la littérature scientifique publiée. Dans l'ensemble, la qualité scientifique de la base de données toxicologiques est acceptable, et la base de données est jugée adéquate pour caractériser la majeure partie des effets toxiques pouvant résulter d'une exposition.

Le pyridate est composé d'un groupement phényl-pyridazine lié à une chaîne latérale octane-1-thiol via un groupe thiocarbamate. Des études portant sur le métabolisme et la toxicocinétique du pyridate, administré par voie orale et radiomarqué au carbone ^{14}C sur le cycle pyridazine, ont été menées chez le rat. On ne disposait pas d'études de toxicocinétique avec radiomarquage sur la partie de la chaîne latérale de l'octane-1-thiol de la molécule.

Les études de toxicocinétique disponibles ont montré que le pyridate était rapidement absorbé et éliminé. Les données sur les pics de concentrations plasmatiques semblent indiquer un ralentissement ou une saturation de l'absorption à mesure que la dose augmente. L'élimination de la radioactivité était plus rapide chez les mâles que chez les femelles, d'où des concentrations plasmatiques plus élevées chez les femelles. Les concentrations plasmatiques étaient également plus élevées chez les animaux ayant reçu des doses multiples que chez ceux ayant reçu une dose unique. L'élimination de la radioactivité par les matières fécales était plus élevée chez les mâles que chez les femelles et augmentait également en fonction de la dose. Moins de 1 % de la dose administrée a été détectée dans les tissus 168 heures après l'administration. Après l'administration d'une dose unique, la majeure partie de la radioactivité conservée se trouvait principalement dans les reins, les os, le foie, le tractus gastro-intestinal et la peau chez les deux sexes; dans la graisse chez les mâles, et dans les ovaires chez les femelles. Après l'administration de doses multiples, la radioactivité a également été détectée dans la rate chez les deux sexes. En règle générale, des concentrations plus élevées de radioactivité ont été détectées dans les tissus des femelles par rapport aux mâles.

Huit métabolites ont été trouvés dans l'urine, et le pyridate non modifié n'a pas été détecté. Le principal métabolite urinaire relevé était le pyridafol, qui se forme par l'hydrolyse presque complète du groupement thiocarbamate du pyridate. Le pyridafol subit ensuite une oxydation en position para du groupement phényle pour former le métabolite A, une glucuronidation pour former le métabolite B et une sulfatation pour former le métabolite C. Les cinq métabolites mineurs (métabolites D à H) qui ont été détectés dans l'urine sont formés par sulfatation ou glucuronidation du métabolite A ou par diverses réactions de transformation du pyridafol (hydrolyse, oxydation, glutathion-conjugaison, glucuronidation, sulfatation, clivage, transfert de méthyle, acétylation). Le profil des métabolites dans l'urine après des doses répétées semble indiquer une activité plus élevée des oxydases et des glucuronidases par rapport à l'administration d'une dose unique. Dans les matières fécales, le pyridate non modifié, le pyridafol, et le métabolite A ont été détectés. L'identité de certains métabolites du pyridate (métabolites A à H) est présentée dans le tableau 2 de l'annexe I.

Des études du métabolisme et de la toxicocinétique chez le rat après l'administration par voie orale étaient également disponibles pour le métabolite pyridafol radiomarqué au ^{14}C sur le cycle pyridazine. Le profil toxicocinétique du pyridafol était généralement semblable à celui du pyridate. Une étude du métabolisme et de la toxicocinétique avec le métabolite pyridafol-*N*-glucoside (également appelé métabolite A) chez le rat a montré une absorption plus faible par rapport au pyridate et au pyridafol. En plus du pyridafol-*N*-glucoside non modifié, l'urine contenait deux métabolites majeurs, l'un désigné comme étant le pyridafol, et un métabolite non identifié dont la structure est semblable à celle du pyridafol.

Bien qu'aucune étude de toxicocinétique avec radiomarqueur sur la chaîne latérale de l'octane-1-thiol n'ait été soumise, il semble que le pyridate soit rapidement hydrolysé pour former le pyridafol et l'ester *S*-octyle de l'acide thiocarbone. Le demandeur a proposé une voie métabolique pour l'ester *S*-octyle de l'acide thiocarbone en se fondant sur des données tirées de la littérature scientifique publiée.

Selon le demandeur, l'ester *S*-octyle de l'acide thiocarbone subit facilement une décarboxylation en raison de la position du groupe carboxyle dans le thioester, ce qui mène à la formation de l'octane-1-thiol, qui subit ensuite une glucuronidation ou une méthylation suivie d'une oxydation du soufre pour former l'acide octane-1-sulfonique.

Une étude complémentaire du métabolisme et de la toxicocinétique du pyridate réalisée par gavage chez le chien était également disponible. Les données sur la concentration plasmatique semblent indiquer une absorption plus lente du pyridate chez le chien que chez le rat. Comme pour les rats, les chiens femelles ont montré un degré d'absorption plus élevé que les mâles. En outre, le taux et l'étendue de l'élimination dans l'urine et les matières fécales des chiens étaient semblables à ceux des rats. La proportion des métabolites urinaires chez le chien était légèrement différente à celle observée chez le rat, avec des concentrations relativement plus élevées du métabolite A par rapport au pyridafol.

Dans un essai de toxicité aiguë, le pyridate technique s'est révélé faiblement toxique par voie orale chez la souris et le rat, par voie cutanée chez le lapin et par inhalation chez le rat. Le pyridate a causé une faible irritation cutanée et une irritation oculaire minime chez le lapin. Le pyridate s'est également révélé être un sensibilisant cutané chez le cobaye d'après le test épicutané ouvert et le test de Buehler. Le métabolite pyridafol présentait une légère toxicité aiguë par voie orale chez le rat, et le métabolite pyridafol-*N*-glucoside présentait une faible toxicité aiguë par voie orale chez le rat.

Il a été déterminé que la préparation commerciale, l'herbicide Tough 600 EC, présentait une faible toxicité aiguë par voie orale, par voie cutanée et par inhalation chez le rat. L'herbicide Tough 600 EC était modérément irritant pour les yeux et la peau des lapins et a donné un résultat positif de sensibilisation cutanée d'après le test de maximalisation chez le cobaye.

Dans une étude de toxicité par voie cutanée de 21 jours chez le rat, on a observé une diminution minimale du poids corporel chez les rats mâles, ainsi qu'une hyperplasie, une inflammation, des croûtes et une ulcération cutanée au site d'application chez les deux sexes. Ces effets se sont produits à la dose limite d'essai, qui était la seule dose testée.

Des études de toxicité par le régime alimentaire à des doses répétées de pyridate étaient disponibles pour la souris, le rat et le chien. Des études dans lesquelles le pyridate a été administré par gavage à des rats ou à des chiens ou par capsules à des chiens étaient également disponibles. Dans ces études, le chien était l'espèce la plus sensible aux effets du pyridate, suivi du rat, puis de la souris. Le critère d'effet dénotant la plus grande sensibilité après l'administration par le régime alimentaire chez les rongeurs était la diminution du poids corporel. Chez le rat et le chien, les critères d'effet dénotant la plus grande sensibilité après l'administration par capsule ou par gavage étaient les effets neurocomportementaux, tels que la

salivation, l'hypoactivité, l'altération de la démarche et les tremblements. Chez le chien, ces effets neurocomportementaux étaient plus graves que chez le rat et s'accompagnaient de lésions du nerf sciatique qui ont été initialement classées comme une myélopathie dégénérative, puis reclassées comme des chambres de digestion de la myéline.

Une toxicité rénale, y compris des modifications urinaires et une hydronéphrose, ainsi qu'un dépôt minéral dans les ganglions lymphatiques ont été observés après une administration de courte durée chez le rat. Des effets sur le foie, sous la forme d'une augmentation du poids et d'une vacuolisation hépatocellulaire, ont également été observés chez la souris Swiss après un traitement de longue durée. Lors de l'administration de doses sur une longue période à des souris B6C3F1, on a observé une inflammation et des abcès dans les ovaires entraînant une augmentation de la mortalité causée par les abcès chez les femelles à la dose maximale d'essai.

Il a été déterminé que ces résultats avaient une importance toxicologique incertaine en raison de l'absence, dans la base de données, d'autres indications selon lesquelles le pyridate provoquerait une immunodépression chez les animaux, et de l'absence de résultats similaires sur les ovaires dans d'autres études et sur d'autres espèces.

Le pyridate a donné des résultats négatifs dans une batterie de tests de génotoxicité : évaluation de la mutation inverse sur bactéries, aberrations chromosomiques dans des cellules d'ovaires de hamster chinois, induction de micronoyaux chez la souris, synthèse non programmée de l'ADN dans des hépatocytes de rats, transformations cellulaires dans des cellules rénales de hamster de Syrie et mutations de cellules somatiques chez la souris. Des résultats négatifs dans les essais de mutation inverse sur bactéries ont également été obtenus pour le métabolite pyridafol.

Aucun signe de tumorigénicité n'a été observé dans une étude d'oncogénicité par le régime alimentaire de 18 mois chez des souris B6C3F1 ou dans une étude de toxicité chronique/ d'oncogénicité par le régime alimentaire de 28 mois chez des rats Wistar. Dans une étude d'oncogénicité par le régime alimentaire de 24 mois chez des souris Swiss, on a observé une augmentation de la fréquence des tumeurs bénignes du foie chez les mâles exposés à la dose élevée par rapport au groupe témoin simultané. Toutefois, on ne peut exclure la possibilité qu'un taux de survie plus élevé, qui a été observé chez les mâles exposés à la dose élevée dans cette étude, ait contribué à cette fréquence accrue de nodules hépatiques. Compte tenu de ces facteurs et de la nature bénigne des tumeurs observées, la tumorigénicité potentielle du pyridate a été jugée peu préoccupante dans l'ensemble.

Dans une étude de toxicité pour la reproduction par le régime alimentaire sur trois générations chez le rat, une diminution du poids corporel a été observée chez les parents, ainsi que chez les petits des trois générations. Les animaux de la génération parentale ont également présenté des modifications du poids des organes (diminution du poids absolu et relatif de la thyroïde, augmentation du poids absolu et relatif du foie et augmentation du poids relatif des reins). Les descendants de la troisième génération qui ont été maintenus dans le régime à l'étude pendant quatre semaines après le sevrage ont également présenté une augmentation du poids absolu et relatif des reins et du poids relatif du foie. Aucun signe de sensibilité accrue des jeunes n'a été constaté pour ce qui est des paramètres évalués dans cette étude. Cependant, cette étude comportait un certain nombre de limites, notamment les suivantes : les signes cliniques de

toxicité n'ont pas été consignés chez les descendants et chaque portée a été réduite à 10 petits au 1^{er} jour postnatal, ce qui aurait pu avoir une incidence sur l'évaluation de la survie postnatale précoce et d'autres effets. En outre, cette étude a été menée avant la mise en œuvre de lignes directrices pour les essais reconnues sur le plan international. Malgré les limites et la nature complémentaire de l'étude, sa qualité a été jugée suffisante pour permettre l'établissement de points de départ pour les critères d'effet évalués dans l'étude et pour qu'elle soit prise en compte dans l'évaluation des risques.

Dans une étude exigée de toxicité pour le développement par gavage chez le rat, on n'a observé aucun signe de sensibilité chez les jeunes ou de malformations liées au traitement. Les mères ont présenté des signes cliniques neurocomportementaux de toxicité et une diminution du poids corporel, et des mortalités sont survenues à la dose maximale. Les fœtus présentaient une diminution du poids corporel ainsi qu'un retard ou une absence d'ossification de certains os en présence de toxicité maternelle. Dans une étude complémentaire de toxicité pour le développement par gavage chez le rat, des décès et une réduction du poids corporel ont été observés chez les mères à la même dose à laquelle une augmentation de la mortalité intra-utérine tardive et une altération du développement des reins ont été observées chez les fœtus. Une étude spéciale par gavage a démontré une sensibilité accrue des rates gravides aux effets aigus du pyridate observés à forte dose par rapport aux rates non gravides.

Chez le lapin chinchilla, aucun effet lié au traitement sur les mères ou sur le développement n'a été noté dans la première de deux études de toxicité pour le développement par gavage. Dans la deuxième étude menée à des doses élevées, on a observé un retard de l'ossification de certains os des fœtus en l'absence de toxicité maternelle. À la dose supérieure suivante, on a constaté une diminution du poids corporel des mères et des fœtus, ainsi qu'une augmentation des résorptions précoces et des pertes post-implantation. Dans une étude de toxicité pour le développement par gavage chez le lapin néo-zélandais blanc, on n'a observé aucun signe de sensibilité chez les jeunes. Les résultats liés au traitement comprenaient une diminution du poids corporel des mères et des fœtus et une augmentation du nombre d'avortements spontanés. Aucune malformation liée au traitement n'a été observée chez le lapin chinchilla ou chez le lapin néo-zélandais blanc.

Dans une étude de neurotoxicité aiguë par gavage chez le rat, on a constaté à la dose maximale d'essai des mortalités, des signes cliniques neurotoxiques graves et une fréquence accrue de la dégénérescence des nerfs périphériques. Bien qu'il n'y ait pas eu d'évaluation neuropathologique dans les groupes ayant reçu la dose faible, les préoccupations concernant ces données manquantes étaient faibles, en raison de l'augmentation marginale constatée à la dose élevée par rapport au groupe témoin.

Le demandeur a présenté une demande d'exemption concernant une étude requise de neurotoxicité à court terme, en faisant valoir que la base de données toxicologiques disponible pour le pyridate contient suffisamment de données pour caractériser les points de départ des effets neurotoxiques chez les chiens et les rats adultes. De plus, le chien était plus sensible que le rat aux effets neurotoxiques du pyridate. Il est donc peu probable que la réalisation d'une étude supplémentaire de neurotoxicité à court terme chez le rat fournisse des données additionnelles qui ne sont pas encore connues. À la lumière de ces observations, l'ARLA a accepté la demande d'exemption concernant l'étude requise de neurotoxicité à court terme.

Le demandeur a également demandé une exemption concernant une étude requise de neurotoxicité pour le développement, en utilisant le même raisonnement que pour la demande d'exemption concernant l'étude de neurotoxicité à court terme. Toutefois, l'ARLA n'a pas accepté cette deuxième demande d'exemption, car la sensibilité potentielle des jeunes aux effets neurotoxiques du pyridate n'a été évaluée dans aucune des études disponibles. En particulier, il n'y a pas eu d'évaluation des signes cliniques de toxicité chez les jeunes dans l'étude de toxicité pour la reproduction sur trois générations. Par conséquent, l'incertitude demeure en ce qui concerne les effets neurotoxiques négatifs potentiels chez les jeunes, et, à ce titre, un facteur d'incertitude de 3 lié à la base de données sera appliqué pour les scénarios d'exposition chez les jeunes.

Une étude complémentaire non exigée était disponible et portait sur l'activité électrique dans les structures corticales du cerveau chez le rat. Les seules indications d'un effet étaient une période d'éveil prolongée et une diminution correspondante du sommeil, ce qui semble indiquer que le pyridate a activé les régions corticales du cerveau chez ces animaux. Il n'y a pas eu d'autre signe d'effets aigus ou retardés sur l'activité relevée par l'électroencéphalogramme dans le système nerveux central après l'administration du pyridate.

L'ARLA disposait d'une étude complémentaire non exigée portant sur les effets du pyridate sur le système nerveux central, l'appareil respiratoire et du système circulatoire chez la souris, le rat et le lapin après l'administration d'une dose aiguë par voie orale (gavage), intraveineuse ou intrapéritonéale. On a observé chez les animaux des signes cliniques de toxicité qui étaient semblables à ceux relevés dans la base de données toxicologiques. Dans l'ensemble, l'administration d'une dose aiguë de pyridate n'a eu qu'un effet nul ou léger sur les paramètres du système nerveux central, de l'appareil respiratoire et du système cardiovasculaire évalués dans cette étude.

Une étude in vitro de l'activité œstrogénique et anti-œstrogénique du pyridate, trouvée dans la littérature scientifique publiée, a démontré que le pyridate avait une faible capacité à se lier à la fois aux récepteurs anti-œstrogéniques et androgéniques.

L'identité de certains métabolites est présentée dans le tableau 2 de l'annexe I. Les résultats des études toxicologiques menées sur des animaux de laboratoire avec le pyridate (ainsi que des études menées avec les métabolites) et les préparations commerciales connexes sont résumés dans les tableaux 3 et 4 de l'annexe I, respectivement. Les valeurs toxicologiques de référence utilisées dans l'évaluation des risques pour la santé humaine sont résumées dans le tableau 5 de l'annexe I.

Rapports d'incidents sanitaires

L'utilisation du pyridate est en attente d'homologation au Canada et, en date du 18 novembre 2020, aucun rapport d'incident concernant des humains ou des animaux domestiques n'avait été soumis à l'ARLA.

3.1.1 Caractérisation des dangers selon la *Loi sur les produits antiparasitaires*

Pour l'évaluation des risques liés aux résidus pouvant être présents dans les aliments ou aux résidus de produits utilisés à l'intérieur ou autour des maisons ou des écoles, la *Loi sur les produits antiparasitaires* prescrit l'application d'un facteur additionnel de 10 aux effets de seuil afin de tenir compte de l'exhaustivité de la toxicité prénatale et postnatale potentielle et du degré de complétude des données d'exposition et de toxicité relatives aux nourrissons et aux enfants. Un facteur différent peut convenir s'il s'appuie sur des données scientifiques fiables.

Pour ce qui est de l'exhaustivité de la base de données toxicologiques sur le pyridate concernant la toxicité chez les nourrissons et les enfants, la base de données comportait des limites. On disposait de trois études exigées de toxicité pour le développement par gavage menées chez le lapin, et d'une étude menée chez le rat. De plus, une étude de toxicité pour la reproduction par le régime alimentaire sur trois générations chez le rat était disponible. Cependant, elle a été jugée complémentaire en raison des limites touchant les paramètres mesurés, notamment l'absence d'évaluation des signes cliniques chez les jeunes. En outre, la base de données contenait à la fois une étude de détermination des doses, ainsi qu'une étude non exigée de toxicité pour le développement par gavage chez le rat, en plus d'une étude spéciale non exigée de toxicité aiguë par voie orale comparant des rates gravides et des rates non gravides. Aucune étude de neurotoxicité pour le développement menée avec le pyridate n'était disponible, et l'évaluation de la neurotoxicité potentielle chez les jeunes était limitée dans les études disponibles. Ainsi, on ne dispose pas actuellement d'une évaluation adéquate de la neurotoxicité chez les jeunes animaux. Étant donné que les signes cliniques de toxicité neurocomportementale comptaient parmi les critères d'effet dénotant la plus grande sensibilité chez le rat et le chien, il subsiste une incertitude résiduelle quant à la sensibilité des jeunes aux effets neurotoxiques potentiels du pyridate. Cette incertitude résiduelle est traduite sous la forme d'un facteur d'incertitude de 3 dans l'évaluation des risques.

En ce qui concerne la toxicité prénatale et postnatale potentielle, il n'y avait aucune indication d'une sensibilité accrue des petits par rapport aux parents dans les paramètres mesurés de l'étude de toxicité pour la reproduction par le régime alimentaire sur trois générations chez le rat. Les effets observés chez les petits (réduction du poids corporel et modifications du poids des organes) se sont produits uniquement aux doses auxquelles on a observé une diminution du poids corporel chez les parents. Les études de toxicité pour le développement prénatal chez le rat et le lapin néo-zélandais blanc n'ont fourni aucune indication d'une sensibilité accrue des jeunes à l'exposition *in utero*. Chez le rat, les effets sur le développement (réduction du poids des fœtus et ossification incomplète) se sont produits uniquement à une dose à laquelle on a observé des mortalités, des signes cliniques neurocomportementaux de toxicité et une diminution du poids corporel chez les mères. Chez le lapin néo-zélandais blanc, on a observé des avortements spontanés et une réduction du poids des fœtus à une dose ayant entraîné une perte de poids corporel chez les mères. Les préoccupations concernant l'effet grave des avortements spontanés observés chez les lapines néo-zélandaises blanches ont été atténuées en raison de la présence simultanée de la toxicité maternelle.

Dans les études de toxicité pour le développement prénatal chez le lapin chinchilla, on a noté des signes d'une sensibilité accrue des jeunes, car un retard d'ossification a été observé en l'absence de toxicité maternelle. Toutefois, ce critère d'effet était considéré comme étant de nature bénigne. Un effet grave a été observé à une dose plus élevée dans cette étude, sous la forme d'une augmentation des résorptions précoces et des pertes post-implantation, qui s'est produite en présence d'une diminution du poids corporel et de la consommation alimentaire chez les mères. Le caractère préoccupant de ce résultat a été atténué par la présence simultanée de la toxicité maternelle.

Aucun signe de neurotoxicité pour les animaux adultes n'a été répertorié dans la base de données disponible sur le pyridate. Comme il est indiqué ci-dessus, on ne dispose pas actuellement d'une évaluation adéquate de la sensibilité des petits et une incertitude résiduelle subsiste quant à la sensibilité des petits aux effets neurotoxiques potentiels. Par conséquent, un facteur d'incertitude de 3 a été appliqué à la base de données, pour tenir compte des préoccupations concernant la sensibilité potentielle des petits aux effets neurotoxiques du pyridate. Étant donné que ces préoccupations ont été prises en compte par un facteur d'incertitude et que les valeurs toxicologiques de référence choisies pour l'évaluation des risques offrent une marge intrinsèque aux critères d'effet graves dans les études de toxicité pour le développement chez le lapin, le facteur prescrit par la *Loi sur les produits antiparasitaires* a été réduit à 1 pour la présente évaluation du pyridate.

3.2 Dose aiguë de référence (DARf)

Le point de départ de l'étude de toxicité par le régime alimentaire (capsules) de 90 jours chez le chien a été retenu pour estimer le risque de toxicité aiguë par le régime alimentaire. Une dose sans effet nocif observé (DSENO) pour les effets aigus de 80 mg/kg p.c./jour a été choisie comme point de départ pour les signes cliniques neurotoxiques qui ont été observés après l'administration d'une dose unique de 120 mg/kg p.c./jour. Ces effets sont pertinents pour une évaluation des risques aigus. Les facteurs d'incertitude habituels, soit 10 pour l'extrapolation interspécifique et 10 pour la variabilité intraspécifique, ont été appliqués. L'incertitude résiduelle concernant la sensibilité potentielle des jeunes aux effets neurotoxiques a été prise en compte par l'application d'un facteur d'incertitude de 3 lié à la base de données. Comme il est indiqué à la section Caractérisation des risques selon la *Loi sur les produits antiparasitaires*, le facteur prévu par la loi a été ramené à 1. Le facteur d'évaluation global (FEG) est donc égal à 300.

La dose aiguë de référence (DARf) est calculée selon l'équation suivante :

$$\text{DARf} = \frac{\text{DSENO}}{\text{FEG}} = \frac{80 \text{ mg/kg p.c./j}}{300} = 0,3 \text{ mg/kg p.c. de pyridate}$$

La DARf fournit une marge de 1 500 par rapport à la DSENO pour ce qui est de l'augmentation des résorptions précoces observées chez le lapin chinchilla dans l'étude de toxicité pour le développement. Les avortements spontanés constatés chez le lapin néo-zélandais blanc ont été observés tard dans l'étude après l'administration de plusieurs doses et n'ont pas été jugés pertinents pour un scénario de toxicité aiguë.

3.3 Dose journalière admissible (DJA)

Pour estimer le risque découlant d'une exposition répétée par le régime alimentaire, la DSENO de 19 mg/kg p.c./jour tirée de l'étude de toxicité pour la reproduction par le régime alimentaire sur trois générations chez le rat a été retenue. À la dose de 110 mg/kg p.c./jour, on a observé une réduction du poids corporel chez les parents et les descendants. Le point de départ choisi pour l'évaluation des risques est similaire à la DSENO de 16 mg/kg p.c./jour établie dans l'étude de toxicité chronique/d'oncogénicité de 28 mois chez le rat et à la DSENO globale de 20 mg/kg p.c./jour établie dans l'étude par voie orale (capsules) de 90 jours chez le chien. Ces études, de même que l'étude de toxicité pour la reproduction sur trois générations, ont été prises en compte pour le choix du point de départ de l'exposition répétée par le régime alimentaire, car elles ont fourni les DSENO les plus faibles de la base de données. Les facteurs d'incertitude habituels, soit 10 pour l'extrapolation interspécifique et 10 pour la variabilité intraspécifique, ont été appliqués. L'incertitude résiduelle concernant la sensibilité potentielle des jeunes aux effets neurotoxiques a été prise en compte par l'application d'un facteur d'incertitude de 3 lié à la base de données. Comme il est indiqué à la section Caractérisation des risques selon la *Loi sur les produits antiparasitaires*, le facteur prévu par la loi a été ramené à 1. Le FEG est donc de 300.

La dose journalière admissible (DJA) est calculée selon l'équation suivante :

$$DJA = \frac{DSENO}{FEG} = \frac{19 \text{ mg/kg p.c./jour}}{300} = 0,06 \text{ mg/kg p.c./jour de pyridate}$$

La DJA offre des marges de 5 000 et 7 500, respectivement, par rapport aux DSENO pour les avortements spontanés observés chez le lapin néo-zélandais blanc et pour les résorptions observées chez le lapin chinchilla dans les études de toxicité pour le développement.

Évaluation du risque de cancer

Une fréquence accrue des tumeurs bénignes du foie a été observée chez les souris Swiss après une administration prolongée de pyridate. Cependant, ces tumeurs sont peu préoccupantes, étant donné que le taux de survie plus élevé des animaux traités a probablement contribué à cette augmentation du développement des tumeurs et qu'il n'y a pas eu d'augmentation des tumeurs malignes. Aucun signe de tumorigénicité ni de génotoxicité n'a été constaté chez les rats ou les souris B6C3F1 après l'administration prolongée de pyridate. Dans l'ensemble, le poids de la preuve a permis de conclure que la cancérogénicité n'était pas un critère d'effet préoccupant pour l'évaluation des risques.

3.4 Évaluation des risques professionnels

3.4.1 Valeurs toxicologiques de référence

Évaluation des risques associés à l'exposition cutanée et par inhalation de courte et de moyenne durée

Pour l'évaluation des risques professionnels associés à l'exposition cutanée et par inhalation de courte et de moyenne durée, la DSENO de 19 mg/kg p.c./jour tirée de l'étude de toxicité pour la reproduction par le régime alimentaire sur trois générations chez le rat a été retenue. À une dose de 110 mg/kg p.c./jour, on a observé une diminution du poids corporel chez les parents et les petits. L'étude disponible sur la toxicité cutanée d'une durée de 21 jours n'a pas été jugée pertinente pour l'évaluation des risques, car elle était limitée à une seule dose et n'a pas évalué l'espèce la plus sensible (le chien) ou d'autres critères d'effet préoccupants pertinents, notamment les critères d'effet pour le développement observés dans diverses études portant sur le pyridate. De plus, aucune étude de toxicité par inhalation à court terme n'était disponible. Par conséquent, une étude sur la toxicité par voie orale a été jugée nécessaire pour l'évaluation des risques associés à l'exposition par voie cutanée et par inhalation, et l'ARLA a jugé que la DSENO provenant de l'étude de toxicité pour la reproduction sur trois générations assurait une protection en ce qui concerne les points de départ établis dans les études de toxicité chez le chien et les études de toxicité pour le développement chez le rat et le lapin.

La marge d'exposition (ME) cible pour ces scénarios est de 300, ce qui inclut des facteurs d'incertitude de 10 pour l'extrapolation interspécifique, de 10 pour la variabilité intraspécifique, et un facteur d'incertitude supplémentaire de 3 lié à la base de données afin de prendre en compte l'incertitude résiduelle concernant la sensibilité potentielle des jeunes aux effets neurotoxiques. On estime que le choix de cette étude et de cette ME cible permet de protéger tous les sous-groupes de la population, notamment les nourrissons allaités et les enfants à naître des travailleuses enceintes exposées.

3.4.2 Voies et durées d'exposition

Pour les préposés au mélange, au chargement et à l'application (M/C/A), l'exposition professionnelle à l'herbicide Tough 600 EC est caractérisée comme étant de courte à moyenne durée et se produit principalement par voie cutanée et par inhalation. Pour les travailleurs qui retournent dans des lieux traités, l'exposition professionnelle à l'herbicide Tough 600 EC est caractérisée comme étant de courte à moyenne durée et se produit principalement par voie cutanée.

3.4.3 Absorption cutanée

Une étude d'absorption cutanée in vivo chez le rat et des études d'absorption cutanée in vitro chez le rat et chez l'humain ont été examinées. Une valeur d'absorption cutanée de 33 % a été retenue pour l'évaluation des risques associés au pyridate.

L'absorption cutanée du pyridate a été déterminée in vivo chez des rats Sprague-Dawley mâles après une seule application cutanée de la préparation commerciale EC concentrée ou diluée à raison de 0,0225 mg/cm² (dose faible) ou de 6 mg/cm² (dose élevée) chez trois groupes de quatre animaux pour chaque dose. Chaque zone exposée à la substance a été lavée après 6 heures d'exposition et les animaux ont été sacrifiés 6, 24 ou 96 heures après l'exposition. Une bande adhésive a été appliquée sur chaque site d'application immédiatement après le sacrifice. Le taux de récupération moyen de la dose appliquée était acceptable, se situant à 100 ± 10 % pour les deux doses.

On a constaté une relation inversement proportionnelle entre la dose appliquée et la dose absorbée (p. ex. la somme des quantités dans les excréta, y compris l'eau de lavage des cages, le sang, la carcasse et la peau adjacente restante). Cette constatation s'est reflétée dans la radioactivité cutanée du site d'application après le retrait de la bande adhésive et dans toutes les bandes, et la radioactivité a continué de diminuer lorsque le moment du sacrifice est passé à 24 ou à 96 heures, ce qui semble indiquer que les résidus fixés sur la peau étaient biodisponibles au fil du temps, et que, par conséquent, ils devraient être inclus dans le calcul de la dose absorbée.

La majeure partie de la dose administrée a été récupérée soit dans les eaux de lavage, soit dans le dispositif de protection en plastique, ou encore dans les pansements de gaze, et elle était jugée non disponible pour l'absorption. Par conséquent, les quantités très élevées de pyridate récupérées dans les pansements de gaze chez les animaux du groupe ayant reçu la dose élevée ne sont pas jugées acceptables. Chez les groupes ayant reçu la dose faible, le pourcentage de doses disponibles pour chaque rat a été corrigé pour tenir compte de la quantité récupérée dans les pansements de gaze à l'étape précédant le lavage après 6 heures d'exposition, d'après la dose appliquée à chaque rat. Le pourcentage d'absorption moyen corrigé dans chaque groupe ayant reçu la dose faible s'établissait à 48 % après 6 heures, à 36 % après 24 heures et à 33 % après 96 heures.

L'absorption cutanée a été évaluée in vitro après l'application de pyridate sur des échantillons de peau dermatomée d'humain ou de rat, montés sur des cellules de Franz statiques dans deux études distinctes. Tout comme dans l'étude in vivo chez le rat, les doses nominales appliquées dans chaque étude étaient de 0,022 mg/cm² et de 6 mg/cm². Dans les deux études, les doses d'essai sont demeurées sur la peau pendant 6 heures avant d'être enlevées à l'aide d'une solution de lavage appropriée. Après le prélèvement du dernier échantillon de liquide récepteur à 24 heures, les sites cutanés ont été lavés de nouveau, et la couche cornée a été retirée à l'aide d'une bande adhésive. La majeure partie de la dose administrée n'a pas été absorbée et a été retrouvée dans les eaux de lavage de la peau à 6 heures aux deux doses chez le rat et l'humain. Les valeurs moyennes d'absorption cutanée étaient de 47 % à la dose faible et de 12 % à la dose élevée dans l'étude in vitro chez le rat, et de 34 % à la dose faible et de 1 % à la dose élevée dans l'étude in vitro chez l'humain. Cela semble indiquer une relation inversement proportionnelle entre la dose appliquée et le pourcentage de dose absorbée (sous forme de résidus moyens dans le compartiment récepteur et dans toute la peau).

Bien qu'il subsiste une incertitude au sujet de la valeur de 33 % choisie dans l'étude in vivo chez le rat en raison de la quantité élevée trouvée dans les pansements de gaze avant le lavage, cette valeur est étayée par les valeurs d'absorption cutanée in vitro de 34 % et 47 % à 24 heures obtenues dans les études d'absorption cutanée in vitro à dose faible chez l'humain et le rat, respectivement.

3.5 Évaluation des risques professionnels et résidentiels

3.5.1 Dangers aigus posés par l'herbicide Tough 600 EC et mesures d'atténuation

3.5.1.1 Herbicide Tough 600 EC

L'évaluation des dangers aigus indique que l'herbicide Tough 600 EC est modérément irritant pour les yeux et modérément irritant pour la peau chez le lapin. Compte tenu de ces dangers aigus, les travailleurs doivent porter une combinaison par-dessus un vêtement à manches longues, un pantalon long, des chaussettes, des chaussures résistant aux produits chimiques et des gants résistant aux produits chimiques pendant le mélange, le chargement, l'application, le nettoyage et les réparations. De plus, le port d'un dispositif de protection oculaire (lunettes de protection ou écran facial) est requis pendant le mélange et le chargement.

3.5.2 Évaluation de l'exposition professionnelle et des risques connexes

3.5.2.1 Évaluation de l'exposition des préposés au mélange, au chargement et à l'application et des risques connexes

Les personnes peuvent être exposées à l'herbicide Tough 600 EC pendant le mélange, le chargement, l'application, le nettoyage et les réparations.

Les estimations de l'exposition ont été établies pour les travailleurs effectuant le mélange et le chargement d'un liquide avec un système de transfert ouvert. Les estimations de l'exposition par voie cutanée et par inhalation ont été générées à partir de la base de données de l'Agricultural Handlers Exposition Task Force (AHETF) et/ou de la Pesticide Handlers Exposure Database (PHED version 1.1) pour les préposés au mélange, au chargement et à l'application qui appliquent l'herbicide Tough 600 EC sur les pois chiches, le maïs (de grande culture et sucré), les lentilles, les pois de grande culture, le canola et la menthe à l'aide d'une rampe de pulvérisation. Les valeurs d'exposition unitaire dans l'évaluation des risques sont calculées pour des préposés portant divers niveaux d'EPI (annexe I, tableau 6).

L'exposition cutanée a été estimée à l'aide des valeurs d'exposition unitaire, de la quantité de produit manipulée par jour (établie à partir de la dose d'application maximale et de la valeur par défaut de la superficie traitée par jour pour chaque culture) et d'une valeur d'absorption cutanée de 33 %. L'exposition par inhalation a, quant à elle, été estimée en combinant les valeurs de l'exposition unitaire avec la quantité de produit manipulée par jour, en fonction d'un taux d'absorption par inhalation de 100 %. Les taux d'exposition par voie cutanée et par inhalation ont été combinés et normalisés en mg/kg p.c./jour d'après un poids corporel de 80 kg pour les adultes.

Les estimations de l'exposition ont été comparées à la valeur toxicologique de référence sélectionnée pour obtenir la ME. La ME cible est de 300. Étant donné que les critères d'effet toxicologique pour l'exposition cutanée et par inhalation reposent sur les mêmes effets toxicologiques, les ME pour l'exposition par inhalation et par voie cutanée ont été combinées. Les ME calculées étaient supérieures à la ME cible de 300 pour les producteurs portant une seule couche d'EPI, mais pas pour les spécialistes de la lutte antiparasitaire. Par conséquent, diverses mesures d'atténuation, y compris la réduction de la quantité manipulée par jour, ont été appliquées pour atteindre la ME cible de 300, et aucune préoccupation pour la santé n'est à prévoir (annexe I, tableau 7).

Compte tenu de la toxicité aiguë de la préparation commerciale et de l'évaluation des risques associés au pyridate, les travailleurs doivent porter un dispositif de protection oculaire (lunettes de protection ou écran facial) pendant toutes les activités de mélange et de chargement. De plus, les travailleurs qui mélangent, chargent et appliquent jusqu'à 448 L d'herbicide Tough 600 EC par jour doivent porter une combinaison par-dessus un vêtement à manches longues, un pantalon long, des chaussettes, des chaussures résistant aux produits chimiques et des gants résistant aux produits chimiques. Si les travailleurs mélangent, chargent et appliquent plus de 448 L de produit par jour, ils doivent porter une combinaison résistant aux produits chimiques par-dessus un vêtement à manches longues, un pantalon long, des chaussettes, des chaussures résistant aux produits chimiques et des gants résistant aux produits chimiques. Pour l'application de plus de 500 L de produit par jour, l'utilisation d'un tracteur à cabine fermée est requise.

3.5.2.2 Évaluation de l'exposition et des risques connexes pour les travailleurs qui pénètrent dans des zones traitées

On s'attend à ce que les résidus foliaires soient négligeables après des applications en présemis ou en prélevée dans les champs de maïs (de grande culture et sucré), de pois chiches, de lentilles, de pois de grande culture, de canola et de menthe. Par conséquent, le risque d'exposition après traitement pour les travailleurs qui pénètrent dans les champs traités pour y effectuer des activités agronomiques est faible. Les travailleurs sont susceptibles de subir une exposition après le traitement des cultures en postlevée précoce lorsqu'ils pénètrent dans les champs traités de maïs et de pois chiches pour y effectuer des activités de dépistage, des activités liées à l'irrigation manuelle entraînant un contact avec le feuillage et du désherbage manuel. Les travailleurs peuvent également subir une exposition lorsqu'ils font la récolte manuelle du maïs sucré et de la menthe.

Compte tenu de la nature des activités effectuées, l'exposition devrait se faire principalement par voie cutanée lors du contact avec le feuillage traité. Aucune exposition par inhalation n'est à prévoir, car le pyridate est considéré comme non volatil, sa pression de vapeur étant de $9,98 \times 10^{-10}$ kPa à 25 °C, soit une valeur inférieure au critère de l'Accord de libre-échange nord-américain (ALENA) pour un produit non volatil destiné à une utilisation à l'extérieur. De plus, les délais de sécurité (DS) précisés permettront aux résidus de sécher et aux particules en suspension de se déposer.

On estime l'exposition par voie cutanée des travailleurs pénétrant dans une zone traitée en combinant les valeurs des résidus foliaires à faible adhérence (RFFA) avec les coefficients de transfert propres à la tâche exécutée. Les CT propres à l'activité reposent sur les données de l'Agricultural Re-entry Task Force. Comme les données sur les RFFA propres aux produits chimiques n'ont pas été soumises, une valeur RFFA par défaut de 25 % de la dose d'application et une dissipation quotidienne de 10 % des résidus ont été utilisées dans l'évaluation de l'exposition. L'exposition a été normalisée en mg/kg p.c./jour en utilisant le poids corporel adulte par défaut de 80 kg et une journée de travail de 8 heures.

Les estimations de l'exposition ont été comparées à la valeur de référence toxicologique cutanée pour obtenir la marge d'exposition (ME); la ME cible est de 300. Les expositions et les ME pour la récolte manuelle du maïs sucré et de la menthe ont été calculées le jour de la récolte (DAAR = 45 jours), et elles ne sont pas préoccupantes pour la santé. Il faut appliquer des DS de 7 jours pour l'irrigation manuelle et de 3 jours pour le dépistage dans le maïs (de grande culture et sucré), les pois chiches et la menthe (annexe I, tableau 8). Ces DS sont réalisables compte tenu de la fréquence de ces activités agronomiques effectuées dans ces cultures au Canada. Pour toutes les autres activités post-traitement, le DS de 12 heures est adéquat.

Tous les DS recommandés sont présentés dans un tableau combiné des DS et/ou des DAAR (annexe I, tableau 9).

3.5.3 Évaluation de l'exposition en milieu résidentiel et des risques connexes

3.5.3.1 Évaluation de l'exposition des particuliers en milieu résidentiel et des risques connexes

L'herbicide Tough 600 EC est une préparation commerciale à usage agricole. Par conséquent, aucune évaluation de l'exposition des particuliers en milieu résidentiel n'est nécessaire.

3.5.3.2 Exposition après l'application et évaluation des risques

Le pyridate étant une préparation commerciale à usage agricole, il n'est pas nécessaire de procéder à une évaluation des risques associés à l'exposition en milieu résidentiel après l'application.

3.5.4 Évaluation de l'exposition des non-utilisateurs et des risques connexes

L'exposition des non-utilisateurs est jugée négligeable, car l'application ne peut être faite sur des cultures agricoles que lorsque le risque de dérive vers des lieux d'habitation ou d'activité humaine comme des maisons, des résidences secondaires, des écoles et des zones récréatives est faible compte tenu de la vitesse du vent, de la direction du vent, de la température, de l'équipement d'application et des réglages du pulvérisateur.

Une mise en garde normalisée figure sur l'étiquette afin d'assurer la protection contre la dérive de pulvérisation pendant l'application. Par conséquent, les risques pour la santé des non-utilisateurs ne sont pas préoccupants.

3.6 Évaluation de l'exposition globale et des risques connexes

L'exposition globale s'entend de l'exposition totale à un pesticide donné, attribuable au régime alimentaire (aliments et eau potable), aux utilisations en milieu résidentiel et aux sources d'exposition autres que professionnelles, et à toutes les voies d'exposition connues ou possibles (voie orale, voie cutanée et inhalation). Pour le pyridate, l'évaluation de l'exposition globale a consisté à combiner l'exposition par les aliments et l'eau potable uniquement, étant donné qu'on ne prévoit pas d'exposition en milieu résidentiel. Les critères d'effet toxicologiques et les facteurs d'évaluation les plus pertinents pour l'exposition globale aiguë et chronique par voie orale sont les mêmes que ceux sélectionnés pour la DARf (voir la section 3.2) et la DJA (voir la section 3.3), respectivement.

3.7 Exposition par l'eau potable

3.7.1 Concentrations dans l'eau potable

Estimations obtenues par modélisation

Les concentrations environnementales de pyridate ont été estimées à l'aide de modèles numériques aux fins de l'évaluation des risques pour la santé humaine. La modélisation a été réalisée au moyen du logiciel Pesticides in Water Calculator (PWC, version 1.52), au moyen de scénarios normalisés, qui tiennent compte des caractéristiques régionales des conditions météorologiques et du sol, de même que des propriétés des plantes pertinentes.

Les données de surveillance de l'eau en milieu naturel peuvent être complémentaires aux estimations de modélisation, et il convient de les examiner conjointement lors de l'estimation de l'exposition potentielle des humains. Les données de surveillance antérieures n'ont pas été prises en compte dans le cadre du présent examen, car l'homologation du principe actif pyridate a été abandonnée en 2002.

Renseignements sur les applications et intrants des modèles

Les profils d'emploi pris en compte dans la modélisation comprenaient des applications sous et par-dessus les cultures, qui sont censées représenter toutes les applications proposées à l'aide d'un pulvérisateur terrestre à la surface du sol et sur le feuillage. La modélisation visait à évaluer une application de 900 g p.a./ha, destinée à englober les doses uniques et annuelles les plus élevées pour le pyridate.

