



## Avis aux termes de l'article 12

## Renseignements supplémentaires requis pour respecter les modalités d'homologation conditionnelle

**Nom du produit : Fongicide de qualité technique pyriméthanil**

**Numéro d'homologation : 28010**

**N° de la demande : 2007-1408**

**N° de document de l'ARLA : 1579873**

Les renseignements énumérés ci-dessous doivent être produits durant la période de validité de l'homologation conditionnelle prenant fin le 31 décembre 2010 et présentés à l'Agence de réglementation de la lutte antiparasitaire **au plus tard le 1<sup>er</sup> septembre 2010** accompagnés des CODO précisés. Toutes les modalités d'homologation doivent être respectées; les dossiers incomplets ne seront pas acceptés.

### Partie 4 TOXICOLOGIE

---

**CODO : 4.1**

**Titre: Résumé - Profil toxicologique**

**Précisions :** Après évaluation du 2-amino-4,6-diméthylpyrimidine (AN7), l'ARLA a conclu qu'il présente une toxicité aiguë par voie orale modérée chez le rat (♂, ♀  $DL_{50} = 735$  mg/kg p.c.; CI : 575-939 mg/kg p.c.). Cependant, les conclusions de l'étude étaient limitées en raison de la réforme précoce d'animaux présentant des signes cliniques apparents de toxicité dès les premiers jours d'administration. La majorité des animaux n'ont pas été évalués durant la période d'observation de 14 jours. Par conséquent, il n'a pas été possible d'obtenir une meilleure estimation de la  $DL_{50}$ . Les signes cliniques ont disparu chez les animaux ayant survécu à la fin de l'étude, sans effets sur le poids corporel ni les résultats pathologiques macroscopiques, mais il n'a pas été possible de déterminer si la  $DL_{50}$  réelle d'AN7 est plus élevée en raison de l'incertitude qui entoure la survie des animaux moribonds. Aucune autre étude sur la toxicité aiguë ou subchronique n'a été soumise pour l'AN7, et les effets toxicologiques aigus et à court terme n'ont pas été bien identifiés (détermination d'une DSENO, comparaison des effets liés au traitement entre l'AN7 et le pyriméthanil). De plus, un effet critique s'est produit (sacrifice d'un animal moribond) parmi les animaux ayant reçu une dose de 800 à 1 600 mg/kg p.c. d'AN7 (soit moins que la dose limite recommandée par l'OCDE de 2 000 mg/kg p.c.). Ce résultat n'avait pas été observé dans les études sur la toxicité aiguë du pyriméthanil à des doses considérablement plus élevées (> 4 000 mg/kg p.c.).

Un nombre limité d'études toxicologiques ont été soumises pour la caractérisation du 2-amino-4,6-diméthylpyrimidine. En raison des limites de l'étude sur la toxicité aiguë par voie orale, il a été impossible de déterminer précisément la DL<sub>50</sub> chez le rat. Par conséquent, l'AN7 est considéré comme ayant une toxicité modérée par voie orale. L'AN7 ne s'est pas révélé mutagène dans le test de mutation inverse chez la bactérie. En revanche, aucune autre étude de génotoxicité n'a été soumise. Les données du REP soumises pour les composés de structure similaire ont été examinées en tant que renseignements complémentaires selon une démarche de poids de la preuve. On a remarqué des alertes structurelles concernant la cancérogénicité de l'AN7, mais celles-ci ne soulèvent pas de préoccupations supplémentaires, étant donné que la structure de la molécule est similaire à celle de la molécule d'origine et qu'il existe une marge importante entre les doses de référence du pyriméthanol et les effets toxiques principaux de la base de données, à condition que l'AN7 ne soit pas plus toxique que le pyriméthanol.

Étant donné l'incertitude qui entoure l'étude d'administration aiguë par voie orale, la sensibilité accrue des rats par rapport aux souris dans les études à moyen terme sur le pyriméthanol et l'incertitude concernant les effets toxicologiques de l'AN7 après exposition aiguë et à court terme, **une étude sur la toxicité par voie orale à court terme (90 jours) est requise**. La présentation ultérieure de ces données n'empêchera pas la demande de données toxicologiques supplémentaires pour l'AN7, et elle dépend des résultats de l'évaluation complète.