Pour l'eau potable, le pyridate a été modélisé comme un résidu combiné avec le pyridafol. Les paramètres d'entrée ayant servi à la modélisation sont présentés dans le tableau 3.7.1 ci-dessous.

Tableau 3.7.1 Principaux paramètres d'entrée pour la modélisation du devenir dans l'eau potable

Paramètre de devenir	Valeur (eau potable)
Résidus modélisés	Pyridate + pyridafol
K_{co}	19,5 L/kg
Demi-vie dans l'eau	392 jours, à 20 °C
Demi-vie dans les sédiments	594 jours, à 20 °C
Demi-vie de photolyse	Stable
Hydrolyse	Stable
Demi-vie dans le sol	93 jours, à 20 °C

3.7.2 Concentrations estimées dans les sources d'eau potable

Les concentrations estimées dans l'environnement (CEE) dans les sources potentielles d'eau potable sont calculées tant pour les eaux souterraines que pour les eaux de surface (tableau 3.7.2). La modélisation des eaux de surface repose sur le scénario d'un petit réservoir adjacent à une terre agricole. Pour établir les CEE dans les eaux souterraines, le modèle a tenu compte de la CEE maximale dans un ensemble de scénarios standard représentatifs de différentes régions du Canada. Tous les scénarios couvraient un horizon de 50 ans.

Tableau 3.7.2 Évaluation de niveau 1 des concentrations estimées dans l'environnement (CEE) des résidus combinés de pyridate et de pyridafol dans les sources potentielles d'eau potable, exprimées en équivalent du composé d'origine

Profil d'emploi	Eaux souterraines (µg p.a./L)		Eaux de surface (µg p.a./L)		
	Quotidienne ¹	Annuelle ²	Quotidienne ³	Annuelle ⁴	Globale ⁵
1 × 900 g p.a./ha	326	326	76,6	12,7	7,14

¹ 90^e centile des concentrations quotidiennes

² 90^e centile des concentrations de la moyenne mobile sur 365 jours.

³ 90^e centile de la concentration moyenne maximale sur 1 journée la plus élevée pour chaque année.

⁴ 90^e centile des concentrations moyennes annuelles.

⁵ Moyenne de toutes les concentrations moyennes annuelles.

3.8 Évaluation de l'exposition par le régime alimentaire et des risques connexes

3.8.1 Exposition aux résidus dans les aliments d'origine végétale et animale

Aux fins de l'évaluation des risques et de l'application de la loi dans les aliments d'origine végétale et animale, le résidu est défini comme étant le pyridate, y compris le métabolite pyridafol (forme libre et conjuguée), exprimé en équivalents du composé d'origine. Les études soumises sur la métabolisation chez les animaux ont été examinées et jugées acceptables. Les études sur la métabolisation dans les végétaux examinées précédemment (voir le document de décision E91-01, *Pyridate – Herbicide*) ont été réévaluées dans le contexte de la demande actuelle. Les méthodes d'analyse aux fins de collecte des données et d'application de la loi sont valables pour la quantification des résidus de pyridate et de pyridafol (forme libre et conjuguée)

dans les matrices des cultures et du bétail. Lorsqu'ils sont entreposés dans un congélateur à une température égale ou inférieure à -18 °C, les résidus de pyridate et de pyridafol sont stables jusqu'à 7 mois dans les denrées d'origine animale, jusqu'à 21,2 mois dans les denrées issues de la culture à forte teneur en eau, jusqu'à 9,2 mois dans les produits à forte teneur en huile, jusqu'à 11,9 mois dans les produits à forte teneur en protéines et jusqu'à 6,6 mois dans les produits à forte teneur en amidon. Les résidus de pyridafol n'étaient pas stables dans la menthe, et l'importance des résidus dans la menthe, dans les études sur les résidus, a été corrigée pour tenir compte de leur diminution lors de l'entreposage. Par conséquent, les résidus de pyridate et de pyridafol sont considérés comme étant stables dans tous les échantillons congelés testés, à l'exception de la menthe. Les graines de canola n'ont pas été traitées, car aucun résidu quantifiable n'a été mesuré dans les produits agricoles bruts (PAB) (c'est-à-dire les graines de canola). Les PAB de maïs de grande culture (c'est-à-dire les grains) ont été traités et les résidus de pyridate se sont légèrement concentrés dans l'huile de maïs seulement (facteur de 1,1). Les PAB de la menthe (c'est-à-dire les feuilles fraîches) ont été transformés et les résidus de pyridate ne se sont pas concentrés dans l'huile de menthe (facteur de 0,12). Des études adéquates sur l'alimentation ont été réalisées pour évaluer le transfert des résidus dans les matrices du bétail résultant des utilisations actuelles. Les essais au champ sur les cultures menés dans l'ensemble du Canada et des États-Unis, ainsi qu'en Autriche, avec des préparations commerciales contenant du pyridate aux doses approuvées ou légèrement exagérées sur le maïs sucré, la menthe, les pois chiches, les lentilles, les pois secs de grande culture et le canola sont suffisants pour appuyer les limites maximales de résidus proposées. Les essais au champ sur le maïs de grande culture et les études examinées précédemment sur les cultures de rotation en milieu isolé sur le colza (feuilles), le navet (feuilles et betteraves), le ray-grass (feuilles), la carotte (feuillage et racines), la laitue (feuilles, tête et racines) et l'orge (grains et paille) ont tous été réévalués dans le contexte de la présente demande (voir le document de décision E91-01, *Pyridate – Herbicide*). Aucune étude sur les cultures de rotation au champ n'a été effectuée, car aucun résidu quantifiable n'a été observé au délai avant la plantation de 14 jours dans les études sur les cultures de rotation en milieu isolé. Les données sont suffisantes pour démontrer qu'aucun intervalle n'est requis pour les cultures non indiquées sur l'étiquette.

3.8.2 Évaluation des risques par le régime alimentaire

Les évaluations des risques liés à l'exposition aiguë et chronique par le régime alimentaire ont été réalisées à l'aide du logiciel Dietary Exposure Evaluation Model – Food Commodity Intake Database (DEEM-FCID™, version 4.02, 05-10-c), qui renferme des données sur la consommation tirées de l'enquête National Health and Nutrition Examination Survey/What We Eat in America (NHANES/WWEIA) pour les années 2005 à 2010.

3.8.2.1 Résultats et caractérisation de l'exposition aiguë par le régime alimentaire

Les hypothèses suivantes ont été appliquées dans l'analyse de base de l'exposition aiguë au pyridate : traitement intégral des cultures, facteurs de transformation par défaut, résidus dans/sur les cultures et les produits d'origine animale aux LMR recommandées au Canada, et aux seuils de tolérance américains lorsqu'ils sont supérieurs aux LMR canadiennes ou pour les produits importés.

Les critères supplémentaires suivants des intrants pour les résidus ont été appliqués à l'évaluation de base de l'exposition aiguë : résidus canadiens selon la moyenne la plus élevée des essais sur le terrain (MPEET) et facteurs de transformation expérimentaux (lorsqu'ils étaient disponibles).

L'exposition aiguë intermédiaire par le régime alimentaire (aliments seulement) pour toutes les denrées alimentaires contenant du pyridate proposées et appuyées aux fins de l'homologation et/ou de l'importation est estimée à moins de 1 % (0,0017 mg/kg p.c./jour) de la DARf pour la population générale (95^e centile, déterministe). L'exposition globale par les aliments et l'eau potable est jugée acceptable : 6,0 % de la DARf pour la population générale et 20,1 % de la DARf pour tous les nourrissons, le sous-groupe de la population le plus exposé.

3.8.2.2 Résultats et caractérisation de l'exposition chronique par le régime alimentaire

Les mêmes critères que ceux indiqués pour l'analyse de la toxicité aiguë de base ont été appliqués à l'analyse de la toxicité chronique de base du pyridate. Les critères supplémentaires suivants des intrants pour les résidus ont été appliqués à l'évaluation de base de l'exposition chronique : valeurs médianes des résidus en essais contrôlés (MdREC) au Canada provenant d'essais au champ et facteurs de transformation expérimentaux (lorsqu'ils étaient disponibles).

L'exposition chronique intermédiaire par le régime alimentaire (aliments seulement) pour toutes les denrées alimentaires contenant du pyridate proposées et appuyées aux fins de l'homologation et/ou de l'importation pour la population totale, y compris les nourrissons et les enfants, et tous les sous-groupes représentatifs de la population est inférieure à 5 % de la dose journalière admissible (DJA). L'exposition globale associée aux aliments et à l'eau potable est jugée acceptable. L'ARLA estime que l'exposition chronique par le régime alimentaire au pyridate présent dans les aliments et l'eau potable représente 11,9 % (0,0071 mg/kg p.c./jour) de la DJA pour la population totale. L'exposition maximale et le risque estimé correspondant concernent tous les nourrissons (< 1 an) à 42,5 % (0,025 mg/kg p.c./jour) de la DJA.

3.9 Limites maximales de résidus

L'ARLA recommande que les LMR suivantes soient établies pour les résidus de pyridate.

Tableau 3.9.1 Limites maximales de résidus recommandées

LMR (ppm ¹)	Denrées
0,4	Lentilles sèches, feuilles de menthe poivrée, feuilles de menthe verte
0,2	Sous-produits de viande de bovin, de chèvre, de cheval et de mouton
0,05	Sous-groupe de cultures 20A (colza); pois chiches secs; pois secs de grande culture; pois cajans secs; œufs; graisse de bovin, de chèvre, de porc, de cheval, de volaille et de mouton; maïs de grande culture; sous-produits de viande de porc et de volaille; viande de bovin, de chèvre, de porc, de cheval, de volaille et de mouton; lait; épis épluchés de maïs sucré.

¹ ppm = parts per million

Une LMR est proposée pour chaque denrée faisant partie des groupes de cultures présentés à la page [Groupes de cultures et propriétés chimiques de leurs résidus](#) dans la [section Pesticides](#) du site Canada.ca.

Pour de plus amples renseignements sur les LMR dans le contexte international et sur les répercussions commerciales de ces limites, veuillez consulter l'annexe II.

La nature des résidus, les méthodes d'analyse, les données tirées des essais au champ et les estimations du risque par le régime alimentaire à court et à long terme sont présentées aux tableaux 1b, 10 et 11 de l'annexe I.

3.10 Évaluation cumulative

La *Loi sur les produits antiparasitaires* exige que l'ARLA tienne compte de l'exposition cumulative aux pesticides présentant un mécanisme commun de toxicité. Par conséquent, l'évaluation d'un éventuel mécanisme commun de toxicité avec d'autres pesticides a été entreprise pour le pyridate. Le pyridate appartient à la classe des herbicides à base de pyridazine. On ne s'attend pas à ce que l'exposition à d'autres pesticides de cette classe se produise au Canada. De plus, on ne disposait d'aucune donnée sur le mode d'action chez les mammifères permettant d'associer le pyridate à d'autres classes de pesticides. Dans l'ensemble, pour la présente évaluation, l'ARLA n'a pas trouvé de données indiquant que le pyridate partage un mécanisme de toxicité commun avec d'autres pesticides pour lesquels une exposition est à prévoir au Canada. Il n'est donc pas nécessaire pour le moment de procéder à une évaluation des risques cumulatifs pour la santé.

4.0 Effets sur l'environnement

4.1 Devenir et comportement dans l'environnement

Les propriétés du devenir dans l'environnement du pyridate et de ses produits de transformation sont résumées dans les tableaux 12, 13 et 14 de l'annexe I.

Le pyridate est rapidement hydrolysé en son principal produit de transformation, le pyridafol, à des valeurs de pH et à des températures pertinentes pour l'environnement. La photolyse du pyridate n'est probablement pas pertinente dans l'environnement, car l'hydrolyse devrait être le processus dominant.

Le pyridafol se forme par hydrolyse du pyridate dans tous les compartiments de l'environnement en présence d'eau. Le pyridafol est stable à l'hydrolyse, mais peut subir une photolyse dans le sol et dans l'eau en formant plusieurs produits de transformation majeurs non relevés, dont le HHAC 062 et le HHAC 060 dans l'eau uniquement. La photolyse observée dans les études sur le sol et l'eau à partir du pyridate est probablement attribuable à la dégradation photolytique du pyridafol.

Des études en laboratoire et sur le terrain indiquent que le pyridate est non persistant dans l'environnement. Le pyridafol peut être modérément persistant dans les sols aérobies selon le type de sol et persistant dans les systèmes aquatiques, où il reste en grande partie dans la phase aqueuse. Le pyridafol présente un faible potentiel de transfert de résidus dans des conditions naturelles.

Le pyridate ne devrait pas s'infiltrer dans les eaux souterraines. Cependant, son principal produit de transformation, le pyridafol, peut s'infiltrer dans les eaux souterraines étant donné qu'il est soluble dans l'eau, qu'il a un potentiel de mobilité très élevé dans la plupart des sols et qu'il présente un potentiel de lessivage selon les critères de Cohen *et al.* et les valeurs de l'indice d'ubiquité dans les eaux souterraines.

D'après les valeurs log K_{oe} et les études de bioaccumulation chez les poissons, le potentiel de bioaccumulation du pyridate et de ses produits de transformation chez les poissons est faible.

Il est peu probable que le pyridate et le pyridafol soient transportés à grande distance dans l'atmosphère, car on s'attend à ce qu'ils aient tous deux une faible volatilité dans des conditions naturelles, d'après leurs pressions de vapeur. De plus, ils ne seraient pas volatils à partir de l'eau et du sol humide, d'après leurs constantes de la loi d'Henry. Les demi-vies estimées du pyridate et du pyridafol dans l'atmosphère sont inférieures à un jour.

4.2 Caractérisation des risques pour l'environnement

Afin d'estimer le potentiel d'effets néfastes sur les espèces non ciblées, on intègre à l'évaluation des risques environnementaux les données sur l'exposition environnementale et les renseignements en matière d'écotoxicologie. Pour ce faire, on compare les concentrations d'exposition aux concentrations qui causent des effets nocifs. Les concentrations estimées dans l'environnement (CEE) sont les concentrations de pesticide dans divers milieux, comme les aliments, l'eau, le sol et l'air. Les CEE sont déterminées au moyen de modèles standard qui tiennent compte des doses d'application, des propriétés chimiques et des propriétés liées au devenir dans l'environnement, dont la dissipation du pesticide entre les applications. Les renseignements écotoxicologiques comprennent les données de toxicité aiguë et chronique pour divers organismes ou groupes d'organismes dans les habitats terrestres et aquatiques, notamment les invertébrés, les vertébrés et les végétaux. On peut modifier les critères d'effet toxicologique utilisés lors de l'évaluation des risques pour tenir compte des différences possibles dans la sensibilité des espèces ainsi que des divers objectifs de protection (c'est-à-dire la protection à l'échelle de la communauté, de la population ou de l'individu).

En premier lieu, on effectue une évaluation préliminaire des risques afin de déterminer les pesticides ou les profils d'emploi particuliers qui ne présentent aucun risque pour les organismes non ciblés, de même que les groupes d'organismes pour lesquels il pourrait y avoir des risques. L'évaluation préliminaire des risques fait appel à des méthodes simples, à des scénarios d'exposition prudents (par exemple, une application directe à la dose maximale cumulative) et à des critères d'effet toxicologique traduisant la plus grande sensibilité. Le quotient de risque (QR) est obtenu en divisant la valeur estimée de l'exposition par une valeur toxicologique appropriée ($QR = \text{exposition/toxicité}$), et ce QR est ensuite comparé au niveau préoccupant (NP). Si le

quotient de risque issu de l'évaluation préliminaire est inférieur au niveau préoccupant, les risques sont alors jugés négligeables et aucune autre caractérisation des risques n'est nécessaire. S'il est égal ou supérieur au niveau préoccupant, une évaluation plus approfondie des risques doit être effectuée afin de mieux les caractériser. À cette étape, des scénarios d'exposition plus réalistes, comme la dérive de pulvérisation vers des habitats non ciblés, et des critères d'effet toxicologique différents peuvent être pris en compte. L'évaluation approfondie peut comprendre une caractérisation plus poussée des risques à l'aide d'une modélisation de l'exposition, de données de surveillance, de résultats d'études sur le terrain ou en mésocosmes, et de méthodes probabilistes d'évaluation des risques. L'évaluation des risques peut être approfondie jusqu'à ce que les risques soient suffisamment caractérisés ou qu'ils ne puissent plus être caractérisés davantage.

Comme le pyridate est censé s'hydrolyser rapidement en pyridafole dans tous les compartiments de l'environnement, des études d'écotoxicité sur le pyridate et le pyridafole étaient disponibles. L'évaluation préliminaire des risques a pris en compte des scénarios d'exposition distincts pour le pyridate et le pyridafole chez les organismes terrestres et aquatiques. Les CEE pour le pyridate étaient basées sur l'application directe du pyridate à la dose unique maximale, soit 900 g p.a./ha. Les CEE pour le pyridafole supposent une conversion complète du pyridate en pyridafole dans l'environnement et, par conséquent, elles sont également basées sur la dose unique maximale de 900 g de pyridate/ha (= 491 g de pyridafole/ha).

4.2.1 Risques pour les organismes terrestres

Des évaluations distinctes des risques pour le pyridate et le pyridafole ont été réalisées pour les organismes terrestres. Un résumé des données sur la toxicité terrestre est présenté dans le tableau 15 de l'annexe I.

Pour les études sur la toxicité aiguë, des facteurs d'incertitude correspondant à 1/2 et à 1/10 de la concentration efficace sur 50 % de la population (CE₅₀) (concentration létale à 50 %, CL₅₀) sont habituellement utilisés pour modifier les valeurs de toxicité pour les invertébrés terrestres, les oiseaux et les mammifères lors du calcul des QR. Aucun facteur d'incertitude n'est appliqué à la concentration sans effet observé (CSEO) chronique pour le critère d'effet chronique. Dans le cas des organismes pour lesquels le niveau préoccupant est dépassé (c'est-à-dire $QR \geq 1$), une évaluation approfondie de niveau 1 est réalisée pour déterminer séparément le risque associé à la dérive de pulvérisation. L'évaluation préliminaire des risques et la caractérisation approfondie des risques pour le pyridate et le pyridafole sont présentées dans les tableaux 16, 17 et 18 de l'annexe I.

Lorsque le produit est utilisé conformément au mode d'emploi approuvé sur l'étiquette, aucun risque n'est prévu pour les insectes utiles (prédateurs et parasites), les oiseaux ou les lombrics.

L'évaluation préliminaire a révélé un risque pour les abeilles adultes soumises à une exposition chronique par voie orale au pyridate, ainsi que pour les larves d'abeilles soumises à des expositions aiguë et chronique. Cependant, le pyridate ne devrait pas poser de risque réel pour les abeilles adultes et les larves d'abeilles; en effet, puisque le pyridate s'hydrolyse rapidement en pyridafole, et que le pyridafole est soluble dans l'eau, tout résidu séché sur les surfaces

végétales devrait être éliminé par la rosée et la pluie. De même, il est peu probable que les résidus secs de pyridafol adhèrent à la surface d'une abeille domestique et qu'ils soient ensuite transférés à la ruche par l'abeille. De plus, l'exposition par le butinage des résidus présents sur le pollen ou le nectar ne devrait pas se produire, car l'application sur les cultures cibles aura lieu avant la floraison ou la libération du pollen.

Dans l'évaluation préliminaire, les risques dépassaient le niveau préoccupant pour les plantes terrestres non ciblées à la suite de l'application directe (sur le terrain) de préparations commerciales contenant du pyridate. Toutefois, le niveau préoccupant pour les plantes terrestres non ciblées n'a pas été dépassé dans l'évaluation approfondie des risques associés à l'exposition hors champ résultant de la dérive de pulvérisation. Une zone tampon d'un mètre sans pulvérisation est requise pour les habitats terrestres afin d'atténuer le risque pour les plantes terrestres non ciblées. En outre, une mise en garde sur l'étiquette visant à informer les utilisateurs de la toxicité potentielle pour les plantes terrestres non ciblées est requise.

Aucun risque aigu pour les petits mammifères sauvages n'a été relevé en ce qui concerne le pyridate ou le pyridafol, et aucun risque chronique n'était associé à la dérive de pulvérisation hors champ du pyridate. Bien que le niveau préoccupant ait été dépassé dans le cas de l'exposition chronique au pyridate sur le terrain, le profil de risque global pour ce groupe d'organismes est faible. Une mise en garde sur l'étiquette visant à informer les utilisateurs de la toxicité potentielle pour les mammifères sauvages de petite taille est requise.

4.2.2 Risques pour les organismes aquatiques

Des évaluations distinctes des risques pour le pyridate et le pyridafol ont été réalisées pour les organismes aquatiques d'eau douce et d'eau de mer. Un résumé des données de toxicité en milieu aquatique est présenté dans le tableau 19 de l'annexe I.

Pour les études sur la toxicité aiguë, un facteur d'incertitude correspondant à 1/2 de la CE_{50} est utilisé pour les plantes aquatiques et les invertébrés, et à 1/10 de la CL_{50} pour les espèces de poissons, lors du calcul des QR. Aucun facteur d'incertitude n'est appliqué à la CSEO pour le critère d'effet chronique. Dans le cas des groupes pour lesquels le niveau préoccupant est dépassé (c'est-à-dire $QR \geq 1$), une évaluation approfondie de niveau 1 est réalisée pour déterminer séparément le risque associé à la dérive de pulvérisation et au ruissellement.

Les quotients de risque préliminaires sont résumés dans les tableaux 20 (pyridate) et 21 (pyridafol) de l'annexe I. Les quotients de risque pour l'évaluation de niveau 1 du pyridate sont présentés dans le tableau 22 (dérive de pulvérisation seulement) et le tableau 23 (ruissellement seulement) de l'annexe I.

Lorsqu'il est utilisé conformément au mode d'emploi approuvé sur l'étiquette, le pyridate ne devrait présenter aucun risque pour les plantes vasculaires aquatiques d'eau douce ou les cyanobactéries. De même, les études disponibles pour le pyridafol n'ont relevé aucun risque pour les invertébrés aquatiques, les poissons, les amphibiens, les algues ou les plantes vasculaires aquatiques. Les études disponibles sur le HHAC 062 indiquent qu'il pose un risque plus faible que le pyridafol pour les invertébrés aquatiques et les algues.

L'évaluation préliminaire des risques liés au pyridate a permis de déterminer que le niveau préoccupant était dépassé pour plusieurs organismes aquatiques à la suite d'expositions aiguës (amphibiens, algues vertes d'eau douce, diatomées d'eau douce, diatomées marines et poissons d'eau douce et marins) et chroniques (invertébrés d'eau douce). On a caractérisé davantage ces risques en estimant les CEE dues à la dérive de pulvérisation et au ruissellement des zones traitées vers un plan d'eau récepteur.

Niveau 1 : évaluation approfondie des risques pour les organismes aquatiques

Évaluation des risques liés à la dérive de pulvérisation

Les risques dus à la dérive de pulvérisation n'ont pas dépassé le niveau préoccupant. Une zone tampon d'un mètre sera requise pour les habitats d'eau douce et estuariens/marins afin d'atténuer les risques. Avec l'ajout de mesures préventives pour réduire la dérive, les risques environnementaux associés à l'application du pyridate sont jugés acceptables pour les amphibiens, les diatomées, les poissons, les invertébrés d'eau douce et les algues vertes lorsque le mode d'emploi figurant sur l'étiquette est respecté.

Évaluation des risques liés au ruissellement

Les concentrations environnementales dans les eaux de ruissellement ont été estimées à l'aide de modèles numériques pour le pyridate uniquement, car aucun risque n'a été relevé pour ce qui est de l'exposition au pyridafol. Les intrants utilisés pour la modélisation écologique sont indiqués dans le tableau 4.2.1.

Tableau 4.2.1 Principaux intrants de devenir pour la modélisation écologique

Paramètre de devenir	Valeur
Résidus modélisés	Pyridate
K_{co}	2,24e+05 L/kg
Demi-vie dans l'eau	0,57 jour, à 20 °C
Demi-vie dans les sédiments	0,49 jour, à 20 °C
Demi-vie de photolyse	Stable
Demi-vie d'hydrolyse	2,4 jours à pH 7
Demi-vie dans le sol	4 jours, à 20 °C

Pour l'évaluation des risques écologiques, on calcule les CEE en modélisant un champ de dix hectares adjacent à un plan d'eau d'un hectare de deux profondeurs différentes, soit 80 cm et 15 cm. Le modèle calcule la quantité de pesticide qui entre dans l'eau par ruissellement et la dégradation subséquente du pesticide dans l'eau et les sédiments. L'étude ne comprend pas le dépôt de pesticide sur le plan d'eau attribuable à la dérive de pulvérisation. Le modèle couvre un horizon de 50 ans.

Sur la base des critères d'effet toxicologique et des CEE représentant le 90^e centile des concentrations pour une période correspondant à la durée d'exposition dans les essais de toxicité, le niveau préoccupant n'est dépassé pour aucun des organismes aquatiques désignés comme étant à risque lors de l'examen préliminaire.

Des mises en garde normalisées figureront sur l'étiquette pour avertir les utilisateurs du risque de ruissellement associé au pyridate. L'étiquette devra également comprendre une mise en garde informant les utilisateurs de la toxicité potentielle pour les organismes aquatiques.

4.2.3 Rapports d'incidents environnementaux

Les rapports d'incidents environnementaux proviennent de deux sources principales, soit le système canadien de déclaration d'incidents relatifs aux produits antiparasitaires (qui regroupe les déclarations obligatoires des titulaires et les déclarations volontaires du public et des autres ministères) et l'Ecological Incident Information System (EIIS) de l'Environmental Protection Agency (EPA) des États-Unis. Pour de plus amples renseignements sur le *Règlement sur les déclarations d'incident relatif aux produits antiparasitaires*, entré en vigueur le 26 avril 2007 en application de la *Loi sur les produits antiparasitaires*, veuillez consulter la [section Déclarer un incident lié à l'exposition à un pesticide](#).

Aucun rapport d'incident mettant en cause le pyridate n'avait été signalé à l'ARLA en date du 18 novembre 2020. Une recherche dans le système EIIS de l'EPA, dont la dernière mise à jour remonte au 5 octobre 2015, a permis de trouver six rapports d'incidents environnementaux liés au pyridate. Dans les six incidents, des dommages aux végétaux ont été signalés et il a été déterminé qu'ils étaient peut-être liés au pesticide après que des plants de maïs aient été directement traités au pyridate. Aucune autre information n'est disponible.

5.0 Valeur

Les renseignements sur la valeur soumis aux fins d'examen comprenaient des renseignements sur les antécédents d'utilisation et des données provenant d'essais sur le terrain à petite échelle effectués aux États-Unis et au Canada. Ces renseignements soutiennent la valeur de l'herbicide Tough 600 EC. Les allégations étayées concernant les organismes nuisibles et les cultures hôtes sont résumées dans les tableaux suivants.

Allégations antiparasitaires étayées pour l'herbicide Tough 600 EC

Dose (L/ha)	Mauvaise herbe	Revendication
0,75	Morelle noire	Suppression
1,5	Chénopode blanc	Répression
	Amarante rugueuse	
	Kochia à balais	
	Moutarde des champs	
	Amarante à racine rouge	Suppression

Allégations concernant les cultures hôtes étayées pour l'herbicide Tough 600 EC

Moment de l'application	Culture
Présemis ou prélevée 0,75 – 1,5 L/ha (jusqu'à 2 applications, 1,5 L/ha au maximum par année)	Maïs (de grande culture et sucré) Pois chiche Menthe Lentille Pois de grande culture Canola
Postlevée 0,75 – 1,5 L/ha (jusqu'à 2 applications, 1,5 L/ha au maximum par année)	Maïs (de grande culture et sucré) Pois chiche Menthe

Le pyridate est efficace contre certaines mauvaises herbes à feuilles larges et peut être mélangé en cuve avec un certain nombre d'autres herbicides à des fins d'utilisation dans le maïs de grande culture et le maïs sucré. Le mode d'action des herbicides du groupe 6 n'est pas couramment utilisé dans les provinces des Prairies, de sorte que les utilisations en prélevée sur les pois chiches, les lentilles, les pois de grande culture et le canola peuvent offrir aux producteurs un mode d'action différent, là où ces cultures sont principalement cultivées. De plus, grâce au pyridate, les producteurs de menthe disposeront pour la première fois d'un herbicide contre les mauvaises herbes à feuilles larges en postlevée pour une utilisation en culture, ce que les producteurs canadiens avaient établi comme une priorité par le passé.

6.0 Considérations relatives à la politique sur les produits antiparasitaires

6.1 Évaluation du principe actif aux termes de la Politique de gestion des substances toxiques

La Politique de gestion des substances toxiques (PGST) a été élaborée par le gouvernement fédéral pour offrir des orientations sur la gestion des substances préoccupantes qui sont rejetées dans l'environnement. Elle prévoit la quasi-élimination des substances de la voie 1, substances qui répondent aux quatre critères précisés dans la politique, c'est-à-dire qu'elles sont persistantes (dans l'air, le sol, l'eau ou les sédiments), bioaccumulables, principalement anthropiques et toxiques, au sens de la *Loi canadienne sur la protection de l'environnement*. La *Loi sur les produits antiparasitaires* exige que la PGST s'applique à l'évaluation des risques d'un produit.

Dans le cadre de l'examen, le pyridate et ses produits de transformation ont été évalués conformément à la directive d'homologation DIR99-03⁵ de l'ARLA et en fonction des critères de la voie 1. L'ARLA a conclu que le pyridate et ses produits de transformation ne répondent pas à tous les critères de la voie 1 de la PGST.

Veillez consulter le tableau 24 pour de plus amples renseignements sur l'évaluation effectuée conformément à la PGST.

⁵ Directive d'homologation DIR99-03, *Stratégie de l'Agence de réglementation de la lutte antiparasitaire concernant la mise en œuvre de la Politique de gestion des substances toxiques*.

6.2 Formulants et contaminants préoccupants pour la santé ou l'environnement

Dans le cadre de l'évaluation, les contaminants présents dans le principe actif ainsi que les formulants et contaminants présents dans les préparations commerciales sont recherchés dans les Parties 1 et 3 de la *Liste des formulants et des contaminants de produits antiparasitaires qui soulèvent des questions particulières en matière de santé ou d'environnement*⁶. Cette liste, utilisée conformément au Document de principes SPN2020-01⁷ de l'ARLA, est fondée sur les politiques et la réglementation en vigueur, notamment la Politique de gestion des substances toxiques⁸ et la Politique sur les produits de formulation⁹, et tient compte du *Règlement sur les substances appauvrissant la couche d'ozone* (1999) pris en application de la *Loi canadienne sur la protection de l'environnement* (substances désignées par le Protocole de Montréal).

L'ARLA a conclu que le pyridate et la préparation commerciale connexe ne contiennent aucun des formulants et des contaminants figurant dans la *Liste des formulants et des contaminants de produits antiparasitaires qui soulèvent des questions particulières en matière de santé ou d'environnement*.

L'utilisation de produits de formulation dans les produits antiparasitaires homologués est évaluée de manière continue dans le cadre des initiatives de l'ARLA en matière de produits de formulation et conformément à la directive d'homologation DIR2006-02.

7.0 Projet de décision réglementaire

En vertu de la *Loi sur les produits antiparasitaires*, l'ARLA de Santé Canada propose l'homologation à des fins de vente et d'utilisation du produit Pyridate technique et de l'herbicide Tough 600 EC, contenant le principe actif de qualité technique pyridate, pour la répression ou la suppression sélective de certaines mauvaises herbes à feuilles larges levées. L'herbicide Tough 600 EC peut être appliqué en présemis et/ou en prélevée dans le maïs (de grande culture et sucré), la menthe, les pois chiches, les lentilles, les pois de grande culture et le canola, et en postlevée dans le maïs (de grande culture et sucré), les pois chiches et la menthe.

Après l'évaluation des renseignements scientifiques à sa disposition, l'ARLA juge que, dans les conditions d'utilisation approuvées, la valeur des produits antiparasitaires et les risques qu'ils présentent pour la santé humaine et l'environnement sont acceptables.

⁶ TR/2005-114, dernière modification le 24 juin 2008. Consulter le site Web de la législation, Règlement codifiés, *Liste des formulants et des contaminants de produits antiparasitaires qui soulèvent des questions particulières en matière de santé ou d'environnement*.

⁷ Document de principes SPN2020-01, *Politique sur la Liste des formulants et des contaminants de produits antiparasitaires qui soulèvent des questions particulières en matière de santé ou d'environnement en vertu de l'alinéa 43(5)b) de la Loi sur les produits antiparasitaires*.

⁸ Directive d'homologation DIR99-03, *Stratégie de l'Agence de réglementation de la lutte antiparasitaire concernant la mise en œuvre de la Politique de gestion des substances toxiques*.

⁹ Directive d'homologation DIR2006-02, *Politique sur les produits de formulation et document d'orientation sur sa mise en œuvre*.

Liste des abréviations

↑	augmentation
↓	diminution
μg	microgramme
♀	femelle
♂	mâle
ADN	acide désoxyribonucléique
AHETF	Agricultural Handler Exposure Task Force
ALENA	Accord de libre-échange nord-américain
ALT	alanine aminotransférase
AOPWIN	Atmospheric Oxidation Program for Microsoft Windows, modèle dans le programme EPI Suite™
ARLA	Agence de réglementation de la lutte antiparasitaire
ARTF	Agricultural Re-entry Task Force
ASAE	American Society of Agricultural Engineers
ASC	aire sous la courbe
AUS	azote uréique sanguin
BPL	bonnes pratiques de laboratoire
CA	consommation alimentaire
CSAS	Chemical Abstracts Service
CE ₂₅	concentration efficace sur 25 % de la population
CE ₅₀	concentration efficace sur 50 % de la population
CEE	concentration estimée dans l'environnement
ChP	cholinestérase plasmatique
CIM	cote d'irritation maximale
CL ₅₀	concentration létale à 50 %
CLHP	chromatographie liquide à haute performance
CLHP-SM/SM	chromatographie liquide à haute performance avec spectrométrie de masse en tandem
CLHP-UV	chromatographie liquide à haute performance avec détection UV
cm	centimètre
C _{max}	concentration plasmatique maximale
CMM	cote moyenne maximale
CO ₂	dioxyde de carbone
COV	composé organique volatil
CPODP	cinétique de premier ordre double en parallèle
CR	résistant aux produits chimiques
CSEO	concentration sans effet observé
CSPO	cinétique simple de premier ordre
CT	coefficient de transfert
DA	dose administrée
DAAR	délai d'attente avant la récolte
DAL ₅₀	dose d'application létale à 50 %
DARf	dose aiguë de référence
DEEM	Dietary Exposure Evaluation Model
DIR	Directive d'homologation

DJA	dose journalière admissible
DL ₅₀	dose létale à 50 %
DMENO	dose minimale entraînant un effet nocif observé
dpm	désintégrations par minute
DS	délai de sécurité
DSENO	dose sans effet nocif observé
DSEO	dose sans effet observé
É.-T.	écart-type
EC	concentré émulsifiable
EJE	exposition journalière estimée
EPA	Environmental Protection Agency des États-Unis
EPI	équipement de protection individuelle
ER α	récepteur des œstrogènes alpha
EVOI	équation de vitesse d'ordre indéterminé
F ₁	descendants de la première génération
F ₂	descendants de la deuxième génération
F ₃	descendants de la troisième génération
FBA	facteur de bioaccumulation
FBC	facteur de bioconcentration
FBC _{EE}	facteur de bioconcentration à l'état d'équilibre
FBC _k	facteur de bioconcentration cinétique
FCMM	facteur de conversion de la masse moléculaire
FEG	facteur d'évaluation global
g	gramme
h	heure
ha	hectare
Hb	hémoglobine
HRAC	Herbicide Resistance Action Committee
IP	intrapéritonéal
IUPAC	Union internationale de chimie pure et appliquée
IV	intraveineux
J	jour
J8	jour 8
JG	jour de gestation
JPN	jour postnatal
K _{co}	coefficient de partage carbone organique-eau
kg	kilogramme
K _{oc}	coefficient de partage <i>n</i> -octanol-eau
kPa	kilopascal
L	litre
LAD	<i>Loi sur les aliments et drogues</i>
LCPE	<i>Loi canadienne sur la protection de l'environnement</i>
LMR	limite maximale de résidus
LPA	<i>Loi sur les produits antiparasitaires</i>
LQ	limite de quantification
M/C/A	préposé au mélange, au chargement et à l'application
mCi	millicurie

MdREC	valeur médiane des résidus en essais contrôlés
ME	marge d'exposition
mg	milligramme
ml	millilitre
mPa	millipascal
MPEET	moyenne la plus élevée des essais sur le terrain
MPFET	moyenne la plus faible des essais sur le terrain
nm	nanomètre
NP	niveau préoccupant
NZB	néo-zélandais blanc (lapin)
°C	degré Celsius
P	génération parentale
p.a.	principe actif
p.c.	poids corporel
p.s.	poids sec
PAB	produit agricole brut
PE/EV	copolymère de polyéthylène/d'éthylène-alcool vinylique
PEHD	polyéthylène haute densité.
PET	polyéthylène téréphtalate
PGST	Politique de gestion des substances toxiques
PHED	Pesticide Handler Exposure Database
pKa	constante de dissociation
ppm	parties par million
PSV	premiers stades de vie
PWC	Pesticides in Water Calculator (logiciel)
QR	quotient de risque
RFFA	résidus foliaires à faible adhérence
RMN	résonance magnétique nucléaire
RRT	résidus radioactifs totaux
S.O.	Sans objet
SM	spectrométrie de masse
SNC	système nerveux central
STJ	superficie traitée par jour
SVC	système cardiovasculaire
TD ₅₀	temps de dissipation à 50 % (temps requis pour observer une diminution de 50 % de la concentration)
TD ₉₀	temps de dissipation à 90 % (temps requis pour observer une diminution de 90 % de la concentration)
TIA	taux d'ingestion alimentaire
tmax	temps écoulé jusqu'à la concentration plasmatique maximale
t _R	demi-vie représentative
UV	ultraviolet
v/v	dilution rapport en volume par volume
VLI	validation par un laboratoire indépendant
WSSA	Weed Science Society of America

Annexe I Tableaux et figures

Tableau 1a Analyse des résidus

Matrice	ID de la méthode	Analyte	Type de méthode	LQ	Référence
Sol	GS-18-47-1	Pyridate	CLHP-SM/SM	0,01 mg/kg	N° de l'ARLA 2909875
		CL-9673			
Eau	Eaux de surface et souterraines	Pyridate	CLHP-SM/SM	0,005 mg/L	Nos de l'ARLA 3038561, 2909878
		CL-9673			
	Eau du robinet	CL-9673	CLHP-SM/SM	0,05 µg/kg	

Tableau 1b Analyse des résidus dans les matrices végétales et animales

Méthodes d'analyse	Matrice	Analytes	N° / type de la méthode	LQ ¹	Référence
Denrées d'origine animale					
Méthode aux fins de l'application de la loi	Viande, graisses, foie, reins, lait, œufs	Somme du pyridate + pyridafol + conjugués hydrolysables de pyridafol, quantifiés sous forme de résidus de pyridafol	Méthode S11-01578/CLHP-SM/SM	0,03 ppm pour le pyridafol et 0,05 ppm pour le pyridate	N° de l'ARLA 2910072
Méthode de collecte de données			Méthode R94-95/CLHP-UV	0,03 ppm pour le pyridafol et 0,05 ppm pour le pyridate	N° de l'ARLA 3105157
VLI de la méthode aux fins de l'application de la loi			Méthode S11-01578/CLHP-SM/SM	0,05 ppm pour le pyridate et le pyridafol	N° de l'ARLA 2910073
Radiovalidation	Comme les solvants et les procédures d'extraction sont très semblables à ceux qui ont été utilisés dans l'étude sur le métabolisme des vaches en lactation et dans les études sur l'alimentation radiomarquée des poules et des vaches, des données supplémentaires sur l'efficacité de l'extraction ne sont pas requises.				
Denrées d'origine végétale					
Méthode aux fins de l'application de la loi et de la collecte de données	Grains de maïs sucré; tiges de poireau; inflorescences de chou-fleur et de brocoli; graines de colza	Somme du pyridate + pyridafol + pyridafol-O-glucoside, valeurs exprimées en pyridafol et converties en pyridate ou déclarées comme telles d'après un FCMM ² de 1,83	Méthode S11-03700/CLHP-SM/SM	0,05 ppm pour le pyridate	N° de l'ARLA 2910071
Méthode aux fins de la collecte de données	Maïs (plante entière, tige et grains); colza (plante entière, gousse, tige et	Somme du pyridate + pyridafol + conjugués hydrolysables de pyridafol, valeurs	Méthode 758e/CLHP-UV	0,03 ppm pour le pyridafol dans toutes les matrices, sauf la tisane de	N° de l'ARLA 2910069

Méthodes d'analyse	Matrice	Analytes	N° / type de la méthode	LQ ¹	Référence
	graines); pois de grande culture (tige, gousse et graines); légumes du genre <i>Brassica</i> (parties comestibles); poireaux (plante entière); oignons (plante entière et bulbe); raisins (fruit); menthe (thé séché)	exprimées en pyridafol et converties en pyridate ou déclarées comme telles d'après un FCMM ² de 1,83		menthe poivrée 0,05 ppm pour le pyridafol dans les échantillons de tisane de menthe poivrée	
VLI de la méthode aux fins de l'application de la loi	Colza; grains de maïs sucré; brocoli	Somme du pyridate + pyridafol + pyridafol- <i>O</i> -glucoside, valeurs exprimées en pyridafol et converties ou déclarées sous forme de pyridate d'après un FCMM ² de 1,83	Méthode S11-03700/CLHP-SM/SM	0,05 ppm pour le pyridate	N° de l'ARLA 2910075
Radiovalidation	Comme les solvants et les procédures d'extraction sont très semblables à ceux qui ont été utilisés dans les études précédemment examinées du métabolisme de l'arachide, du maïs, de l'orge de printemps et du brocoli, des données supplémentaires sur l'efficacité de l'extraction ne sont pas requises.				

¹ LQ = limite de quantification

² FCMM = facteur de conversion de la masse moléculaire

Tableau 2 Identification de certains métabolites du pyridate

Code	Type d'étude
Métabolite A	6-chloro-3-(4-hydroxyphényl)-4-pyridazinol; pyridafol- <i>N</i> -glucoside/pyridafol- <i>O</i> -glucoside
Métabolite B	Acide 6-[6-chloro-3-phényl-4-pyridazinyloxy]-3,4,5-trihydroxytétrahydropyran-2-carboxylique
Métabolite C	Ester mono-(6-chloro-3-phénylpyridazin-4-yl) de l'acide sulfurique
Métabolite D	6-chloro-3-(4-hydroxy-3-méthylsulfonylphényl)-4-pyridazinol
Métabolite E	Ester mono-(6-chloro-3-(4-hydroxyphényl)pyridazin-4-yl) de l'acide sulfurique
Métabolite F	Ester mono-[4-(6-chloro-4-hydroxypyridazin-3-yl)phénylique] de l'acide sulfurique
Métabolite G	Acide 6-[4-(6-chloro-4-hydroxypyridazin-3-yl)phénoxy]-3,4,5-trihydroxytétrahydropyran-2-carboxylique et/ou acide 6-[6-chloro-3-(4-hydroxyphényl)-4-pyridazinyloxy]-3,4,5-trihydroxytétrahydropyran-2-carboxylique
Métabolite H	Acide 2-acétylamino-3-(6-chloro-3-phénylpyridazin-4-ylsulfonyl)propionique

Tableau 3 Profil de toxicité du pyridate technique

Les effets observés chez les deux sexes sont présentés en premier, suivis des effets observés chez les mâles, puis chez les femelles (séparés par un point-virgule). Sauf indication contraire, les effets sur le poids des organes touchent tant le poids absolu que le poids relatif des organes par rapport au poids corporel. Les effets observés à des doses supérieures à la dose minimale entraînant un effet nocif observé ne sont pas indiqués dans le tableau pour la plupart des études, par souci de concision.

Type d'étude / animal / n° de l'ARLA	Résultats de l'étude
Études toxicocinétiques	
<p>Absorption, distribution, métabolisme et élimination (dose unique et répétée par gavage oral)</p> <p>Rat (Sprague Dawley)</p> <p>N° de l'ARLA 2909855</p>	<p>Le ¹⁴C-pyridate, radiomarqué sur le cycle pyridazine, a été administré par gavage en doses uniques par voie orale de 20, 200 ou 600 mg/kg p.c. Plusieurs doses de 20 mg/kg p.c./jour de pyridate non radiomarqué ont été administrées par voie orale pendant 14 jours, suivies d'une dose unique de 20 mg/kg p.c. de ¹⁴C-pyridate, radiomarqué sur le cycle pyridazine, le jour 15.</p> <p>Absorption : Le pyridate a été rapidement et modérément à bien absorbé (> 70 % de la DA). Le pic de radioactivité dans le plasma a été détecté à 1 heure et à 2 heures chez les ♂ et les ♀, respectivement, après une dose unique par voie orale de 20 mg/kg p.c. Après une dose unique par voie orale de 200 mg/kg p.c., les niveaux plasmatiques étaient les plus élevés à 1 heure et avaient diminué par près de deux ordres de grandeurs à 6 heures. À la dose 600 mg/kg p.c., la radioactivité plasmatique était plus élevée à 6 heures qu'à 1 heure, ce qui semble indiquer une saturation de l'absorption et/ou une vitesse d'absorption plus lente à la dose de 600 mg/kg p.c.</p> <p>Élimination : La majeure partie de la radioactivité administrée a été éliminée dans les 24 heures suivant l'administration. Après 96 heures, 69 à 84 % de la DA a été détectée dans l'urine et 11 à 19 % dans les matières fécales après une dose unique de 20 ou 200 mg/kg p.c., ou après des doses multiples de 20 mg/kg p.c./jour. Chez les rats ayant subi une canulation du canal cholédoque, 6 à 8 % de la DA a été détectée dans la bile, 13 à 30 % dans l'urine et 7 à 11 % dans les matières fécales dans les 24 heures ayant suivi l'administration d'une dose unique par voie orale de 20 mg/kg p.c. Des quantités négligeables de radioactivité (< 0,15 % de la DA) ont été éliminées dans l'air expiré. Chez les ♂ ayant reçu une dose unique par voie orale de 200 ou 600 mg/kg p.c., 62 à 67 % de la DA a été récupérée dans l'urine et 25 à 34 % dans les matières fécales 96 heures après l'administration.</p> <p>Distribution : De faibles niveaux de radioactivité ont été détectés dans les tissus au moment du sacrifice. Après l'administration d'une dose unique de 20 ou 200 mg/kg p.c. ou de plusieurs doses de 20 mg/kg p.c./jour, les niveaux les plus élevés de radioactivité ont été détectés dans les reins, les os et le foie chez les deux sexes, dans la graisse chez les ♂ et dans les ovaires chez les ♀. Les niveaux de radioactivité étaient plus élevés dans certains tissus après des doses multiples par rapport à une dose unique (2 fois plus élevés dans les os et les ovaires; 10 fois plus élevés dans la graisse chez les ♀ seulement). Vingt-quatre heures après l'administration d'une dose unique de 600 mg/kg p.c., la radioactivité dans les tissus était disproportionnellement élevée par rapport aux doses moindres, ce qui semble indiquer une cinétique altérée à cette dose.</p> <p>Métabolisme : Trois métabolites hautement polaires et du pyridate non modifié ont été récupérés dans diverses matrices. Dans les études à dose unique, des échantillons de matières fécales contenaient du pyridate non modifié (jusqu'à 35 % de la radioactivité fécale), du pyridafol (jusqu'à 57 %) et du pyridafol hydroxylé (jusqu'à 32 %). Dans l'urine, on a détecté du pyridafol (jusqu'à 30 %), du pyridafol-O-glucuronide (jusqu'à</p>

	<p>50 %) et du pyridafol hydroxylé (jusqu'à 37 %). Dans le plasma, du pyridate non modifié et du pyridafol ont été détectés (données quantitatives non disponibles). Avec l'augmentation de la dose, un pourcentage plus élevé de pyridafol-<i>O</i>-glucuronide et un pourcentage plus faible de pyridafol hydroxylé ont été détectés dans l'urine, et un pourcentage plus élevé de pyridafol et des quantités moindres de pyridate non modifié et de pyridafol hydroxylé ont été détectés dans les matières fécales. Dans le cas de l'administration de doses multiples, le pyridate non modifié n'a pas été détecté dans les matières fécales et une proportion plus élevée de pyridafol hydroxylé a été détectée.</p>
<p>Absorption, distribution, élimination (dose IV faible unique)</p> <p>Pyridate et pyridafol</p> <p>Rat (Sprague Dawley)</p> <p>N° de l'ARLA 2909851</p>	<p>Des doses uniques de 2,5 mg/kg p.c. de ¹⁴C-pyridate ou de 5,0 mg/kg p.c. de ¹⁴C-pyridafol, tous deux radiomarqués sur le cycle pyridazine, ont été administrées par voie IV.</p> <p>Absorption : Les valeurs C_{max} et de l'ASC pour le sang entier et le plasma étaient généralement 1,3 à 2 fois plus élevées chez les ♀ que chez les ♂ pour les deux substances d'essai. Les valeurs T_{max} étaient similaires pour les deux composés et pour les deux sexes, et variaient de 0,5 à 1,0 heure.</p> <p>Élimination : Les demi-vies d'élimination dans le sang entier et le plasma étaient similaires chez les deux sexes, et variaient de 7 à 13 heures pour le pyridate et de 5 à 7 heures pour le pyridafol. Les constantes de vitesse d'élimination dans le sang et le plasma étaient 1,4 à 2 fois plus élevées chez les ♂ que chez les ♀ pour les deux substances d'essai.</p> <p>Les deux substances d'essai ont été rapidement éliminées dans l'urine, avec > 73 % de la DA détectée dans les échantillons d'urine de 0 à 24 heures dans tous les groupes. La majeure partie de l'élimination par les matières fécales s'est produite entre 12 et 48 heures après l'administration. À 168 heures après l'administration, de 5,2 à 11 % de la DA a été retrouvée dans les matières fécales et de 79 à 91 % dans l'urine et l'eau de rinçage des cages. Il n'y avait pas de différences substantielles dans les profils d'élimination des deux substances d'essai. L'élimination par les matières fécales de la radioactivité après l'administration de pyridate était 2 fois plus élevée chez les ♂ que chez les ♀.</p> <p>Distribution : Les valeurs du volume de distribution dans le sang entier et le plasma étaient 1,3 à 2,5 fois plus élevées chez les ♂ que chez les ♀ pour les deux substances d'essai. À 168 heures après l'administration, moins de 0,2 % de la DA a été détectée dans les tissus. Des niveaux plus élevés de radioactivité (1,5 à 1,8 fois) ont été détectés dans les tissus des ♀ par rapport aux ♂.</p>
<p>Absorption, distribution, métabolisme et élimination (dose unique faible et élevée par gavage oral; dose faible répétée par gavage oral)</p> <p>Pyridate et pyridafol</p> <p>Rat (Sprague Dawley)</p> <p>N°s de l'ARLA 2909852, 2909856, 2909857, 2909858</p>	<p>Des doses uniques par voie orale de ¹⁴C-pyridate (20 ou 200 mg/kg p.c.) ou de ¹⁴C-pyridafol (11, 20, 110 ou 200 mg/kg p.c.), tous deux radiomarqués sur le cycle pyridazine, ont été administrées. Des doses multiples par voie orale de pyridate non radiomarqué (20 mg/kg p.c./jour) ou de pyridafol (11 mg/kg p.c./jour) ont été administrées pendant 14 jours, suivies d'une dose unique de ¹⁴C-pyridate (20 mg/kg p.c.) ou de ¹⁴C-pyridafol (11 mg/kg p.c.), tous deux radiomarqués sur le cycle pyridazine, au jour 15.</p> <p>Absorption : Les deux composés ont été rapidement absorbés après une dose unique par voie orale, avec des valeurs T_{max} de 0,5 à 2,8 heures à la dose faible et de 1 à 11 heures à la dose élevée. L'ASC était plus élevée chez les ♀ que chez les ♂ dans le sang et le plasma après une dose unique par voie orale, pour tous les niveaux de dose et pour les deux composés. Des valeurs C_{max} plus élevées ont été observées après des doses multiples, par rapport à une dose unique.</p> <p>Élimination : La demi-vie d'élimination du sang et du plasma variait de 3 à 19 heures pour les deux substances. La répartition de la radioactivité éliminée entre l'urine et les matières fécales était très similaire pour tous les groupes, avec > 67 % de la DA éliminée dans l'urine (> 82 % de la DA si l'on inclut l'eau de rinçage des cages), et 5 à 14 % de la DA éliminée dans les matières fécales. La majeure partie de la radioactivité trouvée dans l'urine a été détectée dans les 48 heures après une dose unique et dans les 12 heures après</p>

	<p>la dernière dose multiple pour les deux substances.</p> <p>Distribution : La distribution de la radioactivité était généralement similaire entre les sexes, les doses et les substances. À 168 heures après l'administration, les tissus totaux contenaient moins de 1 % de la DA.</p> <p>Après 1, 6 et 24 heures, les plus grandes concentrations de radioactivité ont été détectées dans le tractus gastrointestinal dans tous les groupes, sauf chez les ♀ ayant reçu plusieurs doses de pyridafol (cœur à 6 heures, peau à 24 heures). Après 96 heures, les plus grandes quantités de radioactivité ont été détectées dans la peau, le foie et les reins dans tous les groupes de doses, ainsi que dans la rate après l'administration de doses multiples de pyridate et dans la graisse et les ovaires après l'administration de pyridafol.</p> <p>Métabolisme après l'administration de pyridate : Le pyridate non modifié n'a pas été détecté dans l'urine. Huit métabolites urinaires ont été identifiés. Trois voies prédominantes donnaient lieu à la formation des métabolites majeurs A, B et C. La fraction thiocarbamate du pyridate est presque entièrement hydrolysée pour former du pyridafol (14 à 32 % de la DA). Le pyridafol subit ensuite (1) une oxydation en position para du groupement phényle pour former le métabolite A (22 à 39 % de la DA), (2) une glucuronidation pour former le métabolite B (4 à 16 % de la DA) et (3) une sulfatation pour former le métabolite C (4 à 9 % de la DA). Cinq métabolites mineurs (métabolites D à H) ont été identifiés dans l'urine (chacun représentant ≤ 3 % de la DA). Ces métabolites sont formés par sulfatation ou glucuronidation du métabolite A ou à la suite de diverses transformations du pyridafol (hydrolyse, oxydation, conjugaison au glutathion, glucuronidation, sulfatation, clivage, transfert de méthyle et acétylation).</p> <p>La proportion plus élevée des métabolites A, B et G et la proportion plus faible de pyridafol dans l'urine après des doses répétées semble indiquer qu'une activité plus élevée de l'oxydase et de la glucuronidase peut se produire après des doses répétées par rapport à l'administration d'une dose unique.</p> <p>Dans les matières fécales, on a détecté du pyridate non modifié (0,5 à 4 % de la DA), du pyridafol (0,8 à 4 % de la DA) et le métabolite A (3 à 4 % de la DA). Un pourcentage plus faible de pyridafol et des pourcentages plus élevés des métabolites A, B et G dans l'urine des ♀ par rapport aux ♂ peuvent signaler une activité plus élevée de l'oxydase et de la glucuronidase se produisant chez les ♀. Un pourcentage plus faible des métabolites C, E et F observés dans l'urine des ♀ par rapport aux ♂ semble indiquer une activité plus faible de la sulfatase chez les ♀.</p> <p>Aucune différence dans les pourcentages relatifs des métabolites en fonction de la dose n'a été observée.</p> <p>Un profil métabolique similaire a été observé après l'administration de doses de pyridafol.</p>
<p>Métabolisme – voies métaboliques proposées de l'ester <i>S</i>-octyle de l'acide thiocarbone chez les mammifères</p> <p>N° de l'ARLA 2909850</p>	<p>Étude complémentaire</p> <p>Le pyridate est composé d'un groupement phényle-pyridazine lié à une chaîne latérale d'octane-1-thiol par l'intermédiaire d'un groupe thiocarbamate, et il est rapidement hydrolysé pour former le pyridafol et l'ester <i>S</i>-octyle de l'acide thiocarbone. Comme la toxicocinétique de l'acide thiocarbone radiomarqué n'a pas été étudiée chez les mammifères, une voie métabolique a été proposée d'après les données tirées de la littérature scientifique publiée. Selon la voie métabolique proposée, l'ester <i>S</i>-octyle de l'acide thiocarbone est facilement décarboxylé en raison de la position du groupe carboxyle dans le thioester, ce qui entraîne la formation de l'octane-1-thiol. Les thiols sont couramment métabolisés avant d'être éliminés. Il a été proposé également que la méthylation du thiol et l'oxydation subséquente du soufre constituent la voie prédominante. Les voies métaboliques mineures sont la glucuronidation du thiol et</p>

	l'oxydation du soufre pour donner de l'acide octane-1-sulfinique.
Absorption, distribution, métabolisme (dose unique par gavage oral) Rat (Sprague Dawley) N° de l'ARLA 2909853	Étude complémentaire – données limitées déclarées Des doses uniques de ¹⁴ C-pyridate (position du radiomarqueur non précisée; on suppose qu'il se trouve sur le cycle pyridazine) ont été administrées à raison de 20 mg/kg p.c. (pour l'évaluation du métabolisme) ou de 200 mg/kg p.c. (pour l'évaluation de l'absorption et de la distribution). Analyse du plasma : Le pic de radioactivité dans le plasma après l'administration de 200 mg/kg p.c. a été détecté après 1 heure et 6 heures pour les ♂ et les ♀, respectivement. Distribution : Hormis le tractus gastrointestinal, les concentrations moyennes de radioactivité les plus élevées après l'administration de 200 mg/kg p.c. ont été détectées dans le foie, les reins et le plasma/sang. Après 24 heures, < 3 % de la radioactivité totale a été détectée dans chaque tissu. Aucun signe de rétention tissulaire n'a été observé. Métabolisme : Le pyridafol et un métabolite inconnu (très probablement du pyridafol hydroxylé) ont été détectés dans l'urine et les matières fécales après l'administration d'une dose de 20 mg/kg p.c. Le pyridafol- <i>O</i> -glucuronide a été détecté dans l'urine seulement. Le pyridate non modifié n'a pas été détecté dans l'urine ou les matières fécales.
Absorption, élimination, métabolisme (dose unique par gavage oral) Chien (Beagle) N° de l'ARLA 2909854	Étude complémentaire – étude pilote Des chiens (1/sexe) ont reçu successivement des doses de 32, 80, et 200 mg/kg p.c. de ¹⁴ C-pyridate, radiomarké sur le cycle pyridazine, avec au moins 10 jours entre chaque dose. Absorption : Le pic de radioactivité plasmatique a été détecté dans les 12 heures suivant l'administration de la dose. Les ♀ présentaient une ASC plus élevée (environ 2 fois) que les ♂ à toutes les doses. Élimination : Une réduction des niveaux de radioactivité dans le plasma à < 10 % du pic a été observée dans les 48 heures suivant l'administration. Des vomissements ont été observés après l'administration de 80 mg/kg p.c. (jusqu'à 0,7 % de la DA) et de 200 mg/kg p.c. (34 % de la DA). Des quantités plus élevées de radioactivité ont été détectées dans l'urine et des quantités plus faibles dans les matières fécales des ♀ (74 à 76 % de la DA dans l'urine, 19 à 20 % dans les matières fécales) par rapport aux ♂ (40 à 46 % de la DA dans l'urine, 36 à 50 % dans les matières fécales) à 32 et 80 mg/kg p.c. À 200 mg/kg p.c., des quantités comparables de radioactivité ont été détectées dans l'urine (♂/♀ : 19/24 % de la DA dans l'urine; 27/32 % dans les matières fécales). Métabolisme : Les métabolites pyridafol- <i>N</i> -glucuronide / pyridafol- <i>O</i> -glucuronide (68 à 74 % de la radioactivité totale détectée) et pyridafol (18 à 23 % de la radioactivité totale détectée) ont été détectés dans l'urine. Deux autres composants radioactifs non identifiés représentaient ≤ 8 % de la radioactivité totale détectée.
Études de toxicité aiguë	
Toxicité aiguë, voie orale (gavage) Souris (NMRI) N° de l'ARLA 2909799	Toxicité aiguë faible par voie orale. DL ₅₀ > 10 000 mg/kg p.c. Signes cliniques de toxicité : sédation, dyspnée, position ventrale et posture voûtée.
Toxicité aiguë, voie orale (gavage) Rat (Wistar)	Toxicité aiguë faible par voie orale. DL ₅₀ (♂) > 2 800 mg/kg p.c. DL ₅₀ (♀) = 2 371 mg/kg p.c.

N° de l'ARLA 2909793	Signes cliniques de toxicité : léthargie, mouvements non coordonnés, posture voûtée, horripilation, taches rougeâtres (museau, dos et tête), décubitus ventrolatéral, respiration lente et respiration laborieuse.
Toxicité aiguë, voie orale (gavage) Rat (Wistar) N° de l'ARLA 3038533	Toxicité aiguë faible par voie orale. DL ₅₀ (♂/♀) = 4 690 mg/kg p.c. DL ₅₀ (♂) = 5 993 mg/kg p.c. DL ₅₀ (♀) = 3 544 mg/kg p.c. Signes cliniques de toxicité : dyspnée, sédation, ataxie, position latérale-abdominale, position courbée du corps, fourrure ébouriffée et position ventrale.
Toxicité aiguë, voie orale (gavage) Rat (Wistar) N° de l'ARLA 2909794	Toxicité aiguë faible par voie orale. DL ₅₀ (♂/♀) > 2 000 mg/kg p.c. Signes cliniques de toxicité : léthargie, mouvements non coordonnés, posture voûtée.
Toxicité aiguë, voie orale (gavage) Rat (Wistar) N° de l'ARLA 2909800	Toxicité aiguë faible par voie orale. DL ₅₀ (♂/♀) = 3 588 mg/kg p.c. DL ₅₀ (♂) = 4 174 mg/kg p.c. DL ₅₀ (♀) = 2 961 mg/kg p.c. Signes cliniques de toxicité : sédation, posture voûtée, fourrure ébouriffée, position ventrale et spasmes.
Toxicité aiguë, voie orale (gavage) Rat (Wistar) N° de l'ARLA 2909801	Toxicité aiguë faible par voie orale. DL ₅₀ (♂) > 2 800 mg/kg p.c. DL ₅₀ (♀) = 2 092 mg/kg p.c. Signes cliniques de toxicité : posture voûtée, léthargie, mouvements non coordonnés, mouvements de « pédalage », décubitus ventrolatéral, respiration profonde ou laborieuse et horripilation.
Toxicité aiguë, voie cutanée Lapin (NZZ) N° de l'ARLA 3038534	Toxicité aiguë faible par voie cutanée. DL ₅₀ (♂/♀) > 2 000 mg/kg p.c. Aucun signe clinique de toxicité. Érythème léger à modéré observé au site d'application tout au long de l'étude.
Toxicité aiguë par inhalation Rat (Wistar) N° de l'ARLA 3038535	Toxicité aiguë faible par inhalation. CL ₅₀ (♂/♀) > 4,37 mg/L Signes cliniques de toxicité : sédation, dyspnée, position courbée du corps, fourrure ébouriffée.
Irritation oculaire Lapin (NZZ) N° de l'ARLA 2909805	Irritation oculaire minime. CMM = 0,77/110 CIM = 2,3/110 à 24 heures
Irritation cutanée	Légèrement irritant pour la peau.

Lapin (NZB) N° de l'ARLA 2909807	CMM = 2,3/8 CIM = 2,5/8 à 48 heures
Sensibilisation cutanée (test épicutané ouvert) Cobayes (Dunkin- Hartley albinos) N° de l'ARLA 2909809	Sensibilisant cutané potentiel. Positif.
Sensibilisation cutanée (Buehler) Cobayes (Dunkin- Hartley albinos) N° de l'ARLA 2909810	Sensibilisant cutané potentiel. Positif.
Études de toxicité à court terme	
Toxicité par voie orale (régime alimentaire), 28 jours Souris (Swiss) N° de l'ARLA 2909821	Étude complémentaire. La DSENO et la DMENO n'ont pas été établies. Effets à ≥ 450 mg/kg p.c./j : \downarrow p.c., \downarrow prise de p.c. (σ); \uparrow poids de la rate (φ). Effets à 1 500 mg/kg p.c./j : \uparrow CA, \downarrow efficacité alimentaire, \uparrow poids du foie (σ/φ); \downarrow p.c., \downarrow prise de p.c. (φ). Limites : Étude réalisée avant l'adoption des lignes directrices, analyses hématologiques et analyses chimiques cliniques limitées, examen histopathologique limité des tissus prélevés, aucune donnée individuelle fournie et aucune analyse du régime alimentaire utilisé pendant l'essai.
Toxicité par voie orale (régime alimentaire), 28 jours Rat (Wistar) N° de l'ARLA 2909822 Le but de l'étude était de déterminer l'effet de la concentration d'amines dans le régime alimentaire sur la puissance du pyridate, car on sait que le pyridate se décompose en présence d'amines.	Étude complémentaire. La DSENO et la DMENO n'ont pas été établies. Régime alimentaire standard (concentration élevée en amines) : Effets à ≥ 300 mg/kg p.c./j : \downarrow p.c., \downarrow prise de p.c., \downarrow CA (σ/φ). Effets à 1 000 mg/kg p.c./j : \downarrow efficacité alimentaire, \uparrow poids relatif des poumons (σ/φ); \uparrow poids relatif des reins (σ); \uparrow globules blancs, \uparrow poids relatif du thymus (φ). Régime alimentaire semi-purifié (faible concentration en amines) : Effets à ≥ 300 mg/kg p.c./j : \downarrow p.c., \downarrow prise de p.c., \downarrow CA (σ/φ). Effets à 1 000 mg/kg p.c./j : \downarrow efficacité alimentaire, \uparrow globules rouges, \uparrow poids relatif des poumons (σ/φ); \uparrow poids relatif des reins (σ); \uparrow globules blancs, \uparrow poids relatif du thymus (φ). On n'a observé aucun lien apparent entre la formulation des aliments et la toxicité du pyridate dans les conditions de cette étude. Limites : Étude réalisée avant l'adoption des lignes directrices, analyses hématologiques et

	analyses chimiques cliniques limitées, examen histopathologique limité des tissus prélevés, aucune donnée individuelle fournie et aucune analyse du régime alimentaire utilisé pendant l'essai.
<p>Toxicité par voie orale (régime alimentaire), 28 jours</p> <p>Rat (Wistar et Sprague Dawley)</p> <p>N° de l'ARLA 2997571</p>	<p>Étude complémentaire.</p> <p>La DSENO et la DMENO n'ont pas été établies.</p> <p>Rats Wistar : Effets à ≥ 300 mg/kg p.c./j : \downarrow p.c., \downarrow CA ($\text{♂}/\text{♀}$); \downarrow prise de p.c. (♂).</p> <p>Effets à 1 000 mg/kg p.c./j : apparence émaciée, \downarrow efficacité alimentaire, \uparrow poids relatif des poumons ($\text{♂}/\text{♀}$); \downarrow prise de p.c., \uparrow poids relatif de la rate (♀).</p> <p>Rats Sprague Dawley : Effets à ≥ 300 mg/kg p.c./j : \downarrow p.c., \downarrow prise de p.c., \downarrow CA ($\text{♂}/\text{♀}$); \uparrow poids relatif du thymus, \uparrow poids relatif du foie (♀).</p> <p>Effets à 1 000 mg/kg p.c./j : apparence émaciée, \downarrow efficacité alimentaire, \uparrow poids relatif de la rate ($\text{♂}/\text{♀}$); \uparrow poids relatif des poumons (♂); \downarrow Hb (♀).</p> <p>Limites : Étude réalisée avant l'adoption des lignes directrices, analyses hématologiques et analyses chimiques cliniques limitées, aucun examen histopathologique des tissus prélevés, aucune donnée individuelle fournie et aucune analyse du régime alimentaire utilisé pendant l'essai.</p>
<p>Toxicité par voie orale (régime alimentaire), 90 jours</p> <p>Rat (Sprague-Dawley)</p> <p>N° de l'ARLA 2909813</p>	<p>DSENO = 86/96 mg/kg p.c./j ($\text{♂}/\text{♀}$) DMENO = 340/377 mg/kg p.c./j ($\text{♂}/\text{♀}$)</p> <p>Effets à la DMENO : \downarrow p.c., \downarrow prise de p.c., \downarrow CA, \downarrow efficacité alimentaire, \uparrow réduction des substances dans l'urine, \downarrow pH de l'urine ($\text{♂}/\text{♀}$).</p>
<p>Toxicité par voie orale (gavage), 90 jours</p> <p>Rat (Sprague-Dawley)</p> <p>N° de l'ARLA 1200231</p>	<p>Étude complémentaire.</p> <p>La DSENO et la DMENO n'ont pas été établies.</p> <p>Effets à ≥ 92 mg/kg p.c./j : macrophages lipidiques dans les poumons avec \uparrow exsudation séreuse, \uparrow poids des poumons ($\text{♂}/\text{♀}$).</p> <p>Effets à ≥ 228 mg/kg p.c./j : \downarrow p.c., \downarrow prise de p.c., \downarrow efficacité alimentaire (♂).</p> <p>Limites : Étude réalisée avant l'adoption des lignes directrices, données limitées déclarées, données individuelles pour de nombreux paramètres non incluses dans le rapport, aucune analyse de la formulation de la dose.</p>
<p>Toxicité par voie orale (gavage), 90 jours, avec récupération de 28 jours</p> <p>Rat (albinos; aucune autre précision sur la lignée)</p> <p>N° de l'ARLA 2997558</p>	<p>DSENO = 63 mg/kg p.c./j ($\text{♂}/\text{♀}$) DMENO = 177 mg/kg p.c./j ($\text{♂}/\text{♀}$)</p> <p>Effets à la DMENO : salivation, hypoactivité, zones/taches sombres sur l'estomac ($\text{♂}/\text{♀}$); mort d'un animal (jour 39), \downarrow poids du thymus (♂); \downarrow ChP, \uparrow bilirubine, \uparrow poids relatif du foie, \uparrow poids relatif des reins (♀).</p> <p>La salivation et l'hypoactivité se sont poursuivies pendant la période de récupération de 28 jours.</p>
Toxicité par voie orale	Étude complémentaire.

<p>(gavage), 90 jours</p> <p>Chien (Beagle)</p> <p>N° de l'ARLA 3038540</p>	<p>La DSENO et la DMENO n'ont pas été établies.</p> <p>Effets à ≥ 92 mg/kg p.c./j : \uparrow fréquence et gravité de la diarrhée, démarche titubante, faiblesse des extrémités, vomissements ($\text{♂}/\text{♀}$); \downarrow p.c., \downarrow prise de p.c. (♂).</p> <p>Effets à 228 mg/kg p.c./j : inconscience après l'administration (jusqu'à 1 heure) ($\text{♂}/\text{♀}$); état moribond (1 ♂, sacrifice non prévu), hyperplasie épithéliale multifocale des poumons, pneumonite multifocale, petits kystes dans l'hypophyse (♂); \downarrow p.c., \downarrow prise de p.c., \uparrow fréquence et gravité de l'infiltration cornéenne superficielle des yeux (résultat équivoque) (♀).</p> <p>Limites : Étude réalisée avant l'adoption des lignes directrices, données limitées déclarées, données individuelles pour de nombreux paramètres non incluses dans le rapport, incohérences dans le rapport et aucune analyse de la formulation de la dose.</p>
<p>Toxicité par voie orale, 90 jours (capsules)</p> <p>Chien (Beagle)</p> <p>N°s de l'ARLA 2997570, 2997564, 2909815, 3038542</p>	<p>DSENO = 20 mg/kg p.c./j ($\text{♂}/\text{♀}$) DMENO = 60 mg/kg p.c./j ($\text{♂}/\text{♀}$)</p> <p>Effets à la DMENO : vomissements, ataxie, mydriase, salivation, \downarrow p.c., \downarrow prise de p.c. ($\text{♂}/\text{♀}$); \uparrow ChP, \uparrow poids des surrénales, \uparrow poids de l'hypophyse (♂); hypoactivité, balancement de la tête, nystagmus, respiration laborieuse, déshydratation, opisthotonos (♀).</p> <p>Effets à 200 mg/kg p.c./j : chambres de digestion de la myéline du nerf sciatique ($\text{♂}/\text{♀}$).</p> <p>Limite : L'analyse des capsules contenant la dose n'a pas été réalisée.</p>
<p>Toxicité par voie orale (capsules), 90 jours</p> <p>Chien (Beagle)</p> <p>N° de l'ARLA 2909820</p>	<p>DSENO = 40 mg/kg/j ($\text{♂}/\text{♀}$) DMENO = 80 mg/kg p.c./j ($\text{♂}/\text{♀}$)</p> <p>Effets à la DMENO : ataxie, hypoactivité, salivation, congestion des vaisseaux sanguins du fond de l'oeil, \downarrow ALT, pigmentation jaune/brune des cellules de Kupffer dans le foie, \uparrow poids du foie, \uparrow poids des reins ($\text{♂}/\text{♀}$); prostration, vomissements, pâleur, nez sec, froideur au toucher, posture voûtée, bronchopneumonie (♀).</p> <p>Effets à 120 mg/kg p.c./j : signes cliniques neurotoxiques après 1 à 2 doses, chambres de digestion de la myéline du nerf sciatique ($\text{♂}/\text{♀}$).</p>
<p>Toxicité par voie orale (capsules), 12 mois</p> <p>Chien (Beagle)</p> <p>N° de l'ARLA 2909817</p>	<p>Étude complémentaire.</p> <p>Les doses ont été augmentées tout au long de l'étude en raison de l'absence de signes cliniques.</p> <p>Effets aux doses faibles (5/10/30 mg/kg p.c./j) : aucun effet lié au traitement.</p> <p>Effets aux doses moyennes (20/60/80/100 mg/kg p.c./j) : aucun signe clinique lié au traitement pendant les 38 premières semaines de l'étude (jusqu'à 60 mg/kg p.c./j).</p> <p>Effets à 80 mg/kg p.c./j (semaines 39 à 42) : état languide (♀).</p> <p>Effets à 100 mg/kg p.c./j (semaines 43 à 52) : incapacité à se tenir debout, mydriase, ataxie, prostration, larmolement ($\text{♂}/\text{♀}$); état languide, absence de réaction à la douleur, lenteur de la conscience, salivation, dyspnée, tremblements, pupilles insensibles à la lumière, posture voûtée, respiration sifflante, pattes bloquées/aucun contrôle musculaire (♂).</p> <p>Effets à la dose élevée (60/100 (♂)/120/140/150 mg/kg p.c./j) : aucun signe clinique lié au traitement pendant les 35 premières semaines de l'étude (jusqu'à 100/60 mg/kg p.c./j chez</p>

	<p>les ♂/♀).</p> <p>Effets à 120 mg/kg p.c./j (semaines 36 à 38) : salivation, ataxie, mydriase, prostration (♂).</p> <p>Effets à 140 mg/kg p.c./j (semaines 39 à 42) : salivation, ataxie, mydriase, prostration, état languide (♂/♀); dyspnée, larmoiement, absence de réponse à la douleur, absence de réponse pupillaire, posture voûtée, inconscience, souffrance apparente, raideur des pattes lors de la marche, serrement des dents, tremblements (♂).</p> <p>Effets à 150 mg/kg p.c./j (semaines 43 à 52) : salivation, ataxie, mydriase, état languide, dyspnée, larmoiement (♂/♀); pattes droites et bloquées sans contrôle musculaire, posture voûtée, nystagmus, regard fixe, sensible au toucher (♂); prostration, absence de réponse à la douleur, absence de réponse pupillaire (♀).</p> <p>Certains signes chez les ♂ n'étaient plus observés lorsque la dose augmentait à 150 mg/kg p.c./j.</p> <p>Limites : Les augmentations progressives et échelonnées des doses ont brouillé l'interprétation. Les doses n'étaient pas assez élevées pour la majeure partie de l'étude.</p>
<p>Toxicité par voie orale (régime alimentaire), 12 mois</p> <p>Chien (Beagle)</p> <p>N° de l'ARLA 3038541</p>	<p>DSENO = 77 mg/kg p.c./j (♂/♀)</p> <p>La DMENO n'a pas pu être établie.</p> <p>Aucun résultat nocif lié au traitement.</p>
<p>Toxicité par voie cutanée, 21 jours</p> <p>Rat (Sprague-Dawley)</p> <p>N°s de l'ARLA 1176115, 3038543</p>	<p>DSENO = n'a pas pu être établie / 1 000 mg/kg p.c./j (♂/♀).</p> <p>DMENO = 1 000 mg/kg p.c./j / n'a pas pu être établie (♂/♀).</p> <p>Les groupes ayant reçu une dose sont limités aux témoins et à la dose de 1 000 mg/kg p.c./j.</p> <p>Effets à la DMENO : hyperplasie cutanée, inflammation, croûtes, ulcération, ↓ prise de p.c., ↑ poids relatif du foie (♂/♀); ↓ p.c., ↓ temps de Quick, ↓ AUS, ↓ chlorure, ↑ albumine, ↑ ALT (♂); ↓ lymphocytes (♀) (effets jugés non nocifs chez les ♀).</p>
Études de toxicité chronique et d'oncogénicité	
<p>Étude d'oncogénicité (régime alimentaire), 18 mois</p> <p>Souris (B6C3F1)</p> <p>N°s de l'ARLA 2909830, 2997559</p>	<p>DSENO = 48/55 mg/kg p.c./j (♂/♀)</p> <p>DMENO = 97/115 mg/kg p.c./j (♂/♀)</p> <p>Effets à la DMENO : ↓ p.c. (♂/♀).</p> <p>Aucun signe de tumorigénicité.</p>
<p>Étude d'oncogénicité (régime alimentaire), 24 mois</p> <p>Souris (Swiss)</p> <p>N°s de l'ARLA 3038547, 3038548</p>	<p>DSENO = 140/120 mg/kg p.c./j (♂/♀)</p> <p>DMENO = 684/624 mg/kg p.c./j (♂/♀)</p> <p>Effets à la DMENO : ↓ p.c., ↓ prise de p.c. (♂/♀); ↑ poids du foie, ↑ vacuolisation hépatocellulaire, ↑ nodules bénins du foie (14 %, 12 %, 22 %, 28 %) (♂).</p> <p>Signes de tumorigénicité (nodules bénins du foie chez les ♂).</p>
<p>Toxicité chronique/ oncogénicité (régime alimentaire), 28 mois</p>	<p>DSENO = 16/20 mg/kg p.c./j (♂/♀)</p> <p>DMENO = 100/130 mg/kg p.c./j (♂/♀)</p> <p>Effets à la DMENO : ↓ p.c. (♂/♀), ↓ prise de p.c., ↓ CA (♀).</p>

Rat (Wistar) N ^{os} de l'ARLA 1199493, 3038544, 3038545, 3038546	Aucun signe de tumorigénicité.
Études de toxicité pour le développement et la reproduction	
Toxicité pour la reproduction sur 3 générations (régime alimentaire) – 2 portées par génération Rat (Wistar) N ^o de l'ARLA 3038549	<p>Étude complémentaire.</p> <p>DSENO parentale = 19 mg/kg p.c./j DMENO parentale = 110 mg/kg p.c./j (♂/♀)</p> <p>Effets à la DMENO parentale : ↓ p.c. [P, F₁], ↓ prise de p.c. [P, F₁], ↓ CA [F₁], ↑ poids relatif des reins [F₁] (♂/♀); ↓ CA [P], ↑ poids relatif des reins [F₂] (♂); ↑ poids du foie [F₂] (♀).</p> <p>La DSENO et la DMENO pour les descendants n'ont pas pu être établies, en raison des limites de l'étude.</p> <p>Effets chez les descendants à 110 mg/kg p.c./j : ↓ p.c. aux JPN 14 et 21 [portées F_{1a}, F_{2a}, F_{3a}], ↑ poids relatif du foie [F_{3b}, 4 semaines après le sevrage] (♂/♀).</p> <p>La DSENO et la DMENO pour la reproduction n'ont pas pu être établies en raison des limites de l'étude.</p> <p>Aucun effet lié au traitement sur les paramètres reproductifs n'a été mesuré dans l'étude.</p> <p>Limites : Aucune évaluation du cycle œstral, des paramètres spermatiques ou de la maturation sexuelle. L'élimination des portées au JPN 1 peut avoir eu un impact sur la capacité d'évaluer la survie postnatale précoce. Les signes cliniques des descendants n'ont pas été consignés. Les mesures du poids des organes et l'examen histopathologique des descendants ont été limités aux portées F_{3b}, 4 semaines après le sevrage.</p>
Toxicité aiguë par voie orale (gavage) – détermination de la sensibilité relative des rates gravides et non gravides Rat (Wistar) N ^o de l'ARLA 2909797	<p>Étude complémentaire (non exigée).</p> <p>Une dose unique par gavage a été administrée à des rates gravides (au JG 6) et à des rates non gravides. Les animaux ont été sacrifiés 3 jours après l'administration de la dose.</p> <p>La DSENO et la DMENO n'ont pas été établies.</p> <p>Effets à 2 000 mg/kg p.c. chez les rates gravides – Signes cliniques de toxicité : prostration et sédation. Il n'y a eu aucune mortalité.</p> <p>Effets à 2 240 mg/kg p.c. chez les rates gravides – Signes cliniques de toxicité : fourrure ébouriffée, apathie, démarche instable et prostration. Mortalité chez 5 mères sur 10.</p> <p>Effets à 2 240 mg/kg p.c. chez les rates non gravides – Signes cliniques de toxicité : fourrure ébouriffée et apathie. Mortalité chez 1 rate sur 10.</p> <p>Conclusion : Les rates gravides ont montré des taux de survie plus faibles (50 %) que les rates non gravides (90 %). Les rates gravides sont jugées plus sensibles à l'administration par voie orale de pyridate que les rates non gravides.</p>
Toxicité pour le développement (gavage) Rat (Sprague-Dawley)	<p>Étude complémentaire.</p> <p>La DSENO et la DMENO n'ont pas pu être établies.</p> <p>Toxicité maternelle Effets à ≥ 100 mg/kg p.c./j : mortalité, nécrose du foie chez les animaux morts.</p>

N° de l'ARLA 1199504	<p>Effets à 300 mg/kg p.c./j : ↓ p.c., ↓ prise de p.c., ↓ CA, ↓ poids moyen du placenta.</p> <p>Toxicité pour le développement Effets à 300 mg/kg p.c./j : ↑ dilatation des ventricules latéraux et du bassin du rein, ↑ mortalité intra-utérine tardive.</p> <p>Limites : Étude réalisée avant l'adoption des BPL et des lignes directrices, données limitées déclarées.</p>
<p>Toxicité pour le développement (gavage) – étude de détermination des doses</p> <p>Rat (Wistar)</p> <p>N° de l'ARLA 1199504</p>	<p>Étude complémentaire (détermination des doses)</p> <p>La DSENO et la DMENO n'ont pas pu être établies.</p> <p>Toxicité maternelle Effets à 150 mg/kg p.c./j : légère perte de p.c. (JG 6-7), ↓ prise de p.c. (JG 6-11), ↓ CA.</p> <p>Toxicité pour le développement Effets à 150 mg/kg p.c./j : ↓ poids des fœtus.</p> <p>Aucune malformation n'a été observée chez les fœtus à l'examen externe.</p>
<p>Toxicité pour le développement (gavage)</p> <p>Rat (Wistar)</p> <p>Nos de l'ARLA 1213933, 3038550</p>	<p>DSENO maternelle = 165 mg/kg p.c./j DMENO maternelle = 400 mg/kg p.c./j</p> <p>Effets à la DMENO maternelle : mort de 5 animaux (après la première dose), signes cliniques débutant après la deuxième dose (corps en position latérale ou ventrale, dyspnée, fourrure ébouriffée, aucune réaction à l'irritation externe, spasmes musculaires cloniques ou toniques, larmolement, mouvements de roulement; intensité des signes cliniques diminuant au fil du temps), ↓ p.c., ↓ prise de p.c.</p> <p>DSENO pour le développement = 165 mg/kg p.c./j DMENO pour le développement = 400 mg/kg p.c./j</p> <p>Effets à la DMENO pour le développement : ↓ poids des fœtus, ossification incomplète des os du crâne (pariétal, interpariétal, occipital), ossification absente des noyaux des phalanges, ossification absente du calcaneus, ossification absente des vertèbres cervicales.</p> <p>Aucun signe de sensibilité chez les jeunes. Aucune malformation liée au traitement.</p>
<p>Toxicité pour le développement (gavage)</p> <p>Lapin (chinchilla)</p> <p>N° de l'ARLA 3038551</p>	<p>DSENO maternelle = 90 mg/kg p.c./j La DMENO maternelle n'a pas pu être établie.</p> <p>Aucun effet lié au traitement chez les mères.</p> <p>DSENO pour le développement = 90 mg/kg p.c./j La DMENO pour le développement n'a pas pu être établie.</p> <p>Aucun effet sur le développement lié au traitement.</p> <p>Aucun signe de sensibilité chez les jeunes. Aucune malformation liée au traitement.</p>
<p>Toxicité pour le développement (gavage)</p> <p>Lapin (chinchilla)</p>	<p>DSENO maternelle = 450 mg/kg p.c./j DMENO maternelle = 900 mg/kg p.c./j</p> <p>Effets à la DMENO maternelle : ↓ p.c., perte de p.c. (dès les JG 6-8), ↓ CA, foyers blancs dans les reins, ↑ résorptions précoces, ↑ résorptions totales de la portée, ↑ pertes post-</p>

N° de l'ARLA 2909835	<p>implantation.</p> <p>DSENO pour le développement = 90 mg/kg p.c./j DMENO pour le développement = 450 mg/kg p.c./j</p> <p>Effets à la DMENO pour le développement : ↑ ossification incomplète de la 2^e sternèbre et de plusieurs phalanges.</p> <p>Signes de sensibilité chez les jeunes. Aucune malformation liée au traitement.</p>
<p>Toxicité pour le développement (gavage)</p> <p>Lapin (NZB)</p> <p>N° de l'ARLA 2909834</p>	<p>DSENO maternelle = 300 mg/kg p.c./j DMENO maternelle = 600 mg/kg p.c./j</p> <p>Effets à la DMENO maternelle : matières fécales sèches, absence de matières fécales, avortements spontanés, perte de p.c. (à partir du JG 14), ↓ p.c., ↓ CA, ↓ poids de l'utérus chez les lapines gravides, ↓ p.c. après correction du poids de l'utérus des lapines gravides.</p> <p>DSENO pour le développement = 300 mg/kg p.c./j DMENO pour le développement = 600 mg/kg p.c./j</p> <p>Effets à la DMENO pour le développement : ↓ poids des fœtus, avortements spontanés.</p> <p>Aucun signe de sensibilité chez les jeunes. Aucune malformation liée au traitement.</p>
Études de génotoxicité	
<p>Essai de mutation inverse sur bactéries</p> <p><i>E. Coli</i>, souche WP2uvrA</p> <p>N° de l'ARLA 2909839</p>	<p>Résultat négatif ± activation métabolique.</p> <p>Essais menés jusqu'à la concentration limite.</p>
<p>Essai de mutation inverse sur bactéries</p> <p>Souches TA98, TA100, TA1535, TA1537 et TA1538 de <i>S. typhimurium</i></p> <p>N° de l'ARLA 2909840</p>	<p>Résultat négatif ± activation métabolique.</p> <p>Essais menés jusqu'à la concentration limite, jusqu'à des concentrations entraînant une précipitation et jusqu'à des concentrations cytotoxiques.</p>
<p>Essai de mutation inverse sur bactéries</p> <p>Souches TA98, TA100, TA1535, TA1537 et TA1538 de <i>S. typhimurium</i></p> <p>N° de l'ARLA 3038552</p>	<p>Étude complémentaire.</p> <p>Aucun signe d'induction de colonies mutantes en présence ou en l'absence d'activation métabolique lors des essais jusqu'à une concentration limite.</p> <p>Limite : Données limitées sur les témoins positifs.</p>
<p>Essai de mutation inverse sur bactéries</p>	<p>Résultat négatif ± activation métabolique.</p> <p>Essais menés jusqu'à des concentrations de précipitation et jusqu'à des concentrations</p>

Souches TA98, TA100, TA102, TA1535 et TA1537 de <i>S. typhimurium</i> N° de l'ARLA 2997561	cytotoxiques.
Essai de recombinaison bactérienne <i>B. subtilis</i> N° de l'ARLA 2909841	Étude complémentaire (non exigée). Aucun signe d'activité recombinogène en présence ou en l'absence d'activation métabolique. Essais menés jusqu'à la concentration limite
Essai in vitro d'aberration chromosomique Cellules d'ovaire de hamsters chinois N° de l'ARLA 2909844	Résultat négatif ± activation métabolique. Essai mené jusqu'à des concentrations cytotoxiques.
Test du micronoyau in vivo (gavage) Souris (Swiss) N° de l'ARLA 2909846	Négatif Le rapport n'indiquait pas les signes cliniques de toxicité. Mortalité observée à ≥ 400 mg/kg p.c.
Test du micronoyau in vivo (gavage) Souris (CFLP) N° de l'ARLA 3038555	Étude complémentaire. Aucune augmentation de la fréquence des érythrocytes polychromatiques micronucléés dans la moelle osseuse. Signes cliniques de toxicité : salivation, hypopnée et léthargie. Mortalité après la deuxième dose de 1 000 mg/kg p.c. Limites : Le rapport ne présentait pas les détails sur la préparation des lames, le moment du prélèvement, les critères d'évaluation et l'analyse statistique.
Essai de transformation cellulaire in vitro BHK 21 C13/HRC 1 (cellules rénales de hamster de Syrie) N° de l'ARLA 3038553	Étude complémentaire (non exigée). Aucune augmentation de la fréquence de transformation cellulaire dans les conditions de cette étude. Essai mené jusqu'à des concentrations cytotoxiques.
Essai in vitro de synthèse non programmée de l'ADN Hépatocytes de rat N° de l'ARLA	Négatif Essai mené jusqu'à des concentrations cytotoxiques.

3038554	
Essai in vivo/in vitro de synthèse non programmée de l'ADN – voie orale (gavage) Rat (Fischer) – hépatocytes N° de l'ARLA 2909848	Négatif Signes cliniques : diarrhée. Mortalité à 800 mg/kg p.c.
Essai de mutation sur cellules somatiques in vivo (gavage) Souris (souche T et C57B1/6J) N° de l'ARLA 3038557	Négatif 725 mg/kg p.c. : ↓ taux de survie des petits.
Neurotoxicité	
Neurotoxicité aiguë (gavage) Rat (Sprague Dawley) N° de l'ARLA 2909860	DSENO = 177 mg/kg p.c. (♂/♀) DMENO = 500 mg/kg p.c. (♂/♀) Effets à la DMENO : mortalité, ↓ activité motrice, manque de coordination, animaux couchés sur le côté, pelage mince, respiration superficielle, posture corporelle aplatie, ↑ score de démarche, démarche anormale, respiration laborieuse, ↓ redressement, ↓ réaction de sursaut, ↓ réaction au pincement de la queue, ↓ capacité de redressement, ↓ température corporelle, ↓ CA, dégénérescence neuronale des nerfs périphériques (♂/♀); mouvements moteurs involontaires (cloniques), ↓ réponse au toucher (♂); balancement de la tête, ↑ fréquence respiratoire, horripilation, ↓ éveil, absence de réponse pupillaire, ↑ étalement de la patte à la réception au sol, rétropulsion, respiration superficielle (♀).
Neurotoxicité subchronique – demande d'exemption N°s de l'ARLA 2909861, 2997562	Justification du demandeur pour sa demande d'exemption : La neurotoxicité du pyridate est bien caractérisée, ayant été étudiée dans 20 études de toxicité menées précédemment chez les mammifères. Des signes neurocomportementaux transitoires ont été observés après l'administration d'une dose unique et de doses répétées chez les rongeurs et les chiens, les chiens étant l'espèce la plus sensible. Les effets chez les rongeurs consistaient principalement en une hypoactivité/sédation et des mouvements non coordonnés à des doses élevées, tandis que les effets chez les chiens étaient plus importants, et comprenaient l'ataxie, l'opisthotonos, le nystagmus, le balancement de la tête, des fasciculations musculaires et des tremblements, en plus de l'hypoactivité. Les effets apparaissaient généralement peu de temps après l'administration et disparaissaient en quelques heures. Ces effets semblaient être médiés par le système nerveux central et associés à des concentrations plasmatiques maximales de pyridate, car ils ne survenaient qu'avec l'administration en bolus et n'ont pas été observés dans les études sur l'alimentation. Le poids de la preuve semble indiquer que les effets neurologiques du pyridate ne se produisent que dans des schémas d'administration conduisant à des niveaux proches des concentrations plasmatiques maximales atteignables. Comme l'ont montré les études à doses répétées chez le rat et le chien, les effets neurologiques ne sont pas associés à l'inhibition de la cholinestérase. Le pyridate n'a pas provoqué de modifications structurelles ou permanentes du système nerveux central ou périphérique, comme en témoigne l'absence de lésions histologiques liées au pyridate dans le cerveau, la moelle épinière et les nerfs périphériques, ainsi que l'absence d'atteintes neurologiques irréversibles lors de l'exposition subchronique et chronique répétée chez le rat et le chien.

	<p>Des DSENO et des DMENO bien définies pour les effets neurologiques ont été établies. Le pyridate n'induit pas de changement structurel histopathologique dans le système nerveux, même à des doses létales. Les effets neurologiques du pyridate ne sont pas cumulatifs ou progressifs en cas d'exposition répétée.</p> <p>Par conséquent, la réalisation d'une autre étude de toxicité subchronique comportant des examens de neurotoxicité chez le rat n'apportera aucune information supplémentaire pour caractériser davantage les effets neurologiques déjà établis pour le pyridate ou fournir un point de départ plus faible pour l'évaluation des risques.</p> <p>Évaluation de l'ARLA : Bien qu'il ait été déterminé que les lésions du système nerveux périphérique observées chez le chien et le rat étaient liées au traitement, les chiens étaient plus sensibles que les rats aux manifestations neurocomportementales de la toxicité du pyridate. Par conséquent, il est peu probable que la réalisation d'une étude de neurotoxicité subchronique chez les rats adultes ait une incidence importante sur la caractérisation des dangers et l'évaluation des risques associés au pyridate.</p>
<p>Neurotoxicité pour le développement – demande d'exemption</p> <p>N^{os} de l'ARLA 2997562, 2997563</p>	<p>Justification du demandeur pour sa demande d'exemption : La neurotoxicité du pyridate a été bien caractérisée, et des DSENO et des DMENO bien définies pour les effets neurologiques ont été établies. Le chien est reconnu comme l'espèce la plus sensible. Par conséquent, la réalisation d'autres études sur la neurotoxicité pour le développement ne fournirait pas de renseignements supplémentaires qui modifieraient la compréhension de la neurotoxicité du pyridate au-delà de ce qui est actuellement connu.</p> <p>Évaluation de l'ARLA : La demande d'exemption concernant une étude de neurotoxicité pour le développement n'a pas été acceptée en raison des signes de neurotoxicité dans la base de données. De plus, l'évaluation limitée des descendants dans l'étude disponible de toxicité pour la reproduction sur trois générations ajoute à l'incertitude résiduelle concernant la sensibilité potentielle des jeunes animaux aux effets neurotoxiques du pyridate.</p>
Études spéciales	
<p>Effets sur l'électro-encéphalogramme de l'activité spontanée – voie orale (gavage),</p> <p>Rat (Wistar)</p> <p>N^o de l'ARLA 2997565</p>	<p>Étude complémentaire (non exigée).</p> <p>Cette étude visait à déterminer les effets sur l'activité électrique des structures corticales après l'administration séquentielle de doses uniques de 250, 500 et 1 000 mg/kg p.c., avec un délai de 4 à 7 jours entre les doses. Les seules indications d'un effet étaient une période d'éveil prolongée et une diminution correspondante du sommeil à des doses \geq 250 mg/kg p.c., ce qui semble indiquer que le pyridate avait activé les régions corticales du cerveau de ces animaux. Il n'y avait aucun autre signe d'effet aigu ou retardé sur l'activité, selon l'électroencéphalogramme, dans le système nerveux central après l'administration du pyridate.</p>
<p>Comparaison des effets d'une seule dose sur le SNC et l'appareil respiratoire/le système circulatoire – voie orale (gavage), IV ou IP (♂)</p> <p>Souris (NMRI)</p> <p>Rat (Wistar)</p> <p>Lapin (NZB)</p> <p>N^o de l'ARLA 2997566</p>	<p>Étude complémentaire (non exigée).</p> <p>La DSENO et la DMENO n'ont pas été établies.</p> <p>Souris :</p> <p>Effets à \geq 1 000 mg/kg p.c. : ↓ activité, ↓ dyspnée.</p> <p>Effets à 3 000 mg/kg p.c. : posture voûtée.</p> <p>Effets à 8 000 mg/kg p.c. : ↓ activité locomotrice.</p> <p>Aucune différence significative dans le temps de sommeil jusqu'à une dose orale de 8 000 mg/kg p.c.</p> <p>Aucune différence significative en ce qui concerne le moment de survenue des convulsions</p>

	<p>induites par le pentétrazole ou la strychnine après une dose orale de 8 000 mg/kg p.c.</p> <p>Le prétraitement des souris avec une dose orale de pyridate de 8 000 mg/kg p.c. n'a pas modifié les symptômes induits par les électrochocs.</p> <p>Le traitement avec le pyridate à 8 000 mg/kg p.c. par voie IP n'a pas modifié les symptômes du test d'antagonisme de la trémorine.</p> <p>Rats :</p> <p>Effets à 2 300 mg/kg p.c. : mortalité.</p> <p>Aucun effet sur la température corporelle jusqu'à une dose orale de 2 300 mg/kg p.c.</p> <p>Lapins :</p> <p>Aucun effet sur la pression artérielle ou la fréquence cardiaque jusqu'à une dose cumulée par voie IV de 2 700 mg/kg p.c.</p> <p>Conclusion : Les doses uniques de pyridate n'ont pas d'effet ou n'ont qu'un faible effet sur les paramètres mesurés du SNC et du système cardiovasculaire.</p>
<p>Activités œstrogéniques et anti-œstrogéniques in vitro</p> <p>N° de l'ARLA 3179297</p>	<p>Étude complémentaire (non exigée).</p> <p>Le pyridate présentait une faible capacité à se lier à la fois aux récepteurs des œstrogènes alpha (ERα) et aux récepteurs des androgènes. Le pyridate était beaucoup plus efficace comme concurrent de la liaison des œstrogènes aux ERα que de la liaison des androgènes aux récepteurs des androgènes.</p>
Études de toxicité – Métabolite pyridafol	
<p>Toxicité aiguë, voie orale (gavage)</p> <p>Rat (Wistar)</p> <p>N° de l'ARLA 2909795</p>	<p>Toxicité aiguë faible par voie orale.</p> <p>DL₅₀ (♂) = 1 511 mg/kg p.c. DL₅₀ (♀) = 1 420 mg/kg p.c. DL₅₀ (♂/♀) = 1 431 mg/kg p.c.</p> <p>Signes cliniques de toxicité : sédation, dyspnée, ataxie, position latéro-abdominale, fourrure ébouriffée, posture voûtée, râles, spasmes, position ventrale, corps en position de roulement, coma.</p>
<p>Essai de mutation inverse sur bactéries</p> <p>Souches TA100, TA98, TA1535, TA1538 et TA1537 de <i>S. Typhimurium</i></p> <p>N° de l'ARLA 2909842</p>	<p>Résultat négatif \pm activation métabolique.</p> <p>Essai mené jusqu'à des concentrations cytotoxiques.</p>
Études de toxicité – Métabolite pyridafol-N-glucoside	
<p>Absorption, distribution, métabolisme et élimination (dose unique par gavage oral)</p> <p>Rat (Wistar)</p>	<p>Du ¹⁴C-pyridafol-N-glucoside, radiomarqué sur le cycle pyridazine, a été administré à 1 raison de mg/kg p.c.</p> <p>Absorption : D'après la quantité de radioactivité détectée dans l'urine, le tractus intestinal, la carcasse et les organes/tissus, 32/53 % de la DA a été absorbée chez les ♂/♀.</p> <p>Élimination : 96 heures après l'administration de la dose, la radioactivité a été éliminée par l'urine et les matières fécales en quantités respectives de 32/53 % et 65/45 % chez les ♂/♀.</p>

N° de l'ARLA 2909859	respectivement. Distribution : Après 96 heures, tous les niveaux de radioactivité dans les tissus étaient égaux ou inférieurs à la limite de quantification, sauf dans le sang chez les ♂ et dans les ovaires chez les ♀. Les niveaux les plus élevés de radioactivité ont été mesurés dans les glandes surrénales et la thyroïde en raison de leur faible poids et de leurs limites de quantification plus élevées. Métabolisme : En plus du pyridafol- <i>N</i> -glucoside non modifié, neuf et six métabolites ont été détectés dans l'urine des ♂ et des ♀, respectivement. Le pyridafol- <i>N</i> -glucoside non modifié représentait 12 %/6 % de la radioactivité trouvée dans l'urine des ♂/♀, respectivement. Les principaux métabolites majeurs étaient le pyridafol et un métabolite non identifié de structure semblable au pyridafol.
Toxicité aiguë, voie orale (gavage) Rat (Wistar) N° de l'ARLA 2909796	Toxicité aiguë faible par voie orale. DL ₅₀ (♂/♀) > 2 000 mg/kg p.c. Signes cliniques de toxicité : râles, sédation, posture voûtée, fourrure ébouriffée.

Tableau 4 Profil de toxicité de l'herbicide Tough EC 600 contenant du pyridate

Type d'étude / animal / n° de l'ARLA	Résultats de l'étude
Toxicité aiguë, voie orale (gavage) Rats (Wistar) N° de l'ARLA 2910053	Toxicité aiguë faible par voie orale. DL ₅₀ (♂/♀) > 2 000 mg/kg p.c. Signes cliniques de toxicité : décubitus latéral, fourrure ébouriffée, sédation, posture voûtée, dyspnée, ataxie.
Toxicité aiguë, voie cutanée Rats (Wistar) N° de l'ARLA 2910054	Toxicité aiguë faible par voie cutanée. DL ₅₀ (♂/♀) > 4 000 mg/kg p.c. Aucun signe clinique de toxicité. Léger érythème noté sur le site d'application.
Toxicité aiguë, inhalation Rats (Wistar) N° de l'ARLA 2910055	Toxicité aiguë faible par inhalation. CL ₅₀ (♂) = 5,50 mg/L CL ₅₀ (♂/♀) = 6,92 mg/L CL ₅₀ (♂/♀) = 6,37 mg/L Signes cliniques de toxicité : posture voûtée, démarche raide, respiration laborieuse, fourrure ébouriffée, somnolence, sédation, saignements nasaux, tremblements.
Irritation oculaire Lapins (NZB) N° de l'ARLA 2910056	Modérément irritant pour les yeux. CMM = 17,2/110 CIM = 21,7/110 à 24 heures
Irritation cutanée Lapins (NZB) N° de l'ARLA 2910057	Modérément irritant pour la peau. CMM = 4,22/8 CIM = 4,67/8 à 72 heures

Type d'étude / animal / n° de l'ARLA	Résultats de l'étude
Sensibilisation cutanée (maximalisation) Cobayes (cobayes tachetés de l'Himalaya) N° de l'ARLA 2910058	Sensibilisant cutané potentiel. Positif.

Tableau 5 Valeurs de référence toxicologiques à utiliser dans évaluation des risques pour la santé liés au pyridate

Scénario d'exposition	Étude	Point de départ et critère d'effet	FEG ¹ ou ME cible
Toxicité aiguë, par le régime alimentaire Population générale	Toxicité orale, 90 jours (capsules), chez le chien	DSENO = 80 mg/kg p.c./j. Signes cliniques neurotoxiques après 1 ou 2 doses	300
	DARf = 0,3 mg/kg p.c.		
Exposition répétée (chronique), régime alimentaire	Étude de toxicité pour la reproduction par le régime alimentaire sur 3 générations chez le rat	DSENO = 19 mg/kg p.c./j Diminution du poids corporel chez les parents et les descendants.	300
	DJA = 0,06 mg/kg p.c./j		
Exposition de courte à moyenne durée par voie cutanée ² et par inhalation ³	Étude de toxicité pour la reproduction par le régime alimentaire sur 3 générations chez le rat	DSENO = 19 mg/kg p.c./j (♀) Diminution du poids corporel chez les parents et les descendants.	300
Globale	En raison de l'absence d'utilisations en milieu résidentiel, l'exposition globale potentielle comporte seulement l'exposition par les aliments et l'eau potable. L'utilisation de la DARf et de la DJA dans ce scénario est appropriée.		
Cancer	Dans l'ensemble, le poids de la preuve a permis de conclure que la cancérogénicité n'est pas un critère d'effet préoccupant pour l'évaluation des risques.		

¹ Le facteur d'évaluation global (FEG) désigne la somme des facteurs d'incertitude et des facteurs prescrits par la *Loi sur les produits antiparasitaires* pour l'évaluation des risques associés à l'exposition par le régime alimentaire; la ME est la ME cible pour les évaluations de l'exposition professionnelle.

² Comme une DSENO par voie orale a été choisie, un facteur d'absorption cutanée de 33 % a été utilisé pour l'extrapolation d'une voie d'exposition à l'autre.

³ Comme une DSENO par voie orale a été choisie, un facteur d'absorption par inhalation de 100 % (valeur par défaut) a été utilisé pour l'extrapolation d'une voie d'exposition à l'autre.

Tableau 6 Valeurs d'exposition unitaire, d'après les données de l'Agricultural Handler Exposure Task Force/la Pesticide Handler Exposure Database (AHETF/PHED), pour les préposés M/C/A manipulant l'herbicide Tough 600 EC à l'aide d'une rampe de pulvérisation (en µg/kg p.a. manipulé)

Voie cutanée				Inhalation ²			
M/C - PHED	Application - AHETF/ PHED	M/C/A	Quantité absorbée par la peau ¹ - M/C/A	M/C - PHED	Application - AHETF/PHED	M/C/A	Exposition unitaire totale ³
Mélange/chargement d'un liquide en milieu ouvert (PHED, scénario 3a); préposés portant un vêtement à manches longues, un pantalon long et des gants résistant aux produits chimiques (RPC) + données de l'AHETF pour l'application à l'aide d'une rampe de pulvérisation à cabine ouverte avec une seule couche de vêtements, sans gants.							
51,14	25,4	76,54	25,26	1,6	1,68	3,28	28,54
Mélange/chargement d'un liquide en milieu ouvert (PHED, scénario 3a); préposés portant une combinaison par-dessus un vêtement à manches longues, un pantalon long et des gants RPC + données de l'AHETF pour l'application à l'aide d'une rampe de pulvérisation à cabine ouverte avec une combinaison et des gants.							
32,77	14,19	46,96	15,50	1,6	1,68	3,28	18,78
Mélange/chargement d'un liquide en milieu ouvert (PHED, scénario 3a); préposés portant une combinaison RPC par-dessus un vêtement à manches longues, un pantalon long et des gants RPC + données de l'AHETF pour l'application à l'aide d'une rampe de pulvérisation à cabine ouverte avec une combinaison RPC par-dessus une seule couche de vêtements et des gants RPC.							
29,09	11,77	40,86	13,48	1,6	1,68	3,28	16,76
Mélange/chargement d'un liquide en milieu ouvert (PHED, scénario 3a); préposés portant une combinaison RPC par-dessus un vêtement à manches longues, un pantalon long et des gants RPC + données de l'AHETF pour l'application à l'aide d'une rampe de pulvérisation à cabine fermée avec une seule couche de vêtements, sans gants.							
29,09	11,05	40,14	13,25	1,6	0,06	1,66	14,91

¹ Ajusté en fonction du facteur d'absorption cutanée de 33 %.

² Faible taux d'inhalation.

³ Exposition unitaire totale = exposition par voie cutanée + exposition par inhalation.

Tableau 7 Évaluation de l'exposition des préposés au mélange, au chargement et à l'application (M/C/A) et des risques connexes associés à l'herbicide Tough 600 EC

Scénario d'exposition des travailleurs	Exposition unitaire totale (µg/kg p.a.) ¹	Taux (kg p.a./ha)	STJ (ha/j) ²	Quantité manipulée par jour		Exposition (mg/kg p.c./j) ⁴	ME ⁵
				(kg p.a./j) ³	(kg p.a./ha)		
Mélange/chargement d'un liquide en milieu ouvert (PHED, scénario 3a); préposés portant un vêtement à manches longues, un pantalon long et des gants résistant aux produits chimiques + données de l'AHETF pour l'application à l'aide d'une rampe de pulvérisation à cabine ouverte avec une seule couche de vêtements, sans gants.							
Agriculteur	28,54	0,9	107	96,3	160,5	0,0344	553
SLA	28,54	0,9	360	324	540	0,1156	164
SLA	28,54	S.O.	S.O.	175 avec restriction	292 L/j avec restriction	0,0624	304
Mélange/chargement d'un liquide en milieu ouvert (PHED, scénario 3a); préposés portant une combinaison par-dessus un vêtement à manches longues, un pantalon long et des gants RPC + données de l'AHETF pour l'application à l'aide d'une rampe de pulvérisation à cabine ouverte avec une combinaison et des gants.							
Agriculteur	18,78	0,9	107	96,3	160,5	0,0226	841
SLA	18,78	0,9	360	324	540	0,0760	250
SLA	18,78	S.O.	S.O.	269 avec restriction	448 L/j avec restriction	0,0631	301
Mélange/chargement d'un liquide en milieu ouvert (PHED, scénario 3a); préposés portant une combinaison RPC par-dessus un vêtement à manches longues et un pantalon long + données de l'AHETF pour l'application à l'aide d'une rampe de pulvérisation à cabine ouverte avec une combinaison RPC et des gants RPC.							
Agriculteur	16,76	0,9	107	96,3	160,5	0,0202	942
SLA	16,76	0,9	360	324	540	0,0679	280
SLA	16,76	S.O.	S.O.	300 avec restriction	500 L/j avec restriction	0,0629	302
Mélange/chargement d'un liquide en milieu ouvert (PHED, scénario 3a); préposés portant une combinaison RPC par-dessus un vêtement à manches longues et un pantalon long + données de l'AHETF pour l'application à l'aide d'une rampe de pulvérisation à cabine fermée avec une seule couche de vêtements, sans gants.							

Scénario d'exposition des	Exposition unitaire totale	Taux (kg p.a./ha)	STJ (ha/j) ²	Quantité manipulée par jour (kg p.a./j) ³	Exposition (mg/kg p.c./j) ⁴	ME ⁵
Agriculteur	14,91	0,9	107	96,3	0,0179	1 059
SLA	14,91	0,9	360	324	0,0604	315

SLA = spécialiste de la lutte antiparasitaire.

Les cellules ombrées indiquent que la ME est inférieure à la ME cible.

Les valeurs en **gras** représentent les restrictions nécessaires concernant le principe actif et la quantité de produit manipulée par jour, afin d'atteindre la ME cible de 300.

¹ Exposition unitaire basée sur les valeurs AHETF/PHED, d'après le tableau 6.

² Tableau des valeurs par défaut des superficies traitées par jour (mis à jour le 20 septembre 2020).

³ Quantité manipulée par jour (kg p.a./j) = dose × STJ.

⁴ Exposition quotidienne = (exposition unitaire × quantité manipulée par jour [kg p.a./j]) / (80 kg p.c. × 1 000 µg/mg).

⁵ D'après une DSENO de 19 mg/kg p.c./j; ME cible = 300.

Tableau 8 Exposition des travailleurs après traitement et risques connexes associés à l'application de l'herbicide Tough 600 EC au jour 0 après la dernière application

Applications sur les cultures en postlevée	Nombre d'applications	Dose maximale (g p.a./ha)	Activité après traitement	CT (cm ² /h) ¹	Jours après la dernière application	RFFA max. ² (µg/cm ²)	Exposition (mg/kg p.c./j) ³	ME ⁴	DS ⁵
Maïs sucré	1	900	Récolte manuelle (DAAR de 45 jours)	17 000	45	0,02	0,0110	1 728	au DAAR
Maïs (de grande culture et sucré), pois chiches	1	900	Activités liées à l'irrigation manuelle entraînant un contact avec le feuillage	1 750	0	2,25	0,1300	146	S.O.
				1 750	7	1,08	0,0622	306	7 jours
				1 100	0	2,25	0,0817	233	S.O.
	1	900	Dépistage	1 100	3	1,64	0,0595	319	3 jours
	1	900	Désherbage manuel	70	0	2,25	0,0052	3 656	12 heures

Applications sur les cultures en postlevée	Nombre d'applications	Dose maximale (g p.a./ha)	Activité après traitement	CT (cm ² /h) ¹	Jours après la dernière application	RFFA max. ² (µg/cm ²)	Exposition (mg/kg p.c./j) ³	ME ⁴	DS ⁵
Menthe	1	900	Récolte manuelle (DAAR de 45 jours)	1 100	45	0,02	0,0007	26 705	au DAAR
	1	900	Activités liées à l'irrigation manuelle entraînant un contact avec le feuillage	1 750	0	2,25	0,1300	146	S.O.
	1	900	Dépistage	1 100	0	2,25	0,0817	233	
	1	900	Désherbage manuel	1 100	3	1,64	0,0595	319	3 jours
				70	0	2,25	0,0052	3 656	12 heures

Les ME en **gras** indiquent les valeurs inférieures à la ME cible.

RFFA = résidu foliaire à faible adhérence; CT = coefficient de transfert; ME = marge d'exposition; DS = délai de sécurité; AC = absorption cutanée.

¹ Coefficients de transfert (CT) (de l'ARF), selon le Tableau des CT de l'ARLA, 4 septembre 2020.

² La valeur par défaut pour les RFFA est établie à 25 % de la dose d'application le jour de l'application, avec un taux de dissipation de 10 % par jour.

³ Exposition = (RFFA max. × CT [cm²/h] × 33 % AC × 8 h/j) / (80 kg p.c. × 1 000 µg/mg).

⁴ D'après une DSENO de 19 mg/kg p.c./j; ME cible = 300.

⁵ Le délai de sécurité (DS) minimal est de 12 heures pour laisser le temps aux résidus de sécher, aux particules en suspension de se déposer et aux vapeurs de se dissiper.

Tableau 9 Délais de sécurité et/ou délais d'attente avant la récolte pour l'herbicide Tough 600 EC

NE PAS pénétrer ni permettre aux travailleurs de pénétrer dans les zones traitées pour y effectuer des activités après l'application avant la fin du délai indiqué dans le tableau suivant :

Culture	Activité après traitement	Délai de sécurité (DS) et/ou délai d'attente avant la récolte (DAAR)
Maïs (de grande culture et sucré)	Récolte du maïs de grande culture	100 jours
	Récolte du maïs sucré	45 jours
	Irrigation manuelle ¹	7 jours
	Dépistage	3 jours
	Toutes les autres activités	12 heures
Pois chiches	Récolte	60 jours
	Irrigation manuelle ¹	7 jours
	Dépistage	3 jours
	Toutes les autres activités	12 heures

Culture	Activité après traitement	Délai de sécurité (DS) et/ou délai d'attente avant la récolte (DAAR)
Menthe	Récolte	45 jours
	Irrigation manuelle ¹	7 jours
	Dépistage	3 jours
	Toutes les autres activités	12 heures
Pois secs, lentilles, canola	Récolte	A maturité
	Toutes les autres activités	12 heures

¹ Activités liées à l'irrigation manuelle entraînant un contact avec le feuillage.

Tableau 10 Sommaire intégré de la chimie des résidus dans les aliments

NATURE DES RÉSIDUS CHEZ DES POULES PONDEUSES		N° de l'ARLA 2909865	
Espèce et nombre	12 poules pondeuses; 3 poules/groupe; 4 groupes		
Position du marqueur radioactif	¹⁴ C-pyridate (en positions 4,5 du cycle pyridazine) (activité spécifique à la dose de 20,53 mCi/g)		
Dose moyenne	3,2 mg p.a./kg d'aliments/j (correspondant à 0,19 mg p.a./kg p.c./j)		
Schéma d'administration	Une fois par jour / voie orale / solution administrée par intubation dans l'estomac.		
Période d'étude	5 jours consécutifs		
Moment du prélèvement	Œufs et excreta : 1/j (période de 24 heures) pendant l'administration; 4, 8 et 24 heures après la dernière dose puis 1/j jusqu'à 7 jours après la dernière dose.		
Tissus prélevés	Muscles composites (poitrine et cuisse), graisses composites (épiploïque et péritrénale), foie, rein, estomac, cœur, cerveau, peau (avec la graisse adjacente), ovaires, rate, sang (entier et plasma) et œufs (blanc et jaune)		
Intervalle entre la dernière dose et le sacrifice	Groupe 1 (témoins) : 168 heures Groupe 2 : 8 heures Groupe 3 : 72 heures Groupe 4 : 168 heures		
Procédure d'extraction			
Dans cette étude, étant donné que les RRT mesurés dans les échantillons d'organes, de tissus, d'œufs ou de sang ne dépassaient pas 10 %, la caractérisation des résidus dans les différents solvants d'extraction et l'identification des métabolites n'ont pas été examinées.			
Distribution de la radioactivité			
Matrice	Groupe 2 (8 heures après la dose) RRT moyens = 0,89 ppm	Groupe 3 (72 heures après la dose) RRT moyens = 0,86 ppm	Groupe 4 (168 heures après la dose) RRT moyens = 0,87 ppm
	RRT (ppm)	RRT (ppm)	RRT (ppm)
Excreta	% de la dose administrée 93,2	% de la dose administrée 95,2	% de la dose administrée 96,0
Eau de rinçage des cages	3,5	3,1	0,040

Œufs	< 0,001	< 0,1	< 0,001	< 0,1	< 0,001	< 0,1
Tissus / organes / sang	0,003	0,3	< 0,001	< 0,1	< 0,001	< 0,1
NATURE DES RÉSIDUS DANS LES POULES PONDEUSES ET LES POULETS À GRILLER						
N° de l'ARLA 2909864						
Espèce et nombre	6 poules pondeuses et 6 poulets à griller					
Position du marqueur radioactif	¹⁴ C-pyridate (en positions 4,5 du cycle pyridazine) (activité spécifique à la dose de 28,34 µCi/mg)					
Dose moyenne	3,48 mg p.a./kg d'aliments/j (correspondant à 0,2035 mg p.a./kg p.c./j)					
Schéma d'administration	Une fois / voie orale / dissous dans l'huile de maïs et administré directement aux animaux par gavage.					
Période d'étude	Une seule dose					
Moment du prélèvement	Œufs : 2/j (matin et après-midi) pendant 4 jours (96 heures) Excreta et eau de rinçage des cages : 1/j pendant 4 jours Eau de lavage des oiseaux : 2/au moment du sacrifice					
Tissus prélevés	Œufs (blanc et jaune) et carcasse					
Intervalle entre la dernière dose et le sacrifice	96 heures					
Procédure d'extraction						
Matrice	Solvants d'extraction					
Excreta (0 – 24 h après la dose)	1 × eau distillée; 1 × acide acétique; 1 × colonne Sep-Pak avec méthanol					
Déchets d'extraction solides	Non extractibles, déterminés par combustion; aucune autre analyse.					
Dans cette étude, l'extraction avant la caractérisation et l'identification n'a été réalisée qu'avec les échantillons d'excreta regroupés de l'intervalle 0 – 24 heures, car ceux-ci représentaient 96,0 % des RRT chez les poules pondeuses et 93,3 % des RRT chez les poulets à griller. Aucun autre échantillon et aucune autre matrice ne présentait de RRT supérieurs à 10 %.						
Distribution de la radioactivité						
Matrice	Poules pondeuses RRT moyens = 0,203 ppm			Poulets à griller RRT moyens = 0,204 ppm		
	RRT (ppm)	% de la dose administrée	RRT (ppm)	% de la dose administrée	RRT (ppm)	% de la dose administrée
Excreta	0,201	99,07	0,197	96,74		
Eau de rinçage des cages	0,007	3,22	0,012	5,91		
Déchets de cage	0,005	2,30	0,002	0,82		
Eau de lavage des oiseaux	0,0003	0,14	0,0002	0,12		
Carcasses	0,0009	0,43	0,0004	0,20		
Blancs d'œufs	n.d. ¹	0 à < LQ ²	n.d.	n.d.		
Jaunes d'œuf	n.d.	0 à 0,03	n.d.	n.d.		

¹ n.d. : non déterminé. ² LQ : 30 dpm au-dessus des concentrations de fond.	
Résumé des métabolites trouvés dans les matrices de poules pondeuses et de poulets à griller	
Molécule radiomarquée	¹⁴ C-pyridate (en positions 4,5 du cycle pyridazine)
Matrice	Métabolites majeurs (> 10 % des RRT) Pyridafol; Pyridafol hydroxylé
Excreta (0 – 24 heures après la dose)	Métabolites mineurs (< 10 % des RRT) -
NATURE DES RÉSIDUS CHEZ LA CHÈVRE EN LACTATION	
Espèce et nombre	2 chèvres en lactation (1 témoin et 1 chèvre ayant reçu une dose)
Position du marqueur radioactif	¹⁴ C-pyridate (en positions 4,5 du cycle pyridazine) (activité spécifique à la dose de 28,0 mCi/g)
Dose moyenne	2,93 mg p.a./kg d'aliments/j (correspondant à 0,3775 mg p.a./kg p.c./j)
Schéma d'administration	Une fois par jour / voie orale / solution administrée par intubation dans l'estomac
Période d'étude	10 jours consécutifs
Moment du prélèvement	Lait : 1/avant la dose, 2/j (1 et 8 heures après la dose) pendant l'administration et 1, 8 et 23 heures après la dernière dose. Urine : 1/avant la dose, 1/j pendant l'administration et 4, 8 et 24 heures après la dernière dose. Matières fécales : 1/avant la dose, 1/j pendant l'administration et 24 heures après la dernière dose. Eau de rinçage des cages : Une fois. Sang (entier et plasma) : 1/avant la dose, 1/j pendant l'administration et 1, 2, 4, 8 et 24 heures après la dernière dose.
Tissus prélevés	Cœur, foie, rein, rate, tissus mammaires, cerveau, muscles composites, graisses composites et bile.
Intervalle entre la dernière dose et le sacrifice	24 heures
Plateau des résidus dans le lait	Très faibles niveaux de résidus; plateau atteint au jour 3 avec ~ 0,003 % d'AC.
Procédure d'extraction	
Matrice	Solvants d'extraction
Urine (8 – 24 h après la dose)	Aucune extraction avant l'analyse par chromatographie sur couche mince.
Matières fécales (0 – 24 h après la dose)	5 × acétone:eau (8:2, v/v), 1 × acétone:eau (8:2, v/v) dans un appareil Soxhlet pendant 16 heures.
Lait (0 – 1 h et 1 – 8 h après la dose)	1 × acétone à la température ambiante pendant la nuit, 3 × n-hexane:CH ₂ Cl ₂ (1:1, v/v).
Plasma sanguin (1 et 2 h après la dose)	1 × acétone.
Foie et rein	4 × acétone:eau (8:2, v/v), 1 × acétone:eau (8:2, v/v) dans un appareil Soxhlet pendant la nuit, 1 × CH ₂ Cl ₂ pendant 48 heures.
Déchets d'extraction solides	Substances non extractibles déterminées par combustion; aucune autre hydrolyse.
Distribution de la radioactivité	
Matrice	RRT moyens = 3,775 ppm

	RRT (ppm) ¹	% de la dose administrée
Urine	3,594	95,2
Matières fécales	0,244	6,47
Eau de rinçage des cages	0,048	1,27
Lait cumulé (avant l'administration de la dose et jusqu'à 23 heures après la dose)	0,002	0,04
Tissus, organes et sang	0,002	0,04
Foie	0,00046	0,012
Reins	0,00011	0,0029
Muscles	< LQ	< LQ
Rate	< LQ	< LQ
Cœur	< LQ	< LQ
Tissus mammaires	< LD	< LD
Cerveau	< LQ	< LQ
Lipides	< LD	< LD
Bile	0,000015	0,00040

¹ La LD a été déterminée comme étant la concentration de fond pour chaque matrice respective; la LQ a été calculée comme correspondant à deux fois la concentration de fond pour chaque matrice respective.

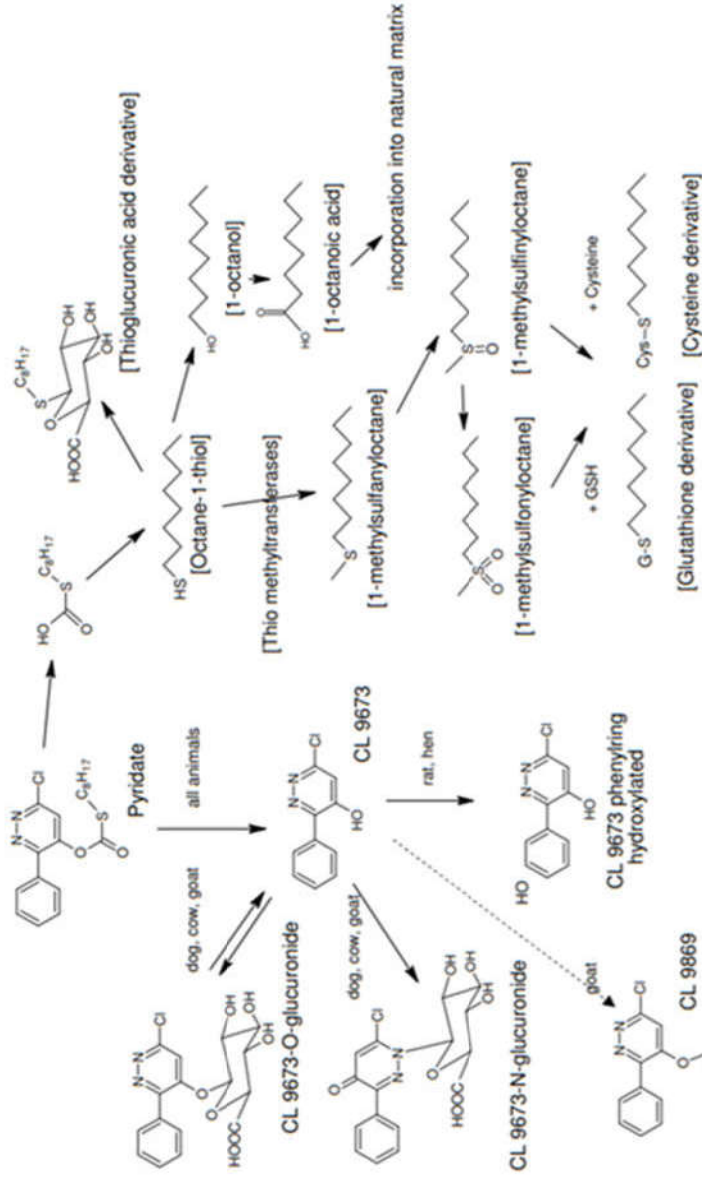
Résumé des métabolites identifiés dans les matrices de chèvre en lactation

Molécule radiomarquée	¹⁴ C-pyridate (en positions 4,5 du cycle pyridazine)	Métabolites identifiés
Matrice	Métabolites majeurs (> 10 % des RRT)	Métabolites mineurs (< 10 % des RRT)
Urine (8 – 24 h après la dose)	Aucun	Pyridafof; conjugué poilaire du pyridafof
Matières fécales (0 – 24 h après la dose)	Aucun	Pyridafof
Lait (0 – 1 h après la dose)	Aucun	Pyridafof
Lait (1 – 8 h après la dose)	Aucun	Pyridafof
Plasma (1 heure après la dose)	Aucun	Pyridafof
Plasma (2 heures après la dose)	Aucun	Pyridafof
Foie	Aucun	Aucun
Rein	Aucun	Pyridafof ; 6-chloro-4-méthoxy-3-phénylpyridazine

NATURE DES RÉSIDUS CHEZ LA VACHE EN LACTATION		N° de l'ARLA 2909867
Espèce et nombre	Une vache en lactation	
Position du marqueur radioactif	¹⁴ C-pyridate (en positions 4,5 du cycle pyridazine) (activité spécifique à la dose de 28,02 µCi/mg)	
Dose moyenne	Phase 1 : 35 mg p.a./kg d'aliments/j (correspondant à 0,282 mg p.a./kg p.c./j) Phase 2 : 33 mg p.a./kg d'aliments/j (correspondant à 0,266 mg p.a./kg p.c./j) Phase 1 : Une fois / voie intraruminale / dissous dans de l'huile de maïs.	
Schéma d'administration	Période de récupération pendant laquelle les niveaux de radioactivité sont revenus à la normale. Phase 2 : Une fois / voie intraruminale / dissous dans de l'huile de maïs.	
Période d'étude	Phase 1 : Jours 1 – 8 (administration au jour 1) Récupération : Jours 9 – 13 Phase 2 : Jour 14 (administration ce jour-là) Phase 3 : Analyse par chromatographie sur couche mince	
Moment du prélèvement	Lait : 2/j (8 h et 16 h) pendant les 11 jours précédant l'administration de la dose, 13 jours au cours de la phase 1 et au jour 14 de la phase 2 Urine : Pendant la phase 1, prélèvement aux périodes suivantes : 0 – 6, 6 – 12, 12 – 24, 24 – 48, 48 – 72, 72 – 96, 96 – 120, 120 – 144 et 144 – 168 heures après l'administration de la dose. Pendant la phase 2, urine prélevée dans la vessie au moment du sacrifice. Matières fécales : 1/j pendant la phase 1 aux périodes suivantes : 0 – 24, 24 – 48, 48 – 72, 72 – 96, 96 – 120, 120 – 144 et 144 – 168 heures après l'administration de la dose. Sang (entier et plasma) : Pendant la phase 1, prélèvement avant la dose et 0,25, 0,5, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 8, 12, 24, 48, 72, 96, 120, 144 et 168 heures après l'administration de la dose. Pendant la phase 2, prélèvement au moment du sacrifice. Phase 1 : Aucun tissu prélevé. Phase 2 : Cœur, foie, rein, poumon, cerveau, ovaires, muscles squelettiques composites (épaule et croupe), graisses composites (sous-cutanée et péritréale), peau, section du nerf sciatique et bile.	
Tissus prélevés	6 heures	
Intervalle entre la dernière dose et le sacrifice	Augmentation rapide jusqu'à 0,10 % des RRT 7 heures après la dose au jour 1 et diminution à un niveau < LQ 47 heures après la dose.	
Plateau des résidus dans le lait		
Procédure d'extraction		
Matrice	Solvants d'extraction	
Urine (phase 1, 0 – 24 h après l'administration de la dose)	1 × tampon de citrate (pH 3) avec une cartouche Sep-Pak C ₁₈ , 1 × méthanol.	
Urine dans la vessie (phase 2)	Aucune extraction avant l'analyse par chromatographie sur couche mince.	
Plasma sanguin (phase 2)	2 × méthanol	
Bile (phase 2)	1 × éthanol	
Rein (phase 2)	2 × méthanol	
Foie (phase 2)	2 × méthanol, 2 × cartouche Sep-Pak C ₁₈	
Déchets d'extraction solides	Les substances non extractibles ont été déterminées par combustion.	

Distribution de la radioactivité pendant la phase 1 (animaux en vie)		
Matrice	RRT (ppm)	RRT = 0,282 ppm % de la dose administrée
Urine	0,260	92,1
Matières fécales	0,0242	8,59
Lait cumulé	0,00045	0,16
Distribution de la radioactivité pendant la phase 2 (après le sacrifice)		
Matrice	RRT (ppm)	RRT = 0,266 ppm % de la dose administrée
Foie	0,00202	0,759
Rein	0,00526	1,98
Cœur	0,000529	0,199
Poumon	0,000706	0,266
Cerveau	0,0000196	0,0074
Ovaires	0,0000084	0,0032
Bile	0,000167	0,063
Lait juste avant le sacrifice	0,000182	0,0686
Urine dans la vessie	0,00601	2,26
Résumé des métabolites trouvés dans les matrices de vache en lactation		
Molécule radiomarquée	¹⁴ C-pyridate (en positions 4,5 du cycle pyridazine)	
Matrice	Métabolites identifiés	
Phase 1 – urine (0 – 24 h après la dose)	Métabolites majeurs (> 10 % des RRT)	Métabolites mineurs (< 10 % des RRT)
Phase 2 – urine dans la vessie	Pyridafofol; Pyridafofol-O- ou -N-glucuronide	Aucun
Phase 2 – plasma	Pyridafofol-O- ou -N-glucuronide	Pyridafofol-O- ou -N-glucuronide
Phase 2 – bile	Pyridate; pyridafofol	Pyridafofol-O- ou -N-glucuronide
Phase 2 – rein	Aucun	Pyridafofol-O- ou -N-glucuronide
Phase 2 – foie	Aucun	Pyridafofol; Pyridafofol-O- ou -N-glucuronide

Voies métaboliques proposées pour les animaux d'élevage



STABILITÉ DES MATRICES ANIMALES À L'ENTREPOSAGE AU CONGÉLATEUR

Matrice d'essai	Analyte	Intervalle d'essai	Stabilité démontrée	ID de la méthode (type)	N° de l'ARLA 2910076
Muscle de bœuf	Pyridate	3-4 mois et 7 mois	7 mois	Méthode R94-95 (CLHP-UV)	
Foie de bœuf					
Gras de bœuf					
reins de bœuf					
Lait					
Œufs	Les données sur la stabilité à l'entreposage au congélateur n'étaient pas requises, car les échantillons d'œufs dans l'étude sur l'alimentation ont été analysés dans les 30 jours de l'échantillonnage.				

ALIMENTATION DU BÉTAIL – Bovins laitiers		N° de l'ARLA 2910107	
On a administré à des vaches laitières en lactation du ¹⁴ C-pyridate (en positions 4,5 du cycle pyridazine) à des doses de 1 ppm, 3,3 ppm et 10 ppm dans les aliments pendant 28 jours consécutifs. Ces doses représentaient 14, 47 et 143 fois, respectivement, la charge alimentaire estimée pour les bovins de boucherie (0,07 ppm) et 2,5, 8,3 et 25 fois, respectivement, la charge alimentaire estimée pour les vaches laitières (0,40 ppm). Les animaux ont été sacrifiés environ 6 heures après la dernière dose.			
Denrée / jour de prélèvement	Dose réelle dans les aliments (ppm)	Concentration maximale de résidus (ppm)¹	Résidus moyens ± É.-T. (ppm)¹
Lait entier / Jour 28, avant-midi	1	0,003	0,003 ± 0,001
	3,3	0,015	0,013 ± 0,002
	10	0,027	0,024 ± 0,004
Lait entier / Jour 28, après-midi	1	0,004	0,003 ± 0,001
	3,3	0,019	0,015 ± 0,004
	10	0,039	0,031 ± 0,008
Lait entier / Jour 29	1	0,004*	0,003 ± 0,001*
	3,3	0,016*	0,015 ± 0,004*
	10	0,040*	0,030 ± 0,010*
Sang total / Jour 29	1	0,014	0,012 ± 0,002
	3,3	0,051	0,047 ± 0,004
	10	0,130	0,120 ± 0,020
Plasma / Jour 28, 8 h	1	0,009	0,008 ± 0,001
	3,3	0,039	0,035 ± 0,006
	10	0,090	0,070 ± 0,015
Plasma / Jour 28, 16 h	1	0,020	0,017 ± 0,002
	3,3	0,071	0,068 ± 0,005
	10	0,200	0,180 ± 0,026
Plasma / Jour 29	1	0,020*	0,017 ± 0,002*
	3,3	0,063*	0,068 ± 0,005*
	10	0,200*	0,180 ± 0,030*
Foie / Jour 29	1	0,021	0,019 ± 0,002
	3,3	0,226	0,118 ± 0,095
	10	0,220	0,200 ± 0,020

Rein / Jour 29	1	0,237	0,194 ± 0,053
	3,3	0,673	0,575 ± 0,095
	10	2,28	1,88 ± 0,49
Cœur / Jour 29	1	0,011	0,009 ± 0,002
	3,3	0,040	0,033 ± 0,066
	10	0,080	0,080 ± 0,040
Poumon / Jour 29	1	0,009	0,009 ± 0,001
	3,3	0,036	0,031 ± 0,005
	10	0,090	0,080 ± 0,020
Cerveau / Jour 29	1	< 0,001	< 0,001 ± 0
	3,3	0,007	0,005 ± 0,002
	10	0,020	0,010 ± 0,010
Muscle du squelette (dos) / Jour 29	1	0,007	0,004 ± 0,003
	3,3	0,009	0,008 ± 0,001
	10	0,040	0,040 ± 0,010
Muscle du squelette (croupe) / Jour 29	1	0,003	0,003 ± 0,001
	3,3	0,010	0,009 ± 0,002
	10	0,030	0,020 ± 0,010
Muscle du squelette (épaule) / Jour 29	1	0,004	0,003 ± 0,002
	3,3	0,009	0,008 ± 0,002
	10	0,020	0,020 ± 0,010
Graisses (sous-cutanées) / Jour 29	1	0,004	0,003 ± 0,001
	3,3	0,032	0,017 ± 0,013
	10	0,020	0,020 ± 0,010
Graisses (périnéales) / Jour 29	1	0,006	0,007 ± 0,006
	3,3	0,028	0,012 ± 0,013
	10	0,010	0,010 ± 0,01
Bile / Jour 29	1	0,067	0,054 ± 0,016
	3,3	0,236	0,196 ± 0,040
	10	0,780	0,680 ± 0,110

Urine dans la vessie Jour 29	1	2,036*	1,976 ± 0,070*		
	3,3	4,199*	6,034 ± 1,623*		
	10	24,91*	20,33 ± 4,55*		
¹ D'après les résidus radioactifs totaux (RRT; ppm), exprimés en équivalents de pyridafof; l'astérisque (*) indique que, pour ces échantillons, les RRT ont été quantifiés en ppm par ml d'échantillon; E.-T. = écart-type.					
Concentration attendue de résidus dans les matrices d'origine animale					
Matrice	Définition du résidu	Charge alimentaire (ppm)	Résidus prévus (équivalents de pyridafof; ppm)	LMR calculées (équivalents de pyridafof; ppm)	LMR converties (équivalents de pyridate; ppm) ¹
Bovins laitiers					
Lait entier	Pyridate, y compris le métabolite pyridafof (forme libre et conjuguée), exprimé en équivalents du composé d'origine	0,40	0,003	0,01	0,02
Muscle ²			0,002	0,01	0,02
Foie			0,038	0,04	0,07
Rein			0,09	0,09	0,16
Graisses ³			0,013	0,015	0,03
Porcs					
Muscle ²	Pyridate, y compris le métabolite pyridafof (forme libre et conjuguée), exprimé en équivalents du composé d'origine	0,06	0	0,01	0,02
Foie			0,006	0,01	0,02
Rein			0,014	0,015	0,03
Graisses ³			0,005	0,01	0,02
¹ Comme les résidus dans l'étude sur l'alimentation des vaches ont été obtenus à partir des RRT (en équivalents de pyridafof), les LMR calculées avec l'outil de Langmuir ont été converties en équivalents de pyridate à l'aide du facteur de conversion de la masse moléculaire de 1,83.					
² Résidus prévus les plus élevés obtenus avec les muscles du dos.					
³ Résidus prévus les plus élevés obtenus avec les graisses périrénales.					
ALIMENTATION DU BÉTAIL – Poules pondeuses				N° de l'ARLA 2910108	
On a administré à des poules pondeuses du ¹⁴ C-pyridate (en positions 4,5 du cycle pyridazine) à des doses de 1,3 ppm, 4 ppm et 13 ppm dans les aliments pendant 28 jours consécutifs. Ces doses représentaient 22, 67 et 217 fois, respectivement, la charge alimentaire estimée pour la volaille (0,06 ppm). Les animaux ont été sacrifiés environ 6 heures après la dernière dose.					

Denrée / jour de prélèvement	Doses réelles dans les aliments (ppm)	Concentration maximale de résidus (ppm)	Résidus moyens \pm É.-T. (ppm) ¹
Blanc d'œuf / Cumulé, jour 28	1,3	0,008	0,004 \pm 0,002
	4	0,011	0,008 \pm 0,002
	13	0,032	0,025 \pm 0,004
Jaune d'œuf / Cumulé, jour 28	1,3	0,003	0,003 \pm 0
	4	0,008	0,007 \pm 0,001
	13	0,023	0,019 \pm 0,003
Sang total / Jour 29	1,3	0,051	0,017 \pm 0,013
	4	0,102	0,053 \pm 0,027
	13	0,120	0,071 \pm 0,035
Plasma / Jour 29	1,3	0,071	0,023 \pm 0,020
	4	0,140	0,062 \pm 0,038
	13	0,210	0,130 \pm 0,044
Cœur / Jour 29	1,3	0,032	0,011 \pm 0,009
	4	0,056	0,026 \pm 0,017
	13	0,078	0,035 \pm 0,027
Foie / Jour 29	1,3	0,049	0,023 \pm 0,014
	4	0,131	0,062 \pm 0,033
	13	0,205	0,090 \pm 0,060
Rein / Jour 29	1,3	0,182	0,050 \pm 0,051
	4	0,277	0,136 \pm 0,067
	13	0,510	0,228 \pm 0,154
Muscles des pattes / Jour 29	1,3	0,009	0,004 \pm 0,003
	4	0,020	0,008 \pm 0,005
	13	0,026	0,014 \pm 0,009
Muscles de la poitrine / Jour 29	1,3	0,004	0,003 \pm 0,003
	4	0,015	0,007 \pm 0,004
	13	0,020	0,009 \pm 0,007
Coussinet adipeux / Jour 29	1,3	0,004	0,003 \pm 0,003
	4	0,007	0,003 \pm 0,003
	13	0,040	0,008 \pm 0,012

Peau et graisses / Jour 29	1,3	0,021		0,008 ± 0,006	
	4	0,037		0,021 ± 0,010	
	13	0,079		0,041 ± 0,019	
Excreta / Jour 29 (0 – 6 h)	1,3	Données non déclarées	Données non déclarées	Données non déclarées	
	4				
	13				
¹ Basée sur les résidus radioactifs totaux (RRT; ppm), exprimés en équivalents de pyridafof; E.-T. = écart-type.					
Résidus prévus dans les matrices de volaille					
Matrice	Définition du résidu	Charge alimentaire (ppm)	Résidus prévus (équivalents de pyridafof; ppm)	LMR calculées (équivalents de pyridafof; ppm)	LMR converties (équivalents de pyridate; ppm) ¹
Œufs	Pyridate, y compris le métabolite pyridafof		0	0,01	0,02
Muscles			0,001	0,01	0,02
Foie			0,003	0,01	0,02
Rein		0,06	0,008	0,01	0,02
Graisses ²			0,001	0,01	0,02
¹ Comme les résidus dans l'étude sur l'alimentation des vaches ont été obtenus à partir des RRT (en équivalents de pyridafof), les LMR calculées avec l'outil de Langmuir ont été converties en équivalents de pyridate à l'aide du facteur de conversion de la masse moléculaire de 1,83.					
² Résidus prévus les plus élevés obtenus avec la peau et les graisses.					
STABILITÉ À L'ENTREPOSAGE AU CONGÉLATEUR – MATRICES VÉGÉTALES					
Matrice d'essai	Analyte(s)	Intervalle d'essai (mois)	Stabilité démontrée (mois)	Catégorie	
Fourrage de menthe	Pyridate et pyridafof	9,2 mois; les résidus de pyridate étaient stables, mais les résidus de pyridafof présentait une diminution de 47 % entre les jours 0 et 281, de sorte qu'une correction due à la dissipation en cours d'entreposage a été appliquée aux valeurs des résidus.	Aucune	Teneur élevée en eau	

Pois consommés verts		Divers intervalles	21,2	Teneur élevée en eau					
Vignes de pois consommés verts									
Plantes vertes de luzerne									
Plantes vertes de chou									
Plantes vertes de maïs									
Plantes vertes de colza									
Feuillage d'arachide									
Vignes d'arachide									
Plantes vertes de brocoli									
Menthe (huile)									
Arachides, cerneaux		9,2	Teneur élevée en huile						
Pois consommés verts		11,9	Teneur élevée en protéines						
Arachides, cerneaux		6,6	Teneur élevée en amidon						
Grain de blé									
ESSAIS SUR LES CULTURES AU CHAMP ET DISSIPATION DES RÉSIDUS – MAÏS SUCRÉ									
En 1997, 14 essais sur des cultures au champ ont été réalisés dans les zones de culture 1 (3 essais), 2 (1 essai), 3 (1 essai), 5/5A/5B (6 essais), 10 (1 essai), 11 (1 essai) et 12 (1 essai). Du SAN-319H EC 361 LZ a été appliqué en cinq traitements différents de pulvérisation foliaire généralisée, soit une application à la mi-postlevée par-dessus la culture à raison de 1,05 kg p.a./ha avec ou sans adjuvant, une application à la mi-postlevée au-dessus de la culture à raison de 0,53 ou 1,05 kg p.a./ha, suivie d'une application au sol en postlevée tardive (c.-à-d. sous le feuillage de la culture) à une dose de 1,05 ou 0,53 kg p.a./ha, ou une application au sol en postlevée tardive (c.-à-d. sous le feuillage de la culture) à une dose de 1,58 kg p.a./ha. Les essais de dissipation des résidus dans le fourrage et les grains ont montré que les niveaux de résidus diminuaient à mesure que les DAAR augmentaient.									
Analyte	Dose d'application totale (kg p.a./ha)	Matrice	DAAR (jours)	Concentrations de résidus (exprimées en équivalents du composé d'origine, ppm)					
				n	MPFET ¹	MPEET ¹	Médiane ¹	Moyenne ¹	É.-T. ¹
Somme du pyridate, du pyridafof et des conjugués hydrolysables du pyridafof	1,05	Fourrage	6 – 21	3	0,097	4,67	0,375	1,72	2,57
			22 – 71	16	< 0,05	< 0,05	< 0,05	< 0,05	< 0,05
	1,58		28 – 61	14	< 0,05	0,337	< 0,05	0,071	0,077
	1,05	Épis épluchés de maïs sucré	43 – 72	23	< 0,05	< 0,05	< 0,05	< 0,05	< 0,05
	1,08		28 – 61	14	< 0,05	< 0,05	< 0,05	< 0,05	< 0,05
n = nombre d'essais indépendants au champ, MPFET = moyenne la plus faible des essais sur le terrain, MPEET = moyenne la plus élevée des essais sur le terrain, É.-T. = écart-type.									
¹ Valeurs basées sur les moyennes par essai. Pour le calcul de la MPFET, de la MPEET, de la médiane, de la moyenne et de l'É.-T., les valeurs < LQ sont considérées comme étant égales à la LQ pour le pyridate (0,05 ppm).									

ESSAIS SUR LES CULTURES AU CHAMP – MENTHE			N° de l'ARLA 2910102					
En 1994, 5 essais sur des cultures au champ ont été réalisés dans les zones de culture 5/5A/5B (3 essais) et 11 (2 essais). L'herbicide Tough 3.75 EC a été appliqué en deux traitements par pulvérisation foliaire généralisée en postlevée à une dose de 1,01 à 2,02 kg p.a./ha/application pour une dose d'application saisonnière totale de 2,02 à 4,04 kg p.a./ha. Aucun essai de dissipation des résidus n'était inclus. Comme les résidus du métabolite pyridafof ont présenté une dissipation de 47 % au cours de la période d'entreposage de 9,2 mois pour les échantillons de plants de menthe, on a corrigé les résidus totaux de pyridafof (y compris le pyridate et le pyridafof conjugués hydrolysés en pyridafof, tel que déterminé par la méthode) en les multipliant par un facteur de 100/47.								
Analyte	Dose d'application totale (kg p.a./ha)	Matrice	DAAR (jours)	Concentrations de résidus (exprimées en équivalents du composé d'origine, ppm) ¹				
				MPFET ¹	MPEET ¹	Médiane ¹	Moyenne ¹	É.-T. ¹
Somme du pyridate, du pyridafof et des conjugués hydrolysables du pyridafof	2,02	Plant de menthe	39 - 48	< 0,05	0,489	< 0,05	< 0,138	0,196
	4,04			< 0,05	1,936	< 0,05	< 0,427	0,844
n = nombre d'essais indépendants au champ, MPFET = moyenne la plus faible des essais sur le terrain, MPEET = moyenne la plus élevée des essais sur le terrain, É.-T. = écart-type.								
¹ Valeur corrigée par un facteur de 100/47 pour tenir compte de la dissipation observée pendant les essais d'entreposage au congélateur.								
² Valeurs basées sur les moyennes par essai. Pour le calcul de la MPFET, de la MPEET, de la médiane, de la moyenne et de l'É.-T., les valeurs < LQ sont considérées comme étant égales à la LQ pour le pyridate (0,05 ppm).								
ESSAIS SUR LES CULTURES AU CHAMP ET DISSIPATION DES RÉSIDUS – POIS CHICHES			N°s de l'ARLA 2910086 et 2910088					
En 1993 et en 2016, 9 essais sur des cultures au champ ont été réalisés dans les zones de culture 7 (4 essais), 7A (1 essai), 10 (1 essai) et 11 (3 essais). Les produits Tough 3.75 EC ou Pyridate EC ont été appliqués en un ou deux traitements par pulvérisation foliaire généralisée à mi-postlevée à raison de 0,89 – 0,92, 0,99 – 1,01 ou 1,94 – 2,01 kg p.a./ha/application pour une dose d'application saisonnière totale de 0,89 – 0,92, 1,99 – 2,01 ou 3,94 – 4,03 kg p.a./ha. Les essais de dissipation des résidus dans les graines ont montré que les niveaux de résidus diminuaient à mesure que les DAAR augmentaient.								
Analyte	Dose d'application totale (kg p.a./ha)	Matrice	DAAR (jours)	Concentrations de résidus (exprimées en équivalents du composé d'origine, ppm)				
				MPFET ¹	MPEET ¹	Médiane ¹	Moyenne ¹	É.-T. ¹
Somme du pyridate, du pyridafof et des conjugués hydrolysables du pyridafof	0,89 – 0,92	Foin	16 – 32	0,208	2,440	0,438	0,844	0,915
		Vignes		< 0,050	0,706	0,130	0,252	0,272
	1,99 – 2,01 3,94 – 4,03	Graines séchées	109 – 116 60 – 64	< 0,050	< 0,050	< 0,050	< 0,050	0
< 0,05				0,080	< 0,05	< 0,060	0,017	
n = nombre d'essais indépendants au champ, MPFET = moyenne la plus faible des essais sur le terrain, MPEET = moyenne la plus élevée des essais sur le terrain, É.-T. = écart-type.								
¹ Valeurs basées sur les moyennes par essai. Pour le calcul de la MPFET, de la MPEET, de la médiane, de la moyenne et de l'É.-T., les valeurs < LQ sont considérées comme étant égales à la LQ pour le pyridate (0,05 ppm).								
² En raison de la plantation tardive et du temps froid, les échantillons d'un essai réalisé à ~ 2 kg p.a./ha étaient trop petits pour être jugés adéquats aux fins de l'analyse. Par conséquent, n = 3 plutôt que n = 4.								

ESSAIS SUR LES CULTURES AU CHAMP ET DISSIPATION DES RÉSIDUS – LENTILLES				N° de l'ARLA 2910093				
En 2016-2017, 8 essais sur des cultures au champ ont été réalisés dans les zones de culture 7 (7 essais) et 14 (1 essai). Du Pyridate 600 EC a été appliqué en un seul traitement par pulvérisation foliaire généralisée en postlevée à une dose de 0,87 – 0,95 kg p.a./ha. Les essais de dissipation des résidus dans les graines ont montré que les niveaux de résidus diminuaient à mesure que les DAAR augmentaient.								
Analyte	Dose d'application totale (kg p.a./ha)	Matrice	DAAR (jours)	Concentrations de résidus (exprimées en équivalents du composé d'origine, ppm)				
				MPFET ¹ _i	MPEET ¹	Médiane ¹	Moyenne ¹	É.-T. ¹
Somme du pyridate, du pyridafol et du pyridafol-O-glucoside	0,87 – 0,95	Graines séchées	53 – 89	< 0,050	0,255	< 0,088	< 0,088	0,070
n = nombre d'essais indépendants au champ, MPFET = moyenne la plus faible des essais sur le terrain, MPEET = moyenne la plus élevée des essais sur le terrain, É.-T. = écart-type.								
¹ Valeurs basées sur les moyennes par essai. Pour le calcul de la MPFET, de la médiane, de la moyenne et de l'É.-T., les valeurs < LQ sont considérées comme étant égales à la LQ pour le pyridate (0,05 ppm).								
ESSAIS SUR LES CULTURES AU CHAMP ET DISSIPATION DES RÉSIDUS – POIS				N°s de l'ARLA 2910090 et 2910092				
Sept essais sur des cultures au champ ont été réalisés en 1989 (3 essais) et 1992 (4 essais) en Autriche. Du Lentagran WP a été appliqué en un seul traitement par pulvérisation foliaire généralisée en postlevée à une dose de 0,9 kg p.a./ha. Les essais de dissipation des résidus dans les graines ont montré que les niveaux de résidus diminuaient à mesure que les DAAR augmentaient.								
Analyte	Dose d'application n totale (kg p.a./ha)	Matrice	DAAR (jours)	Concentrations de résidus (exprimées en équivalents du composé d'origine, ppm)				
				MPFET _i	MPEET ¹	Médiane ¹	Moyenne ¹	É.-T. ¹
Somme du pyridate, du pyridafol et des conjugués hydrolysables du pyridafol	0,9	Plante entière	0	20,0	25,6	23,61	23,20	2,53
			14 – 21	< 0,05	0,67	< 0,23	< 0,30	0,27
		Feuille + tige	33 – 41	< 0,05	< 0,08	< 0,05	< 0,06	0,01
			Gousse (avec graines)	58 – 68	< 0,05	< 0,05	< 0,05	< 0,05
		Gousse (sans graines)	58 – 85	< 0,05	< 0,05	< 0,05	< 0,05	0
Graines		< 0,05	< 0,05	< 0,05	< 0,05	0		
n = nombre d'essais indépendants au champ, MPFET = moyenne la plus faible des essais sur le terrain, MPEET = moyenne la plus élevée des essais sur le terrain, É.-T. = écart-type.								
¹ Valeurs basées sur les moyennes par essai. Pour le calcul de la MPFET, de la médiane, de la moyenne et de l'É.-T., les valeurs < LQ sont considérées comme étant égales à la LQ pour le pyridate (0,05 ppm).								

ESSAIS SUR LES CULTURES AU CHAMP ET DISSIPATION DES RÉSIDUS – CANOLA		N° de l'ARLA 2910081						
En 2016-2017, 12 essais sur des cultures au champ ont été réalisés dans les zones de culture 5/5A/5B (1 essai), 7/7A (2 essais) et 14 (9 essais). Du Pyridate EC a été appliqué en un seul traitement par pulvérisation foliaire généralisée en postlevée à une dose de 0,45 – 0,49 kg p.a./ha. Les essais de dissipation des résidus dans les graines ont montré que les niveaux de résidus diminuaient à mesure que les DAAR augmentaient.								
Analyte	Dose d'application totale (kg p.a./ha)	Matrice	DAAR (jours)	Concentrations de résidus (exprimées en équivalents du composé d'origine, ppm)				
				n	MPFET ¹	Médiane ¹	Moyenne ¹	É.-T. ¹
Somme du pyridate, du pyridafol et des conjugués hydrolysables du pyridafol	0,44 – 0,49	Graines séchées	50 – 80	12	< 0,050	< 0,050	< 0,050	0
n = nombre d'essais indépendants au champ. MPFET = moyenne la plus faible des essais sur le terrain, MPEET = moyenne la plus élevée des essais sur le terrain, É.-T. = écart-type.								
¹ Valeurs basées sur les moyennes par essai. Pour le calcul de la MPFET, de la médiane, de la moyenne et de l'É.-T., les valeurs < LQ sont considérées comme étant égales à la LQ pour le pyridate (0,05 ppm).								
PRODUITS TRANSFORMÉS DESTINÉS À LA CONSOMMATION HUMAINE OU ANIMALE – MAÏS DE GRANDE CULTURE		N° de l'ARLA 2910106						
Une étude sur la transformation du maïs de grande culture a été menée dans le cadre de 2 essais (zone de culture 1 ou 8). Une préparation commerciale à base de pyridate a été appliquée à une dose correspondant à 1 fois et 5 fois la dose maximale indiquée sur l'étiquette pour le maïs de grande culture.								
PAB	Fractions traitées	MPEET ¹ (grains de maïs de grande culture) ¹ (ppm)	Facteur de transformation moyen		Résidus prévus ¹ (ppm)			
Grains de maïs de grande culture	Amidon, gruau, tourteau, farine, huile brute (provenant de la mouture sèche ou humide), huile raffinée (provenant de la mouture sèche ou humide), hexane récupéré (provenant de la mouture sèche ou humide)							
Les résidus ¹ étaient tous < LQ (< 0,05 ppm) dans les grains de maïs de grande culture et dans tous les produits transformés. Par conséquent, les facteurs de transformation n'ont pas pu être calculés pour le pyridate dans les fractions transformées de maïs.								
¹ Exprimé en équivalents du composé d'origine.								
DENRÉES TRANSFORMÉES – MAÏS DE GRANDE CULTURE		N° de l'ARLA 2910105						
Une étude sur la transformation du maïs de grande culture a été menée dans le cadre d'un essai en Autriche. Les données sur les échantillons présentant des résidus radioactifs mesurés ont été tirées d'études sur le métabolisme dans lesquelles le maïs de grande culture avait été cultivé sur un sol traité avec une préparation commerciale contenant 45 % du principe actif ¹⁴ C-pyridate sous forme de poudre mouillable (WP). La dose d'application était de 1,8 kg p.a./ha.								
PAB	Fractions transformées	MPEET ¹ (grains de maïs de grande culture) ¹ (ppm)	Facteur de transformation moyen		Résidus prévus ^{1,2} (ppm)			
Grains de maïs de grande culture	Huile de maïs	0,05	1,1		0,055			
¹ Exprimé en équivalents du composé d'origine.								
² Les résidus prévus dans l'huile de maïs sont légèrement plus élevés que la LMR recommandée de 0,05 ppm dans/sur les PAB, c'est-à-dire les grains de maïs de grande culture. Cependant, étant donné que les résidus dans les grains de maïs de grande culture étaient tous non quantifiables et que l'huile de maïs est un produit hautement mélangé, on ne s'attend pas à ce que les résidus dans l'huile de maïs dépassent la LMR recommandée de 0,05 ppm pour les grains de maïs de grande culture. Par conséquent, une LMR distincte								

n° est pas nécessaire pour l'huile de maïs.			
DENRÉES TRANSFORMÉES – MENTHE			N° de l'ARLA 2910102
Une étude sur la transformation de la menthe a été réalisée à l'aide de quatre essais dans les zones de culture 5/5A et 11. Le produit Tough 3.75 EC a été appliqué à une dose 2,2 fois et 4,5 fois plus élevée que la dose maximale proposée de 0,9 kg p.a./ha. Des données adéquates sur la stabilité à l'entreposage sont disponibles pour l'huile de menthe. Toutefois, les résidus dans les plants de menthe ont été corrigés par un facteur de 100/47 en raison de la dissipation observée dans les essais d'entreposage au congélateur.			
PAB	Fractions transformées	MPEET¹ (ppm) <small>(plant de menthe)^{1,2}</small>	Résidus prévus^{1,3} (ppm)
Menthe (plante)	Menthe (huile)	0,222	0,027
¹ Exprimé en équivalents du composé d'origine. ² La MPEET a été corrigée par un facteur de 100/47 en raison de la dissipation lors de l'entreposage au congélateur, et la valeur a été ajustée selon le principe de proportionnalité. ³ Les résidus prévus dans l'huile de menthe ne sont pas plus élevés que la LMR recommandée de 0,4 ppm dans/sur les PAB, c'est-à-dire les feuilles de menthe. Par conséquent, une LMR distincte n'est pas requise pour l'huile de menthe.			
DENRÉES TRANSFORMÉES – CANOLA			N° de l'ARLA 2910081
Une étude sur la transformation du canola a été réalisée dans le cadre d'un essai dans la zone de culture 14. Le produit Pyridate 600 EC a été appliqué à la dose maximale proposée de 0,9 kg p.a./ha dans/sur le canola.			
PAB	Fractions transformées	MPEET¹ (ppm) <small>(graines séchées de canola)¹</small>	Résidus prévus¹ (ppm)
Graines séchées de canola			
Les résidus ¹ étaient tous < LQ (< 0,05 ppm) dans les graines séchées de canola. Par conséquent, les graines n'ont pas été transformées et les facteurs de transformation n'ont pas pu être calculés. ²			
¹ Exprimé en équivalents du composé d'origine.			
² Par conséquent, une LMR distincte n'est pas requise pour les denrées transformées contenant du canola.			

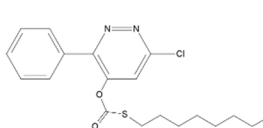
Tableau 11 Aperçu de l'analyse chimique des résidus dans les aliments d'après les études du métabolisme et l'évaluation des risques

ÉTUDES SUR LES VÉGÉTAUX				
DÉFINITION DU RÉSIDU AUX FINS DE L'APPLICATION DE LA LOI Cultures principales Cultures de rotation	Pyridate, y compris le métabolite pyridafol (forme libre et conjuguée) (exprimés sous forme d'équivalents du composé d'origine)			
DÉFINITION DU RÉSIDU AUX FINS DE L'ÉVALUATION DES RISQUES Cultures principales Cultures de rotation				
PROFIL MÉTABOLIQUE DANS DIVERSES CULTURES (maïs de grande culture, arachide, riz, brocoli et orge de printemps)	Le profil est similaire dans toutes les cultures étudiées.			
ÉTUDES SUR LES ANIMAUX				
DÉFINITION DU RÉSIDU AUX FINS DE L'APPLICATION DE LA LOI Matrices de ruminants et de volaille	Pyridate, y compris le métabolite pyridafol (forme libre et conjuguée) (exprimés sous forme d'équivalents du composé d'origine)			
DÉFINITION DU RÉSIDU AUX FINS DE L'ÉVALUATION DES RISQUES Matrices de ruminants et de volaille				
PROFIL MÉTABOLIQUE CHEZ LES ANIMAUX (poule pondeuse, poulet, chèvre, vache et rat)	Le profil est semblable chez tous les animaux étudiés.			
RÉSIDUS LIPOSOLUBLES	Oui			
RISQUE ALIMENTAIRE PRÉSENT DANS LES ALIMENTS ET L'EAU POTABLE				
Analyse des risques liés à une exposition aiguë par le régime alimentaire à moyen terme, 95^e centile DARf : 0,3 mg/kg p.c. Concentration aiguë estimée dans l'eau potable = 0,326 ppm	POPULATION	RISQUE ESTIMÉ		
		% de la DOSE AIGUË DE RÉFÉRENCE (DARf)		
		Aliments seulement	Aliments et eau potable	
	Tous les nourrissons de moins de 1 an	1,1	20,1	
	Enfants de 1 à 2 ans	1,8	9,2	
	Enfants de 3 à 5 ans	1,1	7,1	
	Enfants de 6 à 12 ans	0,7	5,5	
	Adolescents de 13 à 19 ans	0,4	5,0	
	Adultes de 20 à 49 ans	0,3	5,8	
	Adultes de 50 ans et plus	0,2	5,1	
Femmes de 13 à 49 ans	0,3	5,8		
Population totale	0,6	6,0		

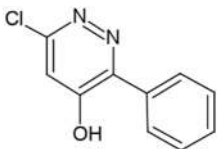
	POPULATION	RISQUE ESTIMÉ % de la DOSE JOURNALIÈRE ADMISSIBLE (DJA)	
		Aliments seulement	Aliments et eau potable
Analyse des risques liés à une exposition chronique par le régime alimentaire à moyen terme DJA = 0,06 mg/kg p.c./j Concentration chronique estimée dans l'eau potable = 0,326 ppm	Tous les nourrissons de moins de 1 an	1,5	42,5
	Enfants de 1 à 2 ans	4,4	19,5
	Enfants de 3 à 5 ans	2,7	15,0
	Enfants de 6 à 12 ans	1,6	10,7
	Jeunes de 13 à 19 ans	0,8	8,6
	Adultes de 20 à 49 ans	0,6	11,5
	Adultes de 50 ans et plus	0,5	11,1
	Femmes de 13 à 49 ans	0,6	11,3
	Population totale	0,9	11,9

Devenir et comportement dans l'environnement

Tableau 12 Pyridate et ses produits de transformation dans l'environnement identifiés en laboratoire et dans les études de dissipation au champ

Code, nom chimique et structure chimique	Étude (N° de ARLA) (la substance d'essai est le pyridate sauf indication contraire)	% maximum moyen de radioactivité appliquée (jour)	% moyen de radioactivité appliquée à la fin de l'étude (durée de l'étude, jour)
Pyridate  IUPAC : S-octylsulfanylformate de 6-chloro-3-phénylpyridazin-4-yle N° CAS : 55512-33-9	Hydrolyse (n° de l'ARLA 2909881)	pH 4 98,1 (0) pH 5 96,8 (0) pH 7 99,6 (0) pH 9 98,2 (0)	pH 4 22,0 (11) pH 5 14,2 (10) pH 7 30,0 (4,2) pH 9 26,0 (0,5)
	Phototransformation dans le sol (n° de l'ARLA 2909882)	Milieu irradié 81,2 (0) À l'obscurité 81,2 (0)	Milieu irradié 1,8 (31) À l'obscurité 25,6 (31)

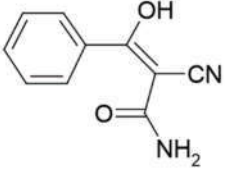
Code, nom chimique et structure chimique	Étude (N° de ARLA) (la substance d'essai est le pyridate sauf indication contraire)	% maximum moyen de radioactivité appliquée (jour)	% moyen de radioactivité appliquée à la fin de l'étude (durée de l'étude, jour)
	Phototransformation en milieu aqueux (n° de l'ARLA 2909886)	Milieu irradié pH 5 91,4 (0,04) pH 7 91,0 (0) pH 9 53,7 (0) À l'obscurité pH 5 95,1 (0,04) pH 7 84,6 (0) pH 9 42,1 (0)	Milieu irradié pH 5 0 (16) pH 7 0 (16) pH 9 n.d. (30) À l'obscurité pH 5 9,5 (16) pH 7 9,1 (16) pH 9 1,6 (30)
	Sol aérobie (n° de l'ARLA 2909892)	Californie (loam) 97,6 (0)	Californie (loam) 1,03 (120)
	Sol aérobie (n° de l'ARLA 2909895)	Collombey (sable/sable loameux) 91,6 (0) Speyer 2.2 (sable) 104,2 (0) Auboden (loam limoneux) 91,7 (0) Les Evouettes (loam limoneux/loam) 94,1 (0)	Collombey (sable/sable loameux) 0,5 (98) Speyer 2.2 (sable) 1,3 (350) Auboden (loam limoneux) 0,3 (98) Les Evouettes (loam limoneux/loam) 0 (98)
	Milieu aquatique aérobie (n° de l'ARLA 2909902)	Lac Swiss (sable) 76,2 (0) Calwich Abbey (loam limoneux) 69,3 (0)	Lac Swiss (sable) 0 (0) Calwich Abbey (loam limoneux) 0 (0)
	Milieu aquatique anaérobie (n° de l'ARLA 2909903)	Étang Pasture Pond (loam argileux) 63,5 (0) Lac Golden (sable) 76,7 (0)	Étang Pasture Pond (loam argileux) 0 (100) Lac Golden (loam limoneux) 0 (100)

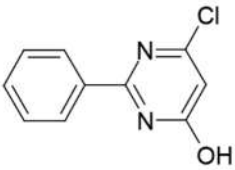
Code, nom chimique et structure chimique	Étude (N° de ARLA) (la substance d'essai est le pyridate sauf indication contraire)	% maximum moyen de radioactivité appliquée (jour)	% moyen de radioactivité appliquée à la fin de l'étude (durée de l'étude, jour)
	Études sur le terrain		
	Iowa (site 1; n° de l'ARLA 2910111)	69,0 (0)	0 (479)
	Illinois (site 2; n° de l'ARLA 2910111)	55,7 (0)	0 (491)
	Nord de la France (n° de l'ARLA 2910120)	27,7 (0)	0 (242)
	Angleterre (n° de l'ARLA 2910121)	20,8 (0)	0 (112)
	Allemagne (n° de l'ARLA 2910125)	50,0 (0)	0 (178)
	K_{co}	223,807 L/kg	
PRINCIPAUX PRODUITS DE TRANSFORMATION (≥ 10 %)			
Pyridafol (NOA 402989, CL 9673, SAN 1367H) 	Hydrolyse (n° de l'ARLA 2909881)	pH 4 78,0 (11)	pH 4 78,0 (11)
		pH 5 85,7 (10)	pH 5 85,7 (10)
		pH 7 70,0 (4,2)	pH 7 70,0 (4,2)
		pH 9 73,8 (0,5)	pH 9 73,8 (0,5)
	Phototransformation dans le sol (n° de l'ARLA 2909882)	Milieu irradié 51,4 (4)	Milieu irradié 24,7 (31)
		À l'obscurité 57,1 (31)	À l'obscurité 57,1 (31)
	Phototransformation en milieu aqueux (n° de l'ARLA 2909886)	Milieu irradié pH 5 12,7 (2)	Milieu irradié pH 5 0 (16)
		pH 7 40,6 (4)	pH 7 23,2 (16)
		pH 9 59,7 (2)	pH 9 7,7 (30)
		À l'obscurité pH 5 47,6 (16)	À l'obscurité pH 5 47,6 (16)
		pH 7 71,1 (16)	pH 7 71,1 (16)
		pH 9 92,1 (30)	pH 9 92,1 (30)

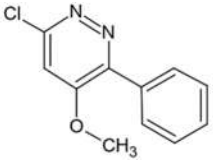
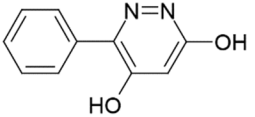
Code, nom chimique et structure chimique	Étude (N° de ARLA) (la substance d'essai est le pyridate sauf indication contraire)	% maximum moyen de radioactivité appliquée (jour)	% moyen de radioactivité appliquée à la fin de l'étude (durée de l'étude, jour)
	Phototransformation en milieu aqueux (pyridafol) (n° de l'ARLA 3038595)	Milieu irradié pH 4 99,3 (0) pH 7 99,9 (0) pH 9 99,5 (0) À l'obscurité pH 4 99,3 (0) pH 7 100 (0) pH 9 100 (0)	Milieu irradié pH 4 0 (6) pH 7 0,41 (8,2) pH 9 2,22 (10) À l'obscurité pH 4 96,4 (6) pH 7 97,4 (8,2) pH 9 99,9 (10)
	Sol aérobie (n° de l'ARLA 2909892)	Californie (loam) 83,0 (14)	Californie (loam) 54,5 (120)
	Sol aérobie (n° de l'ARLA 2909895)	Collombey (sable/sable loameux) 88,1 (1) Speyer 2.2 (sable) 72,3 (3) Auboden (loam limoneux) 90,7 (2) Les Evouettes (loam limoneux/loam) 89,9 (2)	Collombey (sable/sable loameux) 3,6 (64) Speyer 2.2 (sable) 6,2 (350) Auboden (loam limoneux) 13,4 (98) Les Evouettes (loam limoneux/loam) 7,2 (98)
	Sol aérobie (pyridafol) (n° de l'ARLA 2909896)	Borstel (loam sableux) 96,4 (0)	Borstel (loam sableux) 36,6 (176)
	Sol aérobie (pyridafol-O-méthyle) (n° de l'ARLA 2909898)	Gramastetten (loam sableux) 5,5 (8) Flaach (loam sablo-argileux) 2,7 (8) Feldkirchen (loam sableux) 6,3 (8)	Gramastetten (loam sableux) 1,5 (120) Flaach (loam sablo-argileux) 0,2 (64) Feldkirchen (loam sableux) 0,3 (64)
	Milieu aquatique aérobie (n° de l'ARLA 2909902)	Lac Swiss (sable) 96,2 (7) Calwich Abbey (loam limoneux) 96,6 (3)	Lac Swiss (sable) 81,6 (101) Calwich Abbey (loam limoneux) 83,7 (101)
	Milieu aquatique aérobie (pyridafol) (n° de l'ARLA 2909901)	Irsee (loam sableux) 97,5 (1) Rodl (sable) 98,9 (0)	Irsee (loam sableux) 49,8 (120) Rodl (sable) 47,0 (175)

Code, nom chimique et structure chimique	Étude (N° de ARLA) (la substance d'essai est le pyridate sauf indication contraire)	% maximum moyen de radioactivité appliquée (jour)	% moyen de radioactivité appliquée à la fin de l'étude (durée de l'étude, jour)
	Milieu aquatique anaérobie (n° de l'ARLA 2909903)	Étang Pasture Pond (loam argileux) 104 (4) Lac Golden (sable) 99,4 (14)	Étang Pasture Pond (loam argileux) 82,5 (100) Lac Golden (loam limoneux) 90,4 (100)
	Études sur le terrain		
	Iowa (site 1; n° de l'ARLA 2910111)	78,9 (14)	0 (479)
	Illinois (site 2; n° de l'ARLA 2910111)	58,0 (4)	0 (491)
	Nord de la France n° de l'ARLA 2910120)	39,5 (14)	0 (242)
	Angleterre (n° de l'ARLA 2910121)	54,1 (7)	1,94 (112)
	Allemagne (n° de l'ARLA 2910125)	65,5 (3)	0 (178)
	Nord de l'Allemagne (pyridafol) (n° de l'ARLA 2910124)	96,2 (0) 97,5 (14)	6,88 (332)
	K_{co}		
	South Witham, loam argileux	25 L/kg	
	Lufa 5M, loam sableux	19 L/kg	
	Hareby, argile	34 L/kg	
	Icklingham, sable	18 L/kg	
	Quilen, loam	140 L/kg	
Résidus non extraits	Phototransformation dans le sol (n° de l'ARLA 2909882)	Milieu irradié 27,4 % (31) À l'obscurité 3,6 % (17)	Milieu irradié 27,4 % (31) À l'obscurité 3,4 % (31)
	Sol aérobie (n° de l'ARLA 2909892)	Californie (loam) 29,8 (120)	Californie (loam) 29,8 (120)
	Sol aérobie (n° de l'ARLA 2909895)	Collombey (sable/sable loameux) 51,9 (98) Speyer 2.2 (sable) 67,0 (350) Auboden (loam limoneux) 55,5 (98) Les Evouettes (loam limoneux/loam) 59,7 (98)	Collombey (sable/sable loameux) 51,9 (98) Speyer 2.2 (sable) 67,0 (350) Auboden (loam limoneux) 55,5 (98) Les Evouettes (loam limoneux/loam) 59,7 (98)
	Sol aérobie (pyridafol) (n° de l'ARLA 2909896)	Borstel (loam sableux) 35,4 (176)	Borstel (loam sableux) 35,4 (176)

Code, nom chimique et structure chimique	Étude (N° de ARLA) (la substance d'essai est le pyridate sauf indication contraire)	% maximum moyen de radioactivité appliquée (jour)	% moyen de radioactivité appliquée à la fin de l'étude (durée de l'étude, jour)
	Sol aérobie (pyridafol-O-méthyle) (n° de l'ARLA 2909898)	Gramastetten (loam sableux) 36,4 (32) Flaach (loam sablo-argileux) 59,1 (32) Feldkirchen (loam sableux) 45,8 (32)	Gramastetten (loam sableux) 35,1 (120) Flaach (loam sablo-argileux) 44,5 (64) Feldkirchen (loam sableux) 34,9 (64)
	Milieu aquatique aérobie (n° de l'ARLA 2909902)	Lac Swiss (sable) 9,25 (101) Calwich Abbey (loam limoneux) 7,89 (101)	Lac Swiss (sable) 9,25 (101) Calwich Abbey (loam limoneux) 7,89 (101)
	Milieu aquatique aérobie (pyridafol) (n° de l'ARLA 2909901)	Irsee (loam sableux) 30,2 (120) Rodl (sable) 32,3 (175)	Irsee (loam sableux) 30,2 (120) Rodl (sable) 32,3 (175)
	Milieu aquatique anaérobie (n° de l'ARLA 2909903)	Étang Pasture Pond (loam argileux) 10,1 (100) Lac Golden (sable) 7,21 (100)	Étang Pasture Pond (loam argileux) 10,1 (100) Lac Golden (loam limoneux) 7,21 (100)
M3 inconnu	Phototransformation dans le sol (n° de l'ARLA 2909882)	Milieu irradié 0,5 % (0) À l'obscurité 0,5 % (0)	Milieu irradié 0 (31) À l'obscurité 0 (31)
	Phototransformation en milieu aqueux (n° de l'ARLA 2909886)	Milieu irradié pH 5 6,9 (0,5) pH 7 10,1 (2)	Milieu irradié pH 5 0 (16) pH 7 0 (16)
	Sol aérobie (n° de l'ARLA 2909896)	Borstel (loam sableux) 2,3 (176)	Borstel (loam sableux) 2,3 (176)
	Milieu aquatique aérobie (n° de l'ARLA 2909901)	Irsee (loam sableux) 0,3 (105, 120) Rodl (sable) 0,4 (105)	Irsee (loam sableux) 0,3 (120) Rodl (sable) 0,3 (175)
M9 inconnu	Phototransformation dans le sol (n° de l'ARLA 2909882)	Milieu irradié 1,9 % (31)	Milieu irradié 1,9 % (31)

Code, nom chimique et structure chimique	Étude (N° de ARLA) (la substance d'essai est le pyridate sauf indication contraire)	% maximum moyen de radioactivité appliquée (jour)	% moyen de radioactivité appliquée à la fin de l'étude (durée de l'étude, jour)
	Phototransformation en milieu aqueux (n° de l'ARLA 2909886)	Milieu irradié pH 5 10,2 (0,25) pH 7 13,4 (0,25) À l'obscurité pH 5 5,0 (0,25) pH 7 12,6 (0,25)	Milieu irradié pH 5 0 (16) pH 7 0 (16) À l'obscurité pH 5 0 (16) pH 7 0 (16)
M8.8 inconnu	Phototransformation en milieu aqueux (n° de l'ARLA 2909886)	Milieu irradié pH 5 32,2 (16) pH 7 8,2 (16) pH 9 9,5 (8)	Milieu irradié pH 5 32,2 (16) pH 7 8,2 (16) pH 9 4,3 (30)
M8.10 inconnu	Phototransformation en milieu aqueux (n° de l'ARLA 2909886)	Milieu irradié pH 5 7,9 (16) pH 7 7,6 (16) pH 9 10,1 (8)	Milieu irradié pH 5 7,9 (16) pH 7 7,6 (16) pH 9 4,4 (30)
M8.12 inconnu	Phototransformation en milieu aqueux (n° de l'ARLA 2909886)	Milieu irradié pH 5 11,3 (16) pH 7 14,6 (8) pH 9 10,6 (30)	Milieu irradié pH 5 11,3 (16) pH 7 9,0 (16) pH 9 10,6 (30)
HHAC 062 	Phototransformation en milieu aqueux (pyridafol) (n° de l'ARLA 3038595)	Milieu irradié pH 4 63,1 (3) pH 7 12,1 (6) pH 9 4,0 (8)	Milieu irradié pH 4 49,6 (6) pH 7 0 (8,2) pH 9 3,91 (10)

Code, nom chimique et structure chimique	Étude (N° de ARLA) (la substance d'essai est le pyridate sauf indication contraire)	% maximum moyen de radioactivité appliquée (jour)	% moyen de radioactivité appliquée à la fin de l'étude (durée de l'étude, jour)
HHAC 060 	Phototransformation en milieu aqueux (pyridafol) (n° de l'ARLA 3038595)	Milieu irradié pH 4 23,6 (0,04) pH 7 1,24 (0,33)	Milieu irradié pH 4 0 (6) pH 7 0 (8,2)
PRODUITS DE TRANSFORMATION MINEURS (< 10 %)			
RT 1.30	Phototransformation en milieu aqueux (pyridafol) (n° de l'ARLA 3038595)	Milieu irradié pH 7 9,44 (8,2)	Milieu irradié pH 7 9,44 (8,2)
Autres PT inconnus (p. ex. dans les eaux de rinçage des cuves)	Sol aérobie (n° de l'ARLA 2909892)	Californie (loam) 4,28 (120)	Californie (loam) 4,28 (120)
	Sol aérobie (n° de l'ARLA 2909895)	Collombey (sable/sable loameux) 4,9 (2) Speyer 2.2 (sable) 10,7 (28) Auboden (loam limoneux) 6,5 (7) Les Evouettes (loam limoneux/loam) 7,7 (7)	Collombey (sable/sable loameux) 3,1 (98) Speyer 2.2 (sable) 4,3 (350) Auboden (loam limoneux) 3,0 (98) Les Evouettes (loam limoneux/loam) 3,9 (98)
	Sol aérobie (pyridafol-O-méthyle) (n° de l'ARLA 2909898)	Gramastetten (loam sableux) 46,8 (64) Flaach (loam sablo-argileux) 14,6 (32) Feldkirchen (loam sableux) 12,3 (8)	Gramastetten (loam sableux) 44,6 (120) Flaach (loam sablo-argileux) 11,3 (64) Feldkirchen (loam sableux) 4,4 (64)
	Milieu aquatique aérobie (n° de l'ARLA 2909902)	Lac Swiss (sable) 4,38 (101) Calwich Abbey (loam limoneux) 4,39 (60)	Lac Swiss (sable) 4,38 (101) Calwich Abbey (loam limoneux) 4,39 (60)
	Milieu aquatique aérobie (pyridafol) (n° de l'ARLA 2909901)	Irsee (loam sableux) 4,7 (3) Rodl (sable) 11,9 (175)	Irsee (loam sableux) 3,6 (120) Rodl (sable) 11,9 (175)
	Milieu aquatique anaérobie (n° de l'ARLA 2909903)	Étang Pasture Pond (loam argileux) 2,86 (60) Lac Golden (sable) 1,13 (100)	Étang Pasture Pond (loam argileux) 0 (100) Lac Golden (loam limoneux) 1,13 (100)

Code, nom chimique et structure chimique	Étude (N° de ARLA) (la substance d'essai est le pyridate sauf indication contraire)	% maximum moyen de radioactivité appliquée (jour)	% moyen de radioactivité appliquée à la fin de l'étude (durée de l'étude, jour)
Pyridafol-O-méthyle (CL-9869; NOA 406847) 	Sol aérobie (n° de l'ARLA 2909892)	Californie (loam) 1,89 (120)	Californie (loam) 1,89 (120)
	Sol aérobie (n° de l'ARLA 2909895)	Collombey (sable/sable loameux) 0,6 (64, 98) Speyer 2.2 (sable) 5,7 (7) Auboden (loam limoneux) 3,5 (28) Les Evouettes (loam limoneux/loam) 5,9 (64)	Collombey (sable/sable loameux) 0,6 (98) Speyer 2.2 (sable) 2,7 (350) Auboden (loam limoneux) 2,9 (98) Les Evouettes (loam limoneux/loam) 1,8 (98)
	Sol aérobie (pyridafol) (n° de l'ARLA 2909896)	Borstel (loam sableux) 7,2 (176)	Borstel (loam sableux) 7,2 (176)
	Sol aérobie (pyridafol-O-méthyle) (n° de l'ARLA 2909898)	Gramastetten (loam sableux) 97,4 (0) Flaach (loam sablo-argileux) 89,8 (0) Feldkirchen (loam sableux) 93,7 (0)	Gramastetten (loam sableux) 7,2 (120) Flaach (loam sablo-argileux) 5,5 (64) Feldkirchen (loam sableux) 4,7 (64)
	Milieu aquatique aérobie (pyridafol) (n° de l'ARLA 2909901)	Rodl (sable) 0,4 (175)	Rodl (sable) 0,4 (175)
	Études sur le terrain Iowa (site 1; n° de l'ARLA 2910111) Illinois (site 2; n° de l'ARLA 2910111) Nord de l'Allemagne (pyridafol) (n° de l'ARLA 2910124)	3,67 (60) 8,82 (330) 2,86 (21)	0 (479) 0 (491) 0 (332)
HHAC 047 	Phototransformation en milieu aqueux (pyridafol) (n° de l'ARLA 3038595)	Milieu irradié pH 4 3,64 (0, 17) pH 7 6,58 (1) pH 9 8,65 (1)	Milieu irradié pH 4 1,3 (6) pH 7 0,1 (8,2) pH 9 0 (10)

Code, nom chimique et structure chimique	Étude (N° de ARLA) (la substance d'essai est le pyridate sauf indication contraire)	% maximum moyen de radioactivité appliquée (jour)	% moyen de radioactivité appliquée à la fin de l'étude (durée de l'étude, jour)
M1 inconnu	Sol aérobie (n° de l'ARLA 2909895)	Collombey (sable/sable loameux) 4,7 (3) Speyer 2.2 (sable) 6,0 (28) Auboden (loam limoneux) 2,1 (28) Les Evouettes (loam limoneux/loam) 3,6 (28)	Collombey (sable/sable loameux) 1,2 (98) Speyer 2.2 (sable) 2,0 (350) Auboden (loam limoneux) 1,3 (98) Les Evouettes (loam limoneux/loam) 2,0 (98)
	Milieu aquatique aérobie (n° de l'ARLA 2909901)	Irsee (loam sableux) 0,3 (105) Rodl (sable) 1,1 (65)	Irsee (loam sableux) 0,2 (120) Rodl (sable) 0,1 (175)
M2 inconnu	Phototransformation dans le sol (n° de l'ARLA 2909882)	Milieu irradié 0,6 (0) À l'obscurité 0,6 (0)	Milieu irradié 0 (31) À l'obscurité 0 (31)
	Phototransformation en milieu aqueux (n° de l'ARLA 2909886)	Milieu irradié pH 5 2,9 (0, 0,04, 5) pH 7 5,3 (0,04) pH 9 2,0 (0) À l'obscurité pH 5 3,0 (0,04) pH 7 4,7 (0)	Milieu irradié pH 5 0 (16) pH 7 0 (16) pH 9 0 (30) À l'obscurité pH 5 0 (16) pH 7 0 (16)
	Sol aérobie (n° de l'ARLA 2909895)	Collombey (sable/sable loameux) 1,6 (28) Speyer 2.2 (sable) 2,1 (28) Auboden (loam limoneux) 2,1 (28) Les Evouettes (loam limoneux/loam) 2,7 (98)	Collombey (sable/sable loameux) 0,3 (98) Speyer 2.2 (sable) 1,5 (350) Auboden (loam limoneux) 2,0 (98) Les Evouettes (loam limoneux/loam) 2,7 (98)
	Sol aérobie (n° de l'ARLA 2909896)	Borstel (loam sableux) 3,6 (176)	Borstel (loam sableux) 3,6 (176)

Code, nom chimique et structure chimique	Étude (N° de ARLA) (la substance d'essai est le pyridate sauf indication contraire)	% maximum moyen de radioactivité appliquée (jour)	% moyen de radioactivité appliquée à la fin de l'étude (durée de l'étude, jour)
	Milieu aquatique aérobie (n° de l'ARLA 2909901)	Irsee (loam sableux) 0,1 (105) Rodl (sable) 1,4 (65)	Irsee (loam sableux) 0 (120) Rodl (sable) 0,1 (175)
M4 inconnu	Phototransformation dans le sol (n° de l'ARLA 2909882)	Milieu irradié 3,7 (17)	Milieu irradié 2,7 (31)
	Phototransformation en milieu aqueux (n° de l'ARLA 2909886)	Milieu irradié pH 5 6,1 (2)	Milieu irradié pH 5 0 (16)
	Sol aérobie (n° de l'ARLA 2909896)	Borstel (loam sableux) 3,2 (176)	Borstel (loam sableux) 3,2 (176)
M5 inconnu	Phototransformation en milieu aqueux (n° de l'ARLA 2909886)	Milieu irradié pH 5 4,5 (0,5)	Milieu irradié pH 5 0 (16)
	Sol aérobie (n° de l'ARLA 2909896)	Borstel (loam sableux) 1,7 (121)	Borstel (loam sableux) 1,7 (121)
M6 inconnu	Phototransformation dans le sol (n° de l'ARLA 2909882)	Milieu irradié 8,6 (8) À l'obscurité 2,4 (0)	Milieu irradié 1,8 (31) À l'obscurité 0 (31)
	Phototransformation en milieu aqueux (n° de l'ARLA 2909886)	Milieu irradié pH 5 3,5 (0,5)	Milieu irradié pH 5 0 (16)
Somme des inconnus : MO, M7, M8 (tous des PT mineurs)	Phototransformation dans le sol (n° de l'ARLA 2909882)	Milieu irradié 4,2 % (31)	Milieu irradié 4,2 % (31)
Somme des inconnus : M10, M8.1, M8.2, M8.3, M8.4, M8.6, M8.7, M8.9, M8.11 (tous des PT mineurs)	Phototransformation en milieu aqueux (n° de l'ARLA 2909886)	Milieu irradié pH 5 25,8 (8) pH 7 21,2 (8) pH 9 21,2 (16)	Milieu irradié pH 5 17,3 (16) pH 7 20,5 (16) pH 9 12,0 (30)
Somme des inconnus : TRR 0,25, TRR 0,31, TRR 0,36, TRR 0,47, TRR 0,73, autres métabolites mineurs, région HHAC 062 (tous des PT mineurs)	Phototransformation en milieu aqueux (pyridafol) (n° de l'ARLA 3038595)	Milieu irradié pH 4 38,6 (6) pH 7 48,5 (8,2) pH 9 48,19 (10)	Milieu irradié pH 4 38,6 (6) pH 7 48,5 (8,2) pH 9 48,19 (10)

Tableau 13 Devenir et comportement dans les milieux terrestres

Propriété	Substance d'essai	Valeur	Produits de transformation (maximum %)	Commentaires	N° de l'ARLA
Transformation abiotique					
Hydrolyse	Voir le tableau 14 : Devenir et comportement du pyridate dans les milieux aquatiques				
Phototransformation dans le sol	Pyridate (composé d'origine) Un marqueur : [positions 4,5 du cycle ¹⁴ C-pyridazine] pyridate	TD ₅₀ = 1,62 jour (CSPO; lumière solaire naturelle) Étude complémentaire	Pyridafol 42,41 % Résidus non extraits 26,94 % CO ₂ 17,81 %	Le pyridate devrait se dégrader au champ à la lumière solaire naturelle; cependant, il est probable que l'hydrolyse du pyridate se produise en même temps que la photolyse du pyridafol.	2909883
Phototransformation dans le sol	Pyridate (composé d'origine) Un marqueur : [positions 4,5 du cycle ¹⁴ C-pyridazine] pyridate	Pyridate TD ₅₀ = 2,09 jours (CSPO; lumière solaire naturelle) Pyridafol TD ₅₀ = 27,7 jours (CSPO; lumière solaire naturelle) Fiable, avec des restrictions	Pyridafol 51,4 % Résidus non extraits 27,4 % CO ₂ 12,1 %	Le pyridate devrait se dégrader au champ à la lumière solaire naturelle; cependant, il est probable que l'hydrolyse du pyridate se produise en même temps que la photolyse du pyridafol.	2909882
Phototransformation dans l'air	Le pyridate et le pyridafol devraient avoir une faible volatilité dans des conditions naturelles, d'après leurs pressions de vapeur, et être non volatils à partir de l'eau et des sols humides, d'après leurs constantes de la loi d'Henry. Aucune étude sur la phototransformation dans l'air n'est requise.				
Biotransformation					
Biotransformation dans un sol aérobie	Pyridate (composé d'origine) Un marqueur : [positions 4,5 du cycle pyridazine- ¹⁴ C] Loam, Californie	t _r = 5,84 jours, TD ₅₀ = 3,88 jours (EVOI)	Métabolites majeurs : pyridafol (83,0 %, 14 jours, TD ₅₀ CSPO = 163 jours), résidus non extraits (32,4 %, 120 jours) Métabolites mineurs : pyridafol-O-	Le pyridate est classé comme non persistant dans le sol. Le pyridafol est classé comme modérément persistant dans le sol.	2909892

Propriété	Substance d'essai	Valeur	Produits de transformation (maximum %)	Commentaires	N° de l'ARLA
	Durée de l'étude : 120 jours		méthyle, CO ₂		
Biotransformation dans un sol aérobie	<p>Pyridate (composé d'origine)</p> <p>Un marqueur : ¹⁴C-pyridate</p> <p>4 sols (2 en Suisse, 1 en Allemagne, 1 en Autriche)</p> <p>Durée de l'étude : 96 jours, sauf en Allemagne (350 jours)</p>	<p>TD₅₀/t_R = 0,637-3,37 jours (EVOI, CSPO)</p> <p>Fiable, avec des restrictions</p>	<p>Métabolites majeurs : pyridafol (TD₅₀/t_R = 16,7-87,1 jours), CO₂, résidus non extraits (51,9-67,0 %, fin de l'étude)</p> <p>Métabolites mineurs : pyridafol-O-méthyle, M1, M2, COV, autres métabolites inconnus</p>	<p>Le pyridate est classé comme non persistant dans le sol.</p> <p>Le pyridafol est classé comme légèrement à modérément persistant dans le sol.</p>	2929895
Biotransformation dans un sol aérobie	<p>Pyridafol</p> <p>Un marqueur : ¹⁴C-pyridafol</p> <p>Allemagne, loam sableux</p> <p>Durée de l'étude : 176 jours</p>	<p>TD₅₀ = 129 jours (CSPO)</p>	<p>Métabolites majeurs : résidus non extraits (35,4 %, 176 jours)</p> <p>Métabolites mineurs : pyridafol-O-méthyle, M2, M3, M4, M5, CO₂, COV</p>	<p>Le pyridafol est classé comme modérément persistant dans le sol.</p>	2909896
Biotransformation dans un sol aérobie	<p>Pyridafol-O-méthyle</p> <p>Un marqueur : ¹⁴C-pyridafol-O-méthyle</p> <p>3 sols en Europe</p>	<p>TD₅₀/t_R = 12,1 - 12,7 jours (EVOI, CSPO)</p> <p>Fiable, avec des restrictions</p>	<p>Métabolites majeurs : CO₂, résidus non extraits (37,3 - 61,5 %)</p> <p>Métabolite mineur : pyridafol</p>	<p>Le pyridafol-O-méthyle est classé comme légèrement à modérément persistant dans le sol.</p>	2909898

Propriété	Substance d'essai	Valeur	Produits de transformation (maximum %)	Commentaires	N° de l'ARLA
	Durée de l'étude : 64 jours (2 sols) et 120 jours (1 sol)				
Biotransformation dans un sol anaérobie	Pyridate (composé d'origine) Un marqueur : [positions 4,5 du cycle pyradizine- ¹⁴ C] Autriche, loam limoneux Durée de l'étude : 0,21 jour (conditions aérobies) + 60 jours (conditions anaérobies)	Étude complémentaire – qualitative	Métabolite majeur : pyridafol (99,3 % à 4 jours) Métabolite mineur : CO ₂		2909899
Mobilité					
Adsorption/désorption dans le sol	Pyridate (composé d'origine) Analyse par CLHP	$K_{co} = 223,807$ ml/g	S.O.	Le pyridate est considéré comme immobile dans le sol.	2909906
Adsorption/désorption dans le sol	Pyridafol Un marqueur : [positions 4,5 du cycle pyridazine- ¹⁴ C] 5 sols européens	$K_{co} = 18,24 - 141,59$ ml/g Fiable, avec des restrictions	S.O.	Le pyridafol est classé comme ayant un potentiel élevé à très élevé de mobilité dans le sol.	2909908
Lessivage dans le sol	Aucune étude sur le lessivage dans le sol du pyridate n'a été soumise, et aucune n'est requise.				
Volatilisation	Le pyridate et le pyridafol devraient avoir une faible volatilité dans des conditions				

Propriété	Substance d'essai	Valeur	Produits de transformation (maximum %)	Commentaires	N° de l'ARLA
	naturelles, d'après leurs pressions de vapeur, et être non volatils à partir de l'eau et des sols humides, d'après leurs constantes de la loi d'Henry.				
Études sur le terrain					
Dissipation au champ (Iowa et Illinois, États-Unis)	Pyridate (composé d'origine) Terrain de maïs cultivé (écorégions NA0805 : Iowa et NA0804 : Illinois) Une application de 1 737 g p.a./ha	t_R EVOI = 4,02 jours (Iowa) et 3,62 jours (Illinois)	Pyridafol : 78,9 % à 14 jours en Iowa et 58,0 % à 4 jours en Illinois (TD ₅₀ CSPO = 39,83 jours et 83,19 jours, respectivement) Pyridafol- <i>O</i> -méthyle	Les résidus de pyridate, de pyridafol et de pyridafol- <i>O</i> -méthyle n'ont pas été mesurés au-delà de 0 à 15 cm de profondeur dans le sol.	2910111
Dissipation au champ (Nord de la France)	Pyridate (composé d'origine) Sol nu (écorégion PA0445) Une application de 900 g p.a./ha	TD ₅₀ = 5,11 jours (CSPO) Fiable, avec des restrictions	Pyridafol (34,7 % à 14 jours; TD ₅₀ CSPO = 33,56 jours)	Les résidus de pyridate et de pyridafol n'ont pas été mesurés au-delà de 0 à 10 cm de profondeur dans le sol.	2910120
Dissipation au champ (Angleterre)	Pyridate (composé d'origine) Sol nu (écorégion PA0409) Une application de 1 120 g p.a./ha	TD ₅₀ = 6,28 jours (CSPO) Fiable, avec des restrictions	Pyridafol (54,1 % à 7 jours; t_R = 20,43 jours (EVOI))	Le pyridate et le pyridafol n'étaient pas lessivés au-delà de 15 à 30 cm de profondeur dans le sol, sauf dans deux cas de détection en double de pyridafol à une profondeur de 30 à 45 cm à 56 jours et 84 jours après le traitement.	2910121

Propriété	Substance d'essai	Valeur	Produits de transformation (maximum %)	Commentaires	N° de l'ARLA
Dissipation au champ (Allemagne)	Pyridate (composé d'origine) Sol nu (écorégion PA0412) Une application de 900 g p.a./ha	TD ₅₀ < 3 jours (conditions observées) Fiable, avec des restrictions	Pyridafol (65,5 % à 3 jours; t _R = 6,09 jours (EVOI))	Les résidus de pyridate et de pyridafol n'étaient pas lessivés au-delà de 0 à 10 cm de profondeur dans le sol.	2910125
Dissipation au champ (Nord de l'Allemagne)	Pyridafol Sol nu et terrain de graminées cultivé (écorégion PA0412) Une application de 667 g p.a./ha (sol nu) Une application de 659 g p.a./ha (terrain de graminées cultivé)	TD ₅₀ = 24,38 jours (CSPO; sol nu) t _R = 46,23 jours (EVOI; terrain de graminées cultivé) Fiable, avec des restrictions	Pyridafol- <i>O</i> -méthyle (2,86 % à 21 jours pour un sol nu et 4,83 % à 61 jours pour un terrain de graminées cultivé)	Des résidus de pyridafol ont été mesurés à une profondeur de 20 à 30 cm dans le sol pour la parcelle A et de 30 à 40 cm pour la parcelle B; le pyridafol- <i>O</i> -méthyle a été observé seulement à une profondeur de 0 à 10 cm de sol.	2910124
Lessivage au champ	Aucune étude au champ sur le lessivage du pyridate ou du pyridafol n'a été soumise, et aucune n'est requise.				

CSPO – cinétique simple de premier ordre; EVOI – équation de vitesse d'ordre indéterminé.

Tableau 14 Devenir et comportement dans les milieux aquatiques

Type d'étude	Substance d'essai	Valeur	Produits de transformation	Commentaires	N° de ARLA
Transformation abiotique					
Hydrolyse	Pyridate (composé d'origine) Un marqueur : [positions 4,5	À 25 °C : pH 4 (TD ₅₀ = 117 h) pH 5 (TD ₅₀ = 88,8 h)	Pyridafol 69,99 % (pH 7) à 85,71 % (pH 5) Aucun métabolite mineur identifié.	Le pyridate devrait subir une hydrolyse rapide dans tous les compartiments environnement	2909881

Type d'étude	Substance d'essai	Valeur	Produits de transformation	Commentaires	N° de ARLA
	du cycle pyridazine- ¹⁴ C]pyridate	pH 7 (TD ₅₀ = 58,5 h) pH 9 (TD ₅₀ = 6,17 h)		aux en présence d'eau.	
Hydrolyse	Pyridafol Un marqueur : [positions 4,5 du cycle pyridazine- ¹⁴ C]SAN 1367 H	pH 4, 7 et 9 : stable à l'hydrolyse	Aucun produit de transformation	L'hydrolyse ne devrait pas être une voie importante de dissipation pour le pyridafol dans l'environnement.	2909880
Phototransformation dans l'eau	Pyridate (composé d'origine) Un marqueur : [positions 4,5 du cycle pyridazine- ¹⁴ C]	TD ₅₀ = 0,445 jour (pH 5, CSPO) TD ₅₀ = 12,4 jours (pH 7, CSPO) TD ₅₀ = 1,65 jour (pH 9, CSPO) Fiable, avec des restrictions	Étude complémentaire – qualitative	Il est probable que l'hydrolyse du pyridate se produise en même temps que la photolyse du pyridafol.	2909886
Phototransformation dans l'eau	Pyridafol Un marqueur : [¹⁴ C]-CL-9673	TD ₅₀ = 0,148 jour (pH 4, CSPO) TD ₅₀ = 3,51 jours (pH 7, CSPO) TD ₅₀ = 5,29 jours (pH 9, CSPO)	Métabolites majeurs : HHAC 062 63,1 % (pH 4), HHAC 060 23,6 % (pH 4), CO ₂ 44,0 % (pH 9), résidus non identifiés 34,3 % Métabolites mineurs : CO ₂ , HHAC 047, HHAC 060, HHAC 062, plusieurs produits de dégradation non identifiés	Le pyridafol devrait être photolysé à la lumière solaire naturelle.	3038595

Type d'étude	Substance d'essai	Valeur	Produits de transformation	Commentaires	N° de ARLA
Biotransformation					
Biotransformation en milieu aquatique aérobie	<p>Pyridate (composé d'origine)</p> <p>Un marqueur : [positions 4,5 du cycle pyridazine-¹⁴C]</p> <p>2 systèmes eau-sédiments au Royaume-Uni (lac Swiss et lac Calwich Abbey)</p> <p>Durée de l'étude : 101 jours</p>	<p>Lac Swiss :</p> <p>TD₅₀ du système total = 0,57 jour (CSPO)</p> <p>TD₅₀ dans l'eau = 0,33 jour (CSPO)</p> <p>Calwich Abbey :</p> <p>TD₅₀ du système total = 0,347 jour (CSPO)</p> <p>TD₅₀ dans l'eau = 0,333 jour (CSPO)</p>	<p>Métabolites majeurs : pyridafol (97,26 % à 7 jours dans le lac Swiss avec un TD₅₀ pour le système total = 416 jours; 96,74 % à 3 jours dans le lac Calwich Abbey avec un TD₅₀ pour le système total = 409 jours)</p> <p>Résidus non extraits (10,26 % à 101 jours dans le lac Swiss)</p> <p>Métabolites mineurs : CO₂ (1,08 % à 101 jours dans le lac Swiss et 1,98 % à 60 jours dans le lac Calwich Abbey)</p> <p>Résidus non extraits (9,58 % à 101 jours dans le lac Calwich Abbey)</p>	<p>Le pyridate n'est pas persistant et s'hydrolyse rapidement en pyridafol dans les systèmes aquatiques aérobie.</p> <p>Le pyridafol est persistant dans les systèmes aquatiques aérobie.</p>	2909902
Biotransformation en milieu aquatique aérobie	<p>Pyridafol</p> <p>Un marqueur : pyridafol marqué au ¹⁴C</p> <p>2 systèmes eau-sédiments en Autriche (lac Irrsee et rivière Rodl)</p> <p>Durée de l'étude : 120 jours (Irrsee) et 175 jours (Rodl)</p>	<p>Irrsee :</p> <p>TD₅₀ du système total = 156 jours (CSPO)</p> <p>TD₅₀ dans l'eau = 45,4 jours (CPODP)</p> <p>Rodl :</p> <p>TD₅₀ du système total = 194 jours (CSPO)</p> <p>TD₅₀ dans l'eau =</p>	<p>Métabolites majeurs : Résidus non extraits (30,2 % à 120 jours dans le lac Irrsee et 32,3 % à 175 jours dans la rivière Rodl)</p> <p>CO₂ (10,7 % à 175 jours dans la rivière Rodl)</p> <p>Métabolites mineurs : Pyridafol-<i>O</i>-méthyle, M1, M2, M3, autres métabolites inconnus, CO₂, COV</p>	<p>Le pyridafol est modérément persistant à persistant dans les systèmes aquatiques aérobie.</p>	2909901

Type d'étude	Substance d'essai	Valeur	Produits de transformation	Commentaires	N° de ARLA
		82,2 jours (CPODP)			
Biotransformation en milieu aquatique anaérobie	<p>Pyridate (composé d'origine)</p> <p>Un marqueur : [positions 4,5 du cycle pyridazine-14C]</p> <p>2 systèmes eau-sédiments aux États-Unis : étang Pasture Pond (Oklahoma, États-Unis) et lac Golden (Dakota du Nord, États-Unis)</p> <p>Durée de l'étude : 100 jours</p>	<p>Étang</p> <p>Pasture Pond : TD₅₀ du système total = 0,491 jour (CSPO)</p> <p>TD₅₀ dans l'eau = 0,611 jour (CPODP)</p> <p>TD₅₀ dans les sédiments = 0,0273 jour (EVOI)</p> <p>Lac Golden : TD₅₀ du système total = 0,0356 jour (EVOI)</p> <p>TD₅₀ dans l'eau = 0,131 jour (CSPO)</p> <p>TD₅₀ dans les sédiments = 0,00134 jour (EVOI)</p>	<p>Métabolites majeurs : pyridafol (105 % à 4 jours dans l'étang Pasture Pond avec un TD₅₀ de 402 et 235 jours dans le système total et l'eau, respectivement; 99,9 % à 14 jours dans le lac Golden avec un TD₅₀ de 689 et 473 jours dans le système total et l'eau, respectivement)</p> <p>Résidus non extraits (10,54 % à 100 jours dans l'étang Pasture Pond)</p> <p>Métabolites mineurs : Pyridafol-<i>O</i>-méthyle</p> <p>CO₂ (0,6 % à 100 jours dans l'étang Pasture Pond et 0,8 % à 60 jours dans le lac Golden)</p> <p>Composés organiques volatils, résidus non extraits</p>	<p>Le pyridate n'est pas persistant et s'hydrolyse rapidement en pyridafol dans les systèmes aquatiques anaérobies.</p> <p>Le pyridafol est persistant dans les systèmes aquatiques anaérobies.</p>	2909903
Partage					
Adsorption/désorption dans les sédiments	Étude non requise, car des études acceptables d'adsorption/de désorption pour les sols ont été soumises.				
Études sur le terrain					
Dissipation au champ	Aucune étude de dissipation du pyridate au champ en milieu aquatique n'a été soumise, et aucune n'est requise.				
Bioconcentration/bioaccumulation					
Bioconcentration dans les poissons	Pyridate (composé d'origine)	L'ARLA a calculé des FBC _{EE} de 29,8, 202 et	Le pyridafol représentait 54,0 %, 65,9 %, 43,8 % et 57,5 % de la	Les résidus combinés (pyridate = produits de	3038623

Type d'étude	Substance d'essai	Valeur	Produits de transformation	Commentaires	N° de ARLA
	Substance marquée au ¹⁴ C et non marquée à 0,05 mg p.a./L Crapet arlequin (<i>Lepomis macrochirus</i>) Durée de l'étude : 28 jours (exposition) + 14 jours (dépuración)	129 dans les tissus comestibles, les tissus non comestibles et les poissons entiers, ainsi que des valeurs BCF _k de 32, 219 et 138, dans les tissus comestibles, les tissus non comestibles et les poissons entiers. Fiable, avec des restrictions	radioactivité aux jours 2,7, 22 et 28, respectivement, dans une eau d'exposition en cuve.	transformation) ont été dépurés avec une demi-vie de 2,3, 1,7 et 1,8 jours dans les tissus comestibles, les tissus non comestibles et les poissons entiers, respectivement. On s'attend à une faible bioaccumulation des résidus combinés de pyridate et de ses produits de transformation dans le poisson.	

CSPO = cinétique simple de premier ordre; CPODP = cinétique de premier ordre double en parallèle; EVOI = équation de vitesse d'ordre indéterminé.

Effets sur les organismes non ciblés

Organismes terrestres non ciblés

Tableau 15 Effets sur les organismes terrestres

Organisme	Exposition	Substance d'essai	Valeur du critère d'effet	Degré de toxicité ^a	N° de ARLA
Invertébrés					
Lombric (<i>Eisenia fetida</i>)	Chronique, 8 semaines	Pyridafol	Reproduction et survie : CSEO ≥ 3,16 mg/kg p.s. sol	S.O.	2909987
			Reproduction et survie : CSEO ≥ 13,99 mg/kg p.s. sol	S.O.	2909988
Pollinisateurs (abeille domestique; <i>Apis mellifera</i>)	Aiguë, voie orale, 48 h	Pyridate technique	Survie : DL ₅₀ par voie orale > 100,4 µg p.a./abeille	Relativement non toxique	2909922/ 2909923
	Aiguë, contact, 48 h		Survie : DL ₅₀ par contact > 91,4 µg p.a./abeille Aucune mortalité		

Organisme	Exposition	Substance d'essai	Valeur du critère d'effet	Degré de toxicité ^a	N° de ARLA
			observée.		
	Chronique, voie orale, 10 j		Mortalité DL ₅₀ > 45,8 µg p.a./abeille DSEO : 22,3 µg p.a./abeille CL ₅₀ > 2 500 mg p.a./kg d'aliments CSEO = 1 250 mg p.a./kg d'aliments Fiable, avec des restrictions	S.O.	3038606
	Toxicité pour les larves, 22 j		Émergence des adultes DSEO = 0,53 µg p.a./larve/j Mortalité des larves au jour 8 : DL ₅₀ : > 5,8 µg p.a./larve/j	S.O.	3038605
	Conditions semi-naturelles, 4 j	Lentagran 600 EC (p.a. : pyridate)	Mortalité, mouvement de la ruche, recherche de nourriture dans les cultures et réserves alimentaires : DSENO = 1 200 g p.a./ha DMENO = 1 200 g p.a./ha (d'après l'absence d'effet) Activité de butinage des cultures et % de la surface des rayons contenant du couvain : DSENO : < 1 200 g p.a./ha DMENO = 1 200 g p.a./ha (d'après l'augmentation de l'activité de butinage des cultures et du mouvement des abeilles dans les ruches et la diminution du % de la	Relativement non toxique	2909925

Organisme	Exposition	Substance d'essai	Valeur du critère d'effet	Degré de toxicité ^a	N° de ARLA
			surface des rayons contenant du couvain) L'étude n'est pas fiable pour les effets sur le couvain , mais elle est fiable avec des restrictions pour les effets aigus sur les abeilles adultes.		
Arthropodes prédateurs (chrysope verte; <i>Chrysoperla carnea</i>)	Chronique, 6 semaines (étude approfondie en laboratoire, résidus fraîchement séchés)	SAN 319 EC (p.a. : pyridate)	Survie : DAL ₅₀ : > 911 g p.a./ha Reproduction : DSEO ≥ 911 g p.a./ha	S.O.	2909926
Arthropode prédateur (<i>Typhlodromus pyri</i>)	Contact, 2 semaines (laboratoire)	Lentagran 600 EC (p.a. : pyridate)	Survie : DAL ₅₀ < 879 g p.a./ha. Reproduction : DSEO < 879 g p.a./ha Fiable, avec des restrictions	S.O.	2909929
	Contact, 2 semaines (étude approfondie en laboratoire, résidus fraîchement séchés)		Survie : DAL ₅₀ > 911 g p.a./ha Reproduction : DSEO < 911 g p.a./ha	S.O.	2909930
Arthropode prédateur (<i>Coccinella septempunctata</i>)	Conditions semi-naturelles, 4 j (culture de maïs)		Survie : DAL ₅₀ > 1 173 g p.a./ha	S.O.	2909932
Arthropodes parasitoïdes (<i>Aphidius rhopalosiphi</i>)	Contact, 11 j (prolongée en laboratoire, résidus fraîchement séchés)		Survie : DAL ₅₀ > 906 g p.a./ha	S.O.	2909933

Organisme	Exposition	Substance d'essai	Valeur du critère d'effet	Degré de toxicité ^a	N° de ARLA
Oiseaux					
Colin de Virginie (<i>Colinus virginianus</i>)	Aiguë, par voie orale	Pyridate technique	DL ₅₀ = 1 269 mg p.a./kg p.c./j Fiable, avec des restrictions	Légèrement toxique	2909958
	Reproduction, 20 semaines		DSEO = 53 mg p.a./kg p.c./j Critères d'effet dénotant l'espèce la plus sensible : viabilité des œufs, éclosabilité des œufs et poids corporel des oisillons à 14 j	S.O.	2909963
Diamant mandarin (<i>Taeniopygia guttata</i>)	Aiguë, par voie orale		DL ₅₀ > 440 mg p.a./kg p.c.	Quasi non toxique à modérément toxique	2909966
Canard colvert (<i>Anas platyrhynchos</i>)	Reproduction, 18 semaines	DSEO = 93,3 mg p.a./kg p.c./j Critères d'effet dénotant l'espèce la plus sensible : oisillons par œuf pondu, éclosabilité et survie des oisillons	S.O.	2909965	
Mammifères					
Rat (Wistar)	Toxicité aiguë, voie orale (gavage)	Pyridate	DL ₅₀ (♀) = 2 092 mg/kg p.c.	S.O.	2909801
Rat (Wistar)	Toxicité pour la reproduction sur 3 générations (régime alimentaire) – 2 portées par génération	Pyridate	Parents DSENO = 19 mg/kg p.c./j Descendants DSENO = 19 mg/kg p.c./j	S.O.	3038549
Rat (Wistar)	Toxicité aiguë, voie orale (gavage)	Pyridafol	DL ₅₀ (♀) = 1 420 mg/kg p.c.	S.O.	2909795
Plantes vasculaires					
Plantes vasculaires	Levée des plantules,	A 9921 A (p.a. :	Monocotylédones les plus sensibles : n'ont	S.O.	2909982

Organisme	Exposition	Substance d'essai	Valeur du critère d'effet	Degré de toxicité ^a	N° de ARLA
	21 j	pyridate)	<p>pas pu être déterminées en raison de l'absence de toxicité.</p> <p>CE₂₅ : valeur non calculable. CSEO = 0,896 kg p.a./ha</p> <p>Dicotylédone la plus sensible : carotte (d'après le poids sec).</p> <p>CE₂₅ = 0,353 kg p.a./ha CSEO = 0,437 kg p.a./ha</p>		
	Levée des plantules, 21 j	A 8985 A (p.a. : pyridate)	<p>Monocotylédones les plus sensibles : n'ont pas pu être déterminées en raison de l'absence de toxicité.</p> <p>CE₂₅ : valeur non calculable. CSEO = 0,963 kg p.a./ha</p> <p>Dicotylédone la plus sensible : betterave à sucre (d'après la survie)</p> <p>CE₂₅ = 0,118 kg p.a./ha CSEO = 0,437 kg p.a./ha</p>	S.O.	3038641
	Levée des plantules, 14 j	Pyridate 600 EC	<p>Monocotylédones les plus sensibles : n'ont pas pu être déterminées en raison de l'absence de toxicité.</p> <p>CE₂₅ : valeur non calculable. CSEO = 1,23 kg p.a./ha</p> <p>Dicotylédone la plus sensible : haricot (d'après la hauteur).</p> <p>CE₂₅ = 6,95 kg p.a./ha*</p>	S.O.	2909980

Organisme	Exposition	Substance d'essai	Valeur du critère d'effet	Degré de toxicité ^a	N° de ARLA
			CSEO = 0,605 kg p.a./ha <i>*à l'extérieur des plages de concentrations; valeur non utilisable.</i>		
Plantes vasculaires	Vigueur végétative, 21 j	SAN 319 EC 600 (p.a. : pyridate)	Monocotylédones les plus sensibles : n'ont pas pu être déterminées en raison de l'absence de toxicité. CE ₂₅ : valeur non calculable. CSEO = 0,896 kg p.a./ha Dicotylédone la plus sensible : carotte (d'après le poids sec). CE ₂₅ = 0,446 kg p.a./ha CSEO = 0,0105 kg p.a./ha	S.O.	2909983
	Vigueur végétative, 21 j	A 8985 A (p.a. : pyridate)	Monocotylédone la plus sensible : oignon (d'après le poids sec). CE ₂₅ = 0,78 kg p.a./ha CSEO = 0,24 kg p.a./ha Dicotylédone la plus sensible : betterave à sucre (d'après le poids sec). CE ₂₅ = 0,0245 kg p.a./ha CSEO = 0,0064 kg p.a./ha	S.O.	3038642
	Vigueur végétative, 21 j	Pyridate 600 EC	Monocotylédone la plus sensible : oignon (en poids sec). CE ₂₅ = 0,42 kg p.a./ha CSEO = 0,28 kg p.a./ha Dicotylédone la plus sensible : haricot (d'après le poids sec).	S.O.	2909981

Organisme	Exposition	Substance d'essai	Valeur du critère d'effet	Degré de toxicité ^a	N° de ARLA
			CE ₂₅ = 0,23 kg p.a./ha CSEO = 0,16 kg p.a./ha		

^a Atkins *et al.* (1981) pour les abeilles domestiques et la classification de l'EPA pour les autres, s'il y a lieu.

Évaluation des risques pour les organismes terrestres non ciblés

Tableau 16 Évaluation préliminaire des risques associés au pyridate et au pyridafol pour les espèces terrestres non ciblées autres que les oiseaux et les mammifères

Organisme	Exposition	Valeur du critère d'effet	CEE	QR	Niveau préoccupant ¹
Invertébrés : Pyridafol					
Lombric (<i>Eisenia fetida</i>)	Reproduction et survie	CSEO sur 8 semaines : 13,99 mg/kg p.s. sol	0,2181 mg p.a./kg	0,02	Non dépassé
Invertébrés : Pyridate					
Pollinisateurs (abeille domestique; <i>Apis mellifera</i>)	Aiguë, voie orale	DL ₅₀ sur 48 h : > 100,4 µg p.a./abeille	25,75 µg p.a./abeille	0,26	Non dépassé
	Aiguë, contact	DL ₅₀ sur 48 h : > 91,4 µg p.a./abeille	2,16 µg p.a./abeille	0,02	Non dépassé
	Toxicité pour les larves, 22 j	Émergence des adultes DSEO : 0,53 µg p.a./larve/j	10,94 µg p.a./abeille	21	Dépassé
	Toxicité pour les larves, 22 j	Mortalité des larves au J8 : DL ₅₀ : > 5,8 µg p.a./larve/j	10,94 µg p.a./abeille	1,9	Dépassé
	Régime alimentaire	Mortalité DSEO sur 10 j : 22,3 µg p.a./abeille	25,75 µg p.a./abeille	1,2	Dépassé
Acarien prédateur (<i>Typhlodromus pyri</i>)	Contact, étude approfondie en laboratoire, résidus fraîchement séchés	DAL ₅₀ sur 2 semaines : > 911 g p.a./ha (survie)	Au champ ² : 900 g p.a./ha	0,99	Non dépassé
Guêpe parasitoïde (<i>Aphidius rhopalosiphi</i>)	Contact, étude approfondie en laboratoire, résidus fraîchement séchés	DAL ₅₀ sur 11 j : > 906 g p.a./ha (survie)	Au champ ² : 900 g p.a./ha	0,99	Non dépassé

Organisme	Exposition	Valeur du critère d'effet	CEE	QR	Niveau préoccupant ¹
Arthropodes prédateurs (chrysope verte; <i>Chrysoperla carnea</i>)	Contact, étude approfondie en laboratoire, résidus fraîchement séchés	DAL ₅₀ sur 6 semaines : > 911 g p.a./ha (survie)	Au champ ² : 900 g p.a./ha	0,99	Non dépassé
Arthropodes prédateurs (coccinelle à sept points, <i>Coccinella septempunctata</i>)	Conditions semi-naturelles, culture de maïs	DAL ₅₀ sur 4 j : > 1 173 g p.a./ha (survie)	Au champ ² : 900 g p.a./ha	0,77	Non dépassé
Plantes vasculaires : Pyridate					
Plantes vasculaires	Levée des plantules, betterave à sucre, <i>Beta vulgaris</i>	CE ₂₅ sur 21 j : 118 g p.a./ha	Au champ : 900 g p.a./ha	7,6	Dépassé
			Hors champ ³ : 54 g p.a./ha	0,46	Non dépassé
	Vigueur végétative	CD ₅ : 90,1 g p.a./ha	Au champ ² : 900 g p.a./ha	10	Dépassé
			Hors champ ³ : 54 g p.a./ha	0,60	Non dépassé

¹ NP = niveau préoccupant : 1 pour la plupart des espèces; 0,4 pour les risques de toxicité aiguë chez les pollinisateurs; 1 pour les risques de toxicité chronique chez les pollinisateurs; 2 pour les études sur plaques de verre réalisées chez les espèces d'arthropodes utiles d'essai standard, soit *Typhlodromus pyri* et *Aphidius rhopalosiphii*. On utilise un NP de 1 pour les essais de niveau supérieur auxquels sont soumises les espèces d'arthropodes d'essai standard et pour d'autres espèces d'arthropodes d'essai.

Remarque : Exposition par contact = dose d'application (kg p.a./ha) x (2,4 µg p.a./abeille); exposition des adultes par voie orale = dose d'application (kg p.a./ha) x (98 µg p.a./g) x (0,292 g/jour); exposition du couvain = dose d'application (kg p.a./ha) x (98 µg p.a./g) x (0,124 g/jour).

Remarque : Le NP de toxicité aiguë pour les abeilles est établi à 0,4; le NP de toxicité chronique pour les abeilles est établi à 1,0.

² La CEE au champ est basée sur une dose d'application maximale unique de 900 g p.a./ha.

³ La CEE hors champ est basée sur une dose d'application maximale unique de 900 g p.a./ha et une dérive de 6 % après l'application au sol, avec des gouttelettes de calibre moyen selon la classification de l'ASAE.

Tableau 17 Évaluation préliminaire des risques pour les oiseaux et les mammifères

	Toxicité (mg p.a./kg p.c./j)	Guilde alimentaire (aliments)	EJE (mg p.a./kg p.c.) ¹	QR	Niveau préoccupant ²
Pyridate					
Oiseaux de petite taille (0,02 kg)					
Aiguë	126,9	Insectivores	73,26	0,58	Non dépassé
Reproduction	93,3	Insectivores	73,26	0,79	Non dépassé
Oiseaux de taille moyenne (0,1 kg)					
Aiguë	126,9	Insectivores	57,17	0,45	Non dépassé
Reproduction	93,3	Insectivores	57,17	0,61	Non dépassé
Oiseaux de grande taille (1 kg)					
Aiguë	126,9	Herbivore (graminées courtes)	36,93	0,29	Non dépassé
Reproduction	93,3	Herbivore (graminées courtes)	36,93	0,40	Non dépassé

	Toxicité (mg p.a./kg p.c./j)	Guilde alimentaire (aliments)	EJE (mg p.a./kg p.c.) ¹	QR	Niveau préoccupant ²
Mammifères de petite taille (0,015 kg)					
Aiguë	209,2	Insectivores	42,13	0,20	Non dépassé
Reproduction	19	Insectivores	42,13	2,22	Dépassé
Mammifères de taille moyenne (0,035 kg)					
Aiguë	209,2	Herbivore (graminées courtes)	81,72	0,39	Non dépassé
Reproduction	19	Herbivore (graminées courtes)	81,72	4,30	Dépassé
Mammifères de grande taille (1 kg)					
Aiguë	209,2	Herbivore (graminées courtes)	43,67	0,21	Non dépassé
Reproduction	19	Herbivore (graminées courtes)	43,67	2,30	Dépassé
Pyridafol					
Mammifères de petite taille (0,015 kg)					
Aiguë	142	Insectivores	22,99	0,16	Non dépassé
Mammifères de taille moyenne (0,035 kg)					
Aiguë	142	Herbivore (graminées courtes)	44,58	0,31	Non dépassé
Mammifères de grande taille (1 kg)					
Aiguë	142	Herbivore (graminées courtes)	23,82	0,17	Non dépassé

^a EJE = Exposition journalière estimée, calculée selon l'équation suivante : (TIA/p.c.) × CEE, où :

TIA : taux d'ingestion alimentaire (Nagy, 1987).

Pour la catégorie d'oiseaux génériques dont le poids corporel est inférieur ou égal à 200 g, l'équation applicable aux « passereaux » a été utilisée; pour la catégorie d'oiseaux génériques dont le poids corporel normal est supérieur à 200 g, l'équation applicable à « tous les oiseaux » a été utilisée :

Équation pour les « passereaux » (p.c. ≤ 200 g) : TIA (g poids sec/j) = 0,398 (p.c. en g)^{0,850}.

Équation pour « tous les oiseaux » (poids corporel > 200 g) : TIA (g poids sec/j) = 0,648(p.c. en g)^{0,651}.

Dans le cas des mammifères, l'équation applicable à « tous les mammifères » a été utilisée : TIA (g p.s./j) = 0,235 (p.c. en g)^{0,822}.

p.c. : poids corporel générique

CEE : concentration de pesticide sur les aliments d'après Hoerger et Kenaga (1972) et Kenaga (1973), et modifiée selon Fletcher *et al.* (1994). Dans le cadre de l'évaluation préliminaire, les aliments pertinents représentant la CEE la plus prudente pour chaque guilde alimentaire ont été utilisés.

² NP = 1 pour les oiseaux et les mammifères.

Tableau 18 Évaluation approfondie des risques associés au pyridate pour les mammifères

		Valeurs maximales de résidus selon le nomogramme				Valeurs moyennes de résidus selon le nomogramme				
		Au champ		Hors de la zone traitée		Au champ		Hors de la zone traitée		
		EJE (mg p.a./kg p.c.) ¹	QR	EJE (mg p.a./kg p.c.) ¹	QR	EJE (mg p.a./kg p.c.) ¹	QR	EJE (mg p.a./kg p.c.) ¹	QR	
Mammifères de petite taille (0,015 kg)										
Aiguë		Insectivores	42,13	0,2014	2,53	0,0121	29,09	0,1391	1,75	0,0083
	209,2	Granivores (grains et graines)	6,52	0,0312	0,39	0,0019	3,11	0,0149	0,19	0,0009
	209,2	Frugivores (fruits)	13,04	0,0623	0,78	0,0037	6,22	0,0297	0,37	0,0018
Reproduction	19	Insectivores	42,13	2,2176	2,53	0,1331	29,09	1,5312	1,75	0,0919
	19	Granivores (grains et graines)	6,52	0,3432	0,39	0,0206	3,11	0,1637	0,19	0,0098
	19	Frugivores (fruits)	13,04	0,6864	0,78	0,0412	6,22	0,3274	0,37	0,0196
Mammifères de taille moyenne (0,035 kg)										
Aiguë	209,2	Insectivores	36,94	0,1766	2,22	0,0106	25,50	0,1219	1,53	0,0073
	209,2	Granivores (grains et graines)	5,72	0,0273	0,34	0,0016	2,73	0,0130	0,16	0,0008
	209,2	Frugivores (fruits)	11,43	0,0546	0,69	0,0033	5,45	0,0261	0,33	0,0016
	209,2	Herbivore (graminées courtes)	81,72	0,3906	4,90	0,0234	29,02	0,1387	1,74	0,0083
Reproduction	209,2	Herbivore (graminées hautes)	49,90	0,2385	2,99	0,0143	16,29	0,0779	0,98	0,0047
	209,2	Herbivore (plantes fourragères)	75,61	0,3614	4,54	0,0217	24,99	0,1195	1,50	0,0072
Reproduction	19	Insectivores	36,94	1,9440	2,22	0,1166	25,50	1,3423	1,53	0,0805
	19	Granivores (grains et graines)	5,72	0,3009	0,34	0,0181	2,73	0,1435	0,16	0,0086
	19	Frugivores (fruits)	11,43	0,6017	0,69	0,0361	5,45	0,2870	0,33	0,0172
19	Herbivore	81,72	4,3010	4,90	0,2581	29,02	1,5275	1,74	0,0916	

		Valeurs maximales de résidus selon le nomogramme				Valeurs moyennes de résidus selon le nomogramme			
		Au champ		Hors de la zone traitée		Au champ		Hors de la zone traitée	
Toxicité (mg p.a./kg p.c./j)	Guilde alimentaire (aliments)	EJE (mg p.a./kg p.c.) ¹	QR	EJE (mg p.a./kg p.c.) ¹	QR	EJE (mg p.a./kg p.c.) ¹	QR	EJE (mg p.a./kg p.c.) ¹	QR
	(graminées courtes)								
19	Herbivore (graminées hautes)	49,90	2,6261	2,99	0,1576	16,29	0,8575	0,98	0,0515
19	Herbivore (plantes à feuilles larges)	75,61	3,9794	4,54	0,2388	24,99	1,3155	1,50	0,0789
Mammifères de grande taille (1 kg)									
	Insectivores	19,74	0,0943	1,18	0,0057	13,63	0,0651	0,82	0,0039
209,2	Granivores (grains et graines)	3,05	0,0146	0,18	0,0009	1,46	0,0070	0,09	0,0004
209,2	Frugivores (fruits)	6,11	0,0292	0,37	0,0018	2,91	0,0139	0,17	0,0008
209,2	Herbivore (graminées courtes)	43,67	0,2087	2,62	0,0125	15,51	0,0741	0,93	0,0044
209,2	Herbivore (graminées hautes)	26,66	0,1274	1,60	0,0076	8,71	0,0416	0,52	0,0025
209,2	Herbivore (plantes à feuilles larges)	40,40	0,1931	2,42	0,0116	13,36	0,0638	0,80	0,0038
	Insectivores	19,74	1,0387	1,18	0,0623	13,63	0,7172	0,82	0,0430
19	Granivores (grains et graines)	3,05	0,1608	0,18	0,0096	1,46	0,0767	0,09	0,0046
19	Frugivores (fruits)	6,11	0,3215	0,37	0,0193	2,91	0,1533	0,17	0,0092
19	Herbivore (graminées courtes)	43,67	2,2982	2,62	0,1379	15,51	0,8162	0,93	0,0490
19	Herbivore (graminées)	26,66	1,4032	1,60	0,0842	8,71	0,4582	0,52	0,0275

		Valeurs maximales de résidus selon le nomogramme			Valeurs moyennes de résidus selon le nomogramme		
		Au champ		Hors de la zone traitée	Au champ		Hors de la zone traitée
Toxicité (mg p.a./kg p.c./j)	Guilde alimentaire (aliments)	EJE (mg p.a./kg p.c.) ¹	QR	EJE (mg p.a./kg p.c.) ¹	QR	EJE (mg p.a./kg p.c.) ¹	QR
	hautes)						
19	Herbivore (plantes à feuilles larges)	40,40	2,1263	2,42	0,1276	13,36	0,7029
						0,80	0,0422

^a EJE = Exposition journalière estimée, calculée selon l'équation suivante : $(TIA/p.c.) \times CEE$, où :

TIA : taux d'ingestion alimentaire (Nagy, 1987). Les valeurs CEE hors champ tiennent compte d'une dérive de pulvérisation de 6 %.

Dans le cas des mammifères, l'équation applicable à « tous les mammifères » a été utilisée : $TIA (g \text{ p.s./j}) = 0,235 (p.c. \text{ en g})^{0,822}$.

p.c. : poids corporel générique.

CEE : concentration de pesticide sur les aliments d'après Hoerger et Kenaga (1972) et Kenaga (1973), et modifiée selon Fletcher *et al.* (1994).

Organismes aquatiques non ciblés

Tableau 19 Effets sur les organismes aquatiques

Organisme	Exposition	Substance d'essai	Valeur du critère d'effet	Degré de toxicité ^a	N° de ARLA
<i>Daphnia magna</i>	Aiguë, 48 h	Pyridate technique	CE ₅₀ : 0,49 mg p.a./L	Très toxique	2909937
	Aiguë, 48 h	Pyridafol (sous forme de CL-9673)	CE ₅₀ = 33 mg/L	Légèrement toxique	2909939
	Aiguë, 48 h	Pyridafol-O-méthyle (sous forme de NOA 406847)	CE ₅₀ = 67,2 mg/L	Légèrement toxique	2909935
	Aiguë, 48 h	HHAC 062	CE ₅₀ = 100 mg/L	Toxicité quasi nulle	3038664
	Conditions semi-statiques, 21 j	Pyridate technique	CSEO = 0,028 mg p.a./L, survie et reproduction Fiable, avec des restrictions	S.O.	2909940
	Conditions semi-naturelles, 21 j	Pyridafol	CSEO = 4,39 mg/L, survie, croissance et reproduction	S.O.	2909941

Organisme	Exposition	Substance d'essai	Valeur du critère d'effet	Degré de toxicité ^a	N° de ARLA	
Poissons d'eau douce Truite arc-en-ciel (<i>Oncorhynchus mykiss</i>)	Aiguë, 96 h	Pyridate technique	CL ₅₀ > 0,38 mg p.a./L	Très toxique	3038618	
		Lentagran 600 EC (p.a. : pyridate)	CL ₅₀ = 0,78 mg p.a./L	Très toxique	3038617	
	Premiers stades de vie, 69 j	Pyridafol (sous forme de CL-9673)	CL ₅₀ > 16 mg/L	Légèrement toxique	2909948	
		Pyridafol- <i>O</i> -méthyle (sous forme de NOA 406847)	CL ₅₀ = 52,7 mg/L	Légèrement toxique	2909947	
		Pyridafol (sous forme de CL-9673)	CSEO = 1,01 mg/L, succès de l'éclosion	S.O.	2909954	
Crapet arlequin (<i>Lepomis macrochirus</i>)	Aiguë, 96 h	Pyridafol (sous forme de CL-9673)	CL ₅₀ = 138 mg/L	Toxicité quasi nulle	2909949	
Algues d'eau douce Algue verte (<i>Raphidocelis subcapitata</i>)	Conditions statiques, 72 h	Pyridate (sous forme de BCP 209H)	Rendement : CE ₅₀ = 0,045 mg p.a./L	Extrêmement toxique	3038662	
			Rendement : CE ₅₀ = 0,040 mg p.a./L		3038634	
		Pyridate (sous forme de BCP 258H)	Rendement : CE ₅₀ = 0,052 mg p.a./L		3038635	
			Rendement : CE ₅₀ = 0,042 mg p.a./L		3038636	
		Pyridafol- <i>O</i> -méthyle (sous forme de NOA 406847)	Rendement : CE ₅₀ = 2,46 mg/L		Modérément toxique	2909969
			Rendement : CE ₅₀ = 3,97 mg/L			2909970
	Conditions statiques, 96 h Conditions statiques, 72 h	Pyridate technique	Rendement/taux de croissance : CE ₅₀ > 1,98 mg p.a./L	Modérément toxique	3038629	
			Rendement : CE ₅₀ = 4,84 mg p.a./L		3038632	
		Pyridafol (sous forme de CL 9673)	Rendement : CE ₅₀ = 9,76 mg/L		2909971	
			Rendement : CE ₅₀ = 9,57 mg/L		3038655	
		HHAC 062				

Organisme	Exposition	Substance d'essai	Valeur du critère d'effet	Degré de toxicité ^a	N° de ARLA
Diatomée d'eau douce (<i>Navicula pelliculosa</i>)	Conditions statiques, 96 h	Pyridate technique	Rendement : CE ₅₀ = 0,025 mg p.a./L	Extrêmement toxique	2909974
Plantes vasculaires d'eau douce					
Lenticule bossue (<i>Lemna gibba G3</i>)	Conditions semi-statiques, 7 j	Pyridate EC (57,28 %, sous forme de BCP258H)	Rendement/taux de croissance (nombre de frondes, biomasse) : CE ₅₀ > 17,8 mg p.a./L (concentrations mesurées initiales) CE ₅₀ > 15,6 mg p.a./L (concentrations mesurées moyennes) Fiable, avec des restrictions	Légèrement toxique	3038646
	Conditions semi-statiques, 7 j	Pyridate EC (43,4 %, sous forme de BCP 209H)	Rendement (nombre de frondes) : CE ₅₀ = 1,24 mg p.a./L (concentrations mesurées moyennes)	Modérément toxique	3038648
	Conditions statiques, 7 j	Pyridafol (95,4 %, sous forme de SAN 1367 H)	Aire sous la courbe de croissance (biomasse) : CE ₅₀ = 8,8 mg p.a./L (concentrations nominales)	Légèrement toxique	2909986
	Conditions semi-statiques, 7 j	Pyridafol-O-méthyle (98,16 %, sous forme de CL SI9869)	Rendement (biomasse) : CE ₅₀ = 2,95 mg p.a./L (concentrations nominales)	Modérément toxique	3038656
Invertébrés marins					
Huître (<i>Crassostrea virginica</i>)	Aiguë, 96 h	Pyridate technique	CL ₅₀ = 0,66 mg p.a./L	Très toxique	3038615
	Aiguë, 96 h	Pyridafol (sous forme de CL-9673)	CL ₅₀ = 72 mg/L	Légèrement toxique	2909943
Amphipodes (<i>Leptocheirus plumulosus</i>)	À renouvellement continu, 10 j	Pyridate technique	CL ₅₀ > 28,7 mg p.a./kg	S.O.	3153901
Algues marines					
Diatomée marine (<i>Skeletonema costatum</i>)	Conditions statiques, 96 h	Pyridate technique	Aire sous la courbe de croissance : CE ₅₀ = 0,034 mg p.a./L	Extrêmement toxique	2909979

^a Selon la classification de l'EPA, s'il y a lieu.

Évaluation des risques pour les organismes aquatiques non ciblés

Tableau 20 Évaluation préliminaire des risques associés au pyridate pour les organismes aquatiques

Organisme	Exposition	Valeur du critère d'effet (mg p.a./L)	Valeur convertie ¹ (mg p.a./L)	CEE (mg/p.a./L)		QR		Dépassement du NP ² = 1
				15 cm	80 cm	15 cm	80 cm	
Eau douce								
Invertébré (<i>Daphnia magna</i>)	Aiguë	CE ₅₀ sur 48 h : 0,49	0,245		0,11		0,46	Non
	Chronique	CSEO sur 21 j : 0,028	0,028		0,11		4,02	Oui
Truite arc-en-ciel (<i>Oncorhynchus mykiss</i>)	Aiguë	CL ₅₀ sur 96 h : 0,78	0,078		0,11		1,44	Oui
Algue d'eau douce (verte; <i>Raphidocelis subcapitata</i>)	Aiguë	CE ₅₀ sur 72 h : 0,04	0,020		0,11		5,63	Oui
Cyanobactérie (<i>Anabeana flos-aquae</i>)	Aiguë	CE ₅₀ sur 72 h : 4,84	2,42		0,11		0,05	Non
Diatomée d'eau douce (<i>Navicula pelliculosa</i>)	Aiguë	CE ₅₀ sur 96 h : 0,025	0,0125		0,11		9,00	Oui
Plante vasculaire (lentille d'eau; <i>Lemna gibba G3</i>)	Aiguë	CE ₅₀ sur 7 j : 1,24	0,62		0,11		0,18	Non
Amphibiens (truite arc-en-ciel utilisée comme espèce de substitution)	Aiguë	CL ₅₀ sur 96 h : 0,78	0,078	0,60	--	7,69		Oui
Eau de mer								
Huîtres (<i>Crassostrea virginica</i>)	Aiguë	CL ₅₀ sur 96 h : 0,66	0,33		0,11		0,34	Non
Poissons marins (truite arc-en-ciel utilisée comme espèce de substitution)	Aiguë	CL ₅₀ sur 96 h : 0,78	0,078		0,11		1,44	Oui
Diatomée (<i>Skeletonema costatum</i>)	Aiguë	CE ₅₀ sur 96 h : 0,034	0,017		0,11		6,62	Oui

¹ Valeurs de conversion pour l'exposition aiguë (CL₅₀/CE₅₀) : 1/10 pour les poissons et les amphibiens; 1/2 pour les algues, les macrophytes, les invertébrés pélagiques et benthiques. Aucune conversion requise pour les valeurs chroniques (CSEO).

² Niveau préoccupant (NP) = 1.

Tableau 21 Évaluation préliminaire des risques associés au pyridafol (et au HHAC 062*) pour les organismes aquatiques

Organisme	Exposition	Valeur du critère d'effet (mg p.a./L)	Valeur convertie ¹ (mg p.a./L)	CEE (mg/p.a./L)		QR		Dépassement du NP ² = 1
				15 cm	80 cm	15 cm	80 cm	
Eau douce								
Invertébré (<i>Daphnia magna</i>)	Aiguë	CE ₅₀ sur 48 h : 33	16,5		0,061		0,0037	Non
	Chronique	CSEO sur 21 j : 4,39	4,39		0,061		0,0140	Non
	Aiguë*	CE ₅₀ sur 48 h : > 100	> 50		0,056		0,0011	Non
Truite arc-en-ciel (<i>Oncorhynchus mykiss</i>)	PSV	CSEO sur 69 j : 1,01	1,01		0,061		0,0607	Non
Crapet arlequin (<i>Lepomis macrochirus</i>)	Aiguë	CE ₅₀ sur 96 h : 138	13,8		0,061		0,0044	Non
Algue d'eau douce (verte; <i>Raphidocelis subcapitata</i>)	Aiguë	CE ₅₀ sur 96 h : 3,97	1,99		0,061		0,0309	Non
Cyanobactérie, <i>Anabeana flos-aquae</i>	Aiguë	CE ₅₀ sur 72 h : 9,76	4,88		0,061		0,0126	Non
	Aiguë*	CE ₅₀ sur 72 h : 9,57	4,79		0,056		0,0117	Non
Plante vasculaire (lentille d'eau; <i>Lemna gibba G3</i>)	Aiguë	CE ₅₀ sur 7 j : 8,8	4,4		0,061		0,0139	Non
Amphibiens (crapet arlequin utilisé comme espèce de substitution)	Aiguë	CE ₅₀ sur 96 h : 138	13,8	0,33		0,0237		Non
	PSV	CSEO sur 69 j : 1,01	1,01	0,33		0,3240		Non
Eau de mer								
Mysidacé (<i>Mysidopsis bahia</i>)	Aiguë	CL ₅₀ sur 96 h : 72	36		0,061		0,0017	Non
Poissons marins (crapet arlequin utilisé comme espèce de substitution)	Aiguë	CL ₅₀ sur 96 h : 138	13,8		0,061		0,0044	Non

¹ Valeurs de conversion pour l'exposition aiguë (CL₅₀/CE₅₀) : 1/10 pour les poissons et les amphibiens; 1/2 pour les algues, les macrophytes, les invertébrés pélagiques et benthiques. Aucune conversion requise pour les valeurs chroniques (CSEO).

² Niveau préoccupant (NP) = 1.

* L'étude a examiné le HHAC 062.

Tableau 22 Évaluation approfondie des risques pour les organismes aquatiques non ciblés exposés à la dérive du pyridate

Organisme	Exposition	Valeur du critère d'effet (mg p.a./L)	Valeur convertie ¹ (mg p.a./L)	CEE (mg/p.a./L)		QR		Dépassement du NP ² = 1
				15 cm	80 cm	15 cm	80 cm	
Eau douce								
Invertébré (<i>Daphnia magna</i>)	Chronique	CSEO sur 21 j : 0,028	0,028		0,00675		0,24	Non
Truite arc-en-ciel (<i>Oncorhynchus mykiss</i>)	Aiguë	CL ₅₀ sur 96 h : 0,78	0,078		0,00675		0,087	Non
Algue d'eau douce (verte; <i>Raphidocelis subcapitata</i>)	Aiguë	CE ₅₀ sur 72 h : 0,04	0,020		0,00675		0,34	Non
Diatomée d'eau douce (<i>Navicula pelliculosa</i>)	Aiguë	CE ₅₀ sur 96 h : 0,025	0,0125		0,00675		0,54	Non
Amphibiens (truite arc-en-ciel utilisée comme espèce de substitution)	Aiguë	CL ₅₀ sur 96 h : 0,78	0,078	0,036		1,00		Non
Eau de mer								
Poissons marins (truite arc-en-ciel utilisée comme espèce de substitution)	Aiguë	CL ₅₀ sur 96 h : 0,78	0,078		0,00675		0,087	Non
Diatomée (<i>Skeletonema costatum</i>)	Aiguë	CE ₅₀ sur 96 h : 0,034	0,017		0,00675		0,40	Non

¹ Valeurs de conversion pour l'exposition aiguë (CL₅₀/CE₅₀) : 1/10 pour les poissons et les amphibiens; 1/2 pour les algues, les macrophytes, les invertébrés pélagiques et benthiques. Aucune conversion requise pour les valeurs chroniques (CSEO).

² Niveau préoccupant (NP) = 1.

Tableau 23 Évaluation approfondie des risques pour les organismes aquatiques non ciblés exposés au ruissellement du pyridate

Organisme	Exposition	Valeur du critère d'effet (mg p.a./L)	Valeur convertie ¹ (mg p.a./L)	CEE (µg p.a./L)		QR		Dépassement du NP ² = 1
				15 cm	80 cm	15 cm	80 cm	
Eau douce								
Invertébré (<i>Daphnia magna</i>)	Chronique	CSEO sur 21 j : 0,028	0,028		0,0406		0,0015	Non
Truite arc-en-ciel (<i>Oncorhynchus mykiss</i>)	Aiguë	CL ₅₀ sur 96 h : 0,78	0,078		0,151		0,0019	Non
Algue d'eau douce (verte; <i>Raphidocelis subcapitata</i>)	Aiguë	CE ₅₀ sur 72 h : 0,04	0,020		0,151		0,0076	Non
Diatomée d'eau douce (<i>Navicula pelliculosa</i>)	Aiguë	CE ₅₀ sur 96 h : 0,025	0,0125		0,151		0,012	Non

Organisme	Exposition	Valeur du critère d'effet (mg p.a./L)	Valeur convertie ¹ (mg p.a./L)	CEE (µg p.a./L)		QR		Dépassement du NP ² = 1
				15 cm	80 cm	15 cm	80 cm	
Amphibiens (truite arc-en-ciel utilisée comme espèce de substitution)	Aiguë	CL ₅₀ sur 96 h : 0,78	0,078	0,160		0,0021		Non
Eau de mer								
Poissons marins (truite arc-en-ciel utilisée comme espèce de substitution)	Aiguë	CL ₅₀ sur 96 h : 0,78	0,078		0,151		0,0019	Non
Diatomée (<i>Skeletonema costatum</i>)	Aiguë	CE ₅₀ sur 96 h : 0,034	0,017		0,151		0,0089	Non

¹ Valeurs de conversion pour l'exposition aiguë (CL₅₀/CE₅₀) : 1/10 pour les poissons et les amphibiens; 1/2 pour les algues, les macrophytes, les invertébrés pélagiques et benthiques. Aucune conversion requise pour les valeurs chroniques (CSEO).

² Niveau préoccupant (NP) = 1.

Tableau 24 Considérations relatives à la Politique de gestion des substances toxiques – Évaluation en fonction des critères de la voie 1 de la PGST

Critère de la voie 1 de la PGST	Valeur du critère de la voie 1 de la PGST		Critères d'effet pour le pyridate	Critères d'effet pour le pyridafol
Toxique au sens de la LCPE ou l'équivalent ¹	Oui		Oui	Oui
Principalement anthropique ²	Oui		Oui	Oui
Persistance ³	Sol	Demi-vie ≥ 182 jours	Non : TD ₅₀ = 0,0601 – 3,88 jours (milieu aérobie)	Non : TD ₅₀ = 16,7 – 163 jours (milieu aérobie)
	Eau	Demi-vie ≥ 182 jours	Non : TD ₅₀ du système entier = 0,0356 – 0,57 jour (systèmes eau-sédiments aérobie et anaérobies)	Oui : TD ₅₀ du système entier = 156 – 689 jours (systèmes eau-sédiments aérobie et anaérobies)
	Sédiments	Demi-vie ≥ 365 jours		
	Air	Demi-vie ≥ 2 jours, ou susceptible d'être transporté dans l'atmosphère jusqu'à des régions éloignées comme l'Arctique.	Non : Le modèle AOPWIN™ (v1.92) prévoit une demi-vie < 1 jour dans l'atmosphère, d'après la réaction du radical hydroxyle pendant 12 heures de lumière solaire. Le transport atmosphérique à grande distance est peu probable d'après les propriétés du composé d'origine. Le pyridate ne devrait pas pénétrer dans l'atmosphère d'après ses propriétés chimiques. Le pyridate s'hydrolyse rapidement en pyridafol dans tous les milieux environnementaux en	Non : Le modèle AOPWIN™ (v1.92) prévoit une demi-vie < 1 jour dans l'atmosphère, d'après la réaction du radical hydroxyle pendant 12 heures de lumière solaire. Le transport atmosphérique à grande distance est peu probable d'après les propriétés du produit de transformation. Le pyridafol devrait avoir une faible volatilité dans des conditions naturelles, d'après sa pression de vapeur, et être non volatil à partir de l'eau et du sol humide, d'après la constante

Critère de la voie 1 de la PGST	Valeur du critère de la voie 1 de la PGST	Critères d'effet pour le pyridate	Critères d'effet pour le pyridafol
		présence d'eau. Le pyridate qui ne se transforme pas en pyridafol devrait avoir une faible volatilité dans des conditions naturelles, d'après sa pression de vapeur, et être non volatil à partir de l'eau ou du sol humide, d'après la constante de la loi d'Henry.	de la loi d'Henry.
Bioaccumulation ⁴	$\text{Log } K_{oe} \geq 5$	Non : 4,01	Non : 1,68 (pH 5), 0,52 (pH 7), -1,25 (pH 9)
	$\text{FBC} \geq 5\ 000$	Non : FBC _k = 138 (poisson entier; valeur combinée pour le pyridate et ses produits de transformation) FBC _{EE} = 129 (poisson entier; valeur combinée pour le pyridate et ses produits de transformation)	
	$\text{FBA} \geq 5\ 000$	Non disponible	
Le produit est-il une substance de la voie 1 (répond-il aux quatre critères)?		Non. Le produit ne répond pas aux quatre critères définissant les substances de la voie 1.	Non. Le produit ne répond pas aux quatre critères définissant les substances de la voie 1.

¹ Aux fins de l'évaluation initiale en fonction des critères de la PGST, tous les pesticides seront considérés comme toxiques selon la LCPE ou équivalents à toxiques. S'il y a lieu, l'évaluation des critères de toxicité définis par la Loi peut être approfondie (si la substance répond à tous les autres critères).

² Aux termes de la politique, une substance est jugée « principalement anthropique » si, de l'avis des experts, sa concentration dans l'environnement est largement due à des activités humaines entraînant l'utilisation ou le rejet d'une certaine quantité de la substance, plutôt qu'à des sources naturelles.

³ Le pesticide et/ou les produits de transformation sont considérés comme persistants lorsque le critère est rempli dans un milieu quelconque.

⁴ Les facteurs de bioaccumulation (FBA) sont préférables aux facteurs de bioconcentration (FBC). En l'absence de valeurs FBA ou FBC, on peut utiliser le coefficient de partage octanol-eau ($\text{log } K_{oe}$).

Tableau 25 Liste des utilisations appuyées

Plage des doses d'application du principe actif	Toutes les cultures hôtes et tous les sites d'utilisation : 450 à 900 g p.a./ha. Des doses plus élevées sont recommandées en cas d'infestations de mauvaises herbes denses et/ou mures.
Plage des doses d'application du produit	Herbicide Tough 600 EC : 0,75-1,5 L produit/ha
Adjuvant	S.O.
Allégations d'efficacité	Mauvaises herbes réprimées : chénopode blanc, amarante rugueuse, kochia à balais, moutarde des champs (toutes à une dose de 900 g p.a./ha) Mauvaises herbes supprimées : morelle noire (450 g p.a./ha); amarante à racine rouge (900 g p.a./ha).
Cultures hôtes, sites et moment d'utilisation	Présemis et/ou prélevée (sur les cultures; postlevée sur les mauvaises herbes), en pulvérisation foliaire généralisée, sur le maïs (de grande culture et sucré), les pois chiches, les lentilles, les pois de grande culture, le canola et la menthe; En postlevée sur les cultures et les mauvaises herbes, sous forme de

	pulvérisation foliaire généralisée sur le maïs (de grande culture et sucré), les pois chiches et la menthe.
Méthode d'application	Appliquer dans au moins 100 L d'eau/ha en utilisant un équipement d'application terrestre. Lorsqu'on cible des populations denses de mauvaises herbes et/ou des mauvaises herbes plus grosses, utiliser des volumes de pulvérisation plus élevés.
Applications séquentielles	Pour toutes les cultures, sauf la menthe (2 applications au total; jusqu'à un maximum de 900 g p.a./ha par année), pourvu que les applications soient effectuées à au moins 10 à 14 jours d'intervalle.
Restrictions relatives aux cultures de rotation	Aucune culture n'est expressément citée. « L'herbicide Tough 600 EC offre un mécanisme de lutte par contact pour les espèces sensibles et n'a aucune activité herbicide résiduelle. Les cultures employées en rotation après l'utilisation de l'herbicide Tough 600 EC ne devraient pas subir d'effet nocif. »

Annexe II Renseignements supplémentaires sur les limites maximales de résidus : conjoncture internationale et incidences commerciales

Les seuils de tolérance américains établis pour le pyridate sont énumérés dans la partie 180.462 du titre 40 de l'[Electronic Code of Federal Regulations](#). Actuellement, aucune LMR du Codex¹⁰ concernant le pyridate pouvant être présent sur ou dans quelque denrée que ce soit ne figure sur le site Web de l'[Index des pesticides](#) du Codex Alimentarius.

Tableau 1 Comparaison entre les LMR canadiennes et les seuils de tolérance adoptés aux États-Unis

Denrée	Seuils de tolérance des États-Unis (ppm)	LMR du Canada (ppm)
Lentilles sèches	Aucun	0,4
Menthe poivrée, feuilles	0,2	
Menthe à épis, feuilles	0,2	
Sous-produits de viande de bovin, de chèvre, de cheval et de mouton	Aucun ¹	0,2
Sous-groupe de culture 20A (colza)	Aucun	0,05
Pois chiches secs	0,1	
Pois de grande culture secs, pois cajans secs	Aucun	
Œufs	Aucun ¹	
Graisse de bovin, de chèvre, de porc, de cheval, de volaille et de mouton	Aucun ¹	
Maïs de grande culture	0,03	
Sous-produits de la viande de porc et de volaille	Aucun ¹	
Viande de bovin, de chèvre, de porc, de cheval, de volaille et de mouton	Aucun ¹	
Lait	Aucun ¹	
Épis épluchés de maïs sucré	Aucun	

¹ Aux États-Unis, comme on ne s'attend pas à trouver des résidus quantifiables dans les matrices animales, il n'y a pas de seuil de tolérance pour la viande, le lait et les œufs (paragraphe 180,6(a)3, titre 40 du CFR).

¹⁰ La Commission du Codex Alimentarius est un organisme international sous l'égide des Nations Unies qui fixe des normes alimentaires internationales, notamment des LMR.

Références

A. Liste des études et des renseignements présentés par le titulaire

Numéro Référence
de document
de l'ARLA

1.0 Caractéristiques chimiques

2909750	2015, Process Description - Pyridate (Plant), DACO: 2.11.1,2.11.2,2.11.3 CBI
2909751	2015, Process Description - Pyridate (Lab), DACO: 2.11.1,2.11.2,2.11.3 CBI
2909752	2012, Manufacturing Process, DACO: 2.11.1,2.11.2,2.11.3 CBI
2909757	2011, Validation of Methods of Analysis for the Determination of Pyridate, Isomers, Process Related Impurities and By-products in Pyridate Technical Grade Active Ingredient, DACO: 2.11.4,2.13.1 CBI
2909758	2012, Further Validation of Method OZ10020A to Include Two Additional Process Related By-Products in Pyridate Technical Grade Active Ingredient, DACO: 2.11.4,2.13.1 CBI
2909759	2012, Validation of Method OZ10020A for the Analysis of Process Related By-products in Pyridate Technical Grade Active Ingredient using a Pyridate Surrogate Standard, DACO: 2.11.4,2.13.1 CBI
2909760	2011, Analysis of Technical Pyridate Impurity Profile by LC-MS - Confirmation of Synthetic Impurity Standards and Elucidation of Proposed Impurity Structures, DACO: 2.11.4 CBI
2909763	2015, Analytical Profile of Five Batches of Pyridate Technical Grade Active Ingredient - Produced at [PRIVACY INFO REMOVED], DACO: 2.13.2,2.13.3 CBI
2909766	1988, Color and Appearance of Technical Pyridate, DACO: 2.14.1
2909767	1988, Physical State of Technical Pyridate, DACO: 2.14.2
2909768	1988, Odor of Technical Pyridate, DACO: 2.14.3
2909769	1996, Pyridate: Determination of Physico-Chemical Properties of the Purified Active Substance (Melting and Boiling Points, Ultra-violet/visible, Infra-red, Nuclear Magnetic Resonance and Mass Spectra), DACO: 2.14.12,2.14.4,2.14.5
2909770	1998, Report on Density of Solids, DACO: 2.14.6
2909771	1988, Specific Gravity of Technical Pyridate, DACO: 2.14.6
2909772	1995, Relative Density of Pure Pyridate, DACO: 2.14.6
2909775	1996, Solubility of Pyridate in Water Including Effect on pH, DACO: 2.14.7
2909777	2011, Technical Pyridate Solubility in Organic Solvents, DACO: 2.14.8
2909778	1988, Volatility Assessment of Pyridate and its Major Degradation Product CL-9673, DACO: 2.14.9
2909784	1982, Evaluation of the Partition Coefficient of Pyridate in the System N-Octanol/Water, DACO: 2.14.11
2909785	1996, Pyridate - Determination of ¹ H-NMR-Spectrum, DACO: 2.13.2
2909786	1988, Stability of Technical Pyridate, DACO: 2.14.13
2909787	2018, Request for Waiver for the Requirement of Stability to Metals for Pyridate Technical, DACO: 2.14.13
2909790	2011, Pyridate - Annex I Renewal - Doc J Technical Equivalence, DACO: 2.16 CBI
2909791	2015, Evaluation Report on the Equivalence of Technical Material for the Active Substance Pyridate, DACO: 2.16 CBI
3079983	2020, Establishing Certified Limits for Pyridate Technical, DACO: 2.12.1 CBI
3079984	2019, Analytical Profile of Five Batches of Pyridate Technical Grade Active Ingredient - Produced at [PRIVACY INFO REMOVED], DACO: 2.13.2,2.13.3 CBI
3079985	2019, Amendment to Report: Analytical Profile of Five Batches of Pyridate Technical Grade Active Ingredient - Produced at [PRIVACY INFO REMOVED], DACO: 2.13.2,2.13.3 CBI
2910037	2018, Product Chemistry DACO 3.1.1-3.1.4, 3.5.4, 3.5.5 and 3.5.15 for Tough 600 EC Herbicide, DACO: 3.1.1,3.1.2,3.1.3,3.1.4,3.5.15,3.5.4,3.5.5

- 2910041 1994, Description of Beginning Materials and Manufacturing Process of Tough 5 EC, DACO: 3.2.1,3.2.2 CBI
- 2910044 2013, Validation of the Analytical Method used to determine Pyridate within BCP258H an Emulsifiable Concentrate (EC) Formulation, DACO: 3.4.1
- 2910045 1997, Report on Physico-Chemical Properties, DACO: 3.5.1,3.5.2,3.5.7
- 2910046 2015, Storage Stability Study for 2 Years at ambient (average warehouse) conditions with specified Physical-Chemical data for BCP258H an Emulsifiable Concentrate (EC) Formulation, DACO: 3.5.10
- 2910047 2018, Waiver for the Requirement of a Miscibility Study for Tough 600 EC Herbicide, DACO: 3.5.13
- 2910048 1997, Corrosion Characteristics, DACO: 3.5.14
- 2910049 1994, Physical and Chemical Characteristics of Tough 5 EC, DACO: 3.5.11,3.5.12,3.5.14,3.5.2,3.5.6,3.5.8,3.5.9
- 2910050 1997, Physico-chemical Properties, DACO: 3.5.3
- 2910051 2012, Accelerated Storage Stability Study for 14 days at 54C with specified Physical-chemical data for BCP258H an Emulsifiable Concentrate (EC) Formulation, DACO: 3.5.10,3.5.11,3.5.12,3.5.6,3.5.7,3.5.8,3.5.9

2.0 Santé humaine et animale

- 2909793 1996, Pyridate TC (in corn oil): Assessment of Acute Oral Toxicity in the Rat, DACO: 4.2.1
- 2909794 1996, Pyridate TC (in PEG 200): Assessment of Acute Oral Toxicity in the Rat, DACO: 4.2.1
- 2909795 1987, Acute Oral Toxicity Study with CL 9673 (Phenolform) in Rats, DACO: 4.2.1
- 2909796 1990, Acute Oral Toxicity Study with CL-9673-*N*-Glucosid in Rats, DACO: 4.2.1
- 2909797 1994, Dose Toleration Study with Pyridate Technical in the Rat, DACO: 4.2.1
- 2909799 1987, Acute Oral Toxicity Study with Pyridate Technical in Mice, DACO: 4.2.1
- 2909800 1988, Acute Oral Toxicity Study with Pyridate Technical in Rats, DACO: 4.2.1
- 2909801 1996, Pyridate TC (in 1% CMC): Assessment of Acute Oral Toxicity in the Rat, DACO: 4.2.1
- 2909805 1995, Primary Eye Irritation Study in Albino Rabbits with Pyridate Technical, DACO: 4.2.4
- 2909807 1995, Primary Dermal Irritation Study in Albino Rabbits with Pyridate Technical, DACO: 4.2.5
- 2909809 1988, Determination of Skin Irritation and Capacity of Allergenic Sensitization by the Open Epicutaneous Test on Guinea Pigs (OET) with Pyridate Tech., DACO: 4.2.6
- 2909810 1991, Pyridate Tech: Buehler Delayed Contact Hypersensitivity Study in the Guinea Pig, DACO: 4.2.6
- 2909813 1991, Pyridate Technical: Toxicity Study by Dietary Administration to CD Rats for 13 Weeks, DACO: 4.3.1
- 2909815 1986, 1-2 Week Dog Oral Range-finding Toxicity Study, DACO: 4.3.2
- 2909817 1989, Chronic Toxicity Study in Dogs with Pyridate Technical, DACO: 4.3.2
- 2909820 1990, Pyridate Technical: Toxicity Study by Oral (Capsule) Administration to Beagle Dogs for 13 Weeks, DACO: 4.3.2
- 2909821 1980, Subacute (4-week) Oral Toxicity Study with Pyridate in Mice, DACO: 4.3.3
- 2909822 1979, Subacute (4-Week) Oral Toxicity Study with Pyridate in Rats, DACO: 4.3.3
- 2909830 1991, Oncogenicity Study of Pyridate Administered by Dosed Feed to B6C3F1 Mice, DACO: 4.4.3
- 2909834 1987, Developmental Toxicity (Embryo/Fetal Toxicity and Teratogenic Potential) Study of Pyridate Technical Administered as the Neat Test Substance Orally via Stomach Tube to New Zealand White Rabbits, DACO: 4.5.3
- 2909835 1992, Embryotoxicity Study (Including Teratogenicity) with Pyridate Technical in the Rabbit, DACO: 4.5.3
- 2909839 1986, Mutagenicity Evaluation of Pyridate Technical in the Reverse Mutation Assay with *E. coli* strain WP2uvrA, DACO: 4.5.4
- 2909840 1986, Mutagenicity Evaluation of Pyridate Technical in the Ames Salmonella/Microsome Reverse Mutation Assay, DACO: 4.5.4
- 2909841 1986, Pyridate Technical - Mutagenicity Evaluation in the Rec Assay with *Bacillus Subtilis*, DACO: 4.5.4
- 2909842 1987, Mutagenicity Test on CL 9673, Batch No. 2560714 in the Ames *Salmonella*/Microsome Reverse Mutation Assay, DACO: 4.5.4
- 2909844 1987, Clastogenic Evaluation of Pyridate Technical in an In Vitro Cytogenetic Assay Measuring Chromosome Aberration Frequencies in Chinese Hamster Ovary (CHO) Cells, DACO: 4.5.6

- 2909846 1986, Clastogenic Evaluation of Pyridate Technical in the In Vivo Mouse Micronucleus Assay, DACO: 4.5.7
- 2909848 1988, In Vivo - In Vitro Rat Hepatocyte Unscheduled DNA Synthesis Assay, DACO: 4.5.8
- 2909850 1997, Proposed Metabolic Pathways of Thiocarbonic acid *S*-octyl ester, a Hydrolysis Product of Pyridate, in Mammalians, DACO: 4.5.9
- 2909851 1997, [14C]-Pyridate and [14C]-SAN 1367H: Comparative Absorption, Distribution and Excretion Studies in the Rat after Intravenous Administration, DACO: 4.5.9
- 2909852 1997, SAN 1367 H: [14C]-SAN 1367 H AI - [14C]-Pyridate AI Comparative Rat Metabolism Study, DACO: 4.5.9
- 2909853 1990, The Absorption, Distribution and Metabolism of [14C]-Pyridate in the Rat (Additional Study), DACO: 4.5.9
- 2909854 1988, The Disposition of [14C]-Pyridate in the Dog Following Oral Administration, DACO: 4.5.9
- 2909855 1986, The Absorption, Distribution, Metabolism and Excretion of [14C]-Pyridate in the Rat, DACO: 4.5.9
- 2909856 1997, [14C]-Pyridate and [14C]-SAN 1367H: Comparative Absorption, Distribution and Excretion Studies in the Rat after Oral Administration, DACO: 4.5.9
- 2909857 1997, [14C]-Pyridate and [14C]-SAN 1367H: Comparative Absorption, Distribution and Excretion Studies in the Rat after Oral Administration, DACO: 4.5.9
- 2909858 1997, [14C]-Pyridate and [14C]-SAN 1367H: Comparative Absorption, Distribution and Excretion Studies in the Rat after Oral Administration, DACO: 4.5.9
- 2909859 1992, CL9673-*N*-glucoside: Absorption, Distribution, Metabolism and Excretion after Single Oral Administration to Rats, DACO: 4.5.9
- 2909860 2016, Pyridate: Acute Single-Dose Oral Gavage Neurotoxicity Screening Study in Rats, DACO: 4.5.12
- 2909861 2016, Pyridate: Request for Waiver of Subchronic Neurotoxicity Study, DACO: 4.5.13
- 2997558 1987, 90 day oral subchronic toxicity study with a 28 day recovery period of pyridate technical, DACO: 4.3.1
- 2997559 2013, Pyridate Historical Control Data for Mouse Liver Tumours, DACO: 4.4.3
- 2997561 2012, Mutagenicity Study of Pyridate Technical in the Salmonella Typhimurium Reverse Mutation Assay (In Vitro), DACO: 4.5.4
- 2997562 2015, Pyridate Neurotoxicity, DACO: 4.5.14
- 2997563 2019, Request for waiver from the requirement of a Developmental Neurotoxicity Study for Pyridate Technical, DACO: 4.5.14
- 2997564 1997, Examination of sciatic nerves from the three studies with pyridate technical, DACO: 4.8
- 2997565 1989, Effects of pyridate technical on the rats spontaneous electroencephalogram, DACO: 4.8
- 2997566 1989, General pharmacology of pyridate technical, DACO: 4.8
- 2997567 2019, Certificate of Analysis, DACO: 4.8
- 2997568 2010, Pyridate and neurotoxicity in dogs, DACO: 4.8
- 2997569 2012, Pyridate and neurotoxicity, DACO: 4.8
- 2997570 1987, 90 day dog oral subchronic toxicity study, DACO: 4.3.2
- 2997571 1980, Sub-acute oral toxicity study with pyridate in Wistar and Sprague Dawley rats, DACO: 4.3.3
- 3038533 1984, Acute Oral Toxicity (LD50) Study with Pyridate, Techn. in Rats, DACO: 4.2.1
- 3038534 1984, Acute Dermal Toxicity (LD50) Study with Pyridate, Techn in Rabbits, DACO: 4.2.2
- 3038535 1989, 4-Hour Aerosol Inhalation Toxicity Study (LC50) with Pyridate, Techn. in Rats, DACO: 4.2.3
- 3038536 1976, Irritant Effects of CL 11.344 on Rabbit Eye Mucosa, DACO: 4.2.4
- 3038537 1976, Irritant Effects on CL 11.344 on Rabbit Skin, DACO: 4.2.5
- 3038540 1978, CL 11.344: 3-Months Feeding Study in Dogs Oral Application, DACO: 4.3.2
- 3038541 1982, 12 Months Oral (Feeding) Toxicity Study with Technical Pyridate in Beagle Dogs, DACO: 4.3.2
- 3038542 1983, Maximum Tolerated Dose of Pyridate in Dogs, DACO: 4.3.2
- 3038543 1988, Pyridate 3 Week Dermal Toxicity Study in Rats, DACO: 4.3.5
- 3038544 1983, Two-Year Feeding Study with Pyridate in Rats, DACO: 4.4.1
- 3038545 1983, Two-Year Feeding Study with Pyridate in Rats, DACO: 4.4.1
- 3038546 1990, Lifespan Oral Carcinogenicity Study of Pyridate in Rats, DACO: 4.4.2
- 3038547 1990, Life-Span (104 wk) Oral Carcinogenicity Study with Pyridate in Mice, DACO: 4.4.3
- 3038548 1983, Pyridate Technical - 80 Week Feeding Study in Mice, DACO: 4.4.3
- 3038549 1982, Multigeneration Study with Pyridate in Rats, DACO: 4.5.1
- 3038550 1986, Embryotoxicity (Including Teratogenicity) Study with Pyridate Technical in the Rat, DACO: 4.5.2
- 3038551 1985, Embryotoxicity (Including Teratogenicity) Study with Pyridate Technical in the Rabbit, DACO: 4.5.3

-
- 3038552 1978, Ames Metabolic Activation Test to Assess the Potential Mutagenic Effect of CL 11.344, DACO: 4.5.4
- 3038553 1978, CL 11344 Cell Transformation Test, DACO: 4.5.4
- 3038554 1981, Evaluation of Pyridate in the Primary Rat Hepatocyte Unscheduled DNA Synthesis Assay, DACO: 4.5.5
- 3038555 1978, Micronucleus Test on CL 11.344, DACO: 4.5.7
- 3038556 1980, Mutagenicity Evaluation of Pyridate in the Test for Loss of X or Y Chromosomes in *Drosophila melanogaster*, DACO: 4.5.8
- 3038557 1980, Mutagenicity Evaluation of Pyridate in the Somatic Cell Mutation Assay, DACO: 4.5.8
- 2910053 1994, Acute Oral Toxicity Study with Lentagran 600 EC (Tough 5EC) in Rats, DACO: 4.6.1
- 2910054 1994, Acute Dermal Toxicity Study with Lentagran 600 EC (Tough 5 EC) in Rats, DACO: 4.6.2
- 2910055 1994, 4-Hour, Acute Inhalation Toxicity Study with Lentagran 600 EC (Tough 5 EC) in Rats, DACO: 4.6.3
- 2910056 1994, Acute Eye Irritation/Corrosion Study with Lentagran 600 EC (Tough 5 EC) in the Rabbit, DACO: 4.6.4
- 2910057 1994, Primary Skin Irritation/Corrosion Study with Lentagran 600 EC (Tough 5 EC) in the Rabbit (4-Hour Semi-Occlusive Application), DACO: 4.6.5
- 2910058 1994, Contact Hypersensitivity to Lentagran 600 EC (Tough 5 EC) in Albino Guinea Pigs Maximization-Test, DACO: 4.6.6
- 19131092009, Agricultural Handler Exposure Scenario Monograph: Open Cab Groundboom Application of Liquid Sprays, Report Number AHE1004, DACO: 5.3,5.4
- 29100642014, Dermal Absorption of [¹⁴C]-pyridate, formulated as pyridate 600 g/L EC, by male Sprague-Dawley Rats, DACO: 5.8
- 29100652014, In-Vitro Human Skin Penetration of [¹⁴C]-Pyridate, Formulated as [Pyridate 600 g/L EC], DACO: 5.8
- 29100662014, In-Vitro Rat Skin Penetration of [¹⁴C]-Pyridate, Formulated as [Pyridate 600 g/L EC], DACO: 5.8
- 31396912014, Dermal absorption of [¹⁴C]-pyridate, formulated as pyridate 600 g/L EC, by male Sprague-Dawley rats, DACO: 5.8 CBI
- 31396922014, Dermal absorption of [¹⁴C]-pyridate, formulated as pyridate 600 g/L EC, by male Sprague-Dawley rats, DACO: 5.8 CBI
- 1200352 Residues – Summaries, DACO: 7.1
- 1200360 1983, Residues of Pyridate & Its Main Metabolites CL 9673 and Conjugated CL 9673 in Lentagran WP and Lentagran EC Treated Corn, DACO: 7.4.2
- 1200372 1983, Residues of Pyridate & Its Main Metabolites CL 9673 and Conjugated CL 9673 in Lentagran WP and Lentagran EC Treated Corn, DACO: 7.4.6
- 1200373 1984, Study on Uptake of CL 9673 from Soil by Succeeding Crops. Residue analysis of CL 9673 in Soil and in Rape, Turnip & Ray Grass Succeeding Lentagran WP Treated Corn, DACO: 7.4.3
- 1208305 1987, Residues of Pyridate and Its Main Metabolites, Free CL 9673 and Hydrolyzable CL 9673 in Sweet Corn Treated with 2 and 4 kg Pyridate 45 WP/ha and with 2 kg Pyridate 45 WP/ha Plus Atrazine 90 WP and Cyanazine (480 g/L), Respectively, DACO: 7.4.1, 7.4.2
- 1208872 1986, Residues of Pyridate and Its Main Metabolites, Free CL 9673 and Hydrolyzable CL 9673 in Corn Treated with 2 and 4 kg Pyridate 45 WP/ha and with 2 kg Pyridate 45 WP/ha Plus Atrazine 90 WP and Cyanazine (480 g/L), DACO: 7.4.1, 7.4.2
- 1211051 Summaries: Food, Feed and Tobacco Residue Studies. Tables 1-11 Residues of Lentagran: Austria, France, England, DACO: 7.1,7.4.2
- 1213932 1987, Residues of Pyridate and Its Main Metabolites Free CL 9673 and Hydrolyzable CL 9673 Conjugates in Field Corn Treated with 2,0 & 4,0 kg Pyridate 45WP/ha, DACO: 7.4.2
- 1213938 1987, Residues of Pyridate and Its Main Metabolites...in Field Corn Treated with 2,0 & 4,0 kg Pyridate 45WP/ha (897), DACO: 7.4.6
- 1214446 1988, Plant Metabolism Study of 14C-Pyridate in Broccoli Pot Trial Under Combined Greenhouse & Outdoor Conditions, DACO 6.3
- 1214449 1988, Plant Metabolism Study of 14C-Pyridate in Corn Pot Trial Under Combined Greenhouse & Outdoor Conditions, DACO 6.3
- 1223052 1988, Storage Stability Studies on Residues of Pyridate and Its Main Metabolites CL-9673 and Hydrolyzable CL-9673 Conjugates in Wheat Grain and Whole Green Plants of Cabbage, Corn, Alfalfa and Rape, DACO 7.3
- 1223053 1988, Storage Stability Study on 14C-Pyridate and Metabolites in Peanuts, Corn, Broccoli and Alfalfa, DACO 7.3
-

- 2909863 2018, Metabolism/Toxicokinetic Studies Summary for Pyridate Technical, DACO: 6.1
- 2909864 1989, The Excretion of [14C]-Pyridate in the Laying Hen and Broiler Chicken, DACO: 6.2
- 2909865 1987, Distribution and Excretion of 14C-Pyridate After Repeated Oral Administration to Laying Hens, DACO: 6.2
- 2909866 1987, Distribution, Degradation and Excretion of 14C-Pyridate after Repeated Oral Administration to a Lactating Goat, DACO: 6.2
- 2909867 1989, The Disposition of [14C]-Pyridate in the Lactating Cow, DACO: 6.2
- 2909868 1984, Examination of Residues of 14C-Pyridate and the main Metabolite 14C-CL 9673 in Spring Barley and Maize in a Greenhouse Pot Trial, DACO: 6.3
- 2909869 1988, Plant Metabolism Study of 14C-Pyridate in Peanut Pot Trial under Combined Greenhouse and Outdoor Conditions, DACO: 6.3
- 2909870 1987, 14C-Pyridate: Corn Metabolism in a Model Study under Outdoor Conditions, DACO: 6.3
- 2909871 1984, Rice Metabolism Study of 14C-Pyridate in a Greenhouse Trial, DACO: 6.3
- 2909994 2018, Comprehensive Summary for Pyridate Technical and Tough 600 EC Herbicide, DACO: 12.7
- 2910036 2018, Comprehensive Summary for Pyridate Technical and Tough 600 EC Herbicide, DACO: 12.7
- 2910067 2018, Cross Reference for the Requirement of Metabolism Data for Tough 600 EC Herbicide, DACO: 6.1,6.2,6.3
- 2910068 2018, Food, Feed and Tobacco Residue Summary, DACO: 7.1
- 2910069 1992, Method of Analysis for Determination of Residues of Pyridate and its main metabolites CL-9673 and hydrolysable CL-9673 conjugates in plant materials, DACO: 7.2.1
- 2910071 2012, Validation of an Analytical Method for the Determination of Pyridate, Pyridafol (CL 9673) and CL 9673-hydrolysable Conjugates in Plant Material, DACO: 7.2.1,7.2.2,7.2.3B
- 2910072 2012, Development and Validation of a Monitoring Method of Pyridate Analysis in Six Different Matrices of Animal Origin (Eggs, Bovine Meat, Milk, Fat, Liver and Kidney), DACO: 7.2.2
- 2910073 2012, Independent Laboratory Validation of an Analytical Method for the Determination of Residues of Pyridate and Pyridafol (CL 9673) in Food of Animal Origin, DACO: 7.2.3A
- 2910074 2014, Independent Laboratory Validation (ILV) of an Analytical Method for the Determination of CL9673-O-glucoside in Different Matrices of Animal Origin, DACO: 7.2.3A
- 2910075 2012, Independent Laboratory Validation (ILV) of an Analytical Method for the Determination of Pyridate, Pyridafol (CL 9673) and CL 9673-hydrolysable Conjugates in Plant Material, DACO: 7.2.3A
- 2910076 2002, Stability of Residues of Pyridate (SAN 319) in Deep Freeze Stored Analytical Specimens of Milk and Animal Tissues (Muscle, Fat, Liver, Kidney), DACO: 7.3
- 2910077 1996, Storage stability study on residues of Pyridate in whole plants of maize, rape, field pea and green plant of onion under deep freeze conditions, DACO: 7.3
- 2910081 2018, Magnitude and Decline of Pyridate and Metabolite Residues on Canola Following Application of Pyridate 600 EC, DACO: 7.4.1,7.4.2
- 2910086 2018, Magnitude and Decline of Pyridate and Metabolite Residues on Chickpea Following Application of Pyridate 600 EC, DACO: 7.4.1,7.4.2
- 2910088 1996, Pyridate: Magnitude of the Residue on Garbanzo Beans, DACO: 7.4.1
- 2910090 1994, Residues of Pyridate and its main metabolites free CL-9673 and hydrolysable CL-9673 conjugates in field pea treated with 2.0 kg Lentagran WP/ha, DACO: 7.4.1
- 2910092 1990, Residues of Pyridate and its main metabolites free CL 9673 and hydrolysable Cl 9673 conjugates in field pea treated with 2.0 kg Lentagran WP/ha, DACO: 7.4.1
- 2910093 2018, Magnitude and Decline of Pyridate and Metabolite Residues on Lentil Following Application of Pyridate 600 EC, DACO: 7.4.1,7.4.2
- 2910094 2018, Rationale to Support Crop Groupings, Application Timings and Pre-Harvest Intervals, DACO: 7.4.1
- 2910102 1996, Pyridate: Magnitude of the Residue on Mint, DACO: 7.3,7.4.1,7.4.5
- 2910103 1996, Pyridate: Magnitude of the Residue on Pea (succulent), DACO: 7.3,7.4.1
- 2910104 1985, Confined Accumulation Studies on Rotational Crops with 14C-pyridate, DACO: 7.4.3
- 1200374 1985, Confined Accumulation Studies on Rotational Crops with 14C-pyridate, DACO: 7.4.2
- 2910105 1998, Study on Processed Food (Corn-oil, Peanut oil) from 14C-Pyridate Metabolism Studies in Peanuts and Corn, DACO: 7.4.5
- 2910106 1989, Analysis of Corn RAC and Processed Fractions for CL9673, DACO: 7.4.5
- 2910107 1989, Feeding Study in the Lactating Cow, DACO: 7.5
- 2910108 1989, Feeding Study in the Laying Hen, DACO: 7.5
- 3100304 2020, Discussion of the Freezer Storage Stability of Pyridate and its Metabolites Supporting the Plant Metabolism Studies, DACO: 6.3

- 31051571995, Validation of an Analytical Method for Determination of Residues of Pyridate and its Main Metabolite CL-9673 in Foods of Animal Origin, DACO: 7.2.3A
- 31051582020, Discussion of the Freezer Storage Stability of Pyridate and its Metabolites Supporting the Plant Residue Studies, DACO: 7.3
- 31051591997, Crop Residue Study Including Adjuvant Bridging with SAN-319H 450 EC 361 LZ on Sweet Corn, DACO: 7.2.1,7.3,7.4.1,7.4.2
- 31051602020, Request for waiver from the requirement of a Residue Study in Zone 7 for Sweet Corn with Tough 600 EC, DACO: 7.4.1
- 31051612020, Request for waiver from the requirement of a Confined Crop Rotation Residue Study with Replanting Dates of 60-270 and 270-365 days with Tough 600 EC, DACO: 7.4.3

3.0 Environnement

- 29098752011, Pyridate and CL-9673: Determination of Residues of Pyridate and the metabolite CL-9673 in Soil - Method Validation, DACO: 8.2.2.1
- 29098762016, Independent Laboratory Validation of Belchim Method OZ/10/012 - Pyridate and CL-9673: Determination of Residues of Pyridate and the Metabolite CL-9673 in Soil, DACO: 8.2.2.1
- 29098782007, Validation of the Analytical Method CL9673/Water/SJ/07/1 for the Analysis of CL 9673 in Water, DACO: 8.2.2.3
- 30385602018, Independent Laboratory Validation of Belchim Method OZ/10/012 - Pyridate and CL-9673: Determination of Residues of Pyridate and the Metabolite CL-9673 in Soil, DACO: 8.2.2.1
- 30385612018, Independent Laboratory Validation for the Determination of Pyridate and Pyridafol in Surface and Ground Water, DACO: 8.2.2.3
- 29098801997, (14C)-SAN 1367 H: Hydrolytic Stability, DACO: 8.2.3.2
- 29098811997, Pyridate: Hydrolysis as a Function of pH, DACO: 8.2.3.2
- 29098821992, Photodegradation Study of 14C-Pyridate on Soil, DACO: 8.2.3.3.1
- 29098831990, Photodegradation Study of 14C-Pyridate on a Silty Loam Soil, DACO: 8.2.3.3.1
- 29098861992, Photodegradation Study of 14C-Pyridate in Water at pH 5, 7 and 9, DACO: 8.2.3.3.2
- 29098922016, Aerobic Transformation of Pyridate in One Soil, DACO: 8.2.3.4.2
- 29098951995, Metabolism and Degradation of 14C-Labelled Pyridate in Four Soils, DACO: 8.2.3.4.2
- 29098962002, Degradation of [Pyridazine-4,5-14C]- Labelled NOA 402989 in One Soil Incubated Under Aerobic Conditions, DACO: 8.2.3.4.2
- 29098981996, Pyridate: Rate of Degradation of 14C-CL-9869 in Three European Soils under Laboratory Conditions, DACO: 8.2.3.4.2
- 29098991992, 14C-Pyridate: Degradation and Metabolism in One Soil Incubated Under Anaerobic Conditions, DACO: 8.2.3.4.4
- 29099011997, Route and Rate of Degradation of 14C-Labelled SAN 1367 H AI in Water/Sediment Systems, DACO: 8.2.3.5.4
- 29099022012, [14C]-Pyridate: Degradation and Retention in Two Water-Sediment Systems, DACO: 8.2.3.5.4
- 29099032016, Anaerobic Transformation of Pyridate in Sediment/Water Systems, DACO: 8.2.3.5.6
- 29099062012, Pyridate: Estimate of Adsorption Coefficient (Koc) on Soil by HPLC (OECD 121), DACO: 8.2.4.2
- 29099082012, [14C]-CL-9673: Adsorption to and Desorption from Five Soils, DACO: 8.2.4.2
- 29099232011, Effects of pyridate technical (Acute Contact and Oral) on Honey Bees (*Apis mellifera* L.) in the Laboratory, DACO: 9.2.4.1,9.2.4.2
- 29099251997, A Semi-Field Evaluation of the Effects of Lentagran 600 EC (SAN 319H 600 EC) on the Honey Bee *Apis mellifera*, DACO: 9.2.4.3
- 29099262000, SAN 319 EC 600 (A 9921 A): A Laboratory Study to Evaluate the Effects on the Green Lacewing *Chrysoperla carnea* Steph. (Neuroptera, Chrysopidae), DACO: 9.2.5
- 29099291997, A Laboratory Study to Evaluate the Side-Effects of the Herbicide Lentagran 600 EC (SAN 319 H 600 EC) on the Predatory Mite *Typhlodromus pyri*, DACO: 9.2.5
- 29099302000, A-9921 A: Extended Toxicity Test with the Predacious Mite *Typhlodromus pyri* Scheuten (Acari: Phytoseiidae), DACO: 9.2.5
- 29099321996, A semi-field study to evaluate the side-effects of the herbicide Lentagran 600 EC (SAN 319 H 600 EC) on adult *Coccinella septempunctata*, DACO: 9.2.5
- 29099331997, Lentagran 600 EC (A-9921 A): Determination of Side-Effects on the Aphid Parasitoid, *Aphidius* spp. (Hymenoptera, Aphidiidae) Using an Extended Laboratory Test, DACO: 9.2.6

- 29099352000, Acute Toxicity of NOA 406847 Metabolite of SAN 319) to *Daphnia magna*, DACO: 9.3.2
- 29099372011, Pyridate Technical: A Study on the Acute Toxicity to *Daphnia magna*, DACO: 9.3.2
- 29099391991, 48-Hour Acute Toxicity of CL 9673 Technical to *Daphnia magna* (OECD-Immobilization Test), DACO: 9.3.2
- 29099401992, Influence of Pyridate Technical on the Reproduction of *Daphnia magna*, DACO: 9.3.3
- 29099411991, Influence of CL 9673 Technical on the Reproduction of *Daphnia magna*, DACO: 9.3.3
- 29099431995, CL-9673 Technical - Acute Toxicity to Mysids (*Mysidopsis bahia*) Under Flow-Through Conditions, DACO: 9.4.2
- 29099472000, Acute Toxicity Test of NOA 406847 (Metabolite of SAN 319) to Rainbow Trout (*Oncorhynchus mykiss*) Under Static Conditions, DACO: 9.5.2.1
- 29099481993, CL 9673 Technical: 96-Hour Acute Toxicity Study (LC50) in the Rainbow Trout under Flow-Through Conditions, DACO: 9.5.2.1
- 29099491991, Acute Flow-Through Toxicity of CL-9673 to Bluegill (*Lepomis macrochirus*), DACO: 9.5.2.2
- 29099542011, CL 9673: A Study on the Toxicity to Early-Life Stages of Rainbow Trout, DACO: 9.5.3.1
- 29099581986, An Acute Oral Toxicity Study with the Bobwhite, DACO: 9.6.2.1
- 29099631987, Pyridate Technical: A One-Generation Reproduction Study with the Bobwhite (*Colinus virginianus*), DACO: 9.6.3.1
- 29099651987, Pyridate Technical: A One-Generation Reproduction Study with the Mallard (*Anas platyrhynchos*), DACO: 9.6.3.2
- 29099662016, Pyridate: An Acute Oral Toxicity Study with the Zebra Finch, DACO: 9.6.2.3
- 29099692000, Toxicity of NOA 406847 (Metabolite of SAN 319) to Green Algae, DACO: 9.8.2
- 29099701991, Acute Toxicity of CL 9673 Technical to *Selenastrum capricornutum* (OECD - Algae Growth Inhibition Test), DACO: 9.8.2
- 29099712013, Toxicity of CL 9673 to *Anabaena flos-aquae* in an Algal Growth Inhibition Test (Revised Final Report No. 1 - 2nd Original), DACO: 9.8.2
- 29099722013, Toxicity of CL9673 to *Anabaena flos-aquae* in an Algal Growth Inhibition Test (Final Report - 2nd Original), DACO: 9.8.2
- 29099732013, Toxicity of CL9673 to *Anabaena flos-aquae* in an Algal Growth Inhibition Test (Expert Statement), DACO: 9.8.2
- 29099742017, Pyridate: A 96-Hour Toxicity Test with the Freshwater Diatom (*Navicula pelliculosa*), DACO: 9.8.2
- 29099781997, Growth inhibition test of SAN 1367 H tech. to blue algae (*Anabaena flos-aquae*) under static conditions, DACO: 9.8.2
- 29099792017, Pyridate: A 96-Hour Toxicity Test with the Marine Diatom (*Skeletonema costatum*), DACO: 9.8.3
- 29099802016, Pyridate 600 EC - Seedling Emergence Test, DACO: 9.8.4
- 29099812016, Pyridate 600 EC - Vegetative Vigor Test, DACO: 9.8.4
- 29099822001, A Toxicity Test to Determine the Effects of SAN 319 (A 9921 A) on Seedling Emergence of Six Species of Plants, DACO: 9.8.4
- 29099832001, A Toxicity Test to Determine the Effects of SAN 319 (A 9921 A) On Vegetative Vigor of Six Species of Plants, DACO: 9.8.4
- 29099861997, Acute Toxicity Test of SAN 1367 H tech. to the Duckweed *Lemna gibba* G3 under Static Conditions, DACO: 9.8.5
- 29099872001, Effects of SAN 1367 A (metabolite of SAN 319) on Reproduction and Growth of Earthworms *Eisenia fetida* in Artificial Soil, DACO: 9.8
- 29099882014, Effects of CL9673 (Pyridafol) on Reproduction and Growth of Earthworms *Eisenia fetida* in Artificial Soil with 5% Peat, DACO: 9.8
- 29101111992, Dissipation of Pyridate Residues from an Iowa Loam and an Illinois Sandy Loam Corn Field Treated with Tough 3.75 EC Herbicide, DACO: 8.3.2,8.3.2.2
- 29101121992, Dissipation of Pyridate Residues from a Wisconsin Silt Loam Cabbage Field Treated with Tough 3.75 EC Herbicide, DACO: 8.3.2,8.3.2.2
- 29101131992, Dissipation of Pyridate Residues from a California Sandy Loam Cabbage Field Treated with Tough 3.75 EC Herbicide, DACO: 8.3.2,8.3.2.2
- 29101202011, Terrestrial Soil Dissipation of Pyridate and its Metabolite CL-9673 after one Application of Lentagran 450 g/kg WP on Bare Soil in Northern France, 2010-2011, DACO: 8.3.2,8.3.2.3
- 29101211996, Residues of Pyridate and its Main Metabolites CL-9673 and CL-9673-O-methyl in Soil Treated with 2.5 kg Lentagran 45 WP/ha, DACO: 8.3.2,8.3.2.3

- 29101242001, Field Soil Dissipation and Mobility of Residues of SAN 1367 H and its O-Methyl Metabolite in Bare Soil and Cropped Soil Following Application of A-11897 A (SAN 1367 H 490 SC) in Northern Germany, DACO: 8.3.2,8.3.2.3
- 29101252011, Terrestrial Soil Dissipation of Pyridate and its Metabolite CL-9673 after one Application of Lantagan 450 g/kg on Bare Soil in Germany, 2010-2011, DACO: 8.3.2,8.3.2.3
- 30385952012, [14C]-CL-9673: Aqueous Photolysis and Quantum Yield Determination in Sterile Buffer Solutions, DACO: 8.6
- 30386052018, Pyridate - Toxicity to Honey Bee Larvae (*Apis mellifera* L.) after Repeated Exposure under In Vitro Laboratory Conditions, DACO: 9.2.4
- 30386062017, Pyridate - technical - Assessment of Effects on the Adult Honey Bee, *Apis mellifera* L., in a 10 Day Chronic Feeding Test under Laboratory Conditions, DACO: 9.2.4
- 30386152018, Pyridate: A 96-Hour Shell Deposition Test with the Eastern Oyster (*Crassostrea virginica*), DACO: 9.4.4
- 30386182018, Pyridate: A 96-Hour Flow-Through Acute Toxicity Test with the Rainbow Trout (*Oncorhynchus mykiss*), DACO: 9.5.2.1
- 30386231984, Accumulation and Elimination of 14C-Pyridate by Bluegill Sunfish in a Dynamic Flow-Through System, DACO: 9.5.6
- 30386292014, Toxicity of Pyridate technical to *Anabaena flos-aquae* in an Algal Growth Inhibition Test, DACO: 9.8.2
- 30386322014, Toxicity of BCP258H to *Anabaena flos-aquae* in an Algal Growth Inhibition Test, DACO: 9.8.2
- 30386342014, Toxicity of BCP 209H to *Pseudokirchneriella subcapitata* in an Algal Growth Inhibition Test, DACO: 9.8.2
- 30386352013, Toxicity of BCP258H to *Pseudokirchneriella subcapitata* in an Algal Growth Inhibition Test, DACO: 9.8.2
- 30386362014, Toxicity of BCP258H to *Pseudokirchneriella subcapitata* in an Algal Growth Inhibition Test, DACO: 9.8.2
- 30386412002, A Toxicity Test to Determine the Effects of A 8985 A on Seedling Emergence of Six Species of Plants, DACO: 9.8.4
- 30386422002, A Toxicity Test to Determine the Effects of A 8985 A on Vegetative Vigour of Six Species of Plants, DACO: 9.8.4
- 30386462013, Toxicity of BCP258H to the Aquatic Plant *Lemna gibba* in a Semi-Static Growth Inhibition Test, DACO: 9.8.5
- 30386482013, Toxicity of BCP 209H to the Aquatic Plant *Lemna gibba* in a Semi-Static Growth Inhibition Test, DACO: 9.9
- 30386552012, Toxicity of HHAC 062 to *Anabaena flos-aquae* in an Algal Growth Inhibition Test, DACO: 9.9
- 30386562012, Toxicity of 6-chloro-4-methoxy-3-phenylpyridazine (CL9869) to the Aquatic Plant *Lemna gibba* in a Semi-Static Growth Inhibition Test, DACO: 9.9
- 30386622013, Toxicity of BCP 209H to *Pseudokirchneriella subcapitata* in an Algal Growth Inhibition Test, DACO: 9.9
- 30386642012, Acute Toxicity of HHAC 062 to *Daphnia magna* in a Static 48-Hour Immobilisation Limit-Test, DACO: 9.9
- 31539012018, Pyridate: A 10-Day Toxicity Test with the Marine Amphipod (*Leptocheirus plumulosus*) Using Spiked Whole SED, DACO: 9.4.6

4.0 Valeur

- 29100272018, Summary of Value for Tough 600 EC Herbicide, DACO: 10.1, 10.2, 10.2.1, 10.2.2, 10.2.3, 10.2.3.1, 10.2.3.2(B), 10.2.3.3(B), 10.2.3.4(B), 10.2.4, 10.3, 10.3.1, 10.3.2, 10.3.2(A), 10.3.3, 10.4, 10.5, 10.5.1, 10.5.2, 10.5.3, 10.5.4
- 29100302018, Appendix 4: Trial Reports for Post-Emergent Efficacy Evaluations of Tough 600 EC Herbicide - Corn, DACO: 10.2.3.1, 10.2.3.3(B)
- 29100312018, Appendix 5: Trial Reports for Post-Emergent Crop Tolerance Evaluations of Tough 600 EC Herbicide - Corn, DACO: 10.2.3.1, 10.2.3.3(B)
- 29100322018, Appendix 6: Trial Reports for Post-Emergent Efficacy Evaluations of Tough 600 EC Herbicide - Chickpeas, DACO: 10.2.3.1, 10.2.3.3(B)

-
- 29100332018, Appendix 7: Trial Reports for Post-Emergent Crop Tolerance Evaluations of Tough 600 EC Herbicide - Chickpeas, DACO: 10.2.3.1, 10.2.3.3(B)
- 29100342018, Appendix 8: Trial Reports for Post-Emergent Efficacy Evaluations of Tough 600 EC Herbicide - Non-Crop Areas, DACO: 10.2.3.1, 10.2.3.3(B)
- 29100352018, Appendix 9: Trial Reports for Pre-Plant Crop Tolerance Evaluations of Tough 600 EC Herbicide - Canola, Corn, Soybean, Wheat, Chickpea, Field Pea and Lentil, DACO: 10.2.3.1, 10.2.3.3(B)
- 29987252019, Updated Efficacy Trials and Summary for Tough 600 EC Herbicide, DACO: 10.2.3.3(B)
- 29987272019, Updated Efficacy Trials and Summary for Tough 600 EC Herbicide, DACO: 10.2.3.3(B)
- 30744932020, Request for waiver from the requirement of studies to address damage of Tough 600 EC Herbicide to rotational crops, DACO: 10.3.3

B. Autres renseignements examinés

i) Renseignements publiés

1.0 Santé humaine et animale

- 3179297 Okubo T., Yokoyama Y., Kano K., Soya Y., Kano I., 2004, Estimation of estrogenic and antiestrogenic activities of selected pesticides by MCF-7 cell proliferation assay, Arch Environ Contam Toxicol. 2004. 46 (4):445-53., DACO: 4.8